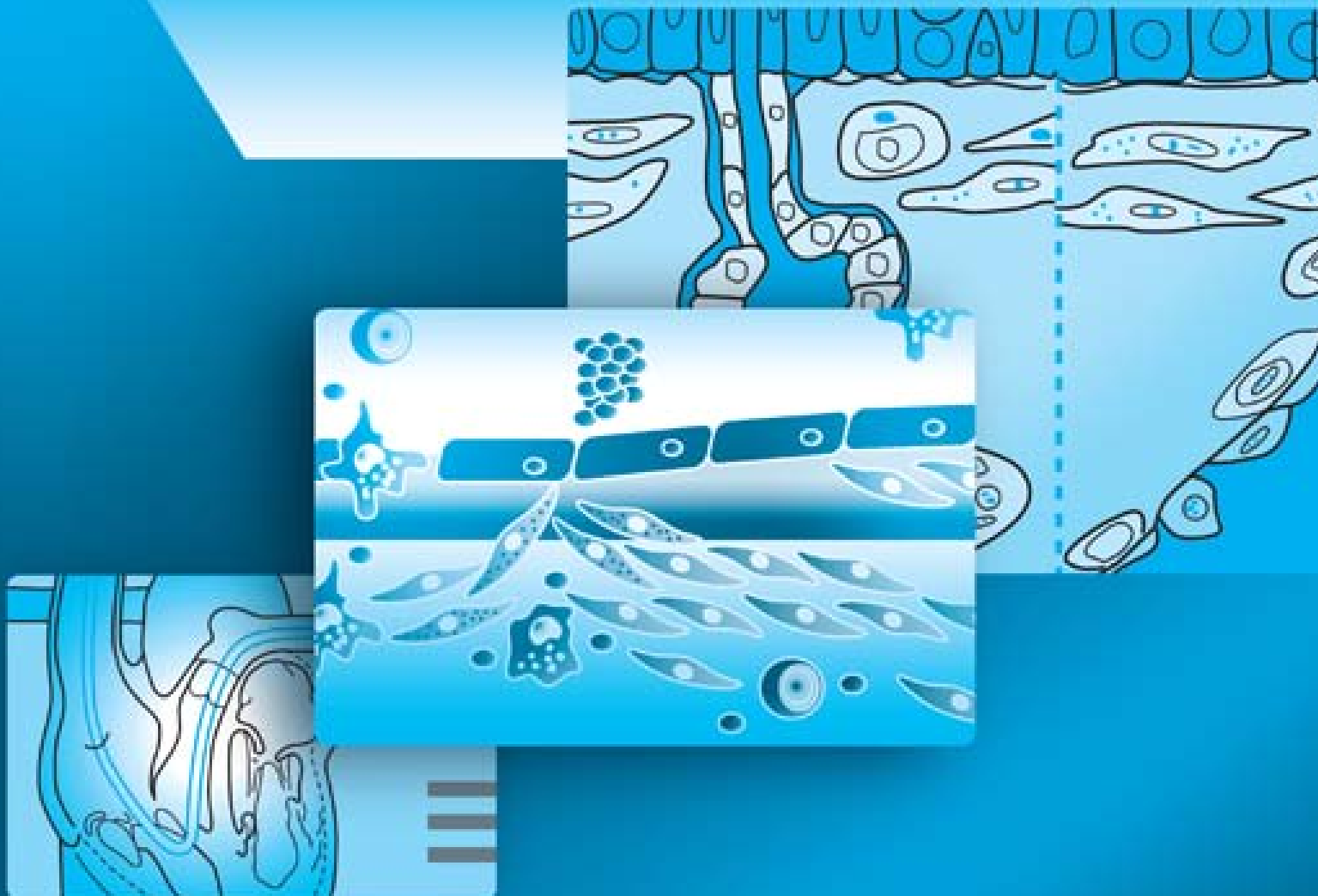


KONTUREK FIZJOLOGIA CZŁOWIEKA

Podręcznik dla studentów medycyny

redakcja Stanisław J. KONTUREK

WYDANIE II



KONTUREK
Fizjologia człowieka

"This page intentionally left blank"

KONTUREK

Fizjologia człowieka



Podręcznik dla studentów
medycyny

Redakcja
Stanisław J. Konturek

Wydanie II



ELSEVIER
Urban & Partner
Wrocław

Wszelkie prawa zastrzeżone, zwłaszcza prawo do przedruku i tłumaczenia na inne języki. Żadna z części tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawnictwa. Dotyczy to również sporządzania fotokopii, mikrofilmów oraz przenoszenia danych do systemów komputerowych.

© Copyright for the Polish edition by Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013

Dyrektor wydawnictwa: dr n. med. Andrzej Broniek

Redaktor naczelny: lek. med. Edyta Błażejewska

Redaktor prowadzący: Renata Wręczycka

Redaktor tekstu: Lidia Kwiecień

Redaktor-producent: Wiesława Jeleńska-Hombek

Ilustracje: Andrzej Moczydłowski

Skorowidz: lek. med. Natasza Błaszczyna

Projekt okładki: Andrzej Moczydłowski

ISBN 978-83-7609-673-5

Publikacja dostępna również w formacie elektronicznym:

ISBN 978-83-7609-751-0

Elsevier Urban & Partner, ul. Kościuszki 29
50-011 Wrocław, tel. 071/330 61 61, fax 071/330 61 60
biuro@elsevier.com

www.elsevier.pl

Łamanie i przygotowanie do druku: Anna Jońska
Druk i oprawa: Drukarnia LCL, Łódź

Przedmowa

Pięć lat po pierwszym wydaniu *Fizjologii człowieka* – podręcznika dla studentów medycyny – mam zaszczyt w imieniu współautorów i własnym przekazem w Państwa ręce drugie jego wydanie z zapewnieniem, że wiadomości tu zawarte są skróconym nieco, ale i uaktualnionym spojrzeniem na „starą” fizjologię, „królową” wszystkich nauk medycznych. Impulsem do stworzenia tego tomu było życzliwe przyjęcie przez PT Studentów pierwszego wydania tego podręcznika oraz tłumaczenia i opracowania *Atlasu fizjologii człowieka* Nettera, wydanych przez wydawnictwo Elsevier Urban & Partner, przygotowanych po części przez niemal tych samych naukowców, którzy w tej książce są autorami poszczególnych rozdziałów i którzy starali się, aby opracowania były spójne z *Atlasem*, cenionym przez wykładowców i studentów.

Biorąc do ręki ten podręcznik nie możemy odłożyć do lamusa pionierskiego dzieła *Fizjologia człowieka*, wydanego pod redakcją Napoleona Cybulskiego i Adolfa Becka w 1915 r., a unowocześnionego następnie przez A. Becka w 1924 r., czy zbiorowego autorstwa podręcznika *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii klinicznej*, wydanego pod red. W. Traczyka i A. Trzebskiego w 2001 r. nakładem PZWL. Pragnę wspomnieć również moje sześciotomowe opracowanie *Fizjologii człowieka*, wydawane nakładem księżnicy naszej Alma Mater Jagiellonica, które wciąż jeszcze poprawiam i uzupełniam, zgodnie z moją stałą i coraz bardziej docenianą przez wielu „klasycznych” fizjologów troską, której hołduję przez ponad pół wieku prowadzenia dydaktyki w Zakładzie Fizjologii Klinicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Wzorem amerykańskim, z którym zapoznałem się przebywając w 1965 r. jako stypendysta NIH w Department of Physiology, UCLA, Los Angeles School of Medicine, stawiałem sobie za cel, aby nauczanie fizjologii było jak najbliższe wiedzy klinicznej i stanowiło jej faktyczną podstawę, tak jak to od lat funkcjonuje w uniwersyteckich szkołach lekarskich USA.

Przygotowując kolejne wydanie podręcznika do nauki fizjologii staraliśmy się uwzględnić w nim najnowsze, ale praktycznie przydatne elementy wiedzy z zakresu biologii molekularnej i biofizyki oraz możliwie jasno przedstawiać złożone mechanizmy fizjologiczne w postaci rycin, obrazów i wykresów. W tej książce jako redaktor naukowy powierzyłem opracowanie mniej mi bliskich zagadnień tym, którzy są w tej dziedzinie niekwestionowanymi pionierami, także na polu między-

narodowym. Mam na myśli szczególnie nowoczesną neurofizjologię w ujęciu i rozumieniu prof. B. Sadowskiego. Przed wieloma laty z zainteresowaniem studiowałem Jego klasyczne dzieło o patofizjologii zachowania, a teraz z zachwytem (pomimo sporej objętości) przeczytałem o działaniu neuroprzekazników na poziomie behawioralnym i molekularnym, o mechanizmach pamięci, a zwłaszcza o koncepcji snu. Zagadnienia te pozostają w kręgu moich obecnych zainteresowań rolą melatoniny w układzie trawiennym, który zawiera „mały mózg”, utrzymujący silną więź z ośrodkowym układem nerwowym („oś mózgowo-jelitowa”), wytwarzając na własny użytek ponad 500 razy więcej melatoniny niż szyszynka i to nawet po usunięciu tego narządu z organizmu, co bliżej przedstawiłem w rozdziale *Fizjologia układu pokarmowego*.

Do podręcznika został włączony rozdział *Fizjologia wysiłku fizycznego* autorstwa prof. J. Żołądzia (obok wspaniałego rozdziału *Fizjologia mięśni szkieletowych i gładkich* prof. J. Górskiego), który jest nam znany z imponujących dokonań opartych na jego wiedzy nie tylko teoretycznej, lecz także praktycznej, jako naukowca od lat prowadzącego badania w dziedzinie medycyny sportu. W rozdziale tym prof. J. Górski wraz ze swoim uczniem prof. Adrianem Chabowskim, podzielili się z nami swoimi przemyśleniami na temat fizjologicznego podłoża wydolności fizycznej człowieka, ze szczególnym uwzględnieniem procesów wytwarzania energii oraz generowania siły i mocy przez mięśnie szkieletowe. Zawarli w nim również charakterystykę przyczyn zmęczenia w wysiłkach o różnej intensywności i różnym czasie trwania. Omówiony został także wpływ treningu fizycznego na wydolność fizyczną. Znajduje się tu też charakterystyka metod oceny wydolności fizycznej osób zdrowych i chorych.

W rozdziale pod tytułem *Krew* prof. T. Brzozowskiego czytelnik zetknie się z nowoczesnym ujęciem procesów erythropoezy i granulopoezy, z mechanizmami odpornościowymi ustroju, ze szczególnym uwzględnieniem różnych klonów limfocytów. Dynamicznie rozwijającą się naukę o płynie i jego składnikach krążących we wnętrzu układu krążenia poszerzono o uaktualnioną wiedzę na temat mechanizmu krzepnięcia krwi i fibrynolizy, ze zwróceniem uwagi na udział produktów metabolizmu kwasu arachidonowego, eikozanoidów i tlenu azotu.

Wszystkie rozdziały tej książki świadczą o tym, że nauka, a zwłaszcza fizjologia człowieka, jest żywą wie-

dzą, która nieustannie zmienia się, przystosowując do nowych osiągnięć nauk biomedycznych. Najważniejsze jest zwrócenie uwagi we wszystkich bez wyjątku rozdziałach tego podręcznika na aspekty kliniczne fizjologii poszczególnych układów i narządów. Na przykład, jeszcze parę lat temu student przyjmował jako pewnik, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) może prowadzić do uszkodzeń bariery śluzówkowej żołądka oraz rozwoju ostrych nadżerek i krwawiących owrzodzeń jego błony śluzowej. Po latach pracy, także w kierowanym przeze mnie zespole, okazało się, że żołądek i jelito doskonale adaptuje się do tego „wrzodotwórczego” działania aspiryny, gdyż lek ten, acetylując indukowany przez siebie enzym cyklooksygenazę 2 (COX-2), zamienia kwas arachidonowy nie tyle na prozapalnie i uszkadzająco działające eikozanoidy, ile na zależne od tego enzymu epilipoksyny, wywołując wprost nieoczekiwane działanie przeciwzapalne i ochronne na żołądek, co wspólnie z prof. T. Brzozowskim opisaliśmy w rozdziałach *Homeostaza i jej mechanizmy* oraz *Fizjologia układu pokarmowego*. To spostrzeżenie umożliwił milionom użytkowników tego leku, który zapewne zostanie obwołany lekiem trzeciego milenium, korzystanie z jego dobrodziejstw przez wiele lat bez poważniejszych skutków ubocznych.

Ten nieco obszerny podręcznik (nie jest możliwe, aby książka była jednocześnie wyczerpująca i napisana zwięźle), niebędący dogmatycznym dziełem, oddaję do rąk wielu adresatów, a zwłaszcza bliskich nam studentów, nie tylko studiujących medycynę, lecz także weterynarię, wychowanie fizyczne, biologię, biotechnologię, oraz młodym lekarzom z życzeniem, aby poszerzali wiedzę kiedyś zasłyszaną na wykładach z fizjologii,

która dynamicznie rozwija się i coraz głębiej wnika w nauki kliniczne. Moim zdaniem, spełnia on wszystkie wymogi stawiane podręcznikom fizjologii w języku angielskim, jak np. *Medical Physiology* W.F. Ganon-ga, czy *Human Physiology and Mechanisms of Diseases* A.G. Guytona i J.E. Halla, które doczekały się wielokrotnych wznowień ze względu na szybko postępujący rozwój nauk fizjologicznych.

W tym miejscu chciałbym skierować słowa podziękowania do wielu osób, których praca przyczyniła się do powstania tego podręcznika. Posłużę się cytatem z wypowiedzi Dalaj Lamy: „Żadna ludzka istota nie może przeżyć bez ludzkiej wspólnoty”. Szczególne zaś podziękowanie kieruję do redaktorów wydawnictwa Elsevier Urban&Partner, a zwłaszcza dr E. Błażejewskiej i R. Wręczyckiej, które tak często zwracały się do mnie o wykonanie niecodziennych przedsięwzięć. Dziękuję panu mgr. J. Peperze za wykonanie wielu ilustracji komputerowych. Dziękuję im za zaufanie i wiarę w moje możliwości, których staram się nigdy nie zawieść.

Najlepszym kryterium przydatności tego podręcznika będzie jak zawsze surowa i – miejmy nadzieję sprawiedliwa – ocena naszych przyjaciół studentów, od których można się tak wiele nauczyć. Bez względu na to, jak ta ocena wypadnie, jako nauczyciele akademicy nigdy nie możemy być zwolnieni ze swego posłannictwa dzielenia się wiedzą. Jak powiedział nasz wielki Polak, Jan Paweł II: „Człowiek jest wielki nie przez to, co ma, nie przez to, kim jest, lecz przez to, czym dzieli się z innymi”.

Prof. dr hab. med. Stanisław J. Konturek



Autorzy

prof. dr hab. med. Tomasz Brzozowski
prof. dr hab. med. Adrian Chabowski
prof. dr hab. med. Aldona Dembińska-Kieć
dr n. med. Joanna Góralska
prof. dr hab. med. Jan Górski
doc. dr hab. med. Piotr Gutkowski
prof. dr hab. med. Stanisław J. Konturek
prof. dr hab. med. Jadwiga Mirecka
prof. dr hab. med. Wiesław W. Pawlik
prof. dr hab. med. Bogdan Sadowski
prof. dr hab. med. Ewa Szczepańska-Sadowska
dr n. med. Aleksandra Szlachcic
prof. dr hab. Jerzy A. Żołądź

"This page intentionally left blank"



Spis treści

Przedmowa	V
1 FIZJOLOGIA KOMÓRKI	1
<i>Jadwiga Mirecka</i>	
BUDOWA KOMÓRKI	1
1.1 Ogólna budowa błon biologicznych	1
1.2 Struktury błoniaste w komórce	2
1.2.1 Błona komórkowa	2
1.2.2 Jądro komórkowe	2
1.2.3 Siateczka śródplazmatyczna	3
1.2.4 Aparat Golgiego	4
1.2.5 Lizosomy	4
1.2.6 Mitochondria	5
1.2.7 Peroksysomy	6
1.3 Niebłonione struktury komórkowe	6
1.3.1 Jąderko	6
1.3.2 Rybosomy	7
1.3.3 Proteasomy	7
1.3.4 Cytoszkielek	7
Mikrotubule	7
Mikrofilamenty aktynowe	8
Filamenty pośrednie	8
PROCESY KOMÓRKOWE	10
1.4 Wymiana substancji z otoczeniem	10
1.4.1 Rodzaje transportu przez błonę	10
Dyfuzja prosta	10
Transport ułatwiony	11
Transport aktywny	12
Transport bierny przez kanały	13
1.4.2 Transport z błoną	14
Pinocytoza	15
Endocytoza z udziałem receptorów	15
Fagocytoza	15
Egzocytoza	16
1.5 Oddychanie komórkowe	16
1.6 Odbiór i transmisja sygnałów	17
1.6.1 Receptory związane z kanałami (receptory jonotropowe)	17
1.6.2 Receptory sprzężone z białkiem G	17
1.6.3 Receptory związane z enzymami	19
1.6.4 Receptory błonowe związane z aktywacją proteaz wewnątrzkomórkowych (receptory śmierci)	20
1.6.5 Receptory wewnątrzkomórkowe	20
1.7 Zjawiska ruchowe w komórkach	20
1.7.1 Mechanoenzymy	20
1.7.2 Zjawiska ruchowe związane z mikrotubulami	21
1.7.3 Zjawiska ruchowe związane z mikrofilamentami aktynowymi	21
1.8 Podział komórki	22
1.8.1 Fazy cyklu komórkowego	22
1.8.2 Mejoza	23
1.8.3 Regulacja cyklu	24
1.8.4 Podziały komórek a zróżnicowanie	25
1.9 Starzenie się komórek	25
1.10 Zaprogramowana śmierć komórki	26
1.10.1 Objawy apoptozy	26
1.10.2 Regulacja apoptozy	27
1.10.3 Indukcja apoptozy	28

2	HOMEOSTAZA I JEJ MECHANIZMY	31
	<i>Stanisław J. Konturek, Tomasz Brzozowski</i>	
2.1	Rola płynu zewnątrz- i wewnątrzkomórkowego w homeostazie	31
2.2	Rola układu krążenia w homeostazie	33
2.3	Rola układu oddechowego w homeostazie	34
2.4	Rola układu trawiennego w homeostazie	35
2.5	Rola układu moczowego w homeostazie	36
2.6	Rola układu szkieletowo-mięśniowego i nerwowego w homeostazie	37
2.7	Rola układu hormonalnego w homeostazie	39
2.8	Układy kontrolne i sprzężenie zwrotne. Pętla regulacyjna sprzężenia zwrotnego	40
2.9	Adaptacja i rytmy biologiczne	46
2.10	Mechanizmy i czynniki uczestniczące w utrzymaniu homeostazy	47
2.11	Receptory komórkowe. Odbiór i przekazywanie sygnałów w komórkach	48
2.12	Metabolizm wewnątrzkomórkowy	52
3	KREW	57
	<i>Tomasz Brzozowski</i>	
3.1	Podstawowe funkcje krwi	57
3.2	Właściwości fizyczne krwi	57
3.3	Właściwości chemiczne krwi	60
3.3.1	Białka osocza	60
3.3.2	Pozabiałkowe składniki osocza	62
3.3.3	Lipidy osocza	63
3.3.4	Składniki nieorganiczne	63
3.4	Objętość krwi i wskaźnik hematokrytu	64
3.4.1	Wskaźnik hematokrytu (Hct)	66
3.5	Krwinki czerwone	67
3.5.1	Wielkość, kształt, budowa, metabolizm i liczba krwinek czerwonych	67
3.5.2	Metabolizm krwinek czerwonych	69
3.6	Erytropoeza	70
3.6.1	Narządy krwiotwórcze	70
3.6.2	Szpipek kostny	70
3.6.3	Etapy erytropoezy	72
3.6.4	Czynniki regulujące erytropoezę	74
3.6.5	Kobalamina, kwas foliowy i inne witaminy grupy B	76
3.7	Hemoglobina	77
3.7.1	Czynność i reakcje Hb	79
3.7.2	Czynniki niezbędne do wytwarzania hemoglobiny	81
3.8	Metabolizm żelaza	81
3.9	Okres półtrwania krwinek czerwonych. Hemoliza	85
3.9.1	Metabolizm bilirubiny	86
3.10	Nieprawidłowości krwinek czerwonych	87
3.11	Krwinki białe (leukocyty)	88
3.11.1	Granulocyty	89
3.11.2	Granulocytopenia	89
3.11.3	Cykl życiowy granulocytów	89
3.11.4	Czynności granulocytów	92
3.11.5	Leukocytoza, eozynofilia, bazofilia	94
3.11.6	Agranulocytoza i białaczki	95
3.12	Limfocyty	96
3.12.1	Okres przeżycia, cyrkulacja i recyrkulacja limfocytów	96
3.12.2	Cząsteczki różnicujące (CD)	97
3.12.3	Udział grasicy w dojrzewaniu limfocytów T	98
3.12.4	Powstawanie i funkcje fizjologiczne limfocytów typu B	100
3.13	Monocytopenia i układ makrofagów	103
3.13.1	Monocytopenia	103
3.14	Mechanizmy odpornościowe	106
3.14.1	Odporność nieswoista	106
	Bariery anatomiczne i fizjologiczne	106
3.14.2	Nieswoiste substancje bakteriobójcze	107
3.14.3	Odporność swoista	107
3.14.4	Antygeny	107
3.14.5	Odporność humoralna – przeciwciała	108
3.14.6	Immunoglobuliny (Ig)	110

3.14.7	Dopełniacz	112
	Mechanizm powstawania przeciwciał	112
3.14.8	Reakcja antygen-przeciwciało	113
3.14.9	Odporność typu komórkowego	114
3.15	Alergia	115
3.16	Zapalenie	117
3.17	Grupy krwi i przetaczanie krwi	119
3.17.1	Układ ABO	120
	Grupy krwi	121
3.17.2	Układ Rh	123
3.17.3	Dziedziczenie antygenów A, B, 0	124
3.17.4	Oznaczenie grup krwi i reakcje potransfuzyjne	124
3.18	Płytki krwi	126
3.18.1	Trombocytopenia	126
3.19	Hemostaza	128
3.19.1	Czynniki hemostatyczne	135
	Hemostatyczne czynniki płytkowe i tkankowo-naczyniowe	138
3.19.2	Wewnątrz- i zewnątrzpochodne procesy krzepnięcia krwi	138
3.19.3	Teorie krzepnięcia krwi	140
3.19.4	Czynniki zapobiegające krzepnięciu krwi w prawidłowym układzie naczyniowym	142
3.19.5	Fibrynoliza	143
3.19.6	Zaburzenia hemostazy i antykoagulanty	144
3.20	Limfa i układ limfatyczny	145
3.21	Obrzęki	148
4	FIZJOLOGIA UKŁADU KRAŻENIA	149
	<i>Wiesław W. Pawlik, Stanisław J. Konturek</i>	
4.1	Wstęp. Uwagi historyczne	149
4.2	Zarys budowy i funkcji układu krążenia	149
4.3	Serce	150
4.3.1	Anatomia czynnościowa. Mięśnie robocze	150
4.3.2	Układ bodźcoprzewodzący serca	151
4.3.3	Potencjał spoczynkowy kardiomiocytów	152
4.3.4	Potencjał czynnościowy kardiomiocytów	154
4.3.5	Zmiany przepuszczalności i przewodności jonowej w okresie potencjału czynnościowego kardiomiocytu	154
4.3.6	Potencjały czynnościowe komórek tkanki bodźcoprzewodzącej	155
4.3.7	Cykl pobudliwości mięśnia sercowego	158
4.3.8	Elektrokardiografia	159
	Odprowadzenia EKG	159
	Zapis EKG	164
	Wyznaczanie osi elektrycznej serca	165
	Wektokardiografia	165
	Rytm zatokowy, węzłowy i komorowy	165
	Ektopiczne ośrodki bodźcotwórcze	167
	Znaczenie EKG w innych schorzeniach serca	169
4.3.9	Skurcz mięśnia sercowego	170
	Cechy strukturalne serca i ich aspekty funkcjonalne	170
	Sprężenie elektromechaniczne w mięśniu sercowym	170
	Zależność między początkową długością mięśnia sercowego a napięciem spoczynkowym i skurczowym oraz siłą skurczu	173
	Zależność siły skurczu od długości spoczynkowej mięśnia (końcoworozkurczowej). Prawo Franka-Starlinga	173
	Kurczliwość serca i jej wskaźniki	176
	Napięcie ścian komór serca	176
4.3.10	Cykl sercowy	177
	Fazy cyklu sercowego	177
	Skurcz przedsionków	178
	Skurcz komorowy	178
	Rozkurcz komorowy	178
	Tony i szmery serca	179
	Asynchroniczność skurczów lewej i prawej komory serca	180
	Pojemność minutowa serca i jej oznaczenie	181
	Regulacja objętości wyrzutowej serca	182
	Częstość a siła skurczów mięśnia sercowego	182
4.3.11	Praca serca	183
	Rodzaje pracy serca i ich stosunek do energii potencjalnej i kinetycznej	183
	Energia skurczowa pracy serca	184

4.3.12	Regulacja czynności serca	184
	Regulacja wewnątrzsercowa czynności serca	184
	Regulacja zewnątrzsercowa czynności serca	185
	Wpływ układu przywspółczulnego i współczulnego na czynność serca	186
4.4	Układ naczyniowy	187
4.4.1	Ogólna charakterystyka układu naczyniowego	187
4.4.2	Zróznicowanie czynnościowe układu krążenia	187
4.4.3	Właściwości biofizyczne ścian naczyń krwionośnych. Ciśnienie transmuralne. Prawo Laplace'a	191
4.4.4	Krytyczne ciśnienie zamknięcia	191
4.4.5	Hemodynamika i jej podstawowe prawa	192
	Zasada ciągłości przepływu	192
	Prawo Poiseuille'a	192
	Opór naczyniowy i jego pomiar	193
	Przepływ krwi warstwowy i burzliwy	194
4.4.6	Lepkość krwi i osiowa akumulacja krwinek	194
4.4.7	Ciśnienie tętnicze chwilowe, średnie i pulsowe	194
	Czynniki wpływające na ciśnienie średnie	195
	Ciśnienie pulsowe i czynniki decydujące o jego amplitudzie	195
4.4.8	Krzywa obwodowego ciśnienia tętniczego. Tętno tętnicze	196
	Rozprzestrzenianie się fali tętna tętniczego	198
4.4.9	Metody pomiaru ciśnienia tętniczego	198
4.4.10	Czynniki wpływające na wielkość ciśnienia tętniczego	199
4.4.11	Ciśnienie żyłne	200
	Pomiar ciśnienia żylnego	202
4.4.12	Tętno żyłne	202
4.4.13	Powrót żylny	202
4.5	Mikrokrążenie	203
4.5.1	Przepływ krwi przez naczynia włosowate	205
	Budowa ściany naczynia włosowatego	205
4.5.2	Hipoteza Starlinga	207
4.5.3	Dyfuzja przez ścianę naczyń włosowatych	208
4.5.4	Zmiany w przezwłóscinkowej wymianie płynu	209
4.5.5	Angiogeneza	211
4.6	Regulacja czynności układu krążenia	211
4.6.1	Miejscowa regulacja szerokości naczyń	212
4.6.2	Ośrodkowa regulacja układu krążenia	215
	Ośrodek sercowy	215
	Ośrodek naczynioruchowy	215
	Ośrodki krążeniowe podwzgórza	217
	Ośrodki w korze mózgowej	217
4.6.3	Odruchowa regulacja układu krążenia	217
	Odruchy z baroreceptorów aortalno-zatokowych	218
	Serce jako strefa odruchogenna	220
4.7	Krążenie wieńcowe	221
4.7.1	Pomiar przepływu wieńcowego	222
4.7.2	Fazowość przepływu wieńcowego	222
4.7.3	Czynniki wpływające na krążenie wieńcowe	223
4.8	Krążenie mózgowe	226
4.8.1	Przepływ mózgowy i jego regulacja	227
4.9	Wyrzut serca i przepływ krwi przez mięśnie przy wysiłku fizycznym	229
4.10	Hipotonia ortostatyczna	232
5	FIZJOLOGIA ODDYCHANIA	235
	<i>Piotr Gutkowski, Stanisław J. Konturek</i>	
5.1	Wstęp	235
5.2	Anatomia czynnościowa układu oddechowego	237
	5.2.1 Strefy układu oddechowego	237
	5.2.2 Budowa ściany oskrzela	238
	5.2.3 Skurcz oskrzeli i jego kontrola	239
	5.2.4 Budowa pęcherzyków i siły retrakcji płuc	240
5.3	Mechanika oddychania	240
	5.3.1 Ruchy oddechowe	240
	5.3.2 Przepona	241
	5.3.3 Ruch żeber i mięśnie oddechowe	241
	5.3.4 Zmiany ciśnienia wewnątrzopłucnowego i wewnątrzpęcherzykowego podczas cyklu oddechowego	243

5.3.5	Opory sprężyste i niesprężyste płuc	246
5.3.6	Podatność płuc i klatki piersiowej	248
5.3.7	Opór dróg oddechowych	249
5.3.8	Czynność górnych dróg oddechowych	251
	Krtani jako narząd głosowy	252
5.4	Spirometria i wentylacja płuc	253
5.4.1	Objętości i pojemności płuc	253
5.4.2	Spirometryczne próby statyczne	253
5.4.3	Spirometryczne próby dynamiczne	254
5.4.4	Wentylacja	257
5.4.5	Anatomiczna przestrzeń martwa (nieużyteczna)	257
5.4.6	Fizjologiczna przestrzeń martwa	258
5.4.7	Pomiar składu anatomicznej i pęcherzykowej przestrzeni martwej	258
5.5	Krążenie płucne	259
5.5.1	Charakterystyka krążenia płucnego	259
5.5.2	Profil ciśnień w krążeniu płucnym	261
5.5.3	Opór w krążeniu płucnym	264
5.5.4	Przepływ krwi przez płuca	265
5.5.5	Regulacja krążenia płucnego	266
5.5.6	Układ naczyniowy oskrzeli	268
5.6	Stosunek przepływu krwi przez płuca (perfuzji) do wentylacji pęcherzykowej	268
5.6.1	Nierównomierność wentylacji pęcherzyków płucnych	269
5.6.2	Nierównomierność przepływu krwi	269
5.6.3	Stosunek wentylacja–perfuzja w płucach	269
5.7	Dyfuzja	271
5.7.1	Prawa opisujące zachowanie się gazów	271
5.7.2	Dyfuzja i gradient ciśnień parcjalnych tlenu	272
5.7.3	Dyfuzja i gradient ciśnień parcjalnych CO ₂	274
5.7.4	Dyfuzja gazów pomiędzy krwią a tkankami	274
5.7.5	Transport gazów oddechowych we krwi	275
5.7.6	Transport tlenu we krwi	276
5.7.7	Krzywa dysocjacji Hb	278
5.7.8	Niedotlenienie (hipoksja i hipoksemia)	280
5.7.9	Nadtlenienie (hiperoksja i hiperoksemia) i tlenoterapia	280
5.7.10	Sinica	281
5.7.11	Związek tlenku węgla z hemoglobina	281
5.7.12	Transport dwutlenku węgla we krwi	282
5.7.13	Krzywa dysocjacji CO ₂ , efekt Haldane'a. Hiperkapnia i hipokapnia	282
5.8	Regulacja oddychania	284
5.8.1	Ośrodek oddechowy	284
5.8.2	Wpływ wyższych ośrodków nerwowych	286
5.8.3	Rola receptorów płucnych	287
5.8.4	Motoneurony mięśni oddechowych	287
5.8.5	Chemiczna regulacja oddychania	288
	Wpływ CO ₂ i jonów H ⁺ na aktywność ośrodka oddechowego	288
	Wpływ obniżonej prężności O ₂ we krwi tętniczej na wentylację	290
5.9	Oddychanie a wysiłek fizyczny	292
5.9.1	Zużycie tlenu podczas wysiłku fizycznego a wentylacja płuc	292
5.9.2	Wzrost PCO ₂ w czasie wysiłku a hiperwentylacja	294
5.9.3	Wzrost stężenia jonów H ⁺ a hiperwentylacja wysiłkowa	294
5.9.4	Udział innych czynników w hiperwentylacji wysiłkowej	295
5.10	Oddychanie w warunkach obniżonego ciśnienia atmosferycznego	296
5.11	Aklimatyzacja do niskiego ciśnienia parcjального tlenu	298
5.12	Wpływ podwyższonego ciśnienia na organizm	300
5.13	Oddychanie we śnie	301
5.14	Oddychanie wspomagane	302
6	FIZJOLOGIA UKŁADU POKARMOWEGO	305
	<i>Stanisław J. Konturek</i>	
6.1	Wstęp	305
6.2	Neurohormonalna regulacja przyjmowania pokarmu	305
6.3	Motoryka przewodu pokarmowego i dróg żółciowych	307
6.4	Żucie	310
6.5	Połykanie	311
6.6	Regulacja perystaltyki przełyku	313
6.7	Mechanizmy zamykające zwieracz wpustu	314
6.8	Motoryka żołądka	314

6.8.1	Aktywność elektryczna i skurczowa żołądka	315
6.8.2	Regulacja motoryki żołądkowej	318
6.8.3	Opróżnianie żołądkowe	319
6.9	Motoryka jelita cienkiego	320
6.9.1	Aktywność elektryczna i skurczowa jelita cienkiego oraz jej regulacja	321
6.9.2	Wymioty	323
6.9.3	Zwieracz krętniczno-kątniczy	323
6.10	Motoryka jelita grubego	325
6.10.1	Aktywność elektryczna i skurczowa jelita grubego	325
6.10.2	Motoryczne mechanizmy odbytniczo-prostnicze	326
6.11	Czynności wydzielnicze gruczołów trawiennych	328
6.11.1	Wydzielanie śliny	328
6.11.2	Budowa i unerwienie gruczołów ślinowych	329
6.11.3	Objętość i skład śliny	330
6.11.4	Mechanizmy wydzielnicze śliny	332
6.11.5	Regulacja wydzielania śliny	332
6.11.6	Budowa błony śluzowej żołądka i wydzielanie żołądkowe	333
6.11.7	Bariera żołądkowa	337
6.11.8	Skład i wydzielanie soku żołądkowego	337
6.11.9	Czynniki neurohormonalne regulujące żołądkowe wydzielanie HCl	340
6.11.10	Fazy i mechanizmy wydzielania żołądkowego	342
6.11.11	Hamowanie wydzielania żołądkowego	344
6.11.12	Badanie wydzielania kwasu żołądkowego	345
6.11.13	Wydzielanie pepsynogenów	346
6.11.14	Czynnik wewnętrzny (IF, <i>intrinsic factor</i>)	347
6.11.15	Wydzielanie trzustkowe i budowa trzustki	348
6.11.16	Skład elektrolitowy soku trzustkowego i mechanizmy wydzielania dwuwęglanów	349
6.11.17	Fazy wydzielania trzustkowego i jego regulacja	352
6.11.18	Metody badania wydzielania trzustkowego	354
6.11.19	Interakcja wewnątrz- i zewnątrzwydzielnicza trzustki	355
6.11.20	Budowa błony śluzowej jelita cienkiego i wydzielanie jelitowe	355
6.11.21	Wydzielanie w obrębie gruczołów dwunastniczych	357
6.11.22	Wydzielanie w obrębie jelita cienkiego	357
6.11.23	Czynności dokrewne jelita cienkiego	358
6.11.24	Wydzielanie w obrębie jelita grubego	360
6.12	Trawienie i wchłanianie jelitowe	360
6.12.1	Strukturalna podstawa wchłaniania	360
6.12.2	Procesy transportu jelitowego	361
6.12.3	Wchłanianie wody i elektrolitów	361
6.12.4	Wchłanianie wapnia	363
6.12.5	Wchłanianie żelaza	363
6.12.6	Wchłanianie witamin	365
6.12.7	Trawienie i wchłanianie węglowodanów	367
6.12.8	Trawienie i wchłanianie białek	369
6.12.9	Trawienie i wchłanianie tłuszczów	371
6.12.10	Wchłanianie cholesterolu i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach	374
6.12.11	Wchłanianie w jelicie grubym	374
6.12.12	Formowanie kału	376
6.13	Czynności wątroby	377
6.13.1	Budowa wątroby	377
6.13.2	Budowa pęcherzyka żółciowego	377
6.13.3	Wydzielanie żółci	377
6.13.4	Mechanizmy wydzielania żółci	382
6.13.5	Regulacja wydzielania żółci	383
6.13.6	Czynności wątrobowego układu krążenia	384
6.13.7	Czynności metaboliczne wątroby	386
6.13.8	Inne czynności wątroby	387
6.13.9	Próby czynnościowe wątroby	387
6.13.10	Pęcherzyk żółciowy i drogi żółciowe	388
7	FIZJOLOGIA NEREK	389
	<i>Ewa Szczepańska-Sadowska</i>	
7.1	Funkcje nerek	389
7.1.1	Dopływ krwi do nerek	389
7.1.2	Główne czynniki decydujące o prawidłowej funkcji nerek	389
7.2	Mechanizm wytwarzania moczu	390
7.2.1	Nefron jako podstawowa jednostka funkcjonalna	390
7.2.2	Mechanizm powstawania moczu pierwotnego	391

	Czynniki decydujące o wielkości filtracji w kłębuszkach nerkowych	391
	Czynniki powodujące zaburzenia filtracji kłębuszkowej	393
7.2.3	Powstawanie moczu ostatecznego z moczu pierwotnego	393
	Transport kanalikowy	393
	Kanalik proksymalny	394
	Pętla Henlego	396
	Kanalik dalszy i cewka zbiorcza	398
7.3	Regulacja przepływu krwi w nerce i transportu kanalikowego	399
7.3.1	Unaczynienie kory i rdzenia nerek	399
7.3.2	Autoregulacja przepływu krwi i filtracji w kłębuszkach nerkowych	399
	Autoregulacja filtracji kłębuszkowej	400
	Autoregulacja w naczyniach kory i rdzenia nerek	400
7.3.3	Równowaga kłębuszkowo-kanalikowa	401
7.3.4	Diureza presyjna	402
7.3.5	Inne przyczyny zmian diurezy	403
7.4	Neurogenna regulacja przepływu nerkowego i transportu kanalikowego	403
7.4.1	Unerwienie nerek	403
	Działanie noradrenaliny	403
	Inne neuroprzekąźniki	404
7.4.2	Odruchowa regulacja funkcji nerek	405
7.4.3	Regulacja przez neurony ośrodkowego układu nerwowego	405
7.4.4	Wzrost aktywności neuronów współczulnych unerwiających nerki w stanach fizjologicznych i patologicznych	405
7.5	Hormonalna i humoralna regulacja przepływu nerkowego i transportu kanalikowego	406
7.5.1	Układ renina-angiotensyna	406
	Regulacja wydzielania reniny i jej działanie	406
	Peptydy angiotensynowe	407
	Receptory i działanie angiotensyny II w nerkach	407
	Inne angiotensyny	409
	Układ renina-angiotensyna w patologii nerek	409
7.5.2	Aldosteron	409
	Działanie aldosteronu	409
	Ujemne skutki nadmiernej oraz niedostatecznej stymulacji receptorów MR	411
7.5.3	Wazopresyna	412
	Działanie wazopresyny w nerkach	412
	Zaburzenia wydzielania lub działania wazopresyny	412
7.5.4	Endoteliny	414
	Regulacja wydzielania i działanie endotelin	414
	Ujemne skutki nadmiernego wydzielania endotelin w nerkach	414
7.5.5	Endogenne inhibitory ATP-azy $3\text{Na}^+-2\text{K}^+$	414
	Regulacja wydzielania i działanie inhibitorów ATP-azy aktywowanej przez 3Na^+ i 2K^+	414
	Inhibitor ATP-azy $3\text{Na}^+-2\text{K}^+$ w stanach patologicznych	414
7.5.6	Peptydy natriuretyczne	415
	Mechanizm działania peptydów natriuretycznych	416
	Działanie peptydów natriuretycznych w nerkach	416
	Peptydy natriuretyczne w stanach patologicznych	416
7.5.7	Dopamina	416
7.5.8	Tlenek azotu	416
	Wytwarzanie tlenu azotu w nerkach	416
	Działanie tlenu azotu w nerkach	417
	Tlenek azotu w nerkach w stanach patologicznych	417
7.5.9	Adrenomedulina	417
7.5.10	Kininy	417
7.5.11	Eikozanoidy	417
7.5.12	Związki purynowe	417
	Cytokiny	418
7.6	Mechanizmy zagęszczania i rozcieńczenia moczu	418
7.6.1	Zmiany osmolarności moczu podczas przepływu przez nefron	418
	Pętla Henlego jako wzmacniacz przeciwprądowy	420
	Rola naczyń prostych nerki w procesie zagęszczania i rozcieńczenia moczu	420
	Rola krążenia mocznika w wytwarzaniu moczu hiperosmotycznego	421
7.7	Udział nerek w regulacji gospodarki kwasowo-zasadowej	422
7.7.1	Nerki jako trzecia linia obrony w regulacji gospodarki kwasowo-zasadowej	422
	Wchłanianie i wydalanie wodorowęglanów	422
	Wydalanie jonów H^+	424
7.7.2	Regulacja pH moczu	424
	Bufor fosforanowy	425
	Bufor amonowy	425
7.8	Inne funkcje nerek	426
7.8.1	Regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej	426

	Wydalenie wapnia przez nerki	426
	Wydalenie fosforanów przez nerki	427
7.8.2	Hormonalna funkcja nerek	427
8	GOSPODARKA WODNO-ELEKTROLITOWA	429
	<i>Ewa Szczepańska-Sadowska</i>	
8.1	Rozmieszczenie wody i elektrolitów	429
8.1.1	Przestrzenie wodne	429
	Woda całkowita	429
	Rozmieszczenie wody w przestrzeniach płynowych	429
8.1.2	Stężenie jonów w płynach ustrojowych	429
8.1.3	Stężenie osmotyczne i ciśnienie osmotyczne	430
8.2	Regulacja transportu jonów i wody przez błony biologiczne	431
8.2.1	Transporty aktywne	431
	ATP-aza $3\text{Na}^+-2\text{K}^+$	431
	Aktywny transport jonów wapnia	432
	Aktywny transport potasu	433
	Aktywny transport wodoru	433
8.2.2	Bierny transport jonów	433
	Bierny transport jonów sodu	433
	Kanały przeciekowe dla jonów sodu	434
	Zaburzenia syntezy kanałów sodowych	435
	Bierny transport jonów wapnia	435
8.2.3	Bierny transport jonów potasu	436
8.2.4	Zaburzenia transportu jonów potasu	436
8.2.5	Transport jonów chloru	436
8.2.6	Transport magnezu	437
8.2.7	Transport wody	437
8.3	Regulacja bilansu wody	437
8.3.1	Prawidłowy bilans wody	437
	Odwodnienie zewnętrz- i wewnętrzkomórkowe	438
8.3.2	Regulacja przyjmowania wody	438
	Osmoreceptory i regulacja osmotyczna	439
	Regulacja pragnienia przez receptory układu krążenia i czynniki hormonalne	439
	Regulacja pragnienia przez receptory przewodu pokarmowego i wątroby	441
	Inne czynniki regulujące przyjmowanie wody	442
8.3.3	Regulacja wydalania wody	442
	Osmoreceptory i regulacja osmotyczna wydzielenia wazopresyny	443
	Receptory sercowo-naczyniowe i chemoreceptory	444
	Regulacja wydzielenia wazopresyny przez impulsację z receptorów przewodu pokarmowego i wątroby	445
	Inne czynniki regulujące wydzielenie wazopresyny	445
8.3.4	Skoordynowana regulacja osmolalności płynów ustrojowych przez wazopresynę i układ pragnienia	446
8.3.5	Zaburzenia osmolalności i stężenia sodu w płynach ustrojowych	446
8.4	Regulacja bilansu elektrolitów	447
8.4.1	Regulacja bilansu sodu	447
	Bilans sodu	447
	Spożywanie sodu	447
	Regulacja wydalania sodu	448
	Zaburzenia bilansu sodu	448
8.4.2	Regulacja bilansu potasowego	449
	Bilans potasowy	449
	Wydalenie potasu	450
8.4.3	Regulacja bilansu wapnia i fosforanów	450
	Bilans wapnia i fosforanów	451
	Wchłanianie wapnia i fosforanów w przewodzie pokarmowym	451
	Wydalenie wapnia	451
	Wydalenie fosforanów	452
	Zaburzenia bilansu wapnia i fosforanów	452
8.4.4	Regulacja bilansu chloru	453
8.5	Regulacja objętości płynu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i w komórkach	453
8.5.1	Regulacja objętości płynu wewnątrznaczyniowego i śródmiąższowego	453
8.5.2	Regulacja objętości komórek	454
	Zmiany objętości komórek w warunkach izoosmotycznych	454
	Adaptacja komórek do długotrwałych zmian osmolalności w środowisku	455

9	METABOLIZM I JEGO REGULACJA	457
	<i>Aldona Dembińska-Kieć, Joanna Góralska</i>	
9.1	Wstęp	457
9.1.1	Uzyskiwanie energii z pożywienia i pojęcie energii swobodnej.	457
9.2	Bilans energetyczny i rola wiązań wysokoenergetycznych	457
9.2.1	Podstawowe pojęcia	457
9.2.2	Miejsce i rola wiązań wysokoenergetycznych (ATP) w organizmie.	458
9.2.3	Inne związki fosforanowe o wysokiej energii. Rola fosfokreatyny.	459
9.2.4	Miejsce wytwarzania energii swobodnej organizmu.	460
9.2.5	Kontrola energii uwalnianej przez komórki.	463
	Ilość ADP jako czynnik kontrolujący szybkość uzyskiwania energii.	463
	Rola kinazy białkowej aktywowanej przez AMD (AMPK) w regulacji metabolizmu	463
9.2.6	Metabolizm węglowodanów i powstawanie adenozynotrifosforanu (ATP).	464
	Kluczowa rola glukozy w metabolizmie węglowodanów.	464
	Transport glukozy przez błony komórkowe	465
	Glikoliza tlenowa.	466
	Glikoliza beztlenowa	467
	Cykl kwasów trikarboksylowych	468
	Bilans energetyczny przemiany glukozy do CO ₂ i H ₂ O	469
	Glukoneogeneza i glikogenogeneza (odtworzenie i magazynowanie zapasów glukozy) ...	469
	Uzyskiwanie energii z glukozy drogą cyklu pentozofosforanowego (pentozowego)	472
9.2.7	Metabolizm tłuszczów a wytwarzanie energii swobodnej.	473
	Eikozanoidy	473
	Transport triglicerydów i innych tłuszczów z przewodu pokarmowego.	
	Rola chylomikronów (tłuszcz „egzogenny”)	476
	Lipoproteiny – ich funkcja w transporcie triglicerydów, cholesterolu i fosfolipidów.	478
	Tkanka tłuszczowa jako magazyn i gruczoł dokrewny regulujący metabolizm. Adipokiny	
	Wątroba a lipidy	480
	Powstawanie ATP drogą utleniania kwasów tłuszczowych	482
	Biosynteza kwasów tłuszczowych	483
	Biosynteza triglicerydów	483
	Metabolizm ciał ketonowych	484
	Kontrola energii uzyskiwanej z triglicerydów	484
	Otyłość	485
	Fosfolipidy, sfingomieliny i cholesterol	486
	Cholesterol i estry cholesterolu	487
9.2.8	Metabolizm białek	488
	Aminokwasy we krwi	488
	Aminokwasy egzo- i endogenne.	490
	Wykorzystanie białek jako źródła energii	490
	Wytwarzanie mocznika w wątrobie. Cykl mocznikowy – detoksykacja amoniaku	490
	Hormonalna regulacja metabolizmu białek	491
9.3	Tempo metabolizmu	492
9.3.1	Pomiar całkowitej energii organizmu człowieka.	492
	Kalorymetria pośrednia. Energetyczny ekwiwalent tlenu	492
9.3.2	Czynniki wpływające na wytwarzanie energii	493
	Równoważniki energetyczne	493
	Podstawowa przemiana materii (PPM)	494
9.4	Temperatura ciała i jej regulacja. Stan gorączkowy	495
9.4.1	Normalna temperatura ciała. Temperatura wewnątrz ciała i temperatura skóry	495
9.4.2	Regulacja temperatury ciała przez równowagę między ilością ciepła wytworzonego	
	i ilością ciepła oddanego	495
	Wytwarzanie ciepła	495
	Straty ciepła.	496
	System izolacyjny ciała.	496
	Pocenie się i jego regulacja przez autonomiczny system nerwowy.	497
	Dostosowanie mechanizmu pocenia do podwyższonej temperatury – rola aldosteronu	
	Rola podwzgórza w regulacji temperatury ciała	497
	Mechanizmy obniżające lub podwyższające temperaturę ciała	498
9.4.3	Odstępstwa w regulacji temperatury ciała	498
	Gorączka	498
	Zaburzenia w podwzgórzowym ośrodku regulującym temperaturę podczas chorób	
	przebiegających z gorączką – wpływ pirogenów	499
	Mechanizm działania pirogenów w wyzwalaniu stanów gorączkowych oraz rola	
	interleukiny 1 (IL-1)	499
	Gorączka spowodowana uszkodzeniami mózgu	499
	Charakterystyka stanów gorączkowych. Dreszcze.	499

	Udar cieplny	499
	Szkodliwe działanie wysokiej temperatury	500
9.5	Witaminy i ich funkcje w organizmie człowieka	500
9.5.1	Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach	500
	Witamina A (retinol, retinal)	500
	Witamina D (cholekalcyferol)	501
	Witamina E (α -tokoferol)	501
	Witamina K	501
9.5.2	Witaminy rozpuszczalne w wodzie	501
	Witamina C (kwas askorbinowy)	501
	Kwas foliowy (folacyna, foliany)	502
	Witamina B ₁ (tiamina)	502
	Witamina B ₂ (ryboflawina)	502
	Witamina B ₃ (niacyna, kwas nikotynowy)	502
	Witamina B ₅ (kwas pantotenowy)	502
	Witamina B ₆ (pirydoksal, pirydoksamina)	502
	Biotyna	502
	Witamina B ₁₂	503
9.6	Pierwiastki śladowe (mikroelementy)	503
9.7	Zakończenie	503
10	FIZJOLOGIA WYDZIELANIA WEWNĘTRZNEGO	505
	<i>Aleksandra Szlachcic, Stanisław J. Konturek</i>	
10.1	Charakterystyka wydzielania wewnętrznego	505
10.1.1	Ogólne cechy hormonów	505
10.1.2	Rodzaje hormonów	505
10.1.3	Kontrola wydzielania dokrewnego	507
10.1.4	Biosynteza hormonów	507
10.1.5	Uwalnianie hormonów	507
10.1.6	Transport hormonów w osoczu	508
10.1.7	Rola i podział receptorów hormonalnych	509
10.1.8	Metody oznaczania hormonów	510
10.2	Hormony podwzgórza	510
10.2.1	Wazopresyna argininowa	510
10.2.2	Oksytocyna	511
10.2.3	Podwzgórzowe hormony uwalniające i hamujące	512
10.3	Hormony przedniego płata przysadki	512
10.3.1	Hormon wzrostu	512
10.3.2	Prolaktyna	515
10.3.3	Hormony tropowe przysadki	517
10.4	Hormony części pośredniej przysadki	517
10.5	Hormony rdzenia nadnerczy	517
10.5.1	Wytwarzanie, uwalnianie i inaktywacja amin katecholowych	518
10.5.2	Mechanizm i zakres działania adrenaliny i noradrenaliny	519
10.6	Hormony kory nadnerczy	520
10.6.1	Biosynteza i struktura hormonów kory nadnerczy	520
10.6.2	Mineralokortykoidy	520
	Regulacja wydzielania aldosteronu	522
	Działanie biologiczne aldosteronu	522
10.6.3	Glikokortykoidy	522
	Regulacja wydzielania glikokortykoidów	524
	Działanie glikokortykoidów	524
10.6.4	Androgeny kory nadnerczy	526
10.7	Hormony gruczołu tarczowego	526
10.7.1	Metabolizm jodu	527
10.7.2	Wytwarzanie, gromadzenie, uwalnianie i katabolizm hormonów gruczołu tarczowego	527
10.7.3	Czynność hormonów gruczołu tarczowego	529
10.7.4	Regulacja wydzielania hormonów gruczołu tarczowego	530
10.8	Czynności wewnątrzwydzielnicze trzustki	531
10.8.1	Glukagon	532
	Działanie biologiczne glukagonu	532
10.8.2	Insulina	533
	Fizjologiczne oddziaływanie insuliny	536
10.9	Hormonalna regulacja metabolizmu wapniowo-fosforanowego	537
10.9.1	Metabolizm wapniowo-fosforanowy	537
10.9.2	Fizjologia tkanki kostnej	538
10.9.3	Układy hormonalne w homeostazie wapniowo-fosforanowej	539
10.9.4	Parathormon (PTH)	540

10.9.5	Kalcytonina	540
10.9.6	Hormonalna postać witaminy D ₃	541
10.10	Hormony szyszynki	542
10.11	Czynności dokrewne gonad	543
10.11.1	Kontrola wewnątrzwydzielniczej aktywności jąder	543
	Biosynteza i czynności androgenów	544
10.11.2	Biosynteza i czynności hormonów jajnikowych	545
	Estrogeny	546
	Progesteron	546
	Relaksyna	547
	Regulacja funkcji jajników	547
	Kontrola cyklu menstruacyjnego	548
10.12	Hormony łożyska	549

11 FIZJOLOGIA ROZRODU

Aleksandra Szlachcic, Stanisław J. Konturek

11.1	Genetyczne uwarunkowania płci	551
11.2	Rozwój embrionalny narządu rozrodczego	552
11.3	Dojrzewanie płciowe	552
11.4	Okres klimakterium	553
11.5	Czynności fizjologiczne męskiego układu płciowego	554
11.5.1	Spermatogeneza	554
	Nasienie	554
11.5.2	Męskie reakcje seksualne	555
11.6	Czynności fizjologiczne żeńskiego układu płciowego	557
11.6.1	Czynność jajników	557
11.6.2	Błona śluzowa macicy i narządy płciowe w cyklu miesięczkowym	557
11.6.3	Żeńskie reakcje seksualne	558
11.6.4	Ciąża	559
11.6.5	Poród	560
11.6.6	Laktacja	561

12 UKŁAD NERWOWY I NARZĄDY ZMYŚLÓW

Bogdan Sadowski

12.1	Fizjologia neuronu i przekąźnictwo synaptyczne	565
12.1.1	Neurogeneza	565
12.1.2	Struktura funkcjonalna neuronu	565
	Rodzaje neuronów	566
	Ciało neuronu (perikarion)	567
	Wypustki neuronu	568
	Cytoszkielec	569
	Transport aksonalny	570
12.1.3	Glej	570
12.1.4	Neurony jako komórki pobudliwe	571
	Budowa błony neuronu	571
	Zjawiska elektryczne w neuronie	572
	Kanały i prądy jonowe	573
	Transportery jonów	574
12.1.5	Synapsy	576
	Synapsy chemiczne	576
	Uwalnianie i działanie substancji przekąźnikowych w synapsie	576
	Receptory postsynaptyczne	576
12.1.6	Pobudzanie i hamowanie neuronu za pośrednictwem kanałów jonowych	577
	Potencjały postsynaptyczne	578
	Pobudzenie neuronu	578
	Hamowanie neuronu	582
12.1.7	Rola kanałów jonowych w regulacji pobudliwości neuronu	582
	Kanały sodowe nieulegające inaktywacji	582
	Kanały wapniowe	582
	Kanały potasowe	583
12.1.8	Przewodzenie impulsów we włóknach nerwowych	584
	Przewodzenie impulsów ciągłe i skokowe	584
	Pobudliwość włókien nerwowych. Zależność szybkości przewodzenia impulsów od kalibru włókna	584
12.1.9	Receptory metabotropowe	585
	Regulacja liczby aktywnych receptorów	587

	Białka G	587
	Przebiegi wtórne	587
	Fosforylacja i defosforylacja białek.	588
	Wpływ kinaz białkowych na czynniki transkrypcyjne i ekspresję genów	589
12.1.10	Czynniki wzrostu	589
	Działanie czynników wzrostu na neurony	589
	Czynniki wzrostu występujące w układzie nerwowym	589
	Właściwości receptorów czynników wzrostu	593
12.1.11	Neuroprzebiegi	594
	Klasyfikacja neuroprzebiegów	594
	Kotransmitery i neuromodulatory	594
12.1.12	Neuroprzebiegi klasyczne	594
	Acetylocholina.	595
	Katecholaminy	595
	5-Hydroktryptamina (serotonina)	597
	Histamina	597
	Aminokwasy pobudzające	598
	Aminokwasy hamujące	599
12.1.13	Transmisja purynergiczna	599
12.1.14	Neuropeptydy.	600
12.1.15	Kannabinoidy.	601
12.1.16	Synapsy elektryczne	601
12.1.17	Bariery między przestrzeniami płynowymi mózgowia	601
	Płyn mózgowo-rdzeniowy	602
	Bariera między krwią a płynem mózgowo-rdzeniowym	604
	Bariera między płynem mózgowo-rdzeniowym a mózgiem	604
	Bariera krew-mózg	604
	Narządy okołokomorowe	605
12.2	Czynności czuciowe.	606
12.2.1	Receptory	606
	Siła bodźca a pobudzenie receptorów.	607
	Ocena intensywności bodźca	607
12.2.2	Czucie somatyczne	607
	Czucie powierzchniowe	608
	Włókna nerwowe przewodzące czucie powierzchniowe	608
	Pobudzenie receptora czucia dotyku	608
	Kanały TRP.	608
12.2.3	Czucie dotyku	610
12.2.4	Czucie temperatury.	611
12.2.5	Dwa schematy unerwienia tułowia i kończyn	611
12.2.6	Czucie głębokie.	612
12.2.7	Przebieg dróg czuciowych w rdzeniu kręgowym i pniu mózgu	612
12.2.8	Organizacja czucia somatycznego w obszarze głowy	613
12.2.9	Ośrodki czuciowe wzgórza	614
12.2.10	Okolica czuciowa (somatosensoryczna) kory mózgu	614
	Lokalizacja funkcji w okolicy czuciowej kory.	614
	Zaburzenia czucia wskutek uszkodzeń mózgu	616
12.2.11	Utrzymanie równowagi ciała.	616
	Aparat przedsionkowy	616
	Woreczek i łagiewka	617
	Przewody półkoliste.	618
	Pobudzenie i hamowanie receptorów równowagi.	618
	Adaptacja receptorów równowagi	618
	Jądra przedsionkowe	618
12.3	Ból	619
12.3.1	Receptory bólowe	620
	Właściwości włókien nerwowych przewodzących czucie bólu	620
	Rola kanałów sodowych w czuciu bólu	620
12.3.2	Modulacja czucia bólu. Bramka rdzeniowa	621
12.3.3	Przeciwbólowe działanie akupunktury	621
12.3.4	Drugi i ośrodkowy czucia bólu.	621
12.3.5	Ból patologiczny.	622
	Nasilenie transmisji synaptycznej w ośrodkach czuciowych rdzenia kręgowego	624
	Ból odniesiony	624
12.3.6	Ośrodkowy system tłumienia bólu	626
	Rola peptydów opioidowych w tłumieniu bólu	626
	Receptory opioidowe.	627
12.3.7	Świąd	628
12.4	Układ wzrokowy	628
12.4.1	Budowa i funkcje oka	628

12.4.2	Ciśnienie śródgałkowe	629
12.4.3	Właściwości optyczne oka	629
12.4.4	Siatkówka	630
	Fotorecepcja i fototransdukcja	630
	Przenoszenie informacji wzrokowej w siatkówce	632
	Światłoczułe komórki zwojowe	634
12.4.5	Adaptacja oka do światła i do ciemności	634
	Mechanizm fototopowy i skototopowy widzenia	635
	Zjawisko Purkiniego	635
12.4.6	Pola recepcyjne komórek zwojowych siatkówki	635
12.4.7	Zdolność rozdzielcza oka	635
12.4.8	Koncentryczna organizacja pól recepcyjnych komórek zwojowych	635
12.4.9	Widzenie barw	636
	Reakcje komórek zwojowych na barwy dopełniające	637
	Zaburzenia widzenia barw	638
12.4.10	Strumienie informacji wzrokowej	638
12.4.11	Reagowanie układu wzrokowego na wzorce bodźców	638
12.4.12	Pole widzenia	638
	Widzenie stereoskopowe	639
	Ubytki w polu widzenia	640
12.4.13	Ruchy gałek ocznych	641
	Znaczenie ruchów gałek ocznych	641
	Odruch błędnikowo-oczny	643
	Reakcja optokinetyczna	643
	Ruchy sakadyczne, ruchy podążania, odruch wpatrywania się	643
	Ośrodki kontrolujące ruchy gałek ocznych	644
12.4.14	Unerwienie autonomiczne oka	644
	Akomodacja oka	644
	Regulacja szerokości źrenic	644
12.5	Układ słuchowy	645
12.5.1	Budowa i czynność narządu słuchu	645
	Kosteczki słuchowe	645
	Ucho wewnętrzne	645
	Kanał spiralny ślimaka i przewód ślimakowy	646
	Płyny w narządach ucha wewnętrznego	647
	Komórki włoskowate	647
12.5.2	Przebieg fali akustycznej w uchu wewnętrznym	648
	Pobudzenie komórek włoskowatych wewnętrznych	648
	Sprzężenie elektromechaniczne w komórkach włoskowatych zewnętrznych	649
	Unerwienie komórek włoskowatych	649
12.5.3	Kodowanie informacji słuchowej w nerwie ślimakowym	650
12.5.4	Podkorowe ośrodki słuchu. Ocena położenia źródła dźwięku	650
12.5.5	Organizacja okolicy słuchowej kory mózgu	651
12.5.6	Badanie słuchu	652
	Audiometria	652
	Zaburzenia słuchu	653
12.6	Węch i smak	653
12.6.1	Węch	653
	Budowa i czynność komórek węchowych	653
	Białka receptorowe	654
	Transdukcja sygnału w komórce węchowej	654
	Sieć nerwowa opuszki węchowej	655
	Wybiórczość percepcji węchowej	656
	Ośrodki węchu	656
12.6.2	Smak	657
	Receptory smaku	657
	Drogi czucia smaku	658
12.7	Czynności ruchowe	659
12.7.1	Odruchy	659
12.7.2	Organizacja ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego	660
12.7.3	Jednostki ruchowe	662
12.7.4	Unerwienie czuciowe mięśni	662
	Wrzcionka nerwowo-mięśniowe	662
	Odruch na rozciąganie (miotatyczny)	664
12.7.5	Rola odruchów rdzeniowych w sterowaniu ruchem	665
	Napięcie mięśniowe	665
	Wzajemne unerwienie mięśni antagonistycznych	666
	Rdzeniowe odruchy obronne	666
	Proste czynności lokomocyjne wywoływane przez rdzeń kręgowy	667
12.7.6	Spastyczność rdzeniowa	667

12.7.7	Nadrzdzeniowa kontrola czynności ruchowych	667
	Regulacja napięcia mięśniowego przez pień mózgu	668
	Jądro czerwienne	669
12.7.8	Obszary ruchowe kory mózgu	670
	Pierwotna okolica ruchowa	670
	Okolica przedruchowa i dodatkowa okolica ruchowa	671
	Udział kory czuciowej w sterowaniu ruchami	671
12.7.9	Sterowanie ruchami dowolnymi	671
	Planowanie i programowanie ruchu	671
	Powstawanie rozkazu wykonania ruchu	672
	Wysyłanie rozkazu ruchu. Drogi korowo-rdzeniowe	673
	Objawy uszkodzenia drogi piramidowej	674
12.7.10	Jądra podstawne	675
	Połączenia jąder podstawnych	675
	Projekcje z kory mózgu do jąder podstawnych	675
	Oddziaływanie jąder podstawnych na struktury pnia mózgu	676
	Unerwienie dopaminergiczne prążkowie	676
	Oddziaływania jąder podstawnych na korowe i podkorowe ośrodki ruchowe	676
	Objawy uszkodzenia jąder podstawnych	676
12.7.11	Mózdzek	677
	Budowa mózdzku	677
	Połączenia mózdzku	679
	Korekcja czynności ruchowych przez mózdzek	679
	Objawy uszkodzenia mózdzku	680
12.8	Układ autonomiczny	680
12.8.1	Części układu autonomicznego	680
12.8.2	Neuroprzekazniki w układzie autonomicznym	681
12.8.3	Układ współczulny	681
	Ośrodki układu współczulnego	681
	Pień współczulny i nerwy współczulne	681
	Sploty autonomiczne	682
	Część rdzenna nadnerczy	683
	Przekazywanie pobudzenia w zwojach współczulnych	683
	Regulacja czynności ośrodków współczulnych	686
12.8.4	Układ przywspółczulny	688
12.8.5	Funkcje czuciowe układu autonomicznego	688
12.8.6	Działanie układu autonomicznego na narządy	688
	Napięcie układu współczulnego i przywspółczulnego	690
	Uogólnione i miejscowe działanie układu autonomicznego	690
	Unerwienie narządów przez układ współczulny i przywspółczulny	690
12.8.7	Regulacja czynności układu autonomicznego przez układ limbiczny	691
12.9	Czynności popędowo-emocjonalne	691
12.9.1	Struktury korowe układu limbicznego	691
12.9.2	Ciało migdałowe	692
	Połączenia ciała migdałowego	693
	Czynności ciała migdałowego	693
12.9.3	Podwzgórze	693
	Jądra podwzgórza	693
	Połączenia podwzgórza	694
12.9.4	Jądro półleżące	695
12.9.5	Przegroda	695
12.9.6	Systemy o jednolitym neurochemicznym podłożu transmisji synaptycznej	695
	Systemy noradrenergiczne	695
	Systemy dopaminergiczne	695
	System serotoninerdyczny	696
12.9.7	Istota szara okołowodociągowa	697
12.9.8	Potrzeby, popędy, emocje	697
12.9.9	Emocje	697
	Emocje człowieka	697
	Strach i lęk	698
	Wściekłość	698
	Sterowanie strachem i wściekłością przez układ limbiczny	698
	Lęk jako choroba	699
12.9.10	Odczuwanie przyjemności i przykrości	699
12.9.11	Nastroj	699
	Neuroanatomiczne podłoże depresji	699
	Neurochemiczne podłoże depresji	700
12.9.12	Stres	700
	Hormony stresowe	700
	Pobudzenie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej	700

	Zmiany aktywności układów neuroprzekaznikowych mózgu w stanie stresu	701
	Pobudzenie układu współczulnego	701
	Adaptacyjne znaczenie stresu	702
	Działanie glikokortykosteroidów na układ nerwowy	702
12.10	Czuwanie, sen i rytmika funkcji fizjologicznych	702
12.10.1	Czuwanie i świadomość	703
12.10.2	Twór siatkowaty i układ siatkowaty	703
12.10.3	Elektroencefalograficzne korelaty czuwania	704
	Synchronizacja i desynchronizacja fal EEG	704
	Elektroencefalogram człowieka w stanie czuwania	704
	Reakcja wzbudzenia	705
12.10.4	Sen	705
	Fazy snu u zwierząt	705
	Fazy i okresy snu u człowieka	706
12.10.5	Mechanizm powstawania fal EEG	707
	Środkowa część wzgórza jako rozrusznik fal wolnych	707
	Pozawzgórzowe ośrodki synchronizacji EEG	707
	Powstawanie desynchronizacji EEG	707
	Powstawanie snu REM. Udział neuronów cholinergicznego mostu	710
12.10.6	Charakterystyka snu u człowieka	710
	Marzenia senne	711
	Potrzeba snu a skłonność do snu	711
	Czynniki snu	711
	Fizjologiczna rola snu	711
12.10.7	Rytmy biologiczne i ich rodzaje	712
	Neurofizjologiczny mechanizm sterowania rytmemi okołodobowymi	712
	Okołodobowa rytmika czynności organizmu	714
12.10.8	Patologia snu	715
	Bezsennosć	715
	Narkolepsja	715
	Zaburzenia wynikające z przesunięcia faz rytmu okołodobowego	715
	Choroba transatlantycka (<i>jet lag</i>)	716
	Układ krążenia podczas snu	716
	Oddychanie podczas snu	716
12.11	Mechanizmy pamięci	717
12.11.1	Klasyfikacja pamięci	717
12.11.2	Pamięć krótkotrwała i długotrwała	717
	Pamięć robocza	717
	Pamięć długotrwała	717
12.11.3	Pamięć opisowa (deklaratywna)	718
	Pamięć epizodyczna i semantyczna	718
	Pamięć autobiograficzna	718
12.11.4	Pamięć nieświadoma	718
	Torowanie	718
	Pamięć proceduralna	719
12.11.5	Zaburzenia pamięci	719
	Choroba Alzheimera	719
	Zespół Korsakowa	719
	Upośledzenie pamięci semantycznej	719
	Rola hipokampa w mechanizmie pamięci	720
12.11.6	Kodowanie śladów pamięciowych w różnych strukturach mózgu	721
12.11.7	Istota śladu pamięciowego	721
12.11.8	Odruchy warunkowe	722
	Klasyczne odruchy warunkowe	722
	Klasyczne odruchy warunkowe u człowieka	723
	Hamowanie odruchów warunkowych	724
	Instrumentalne odruchy warunkowe	725
12.12	Mowa i czynności intelektualne	726
12.12.1	Właściwości mowy	726
	Mowa a język	726
	Wrodzona zdolność nabywania mowy	726
	Mózgowe mechanizmy mowy	726
12.12.2	Afazje	726
	Afazja ruchowa	727
	Afazja słuchowa (czuciowa)	728
	Afazja amnestyczna	728
	Afazja przewodzenia	728
	Zaburzenia mowy wynikające z uszkodzenia mózdzku	729
12.12.3	Funkcjonowanie mechanizmów mowy u ludzi zdrowych	729
12.12.4	Dominacja półkuli a funkcjonalna asymetria półkul mózgu	730

12.12.5	Kora mózgu a zachowanie się człowieka	731
	Okolica przedczołowa	731
	Adynamia czołowa	732
	Płat ciemieniowy	732
	Płat skroniowy	733
13	FIZJOLOGIA MIĘŚNI SZKIELETOWYCH I GŁADKICH	735
	<i>Adrian Chabowski, Jan Górski</i>	
13.1	Ogólna charakterystyka mięśni	735
13.2	Charakterystyka mięśni szkieletowych	735
13.2.1	Organizacja anatomiczna mięśni szkieletowych	735
13.2.2	Organizacja anatomiczno-czynnościowa mięśni szkieletowych	735
	Budowa nici miozyny	737
	Budowa nici aktyny	737
	Elementy sprężyste cytoszkieletu	738
	Ultrastruktura komórek mięśni szkieletowych	738
	Dystrofinopatie	740
13.3	Pobudliwość mięśni szkieletowych	740
13.4	Ukrwienie mięśni szkieletowych	741
13.4.1	Toniczne napięcie podstawowe naczyń krążenia mięśniowego (regulacja nerwowa przepływu krwi przez mięśnie szkieletowe)	741
13.4.2	Przekrwienie czynnościowe (metaboliczna regulacja przepływu krwi przez mięśnie szkieletowe)	741
13.4.3	Pompa mięśniowa	742
13.5	Unerwienie mięśni szkieletowych	742
13.5.1	Jednostka motoryczna	743
13.5.2	Płynność ruchu	743
	Rola receptorów wewnątrzmięśniowych	743
	Rola receptorów ścięgnistych	744
13.5.3	Złącze nerwowo-mięśniowe	744
	Struktura złącza nerwowo-mięśniowego	744
	Mechanizm przekazywania sygnału w złączu nerwowo-mięśniowym	745
	Choroby złącza nerwowo-mięśniowego	745
13.6	Sprężenie elektromechaniczne	746
13.7	Molekularny mechanizm skurczu	746
13.7.1	„Ślizgowa” teoria skurczu	747
13.8	Rodzaje skurczu	747
13.8.1	Podział ze względu na częstotliwość pobudzeń	747
13.8.2	Podział ze względu na rodzaj wykonywanej pracy	748
13.9	Siła rozwijana przez mięśnie	748
13.9.1	Siła rozwijana przez mięśnie a wstępne rozciągnięcie mięśnia	749
13.9.2	Siła rozwijana przez mięśnie a rekrutacja jednostek motorycznych	750
13.9.3	Siła rozwijana przez mięśnie a częstotliwość pobudzeń	751
13.9.4	Siła rozwijana przez mięśnie a pętla rdzeniowo-mięśniowa	752
13.10	Szybkość skracania mięśnia	752
13.11	Źródła energii i metabolizm mięśni szkieletowych	752
13.11.1	Miopatie metaboliczne	754
13.12	Podział włókien mięśniowych	754
13.13	Zmęczenie mięśni	755
13.14	Odnierwienie mięśni szkieletowych	756
13.15	Mechanika ruchu	757
13.16	Elektromiografia (EMG)	757
13.17	Mięśnie gładkie	758
13.17.1	Podział czynnościowy mięśni gładkich	758
13.17.2	Ultrastruktura mięśni gładkich	759
13.17.3	Potencjały błonowe i czynnościowe	759
13.17.4	Sprężenie elektromechaniczne	760
13.17.5	Molekularny mechanizm skurczu mięśni gładkich	760
13.17.6	Regulacja aktywności skurczowej mięśni gładkich	761
13.18	Unerwienie mięśni gładkich	762
13.18.1	Przekazywanie nerwowo-mięśniowe	762
14	FIZJOLOGIA WYSIŁKU FIZYCZNEGO	765
	<i>Jerzy A. Żołądź</i>	
14.1	Znaczenie aktywności fizycznej w życiu człowieka	765
14.2	Reakcje krążeniowo-oddechowe i klasyfikacja wysiłków fizycznych	765

14.2.1	Reakcje krążeniowo-oddechowe	765
	Wentylacja minutowa płuc	765
	Częstość skurczów serca	766
	Objętość wyrzutowa serca	766
	Pojemność minutowa serca	766
	Ciśnienie tętnicze krwi	766
	Przepływ krwi przez mięśnie w spoczynku i podczas wysiłku	766
14.2.2	Klasyfikacja wysiłków fizycznych i ocena ich intensywności	767
	Rodzaje aktywności mięśniowej	767
	Klasyfikacja wysiłków dynamicznych według ich intensywności oraz czasu trwania	767
	Wysiłki statyczne	768
	Obiektywna ocena intensywności wysiłku	768
	Skala Borga	768
14.3	Wytwarzanie energii i moc mechaniczna mięśni szkieletowych.	769
14.3.1	Wytwarzanie energii w mięśniach szkieletowych	769
	Substraty energetyczne w wysiłkach długotrwałych	770
	Substraty energetyczne w wysiłkach krótkotrwałych o maksymalnej mocy	770
14.3.2	Mięśnie szkieletowe jako źródło mocy mechanicznej	770
	Typy włókien mięśniowych	770
	Charakterystyka funkcjonalna różnych typów włókien mięśniowych	772
	Moc maksymalna i siła mięśni szkieletowych	773
	Znaczenie temperatury mięśni w generowaniu maksymalnej mocy	773
	Wpływ starzenia się na siłę i moc mięśni szkieletowych człowieka	773
14.4	Wydolność fizyczna	774
14.4.1	Wskaźniki wydolności w wysiłkach długotrwałych	774
	Metabolizm spoczynkowy i pomiar poboru tlenu w spoczynku i podczas wysiłku	774
	Próg mleczanowy i metody jego wyznaczenia	776
	Maksymalny pobór tlenu i metody jego wyznaczenia	778
	Pobór tlenu podczas wysiłku o stałej mocy	780
14.4.2	Iloraz oddechowy	782
14.4.3	Koszt energetyczny wysiłku	782
14.4.4	Prosta próba oceny wydolności fizycznej – test marszu 6-minutowego	783
14.5	Zmęczenie wysiłkowe	784
14.5.1	Przyczyny zmęczenia podczas wysiłków długotrwałych	784
	Zmęczenie ośrodkowe	784
	Zmęczenie obwodowe	784
14.5.2	Przyczyny zmęczenia podczas wysiłków krótkotrwałych o mocy maksymalnej	785
14.5.3	Bóle mięśniowe i uwalnianie miokina	786
14.6	Wpływ treningu na wydolność fizyczną człowieka	786
14.6.1	Wczesne efekty treningu	787
14.6.2	Odległe efekty treningu	787
14.6.3	Przeciwwzajemne efekty wysiłku fizycznego	788
	SKOROWIDZ	791

1

FIZJOLOGIA KOMÓRKI

Jadwiga Mirecka

BUDOWA KOMÓRKI

1.1

OGÓLNA BUDOWA
BŁON BIOLOGICZNYCH

Istnienie komórki jest uwarunkowane obecnością błon biologicznych. Oddzielają one komórkę od otoczenia i wyodrębniają w jej wnętrzu obszary o różnej aktywności. Fizycznemu rozdzielaniu różnych środowisk towarzyszy kontrolowana wymiana składników między nimi, określana jako selektywna przepuszczalność błon.

Błony biologiczne zbudowane są z lipidów i białek. Ich stosunek wagowy wynosi najczęściej 1 : 1, ale ze względu na małe rozmiary cząsteczek lipidowych to one zajmują przeważającą część powierzchni błon.

Lipidy błonowe to fosfolipidy, cholesterol i glikolipidy.

Fosfolipidy – fosfatydylocholina (lecytyna), fosfatydyloseryna, fosfatydyloetanolamina i sfingomieliina – stanowią główny składnik lipidowy błony. Cząsteczki fosfolipidów są amfipatyczne, co oznacza, że jeden ich

biegun (grupa fosforanowa z podstawionymi aminami) jest hydrofilny, a drugi (końce kwasów tłuszczowych) hydrofobowy. Dzięki temu w środowisku wodnym fosfolipidy spontanicznie tworzą dwuwarstwę, w której grupy hydrofilne zwrócone są do środowiska wodnego po obu stronach, a grupy hydrofobowe zostają ukryte w jej środku (ryc. 1.1).

Dodatkowy fosfolipid – fosfatydyloinozytol – występuje w mniejszej ilości i odgrywa rolę w procesach regulacji funkcji komórek, stanowiąc substrat dla cząsteczek o charakterze przekaźników.

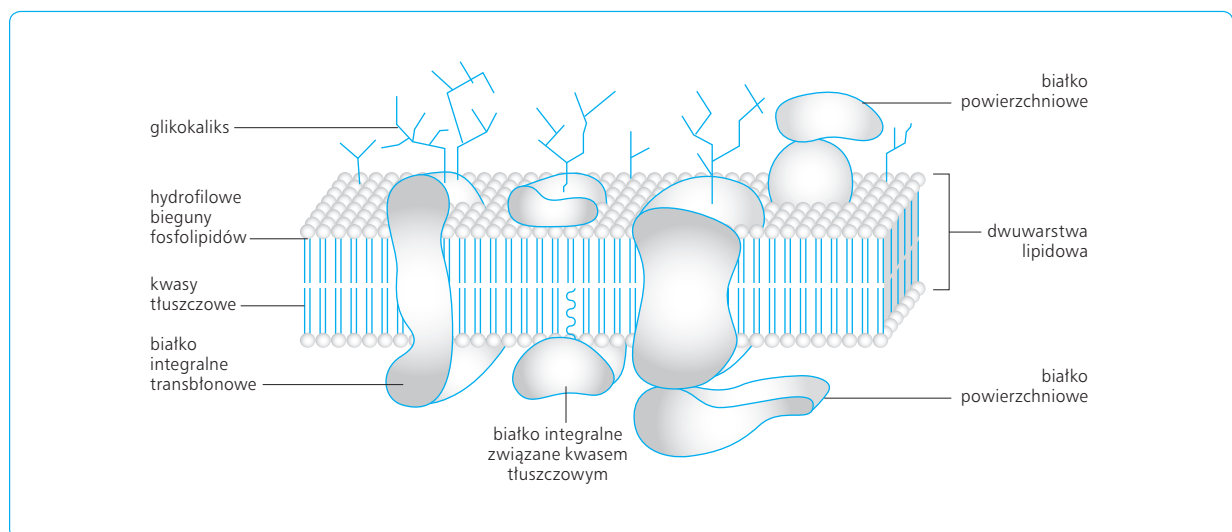
Fosfolipidy błonowe są odpowiedzialne za samo wytworzenie błony, która oddziela od siebie dwa środowiska wodne (np. środowisko zewnątrzkomórkowe i cytoplazmę lub obszary różnych organelli w cytoplazmie). Ponadto determinują przepuszczalność błony (zob. poniżej) oraz zwiększają jej płynność, zależnie od długości i stopnia nasycenia kwasów tłuszczowych wchodzących w ich skład.

Cholesterol, który stanowi ok. 15% składu błony, zwiększa jej sztywność, a zarazem plastyczność.

Białka błonowe, ze względu na stopień ich związania z błoną, dzieli się na: (1) białka integralne, tj. mocno związane (białka przebijające błonę, czyli przezbłonowe, i białka zakotwiczone w błonie za pomocą kowalencyjnie związanych kwasów tłuszczowych), oraz (2) białka powierzchniowe, czyli luźno związane z białkami integralnymi od strony zewnętrznej lub wewnętrznej błony. Ze względu na funkcje spełniane przez białka błonowe wyróżnia się wśród nich białka: transportowe, receptorowe, strukturalne i enzymatyczne.

Błona biologiczna stanowi podstawę budowy komórkowej oraz błony organelli.

Ryc. 1.1 Model błony biologicznej.



1.2

STRUKTURY BŁONIASTE W KOMÓRCIE

1.2.1

BŁONA KOMÓRKOWA

Błona komórkowa ma grubość ok. 7,5 nm i otacza komórkę od zewnątrz. Cechuje się ona dodatkową zawartością glikolipidów w blaszce zewnętrznej dwuwarstwowej, których grupy cukrowe wraz z bogato rozgałęzionymi resztami cukrowymi, budującymi oligosacharydy dołączone do białek (glikoproteidów), tworzą zewnętrzną otoczkę cukrową – glikokaliks.

Zawarte w błonie komórkowej białka strukturalne należące do grupy cząsteczek adhezyjnych pośredniczą w wiązaniu pomiędzy cytoszkieletem komórki (zob. poniżej) a strukturami sąsiadującymi z komórką (innymi komórkami, błoną podstawną, macierzą tkanki łącznej). Błona komórkowa zawiera również charakterystyczne zestawy białek transportowych lub enzymatycznych (5' nukleotydaza uważana jest za jej enzym markerowy).

Charakterystyczna cecha błony komórkowej to występowanie od strony cytoplazmy licznych białek powierzchniowych, tworzących tzw. szkielet błonowy. Są to białka o włókienkowej strukturze, rozpięte w formie sieci podbłonowej, z jednej strony powiązanej z białkami integralnymi błony, a z drugiej z mikrofilamentami aktynowymi cytoszkieletu. Białka szkieletu błonowego reprezentowane są przez rodzinę spektryn, fodryny, ankiryne. Ich obecność umożliwia przejściowe deformacje błony (w erytrocytach) oraz zakotwiczenie

białek receptorowych w określonych regionach błony (np. w regionie postsynaptycznym, w przewężeniach Ranviera).

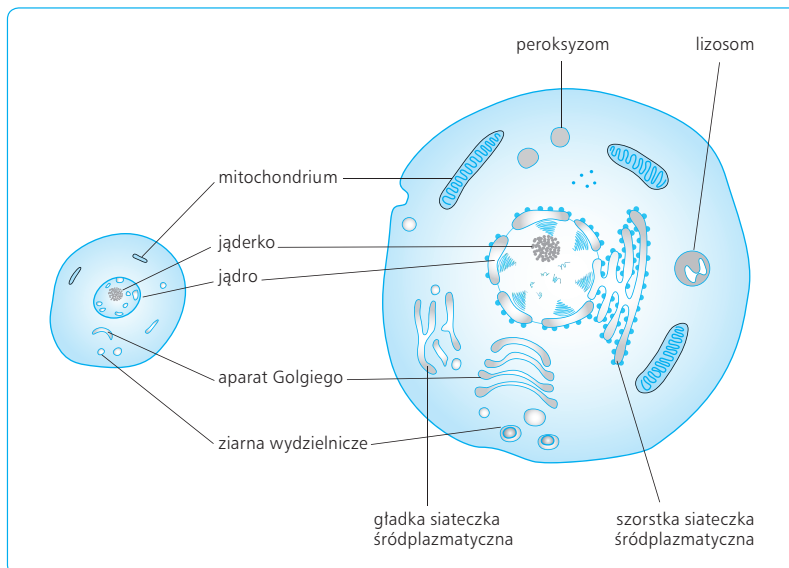
1.2.2

JĄDRO KOMÓRKOWE

Ograniczone jest podwójną błoną biologiczną, tworzącą otoczkę jądrową. Między błonami otoczki, z których każda ma grubość ok. 5 nm, znajduje się przestrzeń okołojądrowa, łącząca się ze światłem siateczki śródplazmatycznej (zob. poniżej). W miejscach, w których obie błony otoczki zlewają się ze sobą, tworzą się pory o średnicy 50–80 nm, służące komunikacji jądrowo-cytoplazmatycznej. Zespoły białek zgrupowane po obu stronach poru oraz w jego centrum tworzą kompleksy poru, których zadaniem jest ograniczenie przeswitu poru. W wyniku tego ograniczenia swobodnie przepływają jedynie cząsteczki o rozmiarach < 9 nm; cząstki większe przenoszone są w sposób kontrolowany.

Pierwszym etapem tej kontroli jest dla białek wędrujących z cytoplazmy do jądra – rozpoznanie sygnału importu do jądra, a dla nukleoproteidów przenoszonych z jądra do cytoplazmy – rozpoznanie sygnału eksportu jądrowego. Efektywne przemieszczanie się cząsteczek przez pory wymaga ich interakcji z centralnie położonym transporterem oraz udziału białek pomocniczych.

Na zewnętrznej błonie otoczki znajdują się rybosomy (zob. poniżej). Błona wewnętrzna wzmocniona jest siatką białek włókienkowych należących do filamentów pośrednich, tzw. lamin. Lamininy stanowią przy tym miejsce przyczepu telomerowych odcinków chromoso-



Ryc. 1.2 Ogólna struktura komórki.

A. W obrazie mikroskopu optycznego.

B. W mikroskopie elektronowym.

mów, które dzięki temu zajmują w jądrze ściśle określone obszary.

Główny składnik jądra to chromatyna, zbudowana z DNA, histonów oraz białek niehistonowych. Reprezentuje ona interfazową formę chromosomów. Podstawową jednostką strukturalną chromatyny są nukleosomy, tj. kuliste pakiety białek histonowych (H2A, H2B, H3 i H4), na które nawinięta jest nić DNA. Sznury nukleosomów (oddzielne dla każdego chromosomu) podlegają kolejnym etapom kondensacji z udziałem białek histonowych H1 oraz białek niehistonowych (ryc. 1.3).

W zależności od bieżącego stanu aktywności transkrypcyjnej chromatyna występuje jako euchromatyna (odcinki chromosomów aktywne i rozproszone, trudno dostrzegalne) lub heterochromatyna (odcinki nieaktywne, skondensowane i widoczne w postaci grudek).

Składniki pozostające w jądrze po ekstrakcji kwasów nukleinowych tworzą zrąb jądra.

1.2.3

SIATECZKA ŚRÓDPLAZMATYCZNA

Stanowi najbardziej rozległy przedział błoniasty w cytoplazmie. Błona siateczki śródplazmatycznej jest cieńsza od błony komórkowej (ok. 5 nm) i zawiera więcej białek. Dzieli się ją na: (1) siateczkę szorstką, która tworzy zbiorniki w kształcie spłaszczonych cystern, a nazwę swą zawdzięcza przyczepianiu się rybosomów do jej powierzchni cytoplazmatycznej; (2) siateczkę gładką, która występuje w formie rurek (tubuli) pozbawionych rybosomów.

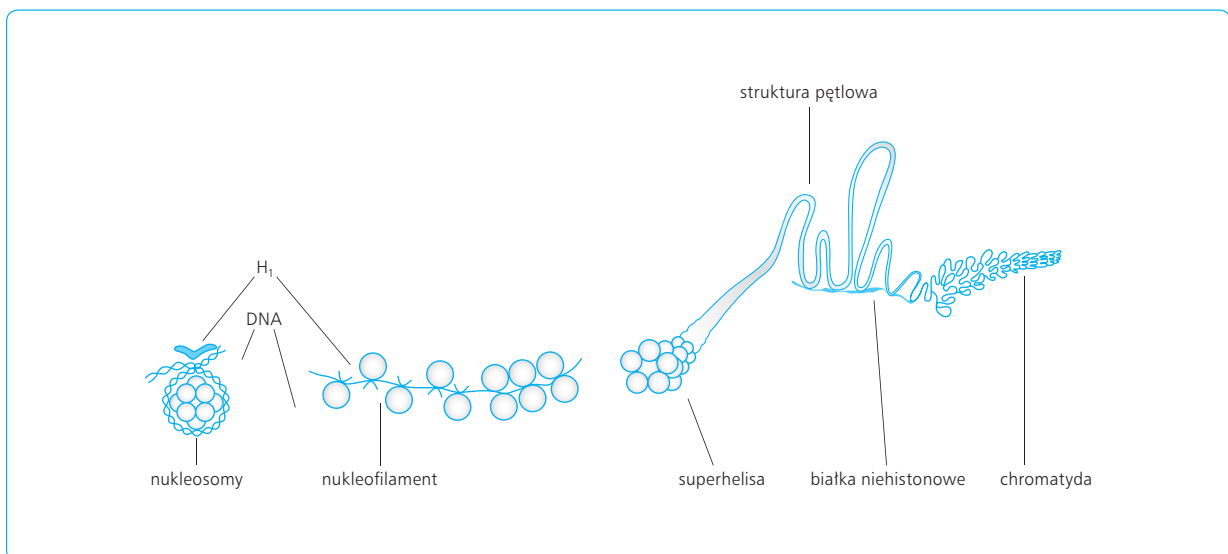
Oba obszary siateczki – szorstkiej i gładkiej – komunikują się ze sobą w sposób ciągły, zachowując przy tym pewne odrębności składu błony. Błona siateczki śródplazmatycznej szorstkiej zawiera kompleksy białek (translokony) związane z transportem syntetyzowanych na rybosomach peptydów przez błonę, a także enzymy związane z obróbką potranslacyjną białek: odcięciem odcinka sygnałowego, dołączeniem oligosacharydów złożonych z N-acetyloglukozaminy, mannozy i glukozy do asparaginy w określonym miejscu peptydu (N-glikolizacja).

We wnętrzu siateczki szorstkiej znajdują się unikalne białka rezydujące, odpowiedzialne głównie za przyjęcie przez peptydy ich końcowej struktury przestrzennej (fałdowanie).

Silnie rozwinięta siateczka śródplazmatyczna szorstka opisywana jest jako ergastoplazma w komórkach gruczołowych, wytwarzających wydzielinę białkową, oraz substancja Nissla w komórkach nerwowych.

W siateczce gładkiej dominują enzymy związane z syntezą fosfolipidów i steroli, a także z detoksykacją ksenobiotyków (leków i trucizn). Proces detoksykacji wymaga kolejno działania enzymów utleniająco-redukujących, których głównym przedstawicielem jest cytochrom P-450, a następnie sprzęgania tak wytworzonych pochodnych z resztami glukuronianowymi, siarczanowymi lub tauryną. Obie te modyfikacje powodują zmianę substancji o charakterze hydrofobowym na rozpuszczalne w wodzie, a tym samym ułatwiają ich eliminację z ustroju (głównie przez nerki). Detoksykacyjna rola siateczki jest szczególnie wyeksponowana w komórkach wątrobowych.

Ryc. 1.3 Kolejne etapy kondensacji chromatyny.



Inną funkcją siateczki śródplazmatycznej gładkiej jest magazynowanie jonów Ca^{2+} . Funkcja ta ma szczególnie znaczenie w mięśniach prążkowanych, w których siateczka gładka przyjmuje formę siateczki sarkoplazmatycznej.

1.2.4

APARAT GOLGIEGO

Składa się z jednego lub kilku diktiosomów, połączonych ze sobą za pomocą błoniastych rurek. Diktiosom to zestaw spłaszczonych, zwykle półksiężycowato wygiętych błonowych cystern, którym zawsze towarzyszą małe pęcherzyki transportujące (mikropęcherzyki), a w komórkach wydzielniczych dodatkowo makropęcherzyki. (ryc. 1.4).

W diktiosomie można wyróżnić dwa bieguny: (1) biegun *cis* (formowania), w którym błona swoją strukturą i składem bardziej przypomina błonę siateczki; (2) biegun *trans* (dojrzewania), w którym błona jest podobna do błony komórkowej.

Diktiosom stanowi obszar, w którym błona wytworzona w siateczce szorstkiej i gładkiej podlega przebudowie w błonę o charakterze błony komórkowej. Fragmenty błony dopływają do bieguna *cis* w postaci mikropęcherzyków odrywających się od siateczki śródplazmatycznej. Podobny transport pęcherzykowy funkcjonuje pomiędzy cysternami diktiosomu.

Przepływ pęcherzyków pomiędzy przedziałami błonowymi jest zawsze dwukierunkowy, co umożliwia utrzymanie stałego obszaru błony w kolejnych przedziałach błonowych, a jednocześnie warunkuje zmianę charakteru błony w miarę przepływu pęcherzyków. Zmiana charakteru, czyli różnicowanie się błony,

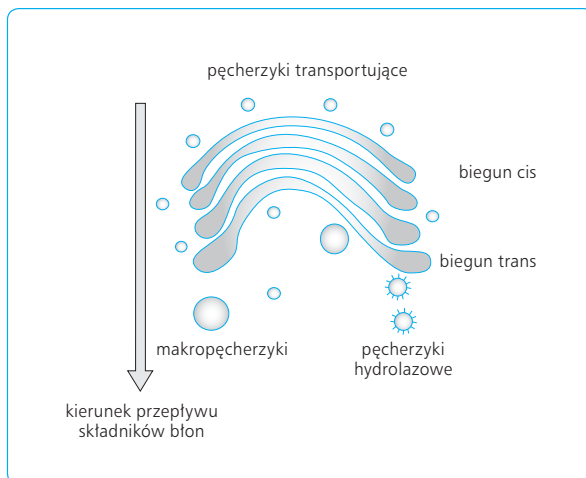
zachodzi dzięki kombinacji selektywnego poboru składników do pączkującego pęcherzyka z selektywną retencją (zatrzymaniem) innych składników w błonie wyjściowej i selektywnym zwrotem składników zabranych „przypadkowo” (ryc. 1.5). W ten sposób skład każdego docelowego przedziału błonowego zostaje zmieniony w stosunku do przedziału wyjściowego. Włączenie się pęcherzyków w przedział docelowy (fuzja) jest uwarunkowane wzajemnym podobieństwem struktury i obecnością odpowiednich białek adreśowych w obu błonach.

Aparat Golgiego odgrywa główną rolę w przepływie i przebudowie błon, a tym samym umożliwia stałą odbudowę błony komórkowej, do której skierowane zostają pęcherzyki z bieguna *trans*.

Ponadto w aparacie Golgiego postępuje modyfikacja N-glikozylowanych glikoproteidów napływających z siateczki śródplazmatycznej, polegająca na usuwaniu mannozy i dołączaniu innych cukrów (N-acetyloglukozaminy, galaktozy, fruktozy, kwasu sojowego). W aparacie Golgiego w całości zachodzi proces O-glikozylacji, czyli przyłączania takich reszt cukrowych do grup $-\text{OH}$ w peptydach i tworzenia proteoglikanów. W trakcie przepływu przez aparat Golgiego enzymy lizosomowe zostają wyznakowane grupą fosforanową dołączoną do mannozy w pozycji 6 (Man-6-P), dzięki czemu na biegunie *trans* mogą być selektywnie pobierane do pęcherzyków hydrolazowych.

W leukocytach i płytkach krwi pęcherzyki hydrolazowe wyróżniają się rozmiarami, trwałością i zawartością dodatkowych substancji (np. bakteriobójczych); odpowiadają ziarnom azurochłonnym granulocytów oraz ziarnom λ płytek krwi.

W komórkach gruczołowych aparat Golgiego jest szczególnie rozbudowany, co wiąże się z jego udziałem w opakowaniu i modyfikacjach wydzieliny. Rozpuszczone w wodzie substancje przeznaczone do wydzielania skierowane zostają do wakuoli zagęszczających, z których woda wyprowadzana jest do cytoplazmy, a gęstniejąca zawartość może podlegać określonym modyfikacjom chemicznym (kontrolowana proteoliza, siarkowanie), warunkującym biologiczną aktywność produktu.

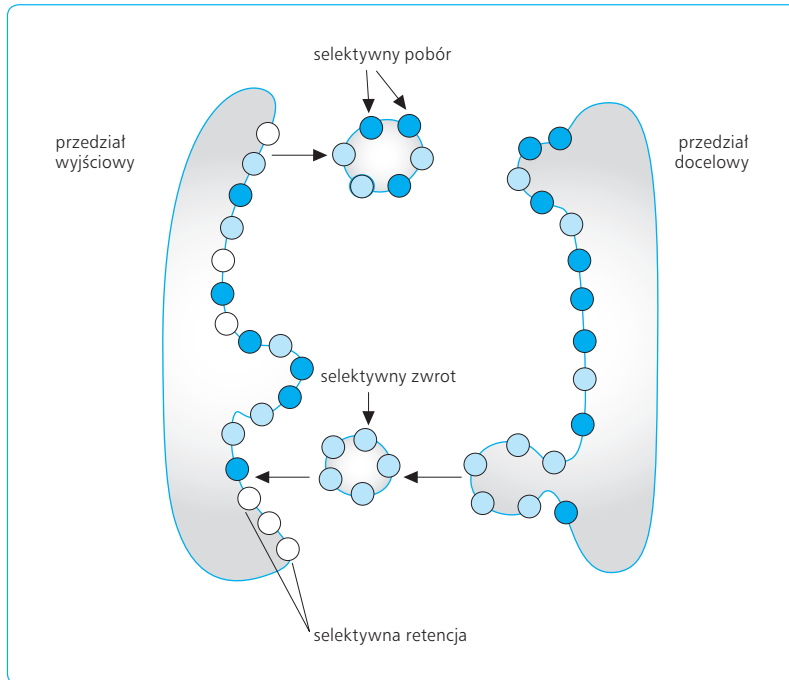


Ryc. 1.4 Diktiosom.

1.2.5

LIZOSOMY

Terminem tym określa się pęcherzyki, w których zachodzi trawienie makrocząsteczek z udziałem enzymów hydrolitycznych. Enzymy lizosomowe są syntetyzowane w szorstkiej siateczce śródplazmatycznej i po przejściu przez aparat Golgiego zbierane w pęcherzykach hydrolazowych, które dostarczają je do lizosomów. Enzymy lizosomów to tzw. kwaśne hydrolazy, które do osiągnię-



Ryc. 1.5 Transport pęcherzykowy i zmiana składu błon.

cia optymalnej aktywności wymagają środowiska kwaśnego. W błonie lizosomów funkcjonuje zatem pompa protonowa (zob. poniżej), która wprowadza do środka jony H^+ z cytoplazmy.

Błona lizosomów cechuje się ponadto opornością na działanie enzymów lizosomowych (co wynika m.in. z obecności licznych reszt cukrowych, pokrywających ją od wewnątrz) oraz obecnością białek nośnikowych (zob. poniżej) przenoszących produkty rozkładu (amino kwasy, aminocukry i cukry) z wnętrza lizosomu do cytoplazmy.

Materiał trawiony w lizosomach może być pobrany z zewnątrz na drodze pinocytozy lub fagocytozy (zob. poniżej) lub też reprezentować własne składniki komórki. Te ostatnie mogą być organellami lub fragmentami cytoplazmy otoczonymi błoną w postaci wakuoli autofagalnej. Ponadto rozety glikogenu lub podjednostki rybosomów mogą wpuklać się do lizosomów na zasadzie tzw. mikrofagocytozy, a poszczególne białka mogą przemieszczać się z cytoplazmy do wnętrza lizosomu, kierowane odpowiednią sekwencją aminokwasów.

1.2.6

MITOCHONDRIA

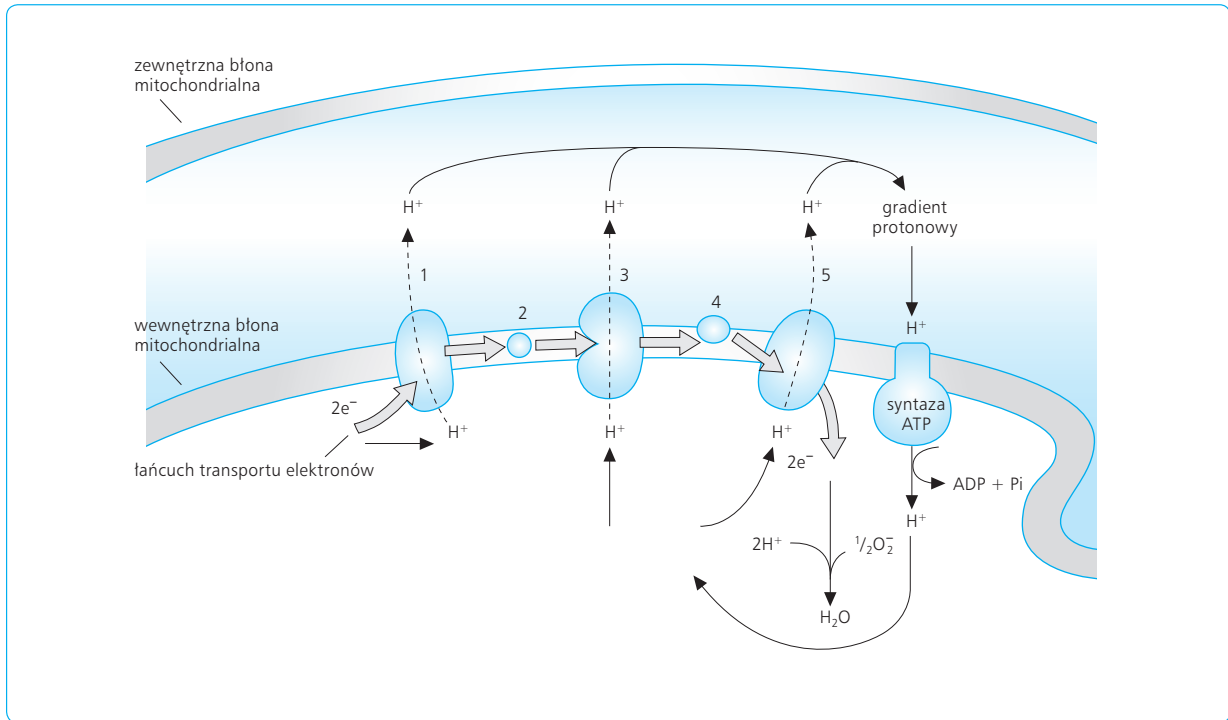
To unikatowe struktury zbudowane z dwóch błon (zewnątrznej i wewnętrznej), które ograniczają dwie przestrzenie: macierz mitochondrialną (w obrębie błony wewnętrznej) i przestrzeń międzybłonową (pomiędzy

oboma błonami). Błony mitochondrialne różnią się między sobą, są też odmienne od pozostałych błon biologicznych w komórce.

Błona zewnętrzna zawiera białka poriny, umożliwiające przemieszczanie się wszystkich cząsteczek o masie mniejszej niż 5 kDa. Działa więc na zasadzie mało selektywnego sita molekularnego i jest najbardziej przepuszczalna spośród wszystkich błon komórki.

Błona wewnętrzna jest natomiast błoną o najniższej i wysoce specyficznej przepuszczalności. Przechodzić przez nią mogą tylko substancje, dla których istnieją transportery w błonie. Błona wewnętrzna ma większą powierzchnię niż błona zewnętrzna, w związku z czym wpukła się do środka mitochondrium w postaci grzebieni, które mogą mieć formę blaszek ułożonych w poprzek mitochondrium (mitochondria blaszkowe) albo rurek ułożonych wzdłuż długiej osi mitochondrium (mitochondria rurkowe). Błona wewnętrzna zawiera tzw. łańcuch transportu elektronów, składający się z trzech większych kompleksów białkowych (dehydrogenaza NADH, dehydrogenaza $b-c_1$ oraz oksydaza cytochromowa), między którymi wbudowane są drobno cząsteczkowe przenośniki elektronów: ubiquinon i cytochrom c (ryc. 1.6). Z błony wewnętrznej wysterczają do macierzy uszypułowane cząsteczki, zwane też grzybkami mitochondrialnymi. Ich kulista główka zawiera syntazę ATP, a w cienkiej szyjce mieści się kanał F_1F_0 dla jonów H^+ .

W macierzy mitochondrialnej znajdują się enzymy cyklu Krebsa, łańcuchy mitochondrialnego DNA, mitochondrialne rybosomy oraz ciała gęste, stanowiące złoży fosforanów Ca^{2+} i Mg^{2+} . Mitochondria są miejscem wytwarzania ATP na koszt energii pochodzącej z procesu oddychania komórkowego (zob. poniżej).



Ryc. 1.6 Struktury mitochondrialne związane z transportem elektronów i syntezą ATP. 1 – kompleks dehydrogenazy NADH, 2 – ubichinon, 3 – kompleks cytochromów b-c₁, 4 – cytochrom c, 5 – kompleks oksydazy cytochromowej.

1.2.7

PEROKSYKOMY

Dostrzegane są w komórce w postaci pęcherzyków, choć w rzeczywistości stanowią trójwymiarową sieć błonową, której rozszerzane odcinki odpowiadają pęcherzykom połączonym ze sobą odcinkami w formie rurek.

Błona peroksykomów różni się znacznie od błon wyżej opisanych organelli, a jej składniki białkowe wytwarzane są na wolnych rybosomach. Peroksykomy zawierają w swoim wnętrzu enzymy z grupy oksydaz (oksydaza D-aminokwasów, oksydaza hydroksykwasów). Oksydazy wykorzystują tlen atmosferyczny do utleniania odpowiednich substratów, przy czym końcowy produkt tych reakcji stanowi nadtlenek wodoru (H_2O_2). Jako substancja toksyczna dla komórki jest on na miejscu rozkładany przez katalazę, najbardziej charakterystyczny enzym peroksykomów.

W peroksykomach rozpoczyna się proces oksydacji kwasów tłuszczowych, których długie łańcuchy podlegają skróceniu do średnich i krótkich. Zachodzą tu też procesy utleniania etanolu i katabolizmu puryn (do etapu kwasu moczowego). Ponadto peroksykomy biorą udział w biosyntezie eterolipidów, cholesterolu i kwasów żółciowych oraz w metabolizmie aminokwasów.

1.3

NIEOBŁONIONE STRUKTURY KOMÓRKOWE

1.3.1

JĄDERKO

Miejsca aktywnej transkrypcji rybosomowych kwasów rybonukleinowych (rRNA) w jądrze uwidaczniają się jako jedno lub kilka jąderek. W centrum jąderka znajdują się odcinki DNA kodujące rRNA oraz pierwotne produkty transkrypcji tworzące część włókienkową jąderka. Na obwodzie gromadzą się zwykle przetworzone, dojrzałe formy rybosomowych kwasów rybonukleinowych, które łączą się z białkami importowanymi z cytoplazmy, tworząc podjednostki rybosomów (zob. poniżej). Ponieważ jąderko nie jest otoczone błoną, gotowe podjednostki rybosomów dyfundują do jądra i przez pory jąderkowe przemieszczają się do cytoplazmy.

1.3.2

RYBOSOMY

Rybosomy to kompleksy rRNA z białkami, uformowane w dwie odrębne podjednostki: małą i dużą. Obie podjednostki po wyjściu z jądra łączą się ze sobą dopiero w chwili rozpoczęcia translacji. Do podjednostki małej przyłącza się mRNA oraz inicjatorowe tRNA, niosące metioninę. Do powstałego w ten sposób kompleksu inicjującego dołącza następnie podjednostka duża. W szczelinie pomiędzy dwiema podjednostkami przesuwana jest mRNA, tam też napływają dalsze cząsteczki tRNA, transportujące aminokwasy, przyłączane kolejno do powstającego peptydu. Nowo tworzony łańcuch peptydowy mieści się początkowo w kanale zlokalizowanym w dużej podjednostce rybosomu, a po osiągnięciu długości ok. 40 aminokwasów zaczyna się wysuwać z kanału.

Jedna nić mRNA odczytywana jest zwykle przez kilka rybosomów, które dołączają się do niej, gdy tylko kodon inicjujący odsunie się na wystarczającą odległość od poprzedniego rybosomu. Rybosomy powiązane ze sobą za pomocą mRNA tworzą polirybosom (polisom).

Białka przeznaczone do jądra, cytoplazmy, mitochondriów i peroksysomów wysuwają się z dużej podjednostki stopniowo, w miarę postępu procesu translacji. Gdy znajdują się w całości w cytoplazmie, mogą w niej pozostać albo też zostać skierowane do właściwych przedziałów przez odpowiednie sekwencje sygnałowe (sygnał lokalizacji jądrowej, sygnał skierowujący do mitochondrium lub sygnał skierowujący do peroksysomów).

Białka wydzielnicze, enzymy lizosomowe oraz białka przeznaczone do błon innych niż mitochondrialne i peroksysomowa mają wspólny odcinek sygnałowy, umożliwiający ich skierowanie do szorstkiej siateczki śródplazmatycznej i przyłączenie do niej rybosomów aktualnie zaangażowanych w syntezę tych białek. Syntetyzowany peptyd przechodzi następnie przez błonowy translokon do światła siateczki śródplazmatycznej albo pozostaje zawieszony w błonie (białka integralne błon).

Po ukończeniu translacji zarówno rybosomy wolne, jak i rybosomy związane z siateczką rozpadają się na podjednostki, a te ostatnie zostają od niej odłączone.

1.3.3

PROTEASOMY

Stanowią kompleksy enzymów proteolitycznych w postaci beczułkowatych struktur zawieszonych w cytoplazmie. Po obu stronach beczułkowatego korpusu mogą

się znajdować białka tworzące „pokrywki”, zasłaniające wejście do środka proteasomu. W proteasomach zachodzi trawienie nieprawidłowo uformowanych białek cytoplazmatycznych, białek regulatorowych, które muszą być wyeliminowane w odpowiednim momencie, a także białek, z których powstają peptydy ekspozowane na powierzchni komórki z udziałem antygenów zgodności tkankowej klasy MHC II (MHC, *major histocompatibility complex* – główny układ zgodności tkankowej).

Skierowanie białka do proteasomu dokonuje się poprzez poliubikwitylizację, tj. dołączenie mnogich cząsteczek ubikwityny, które rozpoznawane są następnie przez białka w pokrywkach obecnych przy wejściu do proteasomów.

1.3.4

CYTOSZKIELET

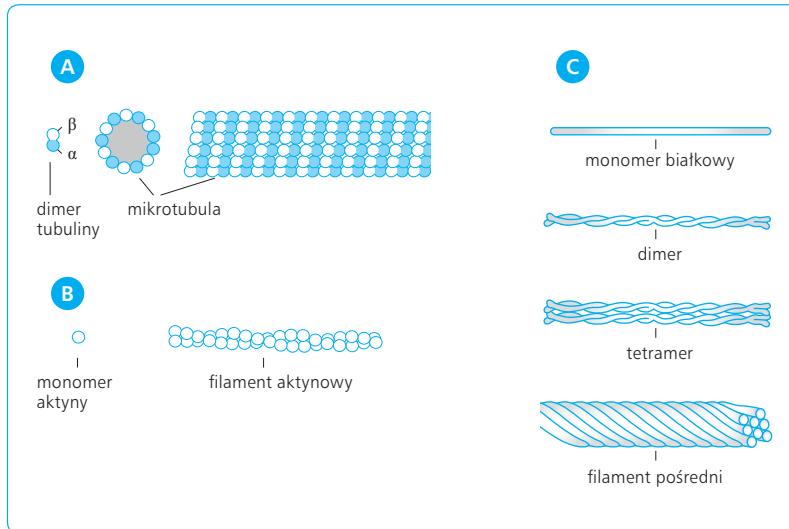
W skład cytoszkieletu wchodzi: mikrotubule, mikrofilamenty aktywne oraz filamenty pośrednie.

MIKROTUBULE

Mikrotubule to rurki o średnicy 25 nm i różnej długości, zbudowane z globularnych białek tubuliny α i β (ryc. 1.7A). Mikrotubule to przeważnie twory niestabilne, które wyrastają z ośrodka organizacji mikrotubuli wokół pary centrioli i w ciągu kilku sekund ponownie się rozpadają. Koniec mikrotubuli, na którym zachodzi jej szybka dobudowa i rozpad, określa się jako koniec „+”, w odróżnieniu od końca „-” (pozostającego w kontakcie z ośrodkiem organizacji mikrotubuli), na którym oba procesy przebiegają znacznie wolniej. Najmniej trwałe są mikrotubule budujące wrzeciono podziałowe. W cytoplazmie komórek i długich wypustkach neuronów występują mikrotubule o przedłużonym trwaniu, które stabilizowane są przez modyfikacje chemiczne tubuliny oraz przyłączenie dodatkowych białek, takich jak białka towarzyszące mikrotubulom (MAPs, *microtubule associated proteins*) lub tau.

Najtrwalsze są mikrotubule budujące ściany centrioli i tworzące osiowe rusztowania (aksonemę) migawek i witek. W miejsce pojedynczych mikrotubuli w strukturach tych występują triplety (centriola) lub dublety (aksonema), o charakterystycznej 9-promieniowej symetrii. W dubletach i tripletach tylko jedna mikrotubula jest kompletna, a druga i trzecia dołączają się w postaci litery C.

Z mikrotubulami współdziałają mechanoenzymy dyneiny i kinezy, umożliwiające ruch migawek i witek (zob. poniżej), rozdział chromatyd (lub chro-



Ryc. 1.7 Budowa składników cytoskieletu. **A** – mikrotubuli. **B** – mikrofilamentów aktynowych. **C** – filamentów pośrednich.

mosomów) w kariokinezie oraz przemieszczanie się pęcherzyków i innych struktur komórkowych wzdłuż mikrotubuli.

MIKROFILAMENTY AKTYNOWE

Są to łańcuchowe polimery kulistej aktyny G o średnicy 5–7 nm (ryc. 1.7B). Podlegają one ustawicznej przebudowie, polegającej na dołączaniu cząstek aktyny na jednym końcu (biegun „+”) i odłączaniu na drugim (biegun „-”). Czas trwania mikrofilamentów i ich długość regulowane są przez liczne białka w cytoplazmie, które odpowiadają za promowanie lub hamowanie polimeryzacji aktyny (odpowiednio profilina i tymozyna), blokowanie któregoś z biegunów mikrofilamentów (białka czapeczkujące), aktywne ich skracanie (gelsolina) lub wiązanie w różne układy przestrzenne: sieci, pęczki kurczliwe, pęczki napięcia (filamina, α -aktynina, fimbryna).

Z aktyną współdziałają mechanoenzymy z rodziny miozyny, generując albo zjawiska skurczowe w komórce (zob. poniżej), albo przemieszczanie się błoniastych struktur komórkowych wzdłuż mikrofilamentów.

Trwałe mikrofilamenty aktynowe stanowią rusztkowanie mikrokosmków w brzeżkach szczoteczkowych nabłonek resorpcyjnych oraz wzmacniają połączenia międzykomórkowe typu stref przylegania, a także ogniskowe miejsca kontaktu komórek z podłożem.

FILAMENTY POŚREDNIE

Są to włóknikowe twory o średnicy pośredniej między średnicą mikrotubuli oraz mikrofilamentów aktynowych, tj. 10 nm. Zbudowane są z białek o wydłużonej cząsteczce, które polimeryzują bocznie, tworząc ciasno

splecione struktury przypominające liny okrętowe (ryc. 1.7C).

Filamenty pośrednie występują zarówno w jądrze, jak i w cytoplazmie. Filamenty jądrowe to laminy obecne pod otoczką jądrową wszystkich komórek. Filamenty cytoplazmatyczne zbudowane są z białek wykazujących specyfikę tkankową, z których najważniejsze to: keratyny zasadowe i obojętne w tkance nabłonkowej, rodzina wimentyn w tkankach pochodzenia mezenchymatycznego (tkance łącznej i komórkach śródbłonna naczyniowego), desmina w tkance mięśniowej, kwaśne białka glejowe w tkance glejowej, trzy rodzaje białek neurofilamentów: (L – lekkie, M – średnio ciężkie, oraz H – ciężkie) plus periferyna i α -interneksyna w tkance nerwowej.

Filamenty pośrednie są tworam trwałymi, w związku z czym utrzymują we właściwym położeniu organelle komórkowe i zapewniają trwałość połączeń międzykomórkowych typu desmosomów oraz półdesmosomalnych przyczepów do błony podstawnej.

Zagadnienia kliniczne

Zaburzenia w budowie lub funkcji poszczególnych struktur komórkowych zwykle znajdują odzwierciedlenie w zaburzeniach ogólnoustrojowych lub dotyczących wybranych narządów.

Defekty genetyczne białek szkieletu błonowego leżą u podstaw różnego typu mioPATII, neuropatii, a także wrodzonych anemii hemolitycznych. W przypadku mio- i neuropatii defekty dotyczące dystrofin prowadzą do „odpływania” receptorów z określonych regionów błony (np. płytki nerwowo-mięśniowej, przewężeń Ranviera, błony postsynaptycznej). W przypadku wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych defekty dotyczące spektryny powodują zmniejszenie zdolności erytrocytów do deformacji.

Zaburzenia odnowy błony komórkowej szczególnie dotkliwie odbijają się na strukturach komórkowych zdolnych

do intensywnego skurczu, któremu mogą towarzyszyć mikroszkodzenia błony komórkowej. Defekty białka dysferliny uczestniczącego w fuzji pęcherzyków transportujących z błoną komórkową prowadzą do jednego z wielu typów miopatii szkieletowych oraz kardiomiopatii (zob. rozdz. 4).

Z otoczką jądrową związane są schorzenia o nazwie laminopatii, spowodowane mutacjami w obrębie genu kodującego laminę A i C lub nieprawidłowym przetwarzaniem pierwotnego transkryptu. Lamininy o zmienionej strukturze nie zapewniają właściwej stabilności otoczki jądrowej, co prowadzi do przerwania jej ciągłości i wydostawania się chromatyny do cytoplazmy. Skutki niestabilności otoczki jądrowej są również najsilniej wyrażone w strukturach narażonych na ciągłe urazy mechaniczne, tj. w mięśniach prążkowanych. Najczęstsze laminopatie to: dystrofia mięśniowa Emery'ego-Dreifussa (zob. rozdz. 13) i rozszerzona kardiomiopatia ze schorzeniem układu przewodzącego (arytmią).

Białka niedostatecznie połańdowane albo niekompletnie uglikozylowane w siateczce śródplazmatycznej nie zostają wprowadzone do pęcherzyków, wypączkowujących z siateczki, co objawia się brakiem danego białka w miejscu jego normalnego działania. Najczęstszą przyczyną tego jest defekt w genach kodujących białka wydzielnicze kierowane do siateczki. Przykładami takich sytuacji są m.in.: jedna z odmian mukowiscydozy, w której białko budujące kanał chlorkowy (CFTR) w ogóle nie dociera do błony komórkowej, wole wrodzone i niedoczynność tarczycy spowodowane niedoborem tyreoglobuliny, wrodzona moczówka prosta pochodzenia nerkowego wynikająca z niedoboru receptora dla AVP albo akwaporyny 2 (zob. dalej). Zatrzymanie białek na wczesnym etapie transportu może objawiać się ich zaleganiem w siateczce (jako ciała Russela) albo w cytoplazmie (jako aggresomy). Zaburzenia takie określa się zbiorczo jako tzw. choroby ze spichrzania (magazynowania) w siateczce.

Zaleganie białek w siateczce może także wynikać z upośledzenia czynności enzymów siateczki odpowiedzialnych za procesy przetwarzania posttranslacyjnego, jak w trakcie odpowiedzi siateczki na stres wywołany np. przez hipoksję, niedostateczną podaż glukozy, stres oksydacyjny, zaburzenia homeostazy Ca^{2+} . W siateczce rozdętej przez zalegające białka uruchomiona zostaje odpowiedź na niepołańdowane białka, która indukuje jądrową transkrypcję nie tylko białek wspomagających fałdowanie peptydów, lecz także takich, które inicjują procesy zapalne. Gdy bodźce indukujące stres siateczki są zbyt silne lub zbyt długo trwające, uruchomione zostają mechanizmy prowadzące do apoptozy (zob. dalej), co obserwuje się w komórkach otaczających ognisko zawału w mięśniu sercowym albo udaru w mózgu.

Z aparatem Golgiego wiążą się przede wszystkim zaburzenia procesu glikozylacji. Należą tu wrodzone zaburzenia glikozylacji (CDG – congenital disorders of glycosylation) wynikające z mutacji w genach kodujących glikozydazy lub transferazy glikozylowe. Są to ciężkie schorzenia, objawiające się niedorozwojem umysłowym, utratami przytomności i zaburzoną funkcją wątroby, zazwyczaj prowadzące do śmierci przed upływem 2 roku życia. Inne schorzenia objęte nazwą „choroby N-glikanów” są bardziej zróżnicowane pod względem ciężkości objawów i przebiegu.

Unikatowe formy syntetyzowanych glikanów są cechą wielu nowotworów. Wytwarzane w nich glikoproteidy są bogato rozgałęzione oraz wyposażone w zwiększoną liczbę reszt kwasu sialowego, dzięki czemu komórki nowotworowe

słabiej wiążą się z macierzą tkanki łącznej, łatwiej natomiast przylegają do innych komórek (reszty sialowe stanowią bowiem ligand dla cząsteczek adhezyjnych z grupy selektyn).

Choroby lizosomowe stanowią grupę znanych od dawna schorzeń. Przede wszystkim należą do nich tzw. choroby ze spichrzania uwarunkowane brakiem lub niedoborem określonych enzymów lizosomowych. Zaburzenie wewnątrzlizosomowej degradacji wybranych substratów prowadzi do ich magazynowania w lizosomach, przy czym w zależności od typu zmagazynowanych substancji schorzenia te klasyfikuje się jako: 1) lipidozy (np. choroby Niemann-Picka oraz Gauchera), 2) mukopolisacharydozy (choroba Hurler i zespół Huntera) i 3) choroby ze spichrzania glikogenu (choroba Pompego).

Szczególnym przykładem choroby ze spichrzania jest tzw. choroba I (Inclusion disease inaczej mucopolipidosis II) wywołana brakiem fosfotransferazy w aparacie Golgiego, w wyniku czego enzymy lizosomowe pozbawione markera mannozo-6-fosforanowego nie mogą być rozpoznane przez odpowiednie receptory w komórce i wyciekają na zewnątrz. Niestrawione makromolekuły tworzą w lizosomach ciała wtętowe (inclusion bodies).

Pod wpływem detergentów, niedotlenienia, stresu oksydacyjnego, niektórych toksyn bakteryjnych, a także witaminy A i progesteronu błona lizosomów ulega labilizacji, co oznacza zwiększenie jej przepuszczalności i ucieczkę enzymów lizosomowych do cytoplazmy. Efekt przeciwny (stabilizujący) wywierają witamina E, białka szoku termicznego (Hsp), hydrokortyzon oraz niektóre leki stosowane w celu zmniejszenia odczynu zapalnego.

Termin choroby mitochondrialne obejmuje bardzo zróżnicowaną grupę schorzeń, których objawy przede wszystkim dotyczą tkanek o największym zapotrzebowaniu energetycznym, tj. nerwowej i mięśniowej (mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych), a w dalszej kolejności nerek i gruczołów dokrewnych. Wyróżnia się dwie grupy zaburzeń zależnych od mitochondriów: związane z defektami DNA (mitochondrialnego albo jądrowego kodującego białka mitochondrialne) oraz związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem białek mitochondrialnych. Defekty mitochondrialnego DNA (mtDNA) leżą u podstaw niektórych typów autyzmu, stwardnienia rozsianego, dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera i cukrzycy połączonej z głuchotą. Ponieważ wszystkie mitochondria komórek somatycznych pochodzą z cytoplazmy komórki jajowej (mtDNA dziedziczony jest wyłącznie w linii matczynej), liczba zdefektowanych mitochondriów przypadających na daną komórkę jest przypadkowa i zmienna. Dlatego też osobnicze i narządowe manifestacje zmian dotyczących mtDNA bywają różne: od nieznacznej upośledzenia ruchów poprzez omdlenia, cukrzycę aż do tragicznych w skutkach zaburzeń metabolicznych.

Zaburzenia funkcjonowania enzymów mitochondrialnych mają swój udział w patogenezie schorzeń, takich jak: choroby centralnego systemu nerwowego (encefalomiopatie, choroba dwubiegunowa, choroby Alzheimera i Parkinsona, padaczka, udar, migreny), choroby narządu wzroku (retinopatia) i słuchu (głuchota), miopatie i kardiomiopatie oraz endokrynopatie (w tym cukrzyca).

Z peroksydomami związanymi jest bezpośrednio kilkanaście schorzeń o różnej ciężkości (od prowadzących do śmierci we wczesnym dzieciństwie do przewlekłych zaburzeń rozwojowych oraz fizycznego i umysłowego upośledzenia). Schorzenia te wynikają albo z zaburzenia samego

procesu biogenezy peroksyosomów, albo z braku jednego lub wielu enzymów w peroksyosomach. Efektem nieprawidłowego formowania się peroksyosomów w wyniku braku receptorów dla importu białek peroksyosomowych z cytoplazmy jest na przykład zespół mózgowo-wątrobowo-nerkowy Zellwegera. Braki w składzie enzymatycznym peroksyosomów prowadzą głównie do zaburzeń w metabolizmie lipidów, czego wynikiem są leukodystrofie cechujące się zanikiem osłonek mieliniowych oraz uszkodzeniem nadnerczy.

Również z cytoszkieletem komórki związane są różnego rodzaju problemy kliniczne. Uszkodzenie struktury mikrotubuli w aksonemach migawek i witek plemników (zespół Kartagenera) objawia się powtarzającymi się infekcjami układu oddechowego oraz niepłodnością (u mężczyzn z powodu braku ruchomości plemników, u kobiet z powodu braku ruchu migawek w jajowodzie). Zablockowanie polimeryzacji mikrotubuli w trakcie kariokinezy leży u podstaw stosowania kolchicyny, winblastyny czy winkrystyny w „koktajlach antymitotycznych” podawanych w chorobach nowotworowych. Nieprawidłowa agregacja białek towarzyszących mikrotubulom w aksonach (nadmiernie ufosforylowanych białek tau) obserwowana jest w przebiegu choroby Alzheimera oraz innych typów starczej demencji (tauopatie)

Defekty dotyczące mikrofilamentów aktynowych stanowią jedną z przyczyn wrodzonych miopatii (zob. rozdz. 13). Podobne objawy w postaci osłabienia mięśniowego mogą się pojawiać w wyniku zmian dotyczących różnych genów kodujących α -aktynę i/lub białka z nią współdziałające. Z filamentami pośrednimi obecnymi w komórkach nerwowych i glejowych centralnego systemu nerwowego wiążą się schorzenia neurodegeneracyjne występujące zarówno sporadycznie, jak i rodzinnie. Pojawianie się w aksonach i perikarionach włóknistych złożeń, w skład których zamiast albo obok wyżej wspomnianego białka tau wchodzi białka budulcowe neurofibrili, uważa się za przyczynę różnych chorób objawiających się demencją lub zaburzeniami ruchowymi. Defekty filamentów cytotkeratynowych zidentyfikowano natomiast jako przyczynę zmniejszonej trwałości naskórka i wrodzonych chorób pęcherzowych skóry, a także chorób wątroby, takich jak marskość lub zwyrodnienie tłuszczowe.

Do schorzeń związanych z filamentami pośrednimi o lokalizacji jądrowej należą wspomniane wyżej laminopatie.

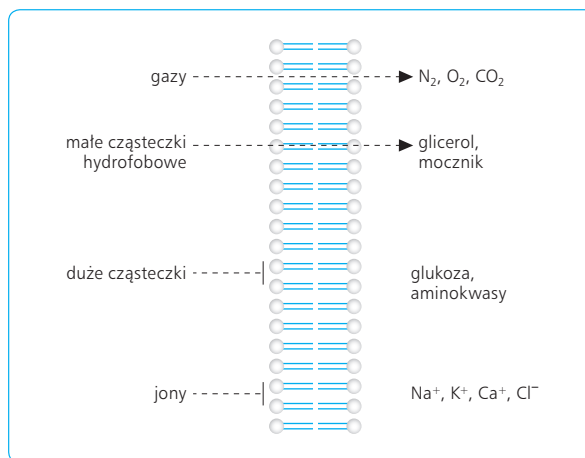
Odmienność składu filamentów pośrednich w cytoplazmie komórek różnych tkanek stanowi podstawę immunocytochemicznej diagnostyki nowotworów.

PROCESY KOMÓRKOWE

1.4.

WYMIANA SUBSTANCJI Z OTOCZENIEM

Przepuszczalność błon biologicznych jest determinowana przede wszystkim przez ich obszar lipidowy. Przez dwuwarstwę lipidową przechodzą z łatwością apolarne cząsteczki gazów (O_2 , CO_2 , N_2) oraz pozbawione ła-



Ryc. 1.8 Dyfuzja przez dwuwarstwę lipidową.

dunków substancje o niskiej masie cząsteczkowej (glicerol, mocznik, etanol) (ryc. 1.8). Dwuwarstwa lipidowa stanowi barierę dla większości cząsteczek spolaryzowanych, dzięki czemu możliwe jest utrzymanie różnicy składu jonowego między środowiskiem zewnętrznym komórki a cytoplazmą i wewnątrzkomórkowymi przedziałami błonowymi.

Cząsteczki wody, mimo że spolaryzowane, dyfundują przez błonę ze znaczną szybkością (3×10^{-3} cm/s). Tempo tej dyfuzji zostaje spektakularnie zwiększone w obecności kanałów wodnych (akwaporyn – zob. dalej).

Transport do komórki substancji rozpuszczalnych w wodzie, o większej masie cząsteczkowej, jak również cząsteczek posiadających ładunek, w tym jonów, możliwy jest dzięki obecności w błonie białek transportowych.

Wszystkie białka transportowe są białkami integralnymi, z mnogimi odcinkami przezbłonowymi, które grupują się w błonie w ten sposób, że ich domeny hydrofobowe kontaktują się z dwuwarstwą lipidową, podczas gdy domeny hydrofilne zwrócone są do siebie, tworząc wspólnie przestrzeń hydrofilną w obrębie białka. Ze względu na mechanizm transportu, białka transportowe dzieli się na: nośniki, pompy i kanały.

1.4.1

RODZAJE TRANSPORTU PRZEZ BŁONĘ

DYFUZJA PROSTA

Dyfuzja prosta to transport substancji w kierunku od jej wyższego stężenia do niższego, czyli zgodnie z gradientem stężeń. W zależności od przenoszonych cząste-

czek dyfuzja zachodzi albo przez dwuwarstwę lipidową, albo przez kanały białkowe.

Zgodnie z prawem Ficka szybkość dyfuzji prostej (J , md/s) jest wprost proporcjonalna do rozmiarów powierzchni, przez którą zachodzi dyfuzja (A , m^2), i różnicy stężeń danej substancji po obu stronach błony (Δc) oraz odwrotnie proporcjonalna do grubości tej błony (d , m):

$$J = D \frac{A}{d} \Delta c$$

gdzie D – współczynnik dyfuzji, zależny od rodzaju dyfundującej substancji, rozpuszczalnika oraz temperatury.

W przypadku cząsteczek hydrofobowych przechodzących przez obszar lipidowy błony na szybkość dyfuzji dodatkowy wpływ wywiera ich rozpuszczalność w lipidach (tzw. współczynnik rozdziálu lipid : woda), natomiast tempo przechodzenia cząsteczek posiadających ładunek modyfikowane jest przez ujemny potencjał podbłonowy (zob. poniżej).

TRANSPORT UŁATWIWIONY

Dotyczy przede wszystkim cukrów, aminokwasów, nukleotydów oraz produktów metabolizmu komórkowego. Zachodzi również zgodnie z gradientem stężeń, ale z udziałem białek nośnikowych (nośników, permeaz). Są to białka błonowe, najczęściej przebijające dwuwarstwę lipidową 12-krotnie, które przyłączają przenoszoną cząsteczkę po jednej stronie błony, po czym podlegają serii zmian strukturalnych, których skutkiem jest uwolnienie cząsteczki po drugiej stronie błony.

Poziom dyfuzji ułatwionej (J_A) wyznaczony jest przez stopień wysycenia miejsc wiążących w nośniku, który z kolei zależy od stężenia transportowanej substancji (A_c) oraz jej powinowactwa wobec nośnika (K_m):

$$J_A = \frac{J_{\max} [A]c}{K_m [A]c}$$

przy czym stała Michaelisa K_m to takie stężenie zewnątrzkomórkowe, przy którym transport substancji osiąga połowę prędkości maksymalnej.

Efektywność transportu ułatwionego zależy ponadto od liczby nośników w błonie oraz tempa zmian strukturalnych w nośnikach.

Wśród nośników wyróżnia się białka transportujące tylko jedną substancję (uniporter) oraz białka transportujące równocześnie dwie lub więcej substancji (współtransportery, kotransportery). Te ostatnie mogą przynieść obie substancje w tym samym kierunku (symportery) lub w przeciwnych kierunkach (antyportery, wymienniki) (ryc. 1.9).

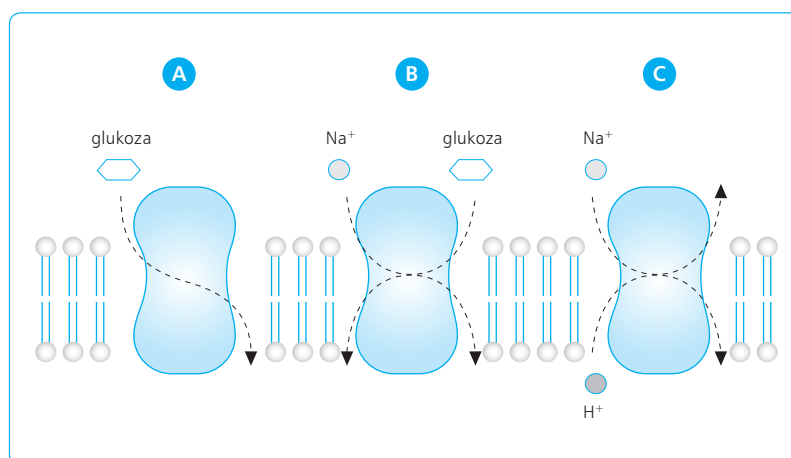
Najbardziej rozpowszechnionymi uniporterami są transportery glukozy, występujące w czterech formach izomerycznych (GLUT 1-5, *glucose transporter 1-4*), zależnie od tkanki lub narządu. Transportery GLUT służą dostarczaniu glukozy z płynu tkankowego do wszystkich komórek lub też jej transportowaniu przez ściany śródbłonków i/lub nabłonków resorbujących glukozę (w jelicie cienkim i kanalikule proksymalnym nerki).

Symportery reprezentują najczęściej transport aktywny wtórny (zob. poniżej).

Białka nośnikowe o charakterze antyporterów jonowych to: białko szczytu trzeciego błony erythrocytu, czyli wymiennik HCO_3^-/Cl^- (uczestniczący w transporcie CO_2 poprzez błony erythrocytów), wymienniki H^+/HCO_3^- , biorące udział w regulacji pH wewnątrz komórki i w regulacji pH moczu, wymiennik adenylozodwufosforan/adenozynotrójfosforan (ADP/ATP) w błonie wewnętrznej mitochondriów.

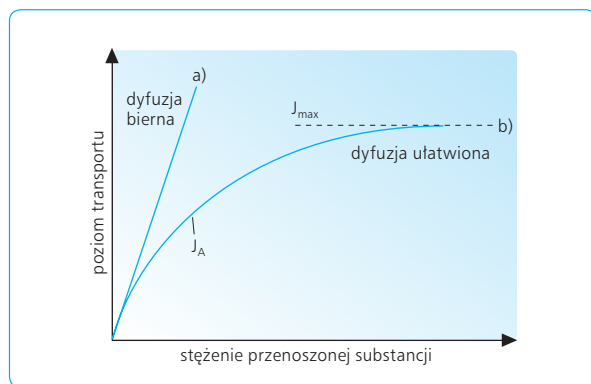
Ze względu na konieczność wiązania transportowanej substancji przez nośnik, transport ułatwiony wykazuje krzywą wysycenia (gdy wszystkie miejsca wiązania są zajęte) (ryc. 1.10) i może być blokowany przez substancje o strukturze podobnej do właściwego substratu.

Transport substancji z udziałem białek nośnikowych może być regulowany poprzez wprowadzanie do błony lub wycofywanie z niej odpowiednich transporterów. Przykładem może być indukowana insuliną fuzja pęcherzyków podbłonowych, zawierających w błonie



Ryc. 1.9 Przykłady białek transportowych.

A. Uniporter. B. Symporter. C. Antiporter.



Ryc. 1.10 Zależność transportu od stężenia danej substancji: a) przy dyfuzji swobodnej, b) przy dyfuzji ułatwionej.

transportery GLUT 4, z błoną komórkową adipocytów i mięśni szkieletowych. Dzięki tej fuzji transportery te wchodzi w kontakt ze środowiskiem zewnętrznym komórki. Ich wycofanie z powrotem do zbiorników podbłonowych nie wymaga żadnego sygnału i dokonuje się spontanicznie na zasadzie endocytozy (zob. poniżej).

TRANSPORT AKTYWNY

Zachodzi wtedy, gdy transportowana substancja przenoszona jest wbrew gradientowi stężeń (tj. od stężenia niższego do wyższego). Transport taki wymaga dostarczenia energii (kal/Osm) w ilości proporcjonalnej do logarytmu ze stopnia osiągniętego stężenia danej substancji:

$$\text{energia} = 1400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

gdzie C_1 , C_2 oznaczają stężenia substancji w środowisku 1 i 2.

Transport aktywny dzieli się na pierwotny i wtórny. W transporcie aktywnym pierwotnym energia pochodzi bezpośrednio z hydrolizy ATP, natomiast w transporcie wtórnym – z gradientu jonowego (zob. poniżej).

Białka uczestniczące w transporcie aktywnym pierwotnym określa się jako pompy. Pompy funkcjonują na podobnej zasadzie jak nośniki, z tą różnicą, że posiadają dodatkowo domenę o aktywności ATP-azowej.

Pompa sodowo-potasowa (ATP-aza Na^+ - K^+)

Wyprowadza ona z komórki na zewnątrz trzy jony Na^+ w zamian za dwa jony K^+ , wprowadzone z zewnątrz do komórki. Jony te transportowane są do środowisk, w których ich stężenie jest odpowiednio 15 i 30 razy wyższe. W cyklu pracy pompy Na^+ - K^+ następują po sobie kolejne zmiany strukturalne, związane z: (1)

przyłączeniem jonów Na^+ do miejsc wiązania od strony cytoplazmy, (2) aktywacją domeny ATP-azowej nośnika i przyłączeniem do niego wysokoenergetycznego fosforanu, (3) ekspozycją miejsc wiążących jony Na^+ po stronie zewnętrznej komórki i uwolnieniem jonów Na^+ , (4) równoczesną ekspozycją miejsc wiążących jony K^+ po stronie zewnętrznej i ich przyłączeniem, (5) odłączeniem fosforanu i powrotem nośnika do stanu wyjściowego z uwolnieniem jonów K^+ do cytoplazmy.

Pompa Na^+ - K^+ jest elektrogenna, tzn. tworzy pewną asymetrię ładunków w poprzek błony (na trzy wyprowadzone ładunki dodatnie wprowadzane są tylko dwa).

ATP-aza Na^+ - K^+ odpowiedzialna jest przy tym za regulację objętości komórki. Poprzez usunięcie jonów Na^+ na zewnątrz zmniejsza ona siłę osmotycznego wciągania wody do komórki przez zawarte w niej jony nieorganiczne i organiczne.

W komórkach, których funkcja łączy się ze znacznymi przepływami jonów Na^+ i K^+ przez błonę komórkową (komórki nerwowe i mięśniowe), niemal 70% wytwarzanego ATP zużywane jest na potrzeby ATP-azy Na^+ - K^+ . Przy braku tlenu, a także w innych sytuacjach powodujących ustanie wytwarzania ATP w mitochondriach, woda napływa do komórki w sposób niekontrolowany, powodując jej obrzęk, a następnie rozzerwanie błony komórkowej i śmierć komórki.

Gradient jonów Na^+ wytworzony w poprzek błony z udziałem pompy sodowo-potasowej bywa też wykorzystywany do zależnego od jonów Na^+ symportu innych substancji.

Inne pompy jonowe

W komórkach występują także inne pompy jonowe: ATP-azy Ca^{2+} w błonie komórkowej i siateczce śródplazmatycznej (a zwłaszcza w siateczce sarkoplazmatycznej mięśni prążkowanych) oraz ATP-azy H^+ w błonach endosomów (zob. poniżej) i lizosomów wszystkich komórek, a ponadto w błonie komórkowej komórek okładzinowych oraz komórek wstawkowych w nabłonku kanalików dystalnych nerek.

Pompy typu ABC

Specyficzną grupę transporterów reprezentują pompy typu ABC (*ATP binding cassette*), zawierające obszar wiążący ATP. Przykładem takich pomp są transportery w błonie siateczki śródplazmatycznej związane z przetwarzaniem antygenów – TAP (*transporter associated with antigen processing*), przenoszące do jej wnętrza peptydy wytworzone w proteasomach celem ich połączenia z antygenami zgodności tkankowej MHC I.

Do pomp typu ABC należy też transporter Cl^- , którego defekt jest związany z mukowiscydozą (zob. dalej) oraz pompy oporności wielolekowej (MDR, *multi-drug resistance*), obecne w błonie większości komórek, z których wyprowadzają różne substancje hydrofilne.

Transport aktywny wtórny

Jest to transport określonej substancji lub jonu ze środowiska o stężeniu niższym do środowiska o stężeniu wyższym na koszt energii zawartej w gradencie jonowym, ustalonym uprzednio działaniem odpowiedniej pompy. Najbardziej rozpowszechnione są transportery wykorzystujące gradient sodowy (nośniki sodozależne), lub gradient protonowy. Wiązaniu jonów Na^+ w zewnętrznym obszarze białka nośnikowego towarzyszy przyłączenie transportowanej substancji. Gdy substancja kierowana jest do komórki, jej przyłączenie następuje również po stronie zewnętrznej (współtransport). Gdy substancja ma być wyprowadzona z komórki, przyłącza się do nośnika od strony cytoplazmatycznej (antytransport).

Przykładem współtransporterów działających na koszt jonów Na^+ są zlokalizowane w błonie brzeżków szczoteczkowych: sodozależny transporter glukozy (SGLT, *sodium glucose transporter*) oraz pięć rodzajów sodozależnych transporterów dla aminokwasów.

Przykładem antytransporterów są wymienniki: Na^+ - Ca^{2+} i Na^+ - H^+ . Pierwszy z nich znajduje się w błonach komórek, w których istnieje potrzeba szybkiej eliminacji znacznych ilości jonów Ca^{2+} z cytoplazmy (w komórkach mięśniowych i w odcinkach presynaptycznych aksonów). Wymiennik drugi, obecny w błonach wszystkich komórek, współdziała w regulacji pH cytoplazmy poprzez usuwanie jonów H^+ na zewnątrz. Dodatkową rolę pełni on w komórkach kanalika proksymalnego nerki, wyprowadzając jony H^+ do pramoczu.

Współtransportery złożone

Wykorzystują one istniejący gradient jednego lub dwóch jonów w celu przetransportowania jednej lub dwóch substancji (jonów). Przykładem jest Na^+ -zależny wymiennik Cl^- - HCO_3^- , wspomagający kontrolę pH w większości komórek. Inne współtransportery to zależne od Na^+ i dodatkowo od gradientu H^+ lub Cl^- transportery zwrotne dla neuroprzekazników w błonie presynaptycznej, a także transporter Na^+ - K^+ - Cl^- w kanaliku dystalnym nerki.

TRANSPORT BIERNY PRZEZ KANAŁY

Kanały jonowe

Kanały jonowe utworzone są z kilku domen białkowych, z których każda zawiera mnogie odcinki przebijające błonę. Przebłonowe odcinki białek układają się w ten sposób, że ich obszary hydrofobowe zwrócone są do otaczającej dwuwarstwy lipidowej, natomiast obszary hydrofilne, zwrócone do siebie nawzajem, ograniczają hydrofilny por. Kanały umożliwiają przepływ jonów zgodnie z gradientem stężeń w tempie ok. 1 mln jonów/s. Kanały jonowe charakteryzują się tym,

iż w warunkach spoczynkowych najczęściej nie przepuszczają jonów, a dopiero pod wpływem określonych bodźców na krótko stają się drożne. Tę zdolność do regulacji transportu przez kanały określa się jako ich bramkowanie. Zależnie od sposobu regulacji kanały jonowe dzieli się na: (1) stale otwarte, (2) otwierane zmianą potencjału, (3) otwierane (bramkowane) ligandem, (4) otwierane mechanicznie.

Wyjątek stanowi stale otwarty kanał K^+ zwany kanałem przecieku.

Inną cechą szczególną kanałów jonowych jest ich wysoka selektywność w stosunku do transportowanych jonów.

Spoczynkowy potencjał błonowy

Terminem tym określa się różnicę ładunków po obu stronach błony komórkowej w sytuacji zrównoważonego przepływu jonów w obu kierunkach. Potencjał ten ma zawsze wartość ujemną i dla różnych komórek wynosi od -20 do -200 mV (w przypadku aksonów komórek nerwowych -70 mV).

Wartość potencjału błonowego ustalana jest dla jonu, dla którego błona jest najbardziej przepuszczalna. Przy znikomej przepuszczalności błony komórkowej dla jonów Na^+ i Cl^- potencjał spoczynkowy wynika głównie z wypływania jonów K^+ z komórki przez stale otwarte kanały „przecieku”. Skierowany na zewnątrz strumień jonów K^+ wywołany jest różnicą stężeń tych jonów w komórce i na zewnątrz. Przepływ jonów K^+ do środowiska zostaje jednak wstrzymany na poziomie dalekim od wyrównania się tych stężeń w związku z pogłębiającym się w miarę ich wypływu deficytem ładunków dodatnich pod błoną. Siła przyciągania elektrycznego równoważy w tym momencie siłę wynikającą z różnicy gradientów. Wartość potencjału, przy którym ruch jonów K^+ zostanie wstrzymany, określić można zgodnie z równaniem Nernsta:

$$V = 62 \log_{10} (C_o/C_i)$$

gdzie V – wartość potencjału błonowego (mV), C_o – stężenie jonu na zewnątrz przedziału błonowego, C_i – stężenie jonu wewnątrz przedziału błonowego.

Różnice wartości potencjału spoczynkowego dla różnych komórek odzwierciedlają różnice w ilości kanałów jonowych (zwłaszcza K^+) w błonach tych komórek.

Jony uczestniczące w ustalaniu potencjału błonowego leżą w najbliższym otoczeniu błony i stanowią znikomy procent wszystkich jonów w komórce (biorąc pod uwagę również jony organiczne). Dzięki temu przepływy jonów skutecznie zmieniające potencjał błonowy nie mają praktycznie wpływu na ostateczne stężenie jonów w komórce.

Kanały bramkowane potencjałem

Kanały jonowe bramkowane potencjałem występują przede wszystkim w błonach pobudliwych, tj. zdolnych

do przewodzenia potencjału czynnościowego (błony komórek tkanki nerwowej i mięśniowej), ale także w błonach komórek jajowych i dokrewnych.

Opis struktury takich kanałów przedstawiono na przykładzie tkanki nerwowej (zob. rozdz. 12).

Kanały Na^+ i K^+ bramkowane potencjałem należą do najbardziej selektywnych. Mechanizm odróżniania przez nie jonów Na^+ i K^+ opiera się na różnicy wielkości obu jonów i na tym, że docierają one do kanałów w połączeniu z wodą hydratacyjną. Kanał Na^+ przepuszcza jony Na^+ wraz z cząsteczką wody, natomiast większe jony K^+ połączone z cząsteczką wody do niego nie wchodzi. Z kolei w kanale K^+ , który ma mniejszą średnicę, jony K^+ pozbawione zostają otaczającej je wody i dalej już same przepływają przez kanał. Jony Na^+ natomiast okazują się zbyt małe, by wejść w reakcję z grupami czynnymi w ścianie kanału K^+ , a zatem pozostają otoczone wodą i wraz z nią są zatrzymywane przed wejściem do kanału.

Kanały Na^+ bramkowane potencjałem odpowiadają za rozprzestrzenianie się zjawiska depolaryzacji błony (potencjał czynnościowy) aksonów i mięśni szkieletowych, natomiast kanały K^+ bramkowane potencjałem – za ponowną repolaryzację błon.

Kanały Ca^{2+} bramkowane potencjałem są bardziej rozpowszechnione. W odcinkach presynaptycznych odpowiadają za zmianę bodźca elektrycznego na chemiczny, indukując egzocytozę pęcherzyków synaptycznych. W stożku neurytowym kumulujące się jony Ca^{2+} powodują otwarcie zależnych od nich kanałów K^+ i adaptację do dłuższej działających bodźców. W mięśniach szkieletowych i mięśni sercowym kanały Ca^{2+} bramkowane potencjałem zlokalizowane są w kanałkach T, w których, w odpowiedzi na zmianę potencjału błony, inicjują uwalnianie jonów Ca^{2+} z siateczki sarkoplazmatycznej. W komórkach wydzielniczych kanały Ca^{2+} mogą wyzwać proces wydzielania produktu. W zależności od potencjału wymaganego do otwarcia kanałów dla jonów Ca^{2+} , od kinetyki inaktywacji i od wrażliwości na leki kanały te dzieli się na trzy typy: L, N i T.

Ostatnią grupę kanałów bramkowanych potencjałem stanowią kanały Cl^- , najlepiej poznane w mięśniach szkieletowych. Różnią się od opisanych kanałów dla kationów tym, że składają się z dwóch podjednostek, z których każda zawiera por dla 6 jonów.

Kanały jonowe otwierane ligandem

Mogą one reagować na ligandy działające na komórki od zewnątrz (neuroprzekazniki, hormony) lub przyłączające się do kanału od strony cytoplazmy (białko G, wtórne przekazywniki, nieorganiczny fosforan, inne jony).

Najbardziej znanym przykładem kanałów otwieranych ligandem zewnętrznym jest kanał Na^+ , otwierany acetylocholiną w błonach postsynaptycznych, ze względu na wrażliwość na nikotynę zwany nikotynowym receptorem acetylocholin. Zbudowany jest z pięciu

jednostek przezbłonowych, z których dwie identyczne (podjednostki α) posiadają miejsca wiązania acetylocholin. Zmiana strukturalna wywołana przyłączeniem ligandu otwiera dostęp do poru wytworzonego wspólnie przez wszystkie podjednostki.

Kanał ten jest wyraźnie mniej selektywny niż kanały Na^+ bramkowane potencjałem. Grupa aminokwasów o ładunku ujemnym w świetle kanału pomaga odpychać jony ujemne i wciągać jony dodatnie o średnicy $< 0,64$ nm. W tej ostatniej kategorii mieszczą się nie tylko jony Na^+ , lecz także jony K^+ i Ca^{2+} . Wysokie stężenie jonów K^+ w cytoplazmie powoduje jednak, iż siła ich wciągania przez kanał jest bliska zeru, natomiast liczba wpływających jonów Ca^{2+} jest ograniczona ze względu na ich znacznie niższe stężenie w środowisku w porównaniu z jonami Na^+ .

Podobną pentamerową strukturę mają inne kanały otwierane ligandami, występujące w błonach postsynaptycznych: kanały Na^+ otwierane glutaminą i serotoniną oraz kanały Cl^- otwierane kwasem gamma-aminomasłowym (GABA) i glicyną. Kanały dla jonów Ca^{2+} otwierane przez jony Ca^{2+} występują w siateczce sarkoplazmatycznej mięśni prążkowanych. W siateczce śródplazmatycznej gładkiej innych komórek kanały dla jonów Ca^{2+} otwierane są przez inozytolo-3-fosforan (IP_3).

Kanały wodne – akwaporyny (AQP)

Są to kanały stale otwarte. Składają się z czterech podjednostek, z których każda ma sześć odcinków przebijających błonę. W każdej podjednostce mieści się por wodny, którego selektywność opiera się na tworzeniu się wiązań wodorowych z dwiema resztami asparaginy w najwęższym miejscu kanału. Woda może przepływać przez akwaporyny z szybkością 10^9 cząsteczek/s w kierunku wyższego ciśnienia osmotycznego.

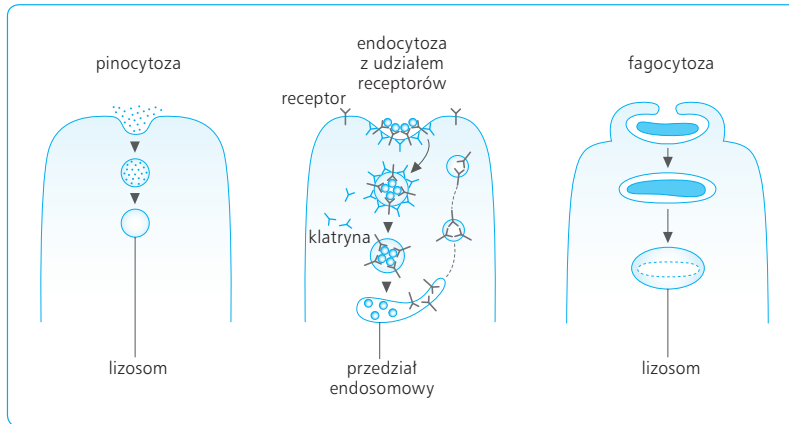
Kanały wodne są stale otwarte, ale ich ekspresja na powierzchni może się zmieniać. W komórkach różnych tkanek występuje sześć różnych izoform akwaporyn. Wyróżniają się wśród nich akwaporyny w komórkach cewki zbiorczej nerki (AQP2), które zawarte są w błonach przedziału endosomalnego i dopiero pod wpływem wazopresyny przemieszczają się do pęcherzyków podlegających fuzji z błoną przyszczytową komórek.

Trzy inne podobne do akwaporyn kanały transportują, oprócz wody, również glicerol.

1.4.2

TRANSPORT Z BŁONĄ

Niezależnie od opisanych rodzajów transportu substancji przez błonę istnieje również możliwość pobierania lub usuwania dużych porcji płynów lub ciał stałych



Ryc. 1.11 Różne rodzaje endocytozy.

razem z błoną, którą zostają otoczone w postaci pęcherzyków. Dotyczy to substancji, które nie mogą dyfundować przez błonę ani nie posiadają odpowiednich transporterów. Pobieranie substancji z zewnątrz do komórki określa się jako endocytozę, natomiast pęcherzykowy transport z komórki – jako egzocytozę.

Endocytozę dzieli się na pinocytozę, czyli pobór płynów, oraz fagocytozę, czyli pobór ciał stałych (ryc. 1.11).

PINOCYTOZA

W trakcie pinocytozy następuje zagłębienie się błony komórkowej, która tworzy pęcherzyk o średnicy do 150 nm, zamykający płyn otaczający komórkę. Mechanizmy prowadzące do wytworzenia tego zagłębienia mogą zachodzić z udziałem określonych białek cytoplazmatycznych – klatryny (endocytoza z udziałem klatryny, inaczej endocytoza z udziałem receptorów – zob. poniżej) lub bez udziału takich białek (endocytoza bez udziału klatryny lub po prostu pinocytoza).

Pinocytoza zachodzi we wszystkich komórkach i jest procesem konstytutywnym, co oznacza, że pęcherzyki pinocytotyczne nieustannie odrywają się od błony komórkowej. Treść pobrana przez takie pęcherzyki (pinosomy) kierowana jest zazwyczaj do strawienia w lizosomach, choć możliwe jest także przejście pobranych pęcherzyków przez komórkę i uwolnienie ich treści po jej drugiej stronie (transcytoza).

ENDOCYTOZA Z UDZIAŁEM RECEPTORÓW

Endocytoza z udziałem receptorów umożliwia wybiórcze pobieranie przez komórkę określonych substancji, które skupione zostają w tworzącym się pęcherzyku. Wybrane substancje wychwytywane są przez zewnątrzkomórkowe domeny właściwych dla nich receptorów w błonie komórkowej. Po przyłączeniu danej substan-

cji (ligandu) odcinki cytoplazmatyczne receptorów ściągane są przez białko klatrynę do zagłębień błony, zwanych dołeczkami okrytymi (od strony cytoplazmy błona pokryta jest warstwą klatryny). Z dołeczków okrytych powstają pęcherzyki okryte, które szybko tracą swoją okrywę i jako pęcherzyki nieokryte podlegają fuzji ze sobą, wytwarzając pęcherzykowo-rurkowe przedziały endosomalne.

Pompa protonowa obecna w błonie endosomów wytwarza w ich wnętrzu niskie pH, co powoduje najczęściej odłączenie się ligandów od receptorów. Odłączone ligandy kierowane są do lizosomów, natomiast „oczyszczone” receptory w błonie małych pęcherzyków kierowane są z powrotem na powierzchnię komórki (recykulacja receptorów). W niektórych przypadkach jednak w przedziale endosomalnym nie następuje odłączenie właściwego ligandu białkowego, a jedynie elementu przenoszonego za pomocą tego białka (np. żelazo odłącza się od transferyny). Możliwe jest także skierowanie receptorów wraz z ligandami do strawienia (regulacja liczby receptorów).

Opisany mechanizm dotyczy pobierania przez komórkę cząsteczek lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*), wspomnianej już transferyny, tyreoglobuliny, asjaloglikoproteidów, immunoglobulin, niektórych hormonów, a także zwrotnego poboru enzymów lizosomowych wyciekających z komórek.

Ze względu na swoją podbłonową lokalizację przedziały endosomalne stanowią też miejsce przechowywania transporterów błonowych, które doraźnie, na sygnał hormonalny, mają być wyeksponowane na powierzchni komórki (np. insulinozależne transportery GLUT 4 lub akwaporyny 2 zależne od wazopresyny).

FAGOCYTOZA

Fagocytoza różni się od pinocytozy nie tylko konsystencją pochłanianego materiału, lecz także wielkością pobieranych cząstek (> 250 nm) oraz mechanizmem tworzenia pęcherzyka z pochłanianą zawartością.

W przeciwieństwie do pinocytozy, fagocytoza nie jest procesem powszechnym, koniecznym do życia wszystkich komórek, lecz wyrazem wyspecjalizowanej funkcji związanej ze zjawiskami obronnymi i eliminacją zbędnych struktur tkankowych. Zdolność do fagocytozy cechuje komórki fagocytyjące (przede wszystkim makrofagi i mikrofagi).

Mechanizm fagocytozy polega na obejmowaniu przez wypustki błony ciała, które znalazło się w bezpośrednim z nią kontakcie. „Wspinanie” się wypustek po powierzchni pochłanianego ciała może zachodzić na zasadzie specyficznego dopasowywania się struktur błony do struktury pochłanianej cząstki. Sytuacja taka występuje w przypadku immunofagocytozy, przy której pochłaniane cząstki (bakterie, grzyby) pokryte zostają przeciwciałami lub składnikami dopełniacza. Oba rodzaje białek opłaszczających reagują następnie z odpowiednimi receptorami w błonie komórki fagocytyjującej. Możliwa jest także fagocytoza niespecyficzna, która dotyczy np. pyłów (węglowego czy tytoniowego) i zachodzi na zasadzie prostych interakcji hydrofobowych między błoną komórki a powierzchnią fagocytywanego materiału.

W każdym przypadku wciągnięcie wytworzonego pęcherzyka (fagosomu) w głąb komórki w kierunku lizosomów wymaga udziału mikrofilamentów aktynowych i dostarczenia energii.

EGZOCYTOZA

Dotyczy transportu na zewnątrz produktów wydzielniczych komórki (białek, peptydów, amin, śluzów), a wyjątkowo tylko usuwania z niej zbędnych struktur lub substancji.

Pęcherzyki z rozpuszczalną w wodzie zawartością dopływają do błony komórkowej i zlewają się z nią w ten sposób, że miejsce kontaktu błony komórkowej i pęcherzyka pęka, otwierając drogę do wylewania się zawartości. Pozostała część ściany pęcherzyka zostaje włączona do błony komórkowej, zabezpieczając jej ciągłość.

Proces ten może przebiegać w sposób ciągły (egzocytoza konstytutywna) lub zachodzić tylko w odpowiedzi na sygnał z zewnątrz (egzocytoza regulowana). W tym drugim przypadku pęcherzyki z zawartością przeznaczoną do wydzielenia zalegają w komórce w postaci ziaren, które masowo podlegają fuzji z błoną komórkową pod wpływem wzrostu stężenia jonów Ca^{2+} , wywołanego działaniem czynnika zewnętrznego.

Egzocytoza może też służyć do uzupełniania błony komórkowej nowymi składnikami (odnowa błony, wprowadzanie określonych transporterów).

1.5

ODDYCHANIE KOMÓRKOWE

Proces oddychania komórkowego zachodzi w mitochondriach.

Z cytoplazmy docierają do macierzy: pirogronian, pochodzący z glikolitycznego rozkładu węglowodanów, krótkie kwasy tłuszczowe oraz aminokwasy. W toku przemian zachodzących w macierzy wszystkie te produkty przekształcane są w dwuwęglowe reszty wchodzące w skład acetylokoenzymu A (acetylo-CoA).

Acetylo-CoA stanowi substrat dla cyklu kwasów trójkarboksylowych (cyklu Krebsa), którego produktem końcowym są dwutlenek węgla i atomy wodoru. Dwutlenek węgla dyfunduje z komórki, natomiast atomy wodoru wychwytywane są przez nukleotydy: adeninowy (NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*), który po przyłączeniu wodoru przechodzi w NADH, i flawinowy (FAD, *flavine adenine dinucleotide*), przechodzący w FADH. Zredukowane nukleotydy oddają elektrony odpowiednim dehydrogenazom (NADH i bursztynianowej), stanowiącym pierwsze ogniwo łańcucha transportu elektronów zlokalizowanego w błonie wewnętrznej. Równocześnie dehydrogenazy uwalniają wodór w postaci jonów H^+ . Elektrony są następnie przekazywane na kolejne kompleksy łańcucha: kompleks cytochromów b-c₁ i kompleks oksydazy cytochromowej. Elementy składowe łańcucha transportu elektronów uszeregowane są zgodnie ze wzrastającym potencjałem oksydoredukcyjnym, będącym miarą powinowactwa kompleksów do elektronów. Przejściu elektronów na wyższy poziom potencjału towarzyszy uwolnienie energii. Zgodnie z teorią chemiosmotyczną Mitchella energia ta zostaje zużyta na przetransportowanie jonów H^+ na drugą stronę błony wewnętrznej i wytworzenie elektrochemicznego gradientu protonowego w poprzek błony.

Powrót protonów do macierzy możliwy jest tylko przez regulowane kanały F_1F_0 w szyjkach grzybków mitochondrialnych. Energia strumienia elektronów wywołuje zmianę strukturalną enzymu syntazy ATP w główkach grzybków. Aktywowana syntaza katalizuje przyłączenie fosforanu za pomocą wysokoenergetycznego wiązania do ADP, przekształcając go w ATP. Po przejściu łańcucha transportu elektrony przechodzą na tlen, który łączy się z jonami H^+ w H_2O .

W warunkach spalania tlenowego jedna cząsteczka glukozy generuje 32 cząsteczki ATP, co oznacza zachowanie ok. 90% energii powstałej w tym procesie. Spalanie tłuszczów i białek jest mniej wydajne.

Wytworzone ATP przenoszone jest przez błonę wewnętrzną mitochondrium za pomocą transportera wymieniającego ATP na ADP, po czym z przestrzemi międzybłonowej swobodnie dyfunduje do cytoplazmy.

Energia zawarta w ATP może być wykorzystana w komórce na: (1) transport różnych substancji przez błony (pompy jonowe i białkowe), (2) procesy syntezy, (3) pracę mechaniczną (zjawiska ruchowe).

1.6

ODBIÓR I TRANSMISJA SYGNAŁÓW

Adaptacja komórek do zmian w środowisku zewnętrznym w dużym stopniu zależy od możliwości reagowania na różne bodźce zewnętrzne: fizyczne oraz chemiczne (hormony, neuroprzekaźniki, czynniki wzrostowe, prostaglandyny, składniki pokarmowe, przeciwciała, toksyny, wirusy, lektyny).

Odbiór sygnałów jest uwarunkowany obecnością odpowiednich receptorów w komórkach wrażliwych (docelowych). Specyficzne rozpoznanie sygnału (ligandu) przez receptor powoduje jego aktywację i uruchomienie wewnątrz komórki zjawisk określanych jako transdukcja sygnału. W ten sposób sygnał zewnętrzny (przekaźnik pierwotny) zamieniony zostaje na sygnał wewnątrzkomórkowy (przekaźnik wtórny). Sygnał wewnątrzkomórkowy działa na układ lub układy efektorowe, wywołując odpowiedź komórki.

Wiązanie ligandu przez receptory cechuje się wysoką specyficznością. Rozpoznanie właściwego ligandu w przypadku małych cząsteczek przypomina reakcję enzym-substrat, natomiast ligandy o dużych cząsteczkach dopasowują się do receptorów na zasadzie zamka błyskawicznego (ustalenie fragmentarycznego kontaktu wywołuje zmiany strukturalne zarówno w ligandzie, jak i w receptorze).

Receptory są najczęściej glikoproteidami, których lokalizacja i mechanizm działania zależą od charakteru chemicznego cząsteczek sygnałowych. Gdy cząsteczki sygnałowe są białkami, peptydami, aminami posiadającymi ładunek i nie mogą dyfundować przez błony komórkowe, receptory dla nich znajdują się w błonach komórkowych. Jeśli natomiast cząsteczki sygnałowe mają charakter lipofilny (steroidy, hormony tarczycy, kwas retinowy, witamina D₃, CO, NO), receptory zlokalizowane są wewnątrz komórki, w jądrze lub cytoplazmie.

Receptory błonowe dzieli się na trzy główne grupy: (1) receptory związane z kanałami jonowymi, (2) receptory związane z białkiem G, (3) receptory związane z enzymami.

1.6.1

RECEPTORY ZWIĄZANE Z KANAŁAMI (RECEPTORY JONOTROPOWE)

Są to białka, które łączą funkcję kanału jonowego z funkcją receptorową. Przyłączenie właściwego ligandu (cząsteczki sygnałowej) wywołuje w receptorze zmianę strukturalną skutkującą przepływem jonów. Receptory te określa się inaczej jako kanały otwierane ligandem zewnętrznym.

1.6.2

RECEPTORY SPRĘŻONE Z BIAŁKIEM G

Jest to największa rodzina receptorów błonowych, reprezentująca białka siedmiokrotnie przebijające błonę. Po przyłączeniu ligandu do receptorów stają się one zdolne do reagowania z tzw. białkami G, które pośredniczą w dalszym przekazie sygnału do enzymów lub kanałów jonowych, pełniących funkcję efektorów.

Białka G (wiążące GTP) zbudowane są z trzech podjednostek: α , β i γ .

Podjednostki α w warunkach spoczynkowych wiążą GDP, które w wyniku kontaktu z aktywowanym receptorem zostaje wymienione na GTP. Aktywowane w ten sposób podjednostki α dysocjują od pozostałych składników trimery i wchodzi w bezpośredni kontakt z efektorami.

Znanych jest ok. 20 typów podjednostek α , wykazujących powinowactwo do różnych efektorów, a także różniących się sposobem działania na efektor. Wyróżnia się dwie główne klasy podjednostek α : podjednostki o działaniu stymulującym (G_s , *stimulatory*) oraz podjednostki o działaniu hamującym (G_i , *inhibitory*). Podział ten uwzględnia działanie podjednostek α w stosunku do cykazy adenylanowej, co nie oznacza, że białka G_i nie mogą wywierać wpływu stymulującego na inne efekторы.

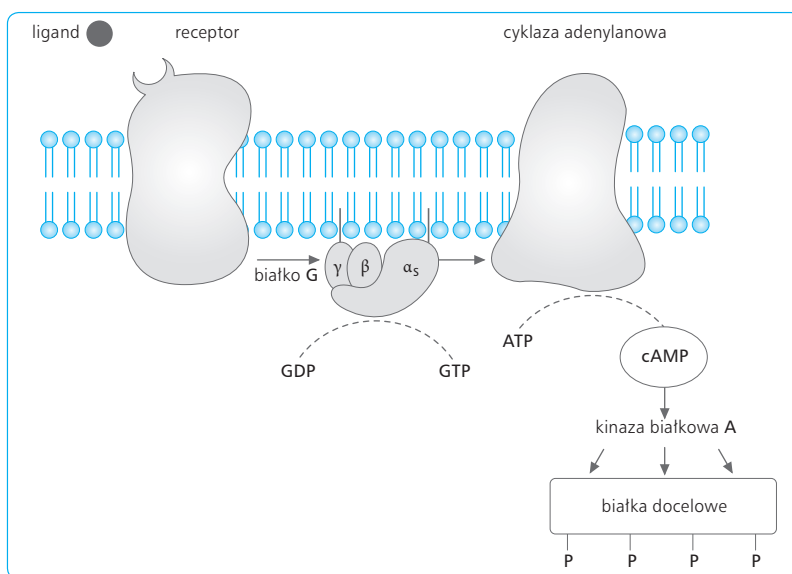
Efektory to enzymy bądź kanały jonowe odpowiedzialne za zmianę stężenia wewnątrzkomórkowych cząsteczek sygnałowych (przekaźników wtórnych), zwanych też mediatorami wewnątrzkomórkowymi. Przekaźniki wtórne są zwykle cząsteczkami (jonami) stale obecnymi w cytoplazmie, przy czym zmiana ich stężenia stanowi wyraźny sygnał dla komórki. Ze względu na swoje niewielkie rozmiary przekaźniki wtórne na ogół dyfundują w głąb komórki, gdzie inicjują dalszy ciąg reakcji.

Głównymi efektorami dla białek G są: cykaza adenylanowa (stymulowana przez G_s) i fosfolipaza C- β (stymulowana przez G_i) (ryc. 1.12 i 1.13).

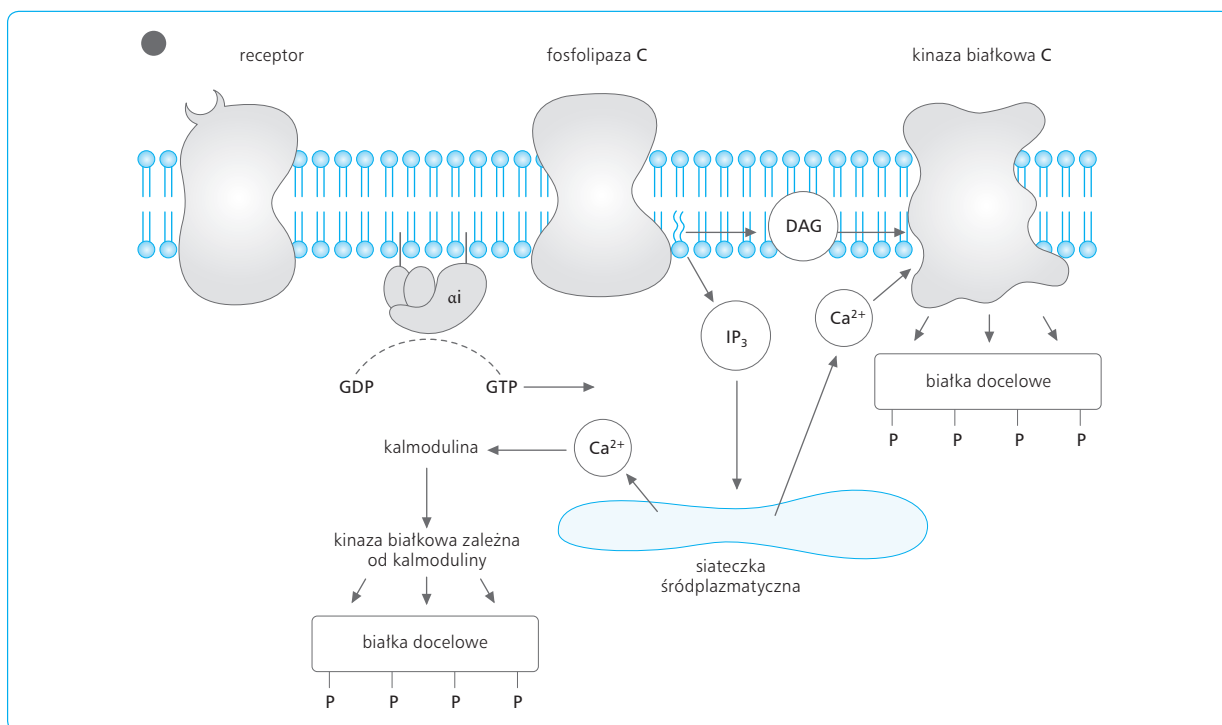
Cyklaza adenylanowa odpowiada za przemianę ATP prowadzące do powstania cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP) jako wtórnego przekaźnika. Fosfolipaza C- β katalizuje hydrolizę fosforanów (fosfatydyloinozytoli) zawartych w błonie komórkowej, z wytworzeniem dwóch wtórnych przekaźników: diacyloglicerolu (DAG) oraz IP_3 .

Dalszy etap sygnalizacji wewnątrzkomórkowej polega na bezpośredniej reakcji między wtórnymi przekaźnikami i właściwymi dla nich kinazami białkowymi.

Kinazy białkowe to enzymy katalizujące fosforylację odpowiednich białek docelowych, w tym przypadku przy aminokwasach: serynie lub treoninie (kinazy serynowo-treoninowe). Cykliczne AMP aktywuje kinazę A, DAG – kinazę C (przy współdziałaniu jonów Ca^{2+}), natomiast IP_3 wywiera działanie pośrednie, indukując wzrost stężenia kolejnego wtórnego przekaźnika w postaci jonów Ca^{2+} . IP_3 działa jako ligand na swoiste kanały wapniowe w siateczce śródplazmatycznej, uwalniając z niej jony Ca^{2+} . W przeciwieństwie do cAMP,



Ryc. 1.12 Mechanizm działania receptorów związanych z białkami G. Aktywacja cyklazy adenylanowej.



Ryc. 1.13 Mechanizm działania receptorów związanych z białkami G. Aktywacja fosfolipazy C.

działającego w różnych obszarach komórek, jony Ca^{2+} wywierają wpływ lokalny, bowiem wychwytywane są przez kalmodulinę, która dopiero aktywuje zależne od niej kinazy.

Fosforylacja białek docelowych przez kinazy białkowe powoduje zmianę ich własności biologicznych. W przypadku enzymów zmiana taka może oznaczać ich aktywację lub dezaktywację, w przypadku białek kanałowych – otwarcie lub zamknięcie, w przypadku białek wiążących DNA – rozpoczęcie lub zablokowanie transkrypcji. Charakter ostatecznej odpowiedzi zależy od rodzaju komórki i może mieć formę: ekspresji genów, zmiany metabolizmu, zjawisk ruchowych, zmiany potencjału błonowego.

Utrzymanie relacji pomiędzy sygnałem z zewnątrz a odpowiedzią komórkową wymaga, aby ta odpowiedź była krótkotrwała. Procesy prowadzące do przerwania odpowiedzi komórki na sygnał zachodzą na kilku poziomach: zmniejszenia wrażliwości receptorów poprzez ich fosforylację, eliminacji receptorów na drodze endocytozy, inaktywacji podjednostki α białka G przez hydrolizę GTP (z udziałem GTP-azowej domeny samej podjednostki), przemiany cAMP w niecykliczne AMP (z udziałem fosfodiesterazy cAMP) i wreszcie defosforylacji ufosforylowanych białek (z udziałem odpowiednich fosfataz serynowo-treoninowych).

1.6.3

RECEPTORY ZWIĄZANE Z ENZYMAMI

Najważniejsze wśród nich są receptory o aktywności kinaz tyrozynowych oraz receptory związane z kinazami tyrozynowymi – cechujące się podobnym mechanizmem działania.

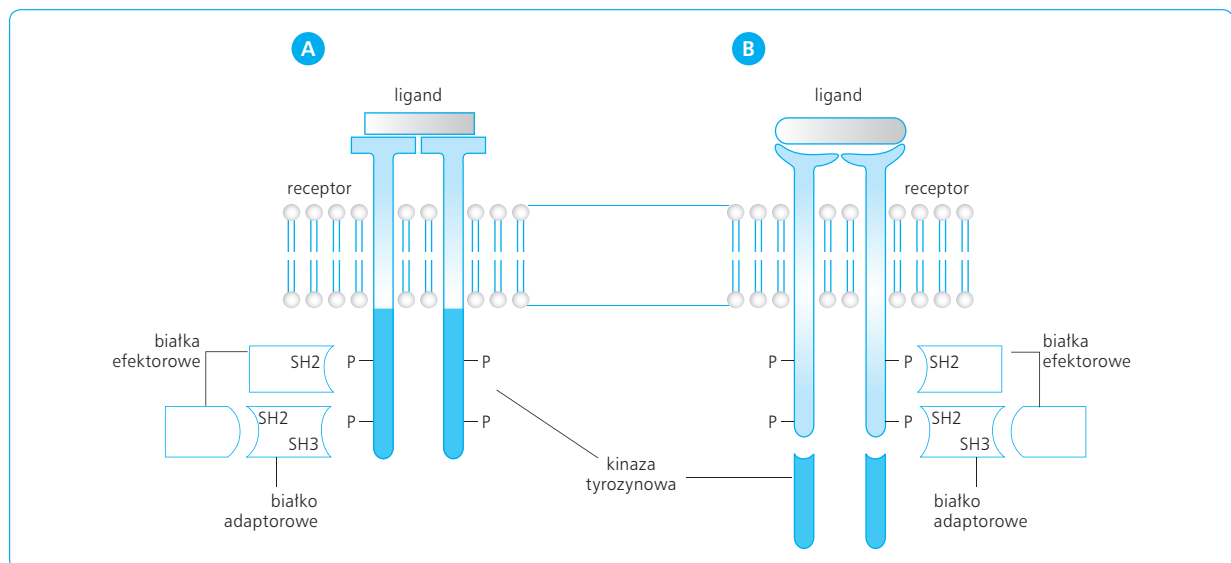
Obie grupy receptorów reprezentowane są przez białka pojedynczo przebijające błonę (z wyjątkiem receptora dla insuliny), których domena zewnątrzkomórkowa wiąże ligand, natomiast domena cytoplazmatyczna indukuje fosforylację białek przy aminokwasie tyrozynie. W pierwszej grupie receptorów indukcja jest bezpośrednia, gdyż domena cytoplazmatyczna receptora stanowi enzym o funkcji kinazy tyrozynowej, natomiast w drugiej grupie receptorów do domeny cytoplazmatycznej receptora przyłączają się kinazy tyrozynowe z najbliższego otoczenia (ryc. 1.14).

Receptory o aktywności kinaz tyrozynowych aktywowane są przez czynniki wzrostowe, a receptory związane z kinazami tyrozynowymi – głównie przez cytokiny. Przyłączanie ligandów do receptorów wywołuje dimeryzację pojedynczych receptorów i zmianę strukturalną wyrażoną przez aktywację własnej domeny kinazowej receptora bądź przez przyłączenie i aktywację kinaz cytoplazmatycznych (Src lub JAK).

Aktywowane kinazy tyrozynowe w pierwszej kolejności katalizują przyłączenie grup fosforanowych do reszt tyrozyny wchodzących w skład cytoplazmatycznego odcinka receptorów. Proces ten określa się jako autofosforylację, choć w rzeczywistości odcinek cytoplazmatyczny jednego receptora katalizuje fosforylację odcinka partnerskiego.

Ufosforylowane reszty tyrozyny w odcinkach cytoplazmatycznych receptorów służą jako miejsca wiązania białek posiadających specyficzne domeny: SH2 (*Src homology*) albo PTB (*phosphotyrosine binding*). Przeniesienie sygnału dalej, w głąb komórki, polega również na bezpośrednich kontaktach wielu białek, z których jedne pełnią funkcje adaptorowe, a inne są właściwymi efektorami.

Ryc. 1.14 Mechanizm działania receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych (A) i związanych z kinazami tyrozynowymi (B).



Białkami efektorowymi dla receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych są: fosfolipaza C γ , kinaza 3-fosfatydyloinozytoli oraz białko Ras, stojące na szczycie kaskady kinaz MAP, regulujących podziały komórkowe.

Białkami efektorowymi dla receptorów związanych z kinazami tyrozynowymi są czynniki transkrypcyjne STAT (*signal transducers and activators of transcription*).

Przerwanie odpowiedzi komórki, wynikającej z pobudzenia tego typu receptorów, zachodzi na drodze endocytozy z udziałem klatryny, skierowania receptorów do lizosomów oraz defosforylacji białek docelowych przez odpowiednie fosfatazy.

Inne receptory błonowe o funkcjach enzymatycznych to receptorowe kinazy serynowo-treoninowe dla grupy transformujących czynników wzrostowych (TGF – *transforming growth factor*) aktiwiny i białek morfogenetycznych kości (BMP, *bone morphogenetic proteins*). Kinazy te bezpośrednio katalizują fosforylację białek docelowych przy serynie lub treoninie.

Do tej grupy zalicza się też receptorową cyklazę guanylanową, dla której ligandami są przedsionkowy czynnik natriuretyczny (ANF, *atrial natriuretic factor*, ANP, *atrial natriuretic peptide*) i peptydy pokrewne. Pobudzona cyklaza guanylanowa indukuje wytworzenie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) jako wtórnego przekaźnika, który aktywuje zależne od siebie kinazy G.

1.6.4

RECEPTORY BŁONOWE ZWIĄZANE Z AKTYWACJĄ PROTEAZ WEWNĄTRZKOMÓRKOWYCH (RECEPTORY ŚMIERCI)

Są to receptory, które po przyłączeniu ligandów z rodziny czynników martwicy guzów (TNF, *tumor necrosis factors*) inicjują aktywację enzymów proteolitycznych z grupy kaspaz i zaprogramowaną śmierć komórki.

1.6.5

RECEPTORY WEWNĄTRZKOMÓRKOWE

Mogą być zlokalizowane w cytoplazmie i po przyłączeniu ligandu przemieszczać się do jądra (np. receptory dla hormonów steroidowych) lub od razu znajdować się w jądrze i po przyłączeniu ligandu zmieniać stopień wiązania z DNA (np. receptory dla hormonów tarczycy).

Wszystkie te receptory działają poprzez wpływ na transkrypcję jądrową. Typowy receptor to białko składające się z trzech domen: domeny wiążącej hormon, domeny wiążącej DNA oraz domeny aktywującej transkrypcję.

W warunkach spoczynkowych receptor związany jest z białkowym kompleksem hamującym. Przyłączenie hormonu do domeny wiążącej powoduje odłączenie kompleksu hamującego i – w przypadku receptorów cytoplazmatycznych – odsłonięcie sygnału umożliwiającego transport receptora do jądra. W jądrze receptorowe domeny wiążące DNA rozpoznają określony odcinek w DNA, w regionie kontrolującym gen lub geny. Domena aktywująca transkrypcję aktywuje wtedy proces prowadzący do wytworzenia mRNA, a w konsekwencji odpowiedniego białka.

W wielu przypadkach odpowiedź na działanie hormonów tego typu jest dwustopniowa. W trakcie odpowiedzi pierwotnej wytworzone zostaje białko, które działa następnie jako regulator transkrypcji innych genów, powodując wytworzenie białek właściwych dla odpowiedzi wtórnej.

1.7

ZJAWISKA RUCHOWE W KOMÓRKACH

1.7.1

MECHANOENZYMY

Zjawiska ruchowe w komórkach wynikają z interakcji pomiędzy mechanoenzymami i określonymi elementami włóknikowymi cytoszkieletu. Mechanoenzymy (inaczej motory białkowe) wykorzystują energię z hydrolizy ATP do zmiany konformacyjnej w swojej cząsteczce, czego skutkiem jest przesunięcie tej cząsteczki wzdłuż odpowiedniego elementu cytoszkieletu.

Mechanoenzymy z rodziny dynein i kinezyn współdziałają z mikrotubulami, a te z rodziny miozyny – z mikrofilamentami aktynowymi.

Wszystkie mechanoenzymy wykazują wspólne cechy budowy. Z nielicznymi wyjątkami (np. miozyny typu I) są wydłużonymi cząsteczkami zbudowanymi z jednego łańcucha ciężkiego (liczącego kilka tysięcy aminokwasów) i dwóch łańcuchów lekkich (< 200 aminokwasów). Łańcuchy ciężkie przy końcu N tworzą kulistą główkę, z którą związane są łańcuchy lekkie. Główka zawiera miejsce wiązania ATP/ADP, domenę enzymatyczną oraz miejsce, którym przyłącza się do kulistych cząsteczek cytoszkieletu (tubuliny bądź aktyny) w ich spolimeryzowanej formie. Pozostała część

łańcucha ciężkiego tworzy dłuższy lub krótszy ogonek. Ogonki dwóch cząsteczek skręcają się spiralnie wokół siebie, tworząc stałe dimery.

Pomiędzy główką a ogonkiem znajduje się obszar zawiasowy, w którym zachodzą główne zmiany strukturalne.

Domena enzymatyczna mechanoenzymów wykazuje aktywność ATP-azową, a energia uzyskana z hydrolizy ATP wykorzystywana jest na zmianę konformacyjną cząsteczki w obszarze zawiasowym.

Przemieszczanie się cząsteczek mechanoenzymu w stosunku do mikrotubuli lub mikrofilamentów wynika z powtarzającego się cyklu następujących zjawisk: (1) przyłączenia ATP z równoczesnym odłączeniem główki od odpowiedniej struktury cytoszkieletu; (2) hydrolizy ATP i zmiany konformacyjnej w obszarze zawiasowym (w wyniku tych procesów koniec główki tworzy połączenie w nowym miejscu); (3) odłączania ADP i powrotu do pierwotnej struktury z „ugięciem” cząsteczki w obszarze zawiasowym.

Ponowny przypięcie główki następuje w miejscu odległym o kilka nanometrów – w ten sposób mechanoenzymy krocą wzdłuż mikrotubuli lub mikrofilamentów aktynowych. Jeżeli do ogonka mechanoenzymu przyłączone zostaną struktury komórkowe, wraz z mechanoenzymem będą one przenoszone wzdłuż odpowiedniego elementu cytoszkieletu. Natomiast gdy mechanoenzymy zostaną w jakiś sposób unieruchomione, z ich kroczenia wzdłuż struktur cytoszkieletu wyniknie przesuwanie się tych ostatnich (np. dubletów mikrotubuli w migawkach, mikrofilamentów cienkich w sarkomerach).

1.7.2

ZJAWISKA RUCHOWE ZWIĄZANE Z MIKROTUBULAMI

Układy dyneiny/kinezyiny-tubulina uczestniczą w transporcie błonowych pęcherzyków i innych struktur komórkowych pomiędzy różnymi obszarami komórki, w tym także w transporcie aksonalnym – zarówno postępującym, jak i wstecznym. Kierunek transportu zależy od rodzaju mechanoenzymu wiążącego przeniesioną strukturę. Kinezyiny przesuwały się w kierunku bieguna „+” mikrotubuli (tj. na obwód komórki), a dyneiny w kierunku bieguna „-” (tj. w stronę centrum komórki). Współdziałanie obu tych mechanoenzymów z mikrotubulami wrzeciona podziałowego odpowiada również za wędrowkę chromosomów do biegunów wrzeciona i rozchodzenie się samych biegunów.

Układ dyneina-tubulina odpowiada natomiast za ruch migawek i witek plemników.

1.7.3

ZJAWISKA RUCHOWE ZWIĄZANE Z MIKROFILAMENTAMI AKTYNOWYMI

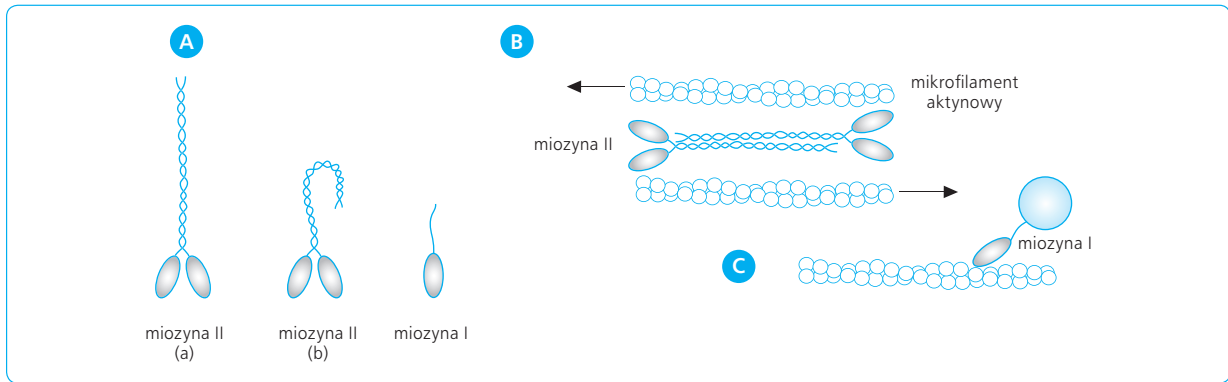
W wyspecjalizowanych komórkach kurczliwych (włókna mięśni szkieletowych, kardiomiocyty) miozyna występuje w postaci długich, dwugłowych cząsteczek (miozyna II, konwencjonalna), które agregują bocznie w trwałe miofilamenty grube. Rozmieszczone są one pomiędzy miofilamentami cienkimi w środkowej części sarkomeru, a miejsca wspólnego występowania obu rodzajów miofilamentów widoczne są jako prążki ciemne. Współdziałanie tych filamentów podczas zjawiska skurczu opisano w rozdziale 13.

W komórkach mięśni gładkich oba rodzaje miofilamentów ułożone są nieregularnie, w związku z czym nie występują sarkomery.

W komórkach niemięśniowych występują dwa rodzaje miozyny: miozyna II (konwencjonalna), z dwiema główkami i długim ogonkiem, oraz miozyna I (kilka typów), z jedną główką i krótkim ogonkiem (ryc. 1.15).

Miozyna II, przy spoczynkowym stężeniu jonów Ca^{2+} , nie jest zdolna do reakcji z aktyną, a jej ogonek pozostaje zwinięty w sposób uniemożliwiający boczną agregację miozyny. Nie ma zatem miofilamentów miozynowych. Wzrost stężenia jonów Ca^{2+} powoduje zmianę struktury kalmoduliny, aktywację kinazy białkowej zależnej od kalmoduliny i fosforylację łańcuchów lekkich wchodzących w skład główki miozyny. Ufosforylowane główki miozyny stają się zdolne do wiązania z aktyną, a zawinięte części łańcuchów długich ogonka wyprostowują się, umożliwiając boczną agregację. Powstają w ten sposób krótkotrwałe miofilamenty miozynowe, krótsze i cieńsze od miofilamentów w tkance mięśniowej prążkowanej, które wspólnie z mikrofilamentami aktynowymi pęczka kurczliwego układają się w minisarkomery. Minisarkomery generują zjawiska skurczowe odpowiedzialne m.in. za podział cytoplazmy (cytokinezę), wciąganie fagosomów w głąb komórki oraz ruch pelzakowaty komórek.

Miozyny typu I (minimiozyny) to pojedyncze cząsteczki o krótkich łańcuchach, które uniemożliwiają ich dimeryzację. Końce karboksylowe tych łańcuchów, odpowiadające krótkim ogonkom, służą wiązaniu ze strukturami błoniastymi w komórce. Dzięki temu minimiozyny mogą transportować pęcherzyki wewnątrz komórki wzdłuż miofilamentów aktynowych albo „naciągać” błonę komórkową na polimeryzujące pęczki aktynowe podczas tworzenia wypustek.



Ryc. 1.15 A. Miozyny: typu II (a) z mięśni, II (b) z komórek niemięśniowych, typu I z komórek niemięśniowych. B. Mini-sarkomer (strzałki wskazują kierunek przesuwania sąsiednich mikrofilamentów). C. Transport pęcherzyka z udziałem miozyny I.

1.8

PODZIAŁ KOMÓRKI

1.8.1.

FAZY CYKLU KOMÓRKOWEGO

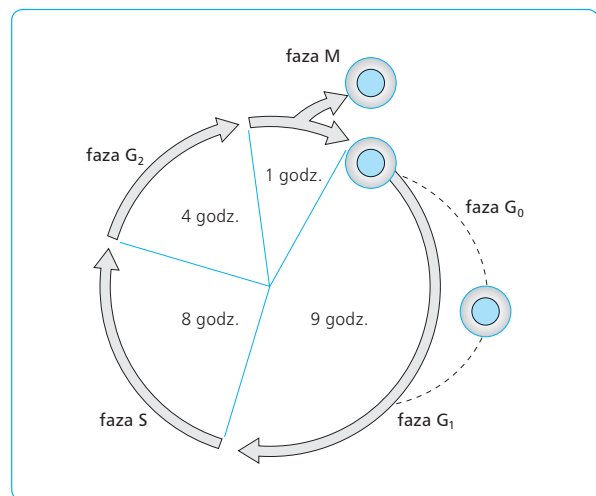
Ciąg zjawisk zachodzących między dwoma kolejnymi podziałami komórki określa się terminem cyklu komórkowego. Niektóre zjawiska obserwowane w ciągu cyklu mają charakter ciągły (procesy metaboliczne, wzrost masy komórki), inne natomiast są krótkotrwałymi epizodami (podział centrioli, jądra i cytoplazmy).

Cykl komórkowy dzieli się na cztery fazy. Są to: faza G_1 (G – *gap*; przerwa 1), faza S (*DNA synthesis*, synteza DNA), faza G_2 (przerwa 2) oraz faza M (mitoza) (ryc. 1.16). Trzy pierwsze fazy stanowią razem interfazę, tj. okres międzypodziałowy.

W fazie G_1 nowo powstała komórka w ciągu kilku do kilkunastu godzin podwaja swoje rozmiary i pomnaża błoniaste organelle.

W fazie S , która w ludzkich komórkach trwa 8 godz., zachodzi replikacja (podwojenie ilości) jądrowego DNA, której towarzyszy synteza histonów, niezbędnych do jego upakowania w nukleosomy. W tym samym czasie w cytoplazmie rozdzielają się centriole tworzące centrosom, po czym z każdego z nich wypączkuje centriol potomny.

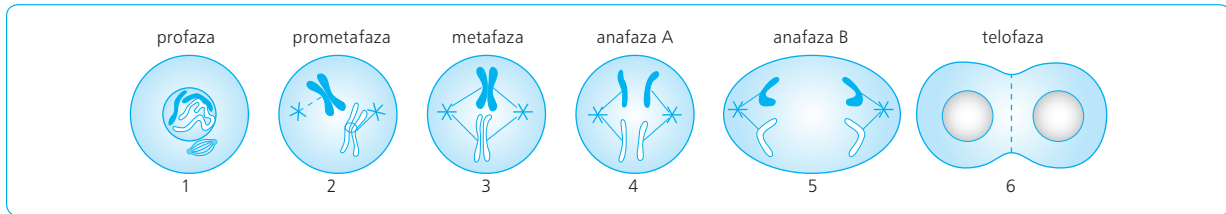
W fazie G_2 następuje synteza tubuliny, koniecznej do budowy wrzeciona podziałowego, oraz nadprodukcja składników błon na potrzeby dwóch komórek potomnych. Faza ta trwa zwykle ok. kilku godzin.



Ryc. 1.16 Schemat cyklu komórkowego.

Z fazy G_1 oraz G_2 możliwe jest przejście komórki w fazę G_0 , które w praktyce oznacza wyjście z cyklu podziałowego. Niektóre komórki powracają do cyklu po kilku miesiącach lub latach (zob. poniżej), inne trwają w fazie G_0 przez dziesiątki lat (populacje niedzielące się).

Faza M (mitoza) obejmuje kariokinezę, tj. podział chromosomów między dwie komórki potomne zachodzący w pięciu etapach (profaza, prometafaza, metafaza, anafaza, telofaza) i zakończony wytworzeniem dwóch jąder potomnych, oraz cytokinezę tj. podział cytoplazmy między dwie nowo powstałe komórki (ryc. 1.17).



Ryc. 1.17 Subfazy mitozy. 1. Kondensacja chromosomów w jądrze. 2. Rozpad otoczki jądrowej i wydostanie się chromosomów do cytoplazmy. 3. Połączenie chromosomów z biegunami wrzeciona podziałowego. 4–5. Rozdział chromatyd i ich przemieszczanie się do biegunów. 6. Odtworzenie jąder potomnych.

1.8.2

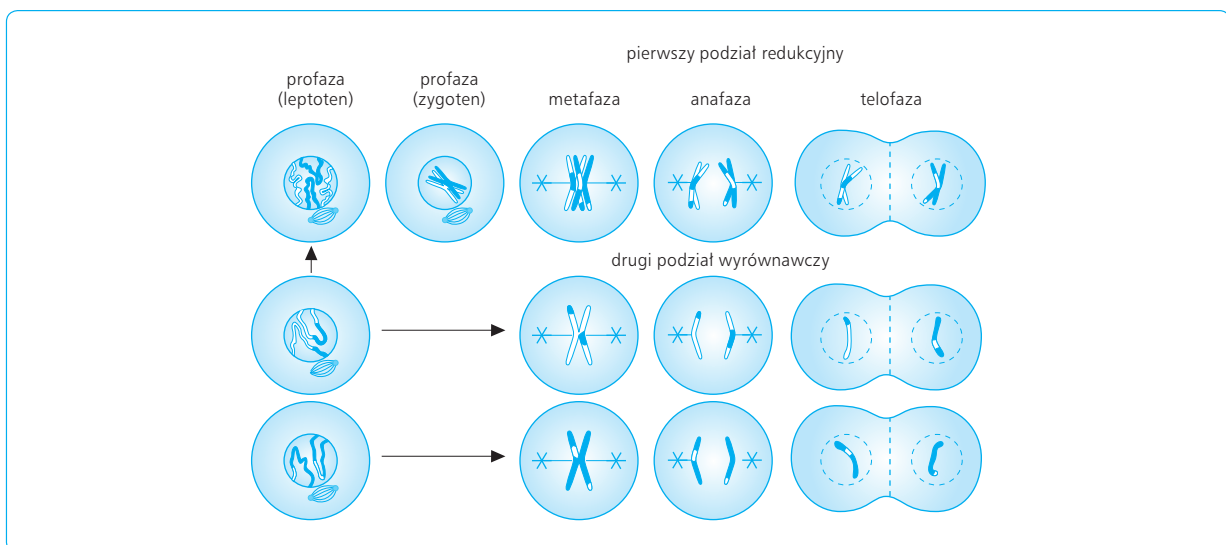
MEJOZA

Szczególny rodzaj podziału reprezentuje mejoza dotycząca komórek, z których powstają gamety. Na mejozę składają się dwa bezpośrednio po sobie następujące podziały, przy czym pierwszy ma przebieg odmienny. W trakcie profazy pierwszego podziału meiotycznego dwa chromosomy homologiczne, tj. chromosom pochodzenia matczynego i ojcowskiego z każdej pary (każdy składający się z dwóch chromatyd), zbliżają się do siebie, tworząc tetrady. Zbliżenie to umożliwia wymianę materiału genetycznego – rekombinację (*crossing over*), prowadzącą do wytworzenia chromatyd o zróżnicowanym składzie genowym. Ponieważ precyzyjne rozpoznanie i połączenie chromosomów w tetrady wymaga czasu, profaza podziału redukcyjnego cechuje się znacznie dłuższym czasem trwania niż profaza podziału zwykłego. Wyróżniono w niej pięć etapów: leptoten, zygoten, pachyten, diploten i diakineza. Efektem pierwszego podziału jest przemieszczenie do jąder potomnych chromosomów homologicznych w całości, nierozdzielonych na chromatydy. Każde z tych jąder otrzymuje zatem tylko połowę normalnego garnitu-

ru chromosomowego, dlatego podział ten nazywa się podziałem redukującym. Nowo powstałe komórki rozpoczynają natychmiast drugi podział, tzw. podział wyrównawczy, który przebiega według schematu typowego dla mitozy i prowadzi do powstania komórek o haploidalnej liczbie chromosomów i ilości DNA $1n$ (ryc. 1.18).

Podziały mejotyczne prowadzą do redukcji ilości materiału genetycznego w komórkach jajowych i plemnikach o połowę, tak aby po połączeniu się komórek płciowych zawartość materiału genetycznego właściwa dla gatunku pozostała niezmienną. Oprócz tego dzięki wymianie materiału genetycznego między chromosomami z pary oraz przypadkowej ich selekcji do jednej lub drugiej komórki potomnej podział meiotyczny prowadzi do wytworzenia komórek o nowych, zróżnicowanych kombinacjach genowych.

Ryc. 1.18 Mejoza: Schemat pierwszego i drugiego podziału redukcyjnego. (W telofazie chromosomy narysowano w formie skondensowanej w celu uwidocznienia redukcji liczby chromosomów i różnicowania genetycznego powstałych komórek). Jasnym i ciemnym kolorem zaznaczono fragmenty pochodzące od homologicznych chromosomów.



1.8.3

REGULACJA CYKLU

Przechodzenie komórki przez kolejne fazy cyklu sterowane jest przez aktywację lub dezaktywację specyficznych kinaz serynowo-treoninowych, których funkcja zależy od połączenia z cyklinami – dlatego określane są one jako kinazy zależne od cyklin (CDK, *cyclin dependent kinases*).

Cykliny to białka w sposób cykliczny syntetyzowane i degradowane podczas cyklu. Wyróżnia się cykliny mitotyczne, działające w fazie G_2 i niezbędne do wejścia komórki w mitozę, oraz cykliny G_1 , czynne w fazie G_1 i warunkujące wejście komórki w fazę S. Cykliny tworzą kompleksy z kinazami CDK. Kompleksy CDK2 i cyklin fazy G_1 nazywane są czasem kinazą „start”, podczas gdy kompleksy CDK i cyklin mitotycznych znane są pod nazwą czynnika promującego mitozę (MPF, *M-phase promoting factor*).

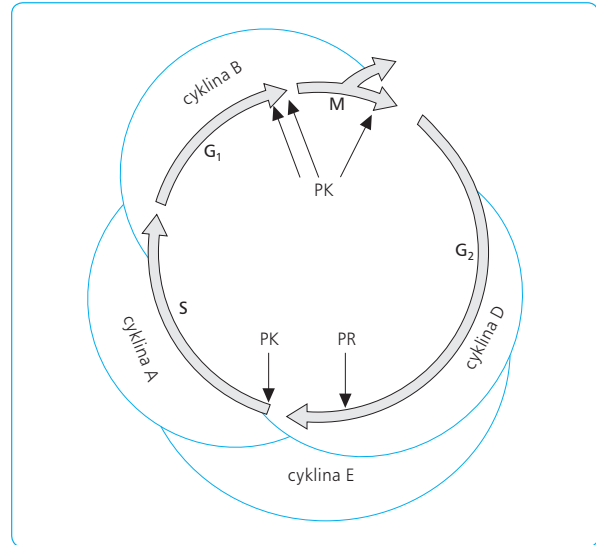
Aktywność kinaz CDK w trakcie cyklu pozostaje niemal stała, natomiast znaczącym zmianom podlega stężenie cyklin, na przemian syntetyzowanych i degradowanych. Rodzaj obecnej cykliny i bieżące jej stężenie decydują zatem o aktywności CDK, a także o ich specyfice substratowej. Dalszą kontrolę tej aktywności zapewnia obecność swoistych inhibitorów blokujących wiązanie kinaz z cyklinami lub substratami (CKI, *cyclin kinase inhibitors*), fosforylacja lub defosforylacja kompleksów CDK oraz zmiany ich rozmieszczenia wewnątrz komórki.

Uaktywnione kinazy CDK fosforylują białka docelowe, wywołując zmiany w ich funkcjonowaniu.

W przebiegu cyklu wyróżnia się kilka momentów decydujących o wejściu komórki w fazę następną. Są to: punkt restrykcyjny oraz cztery punkty kontrolne (ryc. 1.19).

Punkt restrykcyjny wyznacza moment przejścia z fazy G_1 w fazę S. Warunki przekroczenia tego punktu to właściwy rozmiar komórki oraz korzystne warunki środowiskowe (wystarczająca podaż substancji odżywczych oraz obecność sygnałów stymulujących podziały komórek tzw. sygnałów mitogennych). Przejście komórki przez punkt restrykcyjny oznacza nieodwołalne kontynuowanie przez nią procesu podziałowego, nawet po zaniknięciu czynników mitogennych. Na poziomie molekularnym dojście do punktu restrykcyjnego wyznaczone jest przez aktywację transkrypcji cyklin D i powstanie kompleksów CDK4, CDK6 z cyklinami D1-D3.

Dalsze przejście komórki z fazy G_1 w fazę S jest uzależnione od obecności kompleksów CDK2-cyklina E oraz CDK-cyklina A i polega na indukcji transkrypcji genów związanych z replikacją DNA (polimeraza DNA, enzymy syntetyzujące nukleotydy, histony). Wymaga to dezaktywacji białka Rb, kodowanego przez gen supresorowy *rb*, które w warunkach spoczynkowych blokuje transkrypcję.



Ryc. 1.19 Zmiana rodzaju i poziomu cyklin w przebiegu cyklu komórkowego. Strzałki ciemne oznaczają punkt restrykcyjny (PR) oraz punkty kontrolne (PK).

Wejście w fazę M zachodzi pod wpływem kompleksów CDK1-cykliny B1-B2. Przejście to wyznacza destabilizacja mikrotubuli, początek tworzenia się wrzeciona podziałowego, kondensacja chromosomów i wreszcie rozpad otoczki jądrowej.

Spośród wspomnianych punktów kontrolnych dwa związane są z kontrolą DNA w odniesieniu do jego uszkodzeń lub obecności odcinków niezreplikowanych. Pierwszy z tych punktów funkcjonuje bezpośrednio przed fazą S, drugi przed fazą M. W kontroli tej główna rola przypada białku p53, które w przypadku przerwania łańcucha DNA inicjuje zatrzymanie progresji cyklu, umożliwiając naprawę uszkodzenia. Jeżeli uszkodzenie nie zostanie zlikwidowane (np. przy rozerwaniu obu nici DNA w tym samym miejscu lub w przypadku defektu układu naprawczego), białko p53 skierowuje komórkę na szlak apoptozy (zob. poniżej).

Dwa dalsze punkty kontrolne odpowiadają za sprawdzenie podwojenia się centrioli (przed fazą M) oraz przyczepu chromosomów do wrzeciona podziałowego (w metafazie fazy M).

Wyjście komórki z mitozy jest możliwe dzięki natychmiastowemu rozpadowi MPF i degradacji związanych z nim cyklin, a także dzięki działaniu dodatkowych białek wyjścia z mitozy (MEN, *mitosis exit network*). Inaczej przedstawia się sytuacja w przypadku mejozy, w której po pierwszym podziale cyklony B nie zostają zdegradowane, natomiast inhibitory CDK podlegają eliminacji.

W organizmie wielokomórkowym stymulacja komórki do podziałów jest uzależniona od zadziałania bodźców zewnętrznych – czynników wzrostowych – oraz czynników mitogennych, przy czym niektóre z czynników mogą łączyć w sobie oba te efekty. Sygnały zewnętrzne prowadzą do aktywacji genów promują-

cych podziały z grupy protoonkogenów. W warunkach prawidłowych proces namnażania się komórek jest hamowany z zewnątrz nie tylko przez brak sygnałów pobudzających, lecz także przez tkankowe czynniki hamujące, a na poziomie komórki przez geny supresorowe.

1.8.4

PODZIAŁY KOMÓREK A ZRÓŻNICOWANIE

W organizmach wielokomórkowych komórki przystosowują się do pełnienia różnych funkcji, co określa się jako różnicowanie. Wiąże się to z ograniczeniem potencjału podziałowego, tak aby w dojrzałym organizmie liczba komórek nowo tworzonych równoważyła liczbę komórek obumierających.

Komórki wychodzące z cyklu w celu różnicowania się czynią to w fazie G_1 , przechodząc w fazę G_0 . Faza ta może trwać kilka godzin, kilka dni lub dziesiątki lat, po czym, pod wpływem odpowiednich sygnałów, komórki takie mogą powrócić do cyklu. W narządach i tkankach pozostaje zatem pewna liczba komórek zdolnych do podziałów. W niektórych narządach są to komórki macierzyste, zdolne zarówno do pomnażania swej liczby, jak i do różnicowania się w wielu kierunkach.

Wyjście komórek z cyklu i wejście na szlak różnicowania może nastąpić w wyniku zadziałania bodźców zewnętrznych, takich jak: czynnik wzrostowy transformujący β (TGF β , *transforming growth factor β*) dla większości tkanek czy gen *MyoD* dla mięśni albo odłączenie integryny od błony podstawnej w przypadku komórek podstawowych naskórka. Zatrzymanie podziałów może jednak wynikać także z niedoboru składników odżywczych lub starzenia się komórek (zob. poniżej).

Pierwsze generacje komórek wchodzących na szlak różnicowania zachowują jeszcze pełną zdolność do podziałów (komórki zdeterminowane), natomiast komórki, które osiągnęły ostateczny poziom specjalizacji, tracą często zdolność do podziałów; określa się je jako terminalnie zróżnicowane.

Większość narządów i tkanek nie zawiera komórek macierzystych. Wyspecjalizowane (zróżnicowane) komórki budujące te narządy mogą jednak w pewnych warunkach ponownie wrócić do cyklu i zacząć się dzielić – są to tzw. komórki wolno dzielące się. Przykładem mogą być komórki narządów mięsnych (wątroby, nerek, trzustki) czy też fibroblasty i osteoblasty stymulowane do podziału przez urazy narządowe lub tkankowe.

Istnieją wreszcie wysoko wyspecjalizowane komórki, które po osiągnięciu zróżnicowania pozostają w fazie G_0 przez cały okres życia osobniczego (komórki nie dzielące się, inaczej postmitotyczne – neurony, kardiomiocyty, komórki soczewki oka). W takich komórkach geny kodujące CDK i cykliny zostają wyłączone na stałe.

1.9

STARZENIE SIĘ KOMÓREK

W komórkach nie dzielących się, a do pewnego stopnia także w komórkach wolno dzielących się, można zaobserwować stopniowe narastanie zmian uważanych za objawy starzenia się. Zmiany te mają charakter biochemiczny, jak i morfologiczny.

Na poziomie biochemicznym stwierdza się spadek aktywności wieku enzymów oraz zmiany w systemach transdukcji sygnałów. Hipermetylacja chromatyny prowadzi do jej zauważalnej kondensacji (tzw. pyknoza jąder komórkowych).

Zmiany morfologiczne zdają się wynikać z dążenia komórki do skompensowania zmniejszonej aktywności enzymów przez wytwarzanie tych enzymów w nadmiarze. Prowadzi to do powiększenia rozmiarów zarówno całych komórek, jak i poszczególnych organelli (lizosomów, mitochondriów, cystern siateczki śródplazmatycznej). W błonie komórkowej zmienia się gęstość rozmieszczenia receptorów i białek transportowych. Najbardziej charakterystyczny objaw stanowi odkładanie się w cytoplazmie lipofuscyny, zwanej barwnikiem starzenia, oraz ekspresja w błonie komórkowej „antygen starzenia się”, stanowiącego zmodyfikowany transporter anionowy.

Lipofuscyna jest produktem niepełnej degradacji fosfolipidów błonowych. Stopniowo, w ciągu kilkudziesięciu lat życia osobniczego, zajmuje ona coraz większe obszary w cytoplazmie neuronów i kardiomiocytów.

Za przyczynę pojawiania się objawów dysfunkcji komórkowej utożsamianych ze starzeniem uważa się kumulowanie uszkodzeń wywołanych przede wszystkim działaniem wolnych rodników na wszystkie wielkość cząsteczkowe składniki komórki. Tempo wytwarzania wolnych rodników jest na ogół proporcjonalne do intensywności metabolizmu komórkowego. Wyjątkowo poważne skutki powoduje uszkodzenie DNA zarówno jądrowego, jak i mitochondrialnego. Uszkodzenie odcinków jądrowego DNA kodujących systemy naprawy sprzyja dalszemu rozprzestrzenianiu się nieprawidłowości w strukturze DNA (teoria sumowania się błędów). Mitochondrialne DNA z kolei jest znacznie bardziej narażone na działanie wolnych rodników generowanych na miejscu w trakcie procesów oddychania tlenowego.

Proces starzenia się ma być również związany z programem genetycznym komórek. W szczególności starzenie się komórek może wynikać z aktywacji genów supresorowych. Genetycznie uwarunkowana jest też sprawność systemów unieszkodliwiania wolnych rodników.

W przypadku komórek szybko dzielących się proces starzenia objawia się stopniowym spadkiem potencjału podziałowego, mierzonego liczbą podziałów, do jakich zdolne są jeszcze komórki, oraz tempem tych podziałów.

Określenie liczby podziałów dotyczy przy tym pewnej grupy komórek jako całości (tzw. podwojenie populacji w warunkach hodowli *in vitro*), a nie poszczególnych komórek. Ten rodzaj starzenia się jest określany jako starzenie się replikacyjne i uważany za efekt skracania się telomerów podczas każdej kolejnej rundy syntezy DNA. Przejawem zachodzenia tego procesu w organizmie może być spowolnienie gojenia się ran i ubytków, odtwarzania komórek krwi lub namnażania komórek układu odpornościowego.

1.10

ZAPROGRAMOWANA ŚMIERĆ KOMÓRKI

Obumieranie komórek stanowi istotny warunek regulacji rozmiarów narządów i tkanek (homeostaza komórkowa), a także element przebudowy narządów, ich zanikania w okresie płodowym lub późniejszym oraz selekcji immunologicznej. Tę naturalnie występującą śmierć komórek określa się terminem śmierci zaprogramowanej i utożsamia najczęściej z apoptozą.

Zaprogramowana śmierć komórki oznacza samo-destrukcję komórki w wyniku uruchomienia odpowiednich mechanizmów wewnętrznych. Podstawą samodestrukcji w apoptozie jest aktywacja wewnątrzkomórkowych enzymów z grupy proteaz cysteinowych, zwanych kaspazami. Kaspazy występujące w komórce dzielą się na dwie grupy: kaspazy inicjatorowe i kaspazy efektorowe (inaczej egzekutorowe). Większość z nich obecna jest stale w cytoplazmie, lecz przy braku właściwego sygnału pozostają one nieaktywne (jako prokaspazy).

Kaspazy inicjatorowe są cząsteczkami większymi, z dodatkowymi domenami ułatwiającymi ich grupowanie na zrębie stworzonym przez inne białka, co umożliwia ich autoaktywację. Autoaktywacja polega na wzajemnym odcięciu fragmentów blokujących enzym. Kaspazy efektorowe aktywowane są z kolei poprzez proteolityczne działanie uaktywnionych uprzednio kaspaz inicjatorowych.

W komórkach ssaków istnieje ok. 14 różnych kaspaz, a ich zaangażowanie w określonej sytuacji zależy od rodzaju bodźca uruchamiającego proces.

Uruchomienie programu apoptozy może być spowodowane albo sygnałami pochodzącymi z wnętrza komórki, albo sygnałami dochodzącymi do niej z otoczenia. Indukcja apoptozy może się rozpoczynać od receptorów błonowych (szlak błonowy) albo od białek związanych z mitochondriami (szlak mitochondrialny) (ryc. 1.20).

Szlak błonowy uruchomiony zostaje przez ligandy działające na receptory błonowe. Najważniejsze

z nich to rodzina receptorów dla czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*), tj. TNF-R1 i TNF R2, a także FAS (inaczej CD95 lub APO-1) i dla związanego z TNF czynnika indukującego apoptozę (TRAIL, *TNF related apoptosis inducing ligand*).

Trimeryzacja receptorów wywołana przyłączeniem do nich ligandu powoduje powstanie tzw. kompleksu DISC (*death inducing signalling complex*). W jego skład wchodzi odcinki cytozolowe receptorów zawierające domeny śmierci (DD, *death domains*), które wiążą za pomocą analogicznych domen DD białka adaptorowe (FADD – *Fas associated death domain*, TRADD – *TNF receptor 1 associated death domain*). Te z kolei rekrutują prokaspazy inicjatorowe 8 i 10.

Prokaspazy zbliżone do siebie na zrębie białek adaptorowych aktywują się przez wzajemne odcięcie fragmentu blokującego. Uaktywnione kaspazy inicjatorowe uruchamiają następnie kaskadę aktywacji kaspaz efektorowych.

Mitochondrialny szlak apoptozy indukowany jest albo bezpośrednim oddziaływaniem z zewnętrzną błoną mitochondrialną (np. reaktywnych form tlenu), albo uszkodzeniem chromatyny jądrowej (patrz poniżej), którego efekt stanowi aktywacja genów regulujących przepuszczalność tej błony. Wprowadzenie do błony kanałów kodowanych przez białka z rodziny Bcl-2 (Bax, Bad) umożliwia wydostanie się cytochromu c z przestrzeni międzybłonowej do cytoplazmy. W cytoplazmie cytochrom c wraz z białkiem adaptorowym Apaf (*apoptotic protease activating factor*) oraz prokaspazą 9 tworzą kompleks apoptosom, w obrębie którego dochodzi do aktywacji prokaspazy. Aktywna prokaspaza 9 bezpośrednio aktywuje kaspazę 3.

Kaspaza 3 jest najważniejszą z kaspaz efektorowych. Powoduje ona proteolityczną aktywację innych enzymów, bezpośrednio odpowiedzialnych za określone zmiany w komórce: rozpad lamin otoczki jądrowej, fragmentację jądrowego DNA, degradację białek szkieletu błonowego.

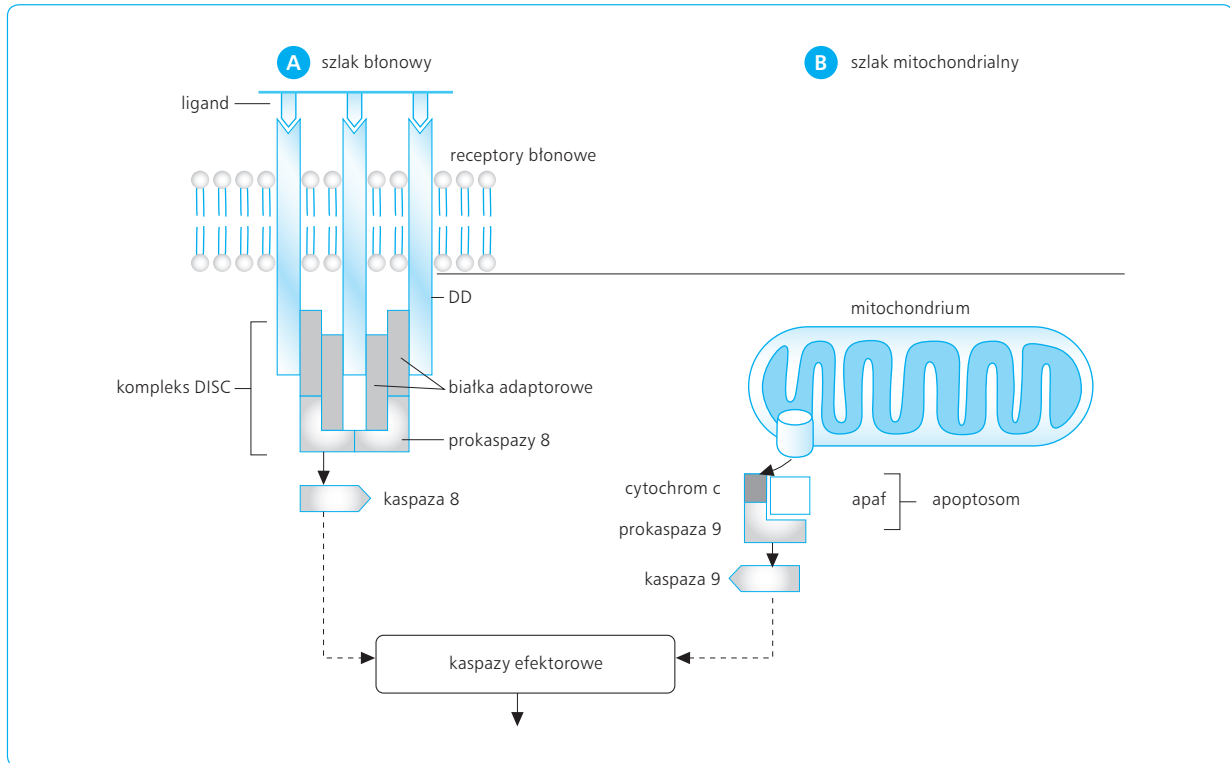
Dodatkowy szlak apoptozy rozpoczyna się w siateczce śróplazmatycznej od aktywacji kaspazy 12.

1.10.1

OBJAWY APOPTOZY

Procesy metaboliczne kierujące komórkę na szlak apoptozy mogą trwać kilka godzin lub dni i stanowią fazę utajoną, w ciągu której nie obserwuje się w komórce żadnych zmian.

Faza egzekucji trwa natomiast krótko, ok. pół godziny, i wyraża się daleko idącymi zmianami w morfologii i fizjologii komórki. Najwcześniejszym objawem apoptozy jest przemieszczanie się fosfatydyloseryny z wewnętrznej warstwy dwuwarstwy lipidowej w błonie komórkowej do warstwy zewnętrznej.



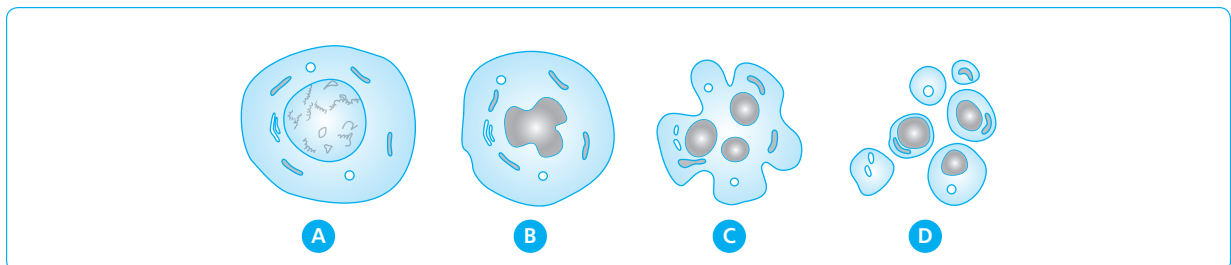
Ryc. 1.20 Mechanizmy indukcji apoptozy. A. Poprzez reakcje ligandów z receptorami błonowymi. B. Poprzez uwolnienie cytochromu c z mitochondrium. W kompleksach DISC i apoptosom zachodzi odcięcie fragmentu blokującego prokaspazy i aktywacja kaspaz inicjatorowych (8 i 9).

Wcześnie pojawiają się charakterystyczne zmiany w jądrze komórkowym: chromatyna ulega zagęszczeniu i skupia się na obwodzie jądra (ryc. 1.21). Otoczka jądrowa zapada się w głąb jądra, zniekształcając w sposób widoczny jego kontury, a następnie powoduje rozpad jądra na różnej wielkości pęcherzyki. DNA chromatyny jądrowej podlega cięciu na oligonukleotydy o długości ok. 200 par zasad. Cała komórka ulega obkurczeniu, a cytoplazma zagęszczeniu. W końcowym etapie komórka rozpada się na pęcherzyki zawierające fragmenty jądra lub organelle komórkowe. Pęcherzyki apoptotyczne zostają sfagocytowane przez sąsiadujące komórki i w ten sposób obumarła komórka znika bez śladu.

1.10.2

REGULACJA APOPTOZY

Proces apoptozy jest poddany podstawowej kontroli przez protoonkogeny i geny supresowe kodujące białka o przeciwstawnej funkcji. Produkty protoonkogenów najczęściej hamują apoptozę, a produkty genów supresorowych promują ją. Główną rolę w skierowaniu komórek na szlak apoptozy odgrywa białko p53, będące produktem genu supresorowego. Zadanie białka p53 polega na indukcji transkrypcji genów *PIG* (*p53-induced genes*), w tym oksydoreduktaz, których wzmożona



Ryc. 1.21 Zmiany morfologiczne w przebiegu apoptozy. A. Komórka normalna. B. Zagęszczenie chromatyny na obwodzie jądra. C. Rozpad jądra na pęcherzyki i obkurczanie się całej komórki. D. Rozpad komórki na pęcherzyki, zamierające fragmenty jądra i organelle.

aktywność skutkuje uszkodzeniem mitochondriów, a także na indukcji białek typu Bax oraz receptorów błonowych Fas i TRAIL. Z drugiej strony jednak produkt innego genu supresorowego, białko Bcl-2, hamuje apoptozę. Możliwe są również układy bardziej złożone, tak jak w przypadku protoonkogenów rodziny *bcl-2*, gdy jedne białka (Bcl-2) mają działanie antyapoptotyczne, a inne, np. wspomniane Bax i Bad – proapoptotyczne.

W cytoplazmie normalnych komórek obecne są stale białka o charakterze inhibitorów apoptozy (IAP, *inhibitor of apoptosis protein*), których przedstawicielem jest surwiwina. Białka te reagują bezpośrednio z prokaspazami lub kaspazami, blokując ich aktywację. Inna grupa cytoplazmatycznych białek hamujących apoptozę to białka „uciszające” domeny śmierci (SODD, *silencer of death domains*).

Pewną ochronę komórki przed apoptozą zapewniają także białka szoku termicznego (HSP, *heat shock proteins*).

1.10.3

INDUKCJA APOPTOZY

Choć program apoptozy zakodowany jest w genomie komórki, a kaspazy niezbędne do jego egzekucji znajdują się (w formie nieczynnej) w cytoplazmie, uruchomienie całego procesu najczęściej wymaga bodźców zewnętrznych.

W części komórek program apoptozy wydaje się z góry nastawiony i określone bodźce działające z zewnątrz służą jego wyłączeniu. Takimi antyapoptotycznymi sygnałami są czynniki wzrostowe albo ustalone kontakty komórek z błoną podstawną lub komórkami sąsiednimi. W takiej sytuacji niedobór czynników wzrostowych oraz zerwanie kontaktów komórek z otoczeniem wystarczają do wywołania apoptozy. Taki rodzaj apoptozy obserwuje się np. w przypadku neuronów, którym w trakcie rozwoju zarodkowego nie udało się wytworzyć kontaktów synaptycznych z komórkami docelowymi.

W warunkach fizjologicznych induktorami apoptozy mogą być też hormony, np. glikokortykoidy, hormony płciowe, hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), a także cytokiny, takie jak TNF- α , TGF- β , interleukiny (1/3, 3,6). Przykładami apoptozy sterowanej hormonalnie są inwolucja grasicy w okresie pokwitania oraz atrezja pęcherzyków jajnikowych.

Ważnym czynnikiem indukującym apoptozę jest ligand Fas, reagujący z receptorem błonowym Fas. Może on występować w postaci wolnej albo jako białko błonowe. Błonowy ligand Fas może podlegać ekspresji na tych samych komórkach, które zawierają receptor Fas,

a zatem powodować autoindukcję apoptozy. Auto-stymulacja apoptozy wywołana w ten sposób stanowi podstawę eliminacji aktywowanych limfocytów T i B podczas odpowiedzi immunologicznej.

Apoptozę w komórkach docelowych indukują także limfocyty cytotoksyczne, wprowadzając do nich granzymy, czyli proteazy serynowe, które bezpośrednio inicjują aktywację kaspaz.

Bodźcem proapoptotycznym są również uszkodzenia DNA wywołane czynnikami chemicznymi (wolne rodniki, leki, związki toksyczne, takie jak cyjanki czy alkohol) lub fizycznymi (promieniowanie γ i ultrafioletowe, szok zimny i ciepły).

Zagadnienia kliniczne

Zaburzenia normalnego przebiegu niemal każdego z procesów komórkowych mogą skutkować dysfunkcją na poziomie ogólnoustrojowym.

Zaburzeniami takimi są nieprawidłowości dotyczące transportu przez błonę, które manifestują się jako „choroby kanałów jonowych”, oraz defekty pozostałych białek transportowych błony.

Choroby kanałów jonowych (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} oraz Cl^-) wyrażają się przede wszystkim zaburzeniami przewodnictwa aksonalnego i synaptycznego (zob. rozdz. 12), zaburzeniami rytmu serca oraz funkcji mięśni szkieletowych. Objawy dysfunkcji w innych narządach dotyczą siatkówki, komórek dokrewnych i nerek. Kanały bramkowane potencjałem stanowią miejsce działania leków z grupy anestetyków lokalnych oraz wybranych neurotoksyn, przy czym efekt tych ostatnich zależy od typu kanału (sposobu bramkowania) oraz jego lokalizacji.

Wśród kanałów jonowych na oddzielną uwagę zasługuje kanał Cl^- , tzw. CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), który w warunkach prawidłowych wyprowadza jony chlorkowe z komórki. Defektem dotyczącym struktury lub posttranslacyjnej obróbki białka tworzącego ten kanał towarzyszy upośledzenie przemieszczania się nie tylko Cl^- , lecz także wody oraz zagęszczenie śluzu pokrywającego komórkę zwłaszcza dróg oddechowych i jelit, co charakteryzuje tzw. mukowiscydozę.

Defekty transportu ułatwionego mogą się objawiać zaburzeniami resorpcji, wydzielania albo ogólnej homeostazy. Jednym z takich przykładów są zaburzenia sodozależnego transportu glukozy w jelitach i w nerce, których występowanie niezależnie od siebie wskazuje na istnienie odmiennych izoform białka SGLT.

W wyniku multiplikacji genu *mdr* w niektórych typach nowotworów pojawia się nadmierna ekspresja glikoproteiny *pg170*, budującej pompę MDR, co objawia się opornością komórek nowotworowych na chemioterapię (tzw. oporność wielolekowa – MDR). Pompa MDR wyprowadza leki z komórek na zewnątrz, uniemożliwiając osiągnięcie ich skutecznego stężenia w cytoplazmie. Oporność tego typu można przełamywać stosując substancje, które wiążą się na

zasadzie współzawodnictwa z białkiem pompy (np. bloker kanałów wapniowych werapamil, reserpinę, izoprenoidy).

Jednym z najczęściej spotykanych zaburzeń endocytozy z udziałem receptorów jest rodzinna hipercholesterolemia wynikająca z defektu receptorów dla LDL. Chociaż komórki są w stanie wytworzyć na swoje potrzeby cholesterol niepobrany przez receptory, to w surowicy krwi podnosi się jego poziom, doprowadzając do zmian miażdżycowych w naczyniach.

Z patologią ustrojową związane są też zaburzenia fagocytozy. Obniżona zdolność granulocytów obojętnochłonnych do fagocytozy wcześniej objawia się nawracającymi infekcjami bakteryjnymi i grzybiczymi. Najczęściej jednak przyczyną leży nie w samym mechanizmie fagocytozy, lecz w upośledzeniu migracji granulocytów do tkanek, zaburzeniach chemotaksji lub defektach systemów zabijania mikroorganizmów.

Autofagia, stanowiąca odpowiednik fagocytozy w odniesieniu do własnych struktur komórki, odgrywa znaczną rolę w procesach neurodegeneracyjnych oraz w rozwoju nowotworów. Zahamowanie autofagii na wczesnych etapach rozwoju nowotworów sprzyja ich wzrostowi (chroni komórki nowotworowe przed śmiercią), natomiast w fazie późnej wzrost nowotworowy promowany jest przez stymulację autofagii (zniszczone komórki dostarczają materiałów odżywczych dla pozostałych komórek).

Przykładem zaburzeń egzocytozy wywołanych czynnikami zewnętrznymi jest odłączenie przez neurotoksyny tężca (*Tetanus*) i jadu kiełbasianego (*Botulismus*) kompleksów SNARE od błony presynaptycznej, które warunkują szybką fuzję pęcherzyków synaptycznych, w wyniku czego następuje spowolnienie lub całkowita blokada przekazu sygnału przez synapsę.

Egzocytoza enzymów lizosomowych do środowiska pozakomórkowego leży u podstaw procesów zapalnych oraz naciekania tkanek przez nowotwory.

Częste są zaburzenia podziałów komórkowych, które w zależności od skali i rodzaju mogą prowadzić do śmierci organizmu (zmiany o charakterze letalnym pojawiające się w okresie zarodkowym), dysfunkcji genetycznych albo transformacji nowotworowych. Zmiany wynikające z nieprawidłowego rozdziału chromosomów (choroby chromosomalne) mają charakter przypadkowy w odróżnieniu od dziedzicznych

defektów genowych. Omówienie ich klinicznych symptomów wykracza poza ramy tego podręcznika.

Należy jednak wspomnieć o zaburzeniach dotyczących regulacji cyklu komórkowego. Nadmierna stymulacja komórek do podziałów stanowi istotę schorzeń nowotworowych. Może ona wynikać z nadmiernej podaży czynników wzrostowych, z mutacji o charakterze aktywującym w genach promujących proliferację (protoonkogenach), które uniezależniają proces podziałów od wpływu mechanizmów ogólnoustrojowych, albo z utraty oraz dezaktywacji genów supresorowych. Nadmiernie częste podziały komórek występują także w innych chorobach o charakterze proliferacyjnym (np. schorzeniach układu sercowo-naczyniowego, kłębków nerkowych).

Dysregulacja procesu apoptozy może się objawiać albo jej niedostatkami, albo nadmiernym występowaniem.

Obniżona zdolność wchodzenia na szlak zaprogramowanej śmierci cechuje większość komórek nowotworowych. Może ona wynikać z dezaktywacji p53, Bax, nadekspresji IAP, ekspresji surwiwiny, redukcji receptorów TNF oraz obniżonej ekspresji kaspaz. Wiąże się z tym zwykle zmniejszona wrażliwość komórek nowotworowych na radioterapię lub chemioterapię. Nic dziwnego, że podejmuje się próby terapeutycznej interwencji w proces apoptozy w odniesieniu do komórek nowotworowych poprzez wprowadzanie genów proapoptotycznych (p53, Bax, kaspazy), sekwencji antysensownych w stosunku do genów antyapoptotycznych, egzogennych (wirusowych) białek proapoptotycznych oraz genów dla receptorów śmierci.

Zbyt wczesne albo nadmierne obumieranie komórek powoduje ich postępujący ubytek w chorobach neurodegeneracyjnych i demencjach. Indukcja apoptozy wokół obszarów martwicy towarzyszy ostrym epizodom niedotlenienia mięśnia sercowego i mózgu, co prowadzi do powiększenia obszaru zniszczenia. Jednym z możliwych sposobów ograniczenia powstałych ubytków staje się działanie antyapoptotyczne.

Zaburzenia apoptozy stanowią również podstawę schorzeń autoimmunologicznych poprzez przeżywanie limfocytów T zdolnych do reakcji z własnymi antygenami organizmu. Odwrotnie, ubytek limfocytów TCD4 w zakażeniu wirusem HIV jest spowodowany indukcją ich apoptozy przez glikoproteinę gp120 wirusa.

"This page intentionally left blank"

2

HOMEOSTAZA I JEJ MECHANIZMY

Stanisław J. Konturek, Tomasz Brzozowski

Organizmy zwierząt i człowieka rozwinęły w procesie ewolucji specjalne układy, dzięki którym mogą się przystosowywać do zmiennego środowiska zewnętrznego i utrzymywać, w pewnych wąskich granicach fizjologicznych, stałość wielu parametrów własnego środowiska wewnętrznego, które tworzą płyny ustrojowe. Szczególnie ważną rolę w utrzymywaniu stałości środowiska wewnętrznego organizmu, a zwłaszcza objętości płynów ustrojowych i stężenia w nich podstawowych elektrolitów (Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , H^+) i gazów (O_2 i CO_2), odgrywają takie układy, jak: sercowo-naczyniowy, oddechowy, mięśniowy, trawienny, moczowy oraz termoregulacyjny. Wszystkie te i inne układy pozostają pod stałą kontrolą układu nerwowego (somatycznego i autonomicznego), układu hormonalnego oraz wielu różnych mediatorów, wytwarzanych przez liczne gruczoły dokrewne i zakończenia neuronów. Pierwszym badaczem, który już w XIX w. docenił wagę środowiska wewnętrznego (*milieu interieur*) ustroju, był znany francuski fizjolog Claude Bernard. Zwrócił on uwagę na dwa ważne fakty: (1) płyn zewnątrzkomórkowy stanowi bezpośrednio otoczenie komórek i tworzy „życiowo ważne środowisko zewnątrzkomórkowe”, środowisko wymiany niezbędnych dla komórek materiałów budulcowych i energetycznych i (2) stałość środowiska wewnętrznego ustroju jest warunkiem życia. Bernard oparł swoją koncepcję na wynikach doświadczalnych obserwacji dotyczących stężenia glukozy we krwi. Stwierdził on mianowicie, że stężenie glukozy we krwi i tym samym w całym płynie zewnątrzkomórkowym ustroju utrzymuje się na stałym, prawie jednakowym poziomie (z wyjątkiem niewielkiego wzrostu bezpośrednio po spożyciu pokarmu węglowodanowego). Ilekroć stężenie glukozy się podnosi, wątroba ją wychwytuje i gromadzi jej nadmiar. Gdy zaś stężenie glukozy we krwi opada, następuje jej uzupełnienie z zapasów wątrobowych. Bernard słusznie rozumował, że za utrzymanie względnie stałego, niezbędnego dla życia komórek stężenia glukozy we krwi odpowiada wątroba. Na podstawie swych obserwacji rozwinął ogólną koncepcję stałości środowiska wewnętrznego organizmu.

W miarę poznawania fizjologii poszczególnych narządów i ich układów okazało się, że każdy z nich w pewnym zakresie uczestniczy w utrzymywaniu stałości składu środowiska otaczającego komórki i każdy jednocześnie korzysta z dobrodziejstw tej stabilności.

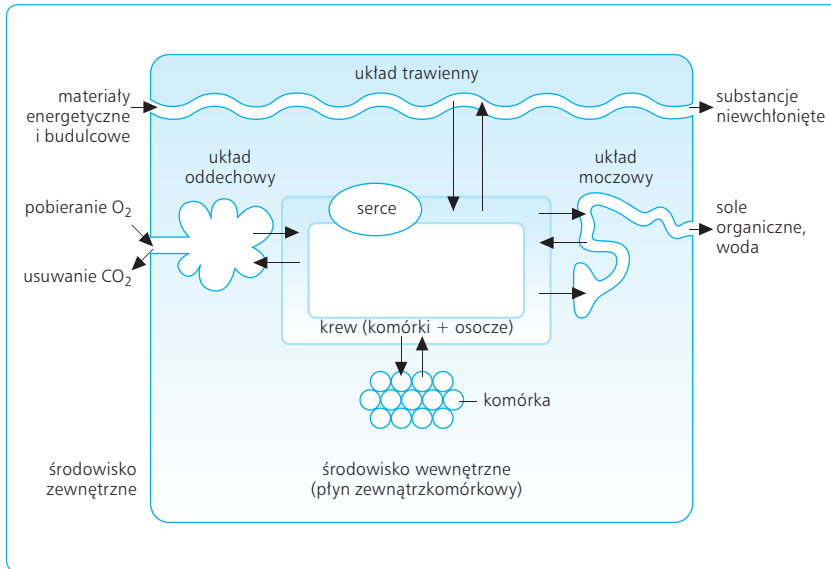
I tak, układ krążenia zapewnia stałą wymianę gazów (O_2 i CO_2), materiałów energetycznych, produktów budulcowych oraz końcowych produktów przemiany materii pomiędzy osoczem a płynem tkankowym. Układ oddechowy pobiera tlen ze środowiska zewnętrznego i usuwa do niego dwutlenek węgla w takim stopniu, aby prężność tych gazów we krwi tętniczej była stała. Poprzez układ trawienny dostają się do organizmu ze środowiska zewnętrznego woda oraz materiały energetyczne i budulcowe niezbędne do funkcjonowania organizmu. Nerki usuwają ze środowiska wewnętrznego nadmiar płynów, soli i końcowych, nietłucznych produktów metabolizmu (ryc. 2.1). Tak więc niemal każdy układ narządów i każdy narząd aktywnie uczestniczą w utrzymaniu stałości środowiska wewnętrznego. W obrębie mózgowia i rdzenia kręgowego znajdują się nadrzędne ośrodki, które kontrolują, za pośrednictwem autonomicznego układu nerwowego oraz gruczołów dokrewnych, funkcjonowanie i współdziałanie poszczególnych układów odpowiedzialnych za stałość środowiska wewnętrznego.

Koncepcję stałości środowiska wewnętrznego rozwinął amerykański fizjolog Walter Cannon. Dowodził on, że stałość ta utrzymuje się tylko dzięki dokładnie skoordynowanym procesom fizjologicznym, które nazywał procesami homeostatycznymi. Czynności tkanek i narządów są tak regulowane i zintegrowane, że wszelkie ich zmiany w środowisku wewnętrznym organizmu automatycznie rozpoczynają ciąg reakcji mających na celu powrót do stanu prawidłowego. Homeostazą określa się zatem stałe warunki, które są wynikiem regulacyjnych mechanizmów kompensacyjnych. Należą do nich m.in.: izojonia, izohydrja, izoosmia i izotermia. Samo istnienie regulacji wskazuje na możliwość zachodzenia zmian w środowisku wewnątrzustrojowym. Są to jednak nieznaczne odchylenia od pewnych wartości, które określa się mianem normy. Niewielkie zmiany w środowisku wewnętrznym towarzyszą tzw. rytmom biologicznym, które są jednak pochodzenia endogenne, a zmiany w środowisku zewnętrznym stanowią tylko sygnały indukujące mechanizmy tych rytmów.

2.1

ROLA PŁYNU ZEWNĄTRZ- I WEWNĄTRZKOMÓRKOWEGO W HOMEOSTAZIE

Woda jest najobfitszym składnikiem płynów ustrojowych i zarazem głównym elementem składowym środowiska wewnętrznego ustroju. Zawartość wody w organizmie człowieka waha się od 40 do 80% masy ciała (średnio wynosi 60% tej masy) i zależy od wieku

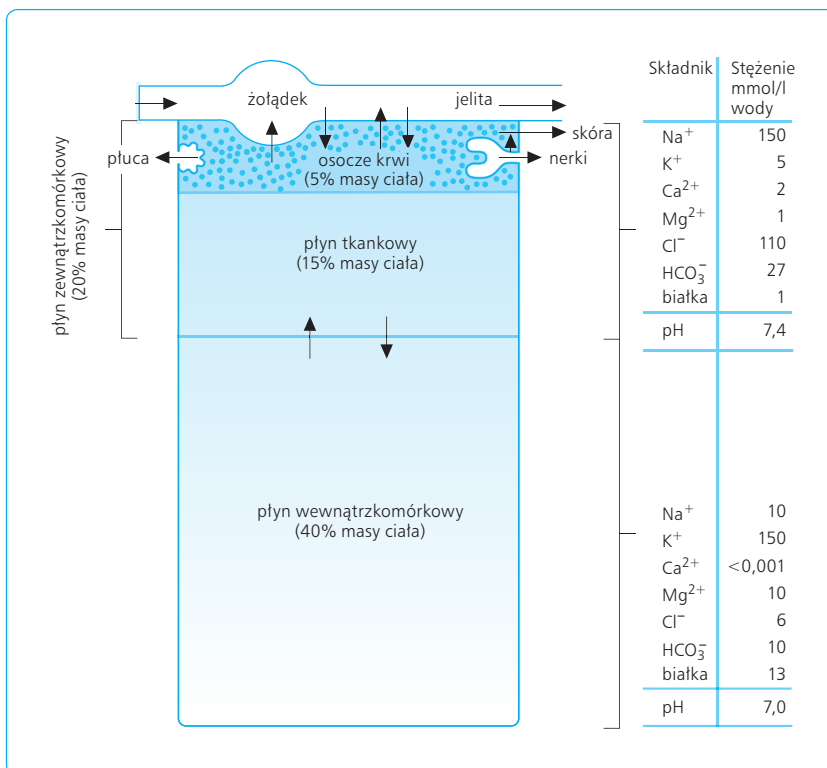


Ryc. 2.1 Układy narządów uczestniczące w utrzymaniu stałości środowiska wewnętrznego organizmu.

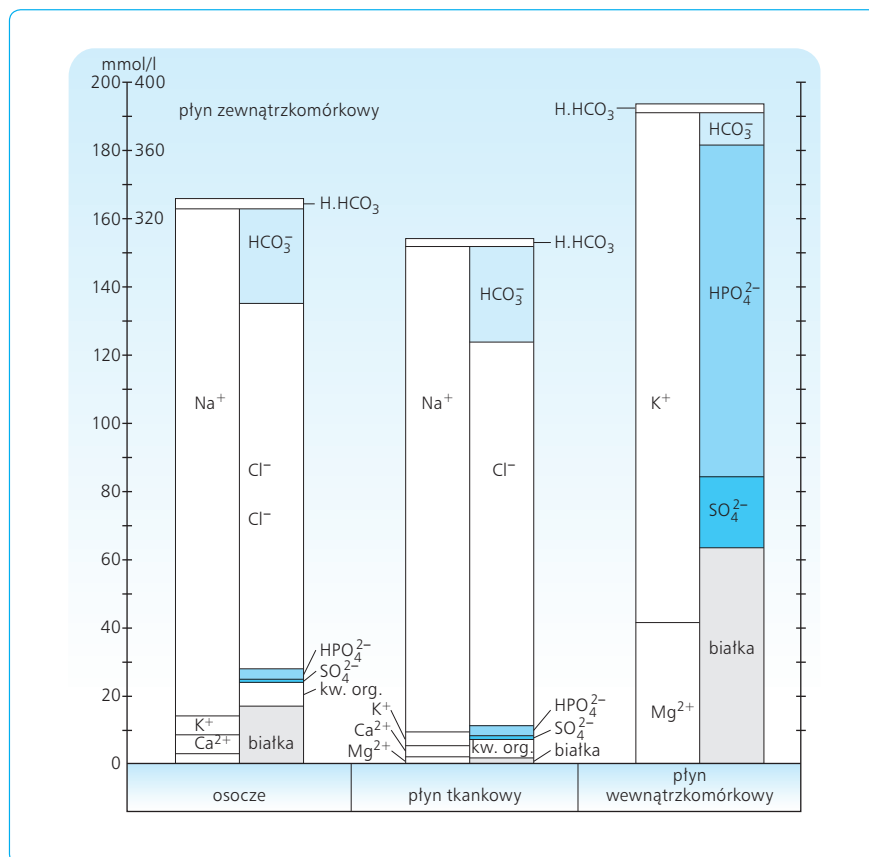
i płci, a przede wszystkim od stopnia rozwoju tkanki tłuszczowej. Wyróżnia się dwie główne przestrzenie wodne, oddzielone od siebie błoną komórkową: (1) płyn wewnątrzkomórkowy i (2) płyn zewnątrzkomórkowy. Pierwszy z nich stanowi ok. 40%, a drugi 20% masy ciała. W płynie zewnątrzkomórkowym wyróżnia się dwie kolejne przestrzenie: (1) pozanaczyniową przestrzeń zewnątrzkomórkową (ECF, *extracellular body fluid*), która znajduje się pomiędzy komórkami i obejmuje płyn tkankowy i chłonkę (limfę); (2) wewnątrznaczyniową przestrzeń zewnątrzkomórkową

(IVF, *intravascular fluid*), która znajduje się pomiędzy komórkami, np. we krwi pomiędzy krwinkami czerwonymi, a osoczem krwi. Trzecia przestrzeń to przestrzeń wewnątrzkomórkowa (ICF, *intracellular body fluid*).

Osocze jest najbardziej dynamicznym krążącym komponentem płynu zewnątrzkomórkowego; wprawiane jest w ciągły ruch dzięki tłoczącej krew pracy serca. Z całości płynu zewnątrzkomórkowego na płyn tkankowy przypada ok. 80%, a na osocze – 20%. Osocze zajmuje ok. 55% objętości krwi, stanowiąc 6–8% masy ciała. Wszystkie składniki osocza, z wyjątkiem



Ryc. 2.2 Płyny ustrojowe i ich główne składniki oraz składniki nieorganiczne i organiczne, ich stężenie i pH.



Ryc. 2.3 Skład elektrolitowy płynów ustrojowych i stężenia białek w poszczególnych przedziałach wodnych.

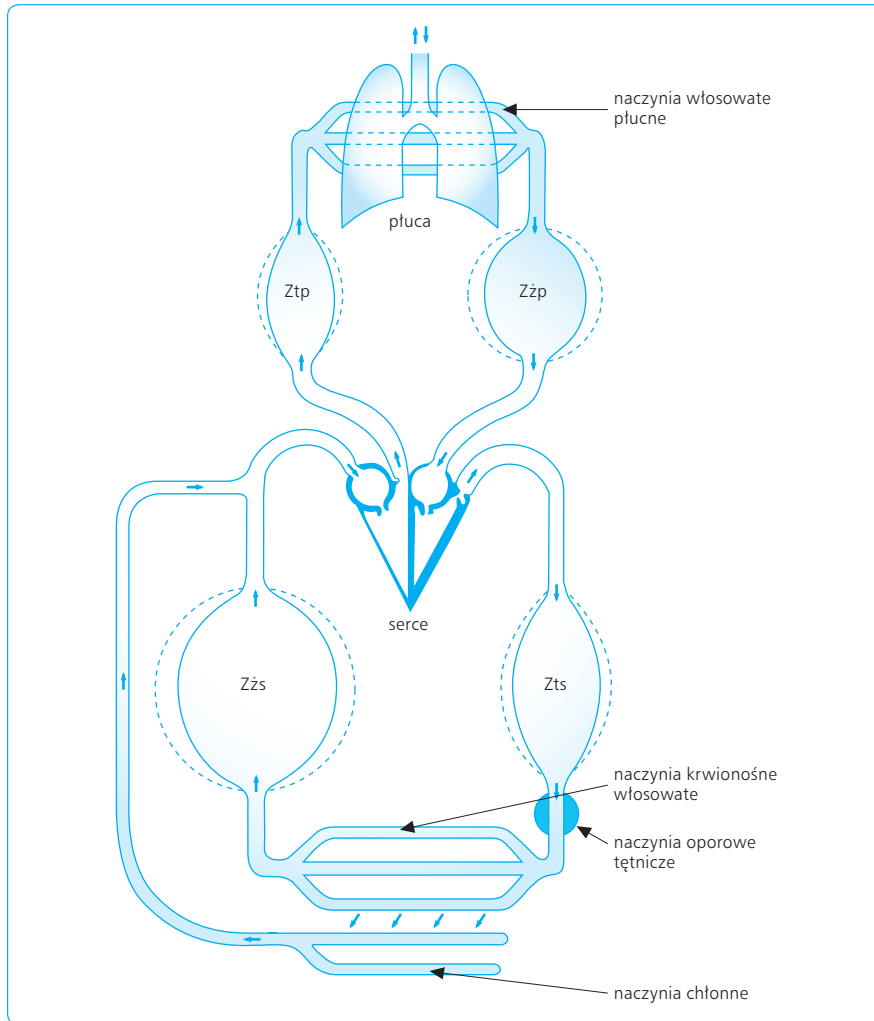
białek, podlegają na poziomie kapilar ustawicznej wymianie ze składnikami płynu tkankowego, zapewniając jednolitość składu tych płynów. Proces wymiany odbywa się poprzez śródbłonek kapilar w czasie przepływu przez nie krwi. Dynamika tej wymiany w kapilarach jest tak żywa, że – z wyjątkiem białka, którego zawartość w osoczu jest wyższa niż w płynie pozanaczyniowym (śródmiaższowym) – stężenie wszystkich składników jest niemal identyczne po obu stronach ściany kapilar. Cały płyn przestrzeni zewnątrzkomórkowej ma względnie jednolity skład (ryc. 2.2, 2.3).

W odróżnieniu od płynu zewnątrzkomórkowego, skład płynu wewnątrzkomórkowego wykazuje pewne różnice, zależne od rodzaju i typu komórek i tkanek. Głównym kationem płynu wewnątrzkomórkowego jest K⁺ (w mniejszym stopniu Mg²⁺), a płynu zewnątrzkomórkowego Na⁺. Najważniejsze aniony płynu wewnątrzkomórkowego to fosforany i proteiny, a płynu zewnątrzkomórkowego – Cl⁻ i HCO₃⁻. Te różnice w składzie jonowym płynu wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego są uwarunkowane m.in. obecnością bariery w postaci selektywnie przepuszczalnej błony komórkowej, a także działania układu czynnego transportu jonów, głównie pompy Na⁺/K⁺, i potencjałów błonowych.

2.2

ROLA UKŁADU KRĄŻENIA W HOMEOSTAZIE

Jednolitość składu płynu zewnątrzkomórkowego jest wynikiem stałej wymiany składników osocza z płynem tkankowym na poziomie kapilar dzięki krążeniu krwi, podtrzymywanemu pracą serca. Układ krążenia składa się z dwóch zamkniętych krwioobiegu, rozpoczynających się i kończących w sercu – dużego, zwanego systemowym, i małego, zwanego płucnym (ryc. 2.4). W obu tych krwioobiegach można wyróżnić zbiornik tętniczy i zbiornik żylny, połączone ze sobą naczyniami włosowatymi. Serce rytmicznie wtłacza kolejne porcje krwi do zbiornika tętniczego, utrzymując krew w stałym ruchu i zapewniając jej ciągły przepływ przez naczynia włosowate wszystkich tkanek i narządów (ryc. 2.5), co z kolei warunkuje ustawną wymianę składników pomiędzy osoczem krwi a płynem tkankowym w kapilarach. Strumień przepływu krwi przez kapilary jest wynikiem wyłącznie skurczów mięśnia sercowego i warunkuje proces dyfuzji przez ścianę kapilar cząsteczek osocza i płynu tkankowego. Proces dyfuzji jest tak intensywny, że woda i składniki rozpuszczone w osoczu krwi wymieniają się z płynem tkankowym ok. 40 razy,



Ryc. 2.4 Schemat krążenia dużego (s – systemowego) i małego (p – płucnego) z zaznaczonymi zbiornikami (Z), żylnymi (ż) i tętniczymi (t) oraz krążeniem limfy (wg Traczyka, zmodyfikowane).

zanim przepłyną przez całą długość naczyń włosowatych. Dyfuzja wody i cząsteczek w niej rozpuszczonych (z wyjątkiem białka) przekracza więc 40-krotnie przepływ krwi przez te naczynia. Proces dyfuzji przez ścianę kapilar miałby ograniczoną wartość dla zaopatrzenia komórek, gdyby ich odległość od kapilar była zbyt duża – czas dyfuzji bowiem maleje z kwadratem odległości. Jednak odległość komórek od ściany kapilar przeciętnie nie przekracza 25–50 μm , co zapewnia dopływ składników osocza w pobliżu komórek w ciągu zaledwie 25–50 ms.

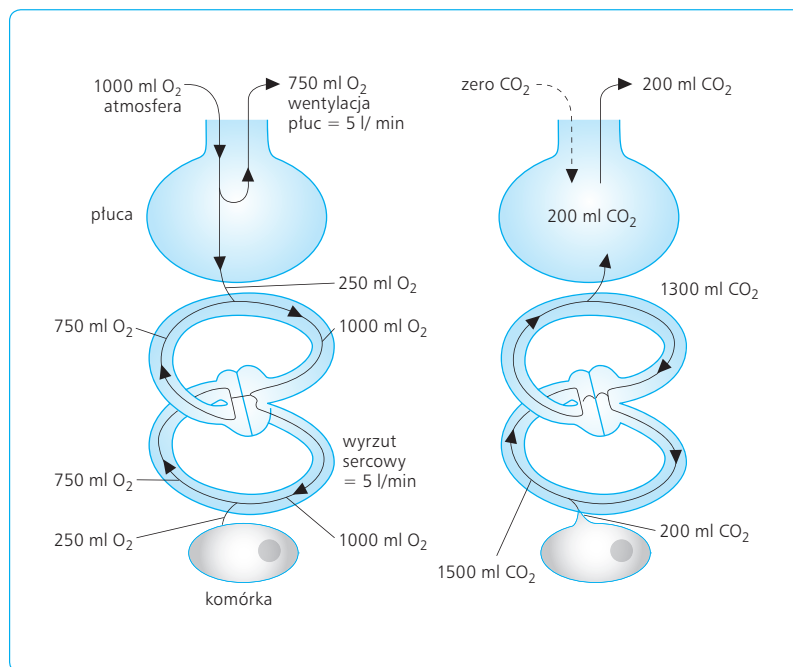
2.3

ROLA UKŁADU ODDECHOWEGO W HOMEOSTAZIE

Udział układu oddechowego w homeostazie wiąże się z utrzymywaniem stałości składu gazowego płynów ustrojowych. Podczas wdechu bogate w tlen powietrze

z otoczenia dostaje się drogami oddechowymi do pęcherzyków płucnych, gdy tymczasem, dzięki skurczom prawej komory serca, krew żylna, uboga w tlen i przeładowana dwutlenkiem węgla, przepływa przez kapilary płucne. W płucach krew jest oddzielona od gazu rozległą przegrodą pęcherzykowo-łośniczkową o powierzchni ok. 60 m^2 . Błona ta stanowi powierzchnię wymiany gazowej, przez którą odbywa się na zasadzie zwykłej dyfuzji przenikanie CO_2 z krwi żylnej do gazu pęcherzykowego, a O_2 z pęcherzyków do krwi kapilarnej. Kierunek wymiany gazowej jest wyznaczony wyłącznie przez gradient prężności tych gazów oddechowych. Dzięki dużemu powinowactwu hemoglobiny, głównego składnika erytrocytów, do O_2 , krew żylna, przepływając przez kapilary płucne, prawie w 100% wysycy się tlenem (zob. ryc. 2.5).

W tkankach zachodzi wymiana gazowa w kierunku odwrotnym niż w płucach. Wobec niższego ciśnienia parcjalego O_2 w komórkach z powodu jego zużycia, dyfunduje on z kapilar do komórek. CO_2 wykazuje zawsze wyższe wartości ciśnienia parcjalego w komórkach niż we krwi, dyfunduje więc z komórek do krwi kapilar na zasadzie własnego gradientu ciśnień parcjalnych jako końcowy produkt metabolizmu. Ilekroć dany narząd, np. kurczący się mięsień, zużywa więcej



Ryc. 2.5 Wymiana gazowa O₂ i CO₂ zachodząca w warunkach spoczynkowych pomiędzy atmosferą, krwią i tkankami w ciągu 1 min.

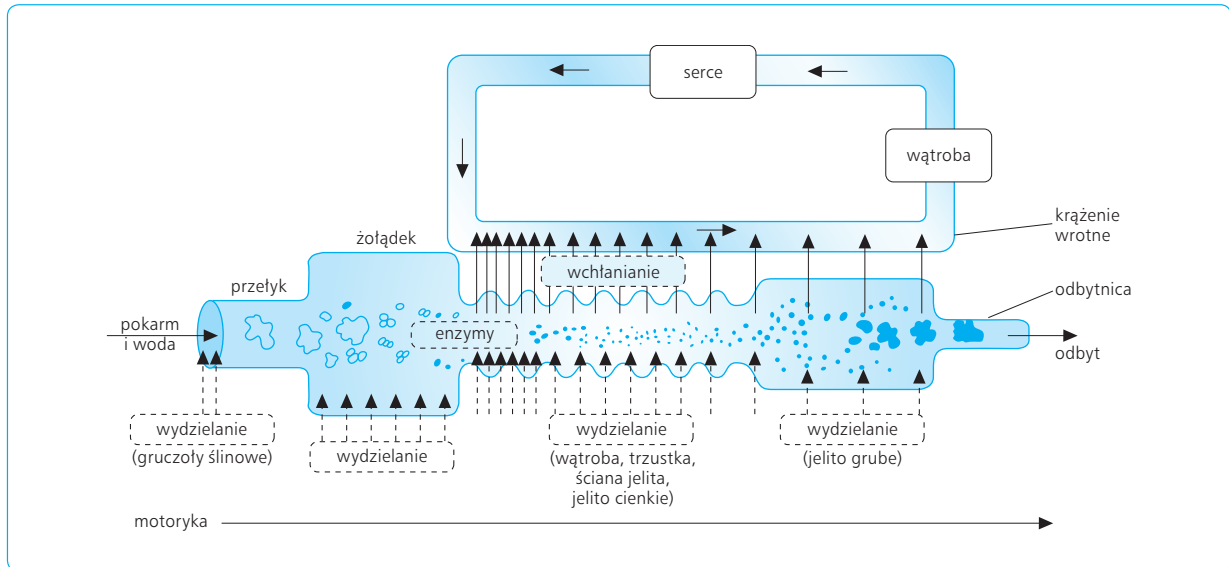
O₂ oraz wytwarza więcej CO₂ i innych produktów metabolizmu, następuje pod wpływem niedoboru O₂ (hipoksji) wybiórcze rozszerzenie naczyń krwionośnych mięśni i wzrasta przepływ krwi, co zapewnia zwiększenie wymiany gazowej. Dzięki dostosowaniu częstości i głębokości oddychania do stopnia metabolizmu komórkowego ciśnienie gazów oddechowych utrzymuje się we krwi tętniczej na jednakowym poziomie w spoczynku i w stanach wzmożonego metabolizmu komórkowego, np. podczas wysiłku fizycznego. Zapewnia to homeostazę w zakresie gazów oddechowych.

2.4

ROLA UKŁADU TRAWIENNEGO W HOMEOSTAZIE

Układ trawienny ma swój udział w homeostazie, ponieważ przyswaja z zewnątrz wodę, sole mineralne oraz składniki budulcowe i odżywcze i zaspokajają zapotrzebowanie organizmu na te substancje. Po spożyciu pokarmu w czasie trawienia przepływ krwi w ścianach przewodu pokarmowego i w związanych z nim gruczołach trawiennych znacznie wzrasta z ok. 30% nawet do 50% wyrzutu sercowego. Warunkuje to wzmożoną aktywność wydzielniczą gruczołów trawiennych, a także zwiększa aktywność motoryczną i chłonną jelit. Po przeżuciu i rozdrobnieniu w jamie ustnej pokarm podlega dalszej homogenizacji w żołądku – dzięki skurczom jego błony mięśniowej, kontrolowanym

przez naturalny rozrusznik. Jednocześnie odbywa się trawienie żołądkowe z udziałem pepsyny, lipazy żołądkowej i kwasu solnego, wydzielanych pod wpływem gastryny i nerwów błędnych. Dalsze trawienie odbywa się już w jelitach, gdzie pod wpływem enzymów soku trzustkowego i jelitowego, głównie zaadsorbowanych na powierzchni brzeżka szczoteczki nabłonka jelitowego, następuje rozpad enzymatyczny białka do ok. 20 różnych aminokwasów, rozpad węglowodanów (z udziałem amylazy ślinowej i trzustkowej) do cukrów prostych, takich jak glukoza, fruktoza czy galaktoza, oraz rozpad tłuszczów (pod wpływem lipazy trzustkowej) do kwasów tłuszczowych i glicerolu. Proste składniki pokarmowe, witaminy i sole mineralne wchłaniają się z jelit na drodze czynnego lub ułatwionego transportu poprzez enterocyty jelita (ryc. 2.6). Aminokwasy i cukry zostają wchłonięte najpierw do krążenia wrotnego i zanim z krwią dopłyną do różnych tkanek, muszą przejść przez filtr wątroby. Tu znaczna ich część zostaje wychwycona i zmagazynowana przez hepatocyty, w których cukry przekształcają się w glikogen, a aminokwasy w białko. Kwasy tłuszczowe, zwłaszcza długołańcuchowe, zaraz po wchłonięciu z jelit podlegają resyntezie do triglicerydów i jako chylomikrony, czyli kompleksy złożone z triglicerydów, fosfolipidów, cholesterolu i białka, wchłaniają się do układu limfaticznego i odpływają z jelit wraz z limfą do krwi żyłnej. Niemal wszystkie tkanki, poza mózgową, mają zdolność magazynowania tłuszczów i wykorzystywania ich jako niezwykle wysokoenergetycznego składnika do wytwarzania energii. W okresie trawiennym przewód pokarmowy staje się głównym źródłem składników odżywczych dla komórek organizmu, natomiast w okresie międzytrawiennym i w okresie głodu zużywane są składniki energetyczne zmagazynowane w komórkach



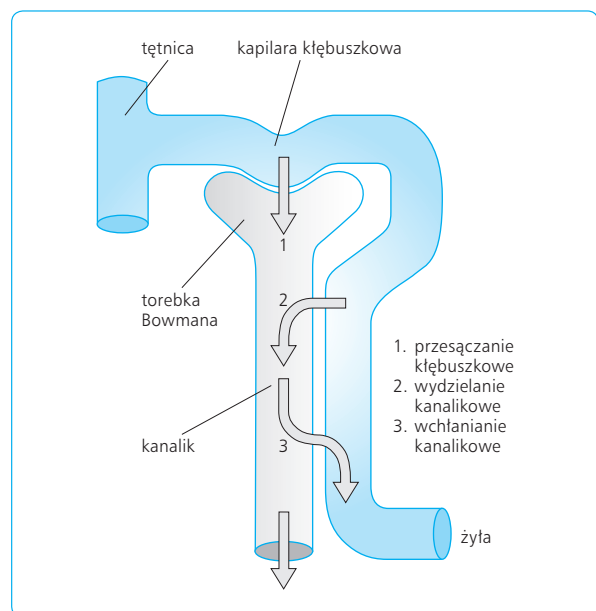
Ryc. 2.6 Aktywność wydzielnicza, trawienna, chłonna oraz krążeniowa przewodu pokarmowego jako element utrzymania stałości środowiska wewnętrznego organizmu.

różnych tkanek i narządów, zwłaszcza w wątrobie i tkance tłuszczowej. Zapewnia to stały dowóz materiałów pędnych i budulcowych do komórek organizmu.

2.5

ROLA UKŁADU MOCZOWEGO W HOMEOSTAZIE

Przez nerkę przepływa ok. 20% wyrzutu sercowego krwi. Podczas przepływu nerkowego zachodzi proces ultrafiltracji kłębuszkowej wszystkich składników krwi z wyjątkiem elementów morfotycznych i białek osocza. Przesączanie kłębuszkowe zachodzi pod wpływem ciśnienia filtracji, stanowiącego różnicę pomiędzy wysokim ciśnieniem hydrostatycznym we włosniczkach kłębuszków (ok. 60 mm Hg) a sumą ciśnienia hydrostatycznego w świetle torebki Bowmana (ok. 15 mm Hg) i ciśnienia onkotycznego białek osocza (ok. 25 mm Hg). Ultraprzesącz, przepływając przez kolejne odcinki nefronu, ulega zagęszczeniu i wybiórczej zmianie składu, tworząc mocz ostateczny. Podczas przechodzenia ultraprzesączu przez kanaliki woda ulega wchłanianiu zwrotnemu na całej długości nefronu, z wyjątkiem ramienia wstępującego pętli Henlego (ryc. 2.7). Wchłanianie wody w kanalikach dystalnych i zbiorczych odbywa się pod kontrolą hormonu antydiuretycznego



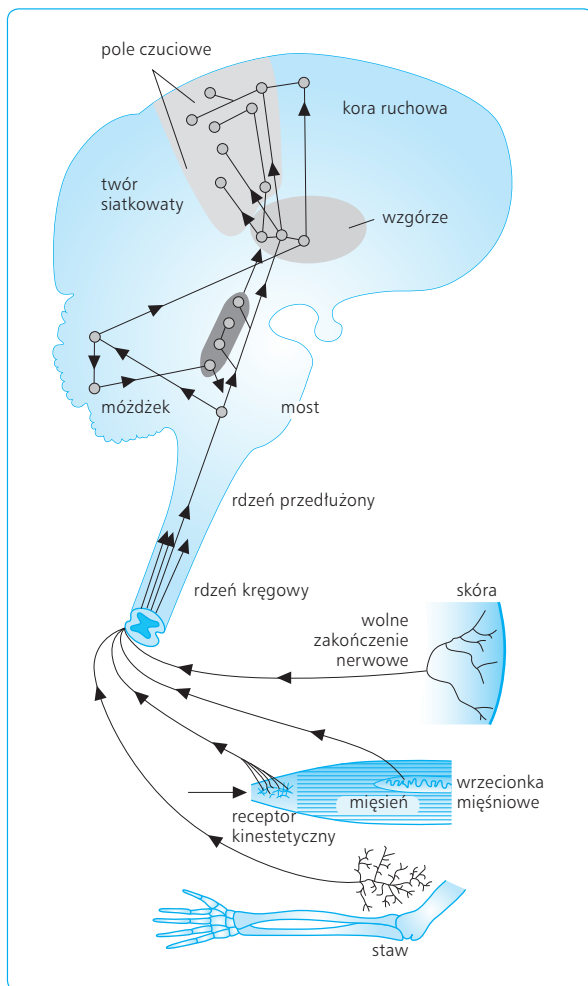
Ryc. 2.7 Podstawowe czynności nerek ważne w homeostazie.

(ADH, *antidiuretic hormone*), który wzmacnia to wchłanianie, a którego uwalnianie wzrasta przy zmniejszonej objętości krwi (hipowolemia).

2.6

ROLA UKŁADU SZKIELETOWO-MIĘŚNIOWEGO I NERWOWEGO W HOMEOSTAZIE

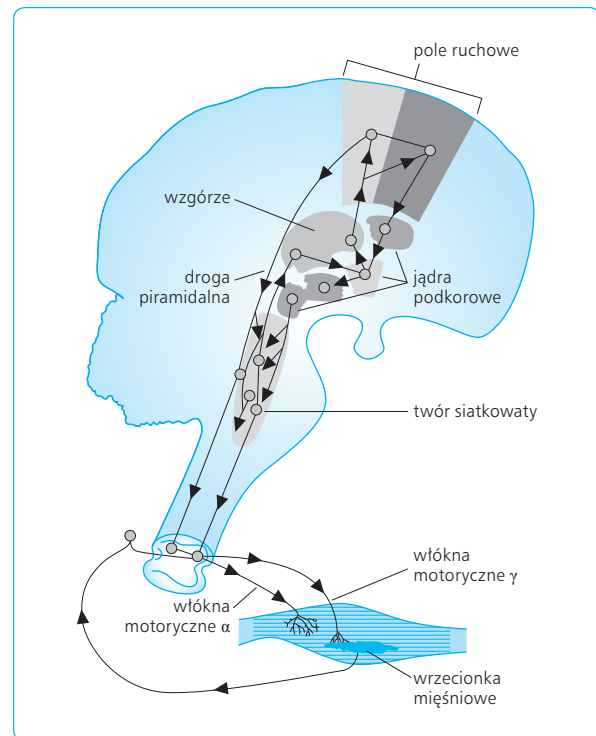
Układ szkieletowo-mięśniowy umożliwia organizmowi poruszanie się, a przez to unikanie szkodliwych czynników oraz uzupełnianie płynu tkankowego przez wchłanianie z osocza płynu i substancji odżywczych z pożywienia. Układ nerwowy obejmuje mózg, rdzeń kręgowy oraz somatyczne i autonomiczne nerwy obwodowe. Składa się z trzech zasadniczych części: (1) czuciowej, (2) integrującej i (3) ruchowej. Nagłe zmiany środowiska zewnętrznego lub wewnętrznego ustroju, np. w zakresie ciśnienia czy temperatury, stanowią bodźce drażniące wrażliwe na nie receptory, w których następuje zamiana energii bodźca na energię elektryczną impulsów nerwowych. Powstają w ten sposób informacje, przekazywane przez oś czuciową (ryc. 2.8)



Ryc. 2.8 Oś czuciowa układu nerwowego (wg Guytona, zmodyfikowane).

do ośrodków na różnych piętrach ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) (część integrująca). W korze płata ciemieniowego (*gyrus postcentralis* i część ciemieniowa płacika okołosrodkowego) następuje odbiór i przetwarzanie tych informacji i programowanie adekwatnej odpowiedzi organizmu na działanie bodźca. Odpowiedź jest przekazywana do narządów wykonawczych (efektorów) także w postaci impulsów nerwowych, za pośrednictwem osi ruchowej lub drogą humoralną (przekaźniki chemiczne – hormony).

Wykonywaniem reakcji ruchowych zawiaduje część ruchowa kory mózgowej (ryc. 2.9), znajdująca się w obszarze płata czołowego (*gyrus praecentralis* i część czołowa płacika okołosrodkowego). W tych okolicach znajduje się korowa reprezentacja ruchów mięśni poszczególnych części ciała. W płacie czołowym leży także ruchowy ośrodek mowy, a w płacie skroniowym czuciowy ośrodek mowy. Droga ruchowa rozpoczyna się w ruchowej części kory, skąd impulsy płyną skrzyżowanym szlakiem piramidowym do komórek ruchowych rogów przednich rdzenia i dalej, motoneuronami, do mięśni szkieletowych. Motoneurony rdzenia wraz ze wszystkimi gałązkami ruchowymi i unerwionymi przez nie włóknami mięśniowymi tworzą jednostkę motoryczną. Siła skurczu mięśni szkieletowych następującego pod wpływem impulsów korowych jest uzależniona od liczby pobudzonych jednostek motorycznych i częstotliwości napływających do nich impulsów. Do okolic o.u.n. mających szczególne znaczenie w utrzymaniu homeostazy należą: rdzeń kręgowy, rdzeń przedłużony,

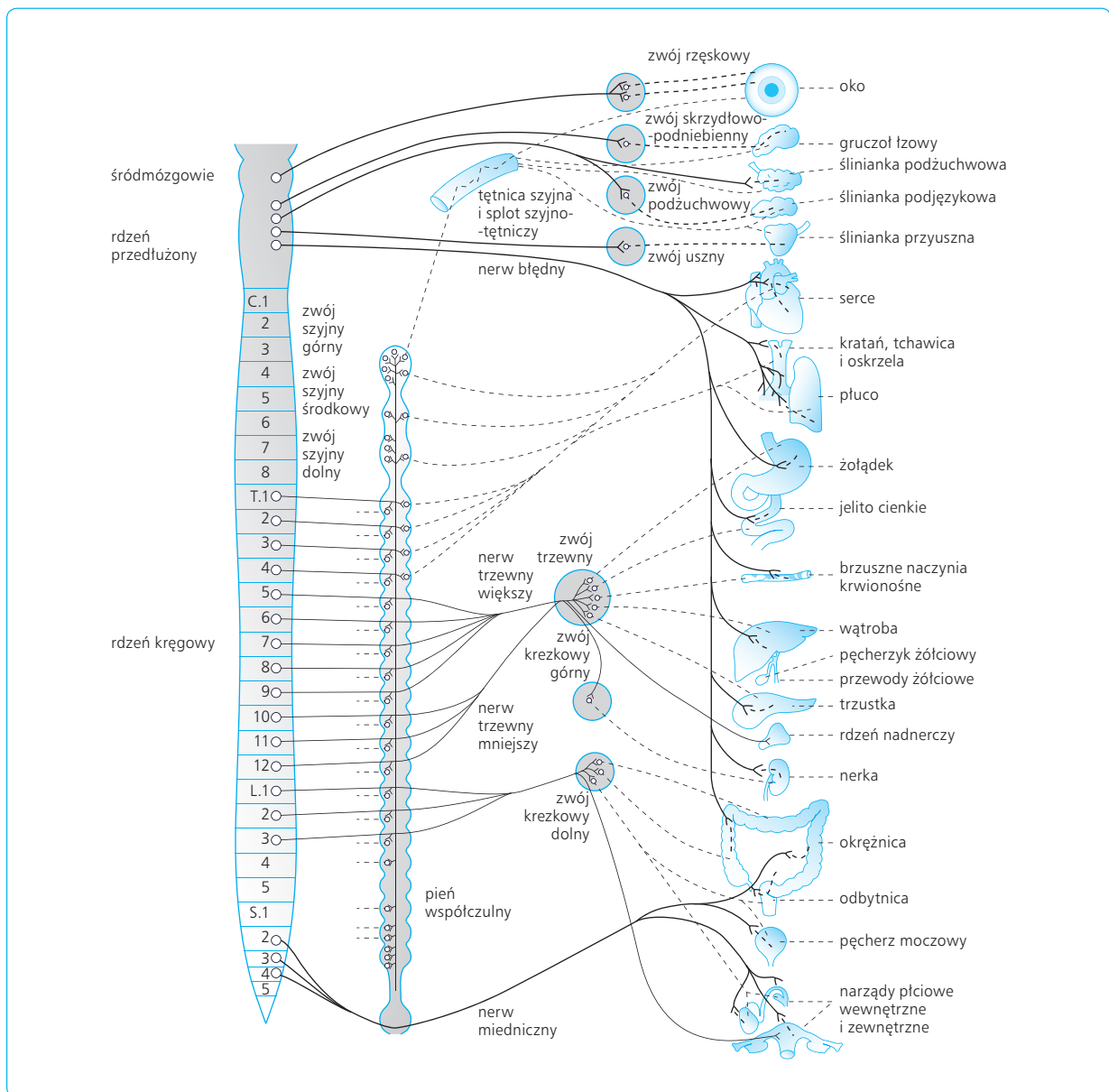


Ryc. 2.9 Oś ruchowa układu nerwowego (wg Guytona, zmodyfikowane).

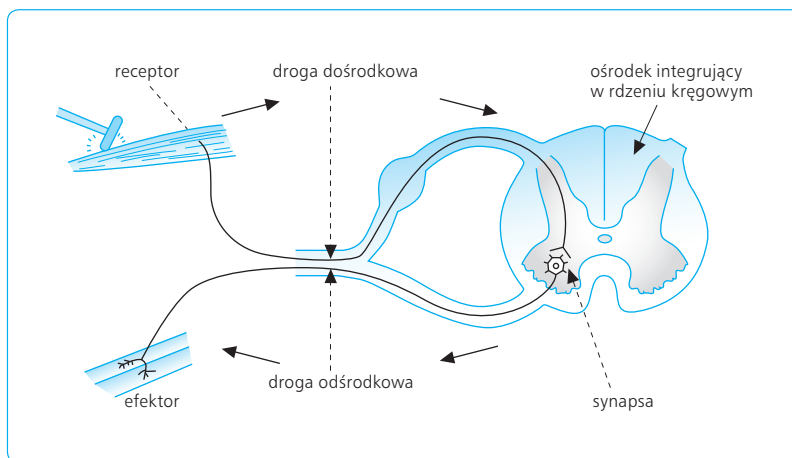
podwzgórze, przysadka mózgowa i układ limbiczny. Odbieranie informacji napływających tu z różnych układów receptorowych i adekwatne na nie reagowanie odbywa się głównie na zasadzie odruchowej, stanowiącej zresztą podstawowy przejaw czynności układu nerwowego.

Układ autonomiczny należy właściwie do części motorycznej układu nerwowego, kontrolującej różne czynności narządów wewnętrznych zbudowanych z komórek mięśni gładkich, takich jak przewód pokarmowy i moczowo-płciowy, lub z komórek gruczołowych, takich jak gruczoły trawienne. Kontrolę układu autonomicznego podlega także serce i układ naczyniowy (ryc. 2.10). Autonomiczny układ nerwowy stanowi za-

razem główną drogę aferentną dla nerwów czuciowych, biegnących ze wszystkich narządów wewnętrznych do o.u.n. (oś narządowo-mózgowa). Najwyższym, a zarazem nadrzędnym piętnem układu autonomicznego jest podwzgórze, w którym znajdują się ważne ośrodki zapewniające homeostazę, takie jak ośrodki motywacyjne i ośrodki kontrolujące krążenie, oddychanie, przyjmowanie pokarmów, trawienie i termoregulację. Ponadto podwzgórze kontroluje czynności hormonalne przez wydzielanie czynników (hormonów) stymulujących i hamujących uwalnianie hormonów przednioprzysadkowych oraz przez wytwarzanie dwóch hormonów (ADH i oksytocyna) wydzielanych w obrębie tylnego płata przysadki mózgowej.



Ryc. 2.10 Drogi eferentne układu autonomicznego współczulnego (linie przerywane) i przywspółczulnego (linie ciągłe) oraz narządy unerwiane przez układ autonomiczny.



Ryc. 2.11 Schemat prostego monosynaptycznego odruchu rozciągowego.

Najbardziej podstawową funkcją układu nerwowego jest czynność odruchowa. Odruch to podświadoma odpowiedź narządu wykonawczego (efektora), wywołana przez pobudzenie narządu odbiorczego (receptora) i wyzwolona za pośrednictwem układu nerwowego. Anatomicznym substratem odruchu jest łuk odruchowy, który składa się z (1) receptora, (2) drogi dośrodkowej (afereńskiej), (3) ośrodka integrującego, (4) drogi odśrodkowej (eferentnej) i (5) efektora (ryc. 2.11). Pętle łuków odruchowych mogą przebiegać nie tylko przez rdzeń kręgowy i pień mózgowy – mogą sięgać nawet do kory mózgowej. Wyróżnia się wśród nich pętle jedno- lub wielosynaptyczne.

2.7

ROLA UKŁADU HORMONALNEGO W HOMEOSTAZIE

Układ dokrewny stanowi drugi, obok nerwowego, ważny układ komunikacji wewnątrzustrojowej. Składa się on z siedmiu głównych gruczołów dokrewnych (przysadka, tarczyca, kora i rdzeń nadnerczy, przytarczyce, gonady, aparat wysepkowy trzustki) i wielu rozsianych komórek gruczołowych, głównie w przewodzie pokarmowym i w nerkach. Hormony to przekazywane przez komórki dokrewne i wydzielane do krwiobiegu. Docierają do wszystkich komórek, inicjując nowe lub modyfikując już zaistniałe procesy biochemiczne i fizjologiczne (ryc. 2.12). Funkcje przekazywanych chemicznych pełnią także neuroprzekazywane, uwalniane na zakończeniach nerwów układu autonomicznego, hormony podwzgórza i tylnego płata przysadki, uwalniane z zakończeń neuronów podwzgorzowych, oraz liczne lokalne czynniki kontrolujące funkcje komórek drogą parakrynną (oddziaływanie na

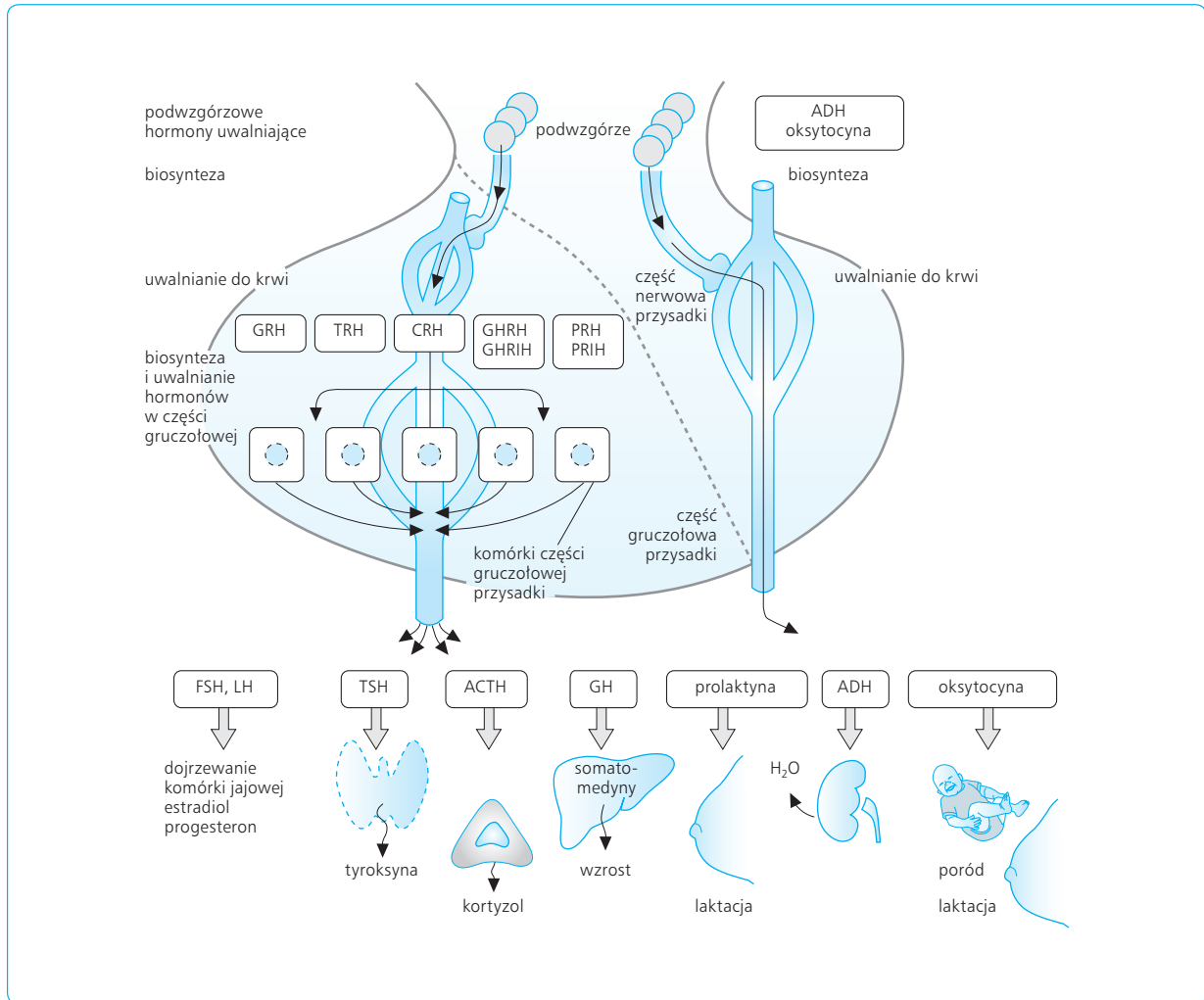
sąsiednie komórki) lub autokrynną (oddziaływanie na własne komórki) (ryc. 2.13).

Hormony służą do kontrolowania i integracji wielu funkcji organizmu, takich jak wzrost, rozmnażanie, metabolizm organiczny i mineralny, przemiany energetyczne i in. Rozmnażanie i rozród, które zapewniają utrzymanie ciągłości gatunku, są w zupełności zależne od czynności układu dokrewnego. Większość hormonów, z wyjątkiem tych wytwarzanych przez korę nadnerczy, przytarczyce i trzustkę (wyspy Langerhansa), nie jest bezwzględnie potrzebna do życia, ale zaburzenia w ich wytwarzaniu prowadzą do upośledzeń w zakresie adaptacji do zmieniających się warunków otoczenia oraz przeciwdziałania szkodliwym czynnikom i stresowi.

W odróżnieniu od układu nerwowego, który kontroluje czynności ustroju poprzez impulsy nerwowe wysyłane przez nerwy eferentne do określonych narządów, hormony uwalniane drogą endokrynną zostają rozprowadzone wraz z krwią właściwie do wszystkich tkanek i narządów. Reagują na nie natomiast tylko określone komórki docelowe, mające swoiste receptory hormonalne, zdolne do wiązania się z określonym hormonem i do reagowania na jego działanie.

Wśród gruczołów dokrewnych nadrzędną rolę spełnia przysadka mózgowa, która z kolei podlega kontroli przez hormony podwzgórza. Przednia część przysadki, tzw. część gruczołowa, wydziela cztery hormony tropowe, pobudzające aktywność wydzielniczą podległych przysadce gruczołów (tarczycy, nadnerczy i gonad) i dwa hormony (hormon wzrostu i prolaktynę) działające bezpośrednio na tkanki (zob. ryc. 2.12).

W obrębie podwzgórza w jądrze nadwzrokowym i przykomorowym powstają odpowiednio ADH i oksytocyna. Wydzielanie innych hormonów (aldosteronu przez korę nadnerczy, insuliny i glukagonu przez aparat wyspowy trzustki lub parathormonu przez przytarczyce) jest regulowane metabolicznie przez bezpośredni wpływ na odnośne gruczoły składników płynów ustrojowych, których stężenie jest przez nie kontrolowane. Zatem zmiany stężeń jonów Na^+ i K^+ w osoczu wpły-



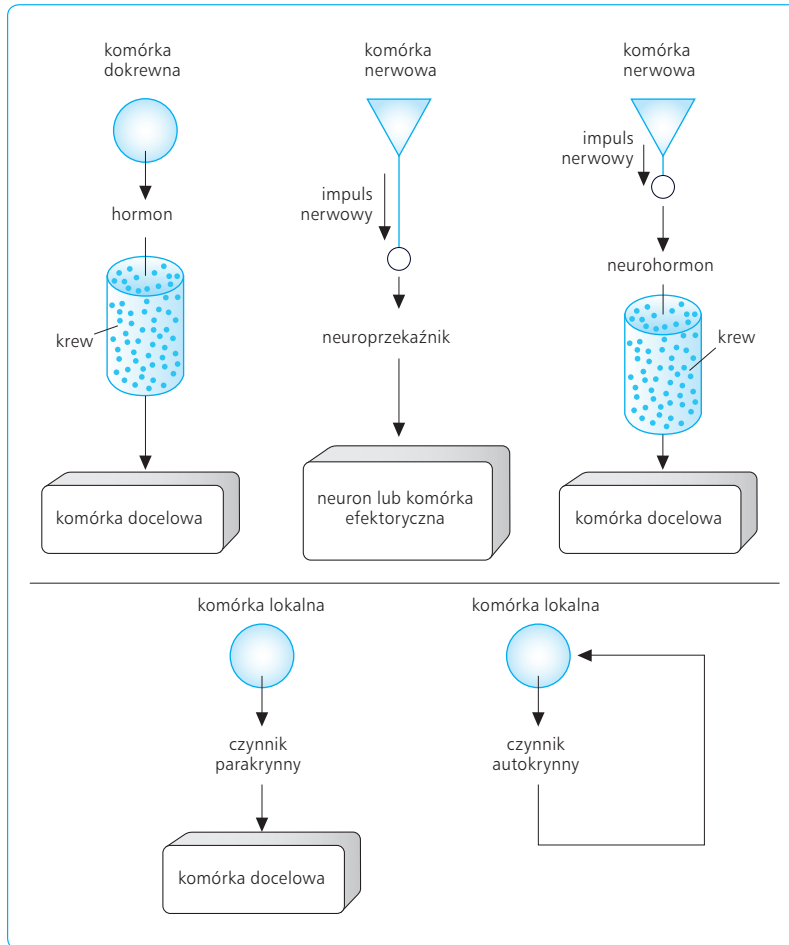
Ryc. 2.12 Układ hormonalny wraz z hormonami podwzgórzowymi, przysadkowymi i uwalnianymi przez zależne od przysadki gruczoły obwodowe. ADH (*antidiuretic hormone*) – hormon antydiuretyczny, GRH (*gonadotropin releasing hormone*) – hormon uwalniający gonadotropiny, TRH (*thyrotropin releasing hormone*) – hormon uwalniający hormon tyreotropowy, CRH (*corticotropin releasing hormone*) – kortykoliberyna, GHRH (*growth hormone releasing hormone*) – hormon uwalniający hormon wzrostu, GHRH (*growth hormone release-inhibiting hormone*) – hormon hamujący uwalnianie hormonu wzrostu, PRH (*prolactin releasing hormone*) – prolaktoliberyna, PRIH (*prolactin release-inhibiting hormone*) – prolaktostatyna, FSH (*follicle stimulating hormone*) – hormon folikulotropowy, LH (*luteinizing hormone*) – hormon luteinizujący, TSH (*thyroid-stimulating hormone*) – hormon tyreotropowy, ACTH (*adrenocorticotropin*) – adrenokortykotropina.

wają na wydzielanie aldosteronu, a ten z kolei wspomaga utrzymanie wysokiego stężenia jonów Na^+ i niskiego stężenia jonów K^+ w osoczu. Stężenie glukozy we krwi wpływa na wydzielanie insuliny i glukagonu, które są głównymi hormonami kontrolującymi to stężenie i wykazują wzajemny antagonizm. Podobnie, stężenie jonów Ca^{2+} kontroluje wydzielanie parathormonu i odwrotnie – parathormon reguluje stężenie jonów Ca^{2+} w ustroju.

2.8

UKŁADY KONTROLNE I SPRZĘŻENIE ZWROTNE. PĘTLA REGULACYJNA SPRZĘŻENIA ZWROTNEGO

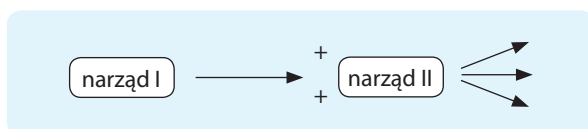
Czynności narządów organizmu są regulowane przez ogromną liczbę różnorodnych układów kontrolnych. Jedne z nich obejmują czynności wewnątrzkomórko-



Ryc. 2.13 Rodzaje przekaźników kontrolujących funkcje komórkowe na drodze endokrynej, neurokrynej, parakrynej i autokrynej.

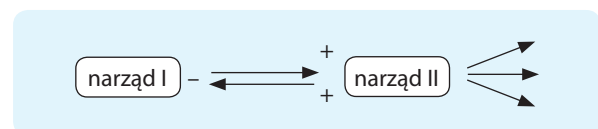
we, inne działają w obrębie tkanek narządów, a jeszcze inne dotyczą czynności układu narządów lub zależności między nimi. Na przykład układ oddechowy reguluje stężenie gazów (CO_2 i O_2) w płynach ustrojowych, nerki regulują objętość płynów oraz stężenie jonów H^+ , Na^+ , K^+ , PO_4^{3-} i innych elektrolitów, trzustka i wątroba regulują poziom glukozy i aminokwasów we krwi itd. Poniżej opisano kilka przykładów mechanizmów kontrolnych.

Czynności jednych układów (narządów) w organizmie są stale sterowane przez inne układy. Jeżeli informacja przepływa od wyjścia układu sterującego do wejścia układu sterowanego, wymuszając określony proces, wówczas kontrola czynności jest jednokierunkowa, o typie sprzężenia prostego – jak na poniższym schemacie:



Procesy fizjologiczne zachodzące w organizmie i utrzymujące w nim równowagę podlegają jednak najczęściej zasadzie sprzężenia zwrotnego. Oznacza to, że

obiekt kontrolowany kontroluje z kolei obiekt kontrolujący i że istnieje między nimi wzajemne oddziaływanie – zgodnie z następującym schematem:



Jeśli sprzężenie zwrotne pociąga za sobą narastające oddziaływanie obu obiektów i dochodzi do wytrącenia obu układów ze stanu równowagi, sprzężenie takie ma charakter dodatni. Jeżeli natomiast sprzężenie zwrotne zmniejsza wielkość wyjściową układu kontrolującego (będącą zarazem wielkością wejściową obiektu kontrolowanego), czyli stabilizuje ten układ i przeciwdziała jego przypadkowym zmianom, sprzężenie takie ma charakter sprzężenia zwrotnego ujemnego. Większość mechanizmów homeostatycznych funkcjonujących u zwierząt na wyższym stopniu rozwoju filogenetycznego jest regulowana na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego, co zapewnia organizmom utrzymanie stałości środowiska wewnętrznego.

Układ, który stabilizuje wielkość regulowaną (wyjściową) i utrzymuje ją we względnie stałych granicach,

nosi nazwę regulatora lub homeostatu. Podstawą jego działania jest zamknięta pętla, w której wielkość regulowana zostaje z powrotem doprowadzona do układu i jest porównywana w urządzeniu zwanym komparatorem z wielkością optymalną, na którą nastawiony jest homeostat. Różnica między wielkością regulowaną a optymalną stanowi sygnał odchylenia dla układu nastawczego, który z kolei modyfikuje odpowiednio działanie pętli, zapewniając powrót wielkości regulowanej do poziomu optymalnego (ryc. 2.14).

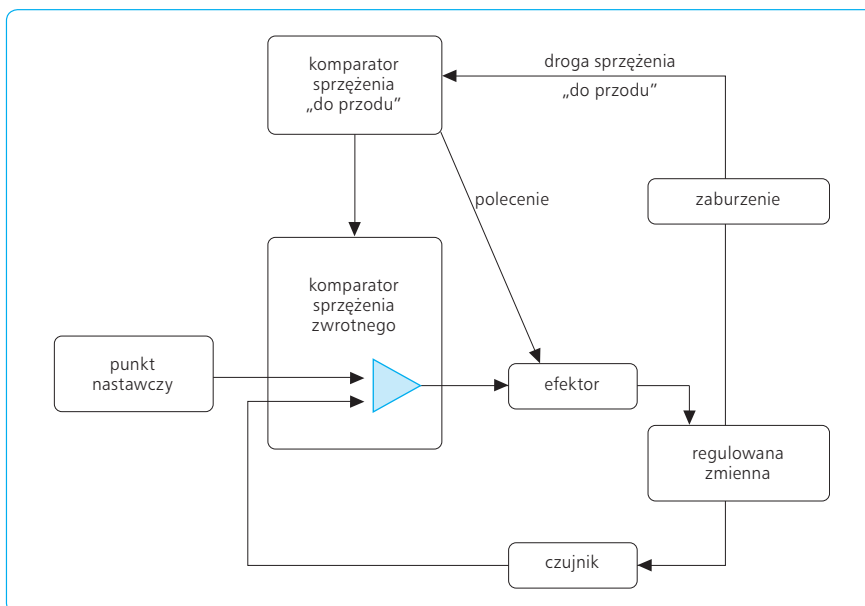
Przykładem układu kontrolowanego działającego na zasadzie zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego ujemnego może być termostatyczna kontrola temperatury w pomieszczeniach (ryc. 2.15). Temperaturę pomieszczenia mierzy specjalny, wrażliwy na temperaturę element termostatu. W komparatorze następuje porównanie tej temperatury z temperaturą optymalną, na którą nastawiony jest termostat. Jeśli zaistnieje różnica między temperaturami mierzona i optymalną, powstanie sygnał odchylenia. Gdy temperatura pokoju jest za wysoka, sygnał ten wyłącza ogrzewanie, a gdy jest ona za niska, sygnał ponownie włącza ogrzewanie. Sygnał odchylenia służy tu więc do automatycznego przystosowywania układu, tak aby zminimalizować odchylenia mierzonej temperatury w stosunku do optymalnej. Jeżeli układ jest właściwie ustawiony, temperatura pokoju może się utrzymywać na względnie stałym poziomie, mimo dużych wahań temperatury na zewnątrz.

Układ kontrolny oparty na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego działa w następujący sposób: (1) wielkość kontrolowanej zmiennej musi być wykrywana przez odpowiedni czujnik; (2) wielkość ta powinna być z kolei porównywana z wartością odniesienia, czyli wartością optymalną, na którą nastawiony jest układ; (3) różnica między wartością optymalną a wartością bieżącą, czyli sygnał odchylenia, zostaje zwrotnie skierowana do mechanizmu wykonawczego (efektora) i to

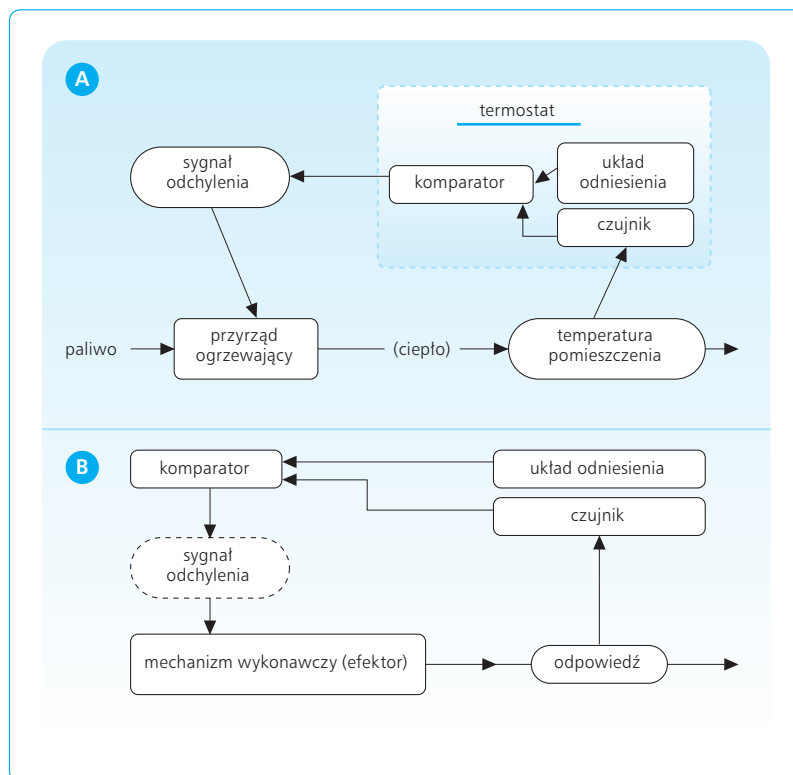
w taki sposób, aby zmniejszyć odchylenie i zapewnić powrót wielkości regulowanej do poziomu optymalnego. Odpowiedź układu może być kontrolowana na zasadzie pętli otwartej albo pętli zamkniętej.

Pętla otwarta opiera się na kompensacji skutków każdego ze źródeł zakłócających układ. Ilościowe efekty wszystkich możliwych zakłóceń układu muszą być znane, wielkości zakłóceń wyczuwane oraz mierzone i wreszcie układ kontrolny odpowiednio nastawiony. Przykładem takiego podejścia jest celowanie z broni palnej z uwzględnieniem siły i kierunku wiatru oraz odległości celu. Mechanizm tego układu powinien być dokładny i stały, co nie zawsze stanowi cechę charakterystyczną układów biologicznych.

W pętli zamkniętej kontrolę osiąga się przez wykonywanie pomiaru odpowiedzi i zwrotne skierowanie odchylenia od wartości optymalnej do mechanizmu wykonawczego. Znajomość źródła i wielkości zakłóceń są nieistotne, pod warunkiem że nie przekraczają możliwości kontrolnych układu. Mechanizm wykonawczy powinien być względnie dokładny i stabilny (stanowi to ogólną cechę układów biologicznych). W pętli zamkniętej można zawsze wyróżnić część regulującą i część regulowaną. Układ kontrolny, w którym wielkość odpowiedzi (wielkości wyjściowej) zależy od zmian wielkości wejściowej, nosi nazwę serwomechanizmu, natomiast układ, w którym wielkość wyjściowa utrzymuje się na stałym poziomie, jest nazywany regulatorem. Mechanizmy homeostatyczne temperatury organizmu, np. znajdującego się w zimnym pomieszczeniu, są zapoczątkowywane sygnałem odchylenia (spadku) temperatury, który działa na termoreceptory (znajdujące się głównie w skórze) oraz pobudza nerwy czuciowe i odpowiednie ośrodki nerwowe (w podwzgórze). Te z kolei, poprzez pobudzenie nerwów odśrodkowych, wzmagają skurcze mięśniowe (drżenie mięśniowe), zwiększając wytwarzanie ciepła, oraz kur-



Ryc. 2.14 Elementy sprzężenia zwrotnego ujemnego i „podawczego do przodu”.



Ryc. 2.15 Układ ujemnego sprzężenia zwrotnego. A. Schemat komponentów układu kontrolującego termostatyczne ogrzewanie pomieszczenia. B. Komponenty układu ujemnego sprzężenia zwrotnego (wg Rotheego).

czą naczyń krwionośnych skóry, zmniejszając utratę ciepła przez skórę.

Dla każdego układu sprzężenia zwrotnego, w tym także dla termoregulacji, można wyznaczyć tzw. współczynnik sprzężenia zwrotnego albo wskaźnik homeostazy. Jest to stosunek odpowiedzi, jaka zachodziłaby, gdyby układ nie był kontrolowany na zasadzie sprzężenia zwrotnego, do odpowiedzi układu kontrolowanego. Ilustruje to poniższy schemat:

$$\text{współczynnik sprzężenia} = \frac{\text{odpowiedź niekontrolowana}}{\text{odpowiedź kontrolowana}}$$

Współczynnik sprzężenia jest miarą skuteczności, z jaką układ przeciwdziała wszelkim odchyleniom od wielkości optymalnej, na którą jest nastawiony. W przypadku opisanych zmian temperatury ciała człowieka – jeśli w pomieszczeniu o temperaturze 40°C temperatura ciała wynosi 36,8°C, a w pomieszczeniu o temperaturze 2°C temperatura ciała obniży się do 36,2°C, to współczynnik sprzężenia zwrotnego dla układu kontrolującego temperaturę okaże się szczególnie wysoki:

$$\frac{40^{\circ}\text{C} - 2^{\circ}\text{C} \text{ (niekontrolowana odpowiedź środowiska)}}{36,8^{\circ}\text{C} - 36,2^{\circ}\text{C} \text{ (kontrolowana odpowiedź)}} = \frac{38^{\circ}\text{C}}{0,6^{\circ}\text{C}} \approx 63$$

Przykładem homeostatycznego układu kontrolnego jest termoregulacja. Wyobraźmy sobie człowieka, którego temperatura ciała wynosi 36,6°C i który znajduje się w pomieszczeniu o temperaturze 20°C. Traci on ciepło do otoczenia, ale reakcje chemiczne zachodzące w komórkach jego ciała wytwarzają ciepło w ilości w pełni wyrównującej jego utratę. Temperatura ciała utrzymuje się na jednakowym poziomie pomimo utraty ciepła. Układ regulujący temperaturę jest w stanie stałym, co oznacza, że wartość kontrolowana, tj. temperatura ciała, nie zmienia się. Stabilność temperatury środowiska wewnętrznego jest utrzymywana dzięki temu, że metaboliczne wytwarzanie ciepła wyrównuje niemal natychmiast utratę ciepła do otoczenia. Jeżeli jednak temperatura pomieszczenia obniży się, np. do 2°C, znacznie wzrośnie utrata ciepła z powierzchni skóry człowieka. Zakłócona zostanie równowaga pomiędzy utratą a wytwarzaniem ciepła i w konsekwencji temperatura ciała obniży się. Wówczas zostaną uruchomione reakcje homeostatyczne, które ograniczą utratę ciepła ze skóry (skurcz naczyń skórnych) i zintensyfikują wytwarzanie ciepła (drżenie mięśniowe). Samo zmniejszenie utraty ciepła przez ograniczenie krążenia krwi w skórze nie wystarczy – dopiero wzmożone jego wytwarzanie doprowadzi do powrotu prawidłowej temperatury ciała.

Zwykle jednak w wyniku reakcji homeostatycznych temperatura ciała w chłodnym otoczeniu (np. 2°C) osiąga nieco niższą wartość niż prawidłowa, np. 36,2°C, i odwrotnie, gdy temperatura otoczenia wynosi 40°C, ostatecznie temperatura ciała człowie-

ka nieznacznie się podnosi ponad wartość prawidłową (np. do 36,8°C). Opisany układ termoregulacyjny jest przykładem układu ujemnego sprzężenia zwrotnego, w którym spadek lub wzrost zmiennej wartości regulowanej (temperatury ciała) wywołuje reakcje homeostaticzne w kierunku przeciwnym do zmian wyjściowych. Wyjściowy spadek temperatury organizmu na skutek przebywania w środowisku zewnętrznym o zbyt niskiej temperaturze wywołuje odpowiednie reakcje fizjologiczne prowadzące do podwyższenia temperatury ciała, a początkowy wzrost temperatury ciała na skutek przebywania w środowisku o wyższej temperaturze wywołuje obniżenie temperatury ciała w kierunku wartości prawidłowej.

Innym przykładem sprzężenia zwrotnego ujemnego jest regulacja ciśnienia tętniczego krwi, które zapewnia odpowiednią perfuzję krwi przez tkanki i narządy. Każdy z tych narządów ma oddzielne receptory wyczuwające zmiany ciśnienia, a informacja o tych zmianach przekazywana jest do o.u.n., a stąd do „urządzenia wykonawczego”, jakim jest układ sercowo-naczyniowy, służący do korekcji ciśnienia tętniczego. Najbardziej znana jest pętla regulująca, w której sprzężenie zwrotne reprezentują baroreceptory naczyniowe. Wielkością regulowaną (wyjściową) jest ciśnienie tętnicze krwi. Informacja o zmianie tego ciśnienia wchodzi do pętli regulacyjnej, działając na baroreceptory. Z baroreceptorów zlokalizowanych w łuku aorty i w zatokach szyjnych (czyli w miejscach strategicznych dla serca i mózgu) informacja przekazywana jest do układu nastawczego, jakim jest ośrodek naczynioruchowy, zasilający swymi impulsami pętlę regulacyjną. Komparatorem są ośrodki opuszki rdzenia, tworzące ośrodek naczynioruchowy, a także neurony przedzwojowe współczulne w rogach bocznych rdzenia kręgowego. Informacja z baroreceptorów przekazywana jest nerwami dośrodkowymi do komparatora i oddziałuje na układ współczulny. Gdy sygnał odchylenia stanowi wyjściowy wzrost ciśnień w aorcie i tętnicach szyjnych, układ sympatyczny ulega zahamowaniu, czego efektem jest rozszerzenie naczyń i zmniejszenie częstości akcji serca, tłoczącego krew do aorty, z następowym obniżeniem ciśnienia tętniczego w kierunku wartości prawidłowej.

Sygnał błędu wychodzący z komparatora i przesyłany w postaci zmiany aktywności układu współczulnego stanowi tor sterowania w efektorze, jakim jest układ sercowo-naczyniowy. Współczynnik sprzężenia zwrotnego wynosi tu ok. 3; oznacza to, że zakłócenie, które w układzie niekontrolowanym powodowałoby spadek ciśnienia np. o 60 mm Hg, w układzie kontrolowanym na zasadzie sprzężenia zwrotnego doprowadzi do trzykrotnie mniejszego spadku ciśnienia, tj. tylko o 20 mm Hg. Nadciśnienie tętnicze tłumaczy się niekiedy czynnikami, które powodują zbyt obniżenie wartości współczynnika sprzężenia (niski współczynnik sprzężenia w konsekwencji warunkuje nieadekwatną kompensację albo zbyt powolną adaptację układów kontrolnych do ciśnienia patologicznego). Wartość współczynnika sprzężenia zwrotnego nie jest stała i zależy od wpły-

wów zewnętrznych i wewnętrznych. Zatem warunki, w jakich bada się mechanizmy homeostaticzne, mogą zmieniać wartość współczynnika, np. narkoza 10-krotnie zmniejsza wydajność regulacji ciśnienia tętniczego i dlatego podczas jej trwania łatwo dochodzi do zaburzeń tego parametru.

Należy zaznaczyć, że homeostaticzny układ kontrolujący ciśnienie tętnicze może działać w przeciwną stronę tzn. pobudzająco na układ współczulny i prowadzić do przyspieszenia akcji serca i skurczu naczyń krwionośnych, gdy wyjściowo spada ciśnienie w strefie baroreceptorów naczyniowych (np. po utracie krwi w wyniku krwotoku). Wówczas sygnał odchylenia indukuje w receptorach informację dla komparatora o spadku impulsacji w nerwach dośrodkowych. W wyniku tej informacji zostaje gwałtownie pobudzona aktywność układu współczulnego – wzrasta się częstość i siła skurczów serca, a także kurczą się naczynia, zwiększając opór obwodowy, co ostatecznie prowadzi do podniesienia wartości regulowanej, tzn. ciśnienia tętniczego, w kierunku wartości prawidłowej.

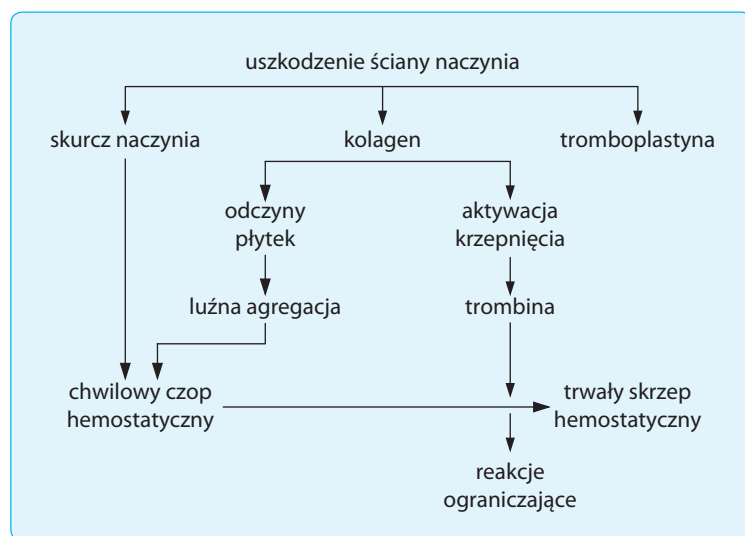
Niestety, układy homeostaticzne ani w zakresie termoregulacji, ani regulacji ciśnienia tętniczego nie mogą zapewnić całkowitej stałości środowiska wewnętrznego, zwłaszcza w warunkach przedłużających się zmian tego środowiska. Mogą jednak minimalizować efekty tych zmian. Utrzymuje się wówczas niewielka zmiana wartości regulowanej (np. nieznaczne obniżenie temperatury ciała u osoby stale przebywającej w zimnym pomieszczeniu), co stanowi ważny sygnał (sygnał błędu) podtrzymujący aktywność układów homeostaticznych opartych na ujemnym sprzężeniu zwrotnym. Wielkość sygnału błędu zależy od wielkości zmian w środowisku zewnętrznym, aktywności receptorów wyczuwających sygnał odchylenia, wydolności połączeń pomiędzy komponentami całego układu homeostaticznego i reaktywności końcowego układu efektorowego. Wrażliwość układu termoregulacyjnego jest bardzo wysoka i w związku z tym zmiany temperatury ciała człowieka nie przekraczają zwykle 1°C, nawet przy znacznych wahaniach temperatury w środowisku zewnętrznym. Mechanizm homeostaticzny regulujący ciśnienie tętnicze jest natomiast mniej wydolny. W związku z tym precyzja, z jaką przywraca on do wartości fizjologicznych ciśnienie tętnicze w stanach nagłego jego wzrostu (hipertonia) lub spadku (hipotonia), jest stosunkowo mniejsza. Różnice te znajdują odzwierciedlenie we współczynniku homeostazy, który jest ponad 20 razy większy dla termoregulacji niż dla regulacji ciśnienia tętniczego.

Innym typem procesów regulacyjnych, któremu często towarzyszy ujemne sprzężenie zwrotne, jest sprzężenie „podawane do przodu”. W przypadku termoregulacji, zanim jeszcze spadnie temperatura ciała, a sygnał odchylenia uruchomi wewnętrzne mechanizmy homeostaticzne (skurcz naczyń skórnych, drżenie mięśniowe), pobudzone zostają termoreceptory skórne. Informacja z tych receptorów jest przekazywana do mózgu, a stąd, odpowiednimi nerwami odśrodkowymi, do na-

czyń krwionośnych skóry oraz do mięśni szkieletowych. W konsekwencji skurcz naczyń krwionośnych skóry i drżenie mięśni szkieletowych (warunkujące wzmożone wytwarzanie ciepła) następują zanim jeszcze zostaną włączone wewnętrzne mechanizmy homeostatyczne. W ten sposób kompensacyjne reakcje termoregulacyjne uaktywniają się jeszcze przed spadkiem temperatury ciała i powstaniem sygnału odchylenia wewnątrz organizmu.

Organizm nie zawsze jednak reaguje na działanie bodźców ujemnym sprzężeniem zwrotnym. Czasem występuje również dodatnie sprzężenie zwrotne, ale w stanach fizjologicznych zachodzi ono raczej wyjątkowo, natomiast częściej pojawia się w stanach patologicznych.

Przykładem fizjologicznego dodatniego sprzężenia zwrotnego jest proces krzepnięcia krwi w przypadku uszkodzenia naczynia. Dzięki odpowiednim enzymom dochodzi do przyspieszenia i wzmożenia reakcji katalitycznych na poszczególnych etapach krzepnięcia. Lawinowy przebieg tego procesu ilustruje poniższy schemat:



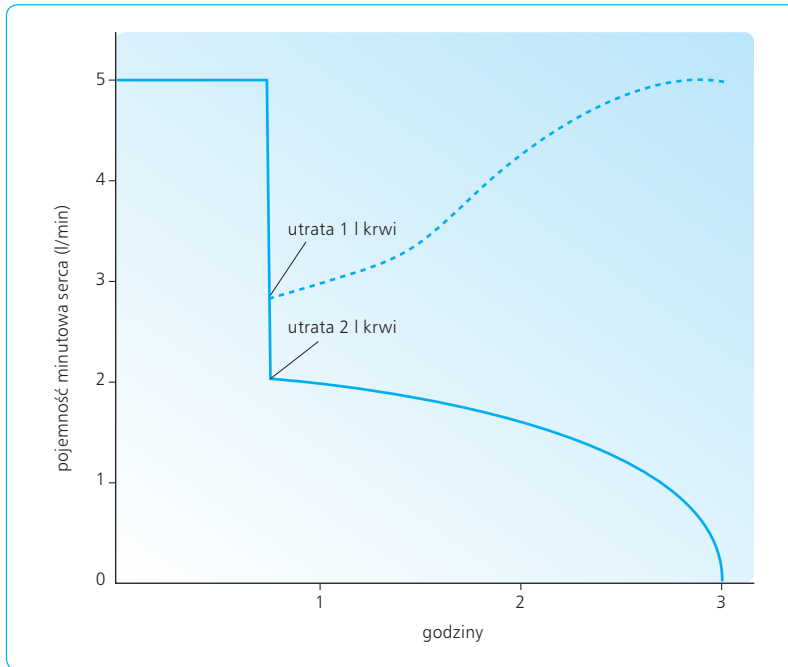
Innym przykładem może być pobudzenie nerwów lub mięśni i lawinowe wnikanie jonów Na^+ przez błonę tych komórek, pobudliwych w fazie depolaryzacji potencjału czynnościowego. Również akcja porodowa (skurcze macicy), oddawanie moczu (skurcze pęcherza moczowego) i ejakulacja są przykładem fizjologicznej regulacji opartej na zasadzie sprzężenia zwrotnego dodatniego. Niekiedy sprzężenie zwrotne ujemne stanowi tylko wstępny etap odpowiedzi organizmu na działanie czynnika zakłócającego, natomiast później, w miarę wyczerpywania się mechanizmów wyrównawczych, odpowiedź przekształca się w reakcję o typie sprzężenia zwrotnego dodatniego.

Przykładem może być regulacja ciśnienia tętniczego krwi po gwałtownym jego spadku wywołanym nagłą utratą 1 lub 2 l krwi (ryc. 2.16). Przy mniejszej utracie krwi (np. 1 l), nieprzekraczającej 30% objętości

krążącej, spada objętość wyrzutowa serca i obniża się ciśnienie tętnicze krwi, ale w wyniku odruchów, głównie z baroreceptorów naczyniowych, następuje natychmiastowe pobudzenie strefy presyjnej ośrodków naczynioruchowego i ośrodków przyspieszającego pracę serca. Za pośrednictwem reakcji włókien eferentnych układu współczulnego dochodzi do skurczu naczyń krwionośnych i przyspieszenia akcji serca, z następowym wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. W tym przypadku występuje więc typowa reakcja presyjna o charakterze ujemnego sprzężenia zwrotnego. Jeśli zaś ustrój straci więcej niż 30% krwi (np. 2 l lub więcej), obniża się pojemność minutowa serca, ciśnienie tętnicze oraz objętość krwi powracającej do serca (wskutek zmniejszenia objętości krwi krążącej).

Nadmierne zmniejszenie objętości skurczowej nie może jednak być kompensowane ani skurczem naczyń tętniczych, ani przyspieszeniem akcji serca. W tych warunkach ulega upośledzeniu także krążenie wieńcowe, czyli odżywianie samego serca, a więc głównej siły napędowej przepływu krwi w układzie krążenia. W wyniku osłabienia siły dynamicznej oraz kurczliwości mięśnia sercowego pogłębia się spadek ciśnienia tętniczego, zaburzone zostają też efekторы krążeniowe oraz kontrolujące je ośrodki naczyniowe. Powstaje wówczas tzw. błędne koło (*circulus vitiosus*) narastających zmian w układzie krążenia, które prowadzą do typowego obrazu wstrząsu pokrwotocznego. Początkowo jest on jeszcze odwracalny, ale przy braku odpowiedniego leczenia, np. w postaci przetaczania krwi, dochodzi do wstrząsu nieodwracalnego i śmierci. Przedstawiona sytuacja, nierzadko spotykana w warunkach patologicznych, stanowi przykład reakcji o charakterze dodatniego sprzężenia zwrotnego, w którym ustrój reaguje pogłębieniem zmian zapoczątkowanych działaniem szkodliwego bodźca.

Reasumując, należy stwierdzić, że organizm złożony jest z ok. 100 miliardów komórek, połączonych w tkanki, zespolone w odpowiednie struktury narządowe, które uczestniczą w utrzymaniu stałości środowiska wewnętrznego ustroju. Dopóki narządy te są wydolne i sprawne, dopóty utrzymuje się stałość środowiska wewnętrznego, organizm żyje i prawidłowo funkcjonuje. Każda komórka i każdy narząd uczestniczy w utrzymaniu homeostazy i korzysta z jej dobrodziejstw. Jeśli któryś z narządów ulegnie uszkodzeniu i przestaje uczestniczyć w czynnościach ustroju, musi to znaleźć odzwierciedlenie w czynności innych narządów. W stanach krańcowego wyczerpania fizjologicznych mechanizmów adaptacji opartych na sprzężeniu zwrotnym ujemnym może się rozwinąć adaptacja patologiczna, uwarunkowana sprzężeniem zwrotnym dodatnim, prowadząca do choroby, a nawet śmierci organizmu.



Ryc. 2.16 Ujemne i dodatnie sprzężenie zwrotne w następstwie utraty odpowiednio 1 i 2 l krwi (wg Guytona).

2.9

ADAPTACJA I RYTMY BIOLOGICZNE

Homeostaticzne układy regulacyjne stanowią rodzaj wrodzonych zdolności adaptacyjnych ustroju. Zmiany, jakie zachodzą w organizmie w warunkach dłuższego narażenia go na działanie określonych zmian w środowisku zewnętrznym, mają charakter odwracalny i noszą nazwę adaptacji. Przykładem może być pocenie się podczas pracy w pomieszczeniu o podwyższonej temperaturze. Wzmógłony wysiłek w pierwszym dniu pracy powoduje obfite poty, dzięki którym organizm usuwa nadmiar wytwarzanego ciepła. Jeżeli wysiłek jest codziennie powtarzany w tych samych warunkach, to po kilku dniach objętość potu znacznie się zwiększa, a pocenie rozpoczyna się wcześniej niż w pierwszym dniu, co zapobiega znacznemu wzrostowi temperatury ciała, obserwowanemu podczas pierwszego dnia wysiłku. Ta nabyta adaptacja zanika, jeżeli przerwie się na jakiś okres pracę w podwyższonej temperaturze otoczenia.

Aklimatyzacja, chociaż jest zmianą nabytą, może mieć względnie trwałe charakter. Przykładem są np. zmiany w budowie klatki piersiowej i w układzie erythropoetycznym u osób przebywających od urodzenia na znacznych wzniesieniach, np. w Andach, ok. 5000 m n.p.m. U ludzi z tamtych okolic, na skutek niskiej prężności tlenu w powietrzu atmosferycznym, dochodzi do adaptacyjnego wdechowego „beczkowatego” ustawienia klatki piersiowej, warunkującego większą pojemność oddechową i lepsze wykorzystanie tlenu. Obserwuje się też zwiększenie liczby erytrocytów i zawartości w nich hemoglobiny, a także wzrost liczby kapilar (angiogene-

za). Te zmiany adaptacji rozwojowej nie mają podłoża genetycznego, ale nie zanikają (zwłaszcza budowa klatki piersiowej) przy migracji tych ludzi do miejsc niżej położonych.

Stażność środowiska wewnętrznego organizmu ma charakter względny. Niektóre parametry tego środowiska wykazują niewielkie i okresowo powtarzające się zmiany, określane rytmami biologicznymi. Najlepiej poznane są rytmy dobowe o typie reakcji zegara biologicznego, do których można zaliczyć czuwanie i sen, dobowe zmiany hormonalne (np. stężenie adrenokortykotropiny i glikokortykoidów) oraz zmiany temperatury ciała. Znane są też dłuższe rytmy, np. cykl menstruacyjny, wynoszący przeciętnie 28 dni. Te rytmiczne zmiany są napędzane mechanizmami endogennymi. Czynniki środowiska zewnętrznego stanowią jedynie czasowe sygnały niezbędne do inicjacji i utrzymania niektórych cykli, np. związanych z natężeniem światła. Jeżeli wyłączony zostanie wpływ czynników środowiskowych, np. umieszczając człowieka w pomieszczeniu całkowicie odizolowanym od otoczenia, cykle dobowe nieco się przedłużają (z 24 do 27 godz.), co potwierdza udział czynników środowiskowych w wywoływaniu cykli dobowych opartych na mechanizmie zegarowym. Podobne czynniki funkcjonują przy zmianie rytmów biologicznych, jakie zachodzą przy szybkim przemieszczaniu się, np. samolotem, z jednej półkuli na drugą. Przywrócenie rytmów dobowych stosownie do cyklu dzień-noc w nowym miejscu pobytu wymaga pewnego czasu, zwykle kilku dni. W okresie ponownej synchronizacji rytmów dobowych obserwuje się zaburzenia snu, czynności przewodu pokarmowego i zdolności koncentracji, a także ogólne uczucie rozbicia i osłabienia. Takich samych trudności doświadczają osoby pracujące w rytmie zmianowym w ciągu dnia i w nocy.

Cykle dobowe są pochodzenia neurohormonalnego, a ich rozrusznik w postaci ośrodków neuronalnych znajduje się w podwzgórzu. Ośrodki te synchronizują zmiany w środowisku (np. cykl dzień-noc) z odpowiednimi reakcjami fizjologicznymi, prowadzącymi do modyfikacji niektórych parametrów neurohormonalnego środowiska wewnętrznego. W przeciwieństwie do mechanizmów homeostaticznych, rozwijających się w wyniku zmian w środowisku zewnętrznym, rytmy biologiczne mają pochodzenie endogenne i stanowią tylko komponent dodatkowy, uzupełniający układy homeostaticzne. Rytmy biologiczne mają też wpływ na odporność organizmu i na działanie różnych czynników stresorodnych. Na przykład ataki astmy oskrzelowej lub zawałów serca występują częściej we wczesnych godzinach rannych, czyli w określonym czasie w stosunku do zegarowej rytmiki dobowej.

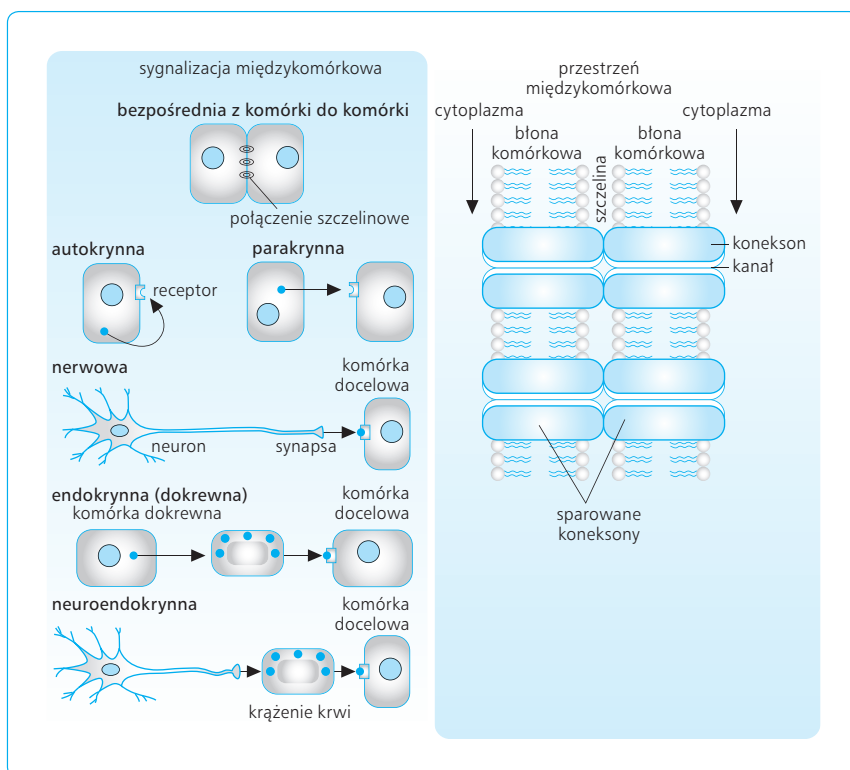
2.10

MECHANIZMY I CZYNNIKI UCZESTNICZĄCE W UTRZYMANIU HOMEOSTAZY

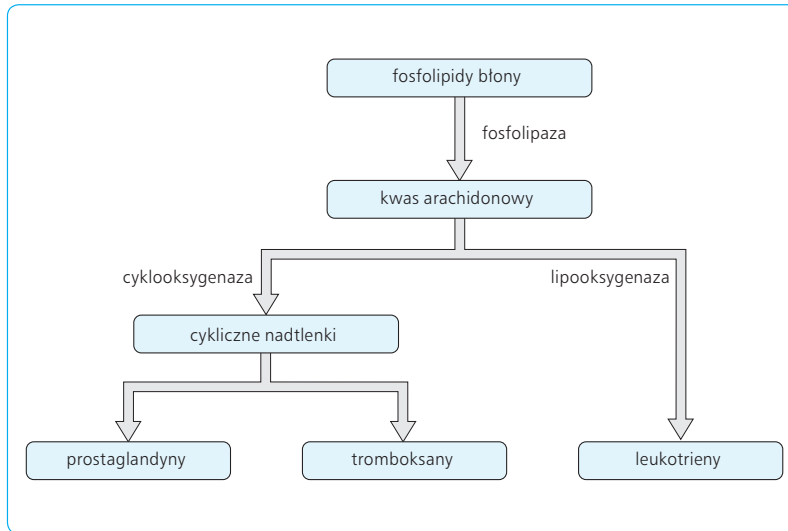
Utrzymanie homeostazy wymaga aktywności wielu odruchów somatycznych i trzewnych. Ponadto różne zmiany w środowisku zewnętrznym lub wewnętrznym

organizmu mogą wywoływać lokalne reakcje homeostaticzne z udziałem neuroprzebieżników, hamujących lub pobudzających, uwalnianych na zakończeniach nerwowych i działających na sąsiednie komórki docelowe, a także z udziałem hormonów tkankowych (np. somatostatyny), uwalnianych przez komórki i działających na komórki sąsiednie (sygnalizacja parakrynną) lub na te same komórki, które je uwolniły (sygnalizacja autokrynną). Wreszcie same komórki komunikują się za pośrednictwem różnego rodzaju kanałowych połączeń międzykomórkowych, np. połączeń szczelinowych i łączników (koneksonów), pozwalających na przekazywanie substancji sygnalizującej z jednej komórki do innej (ryc. 2.17).

Przykładem homeostaticznych reakcji lokalnych może być uwalnianie w miejscu uszkodzenia tkanek, np. skóry lub błony śluzowej żołądka, czynników o działaniu ograniczającym rozległość uszkodzenia i ułatwiających procesy gojenia. Szczególna rola w tych homeostaticznych reakcjach miejscowych przypada eikozanoidom, których źródłem są 20-węglowe (eicoza) wielonienasycone kwasy tłuszczowe, zwłaszcza kwas arachidonowy, obecny w fosfolipidach błony plazmatycznej i uwalniany z tej błony pod wpływem fosfolipazy A_2 . Eikozanoidy obejmują nietrwałe cykliczne nadtlenki (PGG_2), które są źródłem prostaglandyn (PG), tromboksanów (TX) i leukotrienów (LT), a także lipoksyn (np. lipoksyny A_4-LA_4) powstających pod wpływem, odpowiednio, cyklooksygenazy (COX), syntazy TX i lipooksygenazy (ryc. 2.18). PG, TX, LT i LA występują w kilku postaciach. Uwalniając się, działają miejscowo na zasadzie parakrynną lub autokrynną



Ryc. 2.17 Rodzaje sygnalizacji międzykomórkowej w układach homeostaticznych (wg Rhoadesa i Tannera).



Ryc. 2.18 Szlak biosyntezy eikozanoidów.

i wywołują różnorodne, niekiedy przeciwstawne, efekty w procesie krzepnięcia krwi, podczas skurczów mięśni gładkich, przy modulowaniu uwalniania i działania neuroprzekazników i hormonów, w czynnościach rozrodzyczych i wielu innych. Niektóre leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), np. aspiryna lub indometacyna, hamują COX oraz zmniejszają biosyntezę PG, TX i LT, generując przy tym lipoksyny (ATL – *aspirin triggered lipoxin*), dzięki czemu znalazły zastosowanie w leczeniu różnych zmian zapalnych, bólu i gorączki.

W ostatnich latach wykryto co najmniej dwie izoformy enzymu COX. COX-1 występuje w każdej komórce i chroni ją przed uszkodzeniem za pośrednictwem wytwarzanych z kwasu arachidonowego PG, głównie PGE₂, a w naczyniach PGI₂. COX-2 powstaje w warunkach zapalenia błony śluzowej (np. w wyniku infekcji bakteryjnej *Helicobacter pylori*) lub jej uszkodzenia (hipoksja), a także pod wpływem działania czynników troficznych (np. peptydów wzrostowych). Wybiórcze blokowanie COX-2, np. z użyciem celekoksybu, znacznie zmniejsza jej aktywność i ogranicza uwalnianie PGE₂. Uszkodzenia błony śluzowej żołądka po zastosowaniu swoistego blokera COX-2 są znacznie mniejsze niż po zastosowaniu NLPZ. Interesujące jest to, że aspiryna w początkowym okresie podawania powoduje krwawiące nadżerki, natomiast przy dłuższym podawaniu lek ten acetyluje enzym COX-2 i w wyniku przemiany kwasu arachidonowego do 15-HETE i dalej do epilipoksyn (ATL₄) działa, jak wspomniano wcześniej, przeciwzapalnie oraz ochronnie na błonę śluzową żołądka.

2.11

RECEPTORY KOMÓRKOWE. ODBIÓR I PRZEKAZYWANIE SYGNAŁÓW W KOMÓRKACH

Większość układów homeostacyjnych wymaga odbioru działających na komórki sygnałów i ich przetwarzania poprzez przekazniki wewnątrzkomórkowe (przekazniki wtórne). Bardzo ważną rolę w odbiorze sygnałów chemicznych odgrywają receptory, które jako białka lub glikoproteiny powstają w siateczce śródplazmatycznej i następnie zostają tak wbudowane do błony komórkowej, że ich domena zewnątrzkomórkowa pozostaje na zewnątrz. Cząsteczki chemiczne (neuroprzekazniki, hormony) wiążą się z receptorami na zasadzie swoistości i nasycenia. Receptory stanowią miejsca wiązania przekazników zewnątrzkomórkowych, a aktywne cząsteczki chemiczne przekazników wiążące się z receptorami nazywane są ligandami lub pierwszymi przekaznikami.

Receptory obecne w błonie podlegają stałej regulacji, w wyniku której pojemność wiązania komórki dla danego liganda oraz odpowiedź na działanie liganda mogą się zwiększać lub zmniejszać, zależnie od liczby działających cząsteczek (ligandów) i gęstości (liczby) receptorów. W niektórych chorobach mięśni szkieletowych, np. w miastonii (*myasthenia gravis*), znacznie zmniejsza się liczba receptorów dla neuroprzekaznika acetylocholin w płytkach motorycznych mięśni (w wyniku nadprodukcji i działania na receptory muskarynowe własnych przeciwciał), czego skutkiem jest upośledzenie skurczów tych mięśni.

Aktywne cząsteczki związków chemicznych (ligandy) mogą działać na receptory błony komórkowej, mogą też – jeśli mają charakter lipofilny (np. hormony

steroidowe) – wnikać przez błonę plazmatyczną i wiązać się z receptorami cytoplazmatycznymi. W jednym i drugim przypadku ligandy stanowią pierwszy przekaźnik. Swoiste wiązanie się przekaźnika z receptorem prowadzi do aktywacji receptora i ostatecznie do odpowiedzi komórki na jego działanie w postaci: (1) zmian przepuszczalności błony komórkowej dla jonów Na^+ lub Ca^{2+} i/lub zmian jej własności transportowych i elektrycznych; (2) zmian metabolizmu komórkowego; (3) zmian aktywności wydzielniczej komórki; (4) zmian kurczliwości komórki (dotyczy miocytów).

Aktywacja receptora stanowi tylko wstępny etap odbierania i przetwarzania informacji zawartych w sygnałach (pierwszych przekaźnikach) działających na komórkę. Przenoszenie (transdukcja) sygnału do komórki, czyli przetwarzanie go w biologiczną odpowiedź komórkową, może zachodzić na drodze różnych mechanizmów. Jeden z nich polega na tym, że receptor stanowi jednocześnie kanał białkowy lub jest z tym kanałem sprzężony; w wyniku wiązania się przekaźnika z receptorem kanał jonowy otwiera się i, co za tym idzie, jon lub jony właściwe dla tego kanału dyfundują przez błonę komórkową, zmieniając jej potencjał, co może stanowić główną reakcję komórki na działanie przekaźnika (ryc. 2.19A).

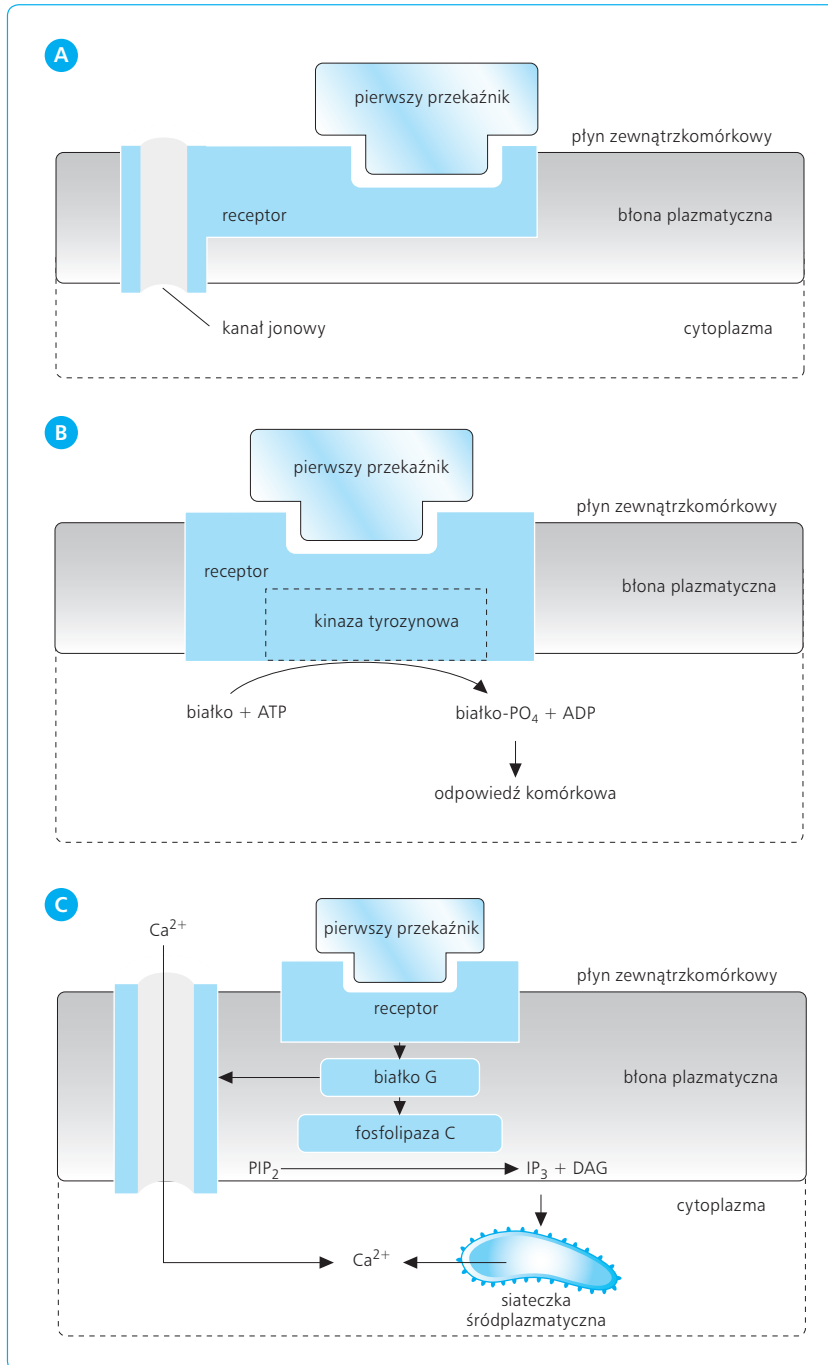
Drugi typ transdukcji sygnału do komórki docelowej polega na uaktywnieniu enzymu stanowiącego główny element składowy receptora. Enzym ten, jako kinaza białkowa, fosforyluje z udziałem adenozyntrifosforanu (ATP) sam receptor, a zwłaszcza jego resztę tyrozynową. Pod wpływem kinazy tyrozynowej fosforylacji podlegają inne białka w komórce, w tym także niektóre jej enzymy, co warunkuje odpowiedź komórkową. Kinazy tyrozynowe odgrywają ważną rolę w wydzielaniu czynników wzrostowych (np. nabłonkowego czynnika wzrostu – EGF, *epidermal growth factor*) i uczestniczą w takich procesach jak wzrost, migracja, różnicowanie, rozwój i dojrzewanie komórek (ryc. 2.19B).

Trzeci typ transdukcji sygnałów dotyczy receptorów działających na komórkę za pośrednictwem białek G. Białka te, a jest ich co najmniej 20, uczestniczą w transdukcji w różny sposób. Receptory związane z białkiem pobudzającym (G_s , s – *stimulation*) pod wpływem pierwszego przekaźnika wywołują pobudzenie innych białek błony, warunkując albo otwieranie kanałów jonowych w błonie, albo zwiększenie aktywności cykazy adenylanowej i wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia adenozyntriofosforanu cyklicznego (cAMP) (powstającego w cytoplazmie z ATP). W cytoplazmie cAMP działa jako drugi przekaźnik, łącząc się z odpowiednią kinazą białkową A oraz wywołując wzrost jej aktywności i fosforylację dużej liczby białek enzymatycznych, co prowadzi do powstania odpowiedzi komórkowej. Za pośrednictwem układu cykazy adenylanowa-cAMP działa wiele ważnych hormonów, np. adrenalina, która pobudza tą drogą komórki tłuszczowe, prowadząc do zwiększonego rozpadu glikogenu (z udziałem fosforylowanego enzymu) i do rozpadu triacyloglicerolu (ryc. 2.19C).

W innych receptorach pod wpływem pierwszego przekaźnika dochodzi do zahamowania aktywności cykazy adenylanowej, gdyż białko G, należące do rodziny białek hamujących, ma w tym mechanizmie sygnalizacyjnym charakter hamujący (G_i , i – inhibition). W wyniku tego obniża się w cytoplazmie stężenie cAMP oraz zmniejsza się fosforyzacja kluczowych dla czynności komórki białek. Niektóre receptory z udziałem białka G po związaniu się z pierwszym przekaźnikiem wywołują pobudzenie cykazy guanylanowej i następowy wzrost w cytoplazmie stężenia cyklicznego guanidynomonofosforanu (cGMP), powstającego z swoistego prekursora, guanozyntrifosforanu (GTP). Z kolei cGMP aktywuje zależne od siebie kinazy białkowe i prowadzi do fosforylowania białek enzymatycznych komórki (ryc. 2.20). Białka G mogą też działać poprzez pobudzenie obecnej w błonie plazmatycznej fosfolipazy C, katalizującej przemianę difosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP_2) do trifosforanu inozytolu (IP_3) i diacyloglicerolu (DAG). IP_3 jako drugi przekaźnik dyfunduje do cytoplazmy i dalej do siateczki śródplazmatycznej, gdzie powoduje uwalnianie do cytoplazmy jonów Ca^{2+} . DAG również pełni rolę drugiego przekaźnika i po wnikięciu do cytoplazmy aktywuje nieczynną kinazę białkową C, przekształcając ją w aktywną kinazę, która wywołuje lawinowe fosforylowanie białek komórkowych i wytworzenie ostatecznej odpowiedzi fizjologicznej komórki docelowej (ryc. 2.21). Należy zaznaczyć, że w niektórych receptorach związanych z białkiem G nie tylko zwiększa się biosynteza IP_3 i uwalnianie jonów Ca^{2+} z siateczki śródplazmatycznej do cytoplazmy, ale jednocześnie to samo białko G działa na kanały białkowe błony plazmatycznej, otwierając kanały dla jonów Ca^{2+} . Warunkuje to dyfuzję tych jonów z płynu zewnątrzkomórkowego (w którym ich stężenie jest wielokrotnie wyższe niż w cytoplazmie) do cytoplazmy i nagły wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} , które pełnią w cytoplazmie rolę drugiego przekaźnika (zob. ryc. 2.19C).

Wzrost śródkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} może być także wynikiem otwierania kanałów dla tych jonów na skutek zmian potencjału błonowego (bramkowanie kanałów Ca^{2+} napięciem). Wspólnym elementem różnych mechanizmów prowadzących do wzrostu stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie jest łączenie się tych jonów z niektórymi białkami, zwłaszcza z kalmoduliną. Aktywny kompleks składający się z kalmoduliny i jonów Ca^{2+} przeprowadza inne, zależne od kalmoduliny, kinazy białkowe w postać czynną, która katalizuje procesy fosforylacji różnych białek cytoplazmatycznych i wywołuje odpowiedzi komórkowe (ryc. 2.22).

Cykazy adenylanowa, cykazy guanylanowa, fosfolipaza C oraz białka G typu s (pobudzające) i typu i (hamujące) są elementami strukturalnymi błony komórkowej. Natomiast powstające w wyniku wiązania się receptorów z pierwszym przekaźnikiem drugie przekaźniki, tj. cAMP, cGMP, IP_3 i jony Ca^{2+} , działając w obrębie cytoplazmy, przekształcając nieaktywne kinazy białkowe w czynne kinazy, katalizujące proce-

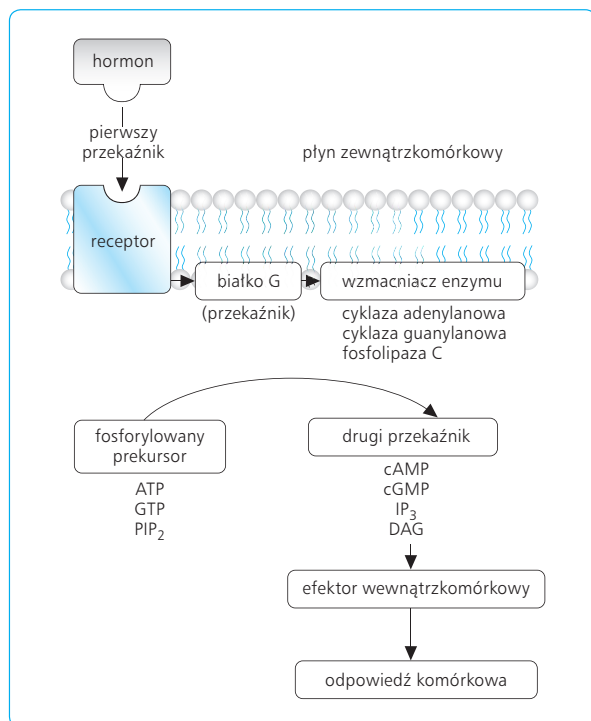


Ryc. 2.19 A. Interakcja pierwszego przekaźnika z receptorem błonowym prowadzi do otwarcia kanału jonowego. B. Transdukcja sygnału za pośrednictwem kinazy tyrozynowej. ATP – adenozyntrifosforan, ADP – adenyndifosforan. C. Transdukcja sygnałowa prowadząca do otwierania kanałów jonowych dla Ca²⁺. PIP₂ – difosforan fosfatydyloinozytolu, IP₃ – trifosforan inozytolu, DAG – diacyloglicerol.

sy fosforylacji białek cytoplazmatycznych. Układy te mogą ze sobą współdziałać, np. cAMP z jonami Ca²⁺, a układ DAG-kinaza białkowa C – z układem cAMP-kinaza białkowa. To współdziałanie może polegać na nasileniu lub osłabieniu ostatecznego efektu, jakim jest powstawanie fosfoprotein (na skutek fosforylowania białek).

Do wzrostu stężenia cAMP w komórkach docelowych prowadzą takie hormony, jak: adrenokortykotropina (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), hormon melanotropowy (MSH, *melanotropin stimulating hormone*), hormon folikulotropowy (FSH, *follicle stimulating hormone*), hormon luteinizujący (LH, *luteinizing*

hormone), hormon uwalniający hormon luteinizujący (LHRH, *luteinizing hormone releasing hormone*), hormon tyreotropowy (TSH, *thyroid stimulating hormone*), hormon uwalniający hormon tyreotropowy (TRH, *thyrotropin releasing hormone*), wazopresyna, kalcytonina, aminy katecholowe (działające np. w kardiomiocytach przez receptory adrenergiczne beta-1), glukagon, parathormon, prostaglandyny serii E i inne. Spadek wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP wywołują takie hormony, jak: aminy katecholowe (wiążące receptor alfa-2), somatostatyna, dopamina i inne. Stężenie cGMP podnosi się w komórkach śródbłónka naczyniowego pod wpływem śródbłonkopochodnego czynnika



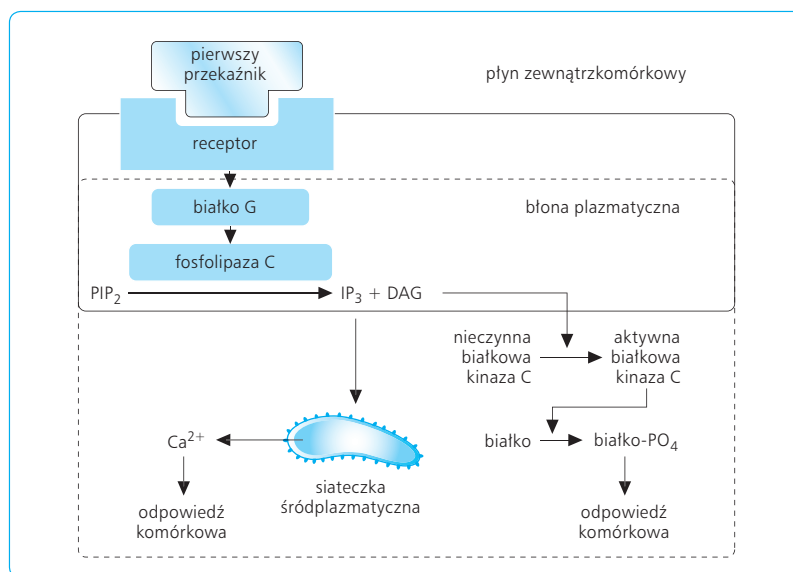
Ryc. 2.20 Transdukcja sygnałowa wspólna dla wielu różnych przekaźników wtórnych (wg Vandera). ATP – adenylotrifosforan, GTP – guanozynotrifosforan, PIP₂ – difosforan fosfatydyloinozytolu, cAMP – cykliczny adenylozomonofosforan, cGMP – cykliczny guanidynomonofosforan, IP₃ – trifosforan inozytolu, DAG – diacyloglicerol.

rozszerzającego naczynia (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*), który jest tlenkiem azotu (NO). Jego prosta cząsteczka powstaje z L-argininy pod wpływem syntazy NO (NOS), prowadzącej do rozkurczu naczyń poprzez pobudzenie rozpuszczalnej w cytoplazmie

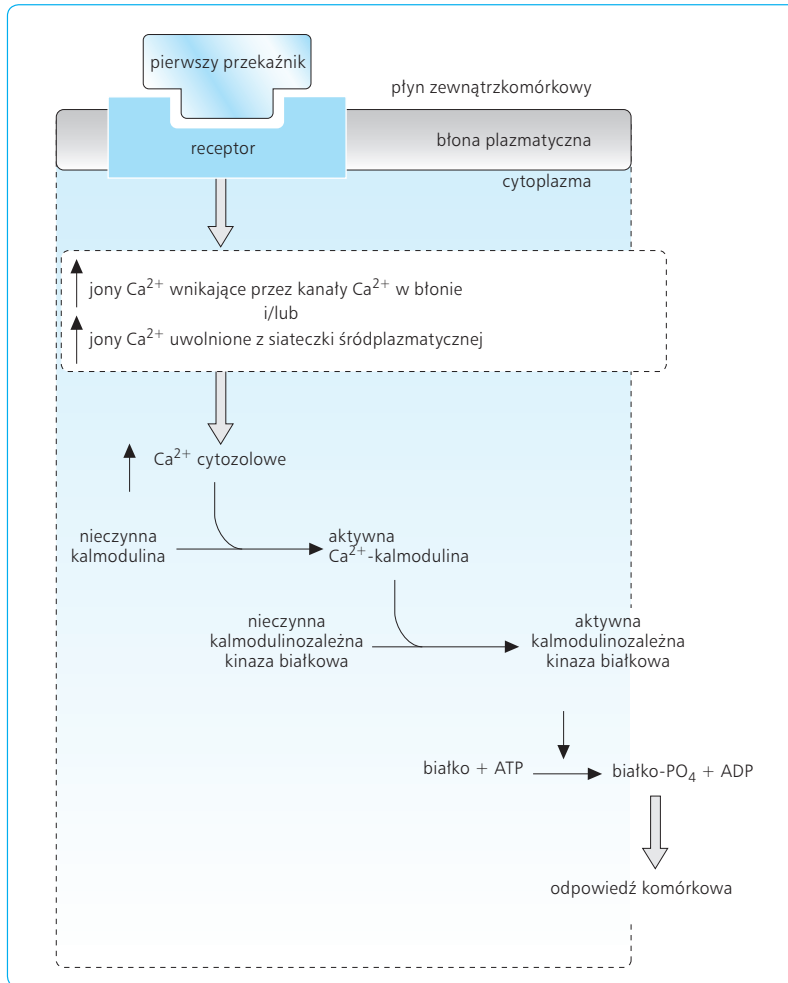
cyklazy guanylanowej i wzrost stężenia cytoplazmatycznego cGMP. Podobnie w komórkach kanalików nerkowych, pod wpływem uwalnianego z kardiomiocytów przedsionków serca przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*), za pośrednictwem układu cyklazy guanylanowa-cGMP, dochodzi do zwiększenia wydalania jonów Na⁺ z moczem. Również w pręcikach dochodzi, pod wpływem światła, do wzrostu stężenia cGMP, biorącego udział w procesie widzenia.

Jak wspomniano powyżej, czynniki wzrostu, takie jak: nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), transformujący czynnik wzrostowy (TGF- α , *transforming growth factor α*) i insulinopodobny czynnik wzrostowy (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), wiążą się z receptorami błony komórkowej, prowadząc do fosforylacji reszt tyrozylowych samego białka receptorowego. Tak autofosforylowany receptor wraz z połączonym z nim czynnikiem wzrostu podlega endocytozie i działa jako kinaza, wywołując fosforylowanie białek cytoplazmatycznych i wzrost stężenia fosfoprotein, warunkujących ostateczną odpowiedź komórkową.

Cykliczne AMP jest metabolizowane do 5'AMP przez obecną w cytoplazmie fosfodiesterazę. Zahamowanie tego enzymu, np. przez metyloksantyny (kofeina, teofilina), ostatecznie nasila efekty biologiczne hormonów i neuroprzekaźników, dla których drugim przekaźnikiem w komórkach docelowych jest cAMP. Cykliczne GMP podlega konwersji do 5'GMP pod wpływem odpowiedniej fosfodiesterazy. Światło, padając w pręcikach na światłoczuły barwnik – rodopsynę – powoduje aktywację transducyny, należącej do białek G, a ta wiąże się z GTP i aktywuje fosfodiesterazę katalizującą przemianę cGMP do 5'GMP. Ostatecznie powoduje to obniżenie stężenia cGMP w pręcikach i w wyniku tego zamykanie bramkowanych ligandem (cGMP) kanałów dla Na⁺ i hiperpolaryzację błony pręcików. W ciemności stężenie cGMP w fotoreceptorach



Ryc. 2.21 Transdukcja sygnałowa z udziałem białka G i fosfolipazy C. Wzrost w cytoplazmie stężenia IP₃ i DAG prowadzi do wzrostu stężenia jonów Ca²⁺ uwalnianych z siateczki śródplazmatycznej (wg Vandera). PIP₂ – difosforan fosfatydyloinozytolu, IP₃ – trifosforan inozytolu, DAG – diacyloglicerol.



Ryc. 2.22 Transdukcja sygnałowa za pośrednictwem receptora błonowego i wzrostu w cytoplazmie jonów Ca^{2+} . ATP – adenylozotryfosforan, ADP – adenylozodifosforan.

siatkówki jest znowu wysokie (ze względu na małą aktywność fosfodiesterazy), a to z kolei warunkuje otwieranie kanałów dla Na^+ i Ca^{2+} oraz depolaryzację błony wraz z uwalnianiem przekaźnika z fotoreceptorów.

W odróżnieniu od hormonów peptydowych i aminokatecholowych hormony tarczycy i hormony steroidowe (glikokortykoidy, mineralokortykoidy, androgeny i estrogeny) wiążą się nie z receptorami umieszczonymi na powierzchni błony plazmatycznej, ale z receptorami w cytoplazmie, do której przenikają dzięki swojej lipofilności poprzez błonę cytoplazmatyczną. Kompleks hormon–receptor cytoplazmatyczny przemieszcza się do jądra komórkowego i tu łączy się ze swoistym dla kompleksu segmentem DNA. Wiązanie z DNA zachodzi w miejscu promotora genu, a więc przy sekwencji wzmacniającej na niekodującej, brzeżnej części odpowiedniego genu. Hormony gruczołu tarczycy – T_3 i T_4 – wiążą się z DNA jądra komórkowego bez pośrednictwa i bez udziału receptora cytozoolowego, natomiast glikokortykoidy wiążą się najpierw z receptorem cytozoolowym, a dopiero później przechodzą do jądra i jako kompleks wiążą się z odpowiednimi odcinkami DNA. W obu przypadkach wiązanie się kompleksu receptor–hormon z DNA wzmacnia proces transkrypcji mRNA genu, z którym został on związany. Następnie, w wy-

niku zwiększenia translacji mRNA w rybosomach, tworzy się większa ilość swoistego białka odpowiedzialnego za zmiany sposobu funkcjonowania komórek. Pod nieobecność hormonów steroidowych receptory plazmatyczne dla glikokortykoidów i estrogenów przyłączają się do białek wstrząsu termicznego (HSP, *heat shock proteins*); dopiero pod wpływem wiązania się steroidów z receptorami znikają białka wstrząsu termicznego i następuje odsłonięcie domeny wiążącej steroid z DNA.

2.12

METABOLIZM WENWĄTRZKOMÓRKOWY

Wszystkie istoty żywe, od organizmów jednokomórkowych do wielokomórkowych o najbardziej złożonej budowie (takich jak człowiek), cechuje wspólna właściwość, jaką jest przemiana materii, czyli metabolizm i zdolność przystosowywania się do zmian środowiska

zewnątrznego i wewnętrznego, czyli adaptacja (która jest ściśle związana z metabolizmem).

Organiczne cząsteczki wchodzące w skład komórek organizmu podlegają tysiącom różnych reakcji chemicznych, w tym transformacjom energetycznym. Pobierane z zewnątrz węglowodany, tłuszcze i białka zostają w komórkach przekształcone w procesach utleniania do CO_2 i H_2O , czemu towarzyszy uwalnianie energii niezbędnej do podtrzymania procesów życiowych. Podczas spalania tych związków poza organizmem, np. w bombie kalorymetrycznej, również uwalnia się energia wraz z CO_2 i H_2O , ale zjawisko to przebiega wybuchowo. W organizmie natomiast proces utleniania, zwany katabolizmem, jest wieloetapowy i powolny, przez co umożliwia pozyskiwanie małych porcji energii do podtrzymywania funkcji życiowych komórek. Uwalniana energia może być natychmiast użyta przez komórkę do tworzenia nowych cząsteczek węglowodanów, tłuszczów lub białek (metabolizm), może też być gromadzona w postaci związków fosforanowych, bogatych w energię. Wytwarzanie energii w komórce jest podstawą oddychania wewnętrznego lub oddychania wewnątrzkomórkowego. Warunkiem tego oddychania, poza stałą dostępnością substratów energetycznych dla komórki, jest także ciągła podaż cząsteczek O_2 , które dyfundują do komórek z płynu zewnątrzkomórkowego i służą do przyłączania atomów wodoru uwalnianych z utlenionych składników odżywczych.

W warunkach homeostazy obserwuje się wyrównany (stały) bilans energetyczny, elektrolitowy, gazowy i wodny w organizmie. Utrzymanie tego bilansu wymaga zrównoważenia podaży i utraty różnych substancji energetycznych, wodno-elektrolitowych i gazowych. Substancje organiczne, sole mineralne i woda dostają się do organizmu przez przewód pokarmowy, a ponadto pewna ich ilość powstaje w samym organizmie w przebiegu procesów metabolicznych. Część tych substancji wchodzi do puli krążącej w płynach zewnątrzkomórkowych, z której jest albo natychmiast wykorzystana do procesów metabolicznych, albo wydalana z organizmu przez przewód pokarmowy, nerki, skórę itd., albo też zdeponowana w postaci magazynów (np. jako triglicerydy w lipocytach lub glikogen w wątrobie i mięśniach). Pewna część tych substancji ulega przekształceniu w sposób odwracalny w inne molekuly (np. glukoza w kwasy tłuszczowe). Diagram umieszczony obok przedstawia równowagę substancji chemicznych w warunkach homeostazy.

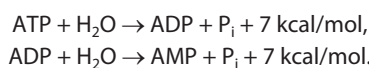
Gdy utrata substancji przekroczy zapotrzebowanie na nie w organizmie, równowaga chemiczna ulega zachwianiu i może wystąpić ujemny bilans (np. białkowy) i odwrotnie, gdy podaż przekroczy zapotrzebowanie, występuje bilans dodatni. W warunkach homeostazy organizm szybko adaptuje się do zwiększonej podaży lub utraty substancji chemicznych. Je-

żeli np. podaż NaCl wzrośnie z 7 g na dobę do 14 g na dobę, w ciągu kilku dni zwiększy się też jego nerkowe wydalanie z moczem, aż zostanie osiągnięty bilans stały, tzn. zachowane zostanie stałe stężenie NaCl w płynach ustrojowych. Utrzymanie bilansu chemicznego (organicznego i nieorganicznego) zależy od wielu złożonych mechanizmów homeostatycznych.

We wszystkich komórkach, od bakterii do komórek ludzkich, pierwotną cząsteczką, na którą przenoszona jest energia uwalniana w przemianach katabolicznych i z której ta energia jest dalej przekazywana na inne cząsteczki, jest ATP.

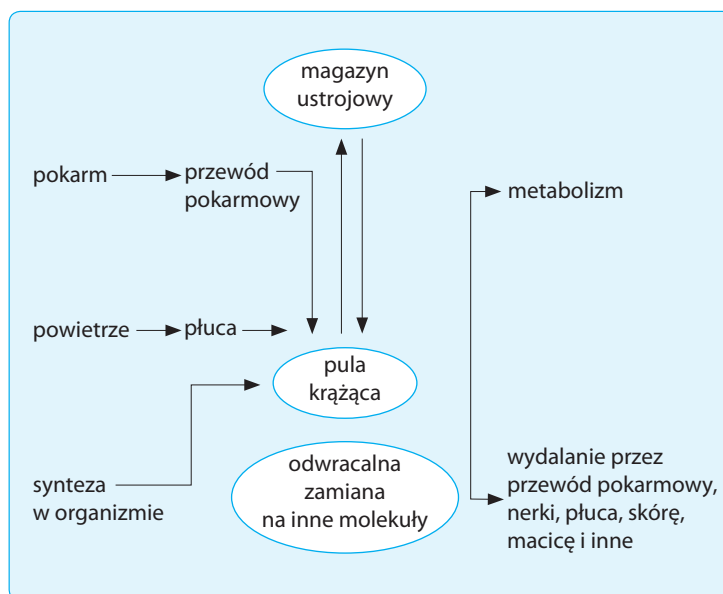
Ta wszechobecna cząsteczka stanowi przejściowy magazyn energii w komórkach, a hydroliza ATP do ADP bezpośrednio uwalnia energię dla takich procesów komórkowych, jak skurcze mięśni, aktywny transport i synteza wielu związków chemicznych.

Utrata następnej reszty fosforanowej prowadzi do powstania AMP i uwolnienia następnej reszty fosforanowej z podobną porcją energii, zgodnie z poniższymi wzorami:



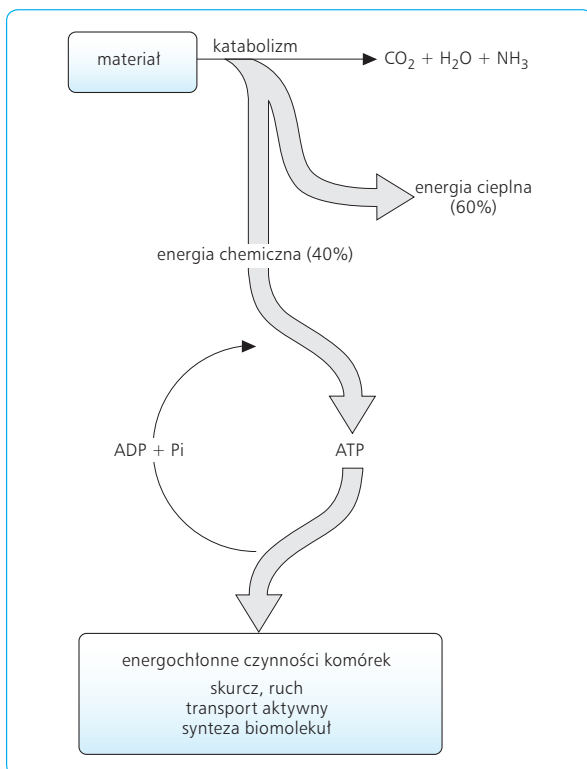
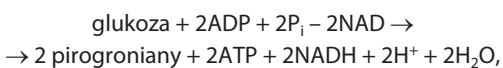
Do innych wysokoenergetycznych związków fosforanowych obecnych w niektórych komórkach należą: fosforylokreatyna, guanozynotrifosforan (GTP), cytydynotrifosforan (CTP), urydynotrifosforan (UTP), inozynotrifosforan (ITP). Są to fosforanowe pochodne odpowiednio: kreatyny, guaniny i cytozyny, uracylu i hipoksantyny. Wysokoenergetycznymi związkami o dużym znaczeniu w przemianie pośredniej są ponadto trioestry, czyli związki acylopo pochodne merkaptanu (np. koenzym A – CoA, powstający w przebiegu metabolizmu glukozy, aminokwasów i kwasów tłuszczowych).

Proces oddychania wewnątrzkomórkowego przebiega w dwóch fazach: beztlenowej i tlenowej. W fazie



beztlenowej energia jest pozyskiwana z cząsteczki glukozy, głównego materiału pędnego komórki, w procesie glikolizy beztlenowej. Przy dostępie tlenu, a więc w fazie tlenowej, dalsze pozyskiwanie energii z produktów glikolizy beztlenowej zachodzi w reakcjach związanych z cyklem kwasu cytrynowego (cykl Krebsa, cykl kwasów trikarboksylowych) i fosforylacją oksydacyjną. Wstępna glikoliza, która występuje nawet przy braku tlenu, prowadzi do rozpadu glukozy do pirogronianu i przebiega poza mitochondriami, uwalniając w postaci ATP tylko niewielką część (ok. 5%) energii chemicznej zawartej w cząsteczce glukozy. Pozostałe 95% ATP komórkowego jest syntetyzowane w mitochondriach i zachodzi tylko w toku glikolizy tlenowej. Należy zaznaczyć, że jedynie ok. 40% całej energii uwolnionej ze składników odżywczych komórki przekształca się w ATP i inne wysokoenergetyczne związki fosforanowe; reszta, tj. 60%, zamienia się na ciepło (ryc. 2.23).

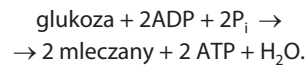
Glikoliza beztlenowa, dotycząca zarówno glukozy, jak i innych monocukrów (fruktoza, galaktoza, laktoza), dostarcza netto tylko dwie cząsteczki ATP, a jej końcowym produktem jest pirogronian – zgodnie ze wzorem:



Ryc. 2.23 Przemiana materiałów energetycznych organizmu na energię cieplną (60%) i energię chemiczną (40%), wykorzystywaną do energochłonnych funkcji komórek.

przy czym NAD jest dinukleotydem nikotynoamidoadeninowym, służącym do przyłączania atomów wodoru i przekształcającym się w NADH, z którego atomy te zostają następnie przeniesione do układu flavoproteinowo-cytochromowego.

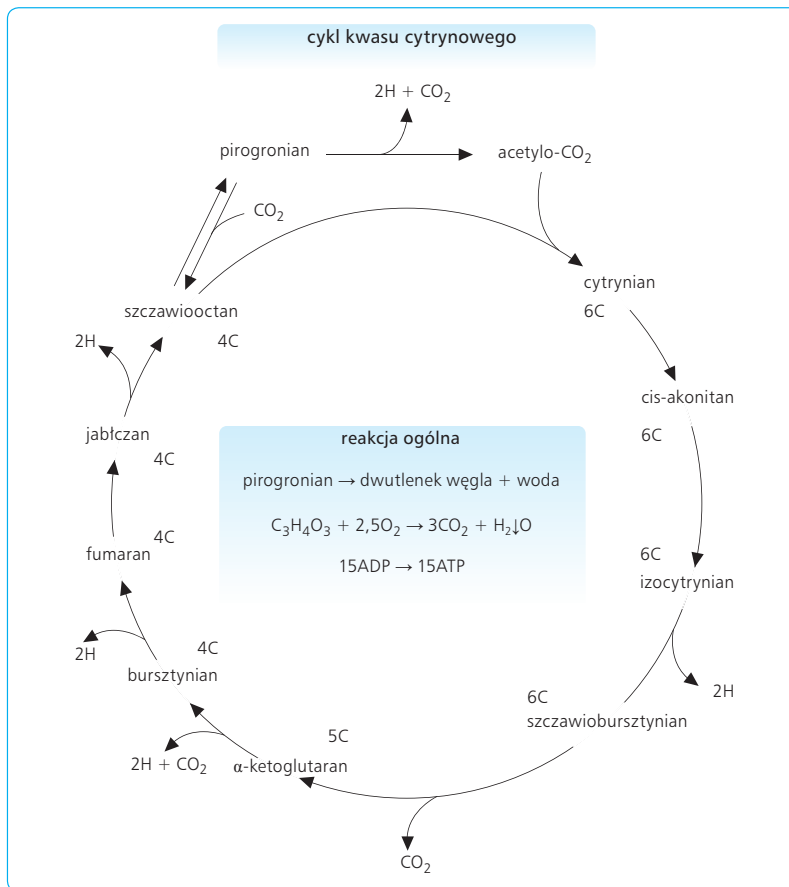
Przy braku tlenu pirogronian zostaje przekształcony enzymatycznie do kwasu mlekowego:



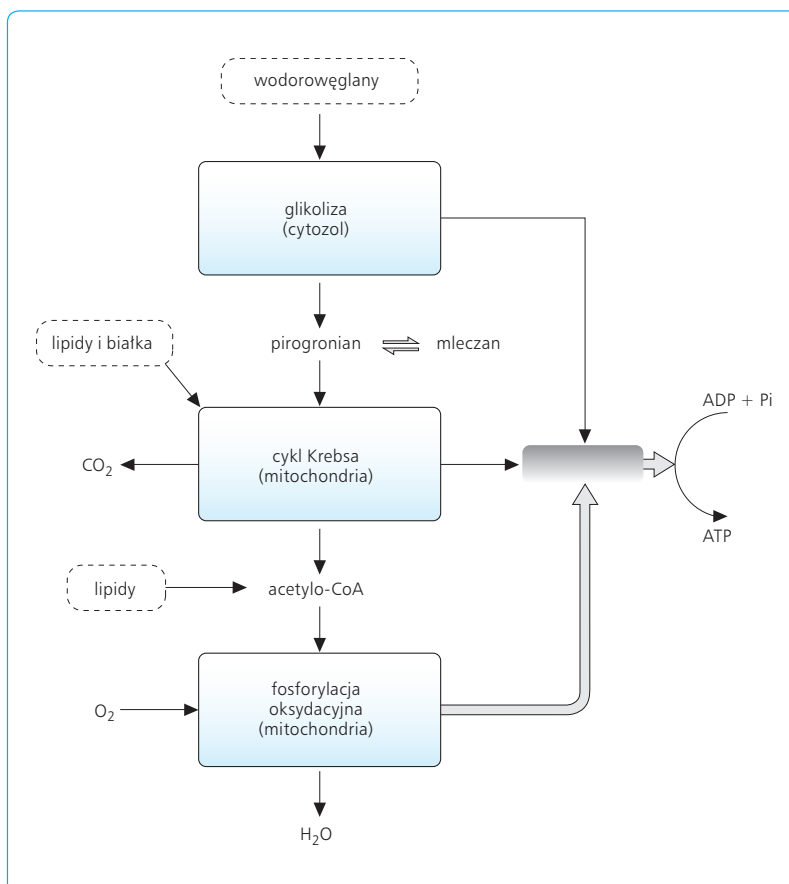
Niektóre komórki nieposiadające mitochondriów (np. erytrocyty) wytwarzają ATP wyłącznie w procesie glikolizy beztlenowej. Komórki mięśniowe, wyposażone w znaczne ilości enzymów glikolitycznych, a jednocześnie w niewiele mitochondriów, większość energii dla swoich skurczów czerpią również z glikolizy beztlenowej. Są to jednak wyjątki. W większości komórek głównym źródłem ATP jest cykl kwasu cytrynowego i fosforylacja oksydacyjna, zachodząca wyłącznie w warunkach tlenowych.

Cykl kwasu cytrynowego (cykl Krebsa) to kolejna po glikolizie beztlenowej droga katabolizmu materiałów energetycznych komórek. Zachodzi on dzięki enzymom występującym w macierzy mitochondriów. Do cyklu zostają włączone fragmenty utworzone przy rozpadzie węglowodanów, białek i tłuszczów; zostają one przekształcone w CO_2 i atomy wodoru, transportowane dalej do enzymów łańcucha oddechowego, z tworzeniem znacznych ilości ATP. Główną cząsteczką wchodzącą na początku do cyklu kwasu cytrynowego jest acetylo-CoA, którego grupa octowa pochodzi albo z pirogronianu (końcowego produktu glikolizy), albo z rozpadu kwasów tłuszczowych i niektórych aminokwasów. Cykl stanowi szereg kolejnych reakcji, w których acetylo-CoA podlega kondensacji ze szczawiooctanem, tworząc cytrynian i zredukowane CoA (ryc. 2.24). W ciągu 7 kolejnych reakcji zostają odłączone 2 cząsteczki CO_2 i regeneruje się cząsteczka szczawiooctanu, a jednocześnie 4 pary atomów wodoru wraz z elektronami zostają przeniesione do łańcucha flavoproteinowo-cytochromowego (łańcuch oddechowy), tworząc 12 cząsteczek ATP i 4 cząsteczki H_2O . Cykl kwasu cytrynowego stanowi wspólną drogę utleniania węglowodanów, tłuszczów i niektórych aminokwasów do CO_2 i H_2O , przy czym większość tych związków włącza się do cyklu przez acetylo-CoA. W każdym obrocie cyklu Krebsa wytwarzanych jest 12 cząsteczek ATP, a zatem z 1 mola glukozy w warunkach tlenowych tworzy się 38 moli ATP. Cykl kwasu cytrynowego warunkuje powstawanie GTP, które może się przekształcić w ATP – cykl dostarcza więc atomów wodoru do szlaku fosforylacji oksydacyjnej.

Fosforylacja oksydacyjna stanowi trzeci (obok glikolizy beztlenowej i cyklu kwasu cytrynowego), ilościowo najważniejszy mechanizm przemiany energii cząsteczek energetycznych na ATP (ryc. 2.25). Energia ta jest

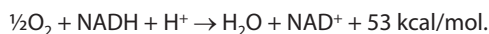


Ryc. 2.24 Cykl kwasu cytrynowego.



Ryc. 2.25 Szlaki wiążące uwalnianie energii z katabolizmu materiałów energetycznych z tworzeniem ATP.

uwalniana, gdy dwa atomy wodoru łączą się z cząsteczką tlenu w cząsteczkę wody:



Białka enzymatyczne łańcucha oddechowego znajdują się po wewnętrznej stronie błony mitochondrialnej i są ułożone w określonej kolejności wzdłuż ściany grzebieni mitochondriów. Białka te można podzielić na dwie grupy: (1) białka pośredniczące w reakcjach, w których atomy wodoru zostają przeniesione na cząsteczki tlenu; (2) białka sprzęgające energię uwalnianą z tych reakcji z syntezą ATP. Większość tych białek to flawoproteiny i białka zawierające atomy żelaza lub miedzi jako grupy prostetyczne, które noszą nazwę cytochromów i tworzą łańcuch transportujący elektrony. Łańcuch ten umożliwia przekazanie elektronów i protonów na kolejne elementy łańcucha, aż ostatecznie

połączą się one z tlenem, tworząc wodę. Łańcuch transportu elektronów tworzy mechanizm aerobowy, który pozwala na regenerację enzymów łańcucha i umożliwia jego ponowne wykorzystanie do transportu elektrolitów i protonów. Przeniesieniu atomów wodoru z NADH na flawoproteinę towarzyszy wytwarzanie ATP z ADP, a w wyniku dalszego transportu elektronów wzdłuż łańcucha flawoproteinowo-cytochromowego powstają następnie dwie cząsteczki ATP na każdą parę przeniesionych elektronów. Cały proces wytwarzania ATP związany z utlenianiem w układzie flawoproteinowo-cytochromowym opiera się na mechanizmie chemiosmotycznym, który polega na przenoszeniu protonów przez wewnętrzną błonę grzebieni mitochondriów. W ten sposób wytwarza się potencjał elektrochemiczny w obrębie błony wewnętrznej i następuje transport protonów z przestrzeni wewnątrz grzebieni z powrotem do macierzy mitochondriów. To z kolei powoduje przemianę ADP i fosforanu nieorganicznego w ATP.

3

KREW

Tomasz Brzozowski

3.1

PODSTAWOWE FUNKCJE KRWI

Krew jest płynną tkanką, wypełniającą krwiobieg, odgraniczną od innych tkanek organizmu warstwą komórek śródbłonna naczyniowego o łącznej powierzchni ok. 100 m² i masie 1 kg. Krew znajduje się w ciągłym ruchu. Część krwi zmagazynowana w zbiornikach (sieć naczyń wątroby i śledziony, naczynia warstwy podbrodawkowej skóry itd.) jest do pewnego stopnia wyłączona z krwiobiegu, ale może być do nich z powrotem odzyskiwana w stanach hipowolemii, np. po znacznej utracie krwi. Dzięki ruchowi zapewniony jest ścisły kontakt między krwią a różnymi narządami i komórkami organizmu. Razem z płynem śródmiąższowym (tkankowym) i limfą krew zaliczana jest do płynów ustrojowych, stanowiących płynne środowisko wewnętrzne organizmu, którego zadanie polega na zaspokajaniu potrzeb gazowych, energetycznych, elektrolitowych, witaminowych, wodnych, obronnych i innych poszczególnych komórek.

Całkowita objętość krwi wypełniająca łożysko krwionośne stanowi od 1/16 do 1/13 masy ciała, czyli 6–7% tej masy, natomiast u dzieci ilość krwi wynosi 1/10 to 1/9 masy ciała. W skład krwi wchodzi elementy upostaciowane (morfotyczne), czyli erytrocyty (krwinki czerwone), leukocyty (krwinki białe) i trombocyty (płytki krwi), oraz komponent płynny – nieupostaciowany, czyli osocze krwi. Elementy morfotyczne stanowią mniej niż 50% objętości krwi.

Zasadnicze funkcje krwi są następujące:

Utrzymanie stałego środowiska wewnętrznego, czyli homeostazy.

Oddychanie. Krew przenosi tlen z powietrza zawartego w pęcherzykach płucnych do tkanek i dwutlenek węgla z tkanek do pęcherzyków płucnych.

Odżywianie. Krew transportuje składniki odżywcze, będące produktami energetycznymi i budulcowymi, takie jak glukoza, aminokwasy i tłuszcze. Podlegają one wchłonięciu z przewodu pokarmowego i z magazynów ustrojowych (wątroba, tkanka tłuszczowa), a drogą krwi są rozprowadzane do tkanek.

Czynność hydrodynamiczna, wyrównywanie ciśnienia osmotycznego i stężenia jonów H⁺. Krew wypełnia naczynia małego i dużego krwiobiegu oraz umożliwia spełnianie wielu życiowo ważnych zadań krążenia. Do najważniejszych należy wyrównywanie ciśnienia osmotycznego (izoosmia) i stężenia jonów H⁺ (pH, izohydria) we wszystkich tkankach.

Udział w mechanizmach obronnych ustroju. W skład krwi wchodzi leukocyty, stanowiące ruchome jednostki układu obronnego ustroju typu komórkowego i odznaczające się właściwościami żernymi w stosunku do drobnoustrojów, oraz substancje białkowe – przeciwciała, należące do immunoglobulin, które tworzą odporność humoralną. Ponadto układ dopełniacza wraz z przeciwciałami pomagają w eliminacji produktów przemiany drobnoustrojów, szczególnie różnych toksyn bakteryjnych. Dzięki tym mechanizmom krew stanowi zaporę przed przenikaniem drobnoustrojów i obcych substancji do środowiska wewnętrznego organizmu.

Transport witamin i hormonów. Krew transportuje witaminy wchłonięte z przewodu pokarmowego oraz hormony zsintetyzowane w organizmie i wydzielane przez różne gruczoły dokrewne, wpływając w ten sposób na zmianę aktywności wrażliwych na ich działanie komórek, tkanek i narządów.

Regulacja temperatury ciała. Szczególne właściwości wody – głównego składnika krwi – takie jak stosunkowo duże ciepło właściwe, wysokie przewodnictwo cieplne i wysokie utajone ciepło parowania, czynią z niej doskonały regulator cieplny. Dzięki stałemu ruchowi i łatwości przemieszczania się w ustroju krew wyrównuje różnice temperatur występujące pomiędzy różnymi narządami, przenosząc ciepło z tkanek głębiej położonych do bardziej powierzchniowych oraz z narządów o większej aktywności metabolicznej i wyższej temperaturze do narządów o mniejszej aktywności metabolicznej i niższej temperaturze.

3.2

WŁAŚCIWOŚCI FIZYCZNE KRWI

Krew jest płynem nieprzejrzystym o czerwonym zabarwieniu, słodkavo-słonym smaku i swoistym zapachu. Do właściwości fizycznych krwi należą: ciężar właściwy, lepkość, ciśnienie osmotyczne, zjawisko opadania krwinek, oddziaływanie krwi ze ścianą naczynia, krzepliwość, przewodnictwo elektryczne, napięcie powierzchniowe i in.

Ciężar właściwy krwi lub osocza mierzy się metodą Phillippsa i van Slyke'a, która opiera się na tym, że kropla krwi lub osocza utrzymuje się przez pewien czas w takim roztworze siarczanu miedzi, który ma ten sam ciężar właściwy. Ciężar właściwy krwi można też mie-

rzyć wagowo lub areometrycznie. Wówczas gdy ciężar ten jest mierzony w temperaturze 22°C, wynosi on dla krwi całkowitej 1,050–1,060 kg/m³, dla krwinek czerwonych 1,095–1,101 kg/m³, zaś dla osocza 1,022–1,026 kg/m³. Ciężar właściwy krwi zależy głównie od liczby krwinek czerwonych w jednostce objętości, a ściślej – od zawartości hemoglobiny w krwinkach. Przy zwiększeniu liczby krwinek czerwonych w wyniku zagęszczenia krwi (erytrocytoza względna) lub wzmożenia czynności krwiotwórczej szpiku kostnego (erytrocytoza bezwzględna) następuje również wzrost ciężaru właściwego krwi.

Lepkość krwi jest 4–5 razy większa od lepkości wody. Oznacza się ją za pomocą wiskozymetru, np. Hessa. Lepkość krwi jest wyrazem tarcia międzycząsteczkowego elementów morfotycznych krwi o siebie nawzajem i o ścianę naczynia, którą pokrywa śródbłonek. Zależy od ilości białek osocza, liczby erytrocytów, temperatury i zawartości CO₂. Zmienia się w zależności od rodzaju spożywanych pokarmów i zawartości wody w tych pokarmach. Pokarmy węglowodanowe o dużej zawartości wody zmniejszają lepkość krwi, a pokarmy tłuszczowe oraz o małej zawartości wody zwiększają lepkość. Lepkość krwi wykazuje nieznaczne wahania dobowe – największą wartość osiąga rano, gdy krew jest zagęszczona (dlatego np. zawały serca najczęściej pojawiają się rano – osoby zagrożone zawałem powinny więc w godzinach rannych wypijać choćby szklankę wody, by przeciwdziałać zagęszczeniu krwi).

Ciśnienie osmotyczne krwi utrzymuje się na stałym poziomie, wykazując nieznaczne i przejściowe tylko wahania związane z przyjmowaniem płynów i pokarmów oraz utratą wody przez nerki, płuca, skórę i przewod pokarmowy. Wprawdzie osmolarność osocza zależy od liczby wszystkich swobodnie poruszających się cząsteczek, ale głównym czynnikiem odpowiedzialnym za wartość ciśnienia osmotycznego płynów ustrojowych są elektrolity. Szczególne znaczenie dla osmolarności mają jony Na⁺ i K⁺. Te pierwsze decydują w ok. 90% o wartości ciśnienia osmotycznego płynu zewnątrzkomórkowego. Wielkocząsteczkowe składniki krwi, zwłaszcza białka, odgrywają stosunkowo niewielką rolę, mimo że ich masa przewyższa masę elektrolitów.

Biorąc pod uwagę osmolarność, dany roztwór może być względem innego: izotoniczny (o tym samym ciśnieniu), hipertoniczny (o większym ciśnieniu) lub hipotoniczny (o mniejszym ciśnieniu). Wszystkie rodzaje płynów ustrojowych wykazują to samo ciśnienie osmotyczne – są zatem izotoniczne.

Ciśnienie osmotyczne płynów ustrojowych można oznaczyć bezpośrednio – z użyciem klasycznego osmometru – lub pośrednio – metodą krioskopową, za pomocą termometru rtęciowego Beckmana lub osmometrem Fiskego. Ta ostatnia metoda jest powszechnie stosowana i polega na wyznaczeniu czułym przyrządem temperatury zamarzania badanego roztworu. Obniżenie temperatury zamarzania roztworu, tzw. delta (D), w stosunku do wartości temperatury zamarzania wody destylowanej jest proporcjonalne do liczby czynnych

osmotycznie cząsteczek przypadających na jednostkę masy (stężenie osmolalne) lub objętości rozpuszczalnika (stężenie osmolarne). Stopień obniżenia punktu zamarzania roztworu jest więc pośrednio miarą jego ciśnienia osmotycznego. Roztwór, który zawiera w 1000 ml wody 1 mol substancji niedysocjującej, wykazuje obniżenie temperatury zamarzania o 1,860°C. Przy znanej wartości D roztworu można obliczyć stężenie rozpuszczonej w nim substancji, czyli osmolarność, według wzoru:

$$\text{stężenie osmolarne roztworu} = \frac{DT \times 1000 \text{ mOsm/l}}{1,860}$$

Obniżenie temperatury zamarzania surowicy krwi (D) wynosi –0,558°C, stąd:

$$\text{osmolarność surowicy} = \frac{0,558 \times 1000}{1,860} = 300 \text{ mOsm/l}$$

Jak wiadomo, 1 mol pierwiastka jest liczbą jego gramów równą masie atomowej tego pierwiastka, a 1 mol związku chemicznego – liczbą jego gramów równą sumie mas atomowych pierwiastków wchodzących w jego skład. Niezależnie od ciężaru właściwego, 1 mol każdej substancji zawiera tę samą liczbę cząsteczek, mianowicie $6,023 \times 10^{23}$ (liczba Avogadra). Oznacza to, że 1-molarny roztwór dowolnej substancji niedysocjującej, niezależnie od jej masy, ładunku elektrycznego czy wartościowości, wywiera takie samo ciśnienie osmotyczne. Jednostką, która określa osmolarność, jest 1 osmol (1 Osm). Zgodnie z definicją, przez 1 osmol rozumie się ciśnienie osmotyczne, jakie wywiera jeden mol substancji niedysocjującej w 1 l wody. W przypadku stosunkowo niewielkich stężeń związków chemicznych zamiast 1 mola używa się jednostki 1000 razy mniejszej, czyli 1 milimola (mmol). Podobnie, ze względu na niskie stężenie związków osmotycznie czynnych w płynach ustrojowych, do wyrażania ciśnienia osmotycznego zamiast 1 osmola używa się jednostki 1000 razy mniejszej, czyli 1 miliosmola (1 mOsm).

Jeżeli w roztworze znajdują się substancje dysocjujące, liczba wolnych, czynnych osmotycznie cząsteczek jest na skutek dysocjacji większa niż w roztworze substancji niedysocjującej o tym samym stężeniu molarnym, więc ciśnienie osmotyczne tego roztworu będzie odpowiednio wyższe. W przypadku glukozy (niepodlegającej dysocjacji) ciśnienie osmotyczne 1 Osm jest równe 1 mol, co odpowiada stężeniu 180 g w 1 l wody. Dla związku osmotycznie czynnego NaCl, dysocjującego w wodzie do dwóch wolnych jonów, tzn. kationu Na⁺ i anionu Cl⁻, ciśnienie osmotyczne 1 Osm = 1/2 mola, co odpowiada masie molowej 29,2 g NaCl

w 1 l, a dla chlorku wapnia CaCl_2 , dysocjującego w roztworze do trzech wolnych jonów (Ca^{2+} i 2Cl^-), $1 \text{ Osm} = 1/3$ mola, co jest równoważne stężeniu 37,0 g w 1 l. Do oceny ciśnienia osmotycznego substancji rozpuszczalnej w płynach ustrojowych trzeba znać stężenie molarne tej substancji, a jeśli jest to elektrolit, także liczbę jonów, które powstają w wyniku dysocjacji:

$$\text{osmolarność nieelektrolitu (Osm/l)} = \frac{\text{g/l}}{\text{masa cząsteczkowa}}$$

$$\text{osmolarność elektrolitu (Osm/l)} = \frac{\text{g/l} \times n}{\text{masa cząsteczkowa}}$$

gdzie n – liczba jonów, na które rozpada się cząsteczka substancji dysocjującej.

Płyny krwiozastępcze używane do doświadczeń fizjologicznych lub stosowane do przetaczania dożylnego powinny być izotoniczne z krwią, a więc ciśnienie osmotyczne tych płynów musi wynosić ok. 300 mOsm/l. Najprostszym takim płynem jest roztwór fizjologiczny soli kuchennej (NaCl), którego stężenie osmotyczne dla ssaków wynosi 0,9%, a dla zwierząt zimnokrwistych – ok. 0,6%. Inne, bardziej złożone płyny fizjologiczne, takie jak płyn Ringera, płyn Locke'a i płyn Tyrode'a, wykazują takie samo jak krew ciśnienie osmotyczne i składają się z wielu składników elektrolitowych o składzie podobnym do osocza krwi.

Ciśnienie osmotyczne krwi i płynów ustrojowych podlega regulacji nerwowej i hormonalnej. Nadrzędnym ośrodkiem nerwowym wrażliwym na zmiany ciśnienia osmotycznego płynów jest zgrupowanie neuronów w jądrze nadwzrokowym podwzgórza, które kontroluje wydzielanie wazopresyny (ADH, *antidiuretic hormone*) – hormonu tylnego płata przysadki. Neurony te wyposażone są w tzw. osmoreceptory centralne, wrażliwe na zmiany ciśnienia osmotycznego. Wydzielona do krwi wazopresyna wzmaga zwrotne wchłanianie wody w dystalnych kanalikach nerkowych i w ten sposób wpływa na objętość i osmolarność płynów ustrojowych. Utrzymanie stałego stężenia NaCl w tych płynach, a więc i ich ciśnienia osmotycznego, to także funkcja aldosteronu, hormonu kory nadnerczy, który wzmaga zwrotną resorpcję jonów Na^+ w dystalnych kanalikach nerkowych, oraz przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*), uwalnianego z miocytów przedsionków sercowych w wyniku ich rozciągania przez zwiększony powrót krwi żyłnej do prawego przedsionka mięśnia sercowego. ANP hamuje wydzielanie ADH i aldosteronu oraz zwrotną resorpcję jonów Na^+ w kanalikach nerkowych; zwiększa w ten sposób wydalanie jonów Na^+ i wody przez te kanaliki.

Opadanie krwinek rozpoczyna się, gdy krążenie krwi ustaje, a jej krzepnięcie zostanie powstrzymane. Odczyn opadania krwinek, zwany w Polsce odczynem Biernackiego (OB), jest szeroko stosowany w medycynie praktycznej jako test diagnostyczny w wielu różnych stanach chorobowych.

W procesie opadania krwinek zasadnicze znaczenie mają: (1) skład białek osocza, (2) kształt, liczba i ładunek elektryczny krwinek czerwonych, (3) temperatura, (4) stosunek zawartości lecytyny do cholesterolu w osoczu.

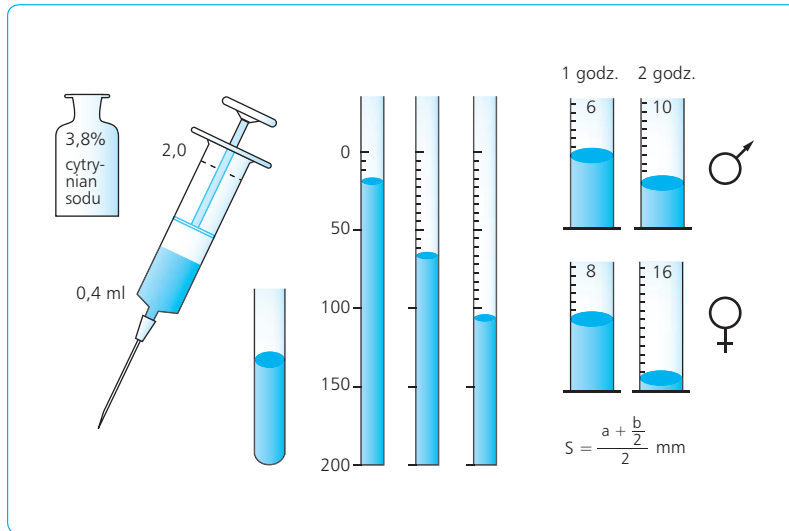
Szybkość opadania krwinek zależy głównie od stosunku albumin do globulin. Zwiększa się przy zmniejszeniu stężenia albumin i zwiększeniu stężenia alfa₂-i gamma-globulin w osoczu krwi. Ponieważ zmiany stosunku albumin do globulin zachodzą w stanach zapalnych, OB stanowi wskaźnik rozległości i nasilenia zakażeń oraz aktywności procesu zapalnego. Krwinki czerwone prawidłowej krwi mają skłonność do układania się w rulony, co ułatwia ich opadanie. Dlatego zmiana ich kształtu, zwłaszcza sferocytoza (krwinki okrągłe), zwalnia opadanie. Również zagęszczenie krwinek zwalnia ich opadanie, a rozcieńczenie przyspiesza je. Krwinki czerwone noszą na swej powierzchni ładunki ujemne, które na zasadzie jednoimienności powodują ich wzajemne odpychanie się. Zmniejszenie ładunku ujemnego krwinek przyspiesza opadanie, natomiast zwiększenie tego ładunku zwalnia ten proces. Podwyższenie temperatury i zmniejszenie stosunku zawartości lecytyny do cholesterolu hamują opadanie krwinek.

Do oznaczania OB używa się zwykle metody Westergrena, w której pobraną z żyły krew miesza się w stosunku 4:1 z 3,8% roztworem cytrynianu sodowego. Następnie umieszcza się ją w kalibrowanej rurce szklanej długości 300 mm i średnicy 2,45 mm. Rurkę zamyka się na dolnym końcu korkiem gumowym i wstawia do statywu. Szybkość opadania odczytuje się po pierwszej i po drugiej godzinie. W warunkach prawidłowych OB po pierwszej godzinie wynosi przeciętnie u mężczyzny 6 mm, a u kobiety 8 mm (ryc. 3.1).

W czasie ciąży, po obfitym posiłku, po intensywnym wysiłku fizycznym i w stanach pobudzenia emocjonalnego dochodzi do zwiększenia wartości OB. Do stanów patologicznych, w których odczyn OB znacznie wzrasta, należą: gruźlica, choroba reumatyczna, nowotwory złośliwe i ostre stany zapalne. OB jest wprawdzie testem nieswoistym, ale ma duże znaczenie praktyczne.

Oddziaływanie kwasowo-zasadowe krwi, wyrażane przez pH, utrzymuje się w bardzo wąskich granicach i wynosi 7,35–7,40. Może się ono nieznacznie i przejściowo wahać, przy czym przy pH poniżej 6,8 oraz powyżej 7,8 życie jest niemożliwe. Utrzymanie stałego pH krwi i płynów ustrojowych jest uwarunkowane wieloma układami buforowymi, a także czynnością płuc i nerek.

Inne właściwości fizyczne krwi, jak przewodzenie prądu elektrycznego i napięcie powierzchniowe, nie odgrywają istotnej roli praktycznej.



Ryc. 3.1 Metoda pomiaru opadania krwinek czerwonych zwana odczynem Biernackiego (OB). Do strzykawki pobiera się 0,4 ml 3,8% roztworu cytrynianu sodu i uzupełnia do objętości 2,0 ml badaną krew pobraną z żyły łokciowej od pacjenta. Niekrzepnącą krew wprowadza się do rurek Westergrena i odczytuje się wielkość opadania krwinek (w mm) po pierwszej (a) i po drugiej godzinie (b). Średnie opadanie krwinek (S) oblicza się według podanego wzoru. Podane wartości OB są górnymi granicami normy.

3.3

WŁAŚCIWOŚCI CHEMICZNE KRWI

Krew obwodowa jest płynną tkanką złożoną z komórkowych elementów upostaciowionych (krwinki czerwone, krwinki białe i płytki krwi) oraz osocza, w którym elementy upostaciowione są zawieszone. Zawartość krwi w organizmie człowieka wynosi ok. 70 ml/kg masy ciała co stanowi ok. 6–7%). Upostaciowione elementy komórkowe stanowią ok. 45% zawartości krwi, zaś na osocze przypada ok. 55%.

Osocze jest wewnątrznaczyniową frakcją płynu zewnątrzkomórkowego. Jego objętość odpowiada ok. 5% masy ciała, a więc np. u mężczyzny ważącego 70 kg objętość osocza wynosi 3500 ml. W skład osocza wchodzi głównie woda (91–92%) i rozpuszczone w niej substancje stałe (8–9%), wśród których można z kolei wyróżnić: (1) białka; (2) składniki nieorganiczne; (3) składniki organiczne; (4) produkty wydzielania wewnętrznego, przeciwciała i różne enzymy.

Osocze odpowiada za stałość środowiska wewnętrznego (pH, temperatura, skład chemiczny, ciśnienie osmotyczne, stabilność koloidów i zawiesiny komórek, lepkość, napięcie powierzchniowe itp.). Jest ono przenośnikiem substancji w wymianie składników tkankowych (hormony, witaminy, aminokwasy, końcowe produkty przemiany materii, woda, enzymy). Osocze różni się od płynu śródmiąższowego jedynie zawartością białka. Stężenie białka w osoczu krwi wynosi ok. 7 g% i jest ok. 4 razy większe niż w płynie śródmiąższowym tkanek, w którym kształtuje się na poziomie 1,8 g%. Stężenie niebiałkowych składników nieorganicznych i organicznych w osoczu i płynie śródmiąższowym tkanek jest bardzo podobne, gdyż substancje te z łatwością dyfundują w obu kierunkach przez śródbłonek naczyń włosowatych.

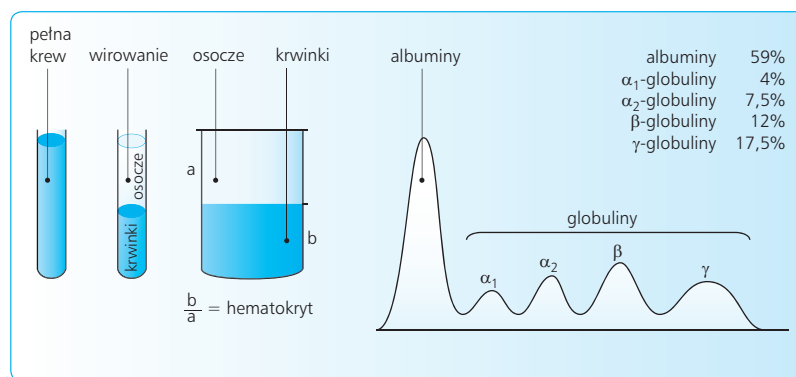
3.3.1

BIAŁKA OSOCZA

Stanowią one ilościowo główny składnik osocza. Ich stężenie wynosi ok. 7,0–7,5 g%. Dzielą się one na: albuminy (4–5 g%), globuliny (2,6–3,0 g%) i fibrynogen (0,3–0,5 g%).

Do rozdzielania białek osocza na poszczególne frakcje służy wiele metod. Najbardziej rozpowszechniona jest elektroforeza (ryc. 3.2): z użyciem albo złożonej i kosztownej aparatury Tiseliusa (elektroforeza swobodna), albo pasków bibuły (elektroforeza bibułowa). Podczas rozdziału elektroforetycznego białka wędrują z różną szybkością w polu elektrycznym, od ładunku ujemnego do dodatniego, zależnie od wielkości cząsteczki, konfiguracji i ładunku elektrycznego. Specjalny układ optyczny pozwala na bezpośredni zapis gęstości poszczególnych frakcji białek i wykreślenie krzywej, dającej obraz elektroforetyczny białek osocza. Stosując tę technikę, rozdziela się białko osocza na albuminy, fibrynogen oraz globuliny, które dalej dzielą się na alfa₁-, alfa₂-, beta₁-, beta₂- oraz gamma-globuliny. Ultrawirówka rozdziela frakcje białkowe, wykorzystując różnice ciężaru właściwego. Służy ona do określania ciężaru cząsteczkowego białek. Immunoelektroforeza wykorzystuje układy otrzymywane przez precypitację w miejscu reakcji antygen-przeciwciała.

Miejsce powstawania białek nie jest w pełni ustalane, ale przyjmuje się, że źródłem albumin, fibrynogenu i ok. 50% globulin, głównie typu alfa₁ i alfa₂, jest wątroba. Przypuszcza się, że w tym procesie uczestniczą zarówno hepatocyty, jak i komórki Browicza-Kupffera. Pozostała część globulin, a więc globuliny typu beta₁, beta₂ i gamma, powstaje w plazmocytach, limfocytach i innych komórkach układu makrofagów (dawniej: układu siateczkowo-środbłonkowego) wą-



Ryc. 3.2 Zapis densytometryczny elektroforegramu białek osocza z zaznaczeniem procentowych wartości poszczególnych frakcji białkowych.

troby, szpiku, śledziony i układu chłonnego. Prawidłowy stosunek frakcji białkowych krwi przedstawia się następująco: albuminy – 55,2%, globuliny – 38,3%, fibrynogen – 6,5%. Ilościowy stosunek albumin do globulin nazywa się współczynnikiem albuminowo-globulinowym i wynosi od 1,5:1 do 2:1.

Białka osocza spełniają różnorodne funkcje: fibrynogen jest niezbędny do krzepnięcia krwi.

Wszystkie frakcje białek osocza wywierają na śródbłonek naczyń włosowatych ciśnienie zwane onkotycznym, które wynosi ok. 25 mm Hg. Ciśnienie wywierane przez poszczególne frakcje jest odwrotnie proporcjonalne do ich stężenia w osoczu. Ze względu na stosunkowo najwyższe stężenie i najmniejszą masę cząsteczkową (20–60 kDa) albuminy biorą udział aż w ok. 80% w utrzymaniu ciśnienia onkotycznego osocza. Reszta przypada na globuliny (masa cząsteczkowa 80–200 kDa) i fibrynogen (masa cząsteczkowa 350–430 kDa). Ciśnienie onkotyczne osocza krwi warunkuje utrzymanie objętości wody w łożysku naczyniowym na stałym poziomie.

Białka biorą udział w utrzymaniu równowagi kwasowo-zasadowej krwi dzięki swoim własnościom buforowym. Wpływają one na zdolność płytek krwi do agregacji i na wytwarzanie rulonów przez krwinki czerwone.

Globuliny, zwłaszcza typu gamma, tworzą ciała odpornościowe (przeciwciała), zwane immunoglobulinami, które dzielą się na immunoglobuliny G – IgG, immunoglobuliny A – IgA, immunoglobuliny M – IgM, immunoglobuliny D – IgD i immunoglobuliny E – IgE. Stężenie IgG w osoczu jest wskaźnikiem stanu odporności i wzrasta np. po przebyciu chorób zakaźnych lub szczepieniach ochronnych.

Alfa- i beta-globuliny spełniają rolę transportera różnych, często słabo rozpuszczalnych w wodzie składników osocza. Alfa-globulina, zwana ceruloplazminą, transportuje miedź, beta-globulina, zwana transferyną – żelazo, a inne globuliny przenoszą hormony steroidowe, karoteny, cholesterol, barwniki żółciowe i inne składniki.

Do beta-globulin należą izoaglutyniny, które reagują swoiście z substancjami grupowymi zawartymi w krwinkach czerwonych, czynniki krzepnięcia krwi

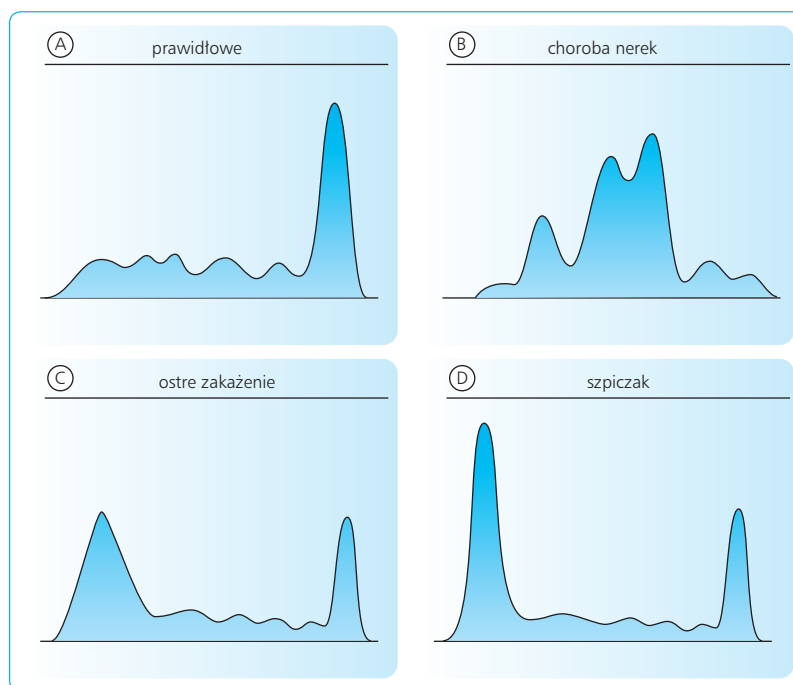
i wiele różnych enzymów krwi, takich jak proteazy, fosfataza, esteraza cholinowa i in. Niektóre globuliny służą jako substraty, z których pod wpływem odpowiednich enzymów uwalniają się substancje biologicznie czynne.

Przykładem jest angiotensyna, powstająca z angiotensynogenu (będącego alfa-globuliną pochodzenia wątrobowego) pod wpływem reniny, proteazy uwalnianej przez nerkę, lub bradykinina, powstająca z globuliny zwanej kininogenem pod działaniem kalikreiny, enzymu proteolitycznego.

Fibrynogen to białko o dużej masie cząsteczkowej (ok. 400 kDa), wytwarzane w komórkach układu makrofagów wątroby. Stanowi 300–500 mg% osocza, czyli ok. 6,5% ogólnej ilości białka w nim zawartego. Odgrywa zasadniczą rolę w procesie krzepnięcia krwi, w którym przekształca się w włóknik pod wpływem trombiny.

Białka osocza stanowią rezerwę białkową, którą organizm wykorzystuje w stanach głodu i niedoborów białkowych. Całkowita pula albumin w organizmie wynosi ok. 300 g, z czego ok. 50% znajduje się w osoczu, a pozostałe 50% w przestrzeni zewnątrznaczyniowej. Ponieważ objętość osocza jest prawie czterokrotnie mniejsza niż objętość przestrzeni zewnątrznaczyniowej (13 l), stężenie białek w osoczu wynosi odpowiednio więcej niż w płynie śródmiąższowym. Dzielne wytwarzanie i rozpad białka w organizmie sięga ok. 400 g. Wymianie podlegają tylko białka osocza. Około 10% albumin osocza jest w ciągu doby wymieniane na nowe. Średni okres półtrwania albumin wynosi ok. 20 dni, fibrynogenu – 3 dni, alfa i beta-globulin – 3–11 dni, a gamma-globuliny – 25 dni.

Zawartość białka w osoczu wykazuje niewielkie wahania w stanach fizjologicznych pod wpływem takich czynników, jak praca fizyczna, dieta, rytm dobowy itp., natomiast przesunięcia obrębie białek mogą być znaczące w stanach patologicznych; spadkowi stężenia jednych białek (np. albumin) towarzyszy wtedy wzrost stężenia innych (np. globulin). Zawartość białka w osoczu zmniejsza się po rozległych oparzeniach (z powodu utraty osocza z oparzonej powierzchni) oraz po krwotoku (w wyniku utraty białka wraz z krwią). Stężenie albumin maleje w przewlekłych chorobach wątroby –



Ryc. 3.3 Krzywe densytometryczne elektroforegramu białek osocza w stanach prawidłowych i patologicznych.

z powodu upośledzenia ich wytwarzania (np. marskość wątroby) – i w przewlekłych chorobach nerek – na skutek wzmożonej ich utraty z moczem (zapalenie nerek, zespół nerczycowy). Wzrost stężenia gamma-globulin występuje typowo w nowotworowym namnażaniu komórek plazmatycznych w szpiczaku mnogim (myeloma multiplex), w przewlekłych zapaleniach i zakażeniach, w marskości wątroby i innych chorobach (ryc. 3.3).

3.3.2

POZABIAŁKOWE SKŁADNIKI OSOCZA

Po oddzieleniu białek w osoczu można stwierdzić obecność organicznych substancji azotowych i nieazotowych oraz składników nieorganicznych. Do organicznych pozabiałkowych składników osocza należą: (1) węglowodany i produkty ich przemiany, (2) produkty przemiany białkowej, (3) produkty przemiany hemu, (4) inne produkty organiczne przemiany wewnątrzkomórkowej.

Do ciał azotowych zalicza się: mocznik (1,3–3,3 mmol/l), kwas moczowy (178–386 mmol/l), aminokwasy (30–55 mg/l), amoniak (23,6–41,3 mmol/l), kreatyninę (62–133 mmol/l). Substancje te częściowo pochodzą z pokarmów, a częściowo są końcowymi produktami metabolizmu komórkowego. Całkowita zawartość azotu pozabiałkowego w pełnej krwi wynosi 30–40 mg%.

Glukoza jest najważniejszym z monosacharydów. Występuje we krwi w fizjologicznym stężeniu 3,9–6,2 mmol/l osocza, a jej źródłem jest głównie pokarm węglowodanowy, podlegający trawieniu i wchłanianiu w jelitach. Po spożyciu pokarmu węglowodanowego stężenie glukozy we krwi podnosi się. Glukoza stanowi główny materiał energetyczny dla pracujących mięśni szkieletowych, a produktem końcowym glikolizy w warunkach beztlenowych, która towarzyszy zmęczeniu mięśniowemu w wyniku intensywnego wysiłku, jest kwas mlekowy. Stężenie kwasu mlekowego we krwi waha się w granicach 0,4–1,7 mmol/l i zależy od natężenia wysiłku mięśniowego.

Druga grupa organicznych związków pozabiałkowych obejmuje przede wszystkim aminokwasy, których wchłanianie z przewodu pokarmowego i uwalnianie do krwi zachodzi w wyniku proteolizy białek. Produkt dezaminacji aminokwasów to amoniak, którego stężenie waha się od 24 do 42 mmol/l osocza. Mocznik jest syntetyzowany w cyklu mocznikowym z krążącego we krwi amoniaku przez komórki wątrobowe, które wykazują zdolność wychwytywania amoniaku z krwi.

Produkty przemiany hemu to: (1) bilirubina, powstająca w wyniku rozpadu erytrocytów w makrofagach śledziony i wątroby, występująca w stężeniu 0,5–7 mmol/l osocza; (2) urobilinogen, produkt dalszej przemiany bilirubiny przez bakterie jelitowe.

Do innych organicznych produktów zalicza się kwas moczowy, jeden z końcowych produktów katabolizmu DNA i RNA. Kreatynina powstaje w komórkach mięśniowych z kreatyny, głównego elementu nośnika energetycznego (fosfokreatyny) w mięśniach.

Substancje tworzące azot pozabiałkowy we krwi są wydalane z moczem. W niewydolności nerek ilość azo-

tu pozabiałkowego może nawet 10-krotnie przekroczyć normę, dlatego oznaczenie azotu pozabiałkowego stanowi wskaźnik stanu czynnościowego nerek. Wzrost stężenia azotu pozabiałkowego może być także następstwem wzmożonego katabolizmu białkowego i towarzyszy nadczynności tarczycy, stanom długotrwałego głodu, krwotokom żołądkowo-jelitowym itd.

3.3.3

LIPIDY OSOCZA

Stałym składnikiem krwi są lipidy, których zawartość w osoczu wynosi od 5 do 9 g/l osocza. W okresie międzytrawiennym ok. 95% tłuszczu występuje w postaci molekuł lipoprotein, pochodzących z wchłanianych z jelit chylomikronów, złożonych głównie z triglicerydów, fosfolipidów, cholesterolu i białka. Spośród lipidów osocza na cholesterol przypada przeciętnie 3,9 mmol/l, na fosfolipidy – 3 g/l, na triglicerydy – 1,50 g/l. W skład lipidów osocza wchodzi ponadto: witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (A, D, E i K), hormony steroidowe wydzielane przez korę nadnerczy i gonady (jądra i jajniki) oraz wolne kwasy tłuszczowe. Pokarm tłuszczowy podlega trawieniu w jelitach głównie do wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*) po wcześniejszym ich rozdrobnieniu pod wpływem ruchów robaczkowych i emulgacji przez sole żółciowe w jelicie cienkim oraz strawieniu przez enzymy trzustkowe, głównie lipazę trzustkową (z udziałem mieszanych miceli złożonych z soli żółciowych, nieodzownych do dalszego transportu produktów lipolizy do powierzchni jelitowej). W komórkach enterocytów zachodzi resynteza lipidów i powstają chylomikrony, które wchłaniają się do krążenia limfatycznego jelita, a następnie przechodzą do krwi, gdzie ich stężenie może sięgać 1–2%. Chylomikrony tworzą większe drobinę niż lipoproteiny i stosunkowo szybko znikają z krwi, podlegając hydrolizie lub wchłonięciu przez komórki, głównie wątroby i tkanki tłuszczowej. Większość lipidów jest związana z białkami osocza i występuje w postaci lipoprotein.

Do lipoprotein zalicza się: (1) lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*), które zawierają duże stężenie triglicerydów i umiarkowaną ilość cholesterolu i fosfolipidów; (2) lipoproteiny o małej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*), które zawierają stosunkowo niewiele triglicerydów, ale bardzo dużo cholesterolu; (3) lipoproteiny o średniej gęstości (IDL, *intermediate density lipoproteins*); (4) lipoproteiny o dużej gęstości (HDL, *high density lipoproteins*), zawierające ok. 50% białek i niewiele lipidów.

Zasadniczą funkcją lipoprotein osocza jest transport cholesterolu, fosfolipidów, triacylogliceroli, witamin i hormonów steroidowych. Wolne kwasy tłuszczowe,

uwolnione przez enzym lipazę lipoproteinową w wyniku hydrolizy triacylogliceroli, wnikają do komórek śródbłonka naczyniowego, a następnie do krwi.

Cholesterol występuje w postaci wolnej oraz w postaci estrów z kwasami tłuszczowymi. Pozostaje on w połączeniu z alfa- i beta-globulinami, które zawierają prawie wszystkie lipoproteiny. Zawartość cholesterolu we krwi waha się od 3,5 do 6,5 mmol/l (150–200 mg%) (tab. 3.1), z czego na postać wolną przypada 30%, a zestryfikowaną pozostaje 70%.

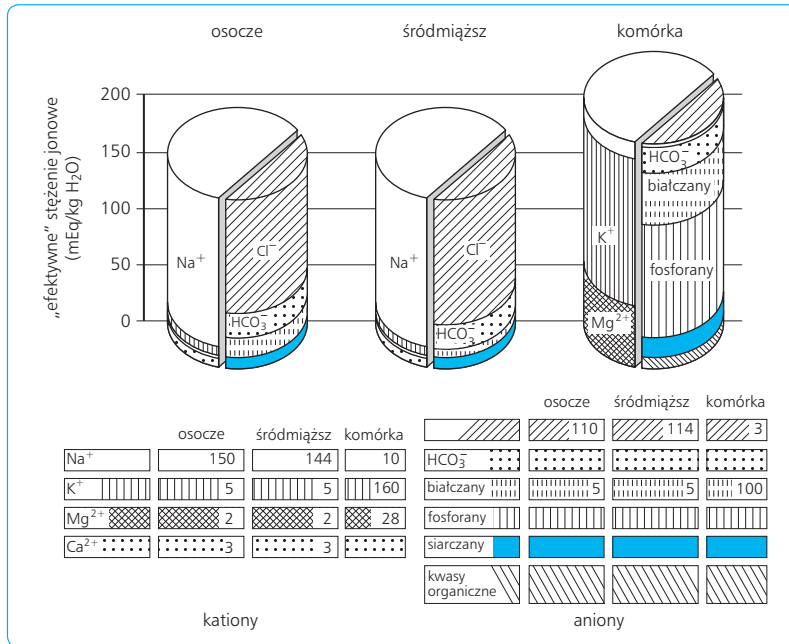
Składnik	% składu/stężenie
Woda	92% całkowitej objętości
Białka	7% całkowitej objętości
Albuminy	31–55 g/l
Globuliny	23–34 g/l
Fibrynogen	2–4 g/l
Składniki jonowe i niejonowe	
Wodorowęglany	21–27 mmol/l
Wapń	2,1–2,5 mmol/l
Chlorki	95–110 mmol/l
Magnez	0,7–1,3 mmol/l
Fosforany	0,9–2,3 mmol/l
Potas	4–5 mmol/l
Sód	135–150 mmol/l
Siarczany	83–125 mmol/l
Jony (suma)	260–280 mmol/l
Cholesterol	3,5–6,5 mmol/l
Glukoza	3,9–6,2 mmol/l
Żelazo	13–32 μmol/l
Mocznik	2,7–6,7 mmol/l
Kwas moczowy	0,18–0,42 mmol/l

Tabela 3.1 Główne składniki osocza krwi.

3.3.4

SKŁADNIKI NIEORGANICZNE

Osocze jest stosunkowo bogate w jony Na^+ i Ca^{2+} , a ubogie w jony K^+ i Mg^{2+} . Krwinki natomiast wykazują wysokie stężenie jonów K^+ i Mg^{2+} , a niskie jonów Na^+ . Biorąc pod uwagę ładunek elektryczny jonów, ich stężenie wyraża się w miliekwiwalentach (mEq). Jeden miliekwiwalent to 1/1000 ekwiwalentu; odpowiada on ilorazowi 1 milimola zjonizowanych kationów lub anionów danej substancji w objętości 1 l i wartościowości jonów (ryc. 3.4).



Ryc. 3.4 Elektrolity i składniki niejonowe płynu wewnątrzkomórkowego, płynu śródmiąszowego i osocza.

Stężenie jonów Na⁺ w osoczu jest stosunkowo duże (135–142 mmol/l) i zależy głównie od wpływu hormonów, zwłaszcza aldosteronu, oraz czynności nerek.

Wapń w osoczu (2,1–2,5 mmol/l) występuje w postaci zjonizowanej, kompleksowej i związanej z białkiem. Na zawartość jonów Ca²⁺ we krwi wpływają czynniki hormonalne (kalcytonina, parathormon, witamina D₃), a także pH krwi.

Stężenie jonów K⁺ w osoczu (4–5 mmol/l) jest stosunkowo niewielkie w porównaniu z jego stężeniem w krwinkach (92–100 mmol/l). Stężenie jonów K⁺ w osoczu zależy od zawartości tego pierwiastka w pokarmach, od czynności nerek i od wpływu mineralokortykoidów korowo-nadnerczowych.

Fosfor występuje w osoczu w niewielkim stężeniu (0,9–1,3 mmol/l), w postaci fosforu estrowego, fosforu lipidowego i fosforu kwasów nukleinowych.

3.4

OBJĘTOŚĆ KRWI I WSKAŹNIK HEMATOKRYTU

Objętość krwi człowieka można obliczyć, sumując znaną objętość osocza i znaną objętość krwinek czerwonych. Jeżeli znana jest tylko objętość krwinek czerwonych, objętość krwi można obliczyć, uwzględniając wskaźnik hematokrytu (Hct), za który przyjmuje się procent objętości krwinek w stosunku do objętości pełnej krwi. Brak metody pozwalającej na bezpośrednie oznaczenie objętości całej krwi.

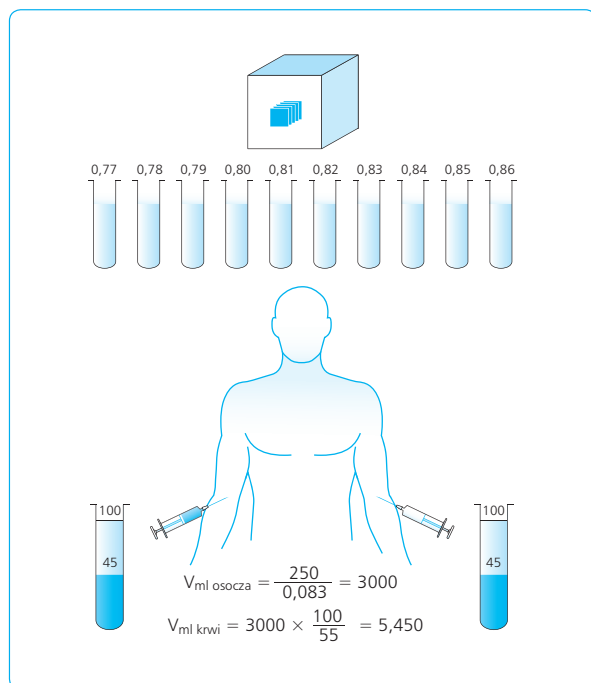
Objętość osocza i krwinek czerwonych oznacza się oddzielnie metodą tzw. rozcieńczenia substancji testowych. Wstrzykuje się w tym celu znaną ilość substancji testowej (Q) i po odczekaniu czasu niezbędnego do jej wymieszania z szukaną objętością (V) pobiera się reprezentatywną próbkę i oznacza w niej stężenie substancji testowej (C). Badaną objętość oblicza się ze wzoru:

$$V = \frac{Q}{C}$$

Objętość osocza (PV, *plasma volume*) można zmierzyć, wstrzykując dożylnie barwniki, które wiążą się z białkami osocza, zwłaszcza błękit Evansa (T-1824) lub indygokarmin, albo podając albuminę surowiczą znakowaną ¹²⁵J.

Gdyby wstrzyknięte substancje testowe rozprzestrzeniły się dokładnie tylko w układzie krążenia, na ich wymieszanie z osoczem wystarczyłby okres 5–10 min i wystarczające byłoby jednorazowe pobranie próbki do oznaczenia ich stężenia w osoczu. Niestety, opuszczają one powoli układ krążenia i dlatego trzeba pobrać co najmniej dwie próbki krwi. Z użyciem albuminy znakowanej pobiera się je po 10 i 20 min od wstrzyknięcia i stężenie z tych dwu punktów ekstrapoluje do czasu zerowego. Pozwala to na oznaczenie objętości rozprzestrzeniania, zanim jeszcze albumina zacznie opuszczać łożysko naczyń. U dorosłego mężczyzny ważącego 70 kg średnia objętość osocza wynosi 3000–3500 ml, a więc stanowi ono ok. 5% masy ciała (ryc. 3.5).

Objętość krwinek czerwonych (RCV, *red cell volume*) oznacza się, znakując erytrocyty radioaktywnym chromem ⁵¹Cr; można także użyć do tego celu radioizotopów, takich jak ³²P, ⁵⁵Fe i ⁵⁹Fe. W powszechnie używanej obecnie metodzie chromowej pobiera się od badanego 20–30 ml krwi, zabezpiecza przed krzepnię-



Ryc. 3.5 Metoda oznaczania objętości osocza (V_{osocza}) i objętości krwi (V_{krwi}) z użyciem błękitu Evansa. Barwnik wstrzykuje się dożylnie i po wymieszaniu pobiera próbkę krwi z żyły po stronie przeciwnej ciała. Stopień rozcieńczenia barwnika w osoczu pobranej krwi porównuje się ze standardem. Pozwala to na oznaczenie objętości osocza, a jeśli znany jest wskaźnik hematokrytu (Hct), można obliczyć objętość całej krwi.

ciem i miesza przez 30–40 min z dawką 15–20 μCi znakowanego chromianu sodu. Po tym okresie inkubacji ok. 90% izotopu jest związane z krwinkami, a dalsze znakowanie krwinek zostaje przerwane przez dodanie kwasu askorbinowego, redukującego chromian. Znakowaną krew z powrotem wstrzykuje się badanemu i po upływie 10 min, niezbędnych do jej wymieszania z resztą krwi, pobiera się próbkę krwi do oznaczenia stężenia ^{51}Cr . Dzieliąc wstrzykniętą dawkę ^{51}Cr przez jego stężenie w badanej próbce, oblicza się objętość krwinek, która u mężczyzny wazącego 70 kg wynosi przeciętnie 1800–2000 ml.

Całkowitą objętość krwi (BV, *blood volume*) oblicza się ze wzoru:

$$BV = PV + RCV$$

Jeżeli znana jest tylko objętość osocza (PV) lub tylko objętość krwinek (RCV) i wskaźnik hematokrytu (Hct), objętość krwi można obliczyć według wzoru:

$$\frac{RCV}{BV} = \frac{Hct}{100}$$

Stąd:

$$BV = \frac{RCV \times 100}{Hct}$$

albo:

$$BV = \frac{PV \times 100}{100 - Hct}$$

Prawidłowo średnia objętość krwi u mężczyzny o masie ciała 70 kg wynosi ok. 5000 ml, a u kobiety ok. 4500 ml. Objętość krwi zmienia się nieco w różnych stanach fizjologicznych. Zmniejsza się przy zmianie pozycji z leżącej na stojącą oraz podczas wysiłku fizycznego, z powodu zwiększonego przesączania osocza przez ściany naczyń włosowatych. Natomiast u ludzi zaadaptowanych do obniżonego ciśnienia parcjalnego tlenu w tkankach (np. na dużych wzniesieniach), po długotrwałym treningu fizycznym, a także u kobiet w ciąży dochodzi do wzrostu objętości krwi. U dzieci objętość krwi najlepiej wyrazić w stosunku do ciężaru ciała, przy czym przeciętna objętość krwi u noworodka wynosi ok. 0,3 l, w pierwszym roku życia – 0,6 l, a w szóstym roku życia – 1,6 l. U dorosłych objętość krwi (BV) można obliczyć, znając wysokość i masę ze wzoru:

$$BV = 0,3669 H^3 + 0,03219 W + 0,6041$$

(mężczyźni)

$$BV = 0,3561 H^3 + 0,03308 W + 0,1833$$

(kobiety)

gdzie: BV wyraża się w litrach, H – wysokość (m), W – masa ciała (kg).

Stosując metodę uproszczoną, objętość krwi można obliczyć, znając tylko masę ciała. Przyjmuje się, że prawidłowo na 1 kg masy ciała przypada ok. 70 ml krwi, a więc objętość krwi stanowi przeciętnie 1/13–1/16 masy ciała (6–7%).

Zagadnienia kliniczne

W stanach patologicznych, takich jak niedokrwistość, odwodnienie, choroby serca, wątroby, nerek itd., może dojść do znacznych zmian objętości krwi. Szczególnie duże zmiany obserwuje się po znacznej utracie krwi w krótkim czasie. Natomiast niewielkie krwawienia utrzymujące się przez okres kilku miesięcy (np. krwawiące żylaki odbytu, krwotok z wrzodu trawiennego, obfite miesiączkowanie, nowotwory itd.) nie wpływają na objętość krwi, ale prowadzą do niedokrwistości. U zdrowych ludzi nagła utrata dość znacznej objętości krwi (np. ok. 17% objętości krwi w ciągu 35 min) nie powoduje jeszcze wyraźniejszych zmian w ciśnieniu tętniczym krwi, częstości skurczów serca czy jego objętości wyrzutowej. Równocześnie jednak dochodzi do zmniejszenia objętości krwi w krążeniu trzewiowym i do aktywnego skurczu naczyń żylnych, prowadzącego do przesunięcia części

krwi do krążenia dużego. Większa utrata krwi (ponad 20% jej całkowitej objętości) wywołuje uchwytne zmiany w czynnościach układu krążenia.

W okresie bezpośrednio następującym po nawet znacznej utracie krwi stężenie hemoglobiny i białek osocza utrzymują się w granicach prawidłowych. Dopiero po upływie 2–3 godz. obserwuje się spadek stężenia hemoglobiny i białek na skutek przechodzenia niskobiałkowego płynu z tkanek do naczyń włosowatych, w których obniża się ciśnienie filtracyjne z powodu skurczu tętniczek. Dzięki temu procesowi objętość krwi wraca do wartości prawidłowych mniej więcej w ciągu doby. Stężenie białka osocznego wyrównuje się po 2–4 dniach; powrót stężenia hemoglobiny do normy wymaga dłuższego czasu, niezbędnego do uzupełnienia utraconych krwinek czerwonych przez ich wzmożone wytwarzanie w szpiku kostnym. Czas ten zależy od stopnia utraty krwi. Po utracie ok. 200 ml krwi potrzeba ok. 20 dni na pełną regenerację krwi.

3.4.1

WSKAŹNIK HEMATOKRYTU (Hct)

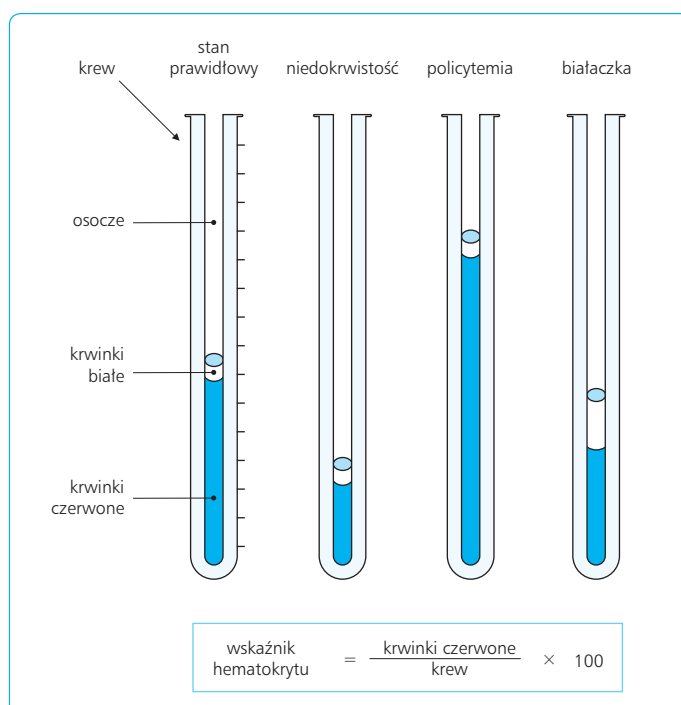
Do celów klinicznych potrzebne jest określenie stosunku objętości elementów upostaciowionych do objętości pełnej krwi, bez uciekania się do złożonych pomiarów całkowitej objętości tych składników. Pomocne jest tu oznaczenie Hct, które polega na wirowaniu krwi pełnej wraz ze środkiem przeciwzakrzepowym w specjalnym przyrządzie, zwanym hematokrytem (ryc. 3.6). Istotne jest tutaj, aby eryocyty zajęły możliwie jak najmniej-

szą objętość, a ilość osocza uwięzionego między nimi nie przekraczała 1%. Objętość krwinek w pobranej porcji krwi odczytuje się wprost na skali kalibrowanej rurki hematokrytu. Uzyskana w ten sposób wartość to szukany wskaźnik Hct; wynosi on u zdrowego mężczyzny ok. 42, a u kobiety ok. 38. Zmierzony w ten sposób Hct nie odpowiada ściśle udziałowi objętości krwinek w objętości krwi, gdyż nawet po dokładnym odwirowaniu krwi jeszcze ok. 3–8% osocza pozostaje między krwinkami.

Dlatego prawdziwy wskaźnik hematokrytu (H) stanowi ok. 96% Hct uzyskanego na podstawie pomiaru. Prawidłowa wartość H wynosi 40 u mężczyzn i 36 u kobiet. Do pomiarów Hct używa się krwi żyłnej, ale należy pamiętać, że jego wartość jest tu nieco wyższa niż we krwi w małych naczyniach, do których zalicza się naczynia oporowe – tętniczki oraz naczynia wymiany odżywczej, takie jak naczynia włosowate (kapilary) i małe żyłki. Pozostaje to w związku ze strumieniowym przepływem krwi oraz z tym, że w świetle naczynia prąd krwinek jest silniejszy niż na obwodzie, ponieważ w bezpośrednim kontakcie ze ścianą naczyń znajduje się jedynie cienka warstwa osocza, całkowicie pozbawiona krwinek. W małych naczyniach krwionośnych bezkrwinkowa warstwa przyścienna osocza wyraźnie przeważa nad osiowym prądem krwinek i dlatego Hct krwi jest tu odpowiednio niższe niż w dużych naczyniach żylnych i tętnicznych.

Średni wskaźnik hematokrytu, uwzględniający zarówno duże, jak i małe naczynia krwionośne, nosi nazwę wskaźnika hematokrytu ciała (Ho) i stanowi ok. 91% Hct dużych naczyń:

$$H_o = 0,91 H = 0,87 Hct.$$



Ryc. 3.6 Metoda oznaczania wskaźnika hematokrytu (Hct) i jego wartości w stanie prawidłowym i w różnych chorobach krwi.

Zagadnienia kliniczne

Wartość wskaźnika hematokrytu zmienia się w różnych stanach fizjologicznych, takich jak wysiłek fizyczny czy pobudzenie emocjonalne, oraz w niektórych stanach patologicznych. Zmniejsza się zwłaszcza w niedokrwistości, w ciąży, w przewodnieniu ustroju, a także w chorobach serca, wątroby, nerek itd. W ciężkiej postaci niedokrwistości jego wartość może się obniżyć nawet do 10, gdy liczba krwinek czerwonych wystarcza zaledwie do podtrzymania życia. Zwiększenie hematokrytu stwierdza się przy nadmiernym wytwarzaniu krwinek, czyli w nadkrwistości (polycythaemia vera), a także we wstrząsie z odwodnienia organizmu, które prowadzi do zagęszczenia krwi (wartość hematokrytu sięga nawet 80). W tym ostatnim przypadku wzrasta znacząco lepkość krwi, co utrudnia jej przepływ i usposabia do powstawania zakrzepów.

3.5

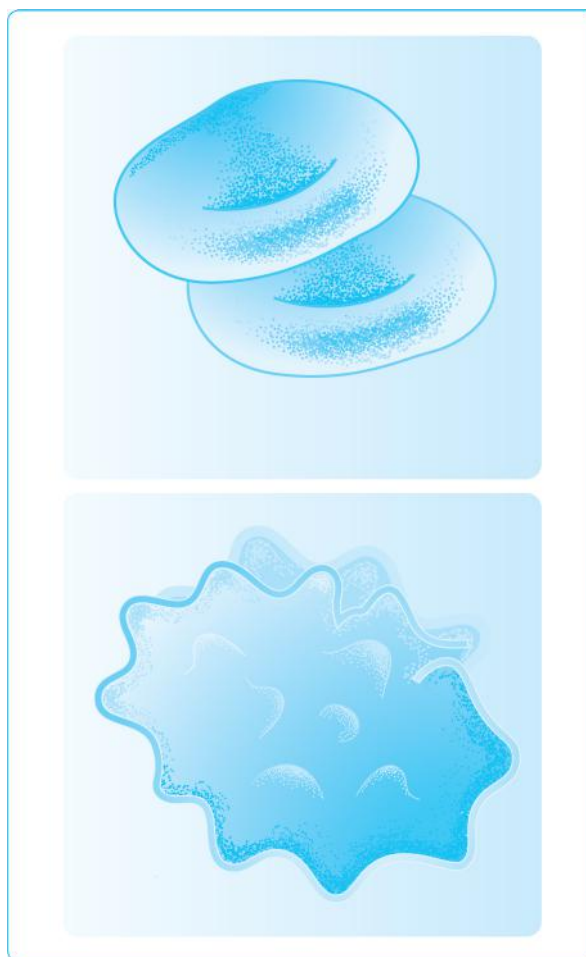
KRWINKI CZERWONE

3.5.1

WIELKOŚĆ, KSZTAŁT, BUDOWA, METABOLIZM I LICZBA KRWINEK CZERWONYCH

Krwinki czerwone (erytrocyty) to bezjądrzaste komórki, spłaszczone na podobieństwo dysku i obustronnie wklęsłe w środku. Średnica ich waha się w granicach 6,9–9 μm (przeciętnie ma wartość 7,5 μm), zaś grubość na obwodzie wynosi ok. 2,0 μm , a w środku 1 μm (ryc. 3.7). Krwinki prawidłowej wielkości i kształtu noszą nazwę normocytów, krwinki większe od prawidłowych to makrocyty, a mniejsze od prawidłowych – mikrocyty.

Powierzchnia krwinki czerwonej wynosi przeciętnie 120 μm^2 , ale może podlegać niewielkim zmianom, zwłaszcza w czasie przechodzenia krwinki przez naczynia włosowate. Wtedy bowiem krwinki wydłużają się, co prowadzi do zwiększenia powierzchni ich zetknięcia ze ścianą naczynia włosowatego i usprawnienia wymiany gazowej. Bezpośrednio po przejściu przez naczynie włosowate krwinki z powrotem przyjmują typowy kształt soczewki dwuwklęsłej. Krwinki czerwone w niekrzepnącej krwi wynaczynionej układają się w charakterystyczne rulony, co ściśle wiąże się z ich kształtem w postaci dwuwklęsłej soczewki. Zjawisko to nie zachodzi w krwi krążącej i nie występuje przy zmianie kształtu, np. z postaci zwykłej na kulistą. Tę ostatnią obser-



Ryc. 3.7 Prawidłowy wygląd mikroskopowy krwinki czerwonej i jej charakterystyczny kształt obserwowany w skaningowym mikroskopie elektronowym (powiększenie $\times 11\ 000$). W warunkach normalnych erytrocyt przypomina kształtem dwuwklęsłą soczewkę, a po zanurzeniu krwinki w roztworze hipertonicznym erytrocyt przybiera kształt morwowaty.

wuje się typowo po umieszczeniu krwinek w roztworze hipotonicznym, a więc poniżej 300 mOsm/l. Wzrost objętości krwinek, jaki następuje pod wpływem obniżonego ciśnienia osmotycznego, może doprowadzić do ich uszkodzenia na skutek pęknięcia otoczek. Pierwsze krwinki zaczynają pękać już po zanurzeniu w 0,48% roztworze NaCl (minimalna oporność), a w 0,33% roztworze NaCl hemoliza jest niemal całkowita i utrzymują się tylko pojedyncze krwinki o pomarszczonej powierzchni (maksymalna oporność) (zob. ryc. 3.7). Jak wspomniano, prawidłowa krwinka otoczona jest od zewnątrz błoną komórkową, wykazującą dużą plastyczność i elastyczność – wszelkie jej odkształcenia, np. w czasie przeciskania się przez naczynia włosowate lub pod wpływem zmian ciśnienia osmotycznego, ciśnienia hydrostatycznego czy pH środowiska, nie powodują uszkodzenia jej struktury. Odkształcenia te są przej-

ściowe, uczestniczy w nich tlenek azotu (NO), a po zniknięciu stresu fizycznego krwinka szybko przyjmuje z powrotem postać dwuwklęsłej soczewki.

Otoczka krwinek, podobnie jak wszystkie inne błony komórkowe, ma strukturę płynnej mozaiki. Jest ona utworzona z dwucząsteczkowej warstwy fosfolipidowej z grupami polarnymi skierowanymi na zewnątrz błony i grupami apolarnymi skierowanymi do wewnątrz błony oraz z molekuł białkowych, ułożonych asymetrycznie, z grupami apolarnymi zwróconymi w kierunku wnętrza warstwy fosfolipidowej i bardziej spolaryzowanymi na zewnątrz błony niż do wnętrza krwinki. Niektóre białka integralne błony, stabilizujące i regulujące kształt erythrocytu (noszą one nazwę spektryn) mogą wykazywać własności kurczliwe, podobnie jak aktomiozyny. Inne, przechodzące przez całą grubość błony, tworzą porowatości lub kanały przepuszczające selektywnie niektóre jony, cząsteczki wody i inne substancje drobnocząsteczkowe. Błona komórkowa krwinki zawiera osobne kanały dla kationów (Na^+ i K^+) oraz anionów (HCO_3^- i Cl^-). Kanały kationowe są słabo przepuszczalne i dlatego utrzymuje się wysokie stężenie jonów K^+ wewnątrz krwinki i wysokie stężenie jonów Na^+ na zewnątrz, natomiast kanały anionowe są dobrze przepuszczalne, co zapewnia szybką wymianę jonów HCO_3^- i Cl^- oraz warunkuje szybki transport jonów HCO_3^- przez błonę komórkową krwinki.

Na zewnętrznej powierzchni błony krwinki czerwonej znajdują się liczne białka peryferyczne i glikoproteiny, pełniące funkcje różnych receptorów komórki, oraz antygeny grupowe krwi (A, B, M, N). Dzięki aktywności metabolicznej błony zewnętrzna powierzchnia jest nośnikiem ujemnego ładunku elektrycznego, zapewniającego wzajemne odpychanie się krwinek. Błona zawiera także liczne enzymy, które warunkują jej pewną aktywność metaboliczną – są to np. ATP-aza, acetylocholinesteraza, anhidraza węglanowa, dehydrogenazy, peptydazy, fosfatazy, reduktazy glutationu i methemoglobiny.

Powyższe własności strukturalne i metaboliczne sprawiają, że błona erythrocytu wykazuje nie tylko sprężystość, elastyczność i podatność na ucisk, ale także selektywną przepuszczalność. Jest ona dobrze przepuszczalna dla substancji rozpuszczalnych w tłuszczach (CO_2 , O_2), dla wody i dla niektórych elektrolitów (np. jony K^+ , HCO_3^- i Cl^-), a słabo przepuszczalna dla jonów Na^+ i nieprzepuszczalna dla białek (np. hemoglobiny).

Wnętrze krwinek wypełnia gęsta, lepka, żelowata masa, złożona w 30% z białka hemoglobiny (Hb), która wypełnia oczka zrębu siatkowatego o gąbczastej konsystencji, zbudowanego z białek i lipidów. Zrąb ten stanowi zaledwie 0,5% ciężaru krwinki w stanie świeżym, resztę zajmuje głównie Hb.

Niektóre krwinki już w stanach fizjologicznych odbiegają od normy swoim kształtem, wyglądem i zawartością. Wcześniej i młodsze postacie, które dopiero co opuściły szpik kostny, mogą zawierać resztki częściowo zanikającej siateczki zasadochłonnej (substantia reticulofilamentosa), zawierającej RNA. Są to tzw.

retikulocyty, stanowiące nie więcej niż 1% (przeciętnie 0,8%) ogólnej liczby krwinek czerwonych. Liczba retikulocytów we krwi stanowi właściwy wskaźnik aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na różne bodźce, takie jak hipoksja z powodu ostrego krwotoku lub przewlekłej hemolizy lub też swoiste leczenie, np. żelazem lub witaminą B₁₂. Siateczka RNA zapewnia retikulocytom zdolność syntezy białka, zwłaszcza Hb. Retikulocyt w miarę dojrzewania traci stopniowo siateczkę, zatrzymując na krótko jeszcze rybosomalne RNA, które ostatecznie znika, gdy w wyniku postępującej hemoglobinizacji dochodzi do kwasochłonności krwinki. Niezwykłe zmiany wielkości (anizocytoza) i kształtu (poikilocytoza) spotyka się w różnych chorobach krwi przebiegających z niedokrwistością, np. w niedokrwistości hemolitycznej i megaloblastycznej, talasemii, białaczkach, toksemii.

Zmiany wielkości, kształtu i zawartości hemoglobiny mogą wpływać na różne wskaźniki krwinek, takie jak średnia objętość erythrocytu (MCV, *medium cell volume*), średnia zawartość hemoglobiny (MCH, *medium content of hemoglobin*) i średnie stężenie krwinek hemoglobiny (MCHC, *medium cell hemoglobin concentration*).

MCV przedstawia średnią objętość erythrocytu, wyrażoną w mm^3 . Oznacza się ją, dzieląc objętość krwinek (w ml/l krwi) przez liczbę krwinek (w mln) wg wzoru:

$$\text{MCV} = \frac{V \text{ krwinek (ml/l)}}{\text{liczba erythrocytów (mln/mm}^3\text{)}}$$

lub

$$\text{MCV} = \frac{\text{Hct} \times 10}{\text{liczba erythrocytów (mln/mm}^3\text{)}}$$

Prawidłowa objętość krwinek waha się od 75 do 95 mm^3 . Wartości poniżej 75 mm^3 wskazują na zmniejszenie objętości krwinek, czyli mikrocytozę, a powyżej 95 mm^3 na jej zwiększenie, czyli makrocytozę. Mikrocytoza jest częstym objawem niedokrwistości na tle niedoborów żelaza, zaś makrocytoza może towarzyszyć pewnym niedoborom żywieniowym, np. niedoborowi witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego.

MCH określa przeciętną ilość hemoglobiny w każdej krwince (najczęściej wyrażaną w pikogramach – pg), która wynosi średnio 24–34 pg. Można ją obliczyć ze wzoru:

$$\text{MCH} = \frac{\text{Hb} \times 10}{\text{liczba erythrocytów (mln/mm}^3\text{)}}$$

Niskie wartości MCH oznaczają mikrocytozę i wynikają z obniżonej lub upośledzonej syntezy hemoglobiny, występującej np. w niedokrwistościach niedobarwliwych, niedoborach żelaza, talasemii i niektórych chorobach przewlekłych, np. reumatycznych. MCHC to średnie stężenie hemoglobiny, bez względu na obję-

tość krwinki. Wartości poniżej 31% oznaczają niedobarwność krwinek.

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hb} \times 10}{\text{Hct}}$$

Jest ono znacznie większe niż stężenie możliwe do uzyskania w zwykłym roztworze wodnym hemoglobiny.

Liczba krwinek czerwonych wynosi 5 400 000/mm³ u mężczyzny i 4 600 000/mm³ u kobiety. Wykazuje ona nieznaczne wahania dobowe, osiągając najniższą wartość w czasie snu, a najwyższą w czasie pełnej aktywności fizycznej w dzień. Liczba krwinek czerwonych zmienia się też z wiekiem; jest najwyższa u noworodków i w okresie niemowlęctwa, potem stopniowo się obniża, przekraczając w późnym wieku dolną granicę normy.

Przyjmując, że objętość krwi wynosi 5 l, można obliczyć, że w całym organizmie krąży ok. $2,5 \times 10^{13}$ krwinek. Ponieważ średni czas przeżycia krwinek wynosi ok. 120 dni, jest oczywiste, że codziennie ubywa 1/120 ogólnej ich liczby, czyli $2,08 \times 10^{11}$. W przeliczeniu na sekundę stanowi to $2,4 \times 10^6$, czyli 2 400 000 krwinek.

3.5.2

METABOLIZM KRWINEK CZERWONYCH

Krwinki czerwone nie zawierają niektórych organelli komórkowych, takich jak jądro, mitochondria, siateczka endoplazmatyczna, rybosomy itd. Z tego powodu nie mogą się dzielić, nie mogą też resyntetyzować ważnych białek strukturalnych ani enzymatycznych. Nie posiadają układu cytochromów i nie mogą być włączane do procesów fosforylacji oksydacyjnej ani wykazywać pełnej aktywności cyklu Krebsa. Ogranicza to w znacznym stopniu zdolność do wytwarzania wysokoenergetycznych substancji, które w erytrocytach powstają głównie z rozkładu beztlenowego glukozy i pentozy. Powstałe z glikolizy beztlenowej (90%) i cyklu pentozofosforanowego (10%) cząsteczki adenylotrójfosforanu (ATP) dostarczają energii niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania erytrocytów, a szczególnie do:

- Utrzymywania kształtu komórki i zdolności do odkształcenia. Pozbawienie erytrocytów źródła energii prowadzi do usztywnienia błony i kształtu kulistego, co oznacza ich zatrzymywanie w zatokach śledziony i wątroby oraz wybiórcze usuwanie przez istniejące tam makrofagi.
- Kontroli stężenia śródkomórkowego kationów. Wysokie stężenie jonów K⁺ i niskie stężenie jonów Na⁺ wewnątrz erytrocytów jest wynikiem równowagi pomiędzy bierną dyfuzją tych jonów, zgodnie

z ich gradientami stężeń, a aktywną pompą Na⁺-K⁺ znajdującą się w błonie i usuwającą z wnętrza wnikać tam jony Na⁺ oraz wprowadzającą z zewnątrz na ich miejsce jony K⁺. Działanie pompy opiera się na enzymie (ATP-aza), którego zahamowanie (pod wpływem ouabainy – glikozydu nasercowego) albo brak prowadzi do wnikania jonów Na⁺ do erytrocytu, a w konsekwencji do jego obrzęku i ostatecznie nawet rozerwania krwinkowej błony komórkowej (hemoliza).

- Zachowania żelaza hemu w postaci dwuwartościowej (Fe²⁺). Utlenianie żelaza hemu do trójwartościowego (Fe³⁺) zamienia Hb na methemoglobinę (metHb), która traci właściwości transportowania tlenu. MetHb, powstająca w niewielkich ilościach, jest *in vivo* skutecznie redukowana dzięki obecności w krwinkach wspomnianej reduktazy metHb, czerpiącej energię z procesu przemiany zredukowanego nukleotydu dwufosfopirydonowego (NADH). NADH tworzy się w przebiegu glikolizy.
- Zabezpieczanie białek przed denaturacją oksydacyjną. Zarówno białka enzymatyczne, jak i strukturalne mogą ulec utlenieniu, tracąc drugo- i trzeciorzędową strukturę cząsteczkową oraz swoje podstawowe funkcje. Procesowi temu częściowo zapobiega obecny w erytrocytach glutation (GSH), służący jako czynnik redukujący. Krwinki same wytwarzają GSH z poszczególnych komponentów. Ponieważ efekty utleniające pewnych leków, metabolitów i samego tlenu cząsteczkowego są neutralizowane głównie dzięki aktywności cyklu pentozofosforanowego, defekty enzymatyczne tego cyklu mogą prowadzić do zwiększonej podatności krwinek na utlenienie. Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD) – jednego z pierwszych enzymów tego cyklu – stanowi klasyczny przykład wrodzonego defektu w metabolizmie erytrocytów, który jest uwarunkowany genetycznie i prowadzi do okresowych epizodów ostrej hemolizy z następującą żółtaczką, hemoglobinurią i retikulocytozą. Epizody te mogą być wywoływane zakażeniami bakteryjnymi lub niektórymi lekami.

Krwinki czerwone wytwarzają niewielką ilość nadtlenu wodoru (H₂O₂), który zostaje szybko zużyty przez oksydazę glutationową (do utlenienia zredukowanego glutationu) lub przez katalazę – enzym, który rozkłada H₂O₂ do H₂O i O₂. Nadmiar H₂O₂, obserwowany np. w krwinkach z niedoborem G-6-PD, prowadzi do utlenienia Hb do metHb oraz do uszkodzeń otoczki krwinek i hemolizy. Podobne zjawisko może zachodzić pod wpływem wielu różnych czynników fizycznych, chemicznych i biologicznych.

W czasie starzenia się krwinek czerwonych następuje stopniowe zmniejszenie aktywności enzymów glikolizy i metabolizmu nukleotydowego, obniża się wytwarzanie ATP, a białka komórkowe (w tym także Hb) stają się bardziej podatne na uszkodzenia oksydacyjne. Błona komórkowa staje się sztywna i łamliwa, co sprzyja frag-

mentaryzacji, prowadząc do zmiany kształtu krwinki na bardziej kulisty i ostatecznie do hemolizy, czyli do rozpadu krwinki oraz wydobywania się z niej Hb.

Te zmiany starcze prowadzą w ponad 90% krwinek do ich zatrzymywania się w zatokach śledziony i wątroby oraz wybiórczego ich usuwania z naczyń przez makrofagi (w śledzionie) i komórki Browicza-Kupffera (w wątrobie). Pozostałe krwinki ulegają spontanicznej hemolizie wewnątrz naczyń bez udziału komórek żernych.

3.6

ERYTROPOEZA

3.6.1

NARZĄDY KRWIOTWÓRCZE

We wczesnych tygodniach życia płodowego narządem krwiotwórczym są komórki mezenchymalne woreczka żółtkowego; w połowie życia płodowego funkcję tę przejmują odpowiednie komórki wątroby, śledziony i węzłów chłonnych. Tkanki krwiotwórcze, wytwarzające elementy morfotyczne krwi, dzielą się na pierwotne (czyli ośrodkowe tkanki hemopoetyczne, do których zalicza się szpik kostny czerwony i grasiec) oraz wtórne (czyli obwodowe tkanki hemopoetyczne, obejmujące węzły chłonne, grudki chłonne w błonach śluzowych i śledzionę). Czynności krwiotwórcze szpiku rozpoczynają się w 4–5 miesiącu życia płodowego. Pod koniec życia płodowego i po urodzeniu krwinki są wytwarzane niemal wyłącznie w szpiku kostnym. W procesie zwanym hematopoezą powstają tu krwinki czerwone (erytropoeza), krwinki białe (leukopoeza) i płytki krwi (trombocytopenoeza). Wyłącznie w szpiku kostnym tworzą się krwinki czerwone, granulocyty i płytki krwi, natomiast takie krwinki białe, jak limfocyty i monocyty, powstają zarówno w szpiku, jak i poza nim, tzn. w obwodowych narządach układu chłonnego (śledziony, węzły chłonne, grudki limfatyczne) i w układzie makrofagów (układ siateczkowo-śródbłonkowy).

3.6.2

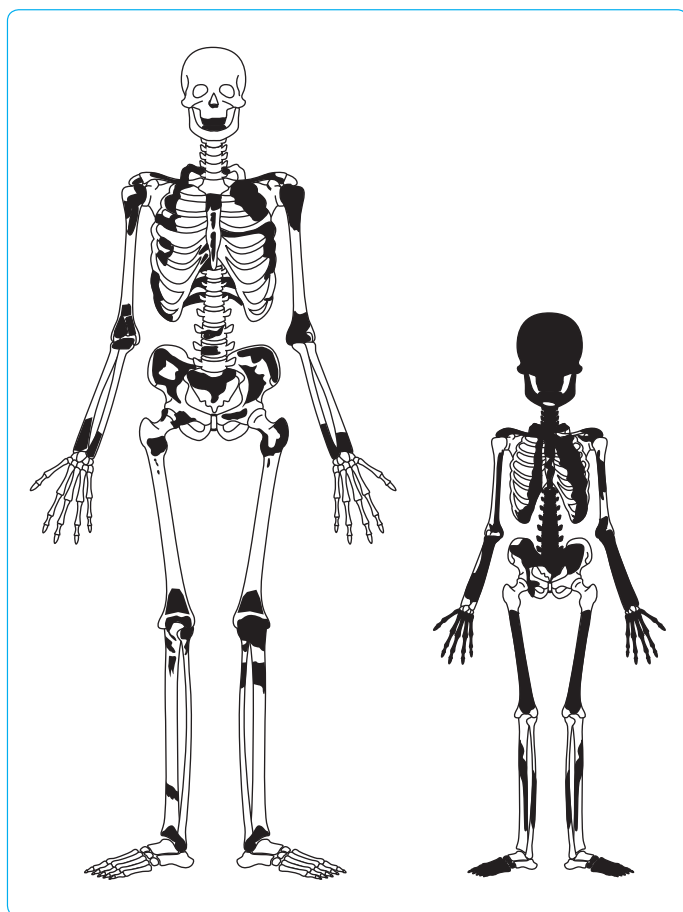
SZPIK KOSTNY

Szpik kostny czerwony jest zasadniczym narządem krwiotwórczym w życiu pozapłodowym. Szpik kostny stanowi ok. 5% masy ciała (ok. 3 kg), przy czym

ok. 2,5% masy ciała przypada na szpik czerwony, w którym powstają elementy morfotyczne krwi. Jest on rozmieszczony w istocie gąbczastej kości; składa się z siateczki włókien wytworzonych przez histocyty i komórki czynnej mezenchymy o własnościach żernych. Wypełnia on istotę gąbczastą kości płaskich (mostek, żebra, kości biodrowe), trzon kręgow oraz jamy szpikowe w sąsiedztwie nasad kości długich. Początkowo miejscem hemopoezy jest szpik wszystkich kości, ale stopniowo w trzonach kości długich następuje przemiana szpiku w tkankę tłuszczową i przechodzenie w postać nieczynną, tzw. szpik żółty. W okresie wzmożonej czynności szpik kostny czerwony zwiększa swoją masę, zajmując miejsce szpiku kostnego żółtego. Okres szpikowy hematopoezy rozpoczyna się w drugiej połowie życia płodowego (od ok. 20 tyg.). Na początku życia zarodkowego (2–6 tydz.) ze ściany pęcherzyka żółtkowego powstają wysepki krwiotwórcze (tzw. okres mezoblastyczny hematopoezy). Od pierwszego do piątego miesiąca życia płodowego głównym miejscem hematopoezy jest wątroba, w mniejszym stopniu także śledziona (okres wątrobowo-śledzionowy hematopoezy). Bezpośrednio przed porodem zanika hematopoeza wątrobowo-śledzionowa; wytwarzanie krwinek czerwonych w zdecydowanej większości przejmuje szpik (ryc. 3.8).

Po 20 r.ż. hematopoeza odbywa się wyłącznie w szpiku czerwonym kości krótkich, płaskich, zwłaszcza czaszki, kręgosłupa, mostka, żeber, miednicy oraz nasad kości długich, chociaż zawartość komórek krwiotwórczych w szpiku kości długich, np. goleniowej i udowej, z wiekiem zanika (ryc. 3.9). W późniejszych okresach życia powoli zmniejsza się wydolność krwiotwórcza szpiku, co staje się przyczyną niedokrwistości wieku starczego. W stanach patologicznych może nastąpić rozrost tkanki krwiotwórczej przez przemianę szpiku żółtego w czerwony, a nawet przez wznowienie hematopoezy w ogniskach pozaszpikowych (wątroba, śledziona).

Szpik kostny czerwony charakteryzuje się ogromną dynamiką i największą zdolnością do rozmnażania się komórek. Spośród komórek jądrzastych szpiku ok. 20% przypada na komórki erytroblastyczne, a reszta na komórki innych układów. W szpiku, poza komórkami hematopoetycznymi o różnym stopniu zróżnicowania, występują w niewielkiej liczbie adipocyty, komórki zrębu, komórki tworzące ściany zatok szpikowych, czyli komórki śródbłonka i przydanki, oraz komórki bariery. Komórki stanowiące zrąb szpiku kostnego zalicza się do komórek siateczki, pełniących głównie rolę podporową i tworzących sieć, na której zawieszono jest utkanie tkanki szpikowej. Ponadto w tych komórkach, odznaczających się właściwościami żernymi, dochodzi do pochłaniania jąder komórkowych wydalanych przez dojrzewające erytroblasty. Komórki zrębu wydzielają czynniki wzrostowe, leukotrieny, cytokiny, prostaglandyny i inne przekaźniki chemiczne. Większość czynników wzrostowych, niezbędnych do prawidłowego wzrostu krwinek, ulega adsorpcji na błonie komór-



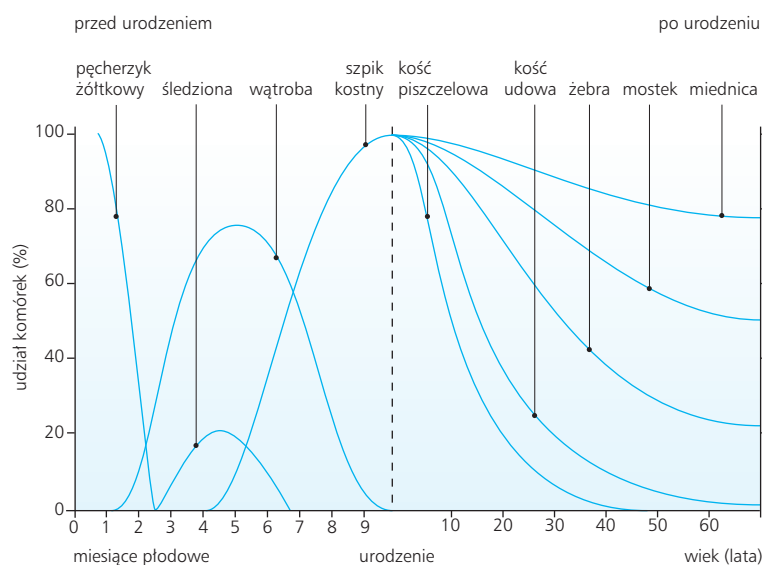
Ryc. 3.8 Lokalizacja czynnego hematopoetycznie szpiku kostnego u młodego i dorosłego człowieka. Pomimo różnicy wieku osobniczego ilości szpiku są zbliżone.

kowej tych komórek, przez co zwiększa się ich stężenie w czasie wzmożonej czynności szpiku.

Komórki bariery (*barrier cells*) pełnią rolę ochronną względem komórek hematopoetycznych, mają zdolność do kurczenia się, a łącząc się z sobą, otaczają komórki hematopoetyczne, chroniąc je przed działaniem czynników niepożądanych. Komórki bariery wpływają również na przepływ krwi w różnych miejscach jam szpikowych.

Zgodnie z teorią unitarystyczną wszystkie elementy morfotyczne krwi, a więc komórki krwi serii szpikowej – mieloidalnej (erytrocyty, granulocyty, monocyty i płytki krwi) i limfoidalnej (limfocyty, plazmocyty), wywodzą się ze wspólnych komórek macierzystych szpiku, będących wieloczynnościowymi komórkami hematopoetycznymi pnia. Powstają one z mezenchymalnych komórek siateczki (hemihistioblasty) szpiku kostnego. Komórki macierzyste wieloczynnościowe stanowią 0,5–1% wszystkich komórek szpiku i są trudno rozpoznawalne za pomocą kryteriów morfologicznych.

Z hematopoetycznej komórki wieloczynnościowej pnia powstają następnie: (1) tzw. komórki macierzyste nieukierunkowane (CFU-GEMM, *colony-forming unit – granulocytel erythrocytel monocytel megakaryocyte*); (2) komórki macierzyste limfoidalne (*lymphoid progenitor*). W procesie tym uczestniczą różne czynniki wzrostowe, w tym głównie czynnik wzrostowy granulocytów (CSF-G, *granulocyte colony stimulating factor*) oraz sześć interleukin (IL-1, IL-6, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12).



Ryc. 3.9 Dynamika odnowy krwi w szpiku różnych kości w zależności od wieku.

Komórki macierzyste nieukierunkowane (CFU-GEMM) przekształcają się w: (1) komórki ukierunkowane linii erytrocytów, czyli komórki tworzące kolonie rozsadzające erytroidalne (BFU-E, *burst forming unit – erythroid*); (2) komórki ukierunkowane granulocytów i makrofagów (CFU-GM, *colony-forming unit – granulocyte/macrophage*); (3) komórki macierzyste linii eozynofików (CFU-Eo, *colony-forming unit – eosinophils*); (4) komórki macierzyste linii bazofilów (CFU-Baso, *colony-forming unit – basophils*); (5) komórki ukierunkowane linii megakariocytów, czyli komórki tworzące kolonie rozsadzające megakariocytarne (BFU-MK, *burst-forming unit – megakaryocytes*) i następnie komórki macierzyste megakariocytów ukierunkowane (CFU-MK, *colony-forming unit – megakaryocytes*).

Wspólne dla przyszłych dojrzałych granulocytów i monocytów komórki ukierunkowanych granulocytów i monocytów (CFU-GM) przekształcają się w komórki macierzyste linii neutrofilów (CFU-G) i komórki macierzyste linii makrofagów (komórki CFU-M).

Wszystkie komórki hematopoetyczne szpiku kostnego należą do jednej z trzech grup: (1) puli komórek pnia (*stem-cells pool*); (2) puli komórek dzielących się (*proliferative pool*); (3) puli komórek dojrzewających i rezerwy szpikowej (*maturation and reserve pool*).

3.6.3

ETAPY ERYTROPOEZY

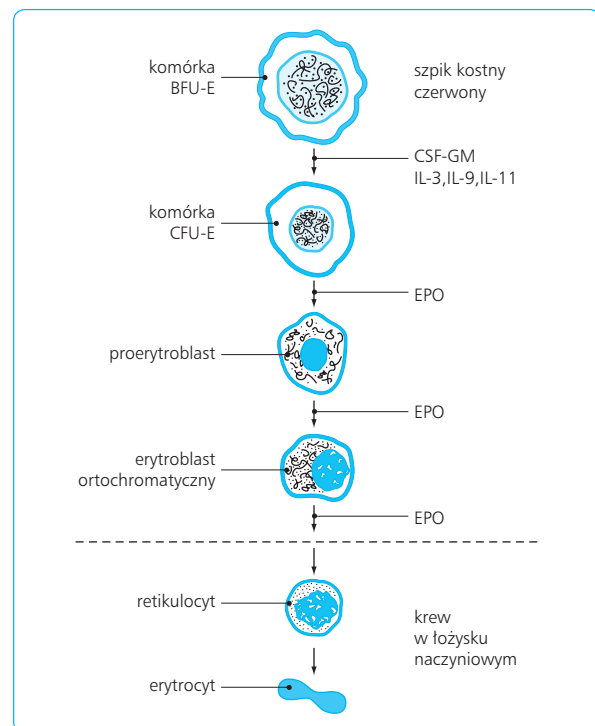
Pierwszym etapem w cyklu erytropoetycznym jest proerytroblast, który powstaje w szpiku czerwonym z komórek macierzystych erytrocytów, komórek tworzących kolonie erytroidalne (CFU-E, *colony-forming unit – erythroid*). Proerytroblast wykazuje cechy wspólne dla wszystkich erytroblastów. Dzieląc się, przechodzi kolejno w erytroblast zasadochłonny i erytroblast polichromatofilny (ortochromatyczny). Wszystkie te komórki należą do puli komórek dzielących się. Są one początkowo zasadochłonne z powodu obecności siateczki endoplazmatycznej i dużej zawartości RNA, ale w miarę tworzenia i odkładania się Hb stają się polichromatofilne. Na etapie erytroblastów zasadochłonnych zachodzi w tych komórkach ekspresja genów związanych z syntezą łańcuchów polipeptydowych globiny, a cytoplazma tych komórek, jak również erytroblastów polichromatofilnych, zaczyna się wypełniać hemoglobina, której stężenie wzrasta, poczynając od stadium erytroblastu zasadochłonnego (ryc. 3.10). Średnica i objętość komórek, poczynając od formy proerytroblastu, wyraźnie się zmniejsza. Jądro erytroblastów stopniowo zmniejsza się i zagęszcza, ale mitozy można stwierdzić na wszystkich etapach rozwoju, z wyjątkiem retikulocyту, gdyż w tym stadium ekspresja matrycowego mRNA oraz synteza zarówno RNA, jak i DNA zostają zahamo-

wane. Zmianom tym towarzyszy spadek komórkowej zawartości białka oraz wzrost stężenia syntetazy kwasu α -lewulinowego (ALA, *α -levulinic acid*), kluczowego enzymu w syntezie hemu w mitochondriach. Proces dzielenia się i różnicowania proerytroblastu w kierunku erytroblastu ortochromatycznego w szpiku kostnym czerwonym trwa ok. 60 godz. (ryc. 3.10, 3.11).

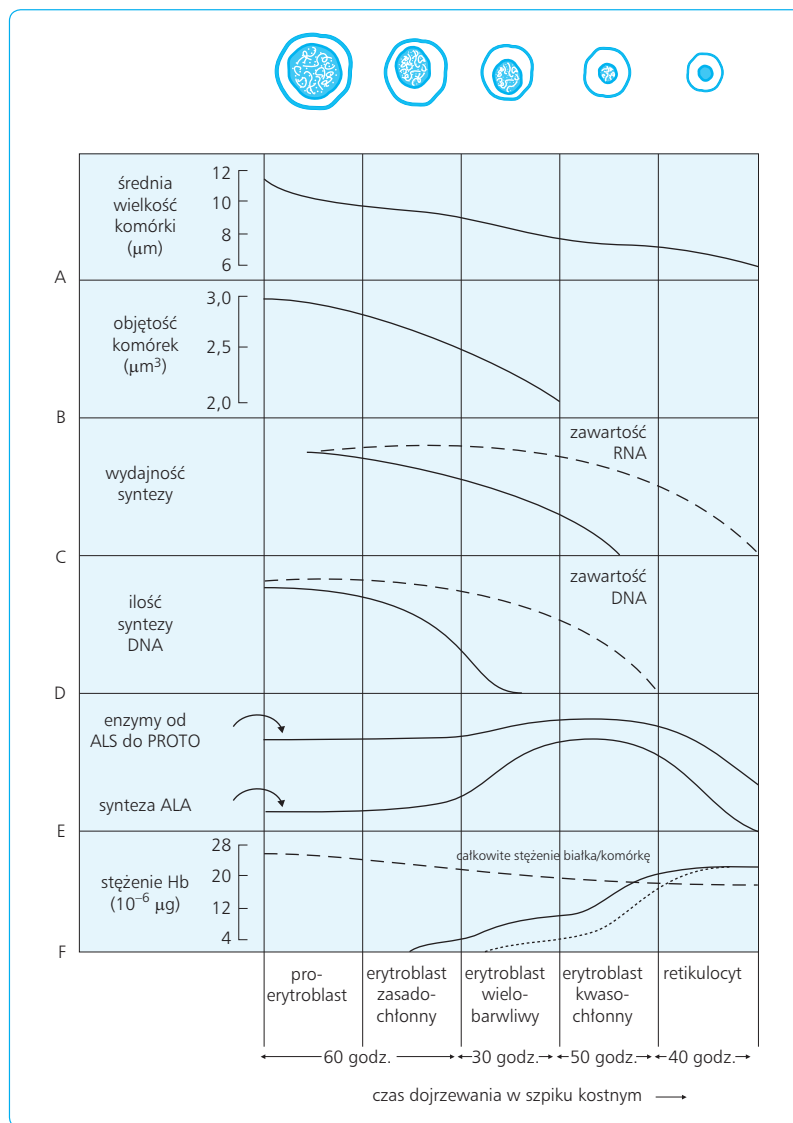
Proces erytropoezy zachodzi z udziałem czynników wzrostowych, takich jak czynnik wzrostowy komórek prekursorowych granulocytów i makrofagów (CSF-GM, *granulocyte, macrophage colony stimulating factor*), interleukiny (IL-3, IL-9, IL-11) oraz erytropoetyna (EPO).

CSF-GM jest wydzielane przez komórki zrębu szpiku kostnego czerwonego, a także limfocyty typu T i komórki tuczne. Odpowiada za wzrost i prawidłowe różnicowanie się komórek niezróżnicowanych w czerwonym szpiku kostnym.

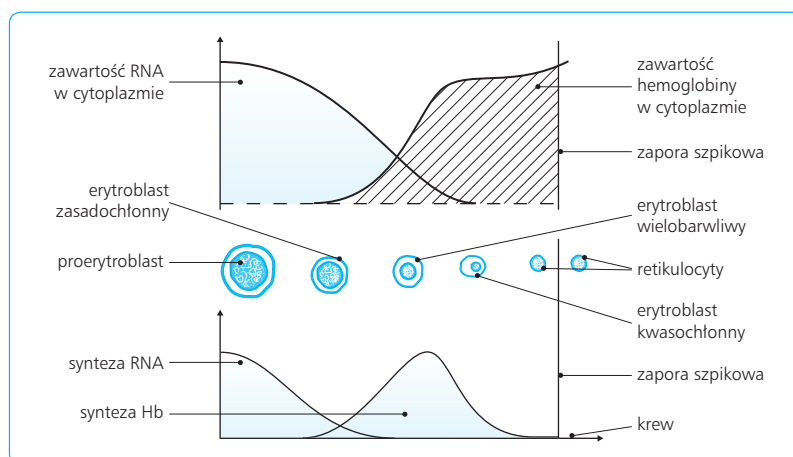
Kolejny etap to erytroblast kwasochłonny, który stopniowo traci zdolność podziału komórkowego i syntezy DNA. Wynika to z gromadzenia coraz większych ilości Hb. Gdy jej stężenie w krwince osiąga 20%, ustaje cykl komórkowy (ryc. 3.11, 3.12). Erytroblasty ortochromatyczne przeciskają się pomiędzy komórkami tworzącymi ścianę szpikowych naczyń zatokowych, pozostawiając piknotyczne jądra komórkowe w mięszu szpiku, gdzie podlegają one fagocytozie przez komórki siateczki. W ten sposób stadium erytroblastu kwasochłonnego daje początek retikulocytom, które zalegają



Ryc. 3.10 Stadia rozwojowe komórek szeregu erytropoetycznego w szpiku kostnym czerwonym.



Ryc. 3.11 Zmiany w średnicy i objętości komórek szeregu rozwojowego erytrocytów oraz stężenia RNA i DNA, stężenia Hb, aktywności enzymów uczestniczących w syntezie hemu oraz całkowitej ilości białka w procesie dojrzewania krwinki czerwonej.



Ryc. 3.12 Synteza Hb i RNA w poszczególnych stadiach różnicowania się erytroblastów.

w szpikowych zatokach żylnych, tworząc pulę rezerwy szpikowej. Procesy powstawania erytroblastu ortochromatycznego i przejścia tej formy erytroblastu w retikulocyt trwają, odpowiednio, ok. 50 i 40 godz. (zob. ryc.

3.11, 3.12). Dalsze etapy tworzą pulę komórek dojrzewających i rezerwy szpikowej.

Retikulocyt dojrzewa i zmienia się w dojrzałą krwinkę czerwoną. We krwi obwodowej retikulocy-

ty stanowią ok. 0,5% puli erytrocytów krążących we krwi. Proces dojrzewania retikulocyту prowadzący do powstania erytrocytu trwa ok. 30 godz.; może on zachodzić w szpiku kostnym albo już po przejściu retikulocyту przez barierę szpikową do krwi krążącej (zob. ryc. 3.12). Przez tę barierę (zapórę) szpikową rozumie się zespół czynników fizjologicznych odgraniczających narząd krwiotwórczy od krwi krążącej w naczyniach krwionośnych.

Zagadnienia kliniczne

Erytroblasty prawidłowo znajdują się tylko w szpiku, ale w stanach nasilonej regeneracji krwi, np. po obfitych krwotokach lub w pewnych chorobach krwi, mogą się wydostać ze szpiku i pojawić we krwi krążącej. Jest to związane m.in. z przyspieszonym przechodzeniem retikulocytów z puli rezerwy szpikowej do puli komórek krążących. Cały okres różnicowania i dojrzewania ukierunkowanej komórki macierzystej do krwinki dojrzałej trwa ok. 5 dni. W ciągu doby powstaje ok. $2,8 \times 10^{11}$ krwinek, które mają objętość ok. 20 ml, i tyle ich też ulega rozpadowi. W stanach patologicznych, np. w żółtaczkę hemolitycznej, niedokrwistości złośliwej, erythroblastosis fetalis itp., erytropoeza jest tak wzmożona, że we krwi krążącej może się znajdować nawet 50% retikulocytów, a ilość przerośniętego szpiku może kilkakrotnie przekroczyć normę.

3.6.4

CZYNNIKI REGULUJĄCE ERYTROPOEZĘ

Utrzymywanie liczby krwinek czerwonych na względnie jednakowym poziomie we krwi krążącej wymaga zrównoważenia dwóch przeciwnych procesów, tzn. wytwarzania i mieszania krwinek. Zasadniczy czynnik wzrostowy pobudzający erytropoezę to erytropoetyna (EPO). Jest to białko o masie cząsteczkowej 18 kDa, wytwarzane u ludzi dorosłych w 90–95% w nerkach i w 5–10% w wątrobie, które odznacza się okresem półowicznego rozpadu we krwi ($T_{1/2}$) ok. 5 godz.

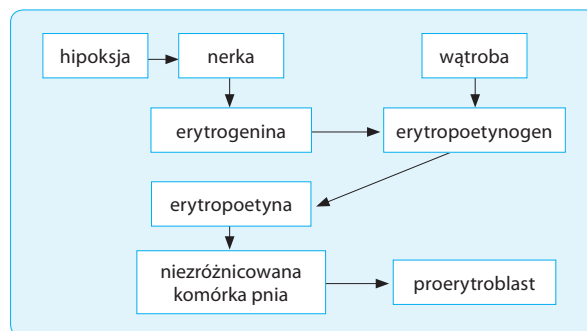
Zmniejszenie prężności parcjalej O_2 w nerkach stanowi zasadniczy czynnik zwiększający wydzielanie EPO do krwi. Miejscem wytwarzania EPO, która jest jednym z czynników wzrostowych, są komórki śródłonka naczyń włosowatych otaczających kanaliki nerkowe w korze nerek. Proces ten zachodzi poprzez uwalnianie białka erytrogeniny z komórek kanalików nerkowych. Erytrogenina powoduje przekształcenie nieczynnego proerytropoetynogenu, będącego alfa₂-globuliną wytwarzaną w wątrobie, w uczynnioną postać EPO.

Regulacja wytwarzania krwinek może być wynikiem: (1) pobudzenia lub hamowania przekształcania się niezróżnicowanych komórek pnia w kierunku erytropo-

etycznym; (2) wpływu różnych hormonów, witamin i składników budulcowych na wzrost i rozmnażanie się komórek na poszczególnych etapach erytropoezy.

Przykładem pierwszego rodzaju regulacji jest działanie EPO, która swoiście pobudza komórki pnia do tworzenia proerytroblastów i erytroblastów. Drugi rodzaj regulacji jest nieswoisty dla narządu krwiotwórczego i bierze w nim udział wiele różnych czynników warunkujących wzrost erytrocytów. Niewątpliwie najsilniejszy czynnik pobudzający erytropoezę to niedotlenienie organizmu, a szczególnie nerek. Badania na szczurach parabiotycznych, z których tylko jeden był pod działaniem hipoksji, wykazały, że u obu zwierząt wystąpił ten sam wzrost erytropoezy i przyrost masy krwinek. Również badania kliniczne u chorych z otwartym przewodem tętniczym i z dużym przeciekiem z prawa na lewo dowodzą, że pomimo zaobserwowanej hipoksji w dolnych częściach ciała hiperplazja erytropoetyczna w próbkach szpiku z górnej i dolnej części ciała była identyczna. Przytoczone wyniki badań oraz inne obserwacje świadczą o tym, że hipoksja nie działa bezpośrednio na szpik kostny, lecz oddziałuje za pośrednictwem EPO.

Wykazano, że EPO powstaje z udziałem: (1) nerkowego czynnika erytropoetycznego, zwanego erytrogeniną; (2) alfa₂-globuliny osocza, wytwarzanej przez wątrobę i zwanej erytropoetynogem. Schemat powstawania EPO jest następujący:



Erytrogenina powstaje w bliżej nieokreślonych strukturach nerek, prawdopodobnie w okolicy aparatu przykłębkowego nerek. Wytwarzanie erytrogeniny odbywa się stale, ale pod wpływem hipoksji różnego pochodzenia zwiększa się jej uwalnianie do krwi, co prowadzi do powstawania EPO.

Erytrogenina działa więc jako enzym proteolityczny w ciągu kilku minut, a utworzona EPO utrzymuje się we krwi krążącej przez kilka godzin. EPO przedostaje się do narządów krwiotwórczych i wzmacnia przekształcanie się komórek macierzystych szpiku w bardziej zróżnicowane komórki układu erytroblastycznego.

Należy zaznaczyć, że chociaż nerki są głównym źródłem wytwarzania EPO i po ich usunięciu lub zniszczeniu ich miąższu obserwuje się znaczną niedokrwistość, to jednak pewne jej ilości powstają także w innych narządach, zwłaszcza w wątrobie. EPO pochodzenia pozanerkowego nie wystarcza jednak do zapewnienia prawidłowej erytropoezy.

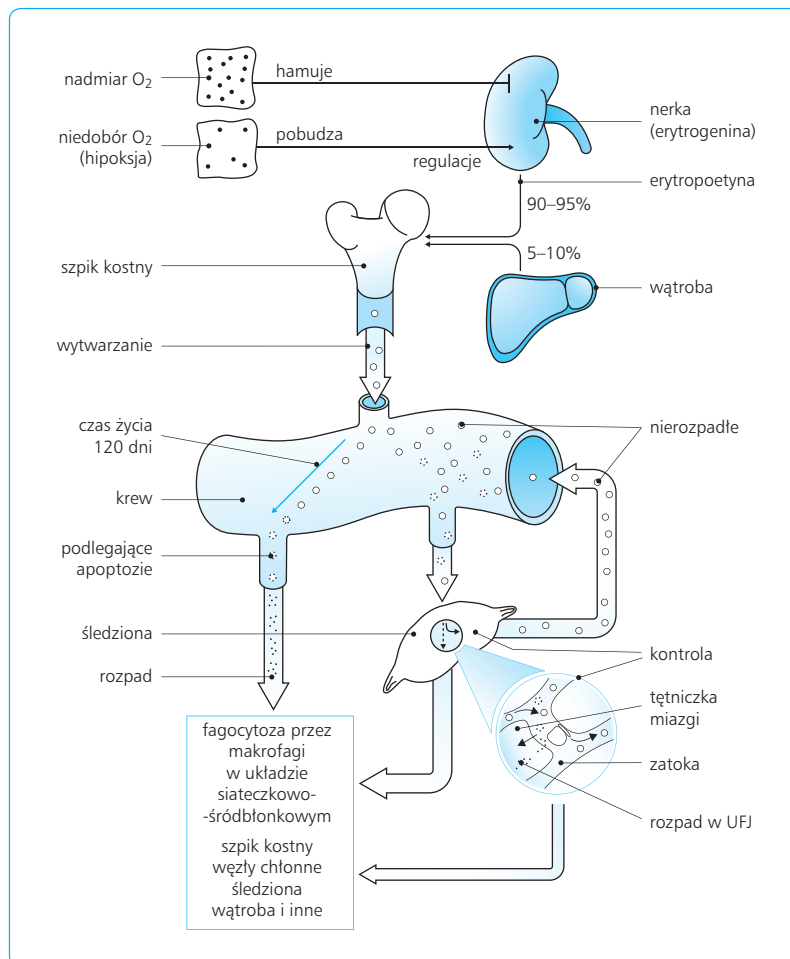
Mechanizm działania EPO na poziomie molekularnym nie jest jeszcze dokładnie poznany. Przypuszcza się, że wpływa ona na komórki pnia i erytroblasty za pośrednictwem swojego receptora komórkowego. Androgeny uczulają komórki pnia na to działanie, być może wzmagają wytwarzanie receptorów dla EPO. Po związaniu EPO z receptorem następują zmiany strukturalne białka receptorowego, które przekazuje informacje do jądra komórki pnia, prowadząc do represji genu operatorowego dla syntezy swojego informacyjnego RNA (mRNA) i, dalej, do wzmożonego wytwarzania Hb. EPO nie wpływa na biosyntezę hemu, natomiast wzmacnia syntezę komponentu globinowego Hb. Jak wspomniano, EPO pobudza także podziały komórkowe, zwiększając pulę komórek mnożących się cyklu erytroblastycznego.

Gwałtowny wzrost wytwarzania EPO obserwuje się nie tylko na skutek niedotlenienia spowodowanego zmniejszoną podażą O_2 do organizmu (np. pobyt na dużych wysokościach nad poziomem morza), ale także we wszystkich stanach, które upośledzają transport O_2 do tkanek, takich jak przewlekłe niedotlenienie (hipoksja), zmniejszenie liczby erytrocytów, spadek objętości krwi, redukcja zawartości Hb, choroby serca i płuc itd. Również aminy katecholowe poprzez receptory β -adrenerygiczne zwiększają wydzielanie EPO. Wzmożone

wytwarzanie EPO w wyniku hipoksji powoduje wzrost liczby erytrocytów dopiero po upływie 5–7 dni (ryc. 3.13).

Zwiększone wytwarzanie erytrocytów utrzymuje się do chwili, gdy ustąpi hipoksja lub gdy powstające w nadmiarze krwinki dostarczą tkankom wystarczającą ilość O_2 . Po przerwaniu niedotlenienia ustaje zupełnie wytwarzanie EPO i w ciągu następnych 3–4 dni erytropoeza spada niemal do zera. Ta obniżona czynność szpiku trwa dopóty, dopóki liczba krwinek powróci do wartości prawidłowej. Mechanizm działa więc na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego i jest niezwykle sprawny – prowadzi w stanach krańcowych do nawet 8–10-krotnego wzrostu erytropoezy ponad wartość prawidłową lub do jej ustania.

Poza EPO istnieje wiele innych substancji endogennych pobudzających lub hamujących erytropoezę. Pobudzająco na erytropoezę wpływają m.in. androgeny, hormony gruczołu tarczowego (tyroksyna – T_4 – i trój-jodotyronina – T_3), hormon wzrostu i prolaktyna, a hamująco – estrogeny. Czynniki naczyniowe, takie jak angiotensyna, serotonina, noradrenalina i prostaglandyna (zwłaszcza serii F), wzmagają erytropoezę, prawdopodobnie na skutek zmniejszenia przepływu krwi przez nerki.



Ryc. 3.13 Powstawanie i rozpad erytrocytów. Hipoksja (niedotlenienie) stymuluje, natomiast wzrost ciśnienia parcjalnego O_2 (PO_2) hamuje nerkowe wytwarzanie erytropoetyny (EPO). Czas przeżycia krwinek czerwonych wynosi około 120 dni. Rozpad erytrocytów zachodzi w wyniku fagocytozy przez układ makrofagów jednojądrzastych i makrofagi śledziona i innych narządów, m.in. szpiku kostnego, węzłów chłonnych i wątroby.

3.6.5

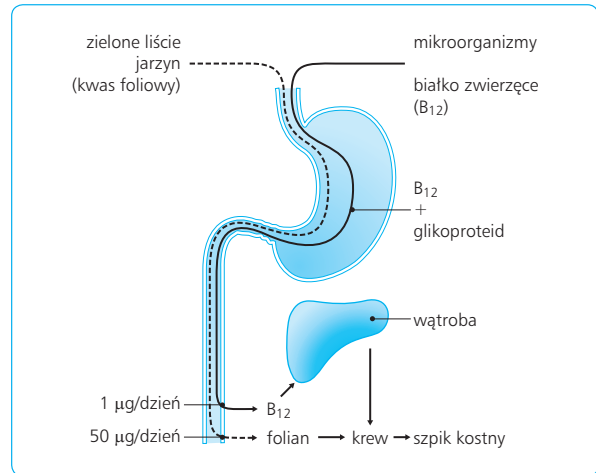
KOBALAMINA, KWAS FOLIOWY I INNE WITAMINY GRUPY B

Najważniejszą rolę w erythropoezie, poza EPO, odgrywa cyjanokobalamina, czyli witamina B₁₂. Jest ona niezbędna dla wszystkich komórek – jej brak w organizmie upośledza ich rozplęć i wzrost. Dzieje się tak, ponieważ obecność witaminy B₁₂ stanowi warunek zmiany nukleotydów rybozowych na nukleotydy zawierające dezoksyrybozę, co ma zasadnicze znaczenie w procesie syntezy DNA. Brak kobalaminy upośledza dojrzewanie i podział jądra, a ponieważ tkanka krwiotwórcza należy do najszybciej rozmnażających się, brak kobalaminy prowadzi przede wszystkim do zahamowania wytwarzania krwinek czerwonych.

Zagadnienia kliniczne

W stanach niedoboru witaminy B₁₂ zarówno rozwojowe, jak i ostateczne postacie krwinek osiągają nieprawidłowo duży rozmiar, tworząc odpowiednio megaloblasty i megalocyty. Ich kształt jest zwykle nieregularny, często owalny, zamiast typowo dwuwklęsłego. Zaburzenia w dojrzewaniu nie upośledzają jednak prawidłowego tworzenia Hb i dlatego w megalocytach obserwuje się prawidłowe stężenie Hb (MCHC = 35 g%), ale większą zawartość Hb (MCH = 34 pg) niż w erytrocytach prawidłowych. Odnowa krwi przy braku kobalaminy nosi charakter megaloblastyczny albo płodowy. Prowadzi ona do niedokrwistości z powodu zmniejszenia liczby krwinek czerwonych i zawartości Hb w jednostce objętości krwi. Niedokrwistość rozwijająca się z braku witaminy B₁₂ nosi nazwę megaloblastycznej albo złośliwej. Ta ostatnia nazwa pochodzi z okresu, gdy nie znano sposobu jej leczenia. Obecnie można ją skutecznie leczyć, okresowo wstrzykując egzogenną witaminę B₁₂.

Witamina B₁₂ nie jest wytwarzana w organizmie i musi być dostarczana z pokarmem w ilościach pokrywających zapotrzebowanie (ok. 1 mg/dobę). Wchłanianie jej z przewodu pokarmowego wymaga jednak czynnika wewnętrznego (IF, *intrinsic factor*), mukoproteidu, wytwarzanego przez komórki okładzinowe gruczołów właściwych żołądka. Powstający w żołądku kompleks witaminy B₁₂ i IF przedostaje się do jelita krętego i wchłaniany jest w jego końcowym odcinku do krążenia wrotnego. Ostatecznie wchłonięta z jelita witamina B₁₂ gromadzi się w wątrobie, skąd stopniowo uwalnia się do krążenia oraz dociera do szpiku i innych tkanek. Prawidłowe zapasy ustrojowe witaminy B₁₂ wynoszą ok. 4 mg, z czego ok. 1 mg znajduje się w wątrobie. Witamina ta nie jest metabolizowana w organizmie; jej utrata zachodzi głównie wraz ze złuszczającym się nabłonkiem i, w mniejszym stopniu, z moczem.



Ryc. 3.14 Mechanizm transferu przez żołądek i wchłaniania w jelicie cienkim witaminy B₁₂, pochodzącej z białka zwierzęcego oraz kwasu foliowego, pochodzącego ze spożywanych roślin.

Dziennie organizm traci ok. 0,3% całkowitej zawartości witaminy B₁₂ i dlatego wyczerpanie zapasów może nastąpić dopiero po upływie 1-3 lat. Po takim właśnie okresie występują niedobory witaminy B₁₂ przy braku jej w pokarmach lub przerwaniu jej wchłaniania z przewodu pokarmowego (ryc. 3.14).

Zagadnienia kliniczne

Typowa awitaminoza B₁₂ i niedokrwistość megaloblastyczna powstają na skutek zaniku błony śluzowej żołądka, a zwłaszcza komórek okładzinowych, pod wpływem auto-przeciwciał powstających samoistnie lub w wyniku infekcji błony śluzowej żołądka bakterią *Helicobacter pylori*. Ponadto awitaminozę B₁₂ mogą spowodować choroby jelita typu uchylkowości lub ślepej pętli, w których nieprawidłowa flora bakteryjna jelita zużywa witaminę, zanim zdąży się ona wchłonąć. Choroby pasożytnicze jelita (*tasiemczyca*) oraz wycięcie jelita krętego (które jest głównym miejscem wchłaniania witaminy B₁₂) również upośledzają wchłanianie tej witaminy z przewodu pokarmowego.

Drugim czynnikiem biorącym udział w dojrzewaniu erytrocytów jest kwas foliowy, odgrywający ważną rolę w syntezie DNA w komórkach szpiku (metylacja dezoksyurydylanu do dezoksytymidylanu). Dzielne zapotrzebowanie na kwas foliowy wynosi 50 µg i jest zwykle w nadmiarze pokrywane w pokarmach. Kwas foliowy wchłania się w dwunastnicy i w jelicie czczym. Zapasy ustrojowe, zmagazynowane w wątrobie, wystarczają na ok. 4 miesiące. Przy awitaminozie kwasu foliowego rozwijają się w szpiku i krwi zmiany przypominające

niedokrwistość złośliwą. Niedobory tego kwasu mogą wystąpić w chorobach jelit, alkoholizmie, nadczynności tarczycy, zakażeniach itd.

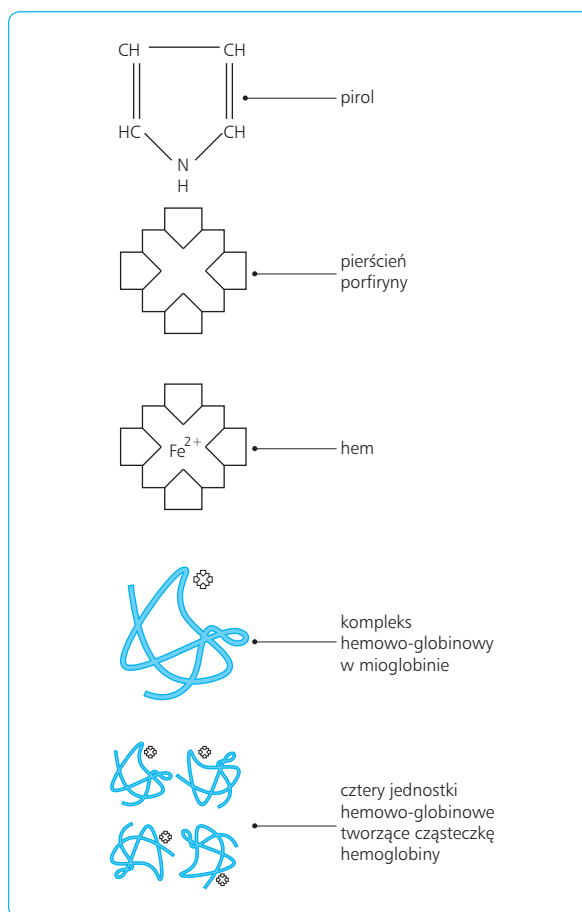
3.7

HEMOGLOBINA

Hemoglobina (Hb), czerwony barwnik krwi, stanowi ok. 34 g% masy krwinek, a więc w 100 ml krwinek znajdują się ok. 34 g Hb. Za prawidłową ilość Hb w 100 ml krwi mężczyzny uważa się 16 g, a u kobiety 14 g. U noworodków zawartość Hb wynosi 16–17%, a u młodzieży w okresie pokwitania 14–15%.

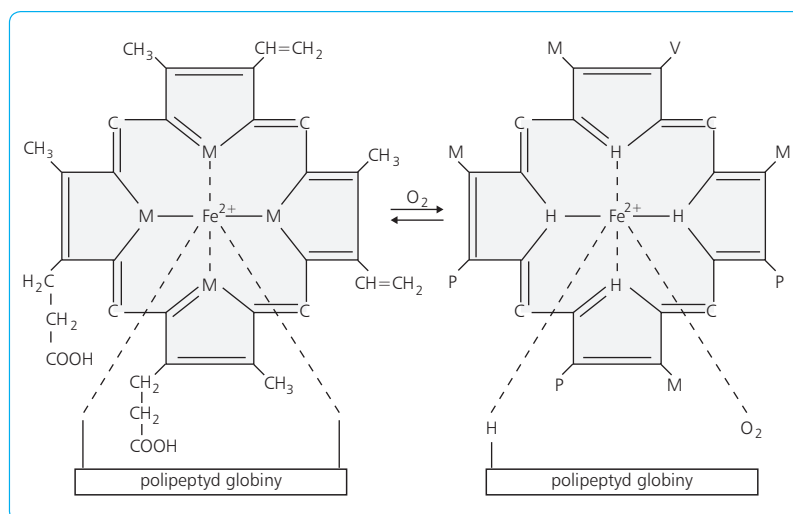
Stosunek zawartości Hb do krwinek czerwonych nosi nazwę wskaźnika barwnego. W warunkach prawidłowych waha się on od 0,85 do 1,15 i wynosi przeciętnie 1,0. Prawidłową zawartość Hb (u mężczyzny 16 g% Hb = 100%) i prawidłową liczbę krwinek czerwonych (u mężczyzny 5 400 000 krwinek/mm³ krwi = 100%) wyraża się w procentach.

Hemoglobina ma masę cząsteczkową równą 64,5 kDa. Jest zbudowana z białka globiny i barwnika zwanego hemem. Globina składa się z czterech łańcuchów polipeptydowych, z których każdy jest połączony z grupą hemu. Hem zbudowany jest z czterech pierścieni pirolowych, powiązanych z sobą w większy układ pierścieniowy, zwany porfiryną. Występująca w Hb specyficzna porfiryna, będąca protoporfiryną IX, jest połączona z żelazem dwuwartościowym (Fe²⁺). Hb stanowi więc kompleksowy związek żelazowo-porfirynowo-globinowy, składający się z czterech podjednostek, z których każdą stanowi łańcuch polipeptydowy i towarzysząca mu grupa prostetyczna w postaci hemu (ryc. 3.15, 3.16).



Ryc. 3.16 Struktura pirolu, porfiryny, hemu i kompleksów hemowo-globulinowych mioglobiny i hemoglobiny.

Biosynteza hemu została częściowo poznana dzięki zastosowaniu glicyny znakowanej ¹⁵N, który jest niezbędnym aminokwasem biorącym udział w tworzeniu tej grupy prostetycznej. Hem powstaje głównie w mitochondriach, przy czym proces jego wytwarzania



Ryc. 3.15 Podstawowa jednostka strukturalna (podjednostka) hemoglobiny zredukowanej (po lewej) i utlenowanej (po prawej). W skład hemoglobiny wchodzi 4 takie podjednostki. Skrótory M, V, P i C oznaczają odpowiednie ugrupowania hemu widoczne w cząsteczce po stronie lewej.

dzieli się na kilka etapów. Najpierw następuje kondensacja ośmiu cząsteczek glicyny z ośmioma cząsteczkami uaktywnionego przez koenzym A bursztynianu, pochodzącego z cyklu Krebsa, z utworzeniem kwasu α -amino- β -ketodypinowego, który po dekarboksylacji przekształca się w kwas δ -aminolewulinowy (ALA). Następnie dwie cząsteczki kwasu aminolewulinowego podlegają kondensacji, tworząc porfobilinogen – prekursor porfiryny. Tworzenie pierścienia czteropirolowego zachodzi przez kondensację czterech cząsteczek porfobilinogenu, co prowadzi do powstania uroporfirynogenu, pierwszego tetrapirołu. Ten ostatni związek podlega następnie utlenieniu i dekarboksylacji, tworząc protoporfirynę, która przyłącza jony Fe^{2+} , przekształcając się w hem. Cztery cząsteczki hemu wiążą się z cząsteczkami globiny, tworząc ostatecznie hemoglobinę. Poszczególne etapy biosyntezy hemu są katalizowane przez wiele różnych enzymów, z których jedne znajdują się w mitochondriach (tworzenie ALA), a inne w cytoplazmie (zamiana ALA na porfobilinogen i koproporfirynogenu III). Koproporfirynogenu III jest następnie substratem do syntezy w mitochondriach protoporfirynogenu IX i aktywnej protoporfiryny IX, która w obecności jonów Fe^{2+} tworzy hem. Mechanizm tworzenia hemu w mitochondriach jest oparty na ujemnym sprzężeniu zwrotnym, ponieważ nadmiar zsyntetyzowanego hemu hamuje dalsze wnikanie jonów Fe^{2+} do mitochondriów oraz przemianę enzymatyczną kwasu ALA (ryc. 3.17).

Jednocześnie z syntezą hemu w krwinkach czerwonych odbywa się synteza globiny w obrębie rybosomów. Procesy syntetyczne rozpoczynają się na etapie erytroblastu i utrzymują do etapu retikulocytu, a więc niewielkie ilości Hb tworzą się jeszcze w krwinkach opuszczających szpik. Jak wspomniano poprzednio, synteza Hb definitywnie ustaje w dojrzałych erytrocytach.

Łańcuchy polipeptydowe globiny mają odcinki o strukturze α -helix i tworzą całość cząsteczki Hb

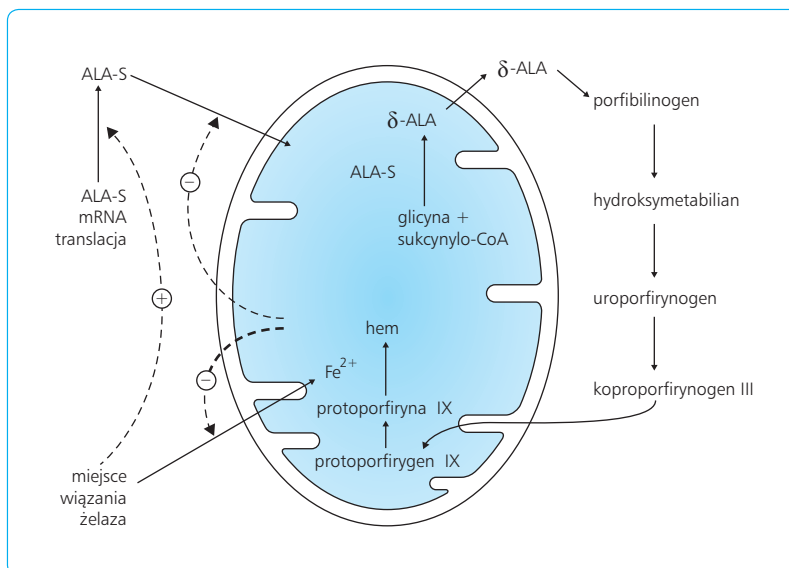
w ten sposób, że cząsteczki hemu znajdują się w pobliżu powierzchni, w zagłębieniach łańcucha polipeptydowego. Zapewnia im to dużą łatwość wiązania się z jonami Fe^{2+} układu hemowego. Związanie tlenu z Hb odbywa się etapami, przy czym w miarę wysycania się tlenem poszczególne łańcuchy polipeptydowe, czyli podjednostki Hb, wykazują zmiany strukturalne, które zwiększają ich powinowactwo do O_2 .

U ludzi dorosłych 97% stanowi HbA_1 , 2,5% to HbA_2 i ok. 0,5% to HbF.

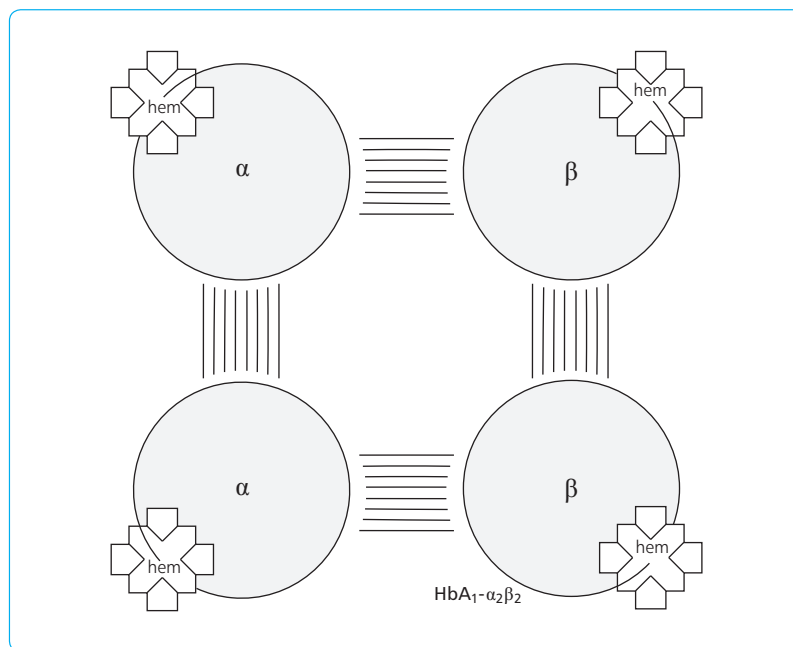
W skład cząsteczki Hb dorosłych – HbA_1 – wchodzi dwa łańcuchy polipeptydowe typu α , zawierające po 141 aminokwasów, i dwa łańcuchy typu β , złożone ze 146 aminokwasów. HbA_1 może być więc przedstawiona jako $\alpha_2\beta_2$ (ryc. 3.18). HbA_2 ma dwa łańcuchy α i dwa łańcuchy δ ($\alpha_2\delta_2$). Hb płodowa – HbF – ma dwa łańcuchy α i dwa łańcuchy γ . Ma więc strukturę $\alpha_2\gamma_2$.

Zagadnienia kliniczne

Dotychczas opisano 84 różne warianty Hb, z których większość jest wynikiem mutacji genów, a tylko cztery (A_1 , A_2 , F i Gower) występują prawidłowo albo w życiu płodowym (Gower i HbF), albo u dorosłego człowieka (A_1 i A_2). Mechanizm syntezy białka Hb dziedziczny się po każdym z rodziców, podobnie jak mechanizm innych genetycznie kontrolowanych układów syntetyzujących białka. Większość ludzi dziedziczy po rodzicach mechanizm prawidłowy i ich krwinki czerwone zawierają tylko wymienione powyżej, prawidłowe warianty Hb. Jak wspomniano powyżej, w życiu embrionalnym krwinki powstają w śledzionie, a następnie funkcje erytropoetyczne przejmuje wątroba; po urodzeniu zaś krwinki są wytwarzane wyłącznie w szpiku kostnym. Wszystkie prawidłowe rodzaje Hb mają identyczną jedną parę łańcuchów polipeptydowych α , a różnice między nimi dotyczą sekwencji aminokwasowej drugiej pary łańcuchów polipeptydowych. Ta druga para może być typu α , β , δ , γ , ϵ itd. Wariant Hb Gower 2,



Ryc. 3.17 Udział kwasu α -lewulinowego (ALA) i protoporfiryny w tworzeniu hemu. Etapy syntezy hemu zachodzą w mitochondriach erytrocytu. Nadmiar hemu hamuje syntezę ALA i wnikanie Fe^{2+} z pozamitochondrialnych magazynów żelaza do mitochondriów.



Ryc. 3.18 Budowa cząsteczki hemoglobiny A₁. Każdą parę łańcuchów α i β łączy liczniesze wiązania niż te między parami α-β.

zawierający łańcuchy typu α i ε, występuje w krwinkach czerwonych do 3 miesiąca życia płodowego (zob. ryc. 3.18). Później zostaje zastąpiony przez HbF typu α i γ. Rzadziej występujące Hb w życiu płodowym to Gower 1 (dwa łańcuchy ζ i dwa łańcuchy ε) oraz Portland 1 (dwa łańcuchy ζ i dwa łańcuchy γ). HbF występuje jeszcze po urodzeniu, stanowi wtedy ok. 70% masy Hb. Stopniowo jednak zostaje zastąpiona przez HbA, której udział u dojrzałego osobnika sięga 97%, podczas gdy HbF już w 4 miesiącu po urodzeniu stanowi zaledwie 10% masy Hb. Zawartość HbF ustala się w 6 miesiącu życia na ok. 0,5% – ta nieznaczna ilość utrzymuje się przez całe życie człowieka (ryc. 3.19).

W warunkach patologicznych mogą występować inne, nieprawidłowe warianty Hb, np. typu S, C, D, E, F, H, K, M. Anomalie te przenoszą się recesywnie zgodnie z prawem Mendla. Jeżeli anomalia jest heterozygotyczna, tj. dziedziczona tylko po jednym z rodziców, i towarzyszy jej prawidłowa Hb odziedziczona po drugim z rodziców, chory będzie jedynie posiadał „cechę” i będzie wolny od objawów klinicznych. U homozygot dziedziczących anomalię po obojgu rodzicach rozwija się jej pełny obraz kliniczny. Krwinki zawierające nieprawidłowe warianty Hb wykazują cechy nietrwałości i łatwo ulegają hemolizie. W niedokrwistości sierpowatokrwinkowej obecność HbS warunkuje sierpowaty kształt krwinek czerwonych i ich skłonność do hemolizy. W niedokrwistości tarczowatokrwinkowej krwinki zawierają HbF i również łatwo się rozpadają.

Istnieje wiele metod oznaczania zawartości Hb we krwi. W praktyce klinicznej porównuje się próbki rozcieńczonej krwi z serią wzorców stałych barw – np. metodą Sahlego, w której zmienia się próbkę rozcieńczonej Hb na hematynę kwaśną i porównuje ze wzorcem. Nowsze metody polegają na spektrofotometrycznym oznaczaniu Hb. Zawartość Hb można też ustalić przez określenie pojemności tlenowej krwi. Ponieważ 1 g Hb

może wiązać 1,34 ml tlenu, pojemność tlenowa krwi o prawidłowej zawartości Hb wyniesie:

$$15 \times 1,34 = 20 \text{ ml}/100 \text{ ml krwi.}$$

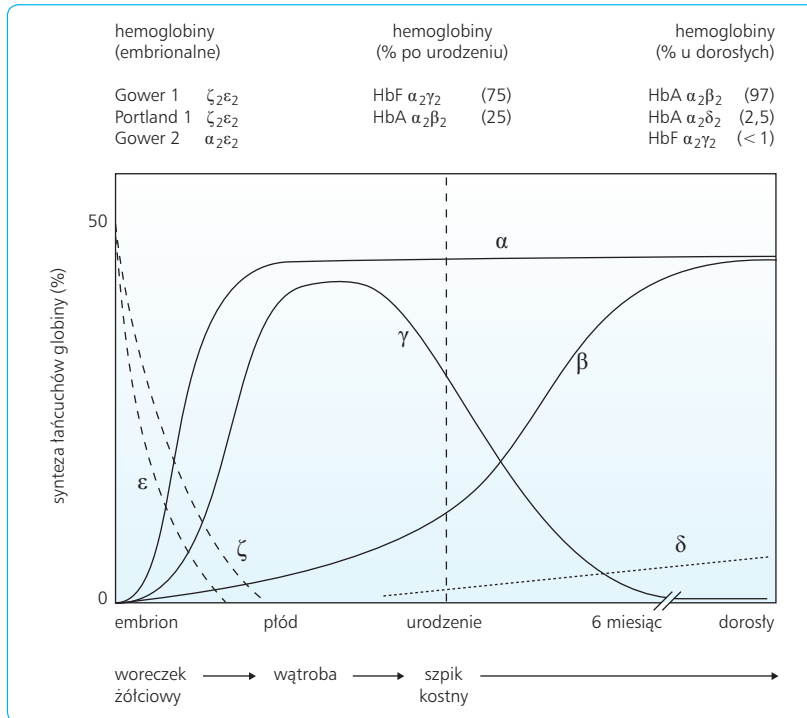
Pojemność tlenową można określić aparatem van Slyke'a.

3.7.1

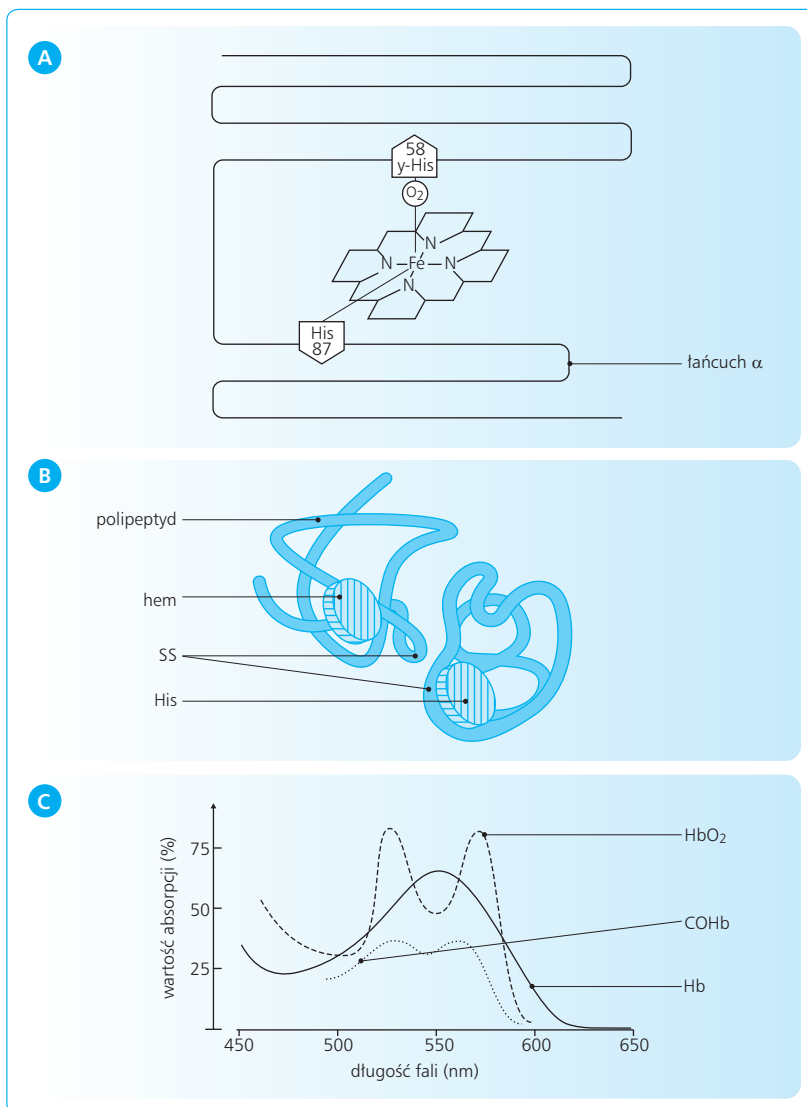
CZYNNOŚĆ I REAKCJE HB

Jak wspomniano powyżej, Hb jest białkiem o strukturze czwartorzędowej, złożonym z czterech łańcuchów polipeptydowych, które tworzą cząsteczkę o prawie kulistym kształcie. Miejsca wiązania się z O₂, tzn. atomy żelaza czterech cząsteczek hemu, znajdują się w stosunkowo znacznej odległości od siebie, a każde położone jest w zagłębieniu łańcucha peptydowego. Żelazo każdej cząsteczki hemu ma zdolność do nietrwałego, luźnego przyłączenia się do jednej cząsteczki O₂, która z drugiej strony łączy się z resztą histydyny, zawartej w łańcuchu peptydowym (ryc. 3.20). Takie przyłączenie tlenu nazywa się utlenowaniem, gdyż nie zmienia wartościowości żelaza (Fe²⁺).

Hb stanowi białko allosteryczne i przyłączenie cząsteczek O₂ jest regulowane na zasadzie interakcji allosterycznych, tzn. interakcji, jakie zachodzą pomiędzy przestrzennie różnymi ugrupowaniami poprzez zmiany strukturalne globiny. Z tego względu wysycanie się HbO₂ nie jest ściśle proporcjonalne do prężności O₂



Ryc. 3.19 Synteza poszczególnych łańcuchów globiny w życiu płodowym i po urodzeniu oraz narządy odpowiedzialne za ich wytwarzanie w życiu płodowym i osobniczym.



Ryc. 3.20 Struktura podjednostki α cząsteczki Hb przedstawiającej „kieszę”, do której cząsteczka O₂ musi się dostać w celu połączenia z żelazem hemu (A). Trójwymiarowa struktura dwu podjednostek Hb z dyskowatą częścią hemową (B). Krzywe zmian absorpcji Hb, HbO₂ i COHb (C).

w środowisku. Oznaczając na osi rzędnych procent wysycenia HbO_2 , a na osi odciętych prężność O_2 , otrzymuje się krzywą wysycenia o kształcie esowatym. Oznacza to, że wiązanie O_2 do Hb wzmagają jej powinowactwo do wiązania dalszych cząsteczek O_2 do tej samej cząsteczki Hb. Dzięki obecności Hb we krwi ilość transportowanego O_2 z płuc do tkanek zwiększa się z 5 do 250 ml na każde 100 ml krwi.

Powinowactwo Hb do O_2 zależy od wielu czynników, takich jak prężność CO_2 , pH i stężenie pewnych organicznych fosforanów, np. 2,3-dwufosfoglicerynianu (2,3-DPG). Ma to duże znaczenie fizjologiczne, gdyż wzrost prężności CO_2 i spadek pH w tkankach metabolicznie czynnych (np. w kurczących się mięśniach) zmniejsza powinowactwo Hb do O_2 , co ułatwia jego oddawanie tkankom. Odtlenowanie Hb, znów na zasadzie efektu allosterycznego, powoduje przyłączenie CO_2 i jonów H^+ w celu transportu do narządów wydalniczych (płuca, nerki). W płucach natomiast, w których prężność O_2 jest większa i utlenowaniu ulega Hb, zwiększa się uwalnianie CO_2 i jonów H^+ do naczyń włosowatych pęcherzyków płucnych. Organiczne fosforany przyłączają się do zredukowanej Hb i upośledzają jej zdolność do łączenia się z O_2 . Wzmocniona synteza tych fosforanów w stanach hipoksji, na dużych wzniesieniach lub w niewydolności krążenia, sprzyja lepszemu wykorzystaniu rezerwy tlenowej krwi przez tkanki, gdyż zmniejszając powinowactwo Hb do O_2 , ułatwia jego oddawanie tkankom.

Poza transportem O_2 , Hb służy jako transporter CO_2 z tkanek do płuc. Krwinki czerwone transportują ok. 30% CO_2 , częściowo w postaci związku z końcowymi grupami aminowymi czterech łańcuchów peptydowych, zwanego karbaminohemoglobiną (w 10%), a częściowo w postaci HCO_3^- (w 20%). W czasie przechodzenia przez naczynia włosowate krwinki odbierają cząsteczki CO_2 z tkanek i po uwodnieniu, z udziałem anhidrazy węglanowej, przekazują je do osocza w postaci HCO_3^- . Tak więc krwinki, mimo że transportują tylko 1/3 część CO_2 , odgrywają zasadniczą rolę w transporcie tego metabolitu przez krew. Ponadto Hb, jako bufor białkowy, spełnia rolę w utrzymaniu pH osocza.

Zagadnienia kliniczne

Jeżeli krew zostaje poddana działaniu czynników utleniających, dwuwartościowe żelazo (Fe^{2+}) Hb utlenia się do trójwartościowego (Fe^{3+}), tworząc opisaną poprzednio metHb. Nadaje ona krwi ciemnosinawe zabarwienie. W warunkach fizjologicznych wytwarzanie metHb w krwinkach jest niewielkie, gdyż podlega ona redukcji do Hb, przez reduktazę metHb. Istnieją jednak wrodzone defekty enzymatyczne, w których dochodzi do tworzenia znacznych ilości metHb i do upośledzenia funkcji transportowej tlenu przez Hb.

CO reaguje z Hb, tworząc Hb tlenowęglową (COHb), związek niezdolny do transportu tlenu i odpowiedzialny za objawy zatrucia wywołanego przez CO. Poszczególne rodzaje Hb

można określić na podstawie analizy widma absorpcyjnego, które otrzymuje się przez przepuszczenie białego światła przez roztwór Hb. HbO_2 wykazuje trzy smugi absorpcyjne: wąską – przy długości fali 578 nm, szerszą – przy 542 nm i trzecią – przy 415 nm (zob. ryc. 3.20). Hb zredukowana – HbH (tj. odtlenowana) wykazuje tylko jedną smugę – przy długości fali 559 nm. Po utlenieniu Hb (np. nadmanganianem potasu lub żelazicyjankiem potasu) tworzy się metHb, która w kwaśnym roztworze ma jedną smugę absorpcyjną – przy długości fali 570 i 542 nm.

3.7.2

CZYNNIKI NIEZBĘDNE DO WYTWARZANIA HEMOGLOBINY

Synteza Hb w erytroblastach jest złożonym i wieloetapowym procesem, którego prawidłowy przebieg wymaga podaży nie tylko aminokwasów i żelaza, niezbędnych do syntezy odpowiednio globiny i hemu, ale także wielu pierwiastków śladowych, pełniących rolę katalizatorów reakcji enzymatycznych tego procesu. Należy tu wymienić takie pierwiastki, jak miedź, cynk, nikiel i kobalt. Ponadto w procesie syntezy Hb dużą rolę odgrywają witaminy. Obok kobalaminy i kwasu foliowego, niezbędnych do prawidłowego rozmnażania i dojrzewania erytrocytów, duże znaczenie w syntezie Hb mają inne witaminy grupy B, zwłaszcza witamina B₆ (pirydoksyna), a także witamina C (kwas askorbinowy). Zaburzenia w syntezie Hb z powodu braku pierwiastków śladowych u człowieka prawie nie występują, gdyż ilość tych pierwiastków w przeciętnej diecie znacznie przekracza zapotrzebowanie. Natomiast udział żelaza w powstawaniu Hb jest tak zasadniczy, że niedobory tego pierwiastka w organizmie prowadzą do poważnych następstw klinicznych.

3.8

METABOLIZM ŻELAZA

Żelazo ma nie tylko ogromne znaczenie w powstawaniu Hb, ale także wchodzi w skład niemal każdej komórki jako część składowa enzymów oddechowych, takich jak cytochromy, oksydaza cytochromowa, peroksydaza, katalaza itd. Całkowita ilość żelaza w organizmie wynosi ok. 4 g, z czego ok. 75% znajduje się w erytrocytach w postaci związanej z Hb, 20% jest zmagazynowane głównie w wątrobie jako ferrytyna i hemosyderyna, 4% wchodzi w skład mioglobiny, 1% występuje w różnych

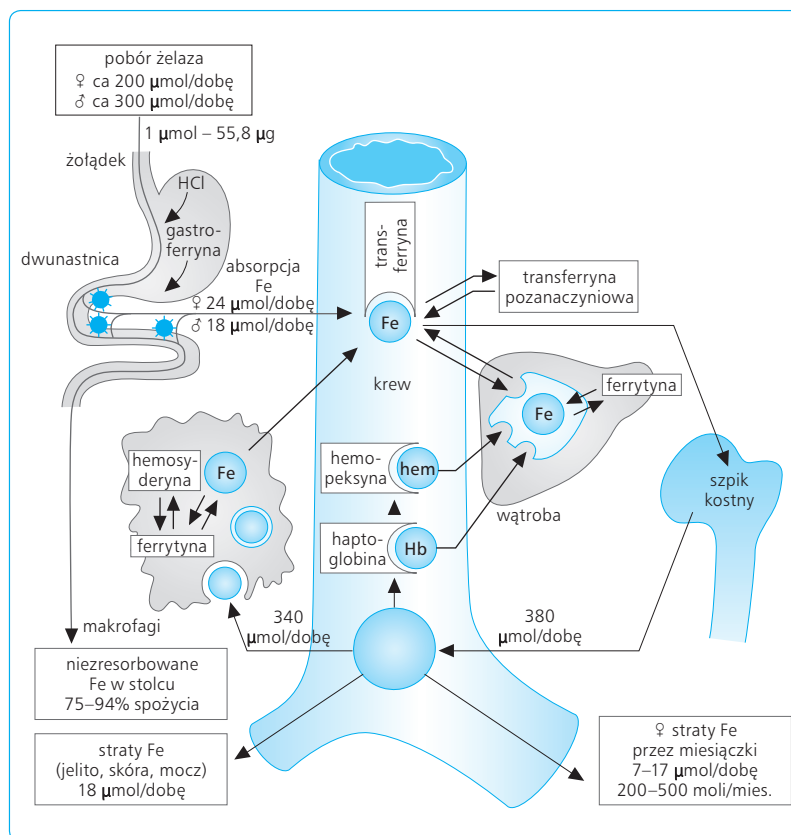
komórkach jako składnik enzymów oddechowych, a mniej niż 0,1% jest połączone z transferyną – białkiem osocza (ryc. 3.21).

Gospodarka ustrojowa żelazem jest bardzo oszczędna. Żelazo uwalniane podczas rozpadu Hb lub enzymów oddechowych nie jest wydalane z organizmu, ale wraca do puli żelazowej i jest z powrotem zużywane. Dzienna strata żelaza u zdrowego mężczyzny (wraz ze złuszczającymi się komórkami błony śluzowej i skóry oraz z żółcią i moczem) wynosi ok. 0,6 mg. U kobiet dodatkowe straty (ok. 0,7–1,0 mg/dobę) wiążą się z krwawieniami miesięcznymi. Zapotrzebowanie na żelazo w okresie ciąży zwiększa się łącznie do ok. 300 mg dla płodu i 500 mg dla samej ciężarnej z powodu zwiększenia jej całkowitej masy krwinek czerwonych. Część tego żelaza podlega bezpowrotnej utracie podczas krwawienia okresu porodu i połogu, a część związana ze zwiększoną masą czerwonych krwinek wraca po porodzie do puli żelazowej, po zmniejszeniu się ilości krwinek do wartości prawidłowych. W okresie karmienia piersią zwiększa się utrata żelaza o dalsze 0,5 mg/dobę.

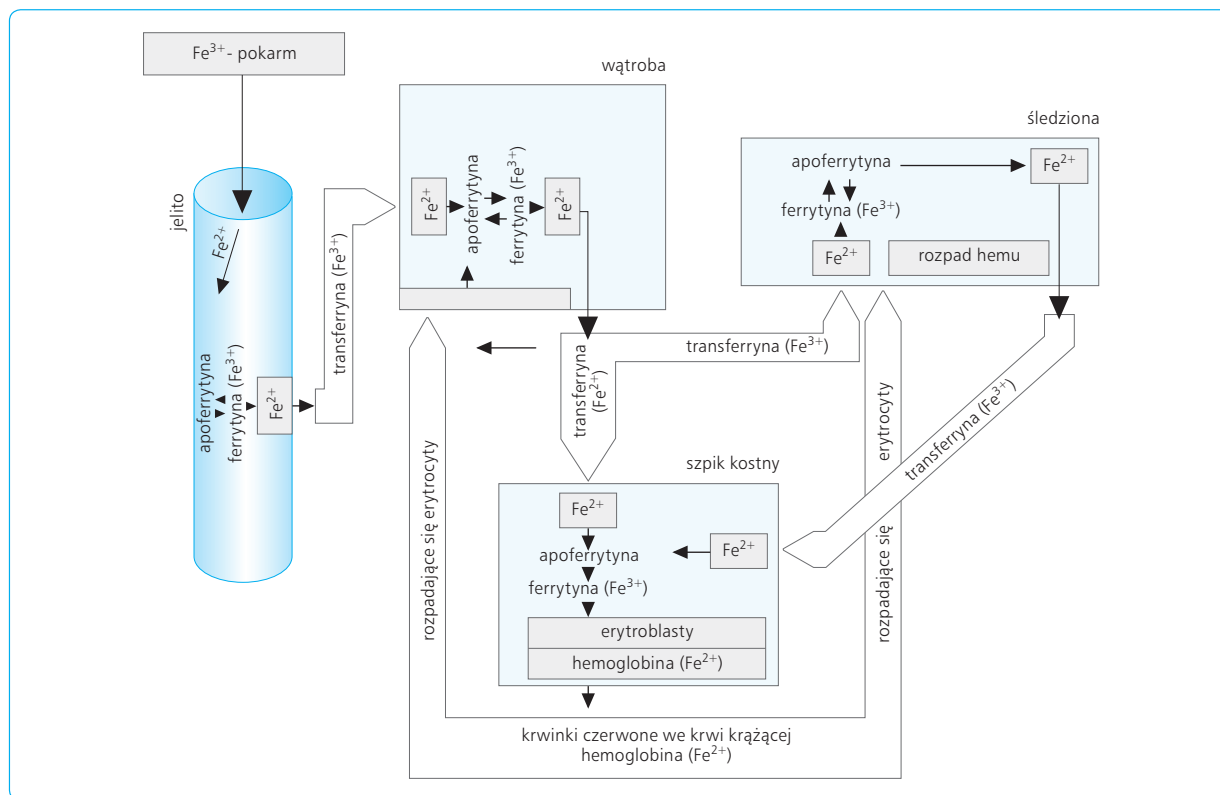
Przeciętna dieta zawiera ok. 10–20 mg żelaza w postaci albo złożonych kompleksów jonów żelazowych (Fe^{3+}), albo żelaza związanego z hemem. W żołądku żelazo nie podlega wchłanianiu i przechodzi do jelit, gdzie jest transportowane do krwi w kompleksie z gastroferyną (zob. ryc. 3.21). Żelazo może być wchłonięte z jelit jedynie w postaci jonu żelazowego (Fe^{2+}) i dlatego substancje redukujące, takie jak kwas askorbinowy, wzmagają wchłanianie żelaza. Podobny wpływ

wywiera kwas solny oraz specjalny czynnik stabilizujący w soku żołądkowym, który chroni sole żelazowe przed przejściem w żelazowe i wytrąceniem w postaci trudno wchłanianych kompleksów. Natomiast fosforany i fityniany, składniki pokarmów roślinnych, tworzą z solami żelaza nierozpuszczalne i trudno wchłanianne związki. Dieta wegetariańska może więc zawierać spore ilości żelaza, ale jest ono trudno przyswajalne z jelit i mało przydatne. Żelazo hemowe, np. obecne w pokarmach mięsnych, wchłania się stosunkowo dobrze, a ponadto ułatwia wchłanianie żelaza niehemowego. Żelazo to wchłania się w jelitach jako składnik hemu, od którego następnie odszczepia się w komórkach nabłonka jelitowego.

Wchłanianie w jelitach sole żelazowe łączą się w błonie śluzowej jelita z apoferyną – białkiem, które wiąże żelazo w postaci ferrytyny. Przyjmuje się, że u zdrowego mężczyzny codzienne wchłanianie żelaza wynosi 18 mmol/dobę, natomiast u kobiety kształtuje się ono na poziomie 24 mmol/dobę. Żelazo w postaci ferrytyny pozostaje zmagazynowane w wątrobie, śledzionie i jelitach, a szczególnie w makrofagach tych narządów (ryc. 3.22). Można przyjąć, że wchłanianie żelaza w jelitach zależy od jego zasobów ustrojowych, a te z kolei – od nasilenia erytropoezy w szpiku. Żelazo zapasowe w postaci ferrytyny w wątrobie, śledzionie, jelitach i innych narządach jest uruchamiane w miarę potrzeby i służy głównie do syntezy Hb w erytroblastach. Ma ono postać jonów żelazowych i tworzy stosunkowo luźny związek z apoferyną. Łatwo uwalnia się z ferry-



Ryc. 3.21 Źródła poboru żelaza, jego wymiana narządowa i pule wydalania żelaza w organizmie człowieka.



Ryc. 3.22 Magazynowanie i transport żelaza z udziałem apoferrytyny i transferyny w różnych narządach organizmu.

tyny i przechodzi do osocza, gdzie łączy się z białkiem transportowym, należącym do frakcji beta₁-globuliny, tworząc transferynę (syderofilinę). Erytroblasty pozyskują jony żelaza właśnie za pośrednictwem transferyny. Transportuje ona żelazo wprost do mitochondriów, gdzie syntetyzowany jest hem. Deficyt transferyny może prowadzić do niedokrwistości hipochromatycznej, w której dochodzi do upośledzenia transportu żelaza do erytroblastów i związanego z tym zmniejszenia zawartości hemoglobiny w krwinkach czerwonych.

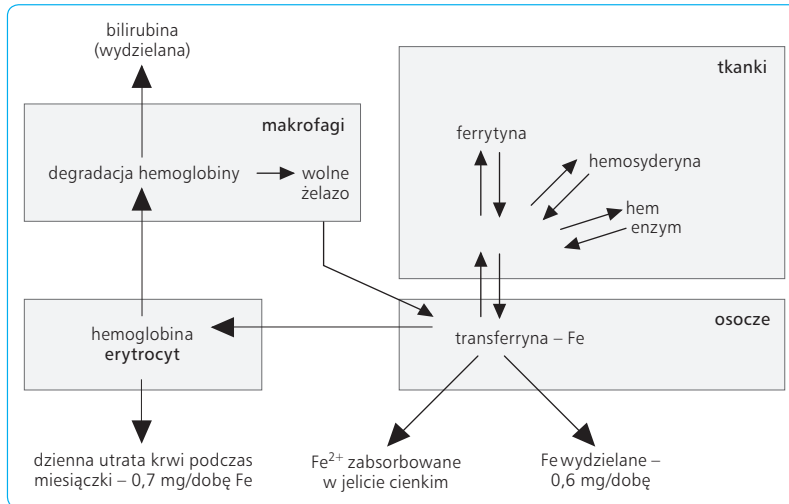
Gdy kończy się życie krwinki czerwonej, uwolniona z niej hemoglobina podlega rozkładowi przez komórki układu monocytów i makrofagów. W normalnych warunkach osocze krwi wyposażone jest w białka zapobiegające następstwom takiej sytuacji. Haptoglobina silnie wiąże wolną hemoglobinę, a hemopeksyna tworzy kompleksy z hemem, co osłabia zwłaszcza reaktywność hemu z błonami komórkowymi i możliwość zainicjowania peroksydacji lipidów (zob. ryc. 3.21). Połączenia z białkami sprawiają, że żelazo może być odzyskiwane z rozpadu hemu i Hb dopiero po zakończeniu biologicznego życia krwinki czerwonej. Wówczas żelazo jest przekazywane transferynie i zostaje w ten sposób przetransportowane do wątroby, uzupełniając pulę ferrytynową. Przy prawidłowych zapasach i gospodarce żelazem w organizmie stężenie żelaza w osoczu wynosi 60–200 mg%. Większość żelaza transportowego przechodzi z osocza do szpiku, mniejsza ilość do innych

tkanek, głównie do wątroby, śledziony i nerek, gdzie staje się ono substratem makrofagów (ryc. 3.22, 3.23).

Ilość wchłoniętego żelaza zależy od jego zapasów ustrojowych. W warunkach prawidłowych, gdy apoferrytyna jest tylko częściowo wysycona żelazem, pewna ilość żelaza zostaje wchłonięta i włączona do puli ferrytynowej. Niewykorzystana reszta jest pochłaniana przez lizozymy i przedostaje się zwrotnie do światła przewodu pokarmowego wraz ze złuszczającymi się komórkami jelitowymi, podlegając, tak jak one, wydaleniowi z kałem (zob. ryc. 3.21 i 3.23). Gospodarka żelazowa w ustroju jest przykładem homeostatycznego ujemnego sprzężenia zwrotnego. Świadczy o tym to, że w warunkach deficytu żelaza w organizmie zwiększa się jego pula transportowa i ferrytynowa w jelicie i więcej żelaza pokarmowego zostaje wchłonięte z jelit. Natomiast przy nadmiarze żelaza w organizmie pula żelaza ferrytynowego jelit jest w pełni wysycona; wyraźnie zmniejsza się pula żelaza transportowego oraz ogranicza wchłanianie żelaza w jelitach (zob. ryc. 3.21 i 3.22).

Jak wspomniano powyżej, żelazo zużywane bezpośrednio do erytropoezy występuje w postaci ferrytyny, w komórkach siateczki szpiku otoczonych przez erytroblasty. Przekazywanie żelaza odbywa się na drodze zmodyfikowanej pinocytozy, czyli rofeocytozy.

Żelazo w organizmie (w ilości ok. 20 mg/dobę) podlega stałemu obrotowi. Jest uwalniane z rozpadających się erytrocytów lub z makrofagów innych narządów,



Ryc. 3.23 Odkładanie, degradacja i utrata żelaza z organizmu.

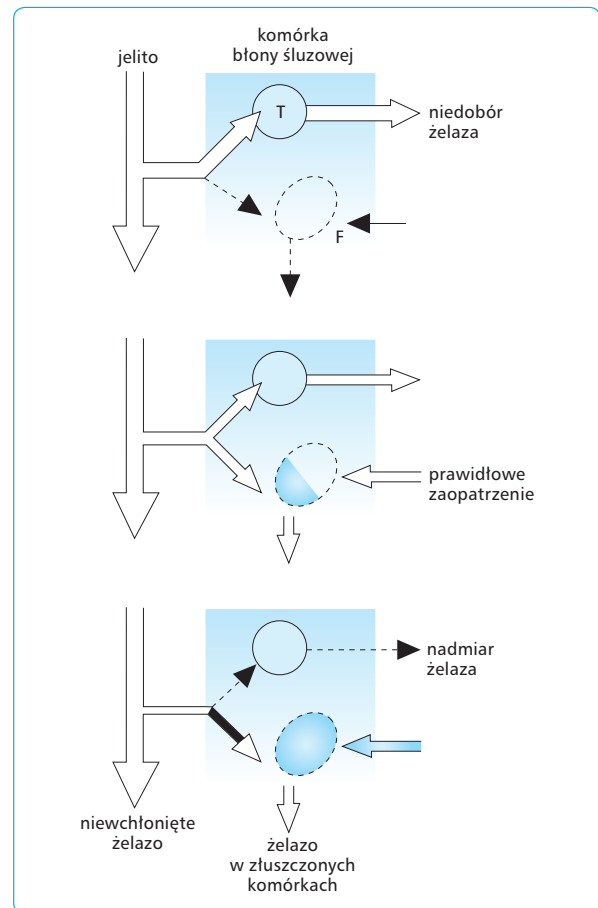
będących jego magazynami, aby w niemal takiej samej ilości trafić ponownie do magazynów lub zostać włączone do erytoblastów szpiku (zob. ryc. 3.23). W tej wędrówce żelazo przyłącza się do apoferrytyny, wytwarzanej w wątrobie i uwalnianej z żółcią do dwunastnicy. W komórkach nabłonka jelitowego lub w makrofażach dochodzi do utlenienia żelaza w postaci jonu Fe^{3+} w ferrytynie; odszczepiając się od ferrytyny, jon żelazowy Fe^{3+} podlega ponownie redukcji do żelaza dwuwartościowego (Fe^{2+}). Każdorazowo białko transportujące w osoczu przed przyłączeniem żelaza utlenia je z dwuwartościowego do trójwartościowego. W momencie przekazania komórkom w magazynach ustrojowych uwalnia je, po uprzedniej redukcji do dwuwartościowego. Białko ma określoną maksymalną zdolność wiązania żelaza i zwykle jest nim wysycane tylko w 30%. Reszta białka stanowi rezerwę, która może być wykorzystana do transportu tego metalu.

Obrót żelaza może przyspieszać lub zwalniać, zależnie od tempa erytropoezy i zapotrzebowania na żelazo w organizmie (ryc. 3.24). Im bardziej aktywna erytropoeza, tym więcej zużywa się żelaza do wytwarzania krwinek. Wzrasta również szybkość opróżniania się magazynów w wątrobie lub śledzionie z tego kationu, jak i jego wchłaniania z jelit. Ta wędrówka żelaza zależy częściowo od obecności miedzi, która wchodzi w skład enzymu ceruloplazminy, uczestniczącego w procesie redukcji i utleniania żelaza. Oprócz wiązania jonów miedzi, ceruloplazminie przypisuje się ważne funkcje obrony komórkowej przed toksycznym działaniem reaktywnych form tlenu (RFT). Mechanizm działania ceruloplazminy polega na usuwaniu jonów Fe^{2+} i jednoczesnym zapobieganiu powstawaniu anionorodnika nadtlenkowego, który jest jednym z najsilniej uszkadzających RFT.

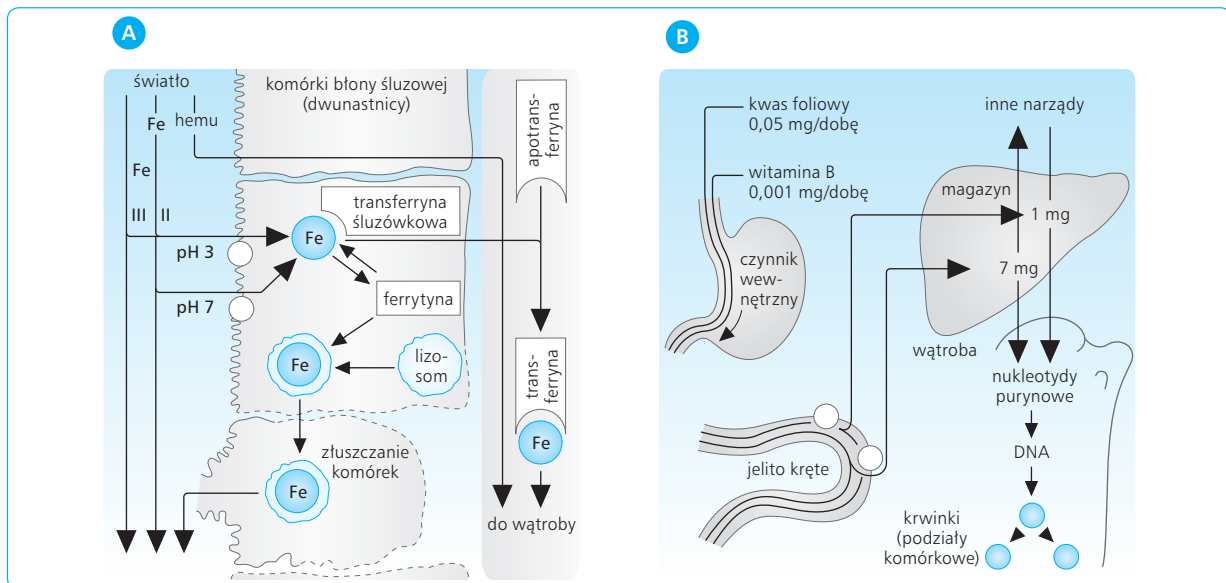
Nadmierne ilości żelaza mogą się gromadzić w magazynach w postaci ziarnistego kompleksu jako hemosyderyna. Obfite złogi hemosyderyny w wątrobie lub trzustce znamionują chorobę zwaną hemochromatozą, która może się rozwinąć w następstwie długotrwałego

i nadmiernego pobierania żelaza. Hemosyderyna nie może uwalniać żelaza na potrzeby związane z erytropoezą.

Zapasy żelaza w organizmie wystarczają na podtrzymanie prawidłowej erytropoezy i syntezy Hb przez



Ryc. 3.24 Niedobór, prawidłowe zaopatrzenie i wydalanie nadmiernej ilości żelaza z organizmu.



Ryc. 3.25 Mechanizm transportu, wchłaniania, gromadzenia i wydalania żelaza (A) i kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂ (B).

okres 4–6 lat. W miarę kurczenia się tych zasobów, np. z powodu zmniejszonej jego podaży w pokarmach, gospodarka żelazem staje się coraz oszczędniejsza, utrata żelaza z kałem i moczem wielokrotnie się zmniejsza i równocześnie jego wchłanianie z jelit staje się niemal całkowite (ryc. 3.24, 3.25).

3.9

OKRES PÓŁTRWANIA KRwinek CZERWONYCH. HEMOLIZA

Czas przeżycia erytrocytów można badać, wstrzykując do krwiobiegu krwinki zgodne grupowo, ale różniące się antygenowo, lub znakując hem krwinek przez inkorporowanie glicyny zawierającej ¹⁵N. Najczęściej jednak czas przeżycia krwinek w badaniach klinicznych oznacza się, znakując je ⁵¹Cr. Próbkę krwi inkubuje się z radioaktywnym chromianem, co powoduje wychwyt ⁵¹Cr przez krwinki, które po przemyciu wstrzykuje się z powrotem do krwiobiegu. Szybkość, z jaką radioaktywna substancja opuszcza krew, jest miarą przeżywalności krwinek w układzie krążenia. Okres półtrwania oznaczony izotopowo wynosi 28–36 dni, a więc mniej niż należało tego oczekiwać (60 dni), co wiąże się częściowo z utratą ⁵¹Cr przez krwinki jeszcze przed ich rozpadem. Ponieważ czas przeżycia krwinek wynosi ok. 120 dni, codziennie rozpada się 1/120 część

krwinek. Poza „starczym” niszczeniem, któremu podlega ok. 0,85% masy erytrocytów, ok. 0,15% krwinek ulega rozpadowi niezależnie od swego wieku. Dobowy rozpad krwinek wynosi ok. 1% całkowitej ich masy, czyli 15–20 ml krwinek. W miarę starzenia się krwinki stają się coraz mniej aktywne metabolicznie, co przypuszczalnie jest wynikiem zanikania wielu różnych enzymów, zwłaszcza cyklu glikolitycznego, i zmniejszania ich aktywności. Zużycie glukozy przez krwinki także maleje w miarę ich starzenia się. Otoczka erytrocytów staje się stopniowo coraz bardziej „łamliva” i łatwo pęka podczas przechodzenia krwinek przez naczynia włosowate, zwłaszcza w śledzionie. Po wycięciu śledziony wzrasta liczba nieprawidłowych morfologicznie erytrocytów o cechach poikilocytozy (różnokształtność) i anizocytozy (różna wielkość).

Rozpad krwinek zachodzi głównie w makrofagach (układ siateczkowo-śródbłonkowy), zwłaszcza w obrębie śledziony i częściowo wątroby oraz szpiku kostnego. Tylko nieznaczna ilość rozpada się w warunkach prawidłowych, wewnątrznaczyniowo, podczas przemieszczania się przez kapilary. Zwykle rozpad erytrocytów poprzedza fagocytoza, przy czym niszczeniu podlegają przede wszystkim krwinki z zużytym kompletem enzymów, warunkujących prawidłowy metabolizm komórkowy i utrzymanie funkcji krwinek. W miarę starzenia się zawartość enzymów maleje, a zmieniona krwinka łatwo ulega fagocytozie i rozpadowi. Sprzyjające temu warunki występują podczas zwolnionego przepływu krwi przez zatoki śledziony. Rozpadające się krwinki uwalniają Hb, która szybko zostaje wchłonięta przez makrofagi wątroby, śledziony i szpiku. Rozpad krwinek w stanach patologicznych może dotyczyć nawet 30%

całkowitej ich masy, przy czym udział wątroby, śledziony i szpiku w fagocytozie rozpadających się krwinek może być różny. Przy tak znaczącym niszczeniu krwinek ich czas przeżycia we krwi obwodowej może się skrócić do 30, a nawet do 5 dni. Taki stan występuje np. w niedokrwistości hemolitycznej. Wewnątrznaczyniowa hemoliza może być nasiloną w stanach napadowej hemoglobinurii nocnej i wysiłkowej oraz po przetoczeniu krwi niezgodnej grupowo.

Hb uwolniona z rozpadłych erytrocytów i sfagocytowana przez makrofagi ulega następnie rozpadowi na globinę i hem. Równocześnie uwalnia się żelazo, które łączy się w osoczu z białkiem nośnikowym, transferyną, a następnie albo dostaje się do szpiku, gdzie zostaje zużyte w procesie erythropoezy, albo jest odkładane w postaci ferrytyny w wątrobie i innych tkankach. Pierścień hemu pęka w mostku α -metylenowym, tworząc biliwerdynę. Ta z kolei przekształca się w bilirubinę, uwalnianą do osocza.

Zagadnienia kliniczne

W warunkach prawidłowych osocze zawiera jedynie niewielką ilość hemoglobiny. W niektórych jednak okolicznościach następuje zwiększony rozpad krwinek pod wpływem różnych czynników fizycznych, chemicznych i biologicznych. Zjawisko to nosi nazwę hemolizy krwi. Niektóre substancje biologiczne, takie jak toksyny bakteryjne, jady wężów oraz specjalne przeciwciała zwane hemolizynami, wykazują silne działanie hemolityczne. Po zadziałaniu tych czynników moż--

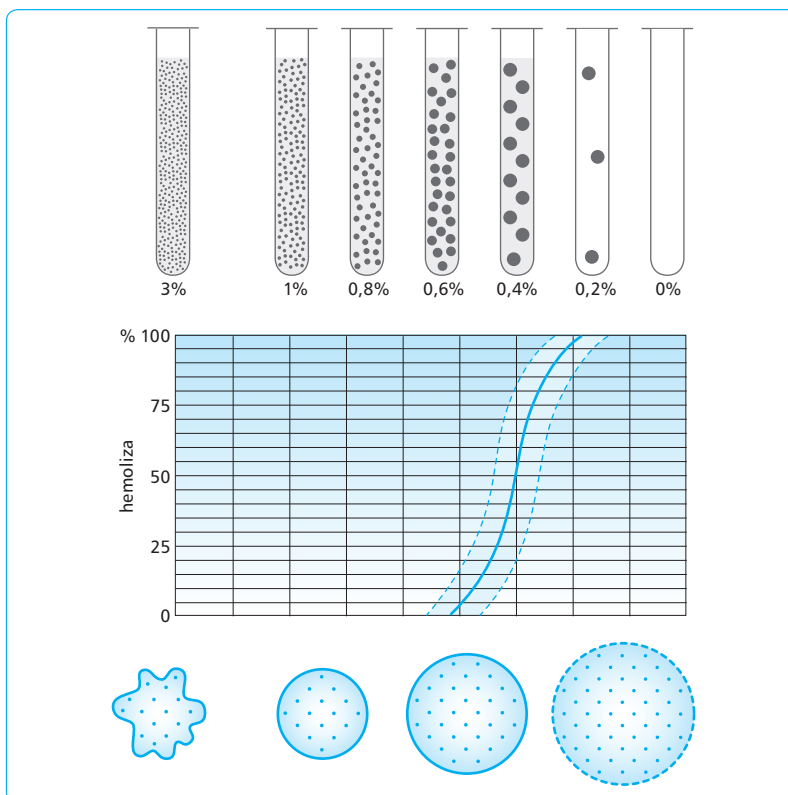
na stwierdzić we krwi zarysy bezbarwnych, pozbawionych hemoglobiny krwinek – tzw. cienie krwinek. Są to resztki zřębu krwinek. Prawidłowa krwinka czerwona stawia pewien opór działaniu czynników hemolitycznych. W praktyce klinicznej bada się oporność (łamlivość) krwinek czerwonych, stosując roztwory NaCl stopniowo rozcieńczane w granicach 0,9–0,2% w odstępach co 0,05%. Do roztworu dodaje się kilka kropel krwi i oznacza stężenie, przy którym występuje pierwszy ślad hemolizy, oraz to, przy którym hemoliza jest całkowita. Pierwszy ślad hemolizy występuje prawidłowo przy stężeniu soli ok. 0,42%, a całkowita hemoliza – przy stężeniu 0,35% (ryc. 3.26).

Zakres oporności krwinek na czynniki hemolityczne w stanach fizjologicznych może znacznie się zmieniać, głównie w zależności od wieku krwinek (młode krwinki są mniej łamliwe niż starsze). W stanach patologicznych krwinki bywają mniej łamliwe (np. w niedokrwistości złośliwej) lub bardziej łamliwe (np. w żółtaczce hemolitycznej).

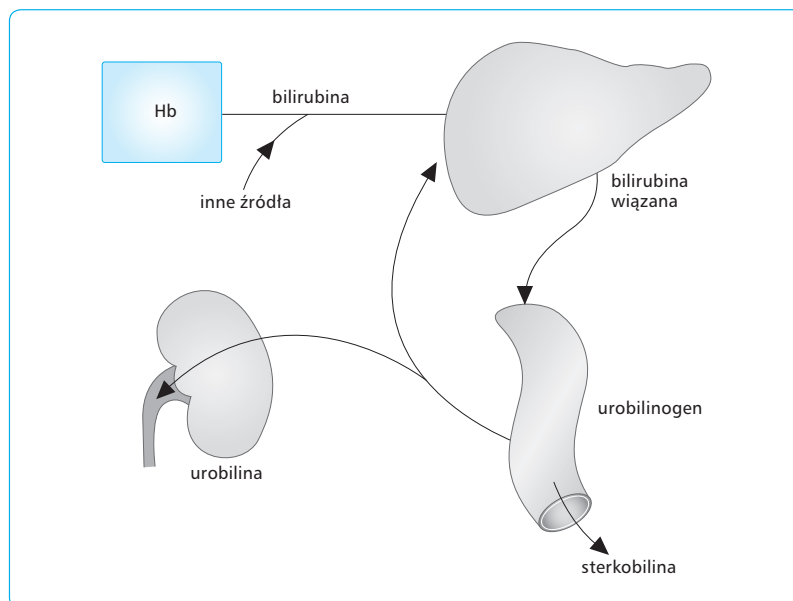
3.9.1

METABOLIZM BILIRUBINY

Bilirubina powstająca z Hb nie rozpuszcza się w wodzie. W osoczu jest transportowana w połączeniu z albuminami. Podczas przepływu krwi przez wątrobę Hb zostaje wychwycona przez hepatocyty, oddzielając się



Ryc. 3.26 Zachowanie się krwinek w roztworach hiper-, izo- i hipotonicznych. Zakres oporności krwinek czerwonych waha się od 0,42% (minimum oporności) do 0,35% (maksimum oporności) roztworu NaCl. W roztworze hipotonicznym krwinki czerwone ulegają hemolizie, a w roztworze hipertonicznym – „morwowatemu” obkurczeniu.



Ryc. 3.27 Rozkład hemoglobiny i powstawanie barwników żółciowych oraz ich wydalanie z ustroju.

równocześnie od białka. W hepatocycie ulega sprzężeniu (koniugacji) z kwasem glukuronowym lub kwasem siarkowym, tworząc odpowiednio glukuronian lub siarczan bilirubiny, rozpuszczalne w wodzie. W tej postaci (związanej) Hb jest wydzielana do żółci i dostaje się do przewodu pokarmowego, gdzie pod wpływem bakterii podlega redukcji, kolejno, do mezobilirubinogenu, stercobilinogenu i stercobiliny (ryc. 3.27).

Stercobilinogen wchłania się częściowo do krwi i albo wraca krążeniem wrotnym do wątroby, z której zostaje wydany wraz z żółcią do jelit, albo wydalany jest z moczem jako urobilinogen i urobilina. Nagromadzenie bilirubiny w osoczu w ilościach większych niż 2 mg% prowadzi do żółtawego zabarwienia skóry, białkówki i błon śluzowych, co określa się mianem żółtaczki (icterus). Żółtaczka wynikająca z nadmiernego rozpadu krwinek czerwonych, zwana hemolityczną, cechuje się obecnością w osoczu bilirubiny wolnej, reagującej pośrednio z odczynnikami Ehrlicha.

W pewnych jednak stanach (np. w ciąży) stwierdza się niedokrwistość wywołaną nadmiernym rozcieńczeniem zwiększonej masy krwinek czerwonych.

Zagadnienia kliniczne

Najczęstszą przyczyną niedokrwistości jest ostra lub przewlekła utrata krwi. Bezpośrednio po krwotoku zmniejsza się objętość krwi krążącej, a więc krwinek i osocza jednocześnie. Po upływie doby objętość osocza normalizuje się w związku z przechodzeniem płynu tkankowego do łożyska naczyniowego. Następuje wtedy zmniejszenie stężenia Hb i liczby krwinek czerwonych. Niedokrwistość powoduje niedotlenienie tkanek oraz prowadzi do wzrostu wytwarzania erytropoetyny i wzmożonej erytropoezy, które utrzymują się dopóty, dopóki liczba erytrocytów na tyle wzrośnie, że ustąpią objawy niedotlenienia tkanek.

Przewlekła urata krwi np. w raku żołądka, prowadzi do zużycia ustroju w zasoby żelaza i rozwoju niedokrwistości, która poprzez niedotlenienie tkanek wzmacnia erytropoezę. Nowo wytworzone krwinki w stanach niedoborów żelaza wykazują zmniejszoną zawartość Hb, a niedokrwistość nosi cechy niedokrwistości niedobarwliwej, w której wskaźnik barwny jest mniejszy od 1,0. Ten rodzaj niedokrwistości niedoborowej ustępuje po suplementacji żelaza.

3.10

NIEPRAWIDŁOŚCI KRWINEK CZERWONYCH

Nieprawidłowości krwinek czerwonych mogą wynikać z nadmiernej utraty lub wadliwego wytwarzania i rozpadu erytrocytów oraz z nieodpowiedniej struktury hemoglobiny. Nieprawidłowości te odpowiadają za różne typy niedokrwistości, które polegają na zmniejszeniu zawartości i stężenia Hb lub całkowitej masy krwinek.

Aktywność erytropoetyczna szpiku może się zmniejszyć, a nawet zupełnie wygasnąć (aplazja), czego skutkiem jest niedokrwistość aplastyczna. We krwi stwierdza się wówczas obecność prawidłowych krwinek, ale w coraz mniejszej liczbie. Taki stan obserwuje się po naświetlaniu promieniami X lub γ . Energia promienista stosunkowo najmniej uszkadza nieodróżnicowane komórki macierzyste krwinek (komórki pnia). Z nich właśnie po pewnym czasie następuje odnowa krwi.

Niedokrwistość aplastyczna może być także wynikiem toksycznego uszkodzenia szpiku przez jady bakteryjne i niektóre substancje chemiczne; może się też rozwinąć z powodu nadwrażliwości na działanie różnych środków chemicznych.

Przyczyną nieprawidłowego wytwarzania krwinek bywa niedobór niezbędnych czynników erytropoezy, głównie witaminy B₁₂, kwasu foliowego, żelaza oraz aminokwasów (zwłaszcza niezbędnych). Niedobór witaminy B₁₂ i kwasu foliowego prowadzi do płodowej odnowy szpiku i niedokrwistości megaloblastycznej, przy której wskaźnik barwny jest typowo większy od 1,0.

Niedobór żelaza stanowi najczęstszą przyczynę niedokrwistości, którą dotkniętych jest ok. 100 mln ludzi na świecie. Może on wynikać z wielu przyczyn, takich jak brak żelaza w diecie, niedostateczne wchłanianie jelitowe, utrata wraz z krwią lub zwiększone zapotrzebowanie organizmu (np. ciąży). Niedokrwistość rozwija się po wyczerpaniu zapasów ustrojowych żelaza, które może nastąpić dopiero po 4–6 latach. Zmniejsza się wtedy zawartość żelaza w tkankach, a jego stężenie w osoczu obniża się z wartości prawidłowej (ok. 100 mg%) do 20 mg% lub bardziej. Mimo wzmożonej erytropoezy nowo powstałe krwinki wykazują niedobór Hb.

Niedokrwistość wynikająca z zaburzenia rozpadu krwinek jest spowodowana defektem krwinek, które stają się małe, sferyczne i łatwo ulegają hemolizie, nawet przy nieznacznym odkształceniu. Nadmiar Hb uwolnionej z krwinek wywołuje wzrost stężenia barwników żółciowych w płynach ustrojowych i tkankach, prowadząc do wspomnianej powyżej żółtaczki hemolitycznej. Usunięcie śledziony zwiększa przeżycie krwinek w tych stanach i zmniejsza niedokrwistość.

Również krwinki zawierające nieprawidłowe rodzaje Hb (np. HbS) cechują się dużą nietrwałością i łatwym rozpadem pod wpływem czynników fizycznych, np. hipoksji. HbS ulega wówczas polimeryzacji i wytrącaniu, a krwinki czerwone przyjmują kształt sierpowaty, łatwo rozpadając się przy odkształceniu podczas przechodzenia przez naczynia włosowate. Obecność innych nieprawidłowych hemoglobin również prowadzi do niedokrwistości, zwanych hemoglobinopatiami. Krwinki czerwone mogą też zostać uszkodzone przez przeciwciała, np. krwinki płodu Rh⁺ przez przeciwciała matki anti-D (rozwiążą się wówczas choroba hemolityczna noworodków – *erythroblastosis fetalis*).

Wszystkie typy niedokrwistości powodują niedotlenienie tkanek, rozszerzenie naczyń przedwłosowatych, obniżenie oporów naczyniowych i kompensacyjne zwiększenie objętości krwi dopływającej do serca, a także wzrost częstości skurczów serca i jego objętości wyrzutowej. Serce jest wówczas przeciążone tak w stanach spoczynku, jak i podczas pracy, a mimo to ilość tlenu dostarczana tkankom nie odpowiada ich zapotrzebowaniu. Powstaje błędne koło zmian, które prowadzą do nasilającej się niewydolności serca i niedotlenienia tkanek.

Zagadnienia kliniczne

Przeciwnieństwem niedokrwistości jest policytomia, zwana także poliglobulią lub erytrocytozą, w której liczba krwinek wzrasta powyżej normy. Poliglobulia względna polega na zwykłym zagęszczeniu krwi, np. w wyniku odwodnienia organizmu (biegunki, poty, wymioty itd.). Całkowita masa krwinek jeszcze wtedy się nie zmienia, ale zwiększa się ich zawartość w danej objętości krwi. Poliglobulia bezwzględna oznacza wzrost całkowitej masy krwinek czerwonych i zawartości Hb. Poliglobulia występuje typowo na wysokościach powyżej 4000 m n.p.m., a także w czasie życia wewnątrzmacicznego. W obu przypadkach jej przyczyną jest hipoksja hipoksyczna, wzmagająca czynność krwiotwórczą szpiku kostnego za pośrednictwem erytropoetyny.

W nowotworowym rozplemie szpiku kostnego, obejmującym układ czerwokrwiński (policytomia prawdziwa), liczba krwinek może wzrosnąć nawet do ok. 15 mln/mm³, a Hct do 70–80. W wyniku wzrostu zawartości Hb i objętości krwi układ krążenia jest przeciążony krwią, której lepkość może wzrosnąć nawet 15-krotnie w stosunku do normy. Przeładowanie krwią zatok naczyniowych podskórnych nadaje skórze żywo czerwone i sinawe zabarwienie. Do sinicy prowadzi wzrost zawartości zredukowanej Hb powyżej 5 g%, mimo że całkowita ilość tlenu transportowana z płuc do tkanki może być nawet zwiększona.

3.11

KRWINKI BIAŁE (LEUKOCYTY)

Krwinki białe stanowią ruchome jednostki układu obronnego ustroju. Ich liczba we krwi obwodowej zmienia się z wiekiem; jest nieco większa w dzieciństwie niż w wieku dojrzałym. Średnio wynosi $7,5 \times 10^9$ w 1 l krwi. Zakres fizjologicznej zawartości leukocytów waha się od 4×10^9 do 10×10^9 w 1 l krwi obwodowej.

W skład krwinek białych wchodzi: (1) granulocyty, które powstają w szpiku kostnym czerwonym i zawierają w cytoplazmie ziarnistości; (2) limfocyty, o skąpej ilości cytoplazmy, powstające w węzłach chłonnych, śledzionie, grasicy, szpiku kostnym czerwonym, migdałkach i grudkach chłonnych przewodu pokarmowego; (3) monocyty, największe komórki krwi, o obfitej cytoplazmie, powstające głównie w szpiku kostnym czerwonym i śledzionie. Po przejściu do tkanek i narządów komórki te stanowią funkcjonalną (ruchomą) część układu siateczkowo-śródbłonkowego (RES, reticulo-endothelial system).

Limfocyty i monocyty tworzą razem układ agranulocytów.

Poza wspomnianymi typami ciałek białych we krwi znajdują się jeszcze płytki krwi, które stanowią fragmenty osobnego rodzaju ciałek białych, obecnych tyl-

ko w szpiku kostnym, tzw. megakariocytów. Ich liczbę ocenia się na 200–300 tys./mm³ krwi. Odgrywają one szczególną rolę w procesie krzepnięcia krwi.

3.11.1

GRANULOCYTY

Układ granulocytów dojrzałych, czyli segmentowanych (PMN, polymorphonuclear), wywodzi się z komórek szpiku kostnego i dzieli się na: (1) granulocyty obojętnochłonne, czyli neutrofile, o obojętnochłonnych ziarnistościach w cytoplazmie, stanowiące 30–70% wszystkich krążących we krwi ciałek białych; (2) granulocyty kwasochłonne, czyli eozynofile, o ziarnistościach kwasochłonnych, stanowiące 1–8% ciałek białych; (3) granulocyty zasadochłonne, czyli bazofile, o ziarnistościach zasadochłonnych, stanowiące 0–2% ciałek białych.

3.11.2

GRANULOCYTOPOEZA

Z trzech różnych komórek macierzystych szpiku kostnego czerwonego wywodzą się następujące granulocyty: (1) leukocyty obojętnochłonne – neutrofile, (2) leukocyty kwasochłonne – eozynofile i (3) leukocyty zasadochłonne – bazofile.

Neutrofile pochodzą od komórki macierzystej linii neutrofilów, czyli komórki CFU-GM, rozwijającej się z niezróżnicowanej, macierzystej komórki pnia (CFU-GEMM). Z komórki CFU-GM pochodzą dwa następne stadia rozwojowe, tj. promielocyty i mielocyty, utrzymujące jeszcze zdolność do podziału mitotycznego, a jednocześnie usposobione do różnicowania się w kierunku postaci bardziej dojrzałych, mających różne barwne ziarnistości (obojętno-, kwaso- lub zasadochłonne) i pozbawionych zdolności dzielenia się. Są nimi metamielocyty, granulocyty pałeczkowate i granulocyty segmentowe. Formy od mieloblastu do mielocytu tworzą pulę komórek mnożących się, a dalsze etapy rozwojowe, tzn. metamielocyty i neutrofile o jądrach komórkowych pałeczkowatych i segmentowanych, stanowią pulę komórek dojrzewających i rezerwowych szpiku (ryc. 3.28).

Proliferacja i dojrzewanie komórek szpikowych linii neutrofilów zachodzi pod wpływem czynników wzrostowych, takich jak CSF-G, CSF-1 i czynnik wzrostowy granulocytów i makrofagów (CSF-GM, *colony stimulating factor* – *granulocyte/macrophage*). Szczególną

rolę wspomagającą w tym procesie różnicowania się leukocytów odgrywają interleukiny (IL-1, IL-3 i IL-6) (ryc. 3.28, 3.29).

W szpiku kostnym czerwonym komórki linii neutrofilów są najliczniejsze. Łączny czas potrzebny na przejście od pluripotencjalnej komórki pnia przez wszystkie etapy podziałów, różnicowania i dojrzewania do postaci neutrofilów segmentowanych wynosi ok. 6–7 dni.

Komórki szpiku linii eozynofilów pochodzą od komórki macierzystej linii eozynofilów (CFU-Eos) i przechodzą kolejno etapy podziałów, różnicowania i dojrzewania, tak jak komórki linii neutrofilów. Procesy te są regulowane przez czynnik komórek pnia (SCF, *stem cell factor*), IL-3 i czynnik wzrostowy granulocytów (CSF-G), a wspomagane przez IL-5 oraz czynnik wzrostowy granulocytów i makrofagów (CSF-GM) (zob. ryc. 3.29).

Komórki szpiku kostnego pochodzące od komórki macierzystej linii bazofilów (CFU-Baso) przechodzą kolejne etapy podziałów, różnicowania i dojrzewania, tak jak komórki linii neutrofilów. Czynnikiem regulującymi te procesy są następujące cytokiny: SCF, interleukiny (IL-3, IL-4, IL-10) i nerwowy czynnik wzrostu (NGF, *nerve growth factor*) (ryc. 3.29, 3.30).

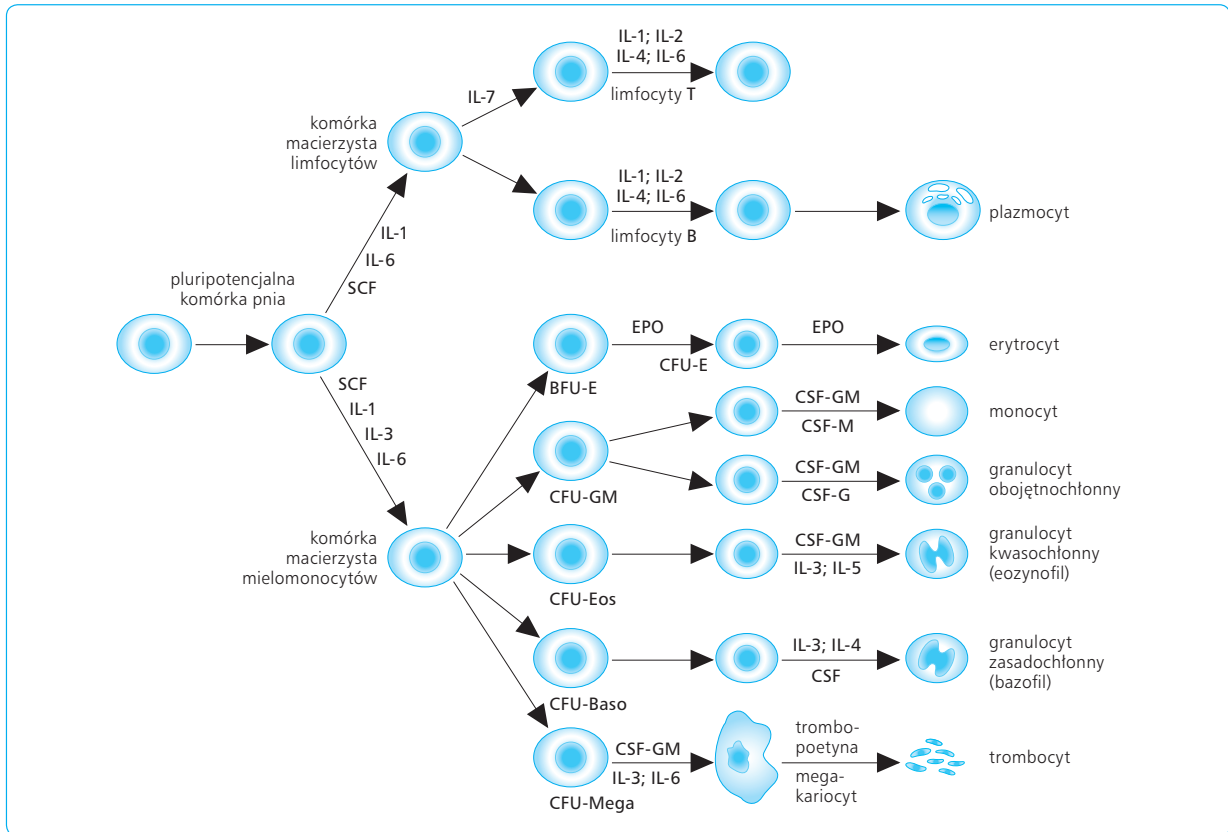
3.11.3

CYKL ŻYCIOWY GRANULOCYTÓW

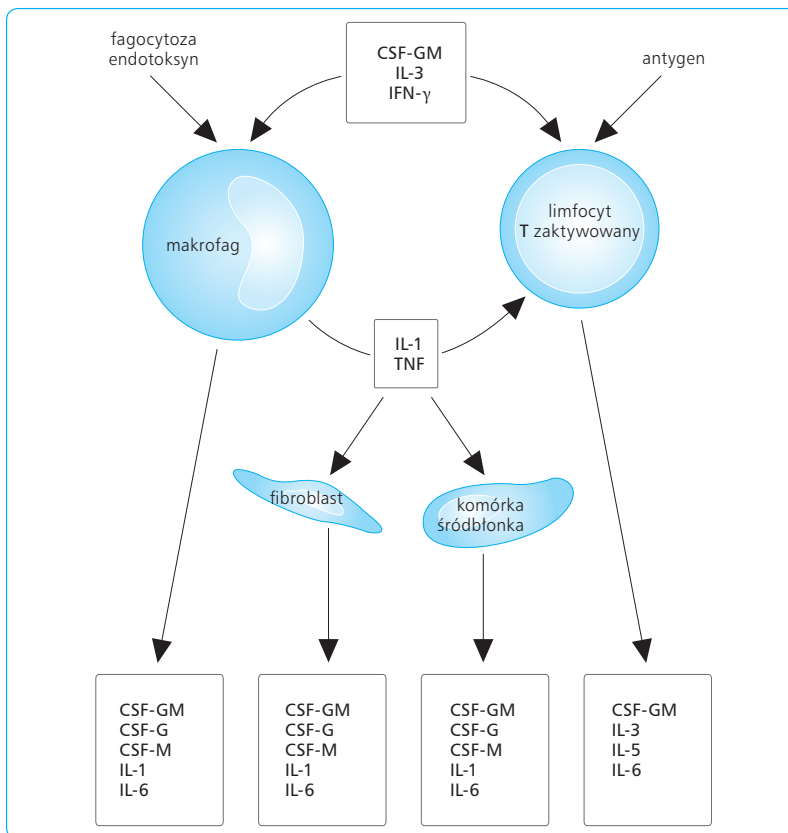
Czas dojrzewania neutrofila wynosi średnio ok. 8–12 dni. Jest on uwarunkowany prawidłowym zaopatrzeniem ustroju w witaminy, kwas foliowy, aminokwasy, zwłaszcza niezbędne, i inne czynniki. Szpik kostny stanowi duży magazyn granulocytów, w którym mieści się ich ok. 60 razy więcej niż we krwi krążącej.

Po opuszczeniu szpiku kostnego granulocyty utrzymują się przy życiu średnio przez 30 godz. Okres ich półtrwania we krwi obwodowej wynosi ok. 7 godz. Granulocyty mogą przechodzić z krwi pomiędzy komórkami śródbłonna do tkanek, skąd już nie wracają do krwi. Czas przeżycia granulocytów może się przedłużyć nawet do kilku dni (np. w białaczkach) i skrócić do kilku godzin (w stanach zapalnych).

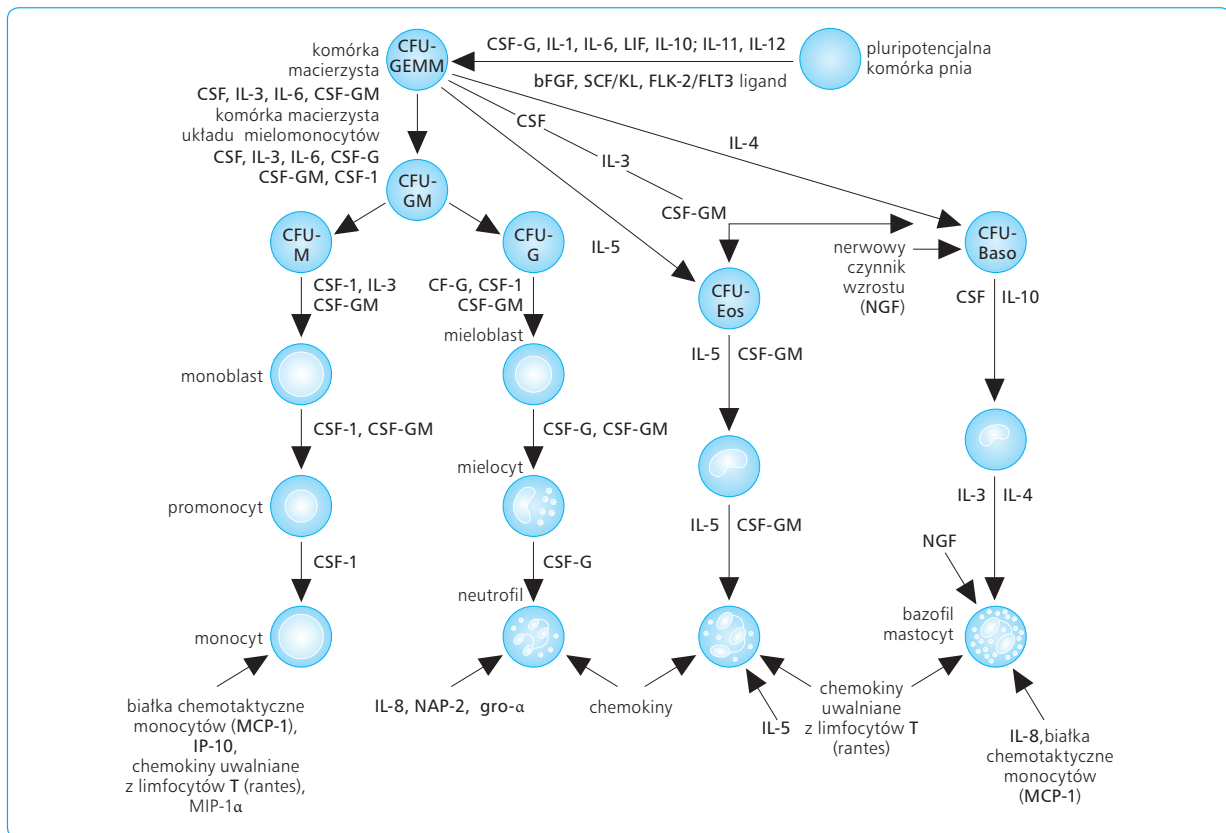
We krwi obwodowej całkowita pula neutrofilów krwi (TBNP, *total blood neutrophil pool*) wynosi 70 × 10⁹ komórek. Granulocyty tworzą dwie pule: (1) przyścienną (MNP, *marginal neutrophil pool*), luźno przyczepioną do wewnętrznej powierzchni śródbłonna ściany naczyniowej i obejmującą ok. 60% granulocytów; (2) swobodnie krążącą (CNP, *circulating neutrophil pool*), stanowiącą ok. 40% tych elementów morfotycznych we krwi. Pomiędzy tymi dwiema pulami odbywa się wymiana granulocytów. Szybki wzrost liczby krwinek białych, obserwowany np. w czasie ciężkiego wysiłku fizycznego, pod wpływem zwiększonej aktywności



Ryc. 3.28 Linie rozwojowe poszczególnych krwinek w procesie granulopoezy, limfopoezy, erytropoezy i trombopoezy oraz czynniki wpływające na dojrzewanie krwinek prekursorowych dla tych krwinek.



Ryc. 3.29 Udział cytokin i czynników wzrostowych w procesie różnicowania makrofagów i limfocytów pod wpływem antygenów.



Ryc. 3.30 Procesy granulocytopoezy i monocytopenozy w szpiku kostnym czerwonym. Z komórek ukierunkowanych linii neutrofilów (CFU-G) powstają mieloblasty, mielocyty i metamielocyty, które przekształcają się w młode neutrofile, o pałeczkowatym jądrze komórkowym, które przechodzą z mięszu szpikowego do zatok szpikowych. Z komórek nieukierunkowanych linii makrofagów (CFU-M) powstają monoblasty, promonocyty i monocyty, przechodzące do krwi krążącej w łożysku naczyniowym. Monocyty odznaczają się zdolnością do wywędrowywania z naczyń łożyska naczyniowego do tkanek, zamieniając się w makrofagi tkankowe.

hormonów rdzenia nadnerczy lub po spożyciu posiłku białkowego (leukocytoza trawienna), jest wynikiem przesunięcia neutrofilów z puli przyściennej do puli krążącej. Wówczas, pomimo powstałych różnic ilościowych w poszczególnych pulach neutrofilów, całkowita pula neutrofilów krwi nie zmienia się. Natomiast wzrost występujący po wtargnięciu do ustroju bakterii lub ich toksyn stanowi rezultat działania na szpik kostny specjalnych substancji. Są nimi białka należące do globulin, tzw. czynniki uwalniające granulocyty. Powstają one w ognisku zapalenia i dostają się przez krążenie do szpiku, uwalniając granulocyty z rezerwy szpikowej do krwi obwodowej i następnie wzmagając wytwarzanie nowych krwinek białych (granulocytopoeza). W związku z tym już w ciągu kilku godzin liczba granulocytów we krwi obwodowej może zwiększyć się nawet 5–10-krotnie.

Jądra granulocytów we krwi wykazują obecność segmentów w liczbie od 1 do 5. Procentowo najwięcej granulocytów (ok. 42%) zawiera trzy segmenty, natomiast dwa segmenty spotyka się w odsetkowym obrazie krwi

w ok. 34% granulocytów; pięcosegmentowe jądra występują w ok. 2% granulocytów obojętnochłonnych. Podział jądra na segmenty najlepiej zaznacza się w granulocytach obojętnochłonnych, w których liczba segmentów może dochodzić do pięciu. Jądro eozynofiliów ma zwykle dwa, rzadziej trzy segmenty. Jądro bazofiliów nie jest segmentowane, ale ma w środku przewężenie. Dlatego jeśli podczas oglądania pod mikroskopem znajdzie się granulocyt o liczbie segmentów większej niż 3, na pewno należy on do obojętnochłonnych.

We krwi obwodowej mogą występować, obok granulocytów segmentowych, także pojedyncze metamielocyty (0–1% ciałek białych) oraz granulocyty pałeczkowate (1–5%). Odsetkowy stosunek tych trzech form granulocytów stanowi podstawę obrazu krwi Arnetha-Schillinga. Im żywsza jest granulocytopoeza i im więcej tych ciałek przechodzi ze szpiku do krwi, tym więcej tych ciałek przechodzi ze szpiku do krwi, tym więcej stwierdza się we krwi obwodowej młodszych ich form 2- i 3-segmentowych, co określa się jako przesunięcie obrazu Arnetha-Schillinga w lewo. Natomiast przy zahamowaniu granulocytopoezy przeważają we krwi

formy o jądrze 4- lub 5-segmentowym, czyli występuje przesunięcie obrazu Arnetha-Schillinga w prawo.

Metabolizm granulocytów jest znacznie bardziej intensywny niż krwinek czerwonych. Glukoza jest metabolizowana głównie w warunkach tlenowych. Granulocyty zawierają glikogen, glutation, histaminę i liczne enzymy, takie jak amylaza, lipaza, proteaza, katalaza, nukleotydaza, β -glukuronidaza i fosfatazy.

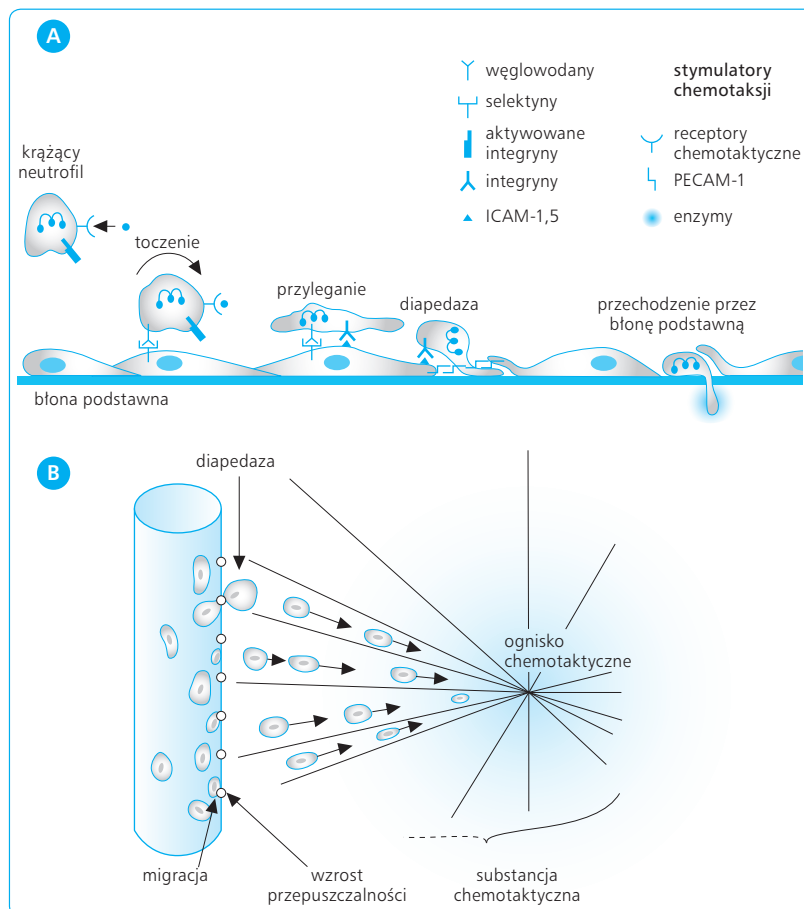
3.11.4

CZYNNOŚCI GRANULOCYTÓW

Czynności granulocytów związane są z ich zdolnościami do przemieszczania się (diapedezy), ruchu pełzakowatego, chemotaksji, degranulacji, fagocytozy i rodnikogenezy. Diapedeza, czyli przechodzenie przez ścianę naczynia krwionośnego, wynika ze zdolności granulocytu do ruchu pełzakowatego (ryc. 3.31). Granulocyty przechodzą przez mniejsze od swego przekroju otwory pomiędzy komórkami śródbłonna naczyniowego, ulegając przy tym znacznemu odkształceniu. Następnie przesuwa się przez tkankę okołonaczyniową ze średnią szybkością ok. 40 mm/min. Ich ruch przyspieszają

specjalne substancje chemiczne, zwłaszcza polisacharydy, polipeptydy i toksyny bakteryjne, zwane chemotaksynami lub chemokinami, które powstają w dużym stężeniu w ognisku uszkodzenia wywołanego wtargnięciem bakterii lub ciał obcych. Substancje te wywierają więc dodatnie działanie chemotaktyczne, przyciągając granulocyty w kierunku ogniska zapalnego w tkankach (zob. ryc. 3.31).

Ostatnio pewne znaczenie w procesach diapedezy i chemotaksji przypisuje się produktom przemiany kwasu arachidonowego poprzez enzymy lipooksygenazy, tj. leukotrienom (LT) serii B i C, zwłaszcza LTB_4 , uwalnianym przez leukocyty w miejscu zapalenia. Pod ich wpływem leukocyty wysuwają tzw. nibynóżki, czyli pseudopodia, po stronie zwróconej do ogniska chemotaktycznego i przechodzą przez ścianę naczynia, aktywując jednocześnie komórki tłuszczne do uwalniania LTB_4 , histaminy i czynnika aktywującego płytki krwi (PAF, *platelet activating factor*). Z innych produktów lipooksygenazy w neutrofilach występują również LTC_4 , które po odszczepieniu kolejno kwasu glutaminowego i glicyny oraz po ponownym przyłączeniu kwasu glutaminowego przechodzą w leukotrieny LTD_4 , LTE_4 i LTF_4 . Substancje te mają zdolność kurczenia mięśni gładkich, a ponadto znane są jako wolno reagujące substancje w procesie anafilaksji. Po dotarciu do ognisk zapalnych w neutrofilach zachodzi reakcja degranulacji, w wyniku której zaktywowany neutrofil uwalnia do



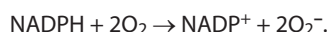
Ryc. 3.31 Mechanizm aktywacji leukocytów i ich interakcja ze śródbłonkiem naczyniowym. Stadia wywędrowywania neutrofilów przez ścianę naczyń krwionośnych. Krążący neutrofil ulega aktywacji, „toczeniu się”, adhezji do komórek śródbłonna, diapedezy i emigracji poprzez ścianę naczynia. W procesie diapedezy bierze udział wiele białek i glikoprotein, takich jak selektyny, integryny, czynnik Lewis X oraz białka adhezyjne z rodziny ICAM i PECAM, ułatwiające zwłaszcza adhezję neutrofilów do komórki śródbłonna naczyniowego (A). Diapedeza i emigracja ciałek białych z naczynia krwionośnego pod wpływem chemotaksyn ogniska zapalnego (B).

otoczenia, w procesie egzocytozy, enzymy i liczne inne aktywne substancje zawarte w jego ziarnistościach cytoplazmatycznych.

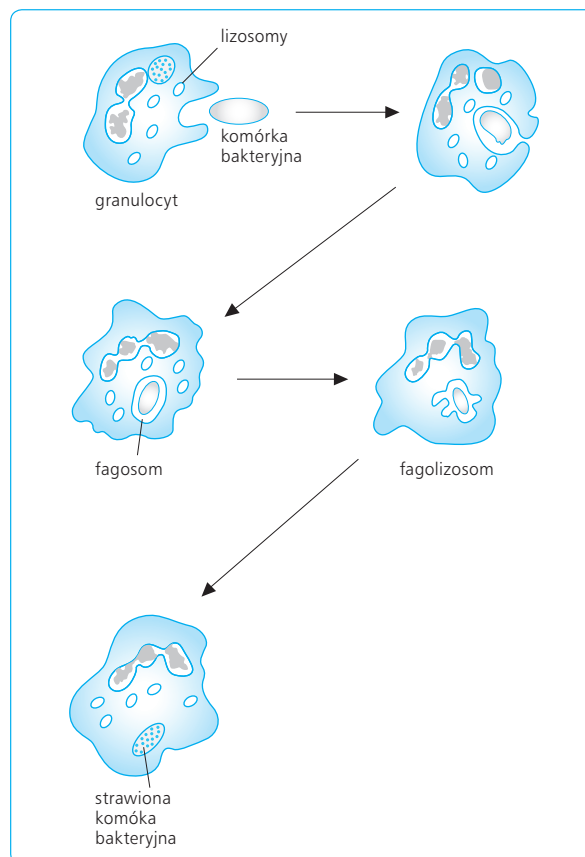
Granulocyty obojętnochłonne i, w mniejszym stopniu, kwasochłonne, mają zdolność fagocytozy, czyli pochłaniania bakterii i niewielkich fragmentów komórek lub obumarłych tkanek. Neutrofile fagocytują bakterie i uszkodzone komórki, trawiąc je w lizosomach za pomocą enzymów hydrolitycznych. Warunkiem fagocytozy jest adsorpcja fragmentów bakterii lub uszkodzonych komórek na powierzchni ciałek białych – po niej dopiero zachodzi szybko proces wchłaniania.

Adsorpcję, a tym samym fagocytozę, ułatwiają specjalne przeciwciała, tzw. opsoniny. Niektóre zjadliwe bakterie mają otoczki, zapobiegające fagocytozie lub wywierające ujemne działanie chemotaktyczne na granulocyty. Z chwilą jednak opłaszczenia przez opsoniny mogą one być atakowane przez granulocyty, które je fagocytują, a nawet trawią enzymatycznie. Ponadto o szybkości fagocytozy decyduje powierzchnia i ładunek elektryczny wchłanianego fragmentu. Nierówna powierzchnia i dodatni ładunek ułatwiają wchłanianie, gdyż przyciągają elektrostatycznie naładowane ujemnie krwinki białe. Cechy te posiadają np. obumarłe komórki i obce cząsteczki (bakterie, wirusy, pył węglowy), co ułatwia ich fagocytozę. W czasie fagocytozy zostają one otoczone wypustkami cytoplazmatycznymi granulocytów i wchłonięte do ich wnętrza w postaci fagosomu. W komórce fagosomy podlegają fuzji z lizosomami, zawierającymi liczne enzymy hydrolityczne, lizozym oraz polipeptydy zasadowe. W powstającym fagolizosomie obce substancje są trawione i rozpuszczane lub też deponowane (np. węgiel) we wnętrzu komórki. Granulocyty, zanim ulegną inaktywacji i obumarciu, fagocytują 5–20 bakterii (ryc. 3.32).

W przypadku neutrofilów obserwuje się różne stopnie metabolizmu. Ich aktywacja następuje w wyniku kontaktu z drobnoustrojami lub mediatorami procesu zapalnego. Neutrofile zużywają tlen zarówno w spoczynku, jak i podczas aktywacji, przy czym w stanie aktywacji ilość pobieranego tlenu jest prawie trzykrotnie większa. To znaczne zwiększenie zużycia tlenu przez uaktywnione neutrofile jest związane z wytwarzaniem nadtlenku wodoru (H_2O_2) i anionorodnika nadotlenkowego (O_2^-) w procesie fagocytozy. Neutrofile mogą niszczyć mikroorganizmy, wytwarzając aktywne metabolity O_2 w procesie rodnikogenezy. W procesie tym uczestniczy NADPH (fosforan dinukleotydu dihydronikotynoamidoadeninowego), który odbiera jeden elektron od cząsteczki tlenu, tworząc wspomniany wolny rodnik O_2^- , co przedstawia się następująco:

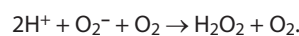


Anion ten odznacza się stosunkowo słabym działaniem bakteriobójczym. Stwierdzono, że zasadniczym jego źródłem w osoczu krwi są pobudzone fagocyty. Komórki te mogą uwalniać jony żelaza z ferrytyny. Pod wpływem enzymów jon O_2^- przekształca się w znacz-

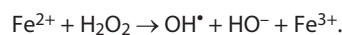


Ryc. 3.32 Stadia fagocytozy bakterii przez granulocyt.

nie silniej działający związek H_2O_2 i O_2 , zgodnie z reakcją:



H_2O_2 nie jest wolnym rodnikiem, ale cechuje się silnymi właściwościami bakteriobójczymi. Biologicznie istotne są przede wszystkim dwa rodzaje reakcji H_2O_2 : utlenianie grup tiolowych oraz utlenianie jonów metali ziem przejściowych (np. Fe^{2+} do Fe^{3+}). W tym drugim przypadku z H_2O_2 powstaje rodnik wodorotlenowy, zgodnie z reakcją:



Rodnik wodorotlenowy OH^* cechuje się bardzo wysoką reaktywnością i dlatego jest głównym czynnikiem w tzw. wybuchu tlenowym, który zachodzi w fagocytujących granulocytach. Jak wspomniano, komórki fagocytujące organizmu (granulocyty, a także monocyty i makrofagi) reagują na chemotoksyny i drobnoustroje podlegające fagocytozie, znacznie podwyższonym zużyciem O_2 . Nie wiąże się to ze wzmożonym zapotrzebowaniem na tlen ze względu na oddychanie tych ciałek krwi – tlen jest tu wykorzystywany do wytwarzania w otoczeniu komórek fagocytujących dużych ilości

O_2^- i H_2O_2 . Cząstki te, jak wspomniano powyżej, stwarzają warunki do powstania rodnika wodorotlenowego OH^\bullet . Pobudzone fagocyty wydzielają, oprócz O_2^- i H_2O_2 , także tlenek azotu (NO). Ma on budowę rodnikową (NO^\bullet) i pełni w organizmie wiele ważnych funkcji fizjologicznych; jest m.in. silnym czynnikiem naczynioruchowym w układzie naczyniowym i hamuje agregację płytek krwi. Wysokie stężenia rodnika NO^\bullet wykazują działanie bakteriobójcze, prawdopodobnie na skutek reakcji jonu O_2^- z NO, prowadzącej do powstania nadtlenoazotynu (peroxynitrate, $ONOO^-$), który odznacza się silnym działaniem cytotoksycznym w stosunku do obcych komórek.

Fagocyty wyposażone są w wiele białek o charakterze peroksydazy. Przykładami takich białek są enzymy, np. mieloperoksydaza (MPO), obecna w granulocytach obojętnochłonnych, oraz chloroperoksydaza (enzym zawarty w granulocytach eozynofilnych). MPO występuje w znacznych ilościach; przyjmuje się, że zawartość tego enzymu może dochodzić nawet do 5% suchej masy granulocytów obojętnochłonnych. Mechanizm działania tego enzymu polega na utlenianiu jonów chlorkowych do podchlorynu, który atakuje komórki bakteryjne, zaburzając funkcjonowanie błony komórkowej i reagując z enzymami istotnymi dla komórek bakteryjnych, m.in. z syntazą ATP. Komórki fagocytyjące zawierają również aminokwasy o właściwościach antyoksydacyjnych, takie jak tauryna oraz poliaminy (np. spermina). Reakcje podchlorynu z tymi związkami prowadzą do powstania odpowiednich N-chloroamin, odznaczających się większą trwałością i stabilnością oraz silniejszymi właściwościami bakteriobójczymi.

Obecnie przyjmuje się, że w wybuchu tlenowym właśnie reakcja MPO jest głównym czynnikiem bakteriobójczym fagocytów. Wrodzony niedobór MPO nie prowadzi jednak do zmiany skłonności do infekcji bakteryjnych. Częściej obserwuje się w tych przypadkach większą nadwrażliwość na infekcje przez inne czynniki, np. grzyby z gatunku *Candida albicans*.

Obecność w neutrofilach DNA, rozmaitych rodzajów RNA i polirybosomów umożliwia biosyntezę białka, zwłaszcza enzymatycznego, zlokalizowanego w ziarnistościach azurofilnych i swoistych dla tych ciałek krwi. Dojrzałe neutrofile wykazują zdolność biosyntezy białka, ale znacznie mniejszą od ich prekursorów, szczególnie mieloblastów. Spośród enzymów na uwagę zasługuje fosfataza zasadowa, obecna w ziarnistościach specyficznych neutrofilów. Enzym ten nie występuje w mieloblastach i promielocytach, pojawia się natomiast w formach dojrzałych. Badanie jego aktywności pozwala na stwierdzenie, czy leukocytoza jest następstwem procesu proliferacji nowotworowej czy też ma charakter odczynowy. Granulocyty chorych na białaczkę granulocytową przewlekłą wykazują znaczne zmniejszenie aktywności fosfatazy zasadowej.

Neutrofile mają zdolność do wychwytywania i zagęszczania aminokwasów, dlatego ich stężenie jest w tych komórkach znacznie większe niż np. w erytrocytach. Wyjątek w tym względzie stanowi arginina,

której stężenie w neutrofilach jest bardzo małe, ponieważ obecny w nich enzym arginaza katalizuje rozkład tego aminokwasu na ornitynę i mocznik.

Cukry występujące w neutrofilach są reprezentowane głównie przez glikogen, stanowiący materiał energetyczny na potrzeby tych ciałek krwi. Stężenie glikogenu w neutrofilach jest porównywalne z jego zawartością w komórkach wątroby i mięśni. Zawartość glikogenu w mieloblastach jest niewielka; wzrasta w miarę ich dojrzewania, natomiast obniża się w czasie fagocytozy drobnoustrojów przez te krwinki. Potrzeby energetyczne neutrofilów są pokrywane głównie przez ATP wytwarzane w procesie glikolizy, w której ok. 80% glukozy zostaje przekształcone w kwas mlekowy. Obecność O_2 nie wpływa hamująco na proces glikolizy ani w neutrofilach ludzi zdrowych, ani u chorych na białaczkę.

Tłuszcze, stanowiące ok. 5% masy neutrofilów, występują w postaci fosfolipidów, tłuszczów obojętnych i cholesterolu w postaci wolnej. W skład fosfolipidów zawartych w neutrofilach wchodzi następujące związki: fosfatydylocholina – 70%, sfingomieliina – 15% i fosfatydyloinozytol – 15%. Występujące w tłuszczach kwasy tłuszczowe to przede wszystkim kwasy: linolenowy, palmitynowy, oleinowy i stearynowy. Cholesterol obecny jest w neutrofilach w postaci niezestryfikowanej. Obok triglicerydów występują tu także dwu- i monoglicerydy. W neutrofilach stwierdzono również obecność następujących witamin: tiaminy, ryboflawiny, fosforanu pirydoksalu, witaminy C, kwasu foliowego i witaminy B_{12} .

3.11.5

LEUKOCYTOZA, EOZYNOFILE, BAZOFILE

Zagadnienia kliniczne

Przez leukocytozę rozumie się zwiększenie ponad wartość prawidłową liczby wszystkich ciałek białych, a przez neutrofilię – wzrost liczby tylko granulocytów obojętnochłonnych. Neutrofilia występuje już w stanach fizjologicznych, takich jak duży wysiłek mięśniowy, trawienie, ciąża, okres niemowlęctwa i in., jednak w tych okolicznościach wzrost liczby ciałek białych jest stosunkowo niewielki. W stanach patologicznych, np. w zapaleniach, zatruciach czy białaczkach, liczba białych krwinek może być bardzo duża i przekraczać 100-krotnie wartość prawidłową. Częściowo jest to wynik wzmożonej granulocytopeny, a częściowo przedłużonego przeżywania krwinek białych.

Eozynofile charakteryzują się podobnymi zdolnościami do diapedazy, chemotaksji i fagocytozy jak granulocyty obojętnochłonne. W warunkach fizjologicznych ciałka te przeciwdziałają odczynowi zapalnemu, hamując mediatory zapalenia, natomiast w stanach patologicznych mogą na-

silać odczyn zapalny. W odróżnieniu od neutrofilów, eozynofile mogą atakować organizmy pasożytnicze w stopniu podobnym do reakcji granulocytów obojętnochłonnych z bakteriami.

Do czynników chemotaktycznych aktywujących eozynofile zalicza się wspomniany wcześniej LTB_4 , PAF, histaminę, IL-5 oraz produkty wydzielnicze pasożytów. Same eozynofile wydzielają natomiast leukotrieny LTC_4 i LTB_4 oraz transformujący czynnik wzrostu α (TGF- α , *transforming growth factor α*) i transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β). Oprócz eozynofilów, czynniki transformujące TGF- α i TGF- β , którym przypisuje się funkcje przeciwzapalne, mogą być ponadto wydzielane przez trombocyty i limfocyty typu T.

Eozynofile stanowią ok. 2% ogólnej liczby leukocytów we krwi obwodowej, a ich rola jest związana przede wszystkim z usuwaniem czynników biorących udział w reakcjach immunologicznych, a także substancji powstających w toku tych reakcji, np. histaminy czy kompleksów antygen-przeciwciała. Wprawdzie eozynofile odznaczają się również zdolnością do fagocytozy, ale proces ten jest w tych komórkach mniej aktywny niż w neutrofilach. Spośród enzymów lizosomalnych eozynofili należy wymienić m.in.: peroksydazę, fosfatazę kwaśną, β -glukuronidazę i katepsyny.

Zagadnienia kliniczne

Cytotoksyczny wpływ eozynofili na larwy pasożytów i ich dojrzałe formy jest związany z obecnością w ziarnistościach białka o charakterze wybitnie zasadowym. Białko to, o masie cząsteczkowej ok. 100 kDa, stanowi prawie 50% całkowitej ilości białek w ziarnistościach eozynofili. Spośród innych czynników biorących udział w cytotoksycznym działaniu eozynofili na pasożyty należy wymienić obecność jonów O_2^- i reakcje chlorocowania. W czasie aktywacji obserwuje się również w eozynofilach zwiększone zużycie O_2 . W celu pokrycia zapotrzebowania energetycznego w stanie aktywacji eozynofile, podobnie jak neutrofile, wykorzystują energię z procesu glikolizy.

Wzrost liczby granulocytów kwasochłonnych, czyli eozynofilia, towarzyszy zwykle stanom uczuleniowym, takim jak astma oskrzelowa lub pokrzywka, kiedy w tkankach uwalnia się histamina w większych ilościach. Histamina ma pobudzać uwalnianie eozynofilów ze szpiku i działać na nie chemotaktycznie. Z kolei eozynofile mają osłaniać tkanki przed niekorzystnym działaniem tej aminy.

Unieczynnianie histaminy przez eozynofile wiąże się z obecnością w tych komórkach enzymu histaminazy, która jest aminooksydazą i rozkłada histaminę. W eozynofilach wykazano obecność prostaglandyn D_2 i E_2 , tworzonych w czasie aktywacji tych komórek. Prawdopodobnie wspólnie z histaminą odpowiadają one za lokalne przekrwienie, towarzyszące reakcji zapalnej.

Wzrost liczby eozynofili obserwuje się przy niewydolności kory nadnerczy, a jej zmniejszenie jest typową reakcją na działanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) lub glikokortykoidów. Liczba eozynofili we krwi wzrasta także po dostaniu się do tkanek obcych białek. Z tym związane jest większe nagromadzenie eozynofili w błonie śluzowej przewodu pokarmowego i dróg oddechowych, które są głównymi wrotami przedostawania się obcych białek do organizmu. Prawdopodobnie eozynofile odtruwają te białka, zanim te spowodują uszkodzenie tkanek. Eozynofilia towarzysząca np. trychinozie i innym chorobom pasożytniczym ma właśnie związek z działaniem białek pasożytów na organizm człowieka.

Eozynofile wykazują predylekcję do gromadzenia się wokół skrzepów, do których uwalniają profibrynolizynę. Podlega ona aktywacji do fibrynolizyny, rozpuszczającej skrzepę. Większa liczba eozynofilów występuje często także wokół tworzących się ognisk zapalnych – tu ciała białe usuwają histaminę, bradykininę, serotoninę i inne produkty zapalenia.

Bazofile zawierają ziarnistości spichrzające heparynę, która hamuje proces krzepnięcia krwi i zwiększa aktywność lipazy lipoproteinowej. Bazofile znajdują się we krwi krążącej w niewielkiej liczbie (poniżej 1% całkowitej liczby ciałek białych), a wyraźny wzrost tej liczby, czyli bazofilia, stanowi rzadkość. Ciała te można stwierdzić na zewnątrz ściany naczyń włosowatych, skąd mogą one uwalniać do krwiobiegu heparynę, zapobiegającą tworzeniu się zakrzepów. Bazofile uwalniają ze swoich ziarnistości także histaminę, serotoninę i bradykininę; mogą też gromadzić na swej powierzchni cząsteczki immunoglobulin E (IgE), powodujących ich degranulację. W czasie degranulacji uwalniają się z błony komórkowej bazofilów pochodne kwasu arachidonowego, przede wszystkim LTC_4 . Z obecnością IgE związany jest udział eozynofili w reakcjach alergicznych bezpośredniej nadwrażliwości i anafilaksji. Krwinki te gromadzą się w ogniskach alergicznych, uwalniając wspomniane substancje odpowiedzialne za reakcje tkankowe. W błonie komórkowej bazofili występują receptory dla pięciu interleukin: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i IL-8 oraz dla nerwowego czynnika wzrostu (NGF).

3.11.6

AGRANULOCYTOZA I BIAŁACZKI

Zagadnienia kliniczne

Ustanie wytwarzania granulocytów w szpiku nosi nazwę agranulocytozy. Dochodzi przy niej do zachwiania równowagi pomiędzy organizmem a licznymi bakteriami w prze-

wodzie pokarmowym i drogach oddechowych, pozostającymi z nim w symbiozie. Niebezpieczeństwo inwazji bakteryjnej zagraża, gdy liczba krwinek białych spadnie poniżej 2000/mm³ krwi. Jeśli leukopoeza całkowicie ustanie, bakterie zaczynają wnikać i rozprzestrzeniać się już po upływie 2–3 dni, a śmierć (z powodu uogólnionego zakażenia – posocznicy) może nastąpić po 4–6 dniach. Taką ostrą aplazję szpiku obserwuje się po zadziałaniu na organizm dużej dawki energii jonizującej (izotopy, promienie X, wybuch jądrowy) oraz niektórych substancji toksycznych (pochodne benzenu, jady bakteryjne), a także przy nadwrażliwości na pewne leki (amidopiryna, sulfonamidy, antybiotyki).

Białaczki polegają na niekontrolowanym, nowotworowym rozplemie tkania szpikowego (białaczka szpikowa) lub limfatycznego (białaczka limfatyczna). W zależności od rodzaju nowo tworzących się ciałek białych wyróżnia się białaczki: neutrofilną, eozynofilną i bazofilną. Mimo wzrostu liczby ciałek białych, ich właściwości fizjologiczne są znacznie upośledzone, co wiąże się z wieloma zakażeniami. Badania z wbudowywaniem znaczonych izotopami aminokwasów do białek granulocytów wykazały, że proces ten jest bardziej zaznaczony w granulocytach białaczkowych niż w prawidłowych. Niezbędna dla syntezy DNA polimeraza obecna jest w neutrofilach krwi zarówno ludzi zdrowych, jak i chorych na białaczkę granulocytową przewlekłą. Wykazano również, że w neutrofilach białaczkowych występuje tzw. odwrotna transkryptaza, tj. enzym katalizujący proces powstawania DNA na podstawie informacji zawartej w RNA.

W neutrofilach osób chorych na białaczkę granulocytową przewlekłą, w porównaniu z warunkami normalnymi, zaobserwowano ponadto: (1) zmniejszoną zawartość glikogenu; (2) zmniejszenie o ok. 40% całkowitej zawartości tłuszczów; (3) wzrost zawartości tiaminy, który jest wynikiem zwiększenia metabolizmu tlenowego glukozy w granulocytach białaczkowych.

Białaczki cechuje pozaszpikowy rozplem tkania szpikowego, zwłaszcza w miejscach płodowej hematopoezy, a więc w wątrobie, śledzionie i węzłach chłonnych. Komórki nowotworowe zużywają na swoje potrzeby duże ilości białka, witamin oraz innych składników budulcowych i energetycznych, co prowadzi ostatecznie do wyniszczenia i śmierci.

3.12

LIMFOCYTY

Limfocyty są głównymi komórkami układu odpornościowego ustroju. Znajdują się nie tylko we krwi i limfie, ale także we wszystkich tkankach, z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego. W preparacie histologicznym krwi obwodowej komórki te osiągają średnicę 5–15 mm; mają duże, okrągłe jądro i wąski rąbek zasadochłonnej cytoplazmy. Pod względem morfologicznym wyróżnia się limfocyty małe (5–8 mm), średnie (8–12 mm) i duże (12–15 mm). Funkcjonalnie natomiast limfocyty tworzą populację komórek niejed-

norodną pod względem powstawania, cyklu życiowego i działania. Powstają one w różnych tkankach i narządach, takich jak szpik kostny czerwony, grasica oraz grudki chłonne przewodu pokarmowego, śledziony i węzłów chłonnych. Wymienione narządy, wraz z naczyniami chłonnymi i krwionośnymi, tworzą układ limfoidalny. Całkowita ilość limfocytów w organizmie wynosi ok. 1300 g, z czego na tkankę limfatyczną przypada ok. 100 g, na szpik kostny – 70 g, na krew – 3 g, a reszta to limfocyty obecne w tkankach.

Limfocytopenia zachodzi w tkankach limfoidalnych ośrodkowych (*central lymphoid tissues*), do których zalicza się szpik kostny i grasica, oraz w tkankach limfoidalnych obwodowych (*peripheral lymphoid tissues*), do których należą węzły chłonne, grudki chłonne w błonach śluzowych i śledziona.

Limfocyty dzielą się na trzy zasadnicze grupy: (1) limfocyty T – grasiczozależne (*thymus dependent*), (2) limfocyty B – szpikozależne (*bone marrow dependent*), (3) limfocyty NK – tzw. naturalni niszczytiele (*natural killer cells*).

Ilościowo limfocyty T stanowią ok. 70% wszystkich limfocytów krążących we krwi, natomiast limfocyty B i limfocyty NK – po 15% całej puli limfocytarnej.

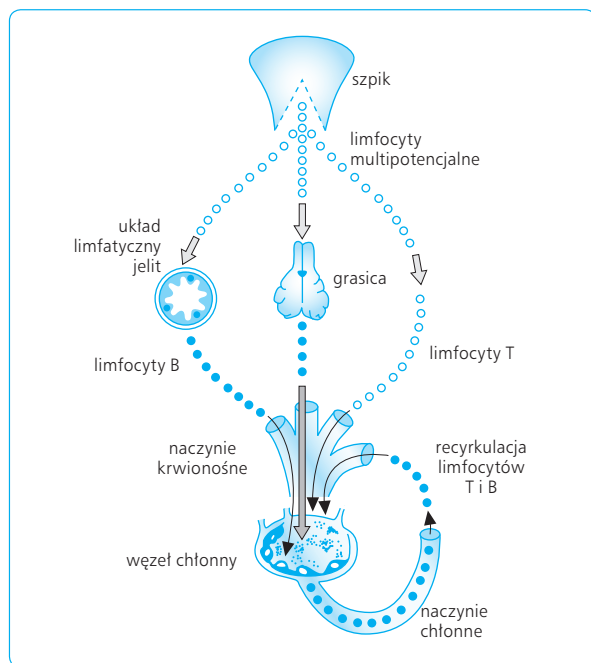
Limfocyty mają na swojej powierzchni tzw. cząsteczki różnicujące (CD, *cluster designations*), dzięki którym można rozpoznawać i różnicować limfocyty we krwi obwodowej. Limfocyty T dzielą się na dwie podgrupy, zawierające odmienne cząsteczki różnicujące: (1) limfocyty T pomagające (*helper T cells*) – posiadające cząsteczki różnicujące CD4, których jest ok. 40%; (2) limfocyty T cytotoksyczne (*cytotoxic T cells*) – mające cząsteczki różnicujące CD8 i stanowiące ok. 30%.

Głównym zadaniem limfocytów TCD4 jest wydzielanie polipeptydowych przekaźników humoralnych zwanych cytokinami lub interleukinami (IL). Cytokiny wydzielane są w odpowiedzi na działanie swoistych substancji immunogennych lub nieswoistych mitogenów i można je podzielić na prozapalne, np. IL-1β, IL-8 i czynnik martwicy nowotworu (TNF-α, *tumor necrosis factor α*), oraz przeciwzapalne, np. IL-4, IL-6 i IL-10. Zadaniem interleukin prozapalnych jest udział w aktywowaniu limfocytów B oraz innych limfocytów, w tym również limfocytów T cytotoksycznych CD8.

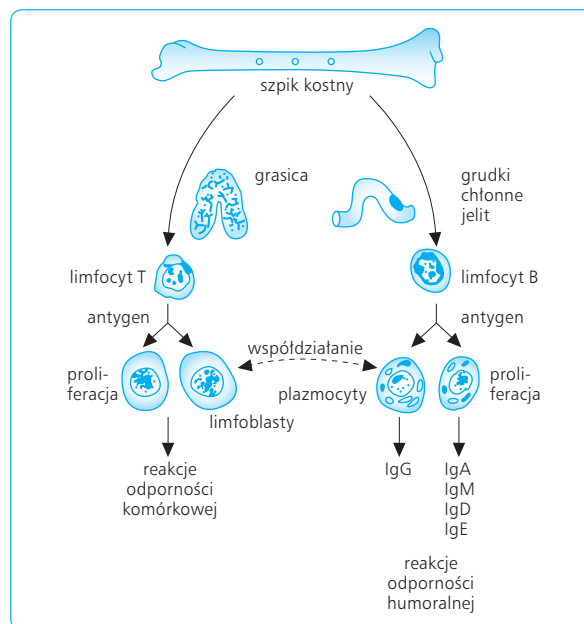
3.12.1

OKRES PRZEŻYCIA, CYRKULACJA I RECYRKULACJA LIMFOCYTÓW

Okres życia limfocytów waha się od kilku dni (limfocyty krótko żyjące) do kilku miesięcy, a nawet kilku lat (limfocyty długo żyjące). Okres życia limfocytów nie



Ryc. 3.33 Dojrzewanie, różnicowanie i recyrkulacja limfocytów B i T między krwią w układzie krążenia a węzłami chłonnymi i naczyńmi chłonnymi.



Ryc. 3.34 Proces nabywania kompetencji immunologicznej przez limfocyty szpiku w grasicy lub grudkach chłonnych jelit (tzw. torebka Fabrycjusza) i ich rola w reakcjach odporności komórkowej i humoralnej.

wiąże się ściśle z ich średnicą ani strukturą – limfocyty krótko żyjące mogą należeć do kategorii małych, średnich lub dużych. Jedynie limfocyty długo żyjące należą morfologicznie do klasy limfocytów małych.

Limfocyty odbywają ustawiczną wędrówkę, przemieszczając się pomiędzy układem limfoidalnym a układem krążenia. Z narządów należących do układu limfoidalnego przemieszczają się do krwi krążącej, a z niej poprzez śródbłonek naczyń włosowatych docierają do tkanek i dalej znów do układu limfoidalnego. W czasie tej cyrkulacji i recyrkulacji dzielą się, dojrzewają i nabywają nowych właściwości (ryc. 3.33).

Początkowo, w życiu płodowym, głównym miejscem powstawania limfocytów jest pęcherzyk żółtkowy, a następnie wątroba. Limfocyty te kolonizują później szpik kostny, który staje się głównym miejscem ich powstawania. Należy zaznaczyć, że limfocyty opuszczające szpik kostny nie są zdolne do udziału w odczynach odpornościowych ustroju, gdyż nie mają zdolności ani rozpoznawania antygenów, ani reagowania na nie w formie odpowiedzi obronnej. Limfocyty szpikowe są więc immunologicznie niekompetentne.

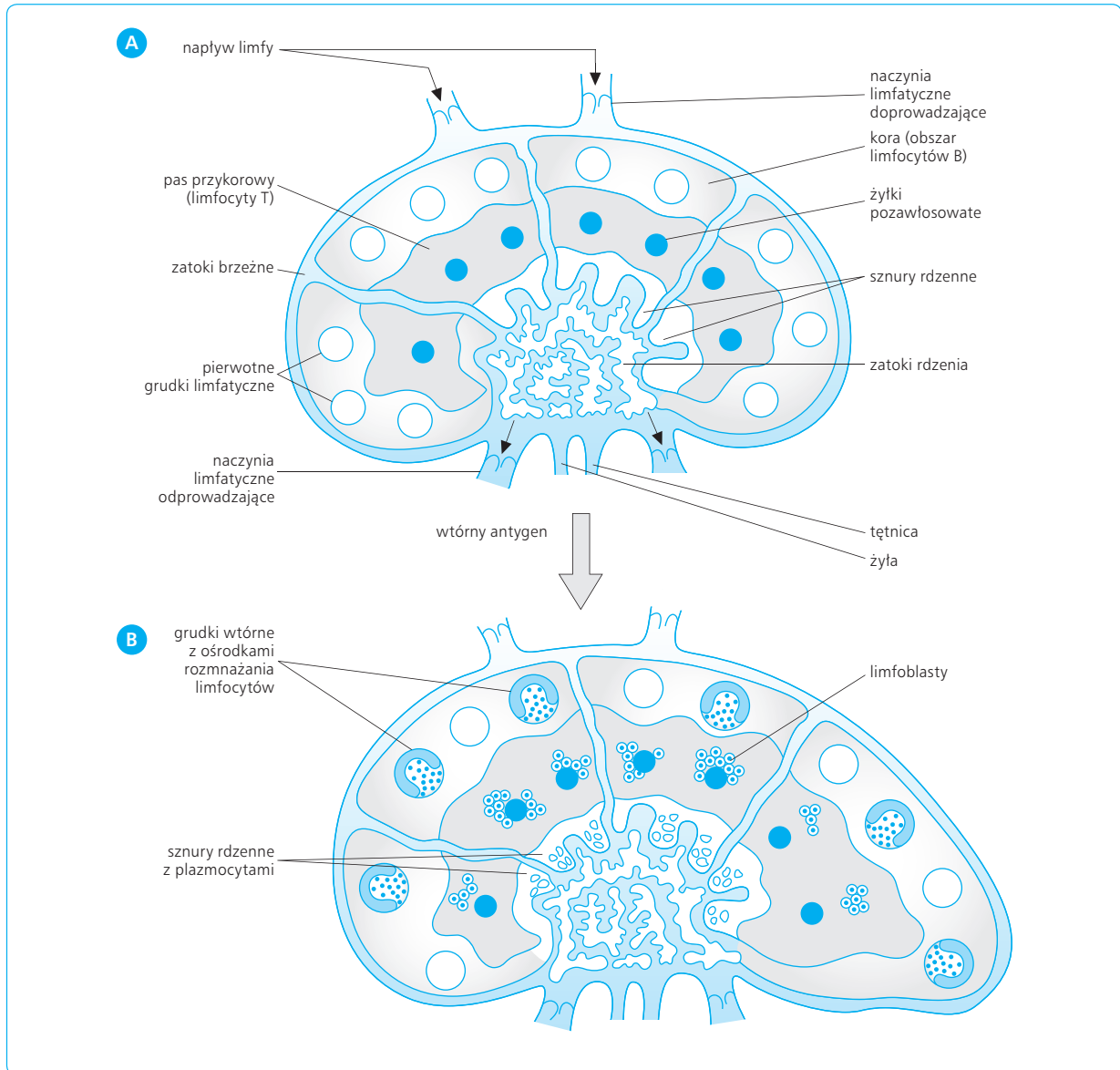
Proces nabywania kompetencji odbywa się albo w grasicy, albo w układzie limfatycznym przewodu pokarmowego (pierwotne narządy limfatyczne), dokąd zawędrowują limfocyty powstające w szpiku (ryc. 3.34, 3.35).

3.12.2

CZĄSTECZKI RÓZNICUJĄCE (CD)

Czynność wszystkich komórek w ustroju, w tym również limfocytów, jest uwarunkowana występowaniem i budową chemiczną receptorów błonowych. W celu określenia komórek na podstawie ich właściwości czynnościowych, a nie tylko cech morfologicznych, wprowadzono w 1982 r. system rozróżniania leukocytów w zależności od obecności na ich błonie komórkowej wspomnianych wcześniej markerów lub cząsteczek różnicujących (CD, *cluster designations*).

Obecnie przyjmuje się, że na błonach komórkowych elementów morfotycznych krwi występuje ok. 160 różnych cząsteczek różnicujących. Wiele z nich – jako cząsteczki pośredniczące, receptory cytokin lub cząsteczki adhezyjne – biorą jednocześnie udział w regulacji aktywacji, proliferacji i różnicowania się limfocytów. W czasie dojrzewania i różnicowania się limfocytów zmienia się ekspresja genów kodujących cząsteczki różnicujące. W czasie poszczególnych stadiów rozwojowych na błonie komórkowej limfocytów może przejściowo występować jednocześnie ponad dwadzieścia różnych cząsteczek różnicujących.



Ryc. 3.35 Zmiany morfologiczne w węzle chłonnym pod wpływem wnikającego antygeny. Limfocyty napływają do węzła chłonnego poprzez naczynia limfatyczne doprowadzające i postkapilarne naczynia żyłne (A). W wyniku pobudzenia przez antygen, limfocyty ulegają namnożeniu we wtórnych grudkach limfatycznych, a ponadto pojawiają się limfoblasty i plazmocyty oraz zwiększa się powierzchnia węzła chłonnego (B).

3.12.3

UDZIAŁ GRASICY W DOJRZEWANIU LIMFOCYTÓW T

Powstałe w szpiku kostnym z komórek macierzystych limfoidalnych niedojrzałe limfocyty przedostają się do krwi i zatrzymują w grasicy, tworząc pulę tzw. limfocytów pre-T. W opuszczających szpik kostny limfocytach pre-T zachodzi ekspresja cząsteczek różnicujących CD7, CD34 i CD45. Główną rolę w dojrzewaniu lim-

focytów pre-T w immunologicznie kompetentne limfocyty T odgrywa grasica.

Grasica u ssaków powstaje z endodermy i składa się z obwodowej części korowej, bogatej w limfocyty, i części rdzennej, zawierającej komórki nabłonkowe i ciała Hassala. Limfocyty pre-T najpierw migrują z krwi przepływającej przez grasicę, a następnie osiadają w korze grasicy sąsiadującej z torebką grasicy. W korze grasicy pod torebką niekompetentne immunologicznie limfocyty szpiku szybko rozmnażają się i różnicują, początkowo w niedojrzałe, a potem dojrzałe limfocyty grasicy, czyli tymocyty. Następnie tymocyty stopniowo

przenikają w głąb kory grasicy, do pogranicza pomiędzy korą i rdzeniem grasicy. W tym czasie zachodzi proces dojrzewania przemieszczających się tymocytów. Komórki te stykają się wtedy z komórkami zrębu grasicy, w tym z komórkami nabłonkowo-siateczkowymi (*epithelial-reticular cells*), komórkami siateczki, komórkami bariery i makrofagami. Głównym zadaniem komórek zrębu grasicy jest otoczenie tymocytów i ich izolacja od wpływu krwi.

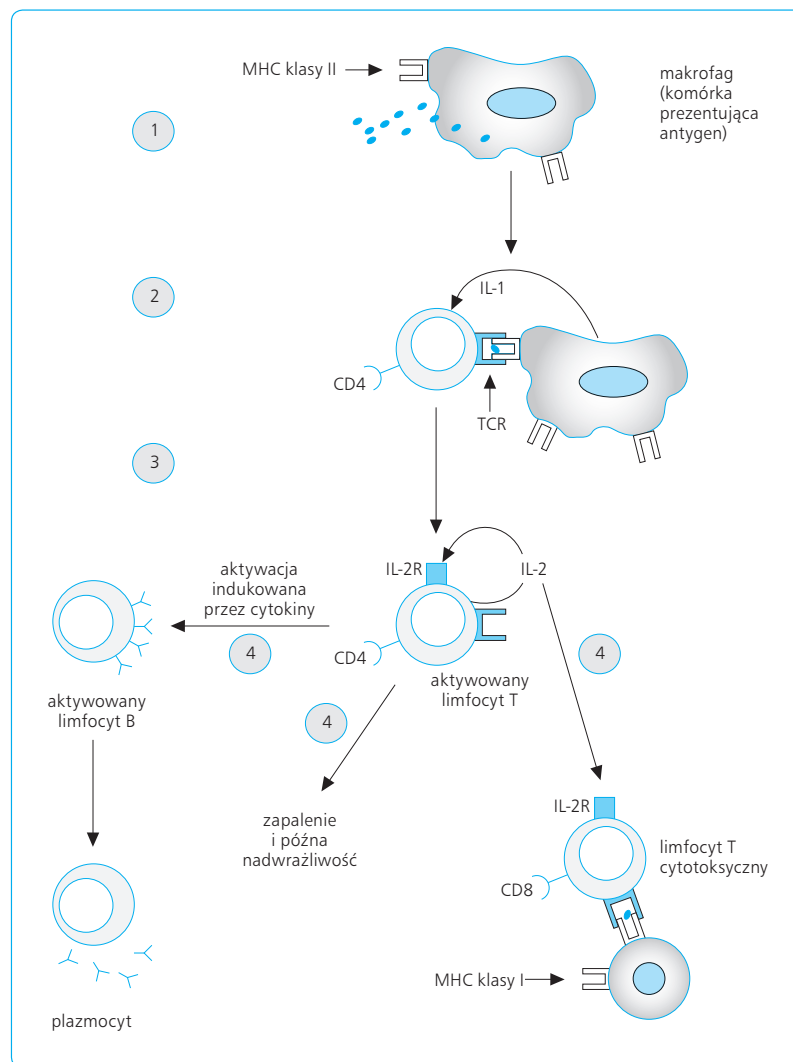
W komórkach tymocytów w korze grasicy dochodzi do ekspresji cząsteczek różnicujących: CD2, CD3, CD4, CD7 i CD8. Większość tymocytów ginie przed przemieszczeniem się do rdzenia grasicy. Giną przede wszystkim te tymocyty, w których doszło do jednoczesnej ekspresji CD4 i CD8. Przeżywają natomiast te, w których wystąpiła ekspresja jednej z dwóch cząsteczek różnicujących – CD4 lub CD8. Grasicę opuszczają limfocyty T grasiczozależne, jako nie w pełni jeszcze dojrzałe komórki – w ok. 60% jako limfocyty T CD4 i w ok. 20–30% jako limfocyty T CD8 (ryc. 3.36).

Cząsteczka różnicująca CD4 (o masie cząsteczkowej 55 kDa) to glikoproteina należąca do immunoglobulin o czterech domenach zewnątrzkomórkowych, po-

dobnych do immunoglobulin. Cząsteczka różnicująca CD8 jest również glikoproteina. Ma masę cząsteczkową ok. 33 kDa i stanowi heterodimer o dwóch łańcuchach (α i β) oraz jednej domenie podobnej do immunoglobuliny.

Cykl życiowy tymocytów jest stosunkowo krótki (wynosi 2–3 dni). Większość tymocytów ginie na miejscu, przypuszczalnie dlatego, że stają się zdolne do odpowiedzi immunologicznej na antygeny własne organizmu i jako potencjalnie niebezpieczne zostają wyeliminowane. Część tymocytów opuszcza jednak grasicę jako immunologicznie kompetentne limfocyty grasiczozależne, czyli limfocyty T. Mechanizm nabywania kompetencji jest bliżej nieznan; przypuszczalnie wiąże się z różnicowaniem limfocytów, w czasie którego dochodzi do aktywacji genu kodującego swoistość immunologiczną.

Komórki zrębu grasicy oddziałują na dojrzewanie tymocytów w wyniku: (1) wydzielania tymozyny i innych czynników grasicznych, które wzmagają lub osłabiają dojrzewanie, różnicowanie i przemieszczanie się tych komórek; (2) tworzenia woreczków, które izolują dojrzewające tymocyty i utrzymują duże stężenie czyn-



Ryc. 3.36 Udział cząsteczek różnicujących (CD4 i CD8) w powstawaniu limfocytów cytotoksycznych typu T i aktywacji limfocytów typu B.

ników regulujących proces dojrzewania; (3) kontroli występowania w błonie komórkowej ludzkiego antygenu leukocyтарnego (HLA, human leukocyte antigen) – dzięki ekspresji genów głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*).

Pojawienie się w błonie komórkowej limfocytów własnego antygenu HLA pozwala im odróżniać komórki własnego organizmu od komórek organizmów obcych. Wszystkie komórki organizmu człowieka na błonie komórkowej wykazują ekspresję cząsteczki glikoproteiny zmiennej osobniczo i kodowanej przez geny MHC. Dlatego właśnie własne komórki nie są niszczone przez limfocyty T. Natomiast komórki obce, mające na błonie komórkowej obce cząsteczki glikoprotein, są rozpoznawane i niszczone przez limfocyty T (ryc. 3.37).

W części rdzennej grasicy – podobnie jak w korze grasicy – obecne są komórki nabłonkowe i tymocyty. Pomiędzy tymocytami w korze i w rdzeniu grasicy występują jednak dość istotne różnice. Tymocyty w korze grasicy nie są jeszcze całkowicie dojrzałe i giną pod wpływem hormonów steroidowych uwalnianych przez korę nadnerczy, szczególnie kortyzolu. Tymocyty w rdzeniu grasicy są natomiast całkowicie dojrzałe i wykazują oporność na działanie steroidów kory nadnerczy.

W procesie dojrzewania w grasicy ok. 95% tymocytów ginie. Reszta jest uwalniana z grasicy do krwi jako limfocyty T grasiczozależne, immunologicznie kompetentne, lecz jeszcze niecałkowicie dojrzałe. W dojrzewaniu tych komórek bierze udział, jak wcześniej wspomniano, czynnik humoralny – tymozyna, wytwarzana przez komórki nabłonkowe grasicy. Limfocyty T opuszczają grasycę, dostają się do krwiobiegu oraz osiedlają w węzłach chłonnych i śledzionie (obwodowe narządy limfatyczne), skąd następnie naczyniami limfatycznymi wracają do układu krążenia, tworząc ruchomą pulę limfocytów T grasiczozależnych recyrkulujących i długo żyjących.

Główną funkcją limfocytów T jest udział w reakcjach immunologicznych typu komórkowego. Limfocyty T są odpowiedzialne za reakcję odrzucania przeszczepu i reakcję późnej nadwrażliwości. W przypadku pobudzenia przez antygen limfocyty T osiedlają się w obwodowych narządach limfatycznych, głównie w węzłach chłonnych najbliższych dyspozycji antygenu, i podlegają tu transformacji, przechodząc w limfocyty szybko proliferujące. Ostatecznie powstają nowe klony małych limfocytów, biorące udział w reakcjach typu komórkowego albo jako komórki pamięci immunologicznej T, odbywające typową recyrkulację między układem limfatycznym a krwionośnym. Szczyt transformacji limfoblastycznej pojawia się po ok. 4 dniach od zadziałania antygeny. Limfocyty T wędrują w dużej liczbie do miejsca dyspozycji antygeny, np. do narządu pobranego od dawcy i przeszczepionego do organizmu biorcy (przeszczepiona nerka, skóra, serce itp.), i z bliskiej odległości unieczynnają swój cel, rozpoznając go jako obcy antygen.

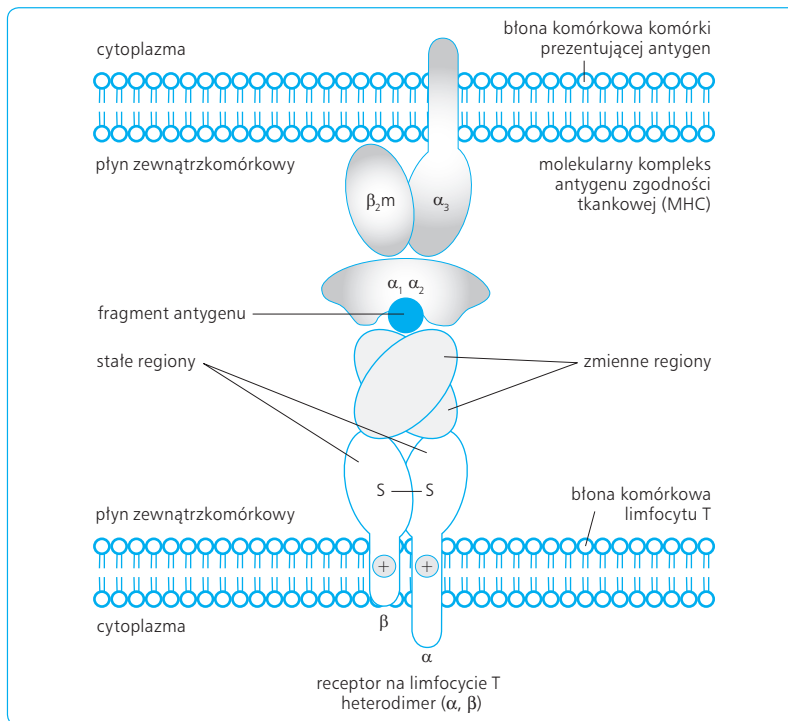
3.12.4

POWSTAWANIE I FUNKCJE FIZJOLOGICZNE LIMFOCYTÓW TYPU B

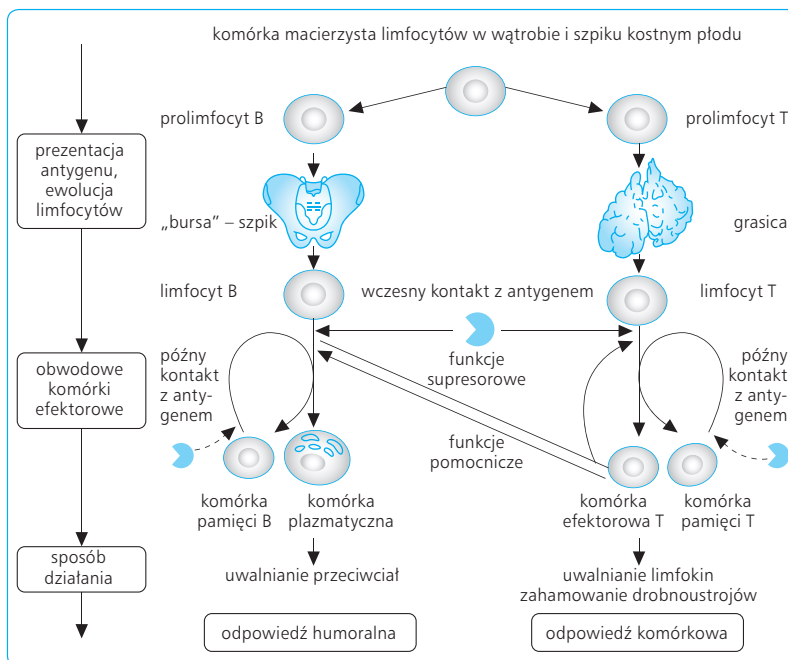
Limfocyty B (bursozależne), które po uwolnieniu ze szpiku kostnego nie przechodzą przez grasycę, nabierają zdolności do reakcji odpornościowych w układzie limfatycznym przewodu pokarmowego. Nazwa ich pochodzi stąd, że u ptaków limfocyty te nabierają kompetencji immunologicznej w bursie (torebce) Fabrycjusza, znajdującej się blisko kloaki. U ssaków odpowiednikiem bursy jest aparat limfatyczny przewodu pokarmowego, np. tkanka limfatyczna migdałków, kępek Peyera i wyrostka robaczkowego. Tu właśnie nabierają kompetencji przyszłe limfocyty B, które następnie pod wpływem antygeny podlegają transformacji w plazmoblasty, mnożą się i w końcu przechodzą w plazmocyty. Cechą charakterystyczną tych ostatnich jest bogata, szorstka siateczka endoplazmatyczna, w której powstają przeciwciała. Limfocyty B odpowiadają więc za humoralny typ odporności immunologicznej (tworzenie przeciwciał). Limfocyty B, podobnie jak limfocyty T, odbywają cyrkulację między układem limfatycznym i krążeniowym. Limfocyty B stanowią ok. 15% ruchomej populacji limfocytów, pozostała część to limfocyty T. Limfocyty wielokrotnie przechodzą z krwi do chłonki, osiadają w obwodowych tkankach limfoidalnych i powracają do krwi, tworząc w ten sposób pulę limfocytów recyrkulujących (ryc. 3.38).

Limfocyty B, powstałe z dojrzewających w szpiku kostnym limfocytów pre-B, opuszczając szpik kostny, zawierają w błonie komórkowej antygen głównego układu zgodności tkankowej (MHC), tak jak wszystkie komórki w całym organizmie, oraz cząsteczki różnicujące CD10 i CD34. Niektóre z tych limfocytów mają również cząsteczki różnicujące CD19, CD22, CD38 i CD40. Zakończenie wzmożonej ekspresji wszystkich tych cząsteczek kończy proces dojrzewania limfocytów pre-B w limfocyty B, które, krążąc we krwi, osiadają w obwodowych tkankach limfoidalnych. W limfocytach B dochodzi również do ekspresji genów dla immunoglobulin. Limfocyty B wykazujące ekspresję CD19 są odpowiedzialne za humoralny mechanizm odpowiedzi immunologicznej. Recyrkulujące limfocyty B zatrzymują się w strefie podtorebkowej węzłów chłonnych, dzielą się i przekształcają w dojrzałe komórki plazmatyczne, zdolne do wytwarzania immunoglobulin (ryc. 3.39).

Większość limfocytów B ostatecznie osiedla się w czerwonej miazdze śledziony i w zewnętrznej strefie części korowej węzłów chłonnych. Komórki plazmatyczne wytwarzają przeciwciała, zwłaszcza immunoglobuliny M (IgM), które wchodzi w skład białek osocza. Odpowiedź limfocytów B na działanie antygeny rozwija się nieco wolniej niż w przypadku limfocytów T; szczyt osiąga po ok. 8 tyg., gdy odpowiednio wzrośnie liczba dojrzałych plazmocytów. W tym okresie wytworzone



Ryc. 3.37 Struktura molekularna kompleksu zgodności tkankowej MHC.

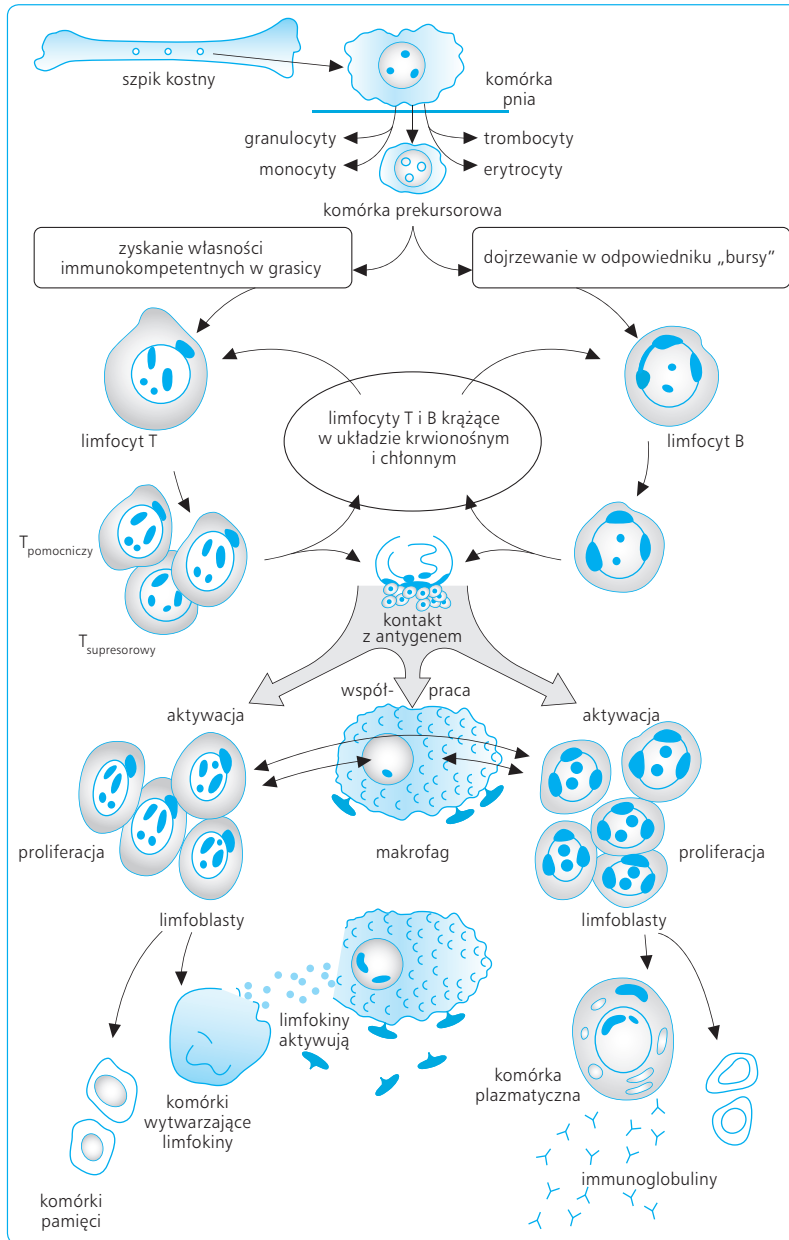


Ryc. 3.38 Powstawanie limfocytów z komórek prekursorowych wątroby i szpiku kostnego oraz proces dojrzewania limfocytów T, odpowiedzialnych za odporność komórkową i limfocytów B uczestniczących w odpowiedzi humoralnej.

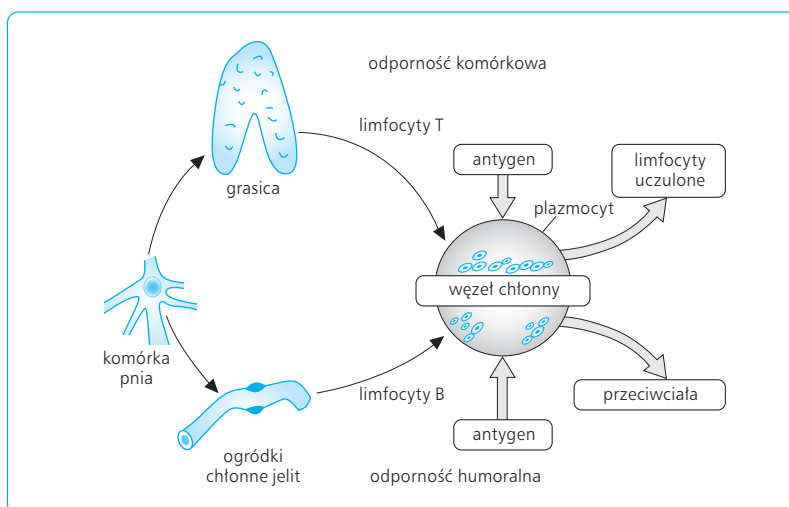
przeciwciała eliminują antygen, tworząc kompleksy antygen-przeciwciała, które zostają szybko sfagocytowane przez układ makrofagów.

Układy odpornościowe związane z limfocytami T i B są w pewnym stopniu od siebie zależne i wzajemnie się wspomagają. Świadczy o tym to, że limfocyty pre-B, tak jak limfocyty pre-T, wywodzą się z komórek macierzystych limfoidalnych o cząsteczkach różniących CD34. Chociaż limfocyty T nie wytwarzają

przeciwciał, w przypadku wielu antygenów pełnią one funkcję pomocniczą w stosunku do limfocytów B, odpowiedzialnych za wytwarzanie przeciwciał (ryc. 3.40). Na pewną jednak niezależność rozwojową reakcji typu komórkowego i humoralnego może wskazywać to, że usunięcie lub niedorozwój grasicy w okresie życia płodowego lub niemowlęcego znacznie upośledza zdolność do reakcji typu komórkowego (limfocyty T), nie wpływa natomiast na wytwarzanie przeciwciał (limfo-



Ryc. 3.39 Nabywanie kompetencji immunologicznej w grasicy przez limfocyty T oraz dojrzewanie limfocytów B w grudkach chłonnych jelit oraz ich wzajemna współpraca w procesie odporności ustroju.



Ryc. 3.40 Aktywność limfocytów T i B w mechanizmie odporności komórkowej i humoralnej.

cyty B). Wycięcie u ptaków bursy Fabrycjusza ogranicza wytwarzanie przeciwciał, pozostając bez wpływu na odporność typu komórkowego.

Rozmnażanie i dojrzewanie opisanych typów limfocytów podlega kontroli przez czynniki natury humoralnej. Zalicza się do nich: (1) czynniki wytwarzane przez grasicę (tymozyna), które przyspieszają dojrzewanie immunologiczne limfocytów T; (2) hormony tarczycy (T_3 i T_4) i hormon wzrostu (GH, *growth hormone*), wzmagające limfocytopoezę i wzrost tkanki limfoidalnej w organizmie; (3) hormony kory nadnerczy (glikokortykoidy), hamujące rozmnażanie i wytwarzanie limfocytów. Zwiększenie liczby limfocytów, czyli limfocytoza, występuje fizjologicznie u dzieci. W stanach patologicznych towarzyszy ona takim chorobom, jak koklusz, białaczka limfatyczna, mięsak limfatyczny i in.

Trzeci rodzaj limfocytów stanowią limfocyty NK (tzw. naturalni niszczyciele). We wszystkich tych limfocytach dochodzi do ekspresji cząsteczek różnicujących CD16 i CD56, a także kilku innych. W odróżnieniu od limfocytów T i B, limfocyty NK nie podlegają dojrzewaniu w obwodowych tkankach limfoidalnych. Limfocyty NK CD16 wykazują silną aktywność cytotoksyczną, niszcząc obce komórki za pomocą wytwarzanych przez siebie białek. Jednym z najważniejszych

jest tzw. perforyna, która uszkadza błonę komórkową obcych komórek, tworząc otworki w ich błonach komórkowych oraz umożliwiając „wstrzyknięcie” cytotoksyn do ich wnętrza i późniejszą ich fagocytozę. Dowiedziono ponadto, że wytwarzana przez fagocyty interleukina IL-12 wzmacnia aktywność limfocytów NK (ryc. 3.41A i B).

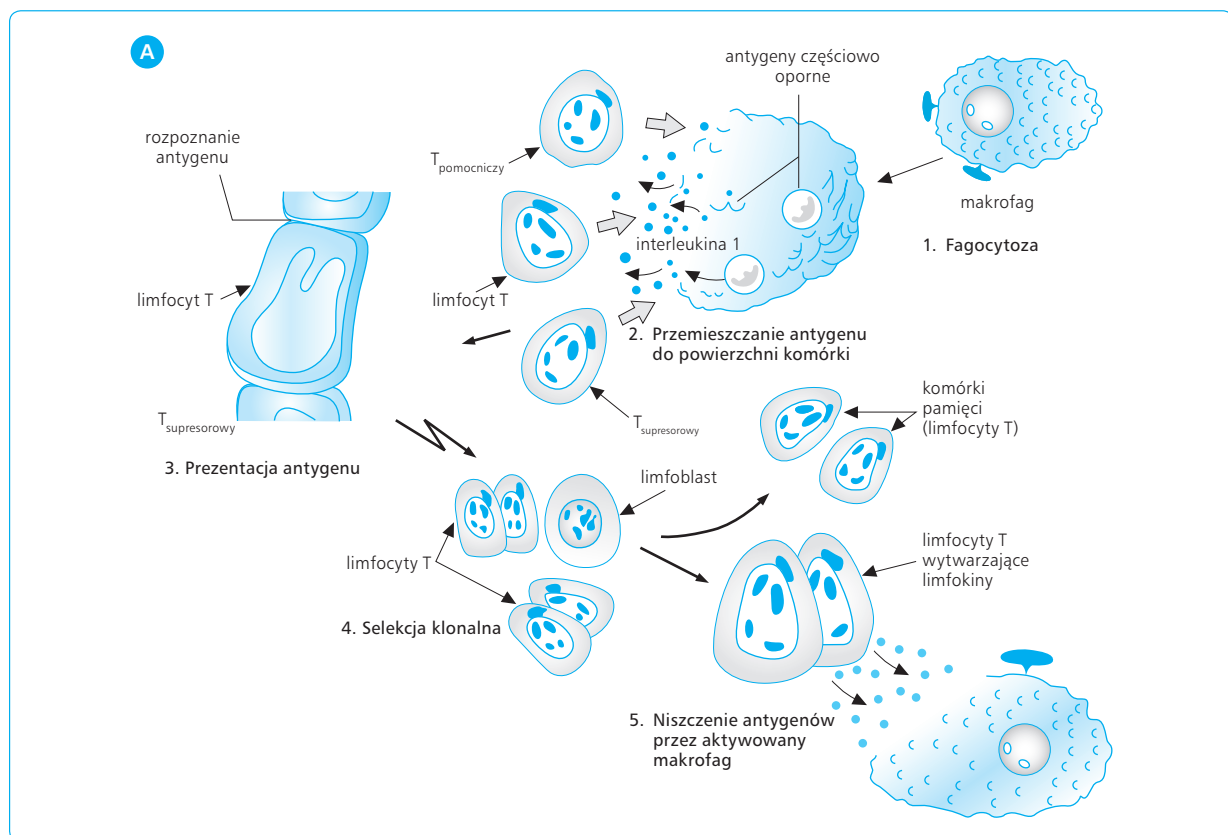
3.13

MONOCYTOPOEZA I UKŁAD MAKROFAGÓW

3.13.1

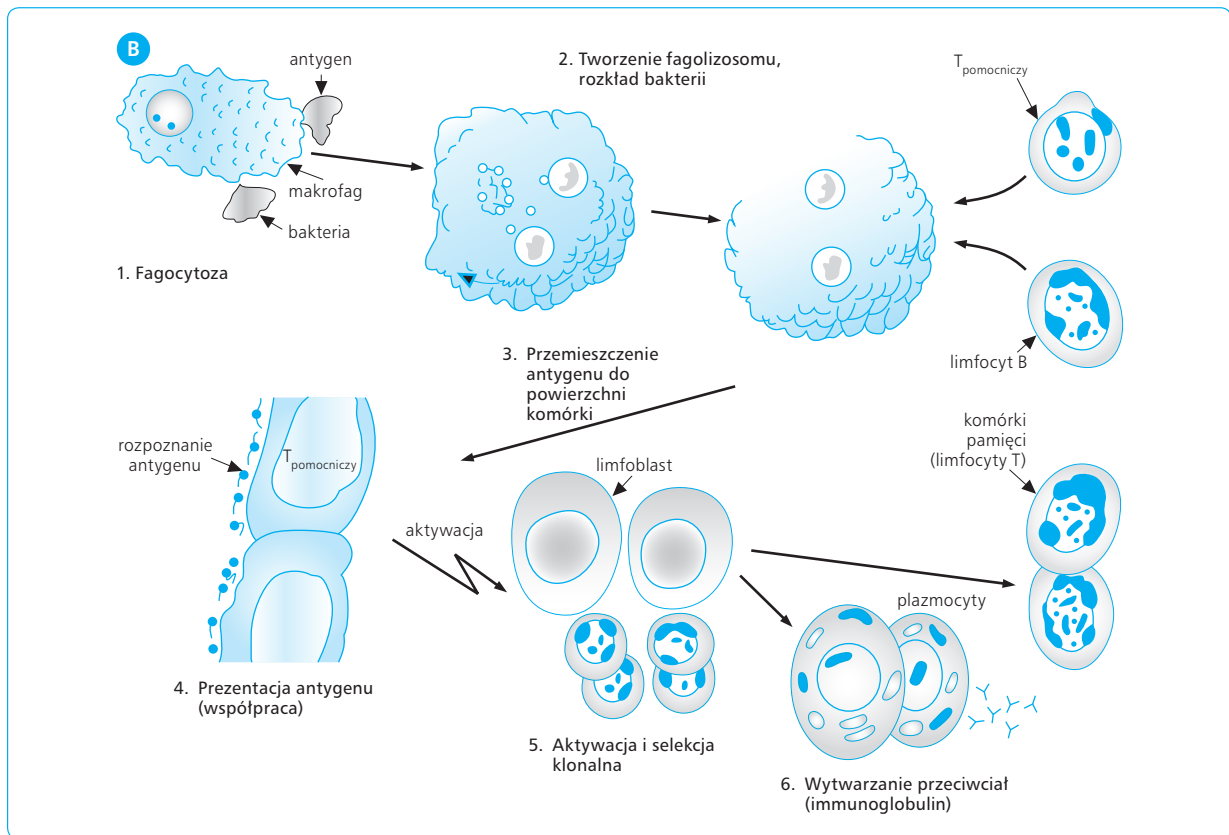
MONOCYTOPOEZA

Monocyty krążące we krwi pochodzą u ludzi dorosłych ze szpiku kostnego czerwonego. Po opuszczeniu szpiku pozostają we krwi od 8 do 72 godz. Na śródbłonku naczyń krwionośnych osadzonych jest ponad trzy



Ryc. 3.41 Uaktywnienie limfocytów T pomocniczych i supresorowych pod wpływem kontaktu z antygenem i reakcje towarzyszące procesowi odpowiedzi komórkowej, aktywacji układu makrofagów (A)

(cd. na następnej stronie)



Ryc. 3.41 (cd.) i tworzeniu przeciwciał (B).

razy więcej monocytów niż swobodnie krąży we krwi; tworzą one pulę monocytów przyściennych. Monocyty po przejściu z krwi do tkanek stają się makrofagami tkankowymi i odznaczają się specyficznymi funkcjami – w zależności od tkanki, do której wywedrowały. Do makrofagów zalicza się makrofagi w płucach, komórki siateczkowo-śródbłonkowe gwiaździste w wątrobie, komórki kościogubne, czyli osteoklasty w tkance kostnej, makrofagi w jamie otrzewnowej i w torebkach stawowych. Wszystkie te komórki należą do układu siateczkowo-śródbłonkowego (*reticuloendothelial system*).

Makrofagi tkankowe aktywowane są przez czynniki fizjologiczne (pochodzące z własnego organizmu) oraz przez czynniki patologiczne (wytwarzane przez bakterie, pasożyty, wirusy i obce substancje chemiczne).

W komórkach śródbłonka naczyniowego, pod wpływem czynników wytwarzanych w ognisku zapalnym, zachodzi ekspresja cząsteczek adhezyjnych komórek naczyniowych (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) i cząsteczek adhezyjnych śródbłonkowych leukocytarnych (ELAM-1, *endothelial leukocyte adhesion molecule-1*). Monocyty przyczepiają się do komórek śródbłonka dzięki występowaniu cząsteczek adhezyjnych i przechodzą między nimi do tkanek. Następnie, przyciągane przez liczne czynniki chemotaktyczne wytwarzane w ognisku zapalnym, przemieszczają się w jego kierunku.

Monocyty i makrofagi biorą udział w następujących procesach: (1) regulacja biosyntezy immunoglobulin; (2) reakcje przeciwbakteryjne, przeciwpasożytnicze, przeciwgrzybicze i przeciwwirusowe; (3) usuwanie uszkodzonych tkanek; (4) kierowanie czynnością fibroblastów i komórek tkanki łącznej; (5) angiogeneza; (6) wytwarzanie czynników wzrostowych.

Uwalniany przez inne komórki zdeaktywowany antygen wiąże się z cząsteczką klasy II głównego układu zgodności tkankowej (MHC) na błonie komórkowej makrofagów.

Do makrofagów należą duże komórki żerne występujące w tkankach, w tym również w szpiku kostnym czerwonym. Te same komórki krążące we krwi zaliczane są do monocytów. Komórki, od których wywodzą się makrofagi/monocyty, to komórki macierzyste makrofagów ukierunkowane (CFU-M, *colony-forming unit – macrophage*). W czasie proliferacji, różnicowania i dojrzewania makrofagów/monocytów dochodzi do ekspresji cząsteczki różnicującej CD14. Dzięki tej cząsteczce w błonie komórkowej można dokładnie odróżnić monocyty od innych komórek znajdujących się we krwi obwodowej, szczególnie od dużych limfocytów, które pod względem morfologicznym mogą się nie różnić od monocytów.

Komórki CFU-M proliferują, różnicują się i dojrzewają, przechodząc kolejne etapy: monoblastów, pro-

monocytów i monocytów. Procesy te trwają łącznie od 1 do 3 dni i kończą się przejściem monocytów ze szpiku do krwi krążącej. Monocyty nie tworzą puli rezerwy szpikowej, lecz po zakończeniu dojrzewania przechodzą do krwi krążącej. Czynnikiem pobudzającym komórki macierzyste CFU-M jest czynnik wzrostowy granulocytów i makrofagów (CSF-GM), działający wspólnie z czynnikiem wzrostowym pierwszym (CSF-1), lub też interleukina 6 (IL-6), działająca wraz z czynnikiem wzrostowym pierwszym (CSF-1).

Układ makrofagów, zwany dawniej układem siateczkowo-śródbłonkowym, obejmuje wiele różnych pod względem morfologicznym komórek o średnicy 15–20 μm, znacznej ruchliwości i silnej zdolności do fagocytozy. Można wśród nich wyróżnić makrofagi osiadłe w tkankach, np. makrofagi śledziony i węzłów chłonnych lub wątroby (komórki Browicza-Kupffera), oraz makrofagi wolno wędrujące przez tkanki. Te ostatnie powstają w szpiku kostnym czerwonym z komórek macierzystych (komórki pnia), które poprzez stadium monoblastu, promonocyty i monocytu przedostają się do krwi i stąd przechodzą do tkanek. Wykazują one silne własności żerne, co można tłumaczyć m.in. bogatym zespołem enzymów hydrolitycznych w ich wielu lizosomach. Posiadają liczne enzymy proteolityczne, zdolne do trawienia bakterii i innych obcych cząstek białkowych, oraz enzymy lipolityczne (lipaza) i lizozym, pozwalające na rozpuszczanie grubych otoczek tłuszczowych i mukopolisacharydowych niektórych bakterii. Obie formy makrofagów, tzn. wolne i osiadłe, mogą także przechodzić jedna w drugą oraz różnicować się, np. w komórki nabłonkowe (ryc. 3.42).

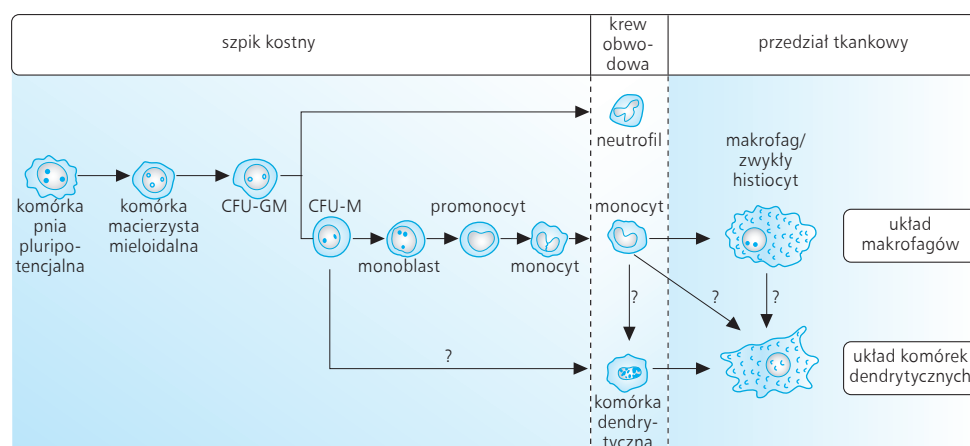
Pod wpływem wielu bodźców makrofagi łączą się (fuzja), tworząc wielojądrzaste komórki olbrzymie, które otaczają obce cząsteczki materialne (np. węgiel, krzem) lub bakterie (np. gruźlicy). W przewlekłych zapaleniach (np. gruźlica, kiła) komórki nabłonkowe i wielojądrzaste tworzą ścisłą otoczkę wokół bakterii,

zapobiegając ich rozprzestrzenianiu się. Makrofagi w ogniskach zapalnych podlegają proliferacji i aktywacji, cechują się nasilonym metabolizmem i większą zawartością enzymów lizosomalnych.

Sz szczególnie szybka jest mobilizacja makrofagów przy powtórnym zetknięciu się z tym samym typem drobnoustrojów. Ogólnie własności żerne makrofagów znacznie przekraczają obserwowane w przypadku granulocytów; mogą one fagocytować nawet do 100 bakterii, a także pochłaniać duże cząstki materialne, a nawet całe komórki (np. krwinki czerwone lub pasożyty) i tkanki ulegające martwicy. Jednak niektóre drobnoustroje (np. prątki gruźlicy) rozwinęły zdolność przeżywania w makrofagach, a inne (np. grzyby narządowe) mogą być przez nie rozprzestrzeniane do miejsc odległych od ogniska zakażenia.

Układ makrofagów odgrywa ogromną rolę w usuwaniu obcych ciał, drobnoustrojów i martwiczych tkanek z organizmu. W zasadzie żadna z obcych cząsteczek materialnych, które pojawiły się w tkankach, nie może być wchłonięta do naczyń włosowatych bez zetknięcia się z naczyniami i węzłami limfatycznymi, w których zostaje zatrzymana przez makrofagi wyścielające zatoki i przestrzenie chłonne. Tutaj również obce substancje o charakterze antygenowym wychwytywane przez makrofagi są dalej przekazywane do limfocytów B, które dopiero po uzyskaniu odpowiedniego sygnału przekształcają się w komórki plazmatyczne, wytwarzające przeciwciała.

Sz szczególnie nagromadzenie makrofagów zaznacza się w tych narządach, które stanowią potencjalne wrota zakażenia, a więc w płucach i przewodzie pokarmowym. W płucach makrofagi stanowią integralną część ściany pęcherzyków; mogą pochłaniać i trawić dostające się tu obce substancje i drobnoustroje. W przewodzie pokarmowym makrofagi znajdują się w zatokach wątroby (tzw. komórki Browicza-Kupffera), skutecznie wychytując wszelkie obce ciała i drobnoustroje, które wtargnęły do organizmu ze strony jelit. Jeżeli drobnoustrojom



Ryc. 3.42 Różnicowanie monocytów szpiku i krwi obwodowej w kierunku makrofagów w tkankach. Czynniki i mechanizmy transformacji monocytów w komórki dendrytyczną oraz makrofagów i histiocyty w układ komórek dendrytycznych pozostają nieznane.

uda się wtargnąć do układu krążenia, tutaj czeka na nie następna linia obrony w postaci układu makrofagów szpiku kostnego i śledziony. Ten ostatni narząd, dzięki obfitości makrofagów wyścielających zatoki śledzionowe miazgi czerwonej i zatoki żyłnej, a także dzięki zwolnionemu krążeniu krwi, spełnia ważną rolę w fagocytozie i niszczeniu zbędnych cząstek krwi, zużytych, nieprawidłowych krwinek czerwonych, płytek krwi, bakterii i pasożytów. Aktywność układu makrofagów podlega wpływom hormonalnym. Hormony gruczołu tarczowego, estrogeny, hormon wzrostu i małe dawki glikokortykoidów zmniejszają aktywność makrofagów. Warunkiem sprawnego działania układu odporności typu komórkowego i humoralnego oraz aktywności układu makrofagów jest odpowiednia dieta, zapewniająca prawidłową podaż białka i witamin, zwłaszcza z grupy A i B. Monocyty ponadto wytwarzają interferon, substancję białkową hamującą rozwój wirusów, które wtargnęły do organizmu i dostały się do innych komórek.

3.14

MECHANIZMY ODPORNOŚCIOWE

3.14.1

ODPORNOŚĆ NIESWOISTA

Ustrój narażony jest na nieustanne działanie groźnych drobnoustrojów, wirusów, bakterii i innych jedno- lub wielokomórkowych pasożytów oraz toksyn i ciał obcych, występujących w otaczającym środowisku. Dotyczy to w szczególności układów, które stanowią przedłużenie środowiska zewnętrznego w głąb organizmu człowieka, takich jak układ pokarmowy, oddechowy, moczowo-płciowy i in.

Szczególnie groźne dla ustroju są bakterie i wirusy. Bakterie to typowe komórki posiadające organelle niezbędne do samodzielnego życia i rozmnażania. Wirusy natomiast składają się z kwasów nukleinowych i cząstek białka. Z powodu braku odpowiedniej gospodarki enzymatycznej i rybosomów nie są one zdolne same wytwarzać ani energii ani białka. Mogą żyć i rozmnażać się tylko wewnątrz żywych komórek innych ustrojów, korzystając z ich metabolizmu.

Po wnikięciu do ustroju drobnoustroje mogą uszkadzać komórki i tkanki albo przez bezpośrednie działanie uwalnianych przez siebie enzymów, albo przez toksyny, uszkadzające odległe od miejsca ich wtargnięcia narządy i tkanki. Niektóre z nich, np. wirusy, wnikają do samych komórek, prowadząc do zmiany ich metabolizmu i rozmnażania.

BARIERY ANATOMICZNE I FIZJOLOGICZNE

Ustrój broni się przed inwazją drobnoustrojów, ich jadów i innych ciał obcych za pomocą odpowiednich barier anatomicznych i fizjologicznych, które składają się na mechanizmy odporności nieswoistej.

Do barier anatomicznych należą: skóra (pokrywająca szczelną warstwą organizm od zewnątrz) i błona śluzowa (wyścielająca przewód pokarmowy, układ oddechowy i układ moczowo-płciowy). Bariery fizjologiczne są bardziej zróżnicowane.

Skóra ma odczyn kwaśny, a ponadto poprzez gruczoły łojowe wydziela kwas mlekowy i nienasycone kwasy tłuszczowe, które cechują się silnym działaniem bakteriobójczym. Ciągłe złuszczenie zrogowaciałego naskórka ułatwia mechaniczne usuwanie drobnoustrojów.

Błonę śluzową dróg oddechowych i przewodu pokarmowego wyściela ściśle przylegająca warstwa żelowego śluzu, do której przyklejają się ciała obce oraz bakterie. Zostają one albo unieszkodliwione przez lizozymy tu wydzielane, albo usunięte na zewnątrz wraz ze śluzem w czasie odruchów kaszlu lub kichania. Mniejsze cząsteczki i bakterie, które dostały się do pęcherzyków, zostają wchłonięte przez makrofagi pęcherzyków.

Układem niemal ustawicznie narażonym na działanie drobnoustrojów i szkodliwych substancji jest przewód pokarmowy. W jamie ustnej przeciwdziała im ślina, stale zwilżająca błonę śluzową, wypłukująca mechanicznie resztki pokarmów i wydzielająca antybakteryjne lizozymy, które zapobiegają bakteryjnemu rozkładowi resztek pokarmowych. W żołądku czynność odkażania pełni kwas solny, o niskim pH (ok. 1–2), zabójczy dla większości drobnoustrojów, z wyjątkiem przystosowanej do wysokiej kwaśności bakterii spiralnej *Helicobacter pylori*. W jelitach działanie zapobiegające rozmnażaniu flory bakteryjnej wykazuje warstwa śluzu, obecność lizozymu, ustawiczny przepływ zawartości i obfite złuszczenie nabłonka jelitowego wraz z obecnymi w nim bakteriami.

Drogi moczowo-płciowe pokryte są warstwą śluzu zawierającego lizozym, a ponadto wykazują niskie pH (ze względu na mocz i rezydującą błonę bakteryjną). Nie ma tu zatem warunków sprzyjających rozwojowi drobnoustrojów i zakażeń.

Mimo ciągłości skóry i błon śluzowych oraz działania ich bakteriobójczych wydzielin niewielka liczba drobnoustrojów stale wnika do organizmu przez drobne uszkodzenia i ranki. Niektóre wirusy mogą wnikać do ustroju nawet przez niezmienną skórę i błonę śluzową. Jednak spośród drobnoustrojów, z jakimi styka się człowiek, jedynie ok. 10% jest chorobotwórczych; reszta nie wywołuje szkodliwych następstw. Po wtargnięciu drobnoustrojów chorobotwórczych rozwija się zakażenie, które organizm zwalcza albo przez zniszczenie samych drobnoustrojów, albo przez unieszkodliwienie wytwarzanych przez nie toksyn.

Funkcje obronne ustroju spełnia wiele mechanizmów, z których największe znaczenie mają: (1) sub-

stancje chemiczne, zarówno nieswoiste (lizozym, polipeptydy zasadowe, inhibitory wirusowe), jak i swoiste (przeciwciała i dopełniacz); (2) grupa wyspecjalizowanych komórek systemu obrony nieswoistej (granulocyty i monocyty krwi oraz makrofagi tkanek).

3.14.2

NIESWOISTE SUBSTANCJE BAKTERIOBÓJCZE

Znajdują się w wydzielinach i płynach ustrojowych, zapewniają ochronę przed drobnoustrojami i ciałami obcymi. Należą do nich: (1) lizozym – enzym obecny w fagocytach i wydzielinach, rozkładający wiązania kwasu neuraminowego z acetyloglukozą, które wchodzi w skład błony komórkowej bakterii; (2) polipeptydy zasadowe – znajdujące się w granulocytach obojętno-chłonnych (leukina) i płytkach krwi (plakina), działające bakterioobójczo, zarówno wewnątrzkomórkowo, jak i po uwolnieniu przy rozpadzie komórek uszkodzonych procesem zapalnym; (3) interferon – białko wytwarzane i wydzielane przez komórki zakażone wirusem i indukujące w tych komórkach powstawanie białka hamującego rozmnażanie wirusa; (4) inhibitory wirusowe – mukoproteidy wydzielin błon śluzowych, hamujące działanie wirusów; (5) przeciwciała naturalne – należące do klasy IgM, pojawiające się w osoczu, prawdopodobnie w wyniku reakcji na antygeny bakteryjne flory jelitowej.

Komórkowy układ odporności nieswoistej składa się z wielu typów różnych komórek, których wspólną cechą jest fagocytoza obcych i szkodliwych substancji oraz cząstek materialnych drobnoustrojów i zużytych lub martwiczych tkanek. Układ ten tworzy zapory przed rozprzestrzenianiem się w organizmie tych ciał, przy czym pierwszą linię obrony stanowią granulocyty – zwłaszcza obojętno-chłonne, a dalszą – układ makrofagów, wytwarzających bariery ochronne w postaci węzłów chłonnych w układzie limfoidalnym, oraz wiele kolejnych filtrów, takich jak wątroba, śledziona i szpik kostny w układzie krążenia.

3.14.3

ODPORNOŚĆ SWOISTA

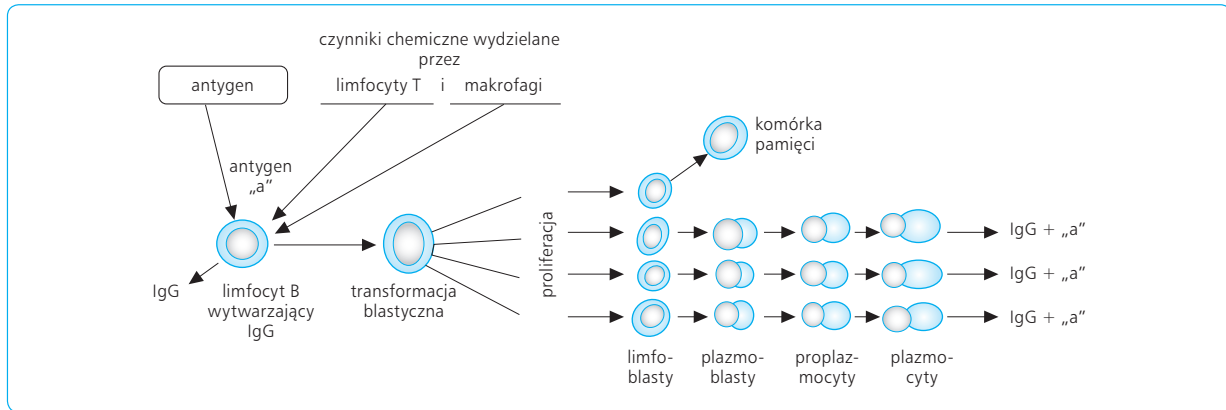
Poza odpornością nieswoistą, pozbawioną swoistości immunologicznej, organizm rozwija w ciągu życia osobniczego odporność swoistą, powstającą albo w wyniku odpowiedzi immunologicznej spowodowanej

wanej działaniem antygeny, albo na skutek biernego przeniesienia do organizmu gotowych przeciwciał od innego osobnika. Odporność swoista może być zatem: (1) naturalna czynna – gdy pojawia się po zetknięciu z pasożytem (bakteria, wirus); (2) naturalna bierna – jej przykładem jest obecność u dziecka przeciwciał, które przeszły przez łożysko z organizmu matki; (3) sztuczna czynna – rozwijająca się po podaniu szczepionki bakteryjnej lub innego antygeny; (4) sztuczna bierna – powstająca po podaniu surowicy odpornościowej, zawierającej gotowe przeciwciała.

3.14.4

ANTYGENY

Odpowiedź immunologiczna typu humoralnego (związana z wytwarzaniem swoistych przeciwciał) lub typu komórkowego (związana z pojawieniem się swoiście uczulonych limfocytów) rozpoczyna się po zadziałaniu na organizm substancji zwanej antygenem. Przez antygen rozumie się substancję, która ma zdolność wywołania odpowiedzi immunologicznej i swoistego reagowania z produktem odpowiedzi immunologicznej, tzn. przeciwciałem lub uczulonym limfocytom. Antygeny zdolne do wywołania odpowiedzi immunologicznej noszą nazwę immunogenów. Zwykle antygenem jest białko albo wielocukrowiec albo też ich kombinacja, a więc glikoproteid. Toksyny bakteryjne, stanowiące naturalny antygen, są właśnie białkami lub kompleksami wielocukrowo-lipidowymi. Białka i cukrowce wchodzi też w skład osłonki bakterii, a białka – w skład osłonki wirusów i stanowią ich komponent antygenowy. Substancje antygenowe mają masę cząsteczkową zwykle powyżej 10 kDa, a ich wartościowość (antygenowość) zależy od liczby grup prostetycznych, czyli determinant antygenowych na powierzchni cząsteczki. Determinanta antygenowa może mieć charakter oligopeptydu złożonego z 5–6 aminokwasów, oligocukru złożonego z 5–6 monocukrów lub oligonukleotydu złożonego z 4–5 zasad purynowych lub pirymidynowych. Liczba determinant antygenowych jest uwarunkowana wielkością cząsteczki antygeny – i tak np. albumina ma 5 determinant, a tyreoglobulina aż 40. Immunogenność, czyli zdolność wywołania odpowiedzi immunologicznej antygeny zależy od wielkości jego cząsteczki, a zatem także od liczby determinant. Substancje o masie cząsteczkowej mniejszej niż 100 kDa, zwane haptenami, nie są immunogenne, ale mają zdolność łączenia się z przeciwciałem. Nabierają one własności antygeny, pod warunkiem jednak połączenia z substancją nośnikową w pełni antygenową, np. białkiem. Haptenami wywołującymi proces immunologiczny są zwykle leki, chemiczne składniki kurzu lub pyłu, chemikalia itd.



Ryc. 3.43 Czynniki odpowiedzialne za powstawanie uczulonych limfocytów i plazmocytołów wytwarzających przeciwciała pod wpływem antygeny.

Pod wpływem zetknięcia z antygenem lub kompleksem haptenu-białko w organizmie zaczyna rozwijać się odpowiedź immunologiczna, której produktami są: (1) immunoglobuliny – czyli swoiste przeciwciała lub (2) uczulone limfocyty, mające przeciwciała na swej powierzchni. W wyniku reakcji z przeciwciałami lub uczulonymi limfocytami antygen zostaje zneutralizowany lub zniszczony. Zanim jednak rozwinię się w pełni odporność humoralna (przeciwciała) lub komórkowa (uczulone limfocyty), upływa okres od 1 tyg. do kilku miesięcy. W tym czasie atakujący czynnik może spowodować znaczne zmiany w strukturze i funkcjonowaniu organizmu. Jeżeli organizm przetrwa okres powstawania odporności, przy następnym zetknięciu z tym samym antygenem wykazuje w krótszym czasie pełną odporność i niewrażliwość na jego szkodliwe działanie (ryc. 3.43).

3.14.5

ODPORNOŚĆ HUMORALNA – PRZECIWCIAŁA

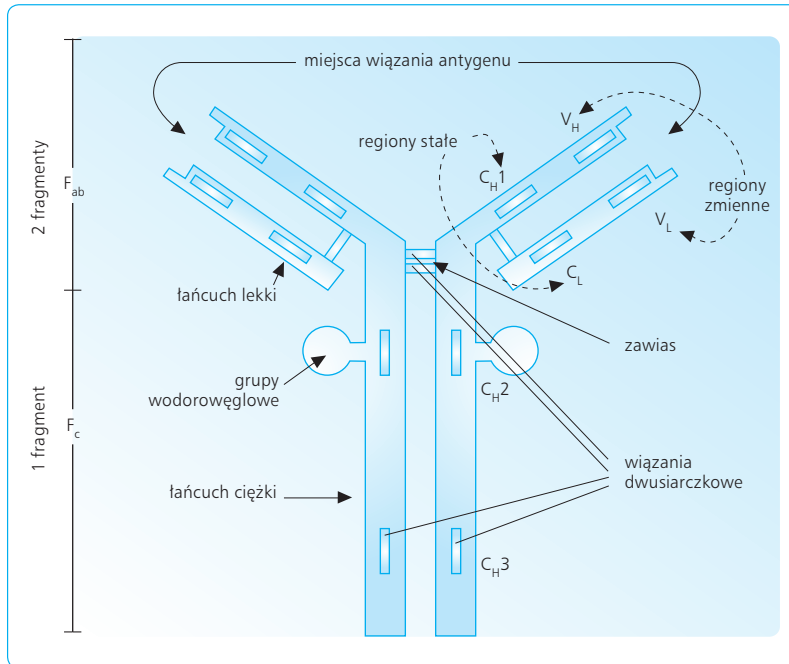
Odporność humoralna zależy od przeciwciał, które należą do gamma-globulin o masie cząsteczkowej 150–900 kDa. Noszą one nazwę immunoglobulin (Ig). Przeciwciało składa się z jednej lub kilku jednostek podstawowych, z których każda zawiera cztery łańcuchy polipeptydowe – dwa łańcuchy tzw. ciężkie, oznaczone literą H (*heavy*), zbudowane z 450 reszt aminokwasowych, i dwa łańcuchy tzw. lekkie, oznaczone literą L (*light*), zbudowane z ok. 215 reszt. Każdy łańcuch L łączy się z łańcuchem H za pomocą mostków dwusiarczkowych – S–S–; takimi mostkami są ze sobą połączone również łańcuchy H. Końce łańcuchów H i L mają zmienną sekwencję aminokwasów, zaś reszta łańcuchów stanowi stałą ich część. Część zmienna to

odcinek, do którego przyłączają się antygeny i który stanowi o swoistości przeciwciała, natomiast część stała określa ogólne cechy fizyczne i chemiczne przeciwciała, warunkujące jego ruchliwość w tkankach, przyczepność do antygeny, przyłączanie komplementu, zdolność do przenikania przez błony itp. (ryc. 3.44).

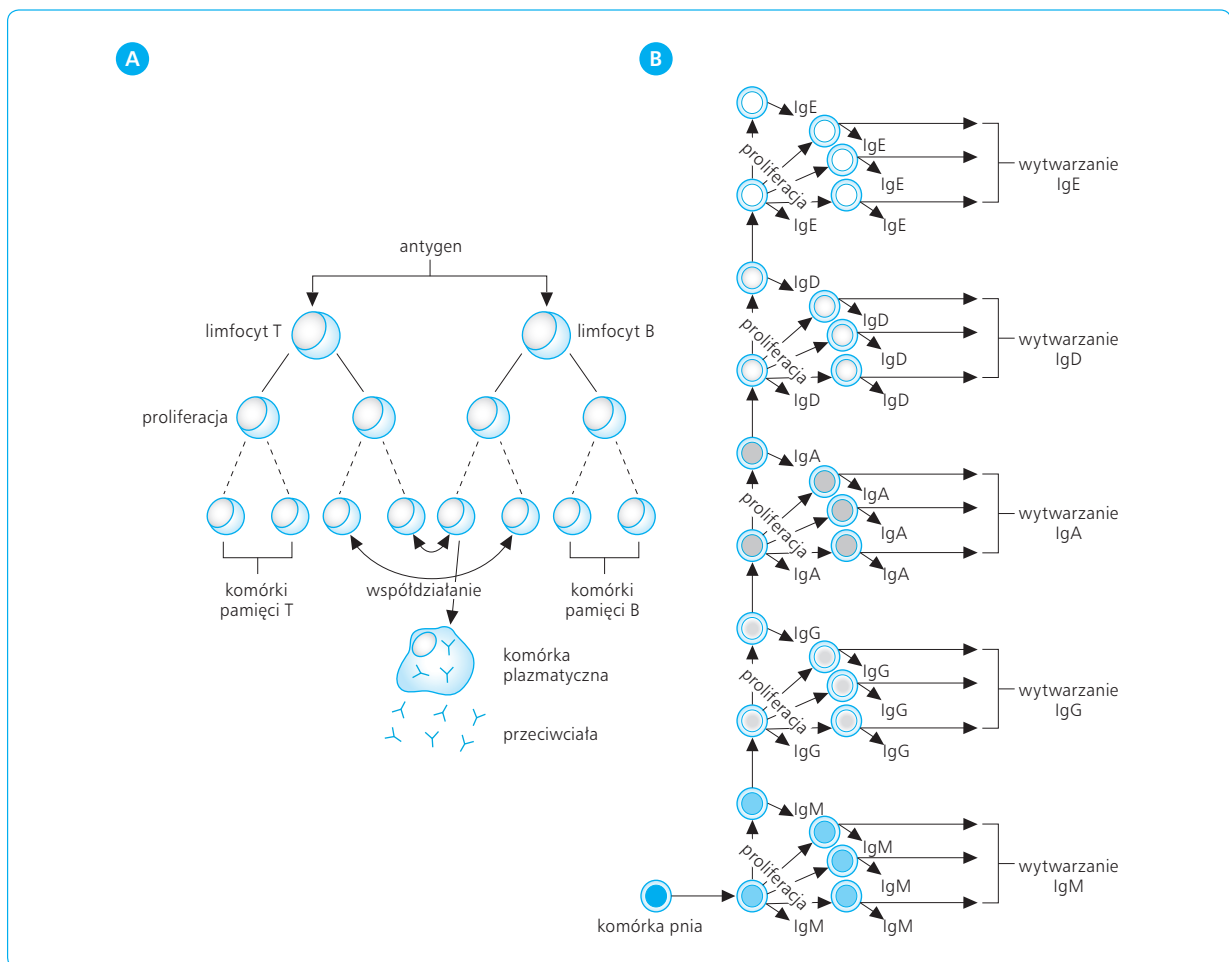
Łańcuchy H oznaczają się greckimi literami: μ , γ , α , δ , ϵ . Zależnie od rodzaju łańcucha dzieli się immunoglobuliny na pięć głównych klas: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE. Typ immunoglobuliny związany jest z rodzajem łańcucha L; typ I ma łańcuchy κ , a typ II – łańcuchy λ . Immunoglobuliny mogą albo zawierać tylko jedną jednostkę podstawową – mają wtedy postać monomeryczną (np. IgG), albo składać się z kilku jednostek – mogą być dimerem lub trimerem (IgA), a nawet pentamerem (IgM). Najliczniej w organizmie są reprezentowane trzy klasy immunoglobulin: IgG – stanowi ok. 80%, IgM – 5–10% i IgA – ok. 10% wszystkich przeciwciał osocza. IgD i IgE występują w ilościach śladowych.

Swoistość przeciwciał określa organizacja (sekwencja) reszt aminokwasów w zmiennej części łańcuchów H i L. Wykazują one swoisty układ aminokwasów, odpowiadający swoistości antygeny tak, że gdy ten ostatni wchodzi w kontakt z przeciwciałem, okazuje się jego odbiciem lustrzanym, co warunkuje szybkie i ściśle fizykochemiczne wiązanie się. Ponieważ sekwencja zmiennej części obejmuje 107 wymiennych aminokwasów, a w zależności od zmian w sekwencji powstają przeciwciała o różnych własnościach, istnieje ogromna liczba różnych przeciwciał. Każde z nich jest skierowane przeciwko jednemu tylko antygenowi i tylko z nim może swoiście reagować.

Immunoglobuliny są wydzielane przez limfocyty B, które zostały pobudzone przez antygen albo bezpośrednio, albo za pośrednictwem makrofagów. Uaktywnienie limfocytów B, zwane transformacją blastyczną, powoduje ich rozmnażanie i różnicowanie w komórki efektorowe – komórki plazmatyczne, zdolne do syntezy i wydzielania różnych klas immunoglobulin (ryc. 3.45).



Ryc. 3.44 Struktura chemiczna immunoglobuliny IgG. Przeciwciało posiada miejsca wiązania antygenów.



Ryc. 3.45 Pobudzenie limfocyta B przez antygen prowadzi do przekształcenia się w uczulone na ten antygen komórki pamięci lub plazmocyty wytwarzające immunoglobuliny (A). Powstawanie pięciu głównych klas immunoglobulin (B).

3.14.6

IMMUNOGLOBULINY (IG)

Istnieje pięć głównych klas immunoglobulin, które wykazują jednakową budowę podstawową. Złożone są z czterech łańcuchów polipeptydowych: dwóch ciężkich i dwóch lekkich, połączonych mostkami dwusiarczkowymi.

Łańcuchy lekkie (L), złożone z 214 aminokwasów, są jednakowe we wszystkich immunoglobulinach. Istnieją dwa typy łańcuchów lekkich: κ i λ , lecz tylko jeden łączy się z jedną parą łańcuchów ciężkich. Łańcuchy ciężkie (H), złożone z ok. 450 aminokwasów, są różne w różnych klasach immunoglobulin: γ (IgG), α (IgA), μ (IgM), δ (IgD), ϵ (IgE) (ryc. 3.45B). Główna i zarazem wspólna czynność immunoglobulin różnych klas, które różnią się właściwościami biologicznymi, polega na wiązaniu antygenów oraz na wywoływaniu wielu funkcji efektorowych, takich jak aktywacja układu dopełniacza, wiązanie z makrofagami i mastocytami itp. Poszczególne funkcje związane są z określonymi fragmentami cząsteczki Ig.

Immunoglobuliny G (IgG) stanowią główny składnik immunoglobulin surowicy krwi osób dorosłych (stężenie ok. 12,5 g/l). Rozmieszczone są równomiernie w przestrzeni wewnątrz- i zewnątrznaczyniowej. Okres ich półtrwania wynosi ok. 21–23 dni. Przechodzą one przez łożysko i dlatego znajdują się w krążeniu płodu. IgG stanowią główny typ przeciwciał występujących w reakcjach odpornościowych i główny typ przeciwciał utrzymujących się po powtórnej stymulacji antygenowej. Obecnie wyróżnia się cztery podklasy IgG, które różnią się właściwościami biologicznymi (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).

Immunoglobuliny A (IgA) występują w dwóch postaciach: jako monomer IgA w przestrzeni wewnątrznaczyniowej (stężenie ok. 2,5 g/l) i śródtkankowej oraz jako tzw. IgA sekrecyjne (dimer IgA połączony łańcuchem J), związane z łańcuchem polipeptydowym, tzw. komponentem sekrecyjnym w wydzielinach zewnętrznych dróg oddechowych, przewodu pokarmowego

i dróg moczowo-płciowych. IgA sekrecyjne chronią organizm przed inwazją drobnoustrojów przez błony śluzowe.

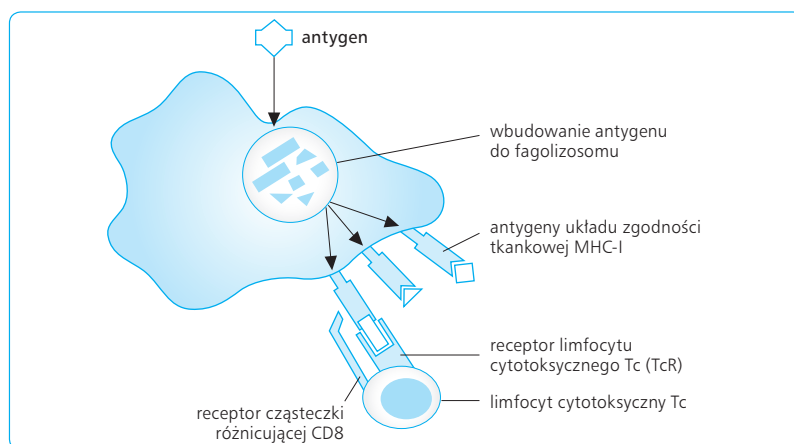
Immunoglobuliny M (IgM) występują w postaci pentameru połączonych za pomocą łańcuchów J. Znajdują się głównie w przestrzeni wewnątrznaczyniowej (średnie stężenie 1,25 g/l). Okres ich półtrwania wynosi ok. 4–5 dni. IgM stanowi główne przeciwciało występujące na powierzchni limfocytów B. Przeciwciała IgM zjawiają się jako pierwsze w odpowiedzi na stymulację antygenową (zakażenie, immunizacja). Mogą aktywować układ dopełniacza.

Immunoglobuliny D (IgD) występują w małym stężeniu w płynie pozakomórkowym i są bardzo szybko katabolizowane. Podobnie jak IgM, znajdują się na powierzchni limfocytów B, prawdopodobnie służąc do rozpoznawania antygenów.

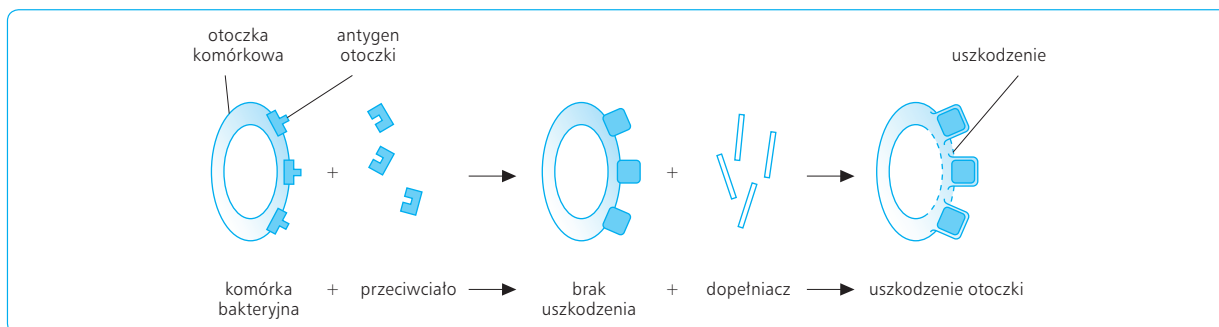
Immunoglobuliny E (IgE) obecne są w śladowych ilościach w osoczu. Odgrywają ważną rolę w patogenie chorób alergicznych. Wiążąc się z receptorami bazoofilów i komórek tucznych, powodują w obecności antygenów uwolnienie małocząsteczkowych mediatorów reakcji alergicznych. Limfocyty wytwarzające IgE znajdują się głównie w błonach śluzowych.

Immunoglobuliny odgrywają ważną rolę w ochronie organizmu przed zakażeniami (ryc. 3.46). Powodują one opsonizację, tj. rozpoznawanie bakterii przez receptory fagocytów. Opłaszczenie bakterii swoistymi przeciwciałami znacznie zwiększa fagocytozę drobnoustrojów przez komórki fagocytujące, zwłaszcza jeżeli drobnoustroje mają otoczkę polisacharydową. Ta funkcja przeciwciał zostaje nasilona przez aktywację układu dopełniacza na drodze klasycznej. Aktywacja układu dopełniacza ma bardzo duże znaczenie fizjologiczne w procesie skutecznej neutralizacji antygenów (ryc. 3.47).

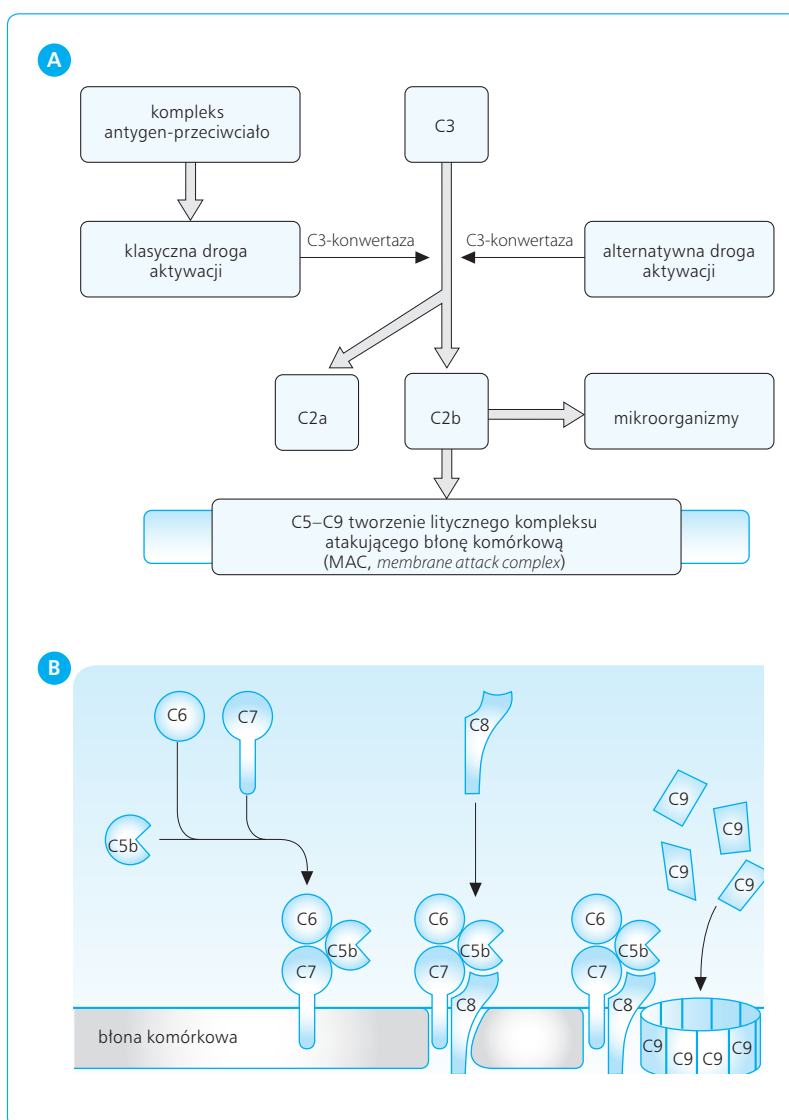
Zaznaczyć należy, że przeciwciała IgG powodują opsonizację same lub z udziałem fragmentu C3b dopełniacza, natomiast przeciwciała IgM tylko poprzez wiązanie fragmentu C3b. Opłaszczenie bakterii przez fragment C3b powoduje ich rozpoznawanie przez swoiste receptory znajdujące się na fagocytach, co ułatwia adhezję i fagocytozę drobnoustrojów (ryc. 3.48).



Ryc. 3.46 Znaczenie układu makrofagów i kompleksu zgodności tkankowej (MHC) w rozpoznawaniu antygenów i współdziałanie limfocytów T i B w procesie neutralizacji antygenów.



Ryc. 3.47 Udział układu dopełniacza w uszkodzeniu otoczki antygeny i w neutralizacji antygeny przez przeciwciała.



Ryc. 3.48 Szlaki aktywacji elementów układu dopełniacza i powstanie kompleksu litycznego uszkadzającego błony komórkowe drobnoustrojów (A). Elementy dopełniacza C5-C9 tworzą „pory” w błonie komórkowej drobnoustroju bakterii i w wyniku zmiany ciśnienia osmotycznego doprowadzają do lizy drobnoustroju (B).

Immunoglobuliny mogą ponadto ułatwiać aktywację lizy drobnoustrojów przez dopełniacz bez udziału komórek fagocytycznych, np. w przypadku niektórych bakterii Gram-ujemnych (*Neisseria meningitidis*) i wirusów. Wiele egzotoksyn bakteryjnych (np. tężcowe,

błonnicze) podlega bezpośredniej neutralizacji przez przeciwciała.

Immunoglobuliny znajdujące się w wydzielinach, zwłaszcza IgA, hamują przyczepianie i penetrację bakterii przez błony śluzowe dróg oddechowych (pa-

ciorkowce grupy A), przewodu pokarmowego i dróg moczowo-płciowych (*Neisseria gonorrhoeae*). Immunoglobuliny mogą powodować neutralizację wirusów w okresie wirussemii oraz ułatwiają zniszczenie komórek zakażonych w reakcjach cytotoksycznych, zależnych od przeciwciał.

3.14.7

DOPEŁNIACZ

Nazwą tą określa się zespół składników (ok. 20) znajdujących się w surowicy, aktywowanych przez kompleksy antygen-przeciwciało (tzw. klasyczna droga aktywacji układu dopełniacza) lub przez uruchomienie układu properdyny (tzw. alternatywna droga aktywacji układu dopełniacza) (zob. ryc. 3.48A).

Układ dopełniacza zawiera dziewięć składników, określanych literą C i numerem, który wskazuje na kolejność odkrycia i udziału w reakcji (zob. ryc. 3.48B). Na przykład składnik pierwszy posiada trzy podjednostki, oznaczone C1q, C1r, C1s. Składniki dopełniacza mają charakter białek (glikoprotein) o masie cząsteczkowej 80–400 kDa.

Układ dopełniacza spełnia ważną rolę w procesach immunologicznych: odpornościowej cytolizie, fagocytozie (opsonizacja, chemotaksja), odczynach zapalnych i alergicznych. Z układem dopełniacza ściśle związany jest tzw. układ properdyny, złożony z białka properdyny (P, glikoproteina), jonów magnezu i składnika C3 dopełniacza, który spełnia ważną rolę w mechanizmie naturalnej odporności wrodzonej. Prawidłowe stężenie properdyny w surowicy krwi wynosi ok. 25 mg/l.

Wytwarzanie IgG wymaga współdziałania limfocytów B i limfocytów T w obecności makrofagów. Przeciwciała IgG, spotykane w wielu tkankach, są nastawione na neutralizowanie jądów bakteryjnych i wirusów, a więc służą jako antytoksyny i przeciwciała przeciwwirusowe. Przeciwciała IgM obecne są głównie w krążeniu. Mają one co najmniej pięć wartościowości i skutecznie reagują z bakteriami i obcymi komórkami. Do tej klasy przeciwciał należą izoaglutyniny grup krwi A i B, a także przeciwciała skierowane przeciwko drobnoustrojom tyfusu i paratyfusu. Obecność przeciwciał IgA stwierdza się głównie w wydzielinach zewnętrznych (ślina, łzy, wydzielina błon śluzowych dróg oddechowych) i w niewielkiej ilości w osoczu. Przeciwciała IgD występują w niewielkich ilościach w łożysku naczyniowym; ich rola jest bliżej nieznana. Przeciwciała IgE pojawiają się w większych ilościach u osobników alergicznych (astma oskrzelowa, gorączka sienna, robaczyce). Nazywano je dawniej reaginami, gdyż biorą udział w reakcjach alergicznych.

Immunoglobuliny powstające w odpowiedzi na działanie określonego antygeny mogą reagować swoiście

tylko z jednym typem antygeny. Wiązania powstające pomiędzy antygenem a przeciwciałem są na tyle silne, aby nie zachodziła w nich dysocjacja. Mają charakter wiązań jonowych, wodorowych, hydrofobowych oraz sił van der Waalsa między elementami składowymi determinanty antygeny i antydeterminanty przeciwciała. Nieznana jest bliżej przyczyna tej swoistości przeciwciał wobec antygenów, ale przypuszcza się, że przestrzenna orientacja grup chemicznych i sił polarnych na powierzchni antygeny oraz przeciwciała idealnie sobie odpowiadają i stanowią względem siebie nawzajem lustrzane odbicie. W przeciwieństwie do antygeny, który zależy od wartościowości może mieć wiele miejsc reaktywnych (determinant), przeciwciała zawierają nie więcej niż dwa miejsca wiązania z determinantą antygeny, którymi są azotowe końce łańcuchów ciężkich i lekkich o zmiennej sekwencji aminokwasowej. Te miejsca przeciwciał noszą nazwę antydeterminant przeciwciał.

MECHANIZM POWSTAWANIA PRZECIWCIAŁ

Niemal wszystkie przeciwciała powstają w komórkach plazmatycznych (występujących w tkance limfoidalnej), w węzłach chłonnych, grudkach chłonnych przewodu pokarmowego, śledziony i szpiku. Po wnikięciu do organizmu antygen dostaje się wraz z limfą do tkanki limfoidalnej, zostaje zatrzymany i częściowo sfagocytowany przez makrofagi zatok węzłów chłonnych, a następnie z makrofagów jest przekazywany limfocytom immunologicznie kompetentnym (limfocyty B). Te ostatnie podlegają transformacji w plazmoblasty i zaczynają się szybko dzielić, w wyniku czego po kilku dniach z każdego plazmoblastu, poprzez 8–9 podziałów, powstaje populacja ok. 500 potomnych komórek plazmatycznych. Jednocześnie plazmocyty dojrzewają, silnie rozwijając układ szorstkiej siateczki endoplazmatycznej. W niej właśnie wytwarzają się z dużą szybkością (ok. 100 cząsteczek w ciągu 1 s) immunoglobuliny, które są wydzielane do otaczającego płynu zewnątrzkomórkowego, a stąd dalej przedostają się do krążących płynów ustrojowych organizmu.

Przedstawiony proces powstawania przeciwciał nie tłumaczy jednak ich swoistości. Jedną z dawniejszych teorii, tzw. teoria bezpośredniej matrycy, przyjmowała, że antygen wchodzący w kontakt z komórką immunologicznie czynną służy jako bezpośredni wzorzec (matryca) do wytwarzania przeciwciał, które związają się przestrzennie, tworząc konfigurację komplementarną do struktury tego antygeny. Uaktywniony antygenowo limfocyt zaczyna się dzielić, dojrzewać i wytwarzać przeciwciała mające stereochemiczną organizację antydeterminant, ściśle pasującą do antygeny.

Obecnie coraz więcej zwolenników ma teoria selekcji klonalnej. Głosi ona, że w tkance limfoidalnej znajduje się wiele różnych typów limfocytów, czyli „klonów”. Każdy klon ma możliwość wytwarzania tylko jednego rodzaju przeciwciała, zgodnie z zasadą „jedna komórka

– jedno przeciwciało”. Zdolność do syntezy wszystkich innych przeciwciał zakodowanych w genomie komórki tego klonu jest w stanie represji. Liczba możliwych klonów i w związku z tym możliwych rodzajów przeciwciał jest bardzo duża, co wynika z liczby możliwych mutacji genów kodujących części zmienne łańcuchów przeciwciał, a więc swoistość immunologiczną poszczególnych klonów. Mutacje te prowadzą zatem do pojawienia się ogromnej liczby zróżnicowanych klonów, z których każdy jest zdolny do wytwarzania jednego rodzaju przeciwciał. W okresie życia płodowego kontakt (w grasicy) jakiegokolwiek antygeny (własnego czy obcego) z odpowiednim klonem prowadzi do jego eliminacji i zniszczenia. Jest to podstawą tolerancji immunologicznej, czyli stanu, w którym organizm nie odpowiada na określone antygeny, zachowując zdolność reagowania na inne antygeny. Za rozwój tolerancji odpowiedzialna jest głównie grasicca. W okresie życia pozapłodowego i przy braku antygeny każdy klon istnieje tylko jako mała populacja dziewiczych limfocytów immunologicznie kompetentnych, które wytwarzają jedynie znikomą ilość określonych przeciwciał. Po wtargnięciu antygeny do organizmu proliferuje tylko ten klon, który jest swoiście pobudzony przez antygen. Po przejściu w plazmocyty zaczyna on wytwarzać duże ilości przeciwciał. Funkcją antygeny jest więc jedynie wybór odpowiedniego klonu limfocytów, który będzie aktywował. Teoria selekcji klonalnej tłumaczy zdolność organizmu do jednoczesnego wytwarzania wielu przeciwciał, oczywiście przez różne klony limfocytów.

Kiedy organizm człowieka spotyka się z antygenem po raz pierwszy, pobudzeniu podlega stosunkowo niewielka liczba limfocytów; po 12–14 godz. pojawiają się pierwsze komórki wytwarzające przeciwciała, należące głównie do klasy IgM. Stężenie tych przeciwciał stopniowo wzrasta, osiągając szczyt po 7–10 dniach, a następnie powoli się zmniejsza; po 6–8 tyg. we krwi krążącej pozostaje niewiele omawianych przeciwciał. Poza przeciwciałami IgM powstają także przeciwciała klasy IgG, co wskazuje, że pobudzone są komórki (klony komórek) mogące wytwarzać kolejno IgM i IgG. Cały

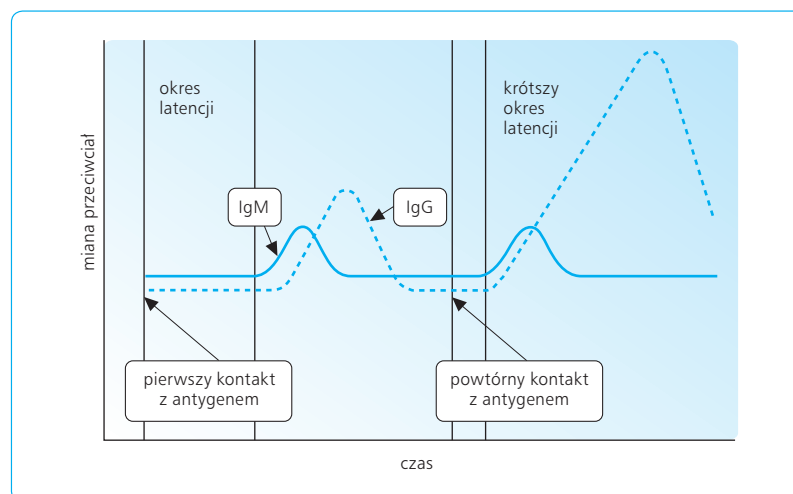
ten ciąg zmian wywołanych zetknięciem organizmu z antygenem po raz pierwszy nosi nazwę odpowiedzi immunologicznej pierwotnej (ryc. 3.49).

W przypadku powtórnego zetknięcia się organizmu z tym samym antygenem wytwarzanie przeciwciał rozpoczyna się już po 2–3 dniach, a ich stężenie we krwi wcześniej osiąga szczyt niż w czasie odpowiedzi pierwotnej (maksymalna jego wartość również przekracza najwyższą wartość stężenia przy odpowiedzi pierwotnej). Choć przeciwciała wytwarzane są przez krótszy okres, osiągają wyższe miano (stężenie), mimo użycia mniejszych dawek antygeny. Przeciwciała te należą do immunoglobulin klasy IgM i IgG. Cała ta reakcja ustroju na powtórne wprowadzenie antygeny nosi nazwę odpowiedzi immunologicznej wtórnej (zob. ryc. 3.49). Przypuszcza się, że w wyniku odpowiedzi pierwotnej powstaje znaczna liczba komórek pamięci immunologicznej, utożsamianych z limfocytami długo żyjącymi, które przy ponownym zetknięciu z antygenem rozpoczynają niemal natychmiast masowe, długotrwałe wytwarzanie przeciwciał.

3.14.8

REAKCJA ANTYPEN-PRZECIWCIAŁO

Reakcja przeciwciała z antygenem prowadzi do powstania kompleksu antygen-przeciwciała. Przeciwciała, ze względu na swoją dwuwartościowość, mogą reagować z dominantami znajdującymi się na jednej lub na dwóch drobinach antygeny. W wypadku antygenów co najmniej dwuwartościowych mogą się tworzyć większe kompleksy, składające się z wielu drobin antygeny i przeciwciał mających skłonność do wypadania z roztworu (precypitacja). Antygeny komórkowe w takich warunkach podlegają aglutynacji. Jeżeli antygen jest toksyną bakteryjną, pod wpływem przeciwciał zostaje



Ryc. 3.49 Pierwotna i wtórna odpowiedź immunologiczna oraz udział w nich przeciwciał klasy IgM i IgG.

zneutralizowany i traci własności toksyczne; jeśli natomiast stanowi część składową bakterii lub jej otoczki, w wyniku reakcji z przeciwciałem może nastąpić inaktywacja lub zniszczenie całej bakterii. W ostatecznym efekcie reakcja antygen-przeciwciała zmierza do zniszczenia i usunięcia antygeny z ustroju.

Przeciwciała spełniają swoje funkcje poprzez różne mechanizmy: neutralizację, precypitację, aglutynację, lizę i opsonizację antygeny.

Neutralizacja dotyczy inaktywacji toksyn bakteryjnych i wirusów przez przestrzenne zablokowanie ich grupy toksycznej przez swoiste przeciwciała. W wyniku reakcji przeciwciała z toksyną lub wirusem powstaje agregat albo kompleks antygen-przeciwciała, który ulega fagocytozie, głównie przez eozynofile. Odporność czynną uzyskuje się, podając odpowiednio zmienioną toksynę lub drobnoustroje, które, tracąc właściwości toksyczne, zachowują immunogenność.

Precypitacja polega na wytrącaniu antygeny z roztworu w wyniku jego łączenia się z przeciwciałami w coraz większe kompleksy, które następnie zostają wchłonięte i strawione przez makrofagi.

Aglutynacja jest rodzajem reakcji immunologicznej, w której antygenami są cząsteczki elementów upostaciowionych, a więc bakterii, komórek, krwinek czerwonych itd. Przeciwciała powstające w odpowiedzi na te antygeny zostają skierowane przeciwko cząsteczkom wchodzącym w skład otoczki lub błony komórkowej. Podczas reakcji antygen-przeciwciała dochodzi do aglutynacji, czyli sklejanania komórek czy bakterii i wytrącania ich z roztworu. Typowa reakcja aglutynacji następuje po wprowadzeniu do ustroju niezgodnej grupowo krwi, gdy izoaglutyniny biorcy reagują z przetoczonymi krwinkami, co prowadzi do ich sklejanania i wytrącania.

W reakcji lizy biorą udział: (1) antygen, będący częścią błony komórkowej lub otoczki bakteryjnej; (2) swoiste przeciwciała; (3) dopełniacz. Dopełniacz jest ciepłochwójny; występuje tylko w świeżej krwi i nie wykazuje typowej dla przeciwciał swoistości. Stanowi on wieloskładnikowy układ białkowy, którego poszczególne składniki określa się jako: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 i C9 (zob. ryc. 3.48B). Przeciwciała po połączeniu z antygenem mają zdolność aktywacji pierwszego komponentu, co pociąga za sobą reakcję kaskadową, obejmującą kolejno wszystkie dziewięć komponentów. Jeżeli przeciwciała wiążące dopełniacz skierowane jest przeciwko składnikom błony komórkowej, końcowy wynik reakcji stanowi rozpuszczenie komórki (cytoliza). Przy braku dopełniacza przeciwciała wprawdzie łączą się z antygenem błony komórkowej, ale nie dochodzi do jej uszkodzenia. Dopiero z chwilą zadziałania dopełniacza, który przyłącza się do kompleksu antygen-przeciwciała, zostaje uszkodzona błona komórkowa i komórka się rozpada (zob. ryc. 3.48A i B).

Opsonizacja jest typem reakcji immunologicznej, w której przeciwciała (lizyna), z dopełniaczem lub bez niego, przyczepiają się do powierzchni bakterii czy in-

nej obcej komórki i ułatwiają jej fagocytozę. Przeciwciała te, zwane opsoninami, zwiększają szybkość fagocytozy o 5–100 razy.

Należy podkreślić, że podział przeciwciał na różne typy (antytoksyny, precypityny, aglutyniny, lizyny) jest dość sztuczny, gdyż to samo przeciwciała, w zależności od warunków i charakteru antygeny, może neutralizować, precypitować, aglutynować lub rozpuszczać ten antygen. Ponadto każda z tych funkcji bywa pełniona przez przeciwciała należące do różnych klas.

3.14.9

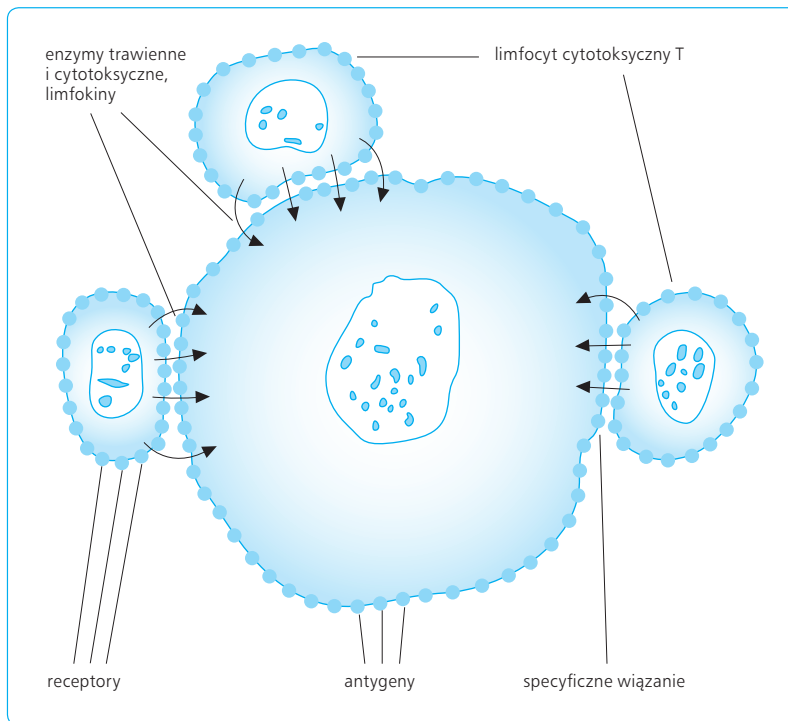
ODPORNOŚĆ TYPU KOMÓRKOWEGO

Wprowadzenie do organizmu antygeny prowadzi nie tylko do powstania przeciwciał, ale także do rozwoju odporności typu komórkowego, w której uczestniczą uczulone limfocyty typu T. Antygen po wnikięciu do organizmu zostaje sfagocytowany przez makrofagi i następnie przedstawiony w węzłach chłonnych limfocytom T. Te ostatnie podlegają transformacji blastycznej, mnożą się i tworzą populacje limfocytów uczulonych na dany antygen. Jeśli jeszcze napotkają w organizmie ten sam antygen, reagują z nim, co stanowi podstawę nadwrażliwości typu późnego. Uczulone limfocyty T w zetknięciu z antygenem wytwarzają mediatory, które pobudzają makrofagi do zwiększonej aktywności żernej; w ten sposób antygen zostaje zniszczony lub, jeśli jest szczególnie oporny, odizolowany od reszty organizmu. Tak wytwarza się ziarnina złożona z makrofagów wokół niektórych drobnoustrojów (np. w gruźlicy, brucelozie, trądzie, kile). Ponadto uczulone limfocyty wydzielają substancje cytotoksyczne, tzw. limfokiny, które nie są przeciwciałami, ale przyspieszają wędrówkę makrofagów do miejsca reakcji i hamują migrację komórek zawierających antygen lub pobudzających transformację blastyczną limfocytów B (ryc. 3.50).

Uczulone limfocyty stanowią ważny czynnik w mechanizmach obrony organizmu przed niektórymi zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi i grzybiczymi oraz przed robaczycami, a także w reakcjach odrzucania przeszczepu.

Zagadnienia kliniczne

U człowieka dokonuje się obecnie przeszczepów autologicznych (w których dawcą i biorcą jest ten sam osobnik), izogenny (w których dawcą i biorcą są osobniki identyczni genetycznie, czyli bliźnięta jednojajowe) i allogenny (w których dawca i biorca należą do tego samego gatunku,



Ryc. 3.50 Uczulone limfocyty T bezpośrednio wiążą antygen komórkowy poprzez własne receptory lub neutralizują ten antygen w sposób pośredni przez wydzielanie substancji cytotoksycznych, czyli limfokiny.

ale różnią się genetycznie). W przypadku przeszczepu niezgodnego antygenowo rozpoczyna się w organizmie biorcy reakcja odrzucania przeszczepu, w której biorą udział uczulone limfocyty T (komórkowy typ odporności). Przeszczep tkanki czy narządu ma tym większe szanse na przyjęcie się i funkcjonowanie, im jest bliższy genetycznie i zgodny antygenowo. Najlepsze rezultaty uzyskuje się przy przeszczepach autologicznych i izogenicznych. Gdy przeszczep jest odmieniny genetycznie, grupy krwi dawcy i biorcy powinny być takie same, a sam przeszczep powinien jak najmniej różnić się w zakresie antygenów transplantacyjnych. Dotychczas dokonywano przeszczepów różnych narządów, w tym nerek, wątroby, serca, płuc i trzustki, ale kliniczne znaczenie ma w praktyce jedynie przeszczepianie nerek, serca i wątroby.

Przyczyną niepowodzenia przeszczepu jest jego rozpoznawanie przez organizm biorcy jako obcej tkanki i rozwój reakcji odrzucania. Pod wpływem antygenów tkanki przeszczepionej powstają uczulone limfocyty T, które po transformacji blastycznej mnożą się i w dużych ilościach atakują przeszczep – powodując zakrzepy w naczyniach zaopatrujących przeszczep i upośledzając jego waskularyzację lub działając na przeszczep za pośrednictwem różnych mediatorów, które mogą przyciągać makrofagi i inne limfocyty do miejsca reakcji, uszkadzając cytotoksycznie komórki przeszczepu. Rozpoznanie antygeny przeszczepu przez uczulone limfocyty zależy od swoistych receptorów na powierzchni tych limfocytów. Uczulone limfocyty T mają na swej powierzchni receptory o typie immunoglobulin, którymi bezbłędnie rozpoznają przeszczep i stopniowo go niszczą. Cały proces odrzucania przeszczepu może trwać kilka tygodni, miesięcy lub nawet lat – jeśli jednocześnie stosuje się odpowiednie leczenie immunosupresyjne (zob. ryc. 3.50).

Prawdopodobnie również komórki nowotworowe są rozpoznawane jako obce i organizm broni się przed ich szybkim rozwojem, atakując je uczulonymi limfocytami. Ze względu

jednak na szybkie rozmnażanie komórek nowotworowych efekty ataku immunologicznego są zwykle nieznaczne.

Oba mechanizmy odpornościowe – odporność wywołana przeciwciałami, jak i odporność komórkowa – mogą zostać zahamowane pod wpływem czynników hamujących limfocytopenię, a zwłaszcza korykoidów, leków immunosupresyjnych (np. azatiopryna), energii promienistej oraz surowicy antylimfocytarnej. Stosowanie tych czynników opóźnia moment odrzucania przeszczepu, ale zmniejsza też odporność ustroju na zakażenia bakteryjne, co sprzyja rozwojowi wszelkiego rodzaju schorzeń.

3.15

ALERGIA

Zagadnienia kliniczne

Alergia jest stanem nabytej nadwrażliwości na określoną substancję. W większości przypadków powtórne zetknięcie się uodpornionego osobnika z danym antygenem prowadzi do wtórnej reakcji immunologicznej, która jest zazwyczaj korzystna, gdyż prowadzi do szybkiej mobilizacji sił obronnych ustroju i eliminacji obcej substancji z organizmu. Natomiast w zjawiskach alergicznych następuje uszkadzający wpływ reakcji immunologicznej na tkanki. Powtórne

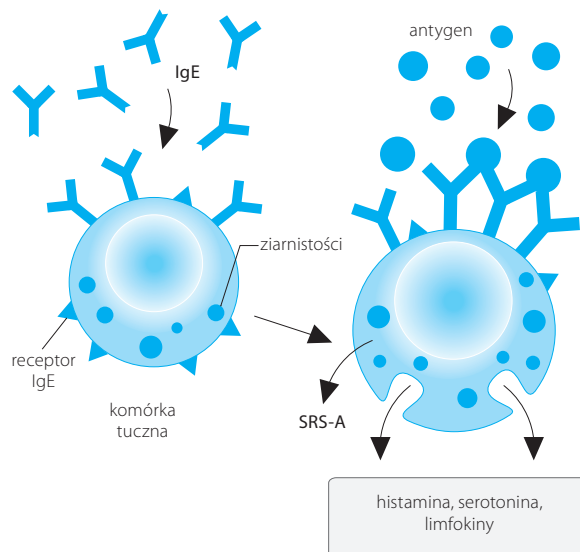
zestknięcie z antygenem może wywołać reakcję niekorzystną dla organizmu, a w skrajnych przypadkach nawet jego śmierć. Chociaż u podstaw zjawisk odpornościowych leżą te same reakcje immunologiczne, powstanie reakcji alergicznej jest uwarunkowane pewnymi osobniczymi właściwościami ustroju, np. skłonnością do preferencyjnego wytwarzania pewnych typów przeciwciał, rodzajem antygeny itd. Antygeny odpowiedzialne za powstawanie reakcji nadwrażliwości nazywane są alergenami. Mogą one uczulać organizm przez drogi oddechowe, przewód pokarmowy i skórę lub parenteralnie (np. po wstrzyknięciu białka surowicy odpornościowej). W reakcjach alergicznych biorą udział albo przeciwciała (reakcja alergen-przeciwciała), albo uczulone limfocyty (reakcja alergen-uczulone limfocyty).

Reakcje alergiczne można podzielić na typy I, II, III i IV, z czego typy I, II i III zależą od reakcji alergen-przeciwciała, a reakcja typu IV reprezentuje reakcję typu komórkowego:

Typ I – anafilaktyczny reaginowy. Pod wpływem antygeny wytwarzane są przeciwciała klasy IgE (reaginy), mające zdolność przyłączania się (biernego uczulania) do komórek, m.in. komórek tucznych (mastocytów) i granulocytów zasadochłonnych (bazofili). Przy powtórny wprowadzeniu antygeny reakcja antygen-przeciwciała zachodzi na powierzchni uczulonej komórki, co prowadzi do uwalniania z mastocytów i bazofili wielu substancji biologicznie czynnych (mediatorów), m.in. histaminy, serotoniny, substancji wolno działającej (SRS-A, slow-reacting substance of anaphylaxis), bradykininy i acetylocholin (zob. ryc. 3.51). Następstwem tego jest miejscowy obrzęk spowodowany rozszerzeniem i zwiększeniem przepuszczalności naczyń oraz przesączeniem osocza przez naczynia włosowate do tkanek, skurcz mięśniówki gładkiej (prowadzący np. do skurczu oskrzeli), zwiększone wydzielanie w obrębie błon śluzowych itd. Osobnik alergiczny może zginąć w kilka minut po podaniu antygeny, a reakcję organizmu określa się mianem wstrząsu anafilaktycznego. Na przykład u świnki morskiej powtórne podanie antygeny powoduje śmierć w ciągu kilku minut, wśród objawów duszności, sinicy i niepokoju. Narzędem wstrząsowym są tu płuca, a opisane objawy stanowią skutek gwałtownego skurczu oskrzeli. Podobne objawy występują u człowieka. W przypadku reakcji miejscowej obserwuje się różnego rodzaju pokrzywki, katar sienny itp. (ryc. 3.51).

Typ II – cytotoksyczny. Powstałe przeciwciała reagują z antygenem na powierzchni komórki, co w obecności dopełniacza lub bez dopełniacza prowadzi do cytotoksycznego uszkodzenia komórki. Do tego typu reakcji należy np. choroba hemolityczna noworodków, w której matka Rh(-) uczulona przez komórki płodu Rh(+) wytwarza przeciwciała, które przedostają się przez łożysko do krwioobiegu płodu, powodując uszkodzenie krwinek i rozwój żółtaczki hemolitycznej.

Typ III – typ choroby posurowiczej. Przeciwciała reagują z nadmiarem antygeny (np. obcogatunkowe białko surowicy przeciwieżcowej), tworząc kompleksy immunologiczne. W obecności dopełniacza kompleksy te są toksyczne dla komórek, gdyż prowadzą do uwalniania substancji biologicznie czynnych, takich jak histamina, acetylocholina, kininy (np. bradykinina), oraz działają chemotaktycznie na granulocyty, uwalniające przy swym rozpadzie enzymy lizosomalne. Choroba posurowicza rozwija się wolniej niż anafilaksja, ale towarzyszą jej podobne (choć mniej nasilone) objawy. Występuje zwykle po 7–12 dniach od wstrzyknięcia obcogatunkowego białka. W tym czasie powstają w organizmie przeciwciała, które po osiągnięciu odpowiedniego stę-

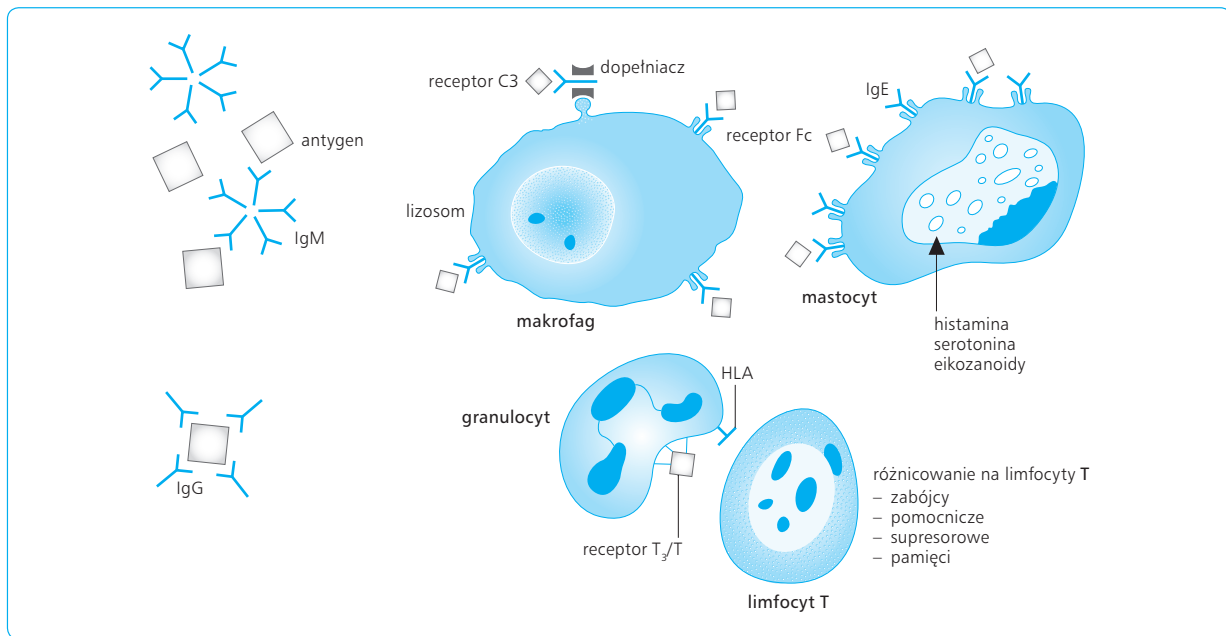


Ryc. 3.51 Mechanizmy anafilaksji i uwalnianie lokalnych mediatorów przekrwienia.

żenia w płynach krążących reagują z pozostałymi w ustroju antygenami białkowymi, wywołując gorączkę, pokrzywkę i obrzęki. Zmiany te rozwijają się wolno, a mechanizmy kompensacyjne ustroju pozwalają opanować powstające zaburzenia.

Typ IV – nadwrażliwość typu późnego, odporność typu komórkowego. Swoicie uczulone komórki reagują ze zlokalizowanym antygenem. Alergie tego typu pojawiają się w odpowiedzi na różne chemikalia i leki (hapteny) oraz zakażenie gruźlicą, brucelozą itp. Należy tutaj np. nadwrażliwość kontaktowa. W przeciwieństwie do poprzednich trzech typów alergii, w których reakcja antygen- przeciwciała zachodzi w krótkim czasie, a objawy stają się wyraźne w ciągu kilku minut lub godzin, zmiany alergiczne typu komórkowego (w których uczestniczą uczulone limfocyty) pojawiają się po upływie kilkunastu do kilkudziesięciu godzin od zetknięcia się uczulonego ustroju z antygenem. Pewien udział w procesach nadwrażliwości przypisuje się eikozanoidom, które są produktami metabolizmu kwasu arachidonowego poprzez szlak enzymatyczny lipooksygenazy, a zwłaszcza tzw. leukotrienom (ryc. 3.52).

Schorzenia alergiczne typu I, II i III można skutecznie zwalczać odczulaniem ustroju wzrastającymi dawkami antygeny oraz podawaniem glikokortykoidów (które działają przeciwzapalnie), noradrenalin (która przeciwdziała rozszerzeniu naczyń), leków przeciwhistaminowych (które blokują działanie już uwolnionej histaminy na naczynia krwionośne – np. antystyna) i soli wapniowych (które uszczelniają kapilary). W przypadku alergii typu IV najsilniej działają glikokortykoidy, zarówno przeciwzapalnie, jak i przez bezpośredni wpływ toksyczny na uczulone limfocyty.



Ryc. 3.52 Kompleksowe współdziałanie makrofagów, mastocytów i granulocytów w różnicowaniu komórek limfocytów T w mechanizmach alergii.

3.16

ZAPALENIE

Zagadnienia kliniczne

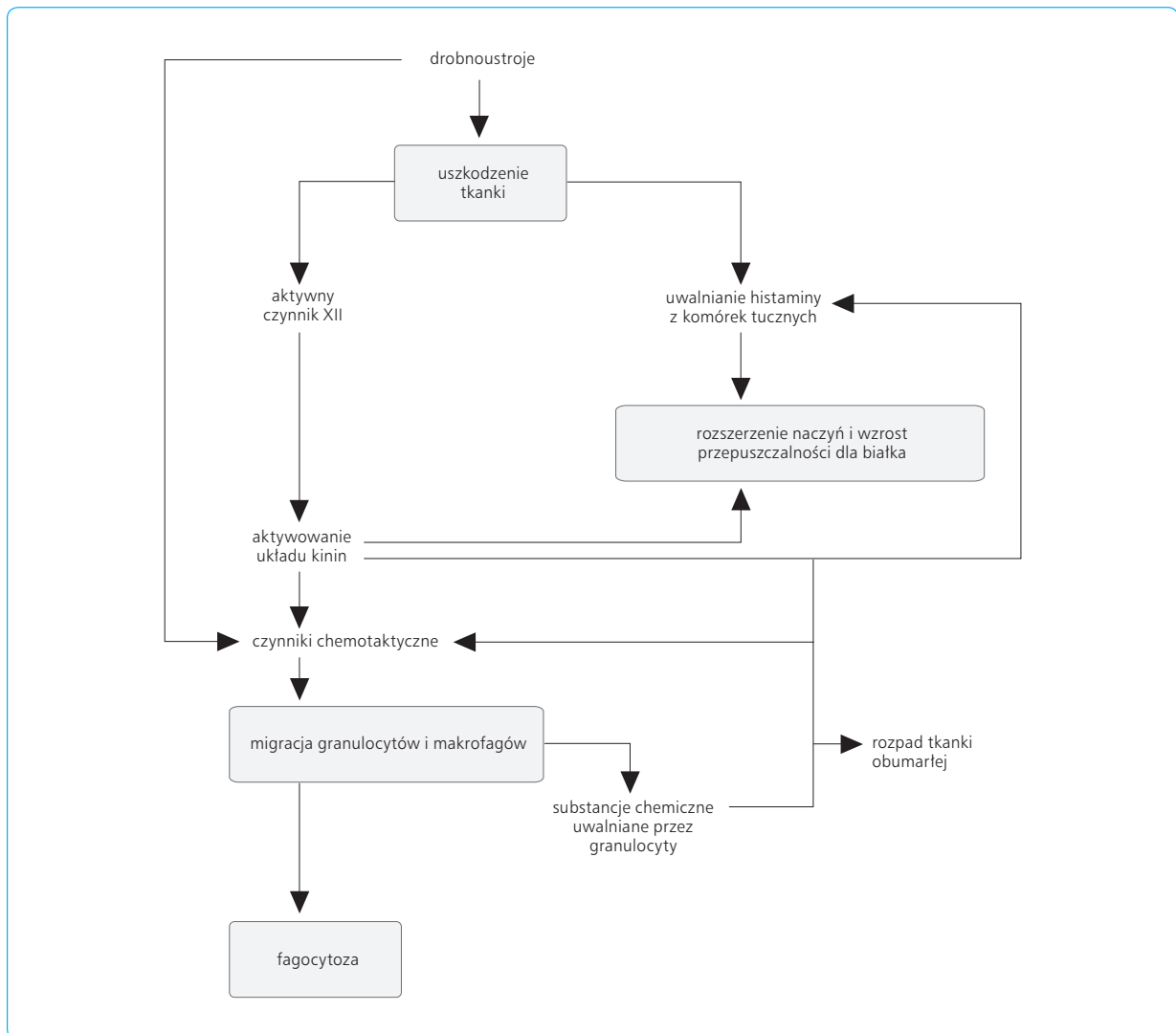
Przez zapalenie rozumie się miejscowy proces wywołany uszkodzeniem tkanek czynnikami natury mechanicznej, fizycznej, chemicznej lub biologicznej. Charakter tego złożonego procesu zależy od czynnika uszkadzającego, miejsca uszkodzenia oraz ogólnego stanu organizmu. Do kolejnych zmian zachodzących typowo w miejscu objętym procesem zapalnym należą: (1) rozszerzenie naczyń mikrokrążenia i zwiększenie przepływu krwi; (2) zwiększenie przepuszczalności ściany kapilar dla białek; (3) wzmożenie przesączania płynu surowiczego do tkanki, prowadzące do obrzęku; (4) przechodzenie granulocytów, a następnie agranulocytów, z krwi do tkanek; (5) fagocytoza i zniszczenie czynnika szkodliwego wraz z uszkodzoną tkanką.

Do objawów zapalenia należą: zaczerwienienie, obrzęk, ocieplenie, ból i upośledzenie funkcji narządu objętego zapaleniem.

Wstępna reakcja tkanki na działanie czynnika uszkadzającego jest podobna, niezależnie od jego rodzaju, i polega na lokalnym rozszerzeniu naczyń i obrzęku tkanki. Główną rolę przypisuje się tu histaminie, uwalnianej podczas uszkodzenia tkanki z komórek tucznych, w których ta amina biogenna jest zmagazynowana w postaci ziarnistości. Histamina silnie rozszerza wszystkie naczynia mikrokrążenia i zwiększa prze-

puszczalność ściany naczyń włosowatych dla białka. Przenikające się do tkanek białka osocza prowadzą do zmniejszenia różnicy ciśnienia onkotycznego pomiędzy osoczem i tkankami oraz ściągają płyn do tkanki, warunkując powstawanie obrzęku. Ponadto rozpadające się w tkankach białka uwalniają polipeptydy, które depolaryzują zakończenia nerwów czuciowych i wspólnie z prostanoidami generowanymi w miejscu zapalenia przez enzymy cyklooksygenaz prostaglandynowych, COX-1 i COX-2, wywołują ból oraz działają na mikrokrążenie, podtrzymując i przedłużając działanie histaminy. W patogenezie zapalenia dużą rolę przypisuje się obecnie wzrostowi ekspresji i aktywności cytokin prozapalnych, w tym głównie interleukinie IL-1 β i czynnikowi martwicy nowotworu (TNF- α). Zmiany naczyniowe towarzyszące zapaleniu mają znaczenie adaptacyjne, gdyż zapewniają zwiększony przepływ krwi przez uszkodzone tkanki i zaopatrzenie ich w niezbędne do zwalczania czynnika szkodliwego leukocyty, przeciwciała, czynniki krzepnięcia i inne czynniki osocze (ryc. 3.53).

Płyn tkankowy, zawierający większą ilość białka przesączonego z osocza oraz fibrynogen, podlega w miejscu uszkodzenia krzepnięciu, co chwilowo stanowi barierę zapobiegającą rozprzestrzenianiu się czynnika zapalnego (bakterii lub ich toksyn). Nasilenie odczynu zapalnego jest proporcjonalne do stopnia uszkodzenia tkanki i zależy od rodzaju czynnika uszkadzającego. Niektóre bakterie, np. gronkowce, wytwarzają dużą ilość toksyn uszkadzających tkanki i prowadzą do powstania silnego wału oddzielającego ognisko zakażenia od zdrowej tkanki. Inne z kolei, np. paciorkowce, wywołują znacznie mniejsze miejscowe uszkodzenie tkanki, co pozwala im na większe rozprzestrzenianie się w organizmie i wywoływanie uogólnionego zakażenia (posocznica).

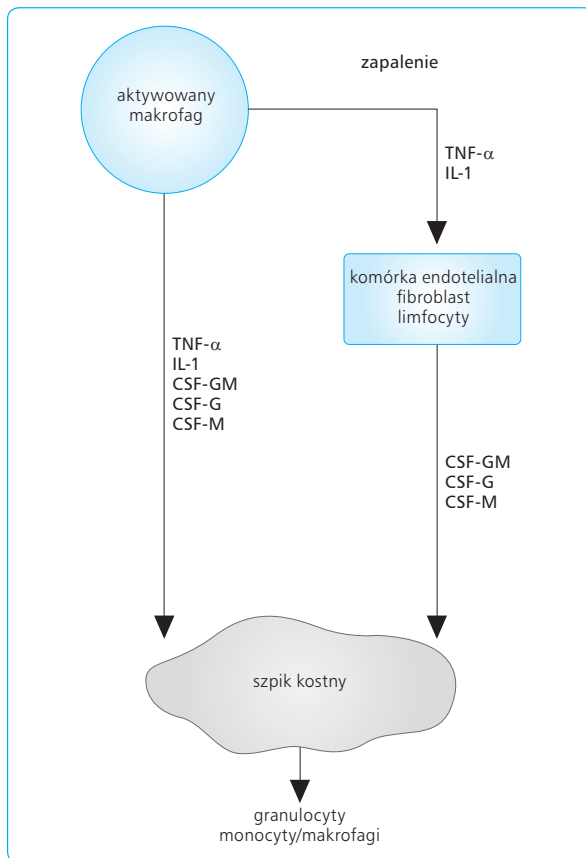


Ryc. 3.53 Zmiany tkankowe podczas stanu zapalnego, związane z wtargnięciem drobnoustrojów do organizmu.

Już w kilka minut od początku zapalenia rozpoczyna się migracja komórek do miejsca uszkodzenia. Najpierw uaktywniają się miejscowe histocyty tkanki łącznej, które dzielą się mitotycznie i po zamianie na makrofagi wędrują do ogniska uszkodzenia. W późniejszych godzinach granulocyty krwi przyklejają się do śródbłonna kapilar (marginacja) i ruchem pełzakowatym przechodzą przez niego do uszkodzonej tkanki, stanowiąc drugą (po makrofagach tkankowych) linię obrony przeciw czynnikowi zapalnemu. Szczytowe nasilenie migracji granulocytów do tkanek występuje po upływie ok. 6–10 godz. od początku zapalenia. Przypuszcza się, że produkty rozpadu tkanek i bakterii oraz metabolizm kwasu arachidonowego poprzez lipooksygenazę, czyli leukotrieny (głównie typu B), stanowią główne czynniki ściągające granulocyty do tkanek, czyli warunkujące zjawisko chemotaksji pozytywnej.

W późniejszym okresie do tkanek przechodzą agranulocyty, gromadząc się zwykle w ognisku zapalnym po upływie 10–12 godz. Zgromadzone w ognisku zapalnym ciała

białe i makrofagi rozpoczynają proces fagocytozy bakterii lub obcego czynnika. Obserwuje się przy tym degranulację cytoplazmy, świadczącą o zmniejszeniu liczby lizosomów, których enzymatyczna zawartość zostaje opróżniona do fagolizosomów. Wchłonięte drobnoustroje, ciała obce i własne obumarłe komórki są trawione do produktów niskocząsteczkowych i bezpiecznie uwalniane przez fagocyty do otoczenia lub wykorzystywane do ich własnych celów metabolicznych. Część fagocytów ulega przy tym uszkodzeniu i ginie. Przypuszcza się, że niektóre drobnoustroje uwalniają substancje uszkadzające błonę lizosomów, których zawartość wylewa się do cytoplazmy, powodując jej zniszczenie i obumieranie. Z tkanki zniszczonej przez czynnik szkodliwy i proces zapalny oraz z obumarłych fagocytów tworzy się ropa, otorbiona wałem tkanki zmienionej zapalnie. Może ona zostać wchłonięta, otorbiona przez tkankę łączną lub przebita na zewnątrz albo do jam ciała. W ten sposób zostaje ostatecznie zlikwidowany proces zapalny (ryc. 3.54).



Ryc. 3.54 Współdziałanie makrofagów i leukocytów oraz cytokin prozapalnych w patomechanizmie zapalenia.

Równocześnie z reakcją miejscową na uszkodzenie czy infekcję zachodzą zmiany ogólnoustrojowe. Należą do nich: wzrost temperatury, osłabienie i leukocytoza. Przypuszcza się, że gorączka jest wynikiem podrażnienia podwzgórzowych ośrodków termoregulacyjnych przez białka zwane pirogenami, uwalniane zarówno przez granulocyty pod wpływem bakterii, jak i przez same bakterie. Nie wiadomo, czy wzrost temperatury ciała pełni w procesie zapalnym rolę ochronną czy raczej adaptacyjną. Zbyt wysoka gorączka może być szkodliwa dla ośrodkowego układu nerwowego i prowadzi do drgawek, często obserwowanych u dzieci. W pierwszych godzinach zapalenia z uszkodzonej tkanki i z samych granulocytów uwalniają się do krążenia globuliny, stanowiące czynniki uwalniające granulocyty ze szpiku. Pod ich wpływem wzrasta liczba granulocytów obojętno-chłonnych do 20–30 tys./mm³ krwi. Początkowo pochodzą one z puli rezerwowej szpikowej i komórek dojrzewających, a następnie ze wzmożonego wytwarzania nowych krwinek białych przez czerwony szpik kostny. Ten ostatni proces jest wynikiem działania czynnika pobudzającego tworzenie klonów (CSF, colony stimulating factor), wytwarzanego przez makrofagi pod wpływem toksyn bakteryjnych i produktów zapalnych w tkankach (ryc. 3.55).

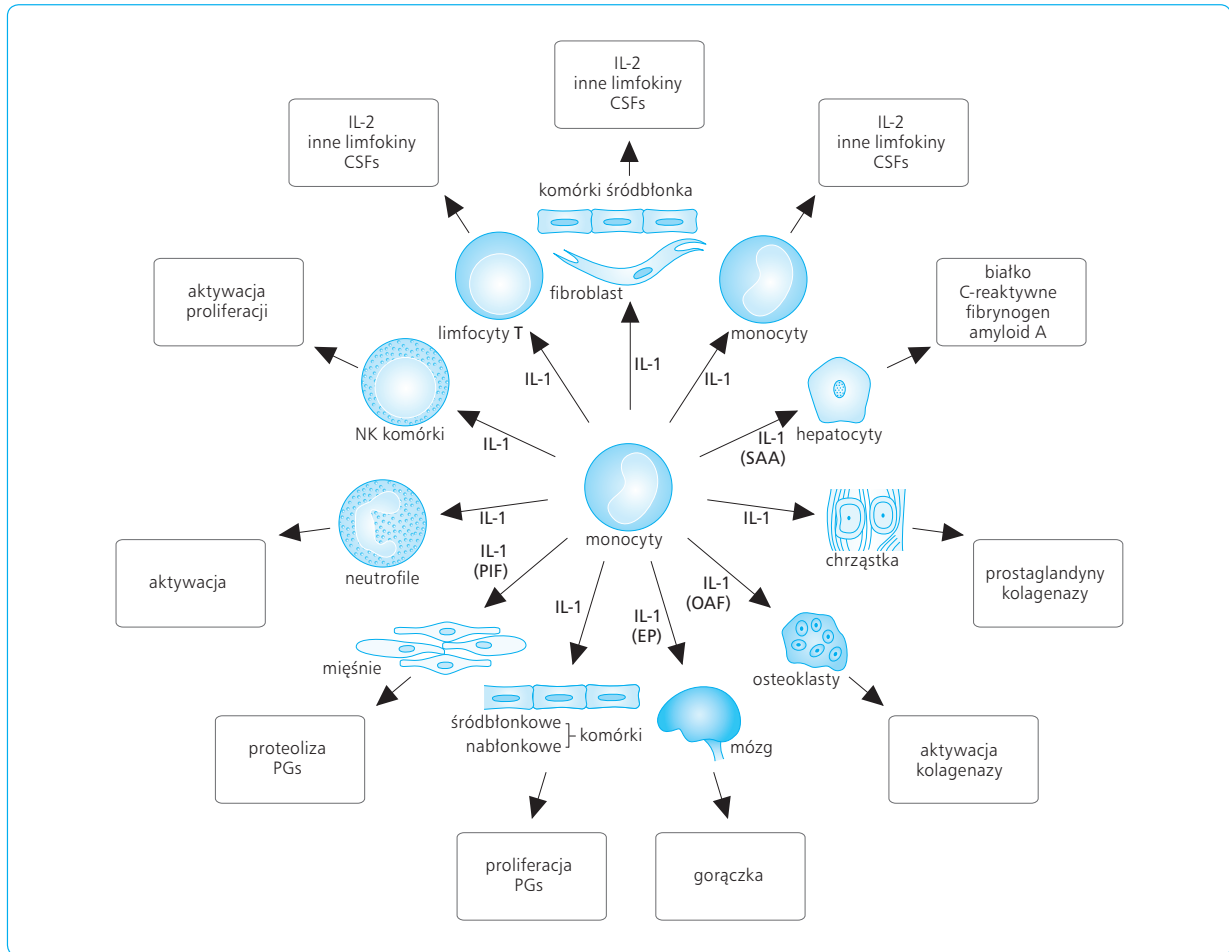
3.17

GRUPY KRWI I PRZETACZANIE KRWI

Utratę krwi w wyniku ostrego lub przewlekłego krwotoku, obejmującą nie więcej niż 20–30% jej całkowitej objętości, może wyrównać sam organizm. Wówczas, przy prawidłowej podaży białka, witamin i żelaza, wzmagą się czynność krwiotwórcza szpiku i po upływie kilku tygodni objętość krwi oraz zawartość i stężenie Hb wracają do normy. Po nagłej utracie krwi przekraczającej 20–30% rozwija się wstrząs pokrwotoczny, będący wstrząsem hipowolemicznym. Ten stan załamania układu sercowo-naczyniowego, niezdolnego do spełnienia podstawowych czynności, grozi śmiercią. Leczeniem z wyboru jest wtedy szybkie i wczesne przetoczenie jednoimiennej krwi. Krew, najlepiej pochodząca wprost od dawcy, stanowi najskuteczniejszy lek nie tylko we wstrząsie pokrwotocznym, lecz także w stanach patologicznych przebiegających z upośledzeniem podstawowych funkcji krwi, takich jak zaburzenie funkcji transportowej O₂ i CO₂, obniżenie zawartości Hb poniżej 40%, zmniejszenie ciśnienia onkotycznego białek osocza na skutek spadku ich stężenia poniżej 5%, zakażenia, w których liczba ciałek białych jest mniejsza niż 2000/mm³ pełnej krwi, hipogammaglobulinemia, zmiany układu krzepnięcia krwi, zmniejszenie liczby płytek sprawnych funkcjonalnie lub zawartości osoczowych czynników krzepnięcia itd.

Próby przetaczania krwi, podejmowane od wieków, często kończyły się dla biorcy wstrząsem przetoczeniowym, wynikającym z aglutynacji i hemolizy wstrzykniętych krwinek. Nadmierny rozpad krwinek blokuje cewki nerkowe przez wytrącającą się hemoglobinę. Dochodzi wówczas do upośledzenia funkcji wytwarzania moczu, uremii i śmierci. Zjawiska te zostały po części wyjaśnione dzięki pionierskim pracom Landsteinerja, który odkrył w krwinkach czerwonych antygeny, zwane aglutynogenami, a w osoczu przeciwciała, zwane izoaglutyninami. Izoaglutyniny osocza jednej krwi mogą reagować z aglutynogenami krwinek innej grupy. Wykazano następnie, że rodzaj aglutynogenów i izoaglutynin można określić jeszcze przed przetaczaniem krwi. Pozwala to na dobieranie do przetaczania krwi zgodnej grupowo i unikanie powikłań poprzetoczeniowych.

Organizm nie wytwarza przeciwciał przeciwko antygenom własnych krwinek. Po przetoczeniu krwi w ustroju biorcy mogą natomiast powstać przeciwciała skierowane przeciwko antygenom zawartym w podanej krwi. Ludzie wykazują wiele podobnych, wspólnych antygenów, a różnią się tylko kilkoma. Obecnie znanych jest co najmniej 30 antygenów krwinkowych, z których każdy może wywołać reakcję antygen-przeciwciała. Ich liczba jest prawdopodobnie wielokrotnie większa, ale pozostałe antygeny mają znikomą immunogenność. Ich obecność jest wykorzystywana w badaniach nad dziedzicznością, w ustalaniu cech antropologicznych



Ryc. 3.55 Dominująca rola monocytów w mechanizmie zapalenia poprzez stymulowanie cytokin prozapalnych z grupy IL-1.

i wykluczaniu domniemanego ojcostwa. Tylko główne antygeny grupowe, zwłaszcza należące do układu ABO i Rh, są przyczyną powikłań potransfuzyjnych, gdyż wykazują dużą immunogenność.

3.17.1

UKŁAD ABO

W zależności od występowania głównych antygenów A, B i 0 wyróżnia się cztery zasadnicze grupy krwi: A, B, AB i 0. Przynależność do określonej grupy krwi jest uwarunkowana genetycznie. U jednego osobnika może występować albo jeden, albo dwa antygeny, ale nigdy wszystkie trzy jednocześnie. Antygeny te określa się nazwą substancji grupowych krwi, gdyż służą do określania przynależności krwi do jednej z wymienionych grup (tab. 3.2).

A)				
Grupa krwi	Krwinki zawierają antygeny	Surowica zawiera przeciwciała		
0	0	anty-A i anty-B		
A	A	anty-B		
B	B	anty-A		
AB	A i B	nie stwierdza się		
B)				
Krwinki czerwone	Surowica			
	0	A	B	AB
grupy:	0	A	B	AB
0	-	-	-	-
A	+	-	+	-
B	+	+	-	-
AB	+	+	+	-

Tabela 3.2 Antygeny i przeciwciała w podstawowych grupach krwi (A) i reakcje aglutynacji po zmieszaniu krwinek czerwonych poszczególnych grup z surowicami wzorcowymi (B).

Substancja grupowa 0 jest antygenem słabym i antyciała przeciwko niej powstają rzadko. Prawie nigdy substancja ta nie wywołuje odczynu aglutynacji ani hemolizy krwinek. Natomiast substancje grupowe A i B wykazują silne własności antygenowe i dlatego noszą nazwę aglutynogenów. Są one przyczyną występowania aglutynacji i hemolizy po przetoczeniu krwi niezgodnej grupowo.

Podział na grupy krwi wiąże się z obecnością aglutynogenów w krwinkach czerwonych. Grupa 0 nie wykazuje ani aglutynogenu A, ani B. W grupie A występuje tylko aglutynogen A, zaś w grupie B tylko aglutynogen B. Grupa AB posiada jednocześnie oba rodzaje aglutynogenów: A i B.

Odsetkowo najwięcej ludzi na świecie należy do grupy 0 (47%) i grupy A (41%). Najmniej liczne są grupy B (9%) i AB (3%) (ryc. 3.56). Grupa A dzieli się na podgrupy A_1 i A_2 . Krwinki grupy A_1 są silniej aglutynowane przez izoaglutyninę anty-A, podczas gdy krwinki A_2 – przez aglutyninę anty-0. Z praktycznego punktu widzenia podział na grupy nie ma większego znaczenia, gdyż odczyny potransfuzyjne rzadko są spowodowane różnicami wynikającymi z przynależności do tych podgrup. Niemniej wyróżnia się obecnie sześć grup w układzie AB0: B, 0, A_1 , A_2 , A_1B , A_2B . Osocze poszczególnych grup układu AB0 wykazuje obecność aglutynin skierowanych zawsze przeciwko aglutynogenom nieobecnym w krwinkach danej grupy. Większość należy do immunoglobulin klasy IgM i IgG, wytwarzanych przez plazmocyty. Grupa 0 posiada aglutyniny anty-A, czyli α , i anty-B, czyli β , natomiast grupa AB nie ma w ogóle aglutynin. Grupa A wykazuje obecność aglutynin anty-B, czyli β , a grupa B – aglutynin anty-A, czyli α . Miano aglutynin zmienia się w ciągu życia. Brak ich niemal zupełnie w pierwszych

dniach po urodzeniu. Miano to stopniowo się podnosi, poczynając od 2–6 mies.ż., aby osiągnąć szczyt ok. 10 r.ż., po czym znów nieznacznie spada. Nie wiadomo, dlaczego ustrój wytwarza aglutyniny skierowane przeciwko nieobecnym w krwinkach czerwonych substancjom grupowym. Być może substancje te dostają się do organizmu inną drogą, np. z pokarmem i bakteriami, pobudzając wytwarzanie odpowiednich aglutynin (zob. ryc. 3.56, ryc. 57).

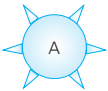



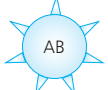


Obok aglutynin mogą występować także hemolizyny, które w obecności dopełniacza są zdolne do rozpuszczania krwinek czerwonych. Hemolizyny występują zwykle w mniejszym stężeniu niż aglutyniny i dlatego mają mniejsze znaczenie w reakcjach potransfuzyjnych.

GRUPY KRWI

W błonach komórkowych elementów morfotycznych krwi występują antygeny, natomiast u tej samej osoby brak jest przeciwciał skierowanych przeciwko tym antygenom. W osoczu krwi bez antygenów u ludzi z inną grupą krwi występują natomiast naturalne przeciwciała przeciwko tym antygenom.

Spośród wielu odkrytych grup krwi praktyczne znaczenie mają grupy krwi układu AB0 i Rh oraz ludzkie antygeny leukocytarne. Antygeny grupowe w układzie AB0, chemicznie stanowiące cząsteczki polisacharydów, występują w otoczce erytrocytów i zawierają substancje grupowe A, B i H.

Wyróżnia się zasadniczo cztery główne grupy krwi: A, B, AB i 0. W przypadku wystąpienia w otoczce erytrocytów antygeny A w osoczu krwi występuje naturalne przeciwciało anty-B, czyli β . Natomiast w grupie B,

grupa krwi	erytrocyty (aglutynogeny)	osocze (izoaglutyniny)	częstość występowania
A		 anty-B	41%
B		 anty-A	9%
AB		—	3%
0			47%

Ryc. 3.56 Aglutynogeny w otoczce krwinek, aglutyniny w osoczu krwi układu grupowego AB0 i procentowy rozkład grup krwi w populacji.

grupa krwi	badana surowica		
	anty-A	anty-B	anty-A+B
A			
B			
AB			
0			

aglutynacja brak aglutynacji

Ryc. 3.57 Oznaczenie grup krwi w reakcji krwi badanego osobnika z surowicami zawierającymi przeciwciała anty-A, anty-B i anty-AB. Powstała aglutynacja krwinek jest wynikiem łączenia się wielu krwinek ze swoistymi przeciwciałami.

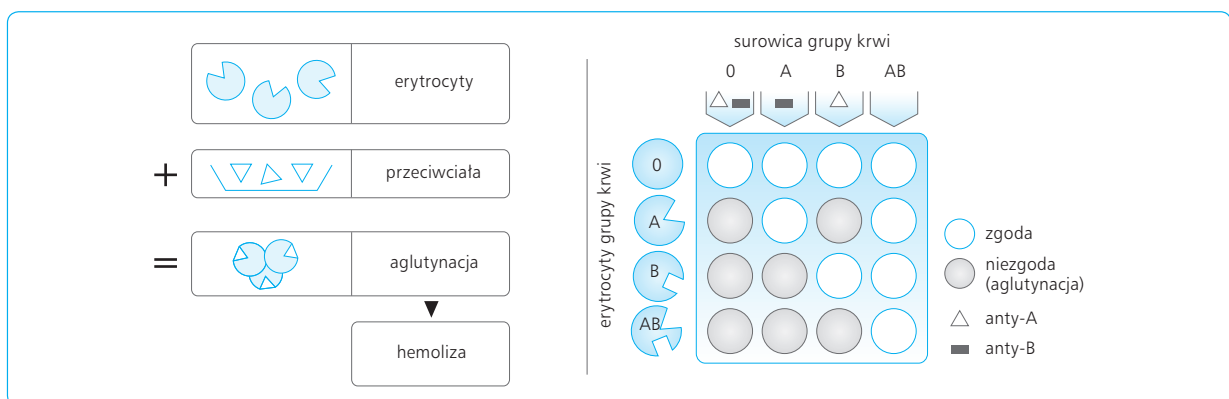
z antygenem B w otoczce erytrocytów, w osoczu występuje naturalne przeciwciało anty-A, czyli α . W grupie AB w otoczce erytrocytów znajdują się oba antygeny (A i B), w osoczu zaś nie występują przeciwciała. U osób z grupą krwi 0 substancja grupowa H ma bardzo słabe właściwości antygenowe, czyli praktycznie nie jest obecny antygen, natomiast w osoczu ich krwi występują naturalne przeciwciała anty-B, czyli β , i anty-A, czyli α .

Niezależnie od podziału krwi na sześć grup na podstawie występowania antygenów A, B i H, istnieje podział na dwie grupy układu Rh: Rh-dodatnią i Rh-ujemną. W otoczkach erytrocytów osób z grupą Rh-dodatnią występuje antygen D, a w przypadku grupy Rh-ujemnej brak tego antygeny. Przetoczenie krwi Rh-dodatniej biorcy Rh-ujemnemu powoduje pojawienie się w jego osoczu izoprzeciwciał anty-D. Ponowne przetoczenie krwi Rh-dodatniej temu samemu biorcy prowadzi do niszczenia erytrocytów dawcy przez prze-

ciwciała powstałe po pierwszej, niezgodnej grupowo transfuzji.

Klasyfikacji grup krwi dokonuje się równocześnie na podstawie występowania antygenów układu AB0 i układu Rh. Wśród wielu układów grupowych znacznie praktyczne w nauce zwanej transfuzjologią odgrywają antygeny: S – z układu MNSs, kell – z układu Kell, a także Jk – z układu Kidd, które również mogą wywoływać izoimmunizację i odczyny poprzetoczeniowe. W celu uniknięcia ewentualnych powikłań związanych z przetoczeniem krwi wykonuje się przed transfuzją tzw. próbę krzyżową. Polega ona na inkubacji erytrocytów dawcy z osoczem biorcy i erytrocytów biorcy z osoczem dawcy. Po inkubacji obu próbek sprawdza się, czy nie wystąpiła w nich aglutynacja. Występowanie aglutynacji dyskwalifikuje krew do przetoczenia mimo zgodności w zakresie grup głównych (ryc. 3.58).

Interesujące jest, że antygeny grupowe krwi występują również na powierzchni innych krwinek, głównie



Ryc. 3.58 Ocena krwi zgodnej i niezgodnej grupowo w próbie krzyżowej.

leukocytów i trombocytów. Ludzkie antygeny leukocytarne (HLA, *human leukocyte antigen*), czyli główne antygeny zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*), są rozpoznawane przez receptory na błonie komórkowej limfocytów T. Pozwala im to różnicować własne antygeny układu HLA i antygeny obce. Układ HLA ma zasadnicze znaczenie w transplantologii. Od zgodności grupowej zależy przyjęcie przeszczepu.

3.17.2

UKŁAD RH

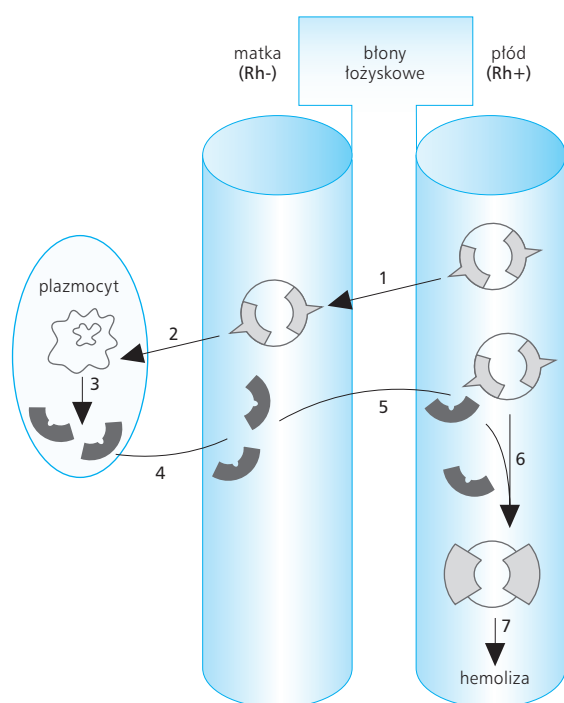
Drugim, obok AB0, układem grupowym krwi jest układ Rh, uwarunkowany obecnością antygenów: D, C i E. Wszystkie one reagują z surowicami odpornościowymi. Dlatego osobnicy, których krwinki wykazują obecność czynnika Rh, są określane jako Rh-dodatni (Rh+), a osobnicy bez tego czynnika należą do Rh-ujemnych (Rh-). Do grupy Rh+ należy ok. 85% ludzi, pozostałe 15% to grupa Rh-. Cechą charakterystyczną układu Rh jest pojawianie się swoistych aglutynin anti-D dopiero po zadziałaniu antygeny Rh, czyli po przetoczeniu osobnikowi Rh- krwi pochodzącej od dawcy Rh+.

Antygen D to najważniejszy antygen w grupie znanych ok. 30 antygenów, odpowiedzialny m.in. za konflikt serologiczny. Inne antygeny, takie jak dominujące C i E lub recesywne c i e, można również oznaczać

w testach na zgodność tkankową, ale ich znaczenie praktyczne jest niewielkie. Po wstrzyknięciu osobnikowi Rh- krwinek Rh+ stopniowo wzrasta miano aglutynin anti-D, osiągając szczyt dopiero po upływie 2–4 mies. Wielokrotne podawanie krwinek Rh+ może znacznie zwiększyć miano aglutynin anti-D. W celu oznaczenia czynnika Rh zawieszają badane krwinki w roztworze białka osocza, co ułatwia występowanie aglutynacji w razie obecności czynnika Rh. Aglutyniny anti-D są wyłącznie aglutyninami – nie hemolizynami. Powodują one bezpośrednio jedynie sklejenie krwinek, ale zaglutynowane krwinki powoli ulegają rozpadowi pod działaniem fagocytów, uwalniając Hb do osocza (ryc. 3.59). W odróżnieniu od układu AB0, w którym aglutyniny są przeciwciałami naturalnymi, w układzie Rh aglutyniny anti-D są zawsze wynikiem uczulenia na wprowadzony antygen Rh.

Zagadnienia kliniczne

Występowanie antygeny D odgrywa decydującą rolę w konflikcie serologicznym, do którego dochodzi pomiędzy Rh-ujemną matką i Rh-dodatnim płodem. W czasie pierwszej ciąży może dojść do izoimmunizacji (czyli „uczulenia” własnego ustroju przez antygeny D) i powstania przeciwciał anti-D u matki. W czasie następnej ciąży u Rh-dodatniego płodu może nastąpić niszczenie krwinek przez izoprzeciwciała anti-D matki. Typowym schorzeniem związanym z układem Rh jest choroba hemolityczna noworodków (*erythroblastosis fetalis*), występująca w wypadku odziedziczenia przez płód czynnika Rh+ po ojcu, podczas gdy matka należy do grupy



Ryc. 3.59 Przenikanie przeciwciał anti-Rh z organizmu matki do krwinek płodu przez łożysko zakończone hemolizą krwi; 1-7-kolejne etapy konfliktu serologicznego.

Rh-. Aglutyniny anty-D, wytwarzane w organizmie matki pod wpływem antygeny Rh+ płodu, przechodzą przez łożysko i sklejają jego krwinki. Matka więc uczula się na czynnik Rh na skutek przechodzenia do jej krążenia przez łożysko antygeny Rh+ z cząstkami i produktami rozpadu komórek płodu. Ponadto w czasie porodu nieznaczna ilość krwinek płodu przechodzi wprost z łożyska do krążenia matki. W wyniku uczulenia w ustroju matki rozwijają się przeciwciała anty-D, których miano wzrasta z każdą następną ciążą. Podczas drugiej ciąży częstość choroby hemolitycznej wzrasta do 3%, a podczas trzeciej – do 10%. Aby zapobiec skutkom choroby hemolitycznej, należy niezwłocznie u noworodka wykonać transfuzję wymienną krwi Rh-. Ustaje Wówczas hemoliza krwinek płodu, a szpik kostny w ciąży ok. 3 tyg. stopniowo zastępuje krew przetoczoną. Choroba hemolityczna może być także wynikiem niezgodności w zakresie układu AB0 i przechodzenia aglutynin anty-A lub anty-B z krwi matki do płodu (zob. ryc. 3.59).

Jak wspomniano wcześniej, poza układem AB0 i Rh odkryto dotychczas ponad 30 różnych aglutynogenów, np. M, N, P, S, s, D, Kell, Lewis, Duffy, Kidd, Diego. Mają one znaczenie w badaniach sądowomedycznych i antropologicznych.

3.17.3

DZIEDZICZENIE ANTYGENÓW A, B, 0

Agulutynogeny A1, A2, B i 0 dziedziczą się zgodnie z prawami Mendla jako allele, przy czym A1, A2 i B są dominantami. Osobnik należący np. do grupy B dziedziczy albo dwa antygeny B, albo jeden antygen B od jednego z rodziców i jeden antygen 0 od drugiego. Osobnik więc o fenotypie B ma genotyp albo BB (i jest homozygotą), albo B0 (i jest heterozygotą). Jeżeli znane są grupy krwi obojga rodziców, można niekiedy ustalić genotyp ich dzieci. Na przykład jeżeli oboje rodzice są typu B, ich dzieci mogą mieć genotyp albo BB (antygen B od obojga rodziców, będących homozygotami), albo B0 (antygen B od jednego z rodziców, a 0 od drugiego z rodziców, będącego heterozygotą), albo też 00 (antygen 0 od obojga rodziców, będących heterozygotami). Jeśli znana jest grupa krwi matki i dziecka, można ustalić, czy osobnik z określoną grupą krwi mógłby być ojcem czy nie. Oznaczenie grup krwi może jedynie wykluczyć, a nie potwierdzić ojcostwo. Wartość przewidywania na podstawie substancji grupowych zwiększa się, jeśli liczba znanych układów grupowych badanego obejmuje nie tylko aglutynogeny AB0, ale i dodatkowe antygeny.

Substancje grupowe, np. A, B, H, znajdują się nie tylko w krwinkach czerwonych, ale i w innych komórkach, a także w wydalinach i wydzielinach, zwłaszcza w ślinie, soku żołądkowym i nasieniu. Wydzielanie tych antygenów jest także uwarunkowane genetycznie. Dziedziczy się je jako cechę dominującą, niezależnie od układów grupowych krwi. Ludzi można podzie-

lić na wydzielających i niewydzielających substancje grupowe A, B, H. Oznaczanie substancji grupowych w wydzielinach i wydalinach można wykorzystywać w dochodzeniach sądowomedycznych. Interesujący jest związek grup krwi i substancji grupowych w wydzielinach, zwłaszcza przewodu pokarmowego, z pewnymi schorzeniami. Dowiedziono, że u osobników grupy A statystycznie częściej rozwija się rak żołądka i niedokrwistość złośliwa, a u należących do grupy 0, zwłaszcza niewydzielających substancji grupowych A, B, H – wrzód dwunastnicy.

3.17.4

OZNACZANIE GRUP KRWI I REAKCJE POTRANSFUZYJNE

Oznaczanie przynależności grupowej krwi biorcy i dawcy pozwala na uniknięcie niebezpiecznych powikłań potransfuzyjnych. Do tego celu służą hemotesty, zawierające aglutyniny anty-A (α) uzyskane z grupy krwi B, aglutyniny anty-B (β), pochodzące z grupy krwi A, oraz oba typy aglutynin anty-A i anty-B, a więc pochodzące z grupy krwi 0.

Technika oznaczania grupy krwi polega na dodaniu do surowicy testowej zawiesiny krwinek w soli fizjologicznej oraz oglądaniu ich aglutynacji makroskopowo i mikroskopowo. Krwinki grupy 0 nie ulegają aglutynacji w żadnej z powyższych surowic testowych, krwinki grupy AB aglutynują natomiast ze wszystkimi surowicami testowymi (zob. ryc. 3.57).

W wyjątkowych warunkach, gdy pośpiech uniemożliwia badanie grupy krwi, wykonuje się tylko próbę krzyżową, której zasada polega na zmieszaniu zawiesiny krwinek dawcy z odwirowaną surowicą biorcy i zawiesiny krwinek biorcy z odwirowaną surowicą dawcy (zob. ryc. 3.58).

Zagadnienia kliniczne

Niebezpieczeństwo powikłań potransfuzyjnych można zminimalizować przez: (1) dokładne oznaczanie grupy krwi dawcy oraz biorcy, (2) stosowanie krwi zawsze grupy jednoimiennej, (3) wykonywanie próby krzyżowej przed każdym przetoczeniem, (4) wykonywanie próby biologicznej, (5) szczegółowe obserwowanie chorego celem wykrycia ewentualnych objawów klinicznych reakcji potransfuzyjnych.

Po przetoczeniu nieodpowiedniej grupy krwi występuje aglutynacja, a następnie hemoliza wstrzykniętych krwinek. Aglutyniny dawcy ulegają rozcieńczeniu w krążeniu biorcy, a ich miano jest zbyt niskie, aby wywołały aglutynację krwinek biorcy. Z tych względów grupę 0 uważano dawniej za

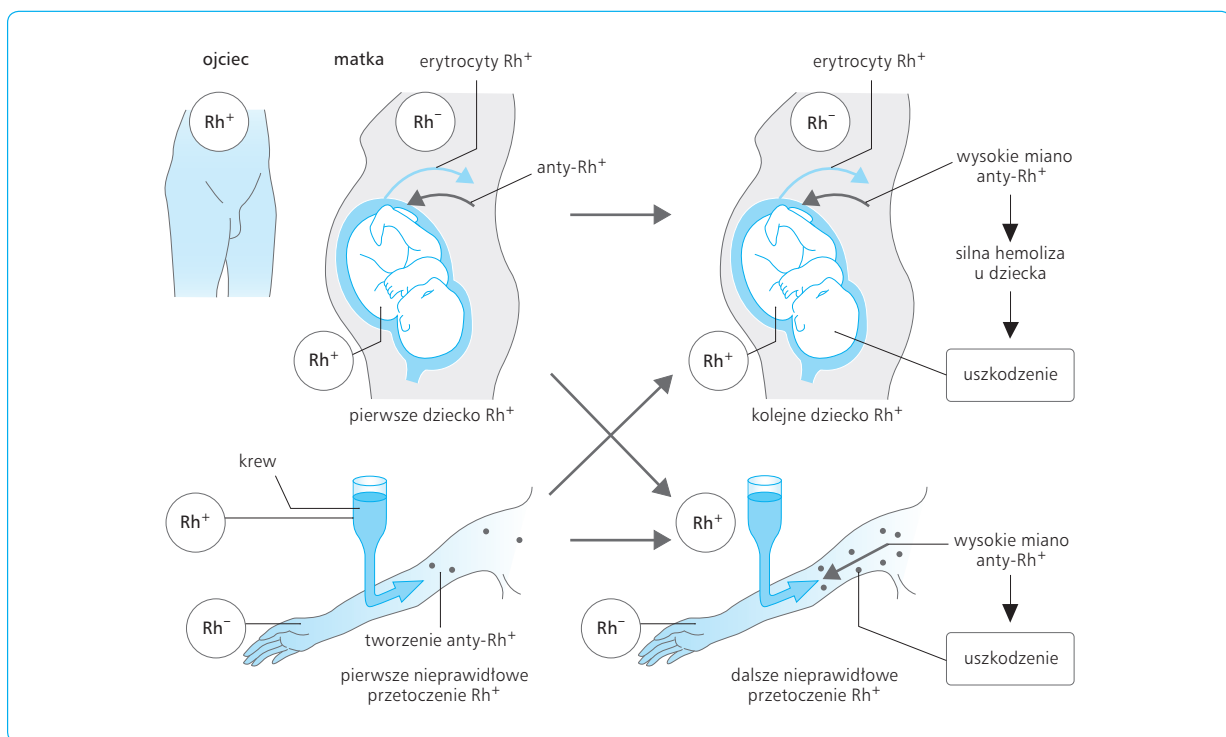
uniwersalnego dawcę, a grupę AB za uniwersalnego biorcę. W wyjątkowych okolicznościach, przy braku krwi grupy jednoimiennej, krew grupy 0 można przetaczać każdemu osobnikowi. Po przetoczeniu jednak zbyt dużej ilości krwi 0 osobnikom grupy A, B lub AB rozcieńczenie wstrzykniętych aglutynin może być niedostateczne i prowadzić do rozwoju reakcji potransfuzyjnej. Podobnie osobnikom z grupy AB można przetoczyć każdą inną grupę krwi, ale po przetoczeniu zbyt dużej ilości krwi A, B lub 0 wstrzyknięte aglutyniny mogą osiągnąć wysokie miano w krążeniu biorcy oraz prowadzić do aglutynacji i hemolizy jego krwinek. Dlatego zawsze powinno się podawać krew grupy jednoimiennej.

Reakcje wywołane przetoczeniem nieodpowiedniej grupy krwi są wynikiem aglutynacji i wytrącania przetoczonych krwinek. Aglutyniny są albo dwuwartościowe (typ IgG), albo wielowartościowe (typ IgM) i dlatego mogą przyłączać się do dwóch lub większej liczby krwinek czerwonych jednocześnie, powodując ich sklejanie się w większe, wytrącające się skupiska. Blokują one kapilary w wielu tkankach i narządach. W ciągu kilku godzin lub dni sklejone krwinki rozpadają się pod wpływem fagocytujących krwinek białych i makrofaagów, uwalniając hemoglobinę do osocza. Przy dużym mianie aglutynin obecne są także w osoczu hemolizyny, które rozpuszczają przetoczone krwinki i uwalniają z nich Hb. Niewielkie ilości Hb (do ok. 100 mg%) krążą we krwi w połączeniu z białkiem osocza (haptoglobina) i nie wywołują zaburzeń. Wzrost stężenia Hb we krwi powyżej 100 mg% powoduje jej przechodzenie do przestrzeni tkankowych i przesączanie do torebki Bowmana kłębków nerkowych. Hb przechodzi dalej do kanalików nerkowych, ulegając wytrąceniu i blokując te kanaliki. Rozwija się niewydolność nerek połączona z bez-

moczem i mocznicą, kończąca się śmiercią po upływie 7–12 dni od transfuzji. Pierwsze objawy reakcji, obecne już kilka minut po przetoczeniu ok. 100 ml krwi, mają charakter bólu w okolicy lędźwiowej. Przerwanie transfuzji w tym momencie może zapobiec rozwijającym się zwykle po upływie 12 godz. ciężkim następstwom w postaci wstrząsu krążeniowego, bezmoczem i mocznicą. W ciężkich reakcjach potransfuzyjnych obserwuje się spadek ciśnienia krwi i wstrząs krążeniowy z powodu nagłego zmniejszenia liczby krwinek i działania substancji toksycznych, uwolnionych z uszkodzonych komórek. Zwalczanie tych następstw polega na podawaniu dużej ilości płynów, leków krążeniowych i moczopędnych, kortykosteroidów i środków alkalizujących – w celu wypłukania Hb z cewek nerkowych.

Reakcje potransfuzyjne mogą być wynikiem podania osobnikowi z grupy Rh⁻ krwi Rh⁺ lub działania aglutynin anti-D matki (należącej do grupy Rh⁻) na krwinki czerwone płodu z grupy Rh⁺. W pierwszym wypadku aglutyniny anti-D mogą powstać w wyniku poprzednich przetoczeń krwi Rh⁺, w drugim – po przebyciu ciąży i uczuleniu matki na czynnik Rh płodu. Reakcje związane z czynnikiem Rh występują po kilkakrotnym przetoczeniu osobnikowi z grupy Rh⁻ krwi należącej do grupy Rh⁺, a u kobiet z grupy Rh⁻ po przebyciu kilku ciąż z płodem Rh⁺ (ryc. 3.60).

Reakcje potransfuzyjne mogą być wynikiem nie tylko niezgodności grupowej, lecz także wczesnych odczynów gorączkowych (pirogennych) lub alergicznych związanych z przetaczaniem krwi. Ponadto bywają skutkiem działania środków konserwujących krew, takich jak cytrynian sodu, który wywołuje hipokalcemię i tężyczkę. Krew konserwowana zawiera 0,5% cytrynianu sodu z dodatkiem 0,5% dekstro-



Ryc. 3.60 Rola czynnika Rh⁺ w konflikcie serologicznym podczas ciąży i po przetoczeniu krwi Rh⁺ osobnikowi Rh⁻.

zy. W tej postaci krew przechowywana w temperaturze 4°C zachowuje swoje właściwości biologiczne przez wiele tygodni. Zachodzi jednak stopniowy rozpad krwinek – w ilości ok. 10% na każde 10 dni. Stąd po upływie 4 tyg. rozpadowi ulega ok. 25% krwinek. Krwinki stare po przetoczeniu są mniej sprawne biologicznie i mają krótszą żywotność. Zamiast krwi pełnej można podać masę czerwonych krwinek, szczególnie przydatną w leczeniu niedokrwistości pochodzenia szpikowego.

We wstrząsie oparzeniowym, wywołanym nie tyle zmniejszeniem liczby krwinek, ile utratą osocza, podaje się samo osocze – albo w stanie płynnym, przechowywane w temperaturze 4°C, albo w postaci suchej plazmy liofilizowanej, przechowywanej w temperaturze pokojowej nawet przez kilka lat. Najlepsze wyniki daje osocze mieszane, pochodzące z różnych grup krwi, a więc zawierające mieszaninę aglutynin, z których żadna nie osiąga miana niebezpiecznego dla krwinek biorcy. Działanie przetoczonej krwi polega na wyrównaniu objętości krwi utraconej, a także na uruchomieniu mechanizmów kompensacyjnych, zapobiegających dalszemu rozwojowi wstrząsu pokrwotocznego, a zwłaszcza poprawiających ukrwienie tkanki mózgowej. Usprawnia to odruchy naczynioruchowe, hemostazę i mechanizmy odpornościowe.

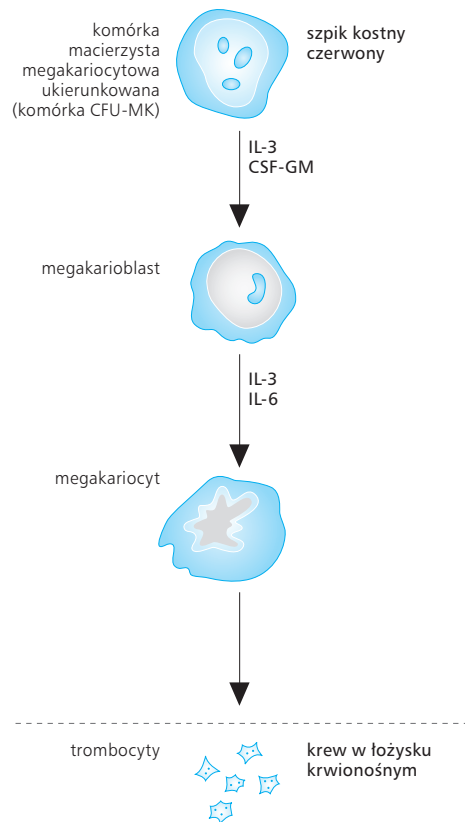
3.18

PŁYTKI KRWI

3.18.1

TROMBOCYTOPOEZA

Trombocyty, czyli płytki krwi, to krążące we krwi fragmenty cytoplazmy megakariocytów. Komórka macierzysta megakariocytów (CFU-MK, *colony-forming unit – megakaryocyte*) kończy etap proliferacji w szpiku kostnym czerwonym. Dzieli się 2–5 razy pod wpływem IL-3 oraz czynnika wzrostowego granulocytów i makrofagów (CSF-GM). Powstające z komórek CFU-MK promegakarioblasty nie dzielą się mitotycznie; w ich jądrach komórkowych zachodzi replikacja łańcuchów DNA i jądra te stają się poliploidalne. Proces ten jest wyzwalany przez liczne czynniki wzrostowe hematopoetyczne, przede wszystkim przez IL-3 i IL-6. W megakarioblastach i następnie w megakariocytach, które kończą linię tych komórek, dochodzi do 32–64-krotnego nagromadzenia się łańcuchów DNA w stosunku do innych komórek na skutek powtarzającego się procesu endomitozy, tj. powielania łańcuchów DNA bez podziału komórkowego. W komórkach tych wzrasta również stopniowo objętość cytoplazmy w stosunku do objętości poliploidalnego jądra komórkowego. Na tym etapie fragmenty cytoplazmy megakariocytów odczepiają się i krążą we krwi jako trombocyty (ryc. 3.61).



Ryc. 3.61 Różnicowanie ukierunkowanych komórek macierzystych megakariocytów szpiku kostnego w płytki krwi (trombocyty).

Nieliczne megakariocyty opuszczają szpik kostny, krążą we krwi i osiadają w śledzionie oraz w płucach. Wytwarzają również trombocyty. Ich udział w trombocytopenii nie przekracza 5–7%. Regulowana jest całkowita objętość trombocytów krążących we krwi, nie zaś ich liczba w jednostce objętości krwi. Zmniejszenie całkowitej objętości trombocytów we krwi ma powodować uwalnianie trombopoetyny (TPO) i zwiększanie uwalniania do krwi trombocytów. Zwiększenie całkowitej objętości trombocytów krążących we krwi powoduje, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, hamowanie ich uwalniania przez megakariocyty do krwi. Hamowanie trombocytopenii związane jest z działaniem kilku cytokin, przede wszystkim transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor β*).

Płytki krwi, czyli trombocyty, występują we krwi obwodowej w liczbie 200–300 tys./mm³ krwi. Niektórzy przyjmują, że liczba ta jest znacznie większa i dochodzi nawet do 1 mln/mm³ krwi.

Płytki krwi są tworami okrągłymi lub owalnymi, o średnicy 1–3 μ m. Od zewnątrz otacza je otoczka bogata w glikoproteidy i mukopolisacharydy oraz błona komórkowa o typowej budowie, zawierająca kurczliwe białka, ziarnistości z różnymi enzymami lizosomalnymi.

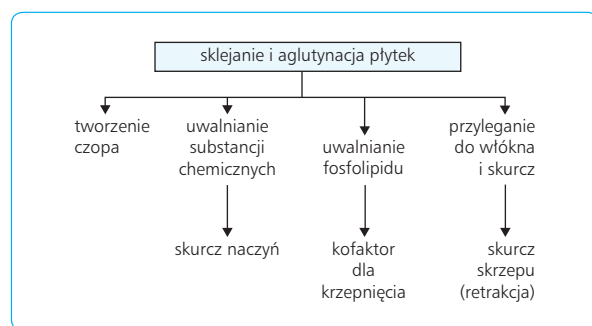
mi, cząsteczki glikogenu, pojedyncze mitochondria, aparat Golgiego i gęsty układ błon siateczki endoplazmatycznej. Krążąca, czyli spoczynkowa postać płytek nie posiada wypustek. Po wynaczynieniu krwi płytki wytwarzają nibynóżki i wypustki, przechodząc w postać czynną (wypustkową), a następnie w postać rozpostartą. Długość wypustek dochodzi do 15 mm, a średnica całej płytki czynnej jest wielokrotnie większa od średnicy płytki w postaci spoczynkowej.

Płytki krwi zawierają, oprócz wody (88%) i składników mineralnych (0,39% suchej masy krwinek), także związki organiczne, w skład których wchodzi zwłaszcza białka (57%), lipidy (20%), węglowodany (8%) i in. Płytki mają wiele układów enzymatycznych, szczególnie glikolitycznych, oraz enzymy rozszczepiające i syntetyzujące ATP. Mimo braku jądra zużywają tlen do celów metabolicznych.

Płytki krwi, obok białek krzepnięcia krwi i naczyń krwionośnych, odgrywają zasadniczą rolę w krzepliwości krwi. Dzięki zdolności przekształcania się z postaci spoczynkowej w wypustkową oraz dużej lepkości płytki ulegają agregacji, tworząc sieć płytkową w miejscu uszkodzonego naczynia. Ponadto wykazują zdolność adhezji, czyli przylegania do uszkodzonego naczynia lub do obcych powierzchni z tworzeniem czopu hamującego krwawienie (ryc. 3.62).

Poza opisaną funkcją czysto mechaniczną, płytki uwalniają także wiele czynników (czynniki 1–5), które biorą bezpośredni udział w procesie krzepnięcia krwi. Płytki są źródłem serotoniny (czynnik 5), noradrenaliny i adrenaliny, które zwiększają napięcie i skurcz naczyń, hamując krwawienie. Ponadto zawierają prekursorzy ważnych w procesie krzepnięcia substancji, takich jak prostaglandyny (PG), tromboksany (TX) i prostacyklina (PGI₂).

Okres przeżycia płytek wynosi 5–20 dni, co stwierdzono mierząc czas życia krwinek znakowanych ³²P lub ⁵¹Cr. Około 10–15% płytek zużywa się w procesie hemostazy i utrzymywania ciągłości śródbłonna naczyniowego. Resztę fagocytują makrofagi, głównie śledziony. Po usunięciu śledziony wzrasta liczba płytek, gdyż maleje ich fagocytoza.

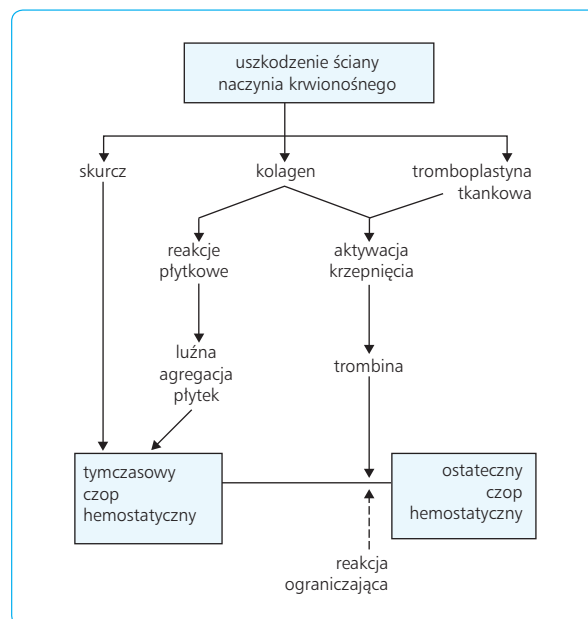


Ryc. 3.62 Główne czynności płytek krwi w uszkodzonym naczyniu krwionośnym.

Płytki powstają z podziału cytoplazmy megakariocytów, dużych komórek o średnicy 40–150 mm, znajdujących się głównie w szpiku kostnym, a w niewielkiej liczbie również w płucach i innych tkankach. Proces oddzielania poszczególnych płytek z cytoplazmy megakariocytów obejmuje tworzenie i fuzję małych, cytoplazmatycznych pęcherzyków. Jest kontrolowany homeostatycznie przez liczbę krążących we krwi płytek i wspomnianą trombopoetynę, substancję o charakterze zbliżonym do erytropoetyny, uczestniczącą w hemopoizie. Ponieważ objętość megakariocytów 3000–4000 razy przekracza objętość indywidualnej płytki, z jednego megakariocytu powstaje ponad 1000 płytek.

Zagadnienia kliniczne

Okres życia płytek może się zmieniać w różnych warunkach patologicznych, ulegając np. skróceniu w szkodliwych warunkach, a wydłużeniu w krwawidłach. Niszczenie płytek zależy od stanu czynnościowego śledziony. Przy zwiększeniu jej czynności (hipersplenizm) liczba płytek znacznie się zmniejsza. Po usunięciu śledziony liczba płytek wraca do normy (ryc. 3.63).



Ryc. 3.63 Proces tworzenia pierwotnego (tymczasowego) i wtórnego (ostatecznego) czopu hemostatycznego po uszkodzeniu naczynia krwionośnego.

3.19

HEMOSTAZA

Przez hemostazę rozumie się zespół mechanizmów homeostacyjnych przeciwdziałających krwawieniu spowodowanemu urazowym lub chorobowym uszkodzeniem ściany naczyniowej. Szerszym pojęciem jest układ hemostaticzny, który z jednej strony zapewnia płynność krwi w nienaruszonym łożysku naczyniowym, a z drugiej hamuje krwawienie przy naruszeniu ciągłości ściany naczyniowej. Mechanizmy utrzymujące płynność krwi w naczyniach i zapobiegające jej wynaczynieniu określa się mianem hemostazy ogólnej, a te odpowiedzialne za zatrzymanie krwawienia z uszkodzonego naczynia noszą nazwę hemostazy miejscowej. Mechanizmy hemostazy ogólnej działają ciągle, zaś miejscowej tylko doraźnie, w miejscu zranienia naczynia.

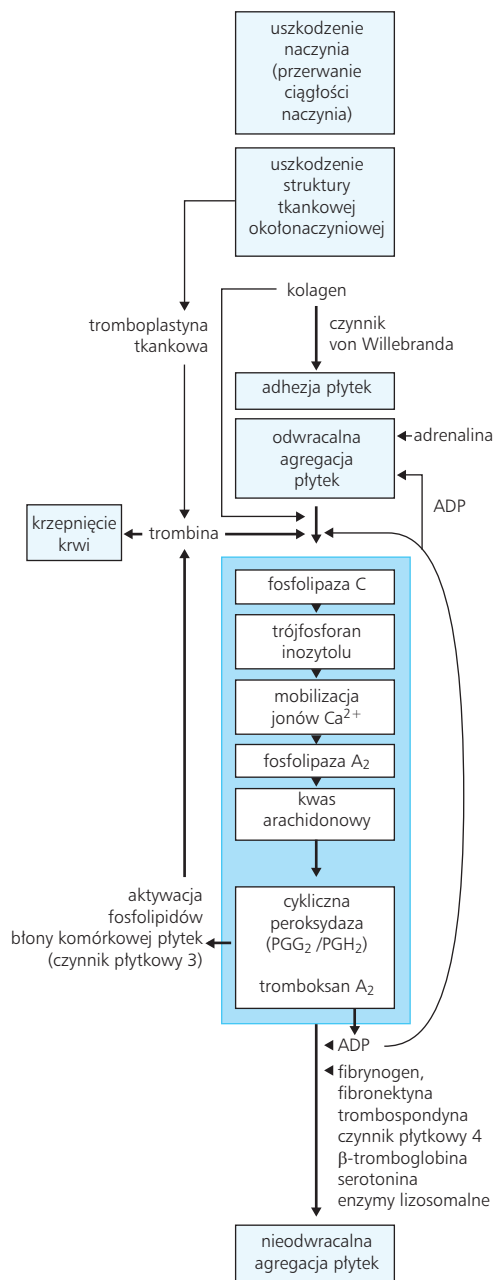
Do układu hemostaticznego należą: (1) krew, a mianowicie płytki krwi i ich czynniki oraz zespół czynników osoczowych; (2) naczynia krwionośne; (3) dynamika krążenia ogólnego i miejscowego; (4) narządy krwiotwórcze i krwiogubne; (5) nadrzędne fizjologiczne układy regulacyjne – nerwowy i hormonalny. Prawidłowa hemostaza stanowi mechanizm obronny ustroju, mający za zadanie utrzymać integralność naczyń krwionośnych i krążenia krwi. Obejmuje ona wiele wzajemnie nakładających się i uzależnionych reakcji, których końcowym wynikiem jest utworzenie nierozpuszczalnego skrzepu włóknika.

W równowadze hemostaticznej biorą głównie udział cztery układy: ściana naczyń krwionośnych, płytki krwi, układ krzepnięcia i fibrynolizy, a ponadto współdziałające układy dopełniacza i kinin oraz inhibitory poszczególnych układów (ryc. 3.64).

Zatrzymanie krwi w łożysku krwionośnym, które jest bezpośrednią przyczyną hemostazy, zależy od: (1) właściwości samych naczyń krwionośnych – błona mięśniowa uszkodzonych naczyń krwionośnych kurczy się i światło naczyń ulega zamknięciu; (2) obecności trombocytów i tworzenia się z nich czopu trombocytarnego; (3) czynników osoczowych powodujących zamianę fibrynogenu na fibrynę, która wraz z czopem trombocytarnym, erytrocytami i leukocytami tworzy skrzep krwi.

Zagadnienia kliniczne

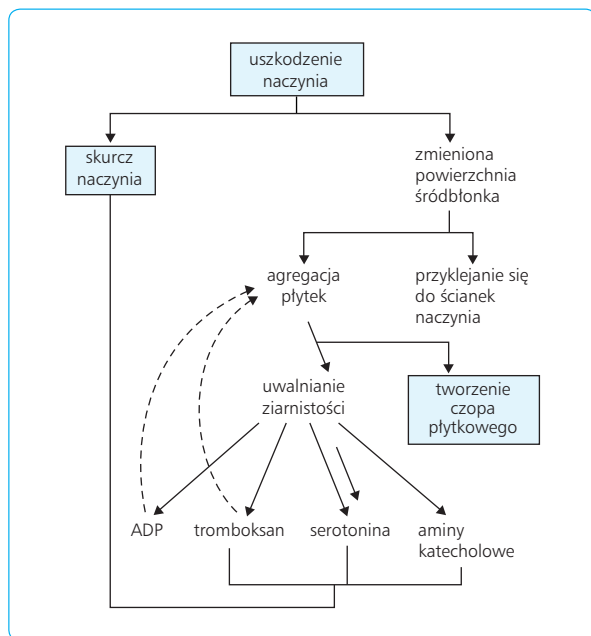
W czasie tworzenia się czopu z trombocytów w miejscu uszkodzonego śródbłonka naczyniowego uwalniają one tromboksan A₂ (TXA₂), który przyspiesza ich agregację i jednocześnie wywołuje silny skurcz naczyń krwionośnych. Uwalniana ze śródbłonka naczyniowego prostacyklina (PGI₂) działa prze-



Ryc. 3.64 Czynniki proagregacyjne prowadzące do nieodwracalnej agregacji w przebiegu hemostazy miejscowej.

ciwnie: hamuje sklejanie się trombocytów i rozkurcza naczynia krwionośne (ryc. 3.65).

Czop utworzony z trombocytów ściśle przylega do miejsca, w którym śródbłonek naczynia krwionośnego jest uszkodzony, i dochodzi do odsłonięcia białek adhezyjnych, ponieważ na powierzchni trombocytów występują receptory dla tych cząsteczek białkowych. Trombocyty wiążą się za pośrednictwem swoich receptorów z białkami adhezyjnymi. Do poznanych białek adhezyjnych należą: kolagen, czynnik von Willebranda (vWF, von Willebrand factor), fibrynogen, fibronektyna, trombospondyna, laminina i witronektyna.



Ryc. 3.65 Reakcje śródbłonkowe i uwalnianie czynników proagregacyjnych w przebiegu hemostazy miejscowej po uszkodzeniu naczynia krwionośnego.

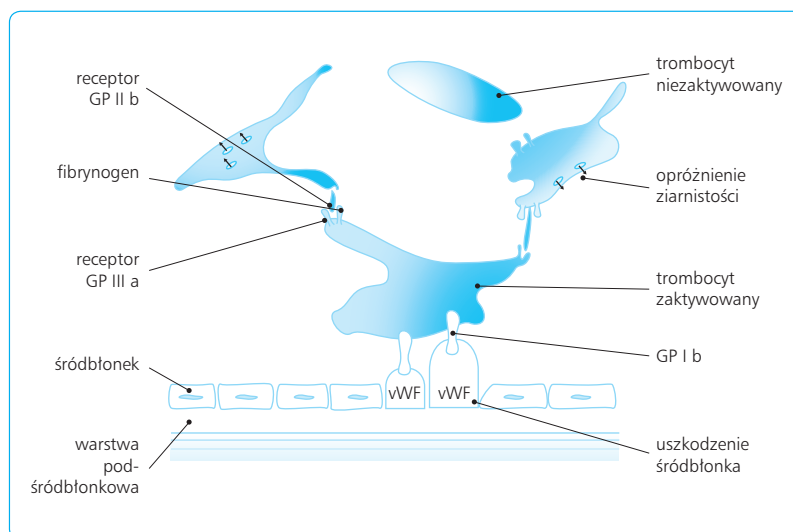
Białka adhezyjne, takie jak czynnik von Willebranda i fibrynogen, występują również w osoczu krwi. Czynnik von Willebranda występujący w osoczu jest dimerem o masie cząsteczkowej ok. 600 kDa. Z dimerów vWF tworzą się multimery o masie cząsteczkowej sięgającej ok. 20 000 kDa. Czynnik von Willebranda nie tylko skleja trombocyty, lecz również łączy z sobą łańcuchy lekkie z łańcuchami ciężkimi białka stanowiącego czynnik przeciwhemofilowy (czynnik VIII krzepnięcia krwi). Czynnik von Willebranda to glikoproteina odgrywająca podwójną rolę w hemostazie.

Jest nośnikiem czynnika VIII, ochraniającym go przed degradacją proteolityczną i inaktywacją przez białko C, a także mediatorem adhezji płytek do kolagenu. Na skutek niedoboru czynnika von Willebranda występuje wtórny niedobór aktywnego czynnika przeciwhemofilowego w osoczu krwi (ryc. 3.66).

W procesie krzepnięcia krwi uczestniczy co najmniej 14 różnych czynników, spośród których 12, zgodnie z nazewnictwem międzynarodowym, oznaczono cyframi rzymskimi. Do czynników nieobjętych numeracją należą: prekalikreina (czynnik Fletchera), wielkocząsteczkowy kininogen (czynnik Fitzgeralda), białko S i białko C. Z wyjątkiem czynnika tkankowego III (tromboplastyna tkankowa) i jonów wapnia (IV), czynniki biorące udział w krzepnięciu są białkami osocza (tzw. osoczowe czynniki krzepnięcia). Czynnik tkankowy III to kompleks lipoproteinowy, występujący w błonach większości komórek, zwłaszcza mózgu, płuc, nerek, wątroby, śledziony i ściany dużych naczyń krwionośnych.

Osoczowe czynniki krzepnięcia krwi dzieli się na trzy grupy: (1) czynniki zespołu protrombiny – II, VII, IX i X; (2) czynniki wrażliwe na trombinę – I, V, VIII i XIII; (3) czynniki kontaktu – XI, XII, prekalikreina (PK) i wielkocząsteczkowy kininogen (HMWK, *high-molecular weight kininogen*).

Czynniki zespołu protrombiny są syntetyzowane w wątrobie z udziałem witaminy K. Witamina K jest niezbędna w ostatnim etapie biosyntezy tych czynników jako kofaktor karboksylacji kwasu glutaminowego w cząsteczce białek prekursorowych. Powstaje kwas gamma-karboksyglutaminowy, który determinuje zdolność omawianych czynników do wiązania jonów Ca^{2+} , nieodzowną do prawidłowej ich aktywności. W stanach niedoboru witaminy K i u chorych leczonych doustnymi antykoagulantami (tzw. pochodne dwukumarolu) syntetyzowane są białka prekursorowe, które zawierają zwykły kwas glutaminowy (a nie gamma-karboksyglutaminowy) i nie są czynne w krzepnięciu krwi (PIVKA, *proteins induced by vitamin K absence antagonists*).



Ryc. 3.66 Udział czynnika von Willebranda (vWF) i receptorów glikoproteinowych (GP) w aktywacji trombocytów.

Czynniki drugiej grupy charakteryzują się wrażliwością na działanie trombiny, a fibrynogen pod wpływem trombiny przekształca się w fibrynę (włóknik). Czynniki kontaktu biorą udział we wczesnej fazie krzepnięcia krwi, w powstawaniu kinin i w fibrylizacji.

Większość czynników krzepnięcia występuje w osoczu w postaci zymogenów (proenzymów). Ich przekształcenie w aktywne enzymy (tzw. proteazy serynowe) odbywa się na drodze ograniczonej proteolizy w układzie wieloenzymatycznym, przy czym każdy proenzym jest substratem dla uprzednio zaktywowanego enzymu, a każdy enzym stanowi produkt tej reakcji. Aktywną postać czynników krzepnięcia oznacza się przez dodanie litery „a” (*active*) do numeru rzymskiego, np. Xa, XIIIa. Wszystkie aktywne enzymy procesu krzepnięcia krwi (proteazy serynowe) mają swoistość podobną do trypsyny. Rozrywają one w białkach wiązania arginylo-owe oraz hydrolizują syntetyczne estry i amidy argininy. Aktywności enzymatycznej pozbawione są czynniki V, VIII i wielkocząsteczkowy kininogen. Czynniki VIII i XIII nosi nazwę transglutaminazy osoczowej, ponieważ przenosi grupę gamma-aminową glutaminy w pozycję gamma-aminową lizyny, co powoduje powstanie wiązań krzyżowych międzyłańcuchowych w fibrynie.

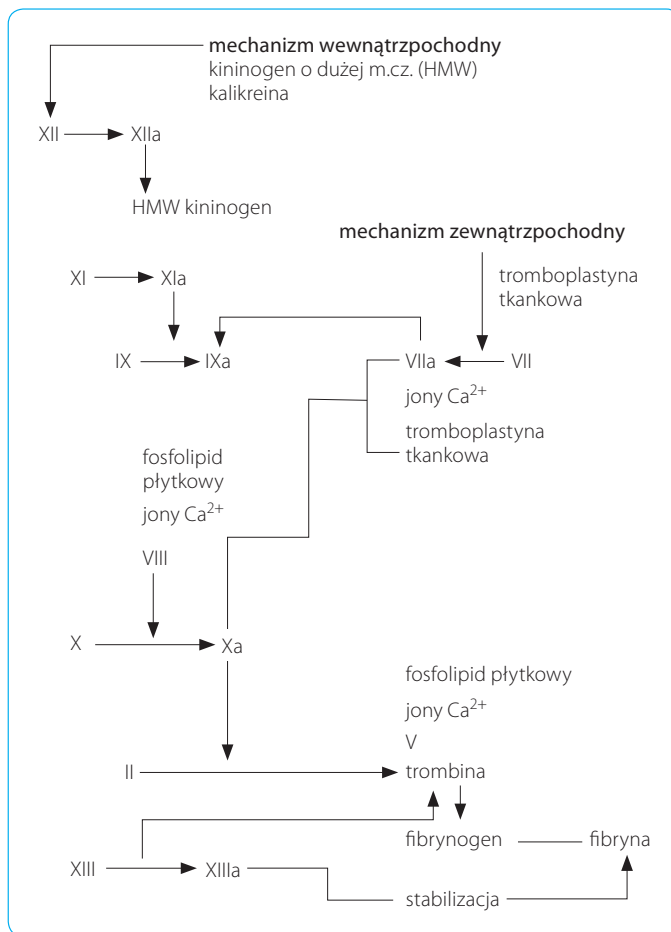
Większość czynników krzepnięcia jest niezbędna do szybkiego i wydajnego powstawania aktywnego czynnika X (Xa), który jest enzymem powodującym przejście protrombiny w trombinę. Aktywny czynnik X (Xa), czyli trombinaza, może powstać w dwojaki sposób: w układzie wewnątrzpochodnym i w układzie zewnątrzpochodnym.

Reakcje układu wewnątrzpochodnego przebiegają z udziałem czynnika XII, prekalkreiny, wielkocząsteczkowego kininogenu, czynnika XI, IX, VIII, fosfolipidów płytek krwi (czynnik płytkowy 3) i jonów Ca^{2+} . Mechanizmem zapłonowym dla tego układu jest kontakt czynnika XII z obcymi powierzchniami (np. *in vitro* – ścianą próbówki szklanej, *in vivo* – ścianą uszkodzonego naczynia krwionośnego zawierającego kolagen) (schemat 3.1).

W czasie kontaktu z uszkodzoną ścianą naczynia lub z tkankami zmienia się struktura czynnika XII, co prowadzi do odsłonięcia jego centrum aktywnego. Maksymalna aktywacja czynnika XII następuje w obecności kalikreiny i wielkocząsteczkowego kininogenu. Kalikreina powstaje z prekalikreiny w wyniku proteolizy przez czynnik XIIa. Dalsze reakcje układu wewnątrzpochodnego polegają na aktywacji czynnika XI przez czynnik XIIa, a ten z kolei powoduje przekształcenie czynnika IX w czynnik IXa. Aktywny czynnik IX (IXa) aktywuje czynnik X do czynnika Xa, co następuje w kompleksie: fosfolipidy-czynnik X-czynnik IXa-czynnik VIII-jony Ca^{2+} .

W układzie zewnątrzpochodnym krzepnięcie krwi zostaje zapoczątkowane reakcją czynnika tkankowego z czynnikiem VII w obecności jonów Ca^{2+} . Produkt tej reakcji (czynnik VIIa – czynnik tkankowy) powoduje z kolei przekształcenie czynnika X w czynnik Xa. Uraz tkanek prowadzi do uruchomienia obydwu mechanizmów aktywacji czynnika X, przy czym reakcja mechanizmu zewnątrzpochodnego przebiega znacznie szybciej. Czynniki Xa jest fizjologicznym enzymem przekształcającym protrombinę w trombinę. Czynniki V pełni funkcję kofaktora tej reakcji (tzw. wspólna droga). Trombina powoduje odcięcie dwóch par fibrynopeptydów z fibrynogenu (A i B). Część cząsteczek fibrynogenu pozbawioną fibrynopeptydów określa się mianem monomeru fibryny. Monomery fibryny podlegają samoistnej polimeryzacji, tworząc najpierw oligomery i polimery pośrednie, a na końcu sieć przestrzenną fibryny. Pod wpływem czynnika XIIIa następuje stabilizacja polimeru fibryny. Skrzep stabilizowany nie rozpuszcza się w roztworach mocznika o stężeniu 5 mol/l i jest bardziej odporny na odkształcenie mechaniczne.

Mechanizmy krzepnięcia krwi są ściśle powiązane z hemostatycznymi reakcjami płytek krwi, które biorą

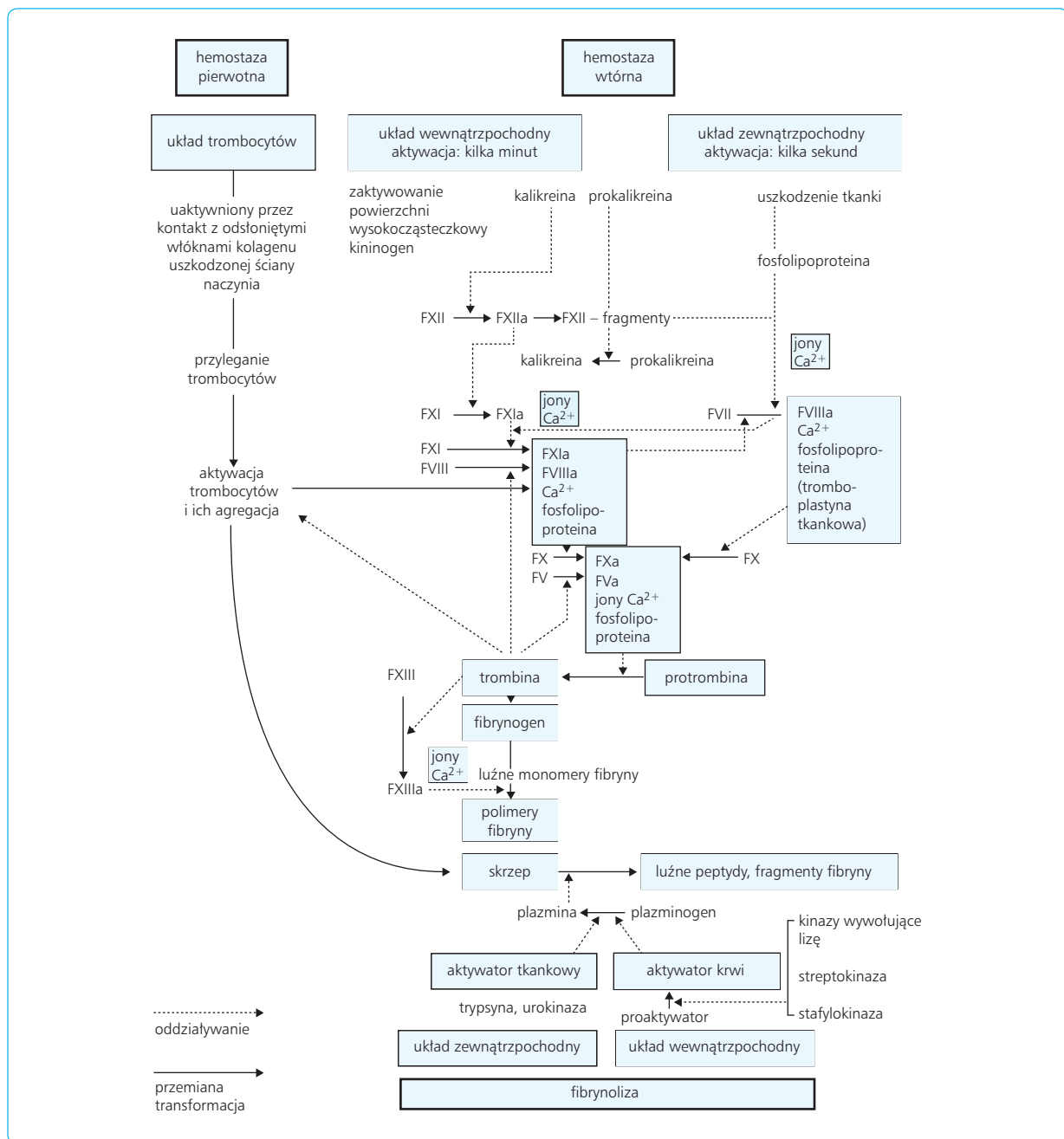


Schemat 3.1 Mechanizm wewnątrz- i zewnątrzpochodny krzepnięcia krwi.

udział w krzepnięciu jako źródło fosfolipidów. W czasie kontaktu płytek z kolagenami z udziałem vWF (po uszkodzeniu naczynia krwionośnego) oraz pod wpływem ATP i trombiny zwiększa się dostępność fosfolipidów płytkowych dla czynników krzepnięcia krwi. Trombina powstała w procesie krzepnięcia krwi odgrywa ważną rolę w procesie aktywacji płytek. Proces krzepnięcia odbywa się na powierzchni płytek, które, przylegając do miejsca uszkodzenia w ścianie naczyń (adhezja) i łącząc się z sobą w większe zlepy (agregacja), tworzą czop hemostatyczny (hemostaza pierwotna) (ryc. 3.67).

Krzepnięcie krwi jest powiązane z innymi ważnymi układami biologicznymi, takimi jak: (1) układ dopełniacza, (2) układ fibrynolizy i (3) układ kininotworczy osocza. Aktywatorem pośrednim tych układów jest czynnik XIIa (tzw. czynnik Hagemana). Organizm ludzki dysponuje mechanizmami obronnymi zapobiegającymi nadmiernemu rozprzestrzenianiu się procesu krzepnięcia. Są to np. naturalne inhibitory krzepnięcia, układ fibrynolityczny i układ fagocytujący mononuklearny (monocyto-makrofagowy).

Komórki układu monocyto-makrofagowego wychwytyją z krążącej krwi uszkodzone płytki krwi,



Ryc. 3.67 Reakcje pierwotnej i wtórnej hemostazy oraz proces rozpuszczania skrzepu (fibrynoliza).

oligomery fibryny, aktywowane czynniki krzepnięcia i kompleksy antygen-przeciwciała, toksyny bakteryjne itp. Naturalnym inhibitorem krzepnięcia jest antytrombina III (AT III), glikoproteina o masie cząsteczkowej 56 kDa, syntetyzowana w wątrobie, zwana również kofaktorem heparyny. Tworzy ona kompleks z trombiną i innymi proteazami serynowymi (czynniki IXa, Xa, XIa, XIIa). Heparyna zwiększa (ok. 2000 razy) szybkość tworzenia tego kompleksu i inaktywacji trombiny. Niedobór AT III prowadzi do powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Główną przeciwwagą dla procesu krzepnięcia krwi jest fibrynoliza (tj. trawienie fibryny i fibrynogenu). Czynnym enzymem fibrynolitycznym jest plazmina, powstająca z nieczynnego plazminogenu (zob. ryc. 3.67). Plazmina, jako enzym proteolityczny (proteaza serynowa), poza fibryną i fibrynogenem trawi czynnik V, czynnik VIII i inne białka. Istotą procesu krzepnięcia krwi i powstawania skrzepu jest zmiana hydrofilnego fibrynogenu – czynnika I – na hydrofobową fibrynę – czynnik Ia. W procesie tym bierze udział enzym trombina – czynnik IIa, która we krwi występuje w postaci nieaktywnej, czyli protrombiny – czynnika II.

Istnieją dwa mechanizmy aktywacji protrombiny: wewnątrzpochodny i zewnątrzpochodny. Wewnątrzpochodny mechanizm krzepnięcia krwi ujawnia się, kiedy krew krzepnie na skutek kontaktu z materiałami lub związkami o ładunku ujemnym. Wewnątrz łożyska naczyniowego krew zazwyczaj krzepnie w miejscu uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Trombocyty przyczepiają się bezpośrednio do odsłoniętych białek adhezyjnych, głównie kolagenu, po uszkodzeniu śródbłonna naczyniowego. Kolagen, kalikreiny i kininogeny osoczowe aktywują czynnik XII krzepnięcia krwi. Czynnik ten może również zostać zaktywowany przez ściany probówek lub butelek o ładunku ujemnym, w których znajduje się krew pobrana z żyły.

Czynniki stanowiące kolejne ogniwa w łańcuchu reakcji enzymatycznych, które prowadzą do zamiany fibrynogenu w fibrynę, występują w coraz większym stężeniu. Z tego powodu proces krzepnięcia krwi przedstawia się zwykle jako schemat „kaskadowy”. Wewnątrzpochodny mechanizm krzepnięcia krwi rozpoczyna się od aktywacji czynnika XII. W kolejnych „kaskadach” dochodzi do zamiany nieaktywnych czynników: XI, IX, X i II na czynniki aktywne, aż do ostatniej „kaskady”, w której fibrynogen – czynnik I – przekształca się w fibrynę labilną – czynnik Ia. Pod wpływem czynnika XIIIa i jonów Ca^{2+} fibryna labilna (Ia) zamienia się w fibrynę stabilną (Ib). Zewnątrzpochodny mechanizm krzepnięcia krwi występuje po zetknięciu się krwi wypływającej z naczyń krwionośnych z uszkodzonymi tkankami. Tromboplastyna tkankowa wraz z aktywnym czynnikiem VII, występującym również w tkankach, aktywują czynnik IX lub czynnik X krzepnięcia krwi. Aktywny czynnik X zwrótnie przyspiesza aktywację czynnika VII. Poczynając od aktywacji czynnika X, wewnątrzpochodny i zewnątrzpochod-

ny mechanizm aktywacji protrombiny i krzepnięcia krwi przebiegają jednakowo.

Proces krzepnięcia krwi dzieli się na następujące fazy:

Faza I – obejmuje aktywację wszystkich czynników niezbędnych do zamiany czynnika II na aktywny czynnik IIa.

Faza II – protrombina (czynnik II) przekształca się w trombinę (czynnik IIa).

Faza III – z fibrynogenu (czynnika I) powstaje fibryna stabilna (czynnik Ib) (ryc. 3.68).

Po wytworzeniu się skrzepu dochodzi do jego retrakcji. Włókienka fibryny skracają się i wyciskają ze skrzepu część płynną osocza – surowicę krwi.

Fibrynogen stabilny podlega proteolitycznemu rozpadowi, czyli fibrynolizie. Enzymem, który wywołuje fibrynolizę, jest plazmina, stale występująca we krwi w postaci nieczynnego proenzymu. Przejście proenzymu w aktywny enzym jest aktywowane plazminogenem, ale też hamowane przez inne enzymy. Aktywatorami plazminogenu są: (1) tkankowy aktywator plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*); (2) urokinazowy aktywator plazminogenu (uPA, *urokinase plasminogen activator*).

Aktywację wywołuje przecięcie tylko jednego wiązania peptydowego w proenzymie pomiędzy aminokwasami argininą i waliną w pozycji 561–562 łańcucha polipeptydowego plazminogenu. Enzymami hamującymi aktywację plazminogenu są dwa czynniki – inhibitory aktywacji plazminogenu 1 i 2 (PAI-1, PAI-2, *plasminogen activator inhibitor 1, 2*). Aktywny enzym plazmina degraduje fibrynogen do jego fragmentów rozpuszczalnych w wodzie. Proces ten może być również hamowany przez inny enzym – α_2 -antyplazminę.

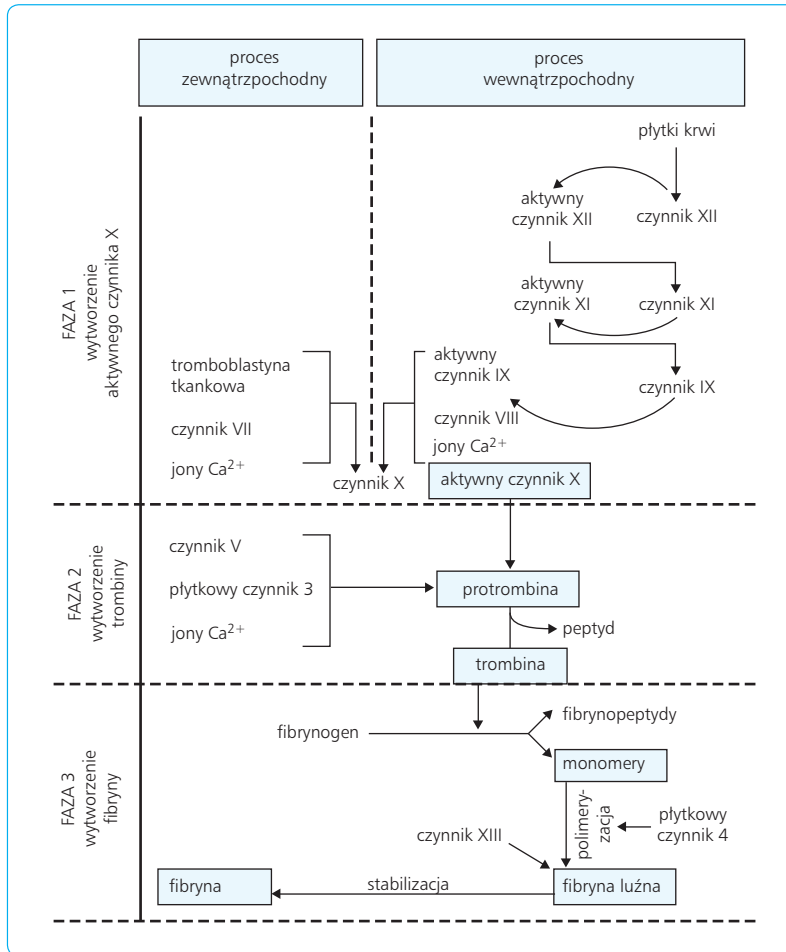
Zagadnienia kliniczne

Wrodzony brak lub niedobór jednego z czynników krzepnięcia krwi powoduje zwolnienie lub upośledzenie procesu tworzenia się skrzepu. Wrodzony brak czynnika VIII lub czynnika von Willebranda jest przyczyną hemofilii typu A, brak czynnika IX – hemofilii typu B, a brak czynnika XI – hemofilii typu C.

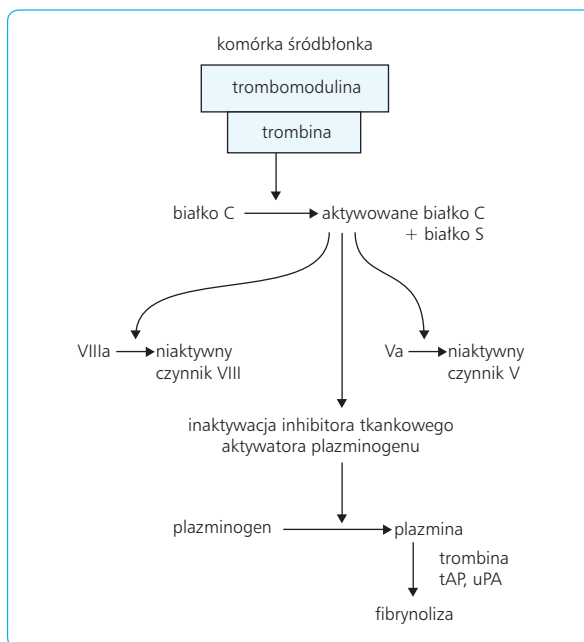
Niedobór witaminy K w pokarmach, jej wypieranie przez pochodne dikumarolu lub upośledzone wchłanianie z jelita hamują przede wszystkim syntezę w wątrobie protrombiny – czynnika II, a także syntezę czynników: VII, IX i X oraz białka C i białka S. Wówczas krew nie krzepnie lub krzepnie znacznie wolniej. Stan nabytego niedoboru czynników krzepnięcia nosi nazwę hemofilii rzekomej lub pseudohemofilii.

Krzepnięcie krwi wypełniającej łożysko krwionośne jest stale hamowane przez wiele czynników. Zalicza się do nich takie białka, jak: (1) trombomodulina, (2) białko C i (3) białko S (ryc. 3.69).

Trombomodulina występująca na powierzchni komórek śródbłonna naczyniowego wiąże czynnik IIa, czyli trombinę.



Ryc. 3.68 Trzy główne fazy (1–3), kaskady zewnątrz- i wewnątrzpochodnych procesów krzepnięcia krwi.



Ryc. 3.69 Hamowanie krzepnięcia przez aktywację białek trombomoduliny, białka C i białka S.

Białko C niszczy czynnik Va i czynnik VIIIa, działając wraz z białkiem S.

We krwi występuje stale heparyna w ilości ok. 100 mg/l osocza. Jest ona wytwarzana przez granulocyty zasadochłonne oraz komórki tłuszczne występujące w tkance łącznej. Heparyna blokuje aktywność wielu czynników, przede wszystkim działanie trombiny (czynnika IIa) na fibrynogen (czynnik I), i w ten sposób hamuje krzepnięcie krwi. Procesowi krzepnięcia krwi pobranej z żyły można zapobiec, np. konserwując krew przez dodanie słabych kwasów wiążących jony Ca^{2+} .

W przebiegu hemostazy miejscowej wyróżnia się następujące fazy: naczyniową, płytkową i osoczkową. Bezpośrednio po przecięciu lub przerwaniu naczynia następuje jego skurcz, trwający 20–30 min. Jest to skurcz pochodzenia zarówno nerwowodrusowego, jak i mięśniowego. Odruchowy skurcz naczynia wynika z zadrażnienia nerwowych zakończeń bólowych przez uraz i odruchowego pobudzenia układu współczulnego. Na to nakłada się miejscowy skurcz miogenny, prawdopodobnie spowodowany zadrażnieniem przez uraz mięśniówki gładkiej ściany naczyniowej oraz działaniem uwalnianej przez płytki serotoniny. Siła i stopień skurczu naczyniowego są proporcjonalne do rozległości uszkodzenia pourazowego i dlatego przecięcie naczynia powoduje zwykle większe krwawienie niż jego przerwa-

nie w wyniku zmiążdżenia. Uszkodzone naczynia tętnicze mogą skurczyć się niemal zupełnie, a naczynia żyłne – do ok. połowy ich pierwotnych rozmiarów. Naczynia włosowate, niezaopatrzone w elementy kurczliwe, ulegają początkowo rozszerzeniu na skutek działania histaminy uwolnionej z uszkodzonych tkanek. Później, dzięki skurczowi tętniczek i działaniu serotoniny, następuje zwężenie światła i zmniejszenie przepuszczalności kapilar. W razie niedomogi naczyń przedwłośniczkowych rozszerzenie kapilar utrzymuje się, a ponadto zwiększa się ich przepuszczalność, co powoduje przechodzenie białek osocza i krwinek czerwonych do tkanek. Skurcz naczynia skaleczonego ułatwia sklejanie się śródbłonek, szczególnie w naczyniach włosowatych, oraz powoduje skierowanie dużej ilości napływającej krwi do naczyń sąsiednich. Następuje miejscowe zwolnienie przepływu krwi i spadek ciśnienia, co z kolei ułatwia aglutynację i osadzenie się płytek w miejscu uszkodzonego naczynia.

W drugiej fazie hemostazy ważną rolę odgrywiają płytki, które w miejscu uszkodzonego naczynia podlegają przemianom morfologicznym i czynnościowym, tworząc czop zapobiegający dalszej utracie krwi. Ze spoczynkowej, zwykle owalnej lub okrągłej postaci, płytki przechodzą w 2–5 razy większą formę wypustkową, posiadającą dużą zdolność do sklejania się. Dzięki temu następuje przyleganie płytek do siebie i do śródbłonek uszkodzonego naczynia oraz ich skupianie się w sieć płytkową, stanowiącą podstawę wspomnianego czopa (ryc. 3.70).

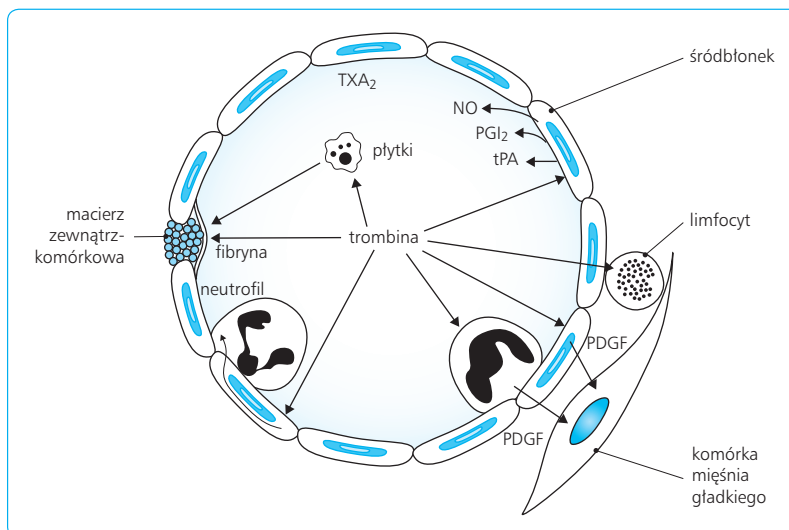
Proces przylegania i skupiania płytek, zwany agregacją, rozpoczyna się wkrótce po uszkodzeniu naczynia. Sieć płytkowa obejmuje także sieć włóknikową i wiąże w swych oczkach krwinki czerwone i białe oraz duże ilości surowicy krwi. Płytki mają dużą skłonność do adhezji, czyli do przyklejania się do obcych ciał, zwłaszcza do włókien kolagenowych, odsłoniętych przez uraz w tkance. Agregację potęgują pewne substancje, takie jak TXA_2 , ADP, noradrenalina, serotonina i inne produkty metabolizmu kwasu arachidonowego poprzez cyklooksygenazę (COX), uwalniane ze sklejących się

płytek. Agregacja ma początkowo charakter odwracalny, ale gdy wzrasta miejscowe stężenie ADP i zaczyna działać powstająca w toku krzepnięcia fibryna, staje się ona nieodwracalna. Towarzyszy jej reakcja uwalniania znacznych ilości serotoniny, TXA_2 , ADP, aminokatecholowych, jonów Ca^{2+} i czynników płytkowych, głównie czynnika III i IV. Ponadto z ziarnistości rozpadających się płytek uwalniają się liczne enzymy lizosomalne. W procesie tym uczestniczy białko kurczliwe, tzw. trombostenina, która, odkształcając płytki, uwalnia z nich różne ciała biologicznie czynne. Agregacja i adhezja płytek w miejscu uszkodzonego naczynia stale postępują, co prowadzi do powiększenia czopa płytkowego. Skurcz uszkodzonego naczynia zbliża do siebie brzozy uszkodzenia, zapobiegając wypływowi krwi (ryc. 3.71).

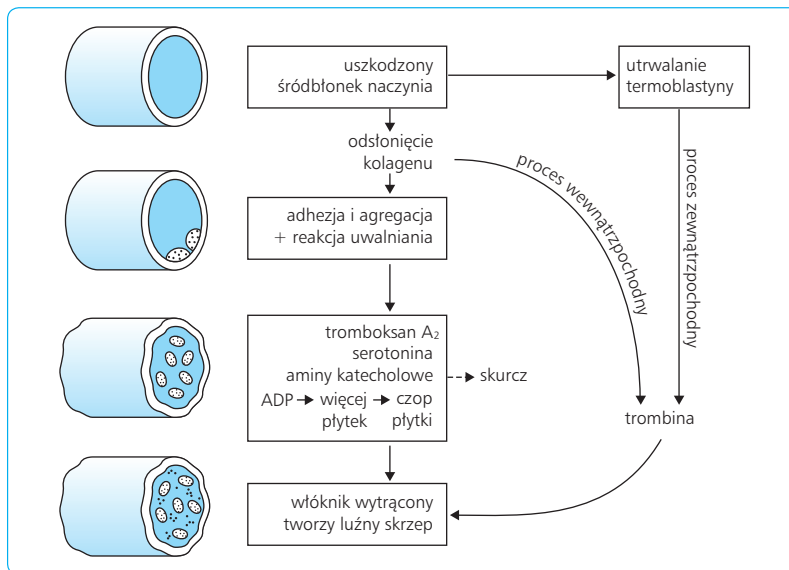
Należy zaznaczyć, że agregacja płytek ma także duże znaczenie w uzupełnianiu nieznacznych ubytków naczyniowych, które powstają w warunkach fizjologicznych w wyniku samego przepływu krwi (tzw. *sheer stress*) w małych naczyniach, włączając w to także śródbłonek naczyń włosowatych. Płytki zasklepiają te ubytki, zapobiegając wynaczynieniu krwinek. Przy braku płytek lub zmniejszeniu ich liczby dochodzi do licznych wybroczyn w skórze i narządach wewnętrznych – z powodu niedostatecznej adhezji płytek w obrębie ubytków śródbłonek naczyniowego.

Trzecią fazą hemostazy jest tworzenie skrzepu, czyli proces koagulacji. Rozpoczyna się ona w ciągu 15–20 s, jeśli uraz naczyniowy jest duży, lub 1–2 min, gdy uszkodzenie jest niewielkie. Adhezja i agregacja płytek w miejscu uszkodzenia naczynia oraz uwalnianie różnych ciał biologicznie czynnych z rozpadających się płytek zapoczątkowują tworzenie skrzepu, który już po 3–6 min od uszkodzenia wypełnia naczynie, a po upływie dalszych 30–60 min, gdy skrzep się obkurcza, zupełnie zamyka uszkodzone naczynie.

Tworzenie skrzepu składa się z trzech faz, występujących po sobie. Są to: (1) wytwarzanie aktywnego czynnika Xa, tj. czynnego enzymu przekształcającego



Ryc. 3.70 Wpływ trombiny na czynności śródbłonek naczyniowego i płytek krwi w uszkodzonym naczyniu krwionośnym.



Ryc. 3.71 Sekwencja mechanizmów uczestniczących w tworzeniu skrzepu podczas uszkodzenia naczynia.

protrombinę w trombinę; (2) wytwarzanie trombiny; (3) zamiana fibrynogenu na nitki włóknika, które odkładają się na czopie płytkowym, tworząc sam skrzep. Nitki włóknika wzmacniają pierwotny czop płytkowy i tworzą razem z krwinkami czerwonymi i białymi tzw. ostateczny skrzep krwi, który może zamknąć naczynie na pewnej długości lub dalej narastać, a także oderwać się i popłynąć z prądem krwi, do odległych narządów, np. z żył kończyn dolnych lub miednicy małej do rozgałęzień tętnicy płucnej, stając się przyczyną płucnych zatorów naczyniowych. Zwykle jednak skrzep utrzymuje się w miejscu powstania i powoli podlega samoo ograniczeniu, dzięki retrakcji oraz równocześnie rozpoczynającemu się rozpuszczaniu włóknika (fibrynoliza). Aktywacja procesów hemostazy, krzepnięcia, retrakcji i fibrynolizy odbywa się niemal jednocześnie.

W ciągu następnych kilku godzin lub dni od powstania skrzepu makrofagi z otaczającej tkanki łącznej wnikają do niego i fagocytują krwinki, uwalniając hemoglobinę oraz stopniowo przekształcając się w fibroblasty. W ten sposób skrzep podlega organizacji łącznotkankowej w ciągu 7–11 dni, zamieniając się w postronkowane zgrubienie. Niekiedy naczynie zatkałe skrzepem może zostać zrekanalizowane.

3.19.1

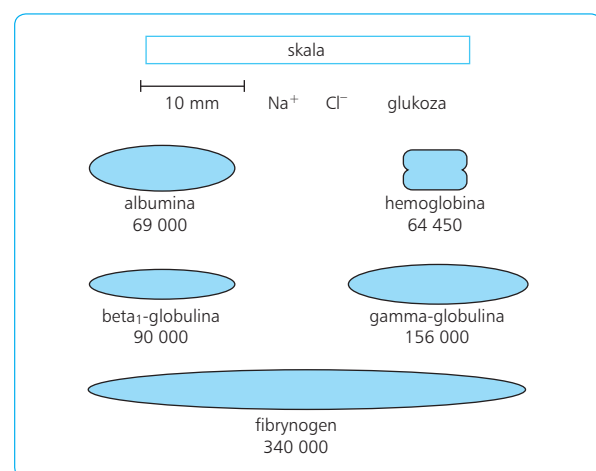
CZYNNIKI HEMOSTATYCZNE

Substancje biorące udział w procesie krzepnięcia krwi noszą nazwę czynników hemostatycznych. Wyróżnia się następujące czynniki hemostatyczne: osoczowe, płytkowe, naczyniowe i tkankowe.

Osoczowe czynniki hemostatyczne dzieli się na czynniki krzepliwe i przeciwkrzepliwe. Są one wytwarzane

przez różne tkanki i uwalniane do krwi albo stale (np. protrombina, fibrynogen, heparyna), albo sporadycznie (np. tromboplastyna tkankowa). Występują albo w postaci pierwotnej, nieczynnej (np. protrombina), albo wtórnej, czynnej (np. trombina) (ryc. 3.72).

Do osoczowych czynników aktywujących krzepnięcie (prokoagulantów) zalicza się: czynnik I – fibrynogen, czynnik II – protrombinę, czynnik IV – jony Ca^{2+} , czynnik V – proakcelerynę, czynnik VII – prokonwertynę, czynnik VIII – czynnik przeciwkrwawiający A, czynnik IX – czynnik przeciwkrwawiający B, czynnik Christmаса, czynnik X – czynnik Stuarta-Prowera, czynnik XI – czynnik Rosenthala, czynnik XII – czynnik kontaktu oraz czynnik XIII – stabilizator włóknika. Czynne postacie czynników krzepnięcia oznacza się przez dodanie symbolu „a” (aktywny) do określonego miana (np. czynnik IIa oznacza czynną trombinę).



Ryc. 3.72 Porównanie ciężaru cząsteczkowego i wielkości fibrynogenu w stosunku do głównych składników osocza.

Większość czynników krzepliwych osocza to białka o działaniu enzymatycznym. Czynnik IIa, czyli trombina, powstająca z czynnika II, jest także enzymem. Działanie enzymatyczne czynników krzepliwych polega na hydrolizie wiązań peptydowych. Są one więc peptydazami. W wyniku krzepnięcia z osocza znikają czynniki I, II, V i VIII; w surowicy pojawiają się aktywne postacie czynników VII i IX–XIII oraz utrzymuje się czynnik IV (jony Ca^{2+}).

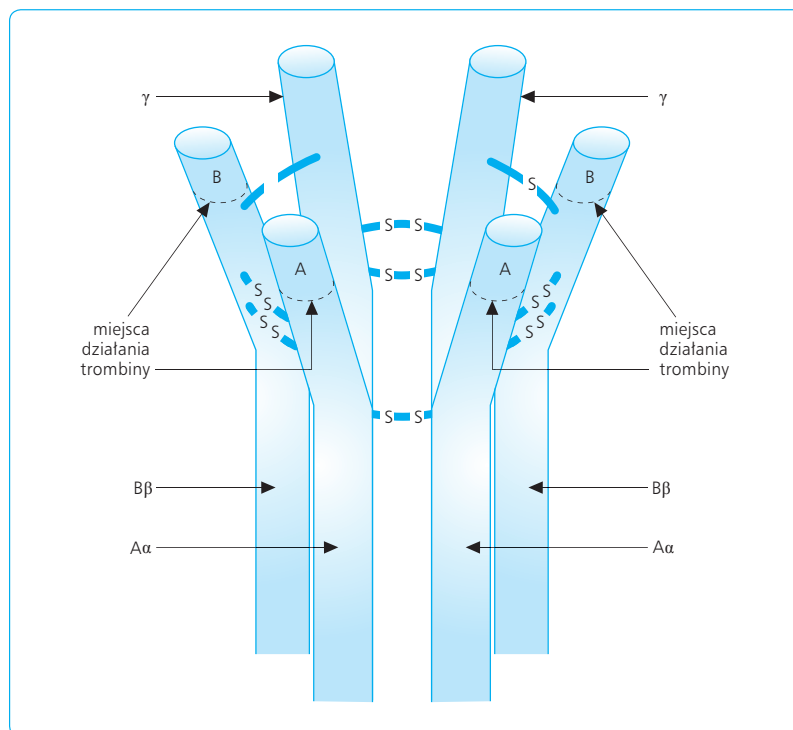
Białkowe czynniki krzepliwe osocza są wytwarzane przez wątrobę. Czynniki I, II, V, VII, VIII, IX, X, a prawdopodobnie również XI i XII powstają w rybosomach hepatocytów. Powstawanie niektórych z nich, np. czynnika II, VII, IX i X, wymaga witaminy K. Pod wpływem pochodnych kumarynowych, działających jako antywitamina K, następuje spadek stężenia czynników II, VII, IX i X w osoczu krwi. Prawdopodobnie czynniki I i VIII powstają także w układzie siateczkowym wątroby, śledziony i innych miejsc w ustroju (tab. 3.3).

Czynnik I, fibrynogen, ma masę cząsteczkową ok. 430 kDa. Prawidłowe stężenie fibrynogenu we krwi wynosi 300–500 mg%. Krytyczne stężenie, poniżej które-

go może dojść do krwawień, to 30–50 mg%. Większość fibrynogenu powstaje w wątrobie, a dziennie znika ok. 15% jego zawartości w osoczu. Fibrynogen jest dimerem, którego każda podjednostka składa się z trzech łańcuchów polipeptydowych, połączonych z sobą licznymi mostkami dwusiarczkowymi, tworzącymi „węzeł” dwusiarczkowy przy ich wolnym końcu. N-końcowe odcinki łańcuchów pełnią ważną rolę w tworzeniu włókniaka. Zamianę fibrynogenu we włókniak powoduje trombina, enzym proteolityczny, który trawi wiązania pomiędzy arginina a glicyną łańcuchów polipeptydowych fibrynogenu. W procesie tym z każdej cząsteczki fibrynogenu uwalniane są dwa małe peptydy, A i B, które zostają przekształcone w monomery, wykazujące automatyczną zdolność do polimeryzacji z innymi monomerami włókniaka (ryc. 3.73). Powstające polimery włókniaka są raczej nietrwałe, a ich stabilizacja polega na wytworzeniu nowych wiązań peptydowych pomiędzy nimi pod wpływem enzymu tzw. stabilizatora włókniaka (czynnik XIII). Enzym ten, będący aminotransferazą, tworzy wiązania glutamylu-lizynowe pomiędzy monomerami włókniaka, stabilizując jego strukturę. U osób z wrodzonym niedoborem stabilizatora włókniaka może

Czynnik	Masa cząsteczkowa (kDa)	Synonim	Synonim angielski
I	430	fibrynogen	<i>fibrinogen</i>
II	72	protrombina	<i>prothrombin</i>
III		tromboplastyna tkankowa	<i>thromboplastin</i>
IV		wapń	<i>calcium (ions)</i>
V	330	proakceleryna	<i>proaccelerin</i>
		ac-globulina	<i>ac-globulin</i>
		czynnik chwiejny	<i>labile factor</i>
VI		akceleryna (aktywny czynnik V)	<i>accelerin</i>
VII	50	prokonwertyna	<i>proconvertin</i>
VIII	330	globulina przeciwhemofilowa AHG	<i>antihemophylic globulin</i>
		czynnik przeciwhemofilowy AHF	<i>antihemophilic factor</i>
		czynnik przeciwhemofilowy A	<i>antihemophylic factor A</i>
IX	56	czynnik Christmаса	<i>Christmas factor</i>
		PTC	<i>plasma thromboplastic component</i>
		czynnik przeciwhemofilowy B	<i>antihemophilic factor B</i>
X	56	czynnik Stuarta-Prowera	<i>Stuart-Prower factor</i>
XI	160	czynnik Rosenthala	<i>Rosenthal factor</i>
		PTA	<i>plasma thromboplastin antecedent</i>
		czynnik przeciwhemofilowy C	<i>antihemophylic factor C</i>
XII	80	czynnik Hagemana	<i>Hageman factor</i>
		czynnik kontaktowy	<i>glass factor</i>
XIII	320	czynnik stabilizujący skrzep FSF	<i>fibrin stabilizing factor</i>
		czynnik LL	<i>Laki-Lorand factor</i>
		fibrynaza	<i>fibrinase</i>

Tabela 3.3 Czynniki krzepnięcia krwi.



Ryc. 3.73 Struktura łańcuchów białkowych cząsteczki fibrynogenu i miejsce działania trombiny.

wystąpić upośledzenie hemostazy i gojenia ran. Prekursor aminotransferazy jest aktywowany przez trombinę w obecności jonów Ca^{2+} (zob. ryc. 3.73).

Fibrynogen bierze udział w wielu reakcjach krzepnięcia, zwłaszcza po przejściu we włóknik. Wpływa na przemiany morfologiczne i czynnościowe płytek, nadaje właściwości skrzepowi krwi, uczestniczy w kurczliwości skrzepu i jego rozpuszczaniu, a także odgrywa rolę w procesach odpornościowych i gojeniu się ran. W warunkach prawidłowych fibrynogen nie przechodzi z naczyń do płynu śródmiąższowego, ale w stanach zapalnych może przenikać przez uszkodzoną ścianę kapilar i warunkować krzepnięcie płynu śródmiąższowego, zapobiegając rozprzestrzenianiu się procesu zapalnego. Nieznaczna ilość fibrynogenu znajduje się prawidłowo w limfie, powodując jej krzepnięcie po dostaniu się na zewnątrz organizmu.

Czynnik II, protrombina, ma masę cząsteczkową 72 kDa. Przy rozdziale elektroforetycznym znajduje się w alfa₂-globulinie. Oprócz komponentu białkowego zawiera węglowodany. Dlatego protrombina, a także powstająca z niej trombina są glikoproteinami. Stężenie protrombiny w osoczu wynosi 10–15 mg%. Powstaje ona ustawnie w hepatocytach i jest związkiem nietrwałym, łatwo rozpadającym się do mniejszych cząsteczek, z których jedną jest trombina, o masie cząsteczkowej ok. 33 kDa. Dzielne zużycie protrombiny wynosi 80% jej zawartości. Gdy ustanie wytwarzanie protrombiny w wątrobie, jej stężenie we krwi opada poniżej minimalnej wartości niezbędnej do zabezpieczenia prawidłowej krzepliwości krwi. Protrombina, przekształcając się w trombinę (czynnik IIa), odgrywa główną rolę w procesie krzepnięcia. Oznaczenie jed-

nostopniowego czasu protrombiny (próba Quicka) stanowi podstawową próbę układu krzepnięcia krwi, w której bada się, wspólne dla układów zewnątrz- i wewnątrzpochodnych, czynniki krzepnięcia, takie jak fibrynogen oraz czynniki V, VII i X. W próbie tej miesza się odwapnione osocze z jonami Ca^{2+} i substancjami tromboplastycznymi (wyciąg z tkanki mózgowej). Czas, jaki upływa od chwili zmieszania tych trzech składników (w odpowiedniej kolejności i proporcjach) do powstania skrzepu, jest miarą zawartości protrombiny. Próbę tę wykonuje się w warunkach klinicznych w celu oznaczenia skuteczności leczenia środkami przeciwkrzepliwymi, np. dikumarolem.

Trombina powstaje z protrombiny pod wpływem aktywatora protrombiny w obecności jonów Ca^{2+} . Prędkość zamiany protrombiny w trombinę jest proporcjonalna do ilości aktywatora protrombiny, a ten z kolei tworzy się z aktywnego czynnika X, czynnika V i fosfolipidu (płytkowego lub tkankowego), w ilościach proporcjonalnych do stopnia i rozległości uszkodzenia naczynia krwionośnego. Poza opisaną poprzednio ograniczoną proteolizą fibrynogenu, trombina aktywuje także inne czynniki krzepnięcia (V, VIII, XIII) oraz bierze udział w przemianach płytek krwi, zwłaszcza w ich nieodwracalnej agregacji.

Czynnik IV, jony Ca^{2+} , współdziałają z enzymami krzepnięcia i są niezbędne do pobudzenia wszystkich reakcji krzepnięcia (z wyjątkiem dwóch pierwszych etapów) w układzie wewnątrzpochodnym. Działanie to nie jest swoiste – wapń mogą tu zastąpić dwuwartościowe jony np. strontu, magnezu czy baru. Wapń wpływa na przemiany hemostatyczne płytek, jest niezbędny do powstawania tromboplastyny krwi i trombiny, stanowi

akcelerator przemiany fibrynogenu we włóknik i oddziałuje na stan naczyń krwionośnych. Stężenie jonów Ca^{2+} w żywym organizmie nigdy nie spada poniżej poziomu niezbędnego do utrzymania prawidłowej krzepliwości krwi. Można jednak trwale zapobiec krzepnięciu krwi *in vitro* przez dodanie substancji wiążących jony Ca^{2+} (np. cytrynianów) lub wytrącających wapń z roztworu (np. szczawianów).

Czynnik VI to akceleryna (aktywny czynnik V).

Czynnik VII, prokonwertyna, ma masę cząsteczkową 50 kDa i należy do beta-globulin. Bierze udział w powstawaniu tromboplastyny tkankowej. Konwertyna (czynnik VIIa), czyli czynna postać czynnika VII, łączy się z czynnikiem tkankowym. Kompleks ten w obecności fosfolipidów tkankowych i jonów Ca^{2+} uaktywnia czynnik X (Xa).

Czynnik VIII (przeciwwkrwawiający A) i czynnik IX (przeciwwkrwawiający B) należą do beta-globulin i biorą udział w powstawaniu tromboplastyny krwi, wpływając na wydajność i szybkość tego procesu.

Czynnik X (czynnik Stuarta-Prowera) i czynnik XI (czynnik Rosenthala) należą do beta- lub gamma-globulin i także biorą udział w powstawaniu tromboplastyny krwi.

Czynnik XII to także beta- lub gamma-globulina, która jest inicjatorem i aktywatorem krzepnięcia krwi w układzie czynników wewnątrzpochoďnych. Od stężenia aktywnego czynnika XII zależy stopień aktywacji czynnika XI i reakcji powstawania tromboplastyny krwi. Czynnik XII bierze też udział w procesach zapalnych, wyzwalając powstawanie różnych czynników, m.in. kinin, które powodują wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych, zwiększenie leukocytozy i podrażnienie receptorów bólowych.

Czynnik XIII, stabilizator włóknika, ma stosunkowo dużą masę cząsteczkową (320 kDa) i należy do alfa₂-globulin. Działa on na włóknik, powodując jego stabilizację.

ciwheparynowe i ułatwia agregację płytek; czynnik 5, wewnątrzpłytkowy, jest identyczny z 5-hydroksytryptaminą, czyli serotoniną, wzmagającą napięcie i skurcz naczyń krwionośnych.

Spośród pięciu wymienionych czynników uwalnianych z płytek podczas ich agregacji najważniejszą rolę w procesie krzepnięcia krwi odgrywa czynnik 3 (fosfolipid). To on, wspólnie z czynnikiem VIII i IXa, aktywuje czynnik X i razem z nim, z udziałem czynnika V, wpływa na wytwarzanie aktywatora protrombiny.

Ostatnio zwrócono uwagę, że udział płytek w procesie krzepnięcia wiąże się z PG i TXA_2 , produktami metabolizmu kwasu arachidonowego (poprzez COX). PG serii E są po części odpowiedzialne za odkształcenie płytek w czasie przejścia w postać czynną. TXA_2 , uwalniany przez płytki, powoduje agregację płytek i skurcz naczyń krwionośnych. Ponadto płytki w zetknięciu ze śródbłonkiem naczyń krwionośnych powodują wytwarzanie PGI_2 , działającej antagonistycznie do TXA_2 , a więc zapobiegającej agregacji płytek i powodującej rozszerzenie naczyń krwionośnych (ryc. 3.70 i 3.74).

Naczynia krwionośne zapewniają niekrzepliwość krwi, zapobiegając agregacji płytek na wewnętrznej powierzchni śródbłonka i wytwarzaniu skrzepu. W ścianie naczyń oraz we wszystkich tkankach znajduje się czynnik tkankowy (czynnik III – tromboplastyna tkankowa). Występuje on w tkankach w postaci nieczynnej i uwalnia się dopiero po ich uszkodzeniu, aby połączyć się z czynnikiem VII i w obecności jonów Ca^{2+} aktywować czynnik X. Ten następnie łączy się z fosfolipidem tkankowym i czynnikiem V, biorąc udział w tworzeniu aktywatora protrombiny – ważnym etapie krzepnięcia, wspólnym dla procesów zewnątrz- i wewnątrzpochoďnych.

3.19.2

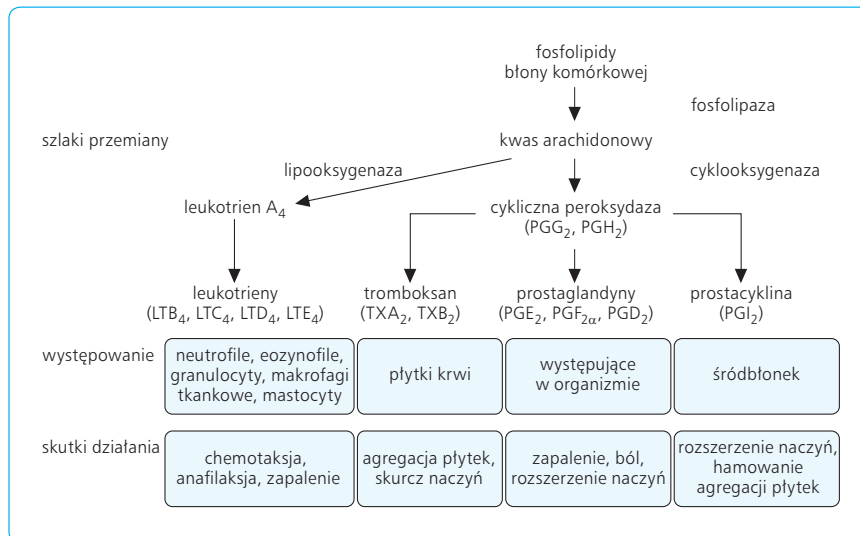
WEWNĄTRZ- I ZEWNĄTRZPOCHODNE PROCESY KRZEPNIĘCIA KRWI

HEMOSTATYCZNE CZYNNIKI PŁYTKOWE I TKANKOWO-NACZYNIOWE

Oprócz rozlicznych czynności hemostatycznych płytki krwi wytwarzają czynniki pobudzające proces krzepnięcia. W otocze płytek znajdują się wszystkie białkowe czynniki krzepliwe (I–XIII), zaadsorbowane na powierzchni otoczki. Wewnątrzpłytkowe czynniki występują w granulomerze lub hialomerze płytek.

Czynniki płytkowe oznacza się liczbami arabskimi (1–5). Czynnik 1, zewnątrzpłytkowy, jest zaadsorbowanym czynnikiem V osocza; czynnik 2, wewnątrzpłytkowy, działa proteolitycznie na fibrynogen, uczulając go na działanie trombiny; czynnik 3, wewnątrzpłytkowy, to fosfolipid biorący udział w powstawaniu aktywatora protrombiny razem z aktywnym czynnikiem X i V osocza; czynnik 4, wewnątrzpłytkowy, ma działanie prze-

Wytworzenie skrzepu jest procesem wieloetapowym, złożonym z wielu kolejno zachodzących reakcji, które potęgują się na każdym z etapów na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego. Cechy charakterystyczne tego ciągu reakcji krzepnięcia są następujące: (1) substrat dla każdego enzymu jest proenzymem, który staje się aktywny w następnej reakcji; (2) cały układ krzepnięcia funkcjonuje na zasadzie wzmocnienia enzymatycznego, a więc niewielka zmiana wyjściowa może spowodować wytworzenie dużych ilości trombiny i włóknika; (3) wzmocnienie może podlegać dodatniemu lub ujemnemu sprzężeniu zwrotnemu; sprzężenie dodatnie polega na zdolności przyspieszania aktywacji czynnika X przez trombinę, a sprzężenie ujemne na neutralizacji trombiny przez fibrynę; (4) na proces krzepnięcia składa się



Ryc. 3.74 Szlaki przemian kwasu arachidonowego na drodze aktywacji enzymów cyklooksygenazy i lipoksygenazy i ich produkty biorące udział w krzepnięciu krwi i w procesie zapalnym.

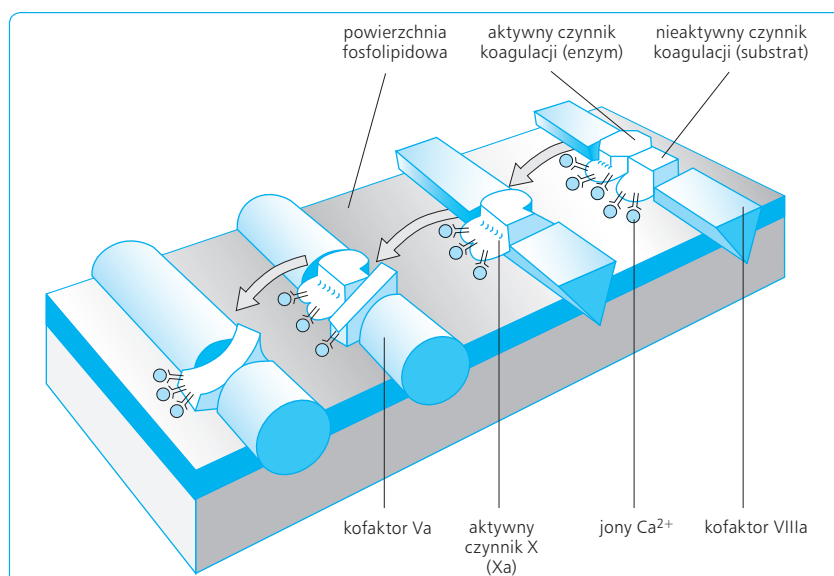
mechanizm zewnątrz- i wewnątrzpochodny. Zewnątrzpochodny proces krzepnięcia rozpoczyna się w chwili zetknięcia krwi z uszkodzonymi przez uraz tkankami i przebiega w trzech zasadniczych etapach:

- Uszkodzone tkanki uwalniają dwa czynniki uruchamiające proces krzepnięcia – czynnik tkankowy (czynnik III), będący enzymem proteolitycznym, i fosfolipidy, złożone głównie z fosfolipidów błony komórkowej.
- Czynnik tkankowy łączy się z czynnikiem VII i ten kompleks, w obecności fosfolipidów tkankowych, działa na czynnik X, zamieniając go w postać czynną (czynnik Xa).
- Czynnik Xa łączy się bezpośrednio z fosfolipidem tkankowym oraz z czynnikiem V, tworząc kompleks zwany aktywatorem protrombiny, identyczny jak w procesie wewnątrzpochodnym. Dalszy ciąg reakcji krzepnięcia jest wspólny w obu procesach krzepnięcia.

Zagadnienia kliniczne

Uszkodzenie ciągłości naczynia uruchamia oba procesy krzepnięcia: najpierw zewnątrz, a potem wewnętrzny. Reakcje procesu zewnętrznego, rozpoczęte przez kontakt czynnika tkankowego i fosfolipidów tkankowych oraz czynnika osocznego VII i jonów Ca^{2+} z czynnikiem X, przebiegają wybuchowo i prowadzą w ciągu ok. 10 s do powstania aktywnego czynnika X, zwanego dawniej trombokinazą lub czynną trombokinazą osocza (ryc. 3.75).

Wolno przebiegający proces wewnątrzpochodny trwa 2–5 min i obejmuje płytki krwi oraz czynniki osoczone. Płytki zapoczątkowują aktywację czynnika XII (czynnik kontaktu). Aktywny czynnik XII aktywuje czynnik osoczkowy XI, który zapoczątkowuje reakcję łańcuchową prowadzącą do uaktywnienia czynnika X. W tej reakcji uczestniczą: aktywny czynnik IX, osoczkowy czynnik VIII, jony Ca^{2+} i fosfolipid płytkowy.



Ryc. 3.75 Czynniki aktywujące proces zewnątrzpochodny krzepnięcia krwi.

W drugiej fazie krzepnięcia krwi następuje wytworzenie trombiny przez rozerwanie pod wpływem aktywatora protrombiny wiązania peptydowego arginina-treonina i uwolnienie fragmentu peptydu przy N-końcu protrombiny. Aktywator działa więc jak enzym proteolityczny (ryc. 3.76).

Utworzenie czynnego enzymu trombiny zapoczątkowuje trzecią fazę, czyli przejście fibrynogenu w długie białe nitki włókniaka – fibrynę. Sieć nitek włókniaka wypełnia się elementami upostaciowionymi krwi i w związku z tym ma czerwone zabarwienie i galaretowatą konsystencję. Po pewnym czasie następuje retrakcja, czyli ściąganie skrzepu i oddzielanie surowicy krwi (ryc. 3.77).

Krew pobrana z organizmu i umieszczona w naczyniu szklanym krzepnie na skutek kontaktu czynnika XII i płytek ze ścianą naczynia, czyli poprzez reakcje procesu wewnątrzpochodnego. Krzepnięciu krwi można zapobiegać przez ok. 100 godz., jeśli pokryje się naczynie warstwą silikonu, wygładzającego jego powierzchnię. W warunkach naturalnych, zwłaszcza przy dużym uszkodzeniu naczynia, dzięki procesom zewnątrzpochodnym krew zaczyna krzepnąć już po 10–15 s. Reakcje układu wewnętrznego uruchomione przez kontakt czynnika XII i płytek z włóknami kolagenowymi uszkodzonej ściany naczyniowej lub rozpoczęte w nienaruszonym naczyniu (np. przy reakcjach antygen-przeciwciała) rozwijają się znacznie wolniej, zwykle po upływie 1–3 min. W obu układach fosfolipidy pochodzenia płytkowego lub tkankowego tworzą odpowiednią „fizyczną” powierzchnię, na której rozpoczynają się i rozwijają reakcje krzepnięcia krwi.

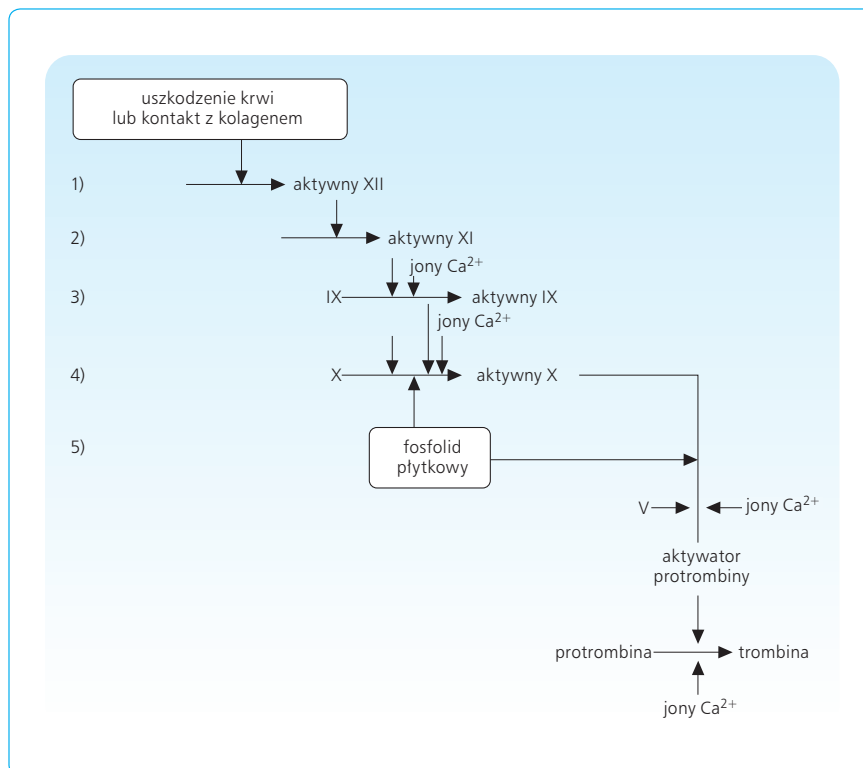
Włóknik powstaje pod wpływem trombiny, która enzymatycznie rozszczepia fibrynogen na fibrynopeptydy, monomery włókniaka, ulegające następnie poli-

meryzacji już bez udziału trombiny. W kolejnej reakcji, zwanej stabilizacyjną, włóknik rozpuszczalny przechodzi we włóknik tzw. nierozpuszczalny. Stabilizatorem włókniaka jest czynnik XIII, uaktywniany w obecności wapnia przez trombinę. Ustalenie skrzepu włókniaka zapewnia skuteczność hemostatyczną i sprawne gojenie się rany (ryc. 3.78).

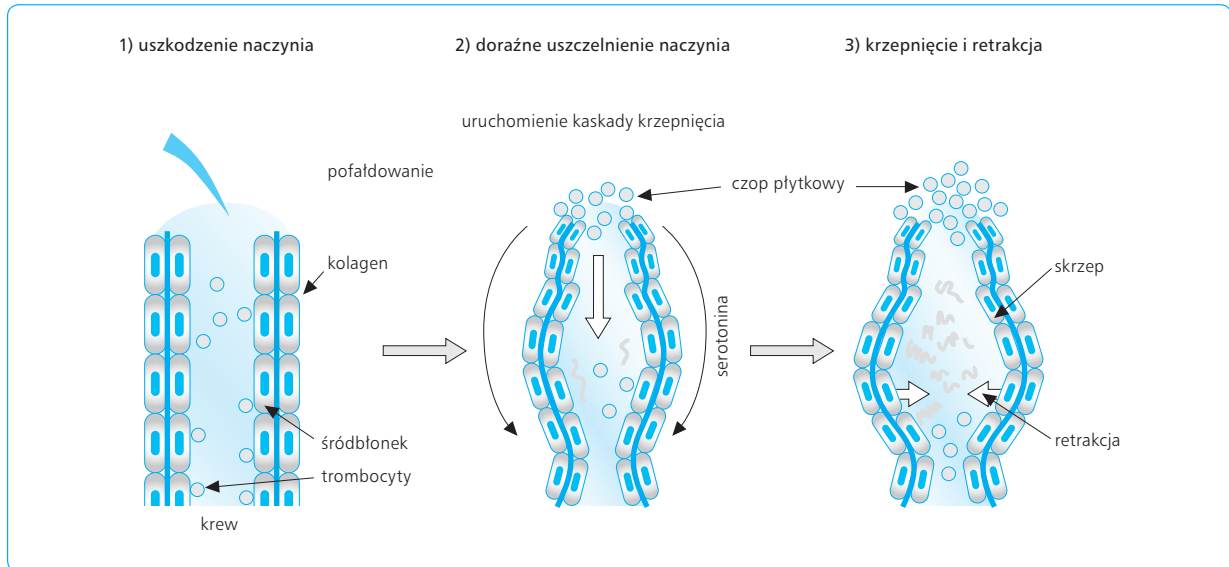
3.19.3

TEORIE KRZEPNIĘCIA KRWI

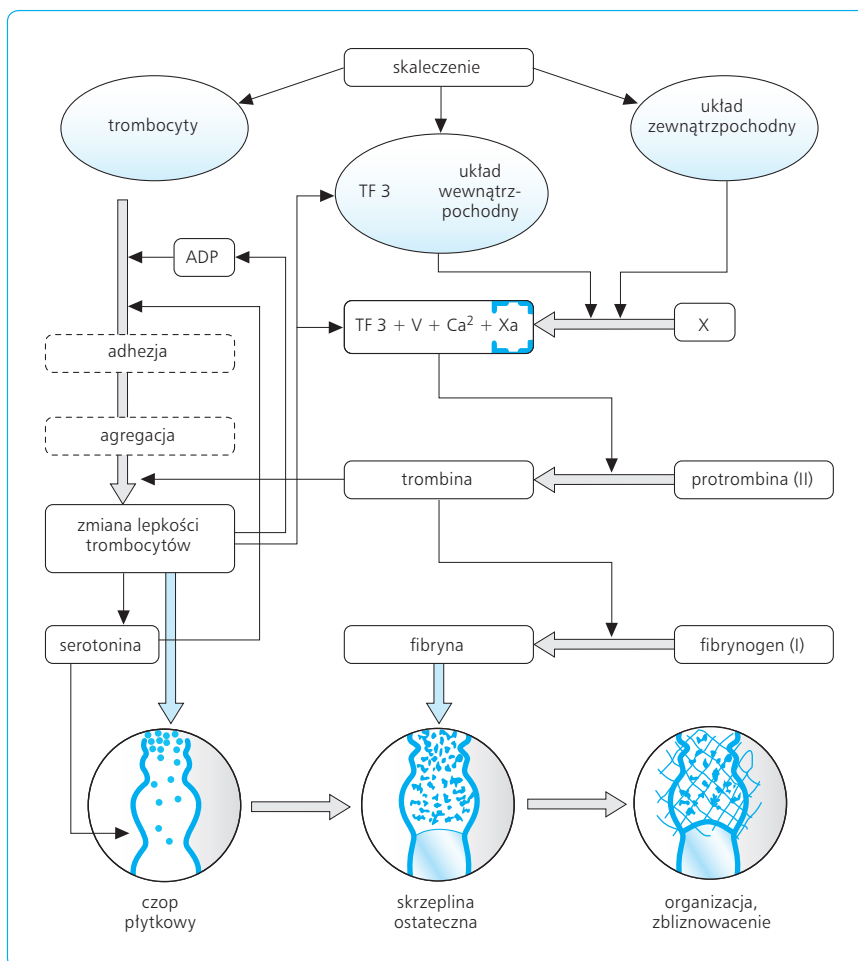
Najbardziej uznaną teorią krzepnięcia jest tzw. teoria kaskadowa lub wodospadowa. Zakłada ona kaskadowy przebieg reakcji, w którym produkty jednej reakcji wywołują następną. Reakcje na poszczególnych etapach enzymatycznej aktywacji czynników układu zewnętrznego i wewnętrznego podlegają odpowiedniemu wzmocnieniu, nadając całemu procesowi przebieg lawinowy. Teoria kaskadowa nie uwzględnia w pełni głównej roli trombiny jako aktywatora wielu reakcji i procesów hemostatycznych. Teoria czynników pochodnych (teoria Seegersa) podkreśla rolę protrombiny jako substancji macierzystej dla innych aktywatorów i dla samej trombiny. Zgodnie z tą teorią różne aktywatory wywodząby się z jednego prekursora, czyli protrombiny.



Ryc. 3.76 Reakcje procesu wewnątrzpochodnego krzepnięcia krwi w uszkodzonym naczyniu.



Ryc. 3.77 Krzepnięcie krwi i retrakcja skrzepu powstałego po uszkodzeniu naczynia krwionośnego.



Ryc. 3.78 Współdziałanie płytek krwi, trombiny i fibryny w reakcji formowania skrzepu i powstawania blizny po pierwotnym naruszeniu ciągłości naczynia.

3.19.4

CZYNNIKI ZAPOBIEGAJĄCE KRZEPNIĘCIU KRWI W PRAWIDŁOWYM UKŁADZIE NACZYNIOWYM

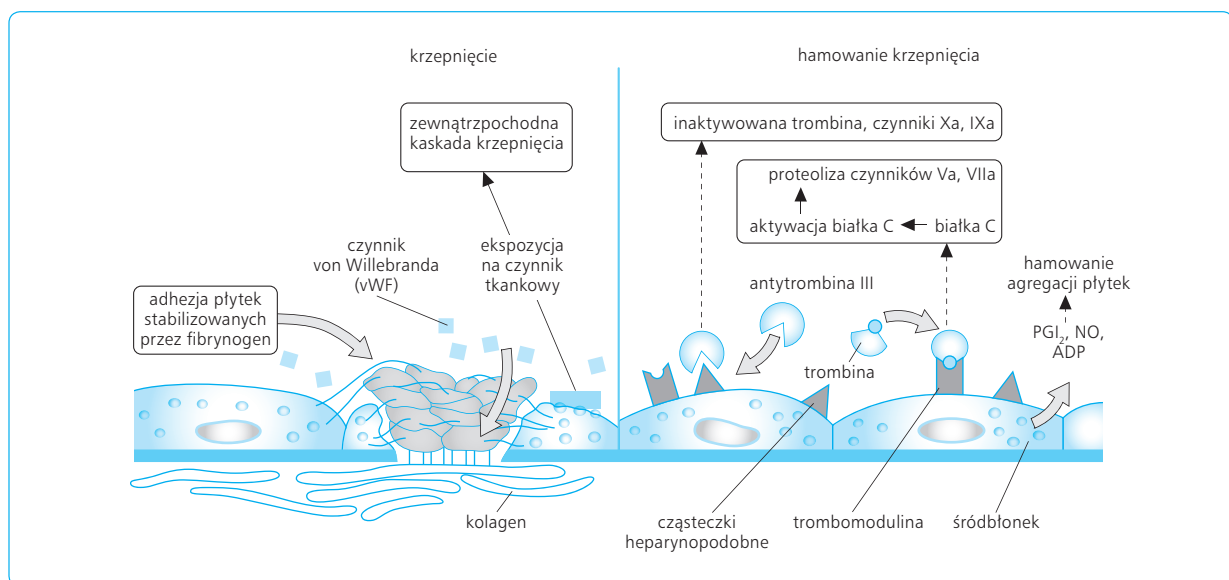
W warunkach prawidłowych krew w naczyniach krwionośnych nie krzepnie z powodu działania czynników zapobiegających krzepnięciu i dzięki rozpuszczaniu powstającego włókniaka w wyniku fibrynolizy. Najważniejszymi czynnikami zapobiegającymi krzepnięciu są: (1) gładkość powierzchni śródbłonna naczyniowego, uniemożliwiająca aktywację układu wewnątrzpochodnego; (2) jednodrobinowa warstwa białkowa zaadsorbowana na powierzchni śródbłonna i odpychająca, dzięki ładunkom ujemnym, białkowe czynniki osoczowe krzepnięcia krwi oraz płytki. Po uszkodzeniu śródbłonna, gdy znika jego gładkość i elektryczność jego powierzchni, dochodzi do aktywacji płytkowego czynnika 3 (TF 3) i, dalej, całego układu krzepnięcia krwi.

Do naturalnych substancji przeciwkrzepliwych należy zaliczyć antytrombiny i heparynę. Opisano łącznie sześć różnych efektów antytrombinowych, z których ważniejszymi wydają się efekt antytrombinowy I, dzięki któremu wytworzona trombina ulega adsorpcji na nitkach włókniaka, i efekt antytrombinowy III, białka o funkcji kofaktora osoczowego, niezbędnego do działania przeciwkrzepliwego heparyny. W ten sposób w czasie powstawania skrzepu 80–90% trombiny ulega adsorpcji na fibrynie i inaktywacji, co zapobiega rozprzestrzenianiu się skrzepu w naczyniu. Pozosta-

ła trombina dostająca się do krwi zostaje tu związana z antytrombiną (ryc. 3.79).

Heparyna jest mukopolisacharydem wytwarzanym przez wiele różnych komórek, zwłaszcza przez komórki tuczne (umiejscowione głównie w tkance łącznej okołonaczyniowej) i bazofile krwi. Spichrzają one heparynę w swych ziarnistościach i uwalniają ją w małych ilościach do krwi. Szczególnie duża liczba komórek heparynotwórczych występuje wokół naczyń włosowatych płuc i zatok wątroby, co prawdopodobnie wiąże się ze zwolnieniem prądu krwi w tych naczyniach i możliwością powstawania skrzepów, którym skutecznie może zapobiegać uwalniana heparyna. Stężenie heparyny we krwi wynosi zaledwie 10 mg%, a więc jest 10–100 razy mniejsze niż stężenie tego środka stosowane w leczeniu przeciwkrzepliwym. Wystarcza to jednak, aby zapobiegać krzepnięciu krwi w prawidłowym układzie krążenia. Heparyna jest rozkładana przez heparynazę, występującą głównie w wątrobie i nerkach. Tworzy kompleksowe połączenia z niektórymi białkami zasadowymi, zwłaszcza z protaminami (salmina, klupeina), których używa się do jej neutralizacji *in vivo*.

Mechanizm działania heparyny polega na łączeniu się z osoczowym kofaktorem przeciwtrombinowym w kompleks antytrombina- heparyna, który hamuje działanie trombiny na fibrynogen, utrudniając jego przejście w fibrynę. Ponadto heparyna w kompleksie z antytrombiną reaguje z innymi aktywnymi czynnikami osoczowymi (IX, X, XI, XII), hamując całą kaskadę procesu wewnątrzpochodnego i zapobiegając tworzeniu aktywatora protrombiny. Zwiększa ona także adsorpcję trombiny na nitkach włókniaka, przez co przyczynia się do jej usuwania z ustroju.



Ryc. 3.79 Aktywacja procesu krzepnięcia krwi i hamowanie krzepnięcia krwi przez inaktywację trombiny, prostacyklinę (PGI₂), tlenek azotu (NO) i ADP.

3.19.5

FIBRYNOLIZA

Fibrynolizę można traktować jako czwartą fazę hemostazy. Jest to mechanizm fizjologiczny, który nie tylko prowadzi do rozpuszczenia i likwidacji skrzepów włókniaka powstających w związku z uszkodzeniem naczyń, ale także uczestniczy w wielu innych procesach, takich jak krwawienie miesiączkowe i porodowe, stany zapalne, proces nowotworowy itd. Włókniak powstający we krwi zostaje rozpuszczony, a włókniak w tkankach podlega albo rozpuszczeniu, albo fagocytozie przez makrofagi i jest zastępowany przez tkankę łączną.

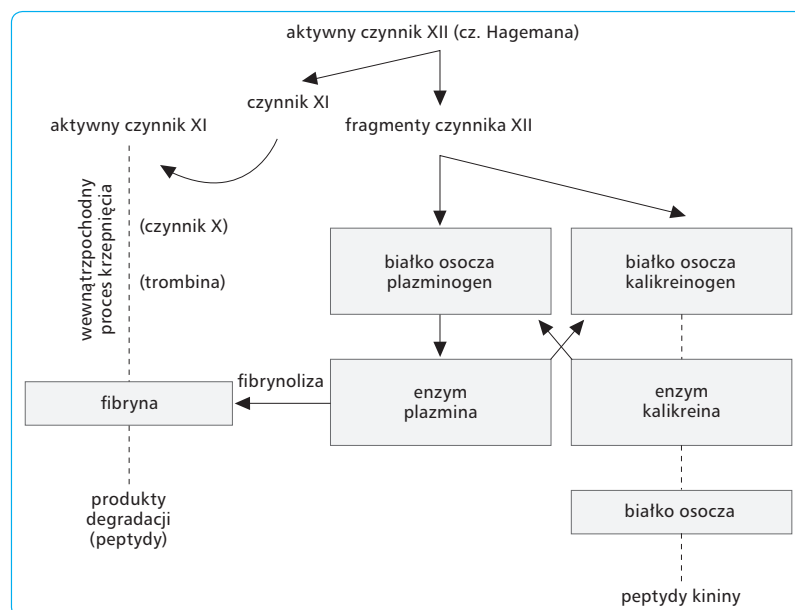
Istotą fibrynolizy jest stopniowy proteolityczny rozkład fibryny i fibrynogenu oraz innych czynników osoczowych, takich jak czynnik V, VIII i XII oraz protrombina. Czynność tę spełnia enzym proteolityczny zwany plazminą, który jako endopeptydaza rozszczepia wiązania peptydowe arginina-lizyna w cząsteczce włókniaka. W osoczu plazmina występuje w postaci nieczynnej, czyli w postaci plazminogenu, który pod-

lega aktywacji pod wpływem fibrynokinazy krwi lub fibrynokinazy tkankowej. Pierwsza z nich powstaje w procesie wewnątrzpochodnym, a druga – w procesie zewnątrzpochodnym fibrynolizy (ryc. 3.80). Procesy te rozpoczynają fragmenty aktywnego czynnika XII, które także aktywują powstawanie różnych kinin, np. kalikreiny i bradykininy, z kininogenów osocza. Sam aktywny czynnik XII rozpoczyna wewnątrzpochodny proces krzepnięcia, natomiast produkty jego trawienia inicjują fibrynolizę.

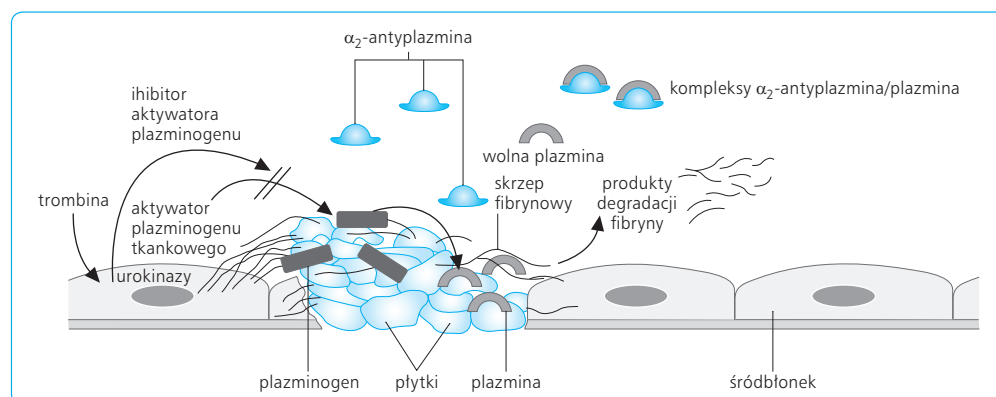
Niektóre leki mają zdolność wybiórczego hamowania fibrynolizy. Najskuteczniejszym z nich jest aprotynina, polipeptyd hamujący także trypsynę i kalikreinę, stosowany w leczeniu ostrego zapalenia trzustki.

Jak wspomniano powyżej, zamiana nieaktywnego plazminogenu w postać aktywną, czyli plazminę, wymaga obecności aktywatora plazminogenu – fibrynokinazy. Znajduje się ona w dużych ilościach w tkankach (np. w macicy, jajowodach, nasieniowodach, ścianie naczyniowej), a w niewielkich stężeniach we krwi oraz w moczu (urokinaza) (ryc. 3.81).

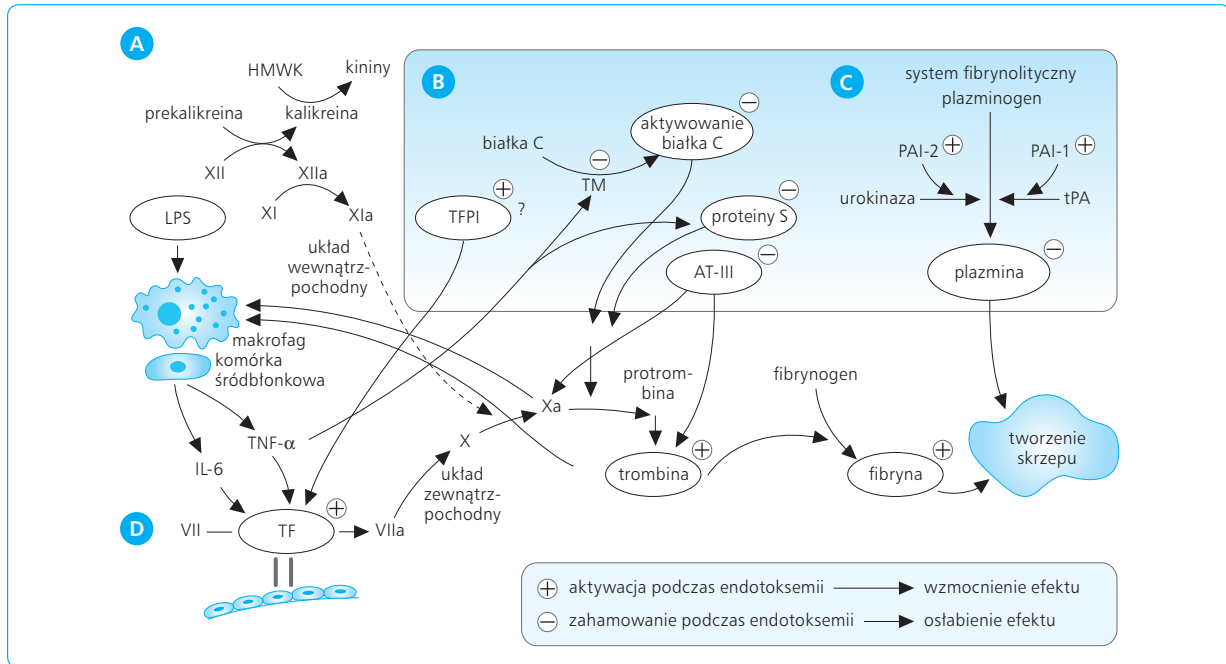
Działanie aktywujące plazminogenu wykazują także inne substancje, np. trypsyna soku trzustkowego,



Ryc. 3.80 Wzajemne zależności między krzepnięciem, fibrynolizą a kinogenezą.



Ryc. 3.81 Aktywacja i hamowanie procesu fibrynolizy.



Ryc. 3.82 Układ krzepnięcia wraz z układem przeciwskrzepliwym i fibrynolizą w stanach prawidłowych i w endotoksemii.

enzymy lizosomalne różnych komórek i białka, tzw. stafylokinaza i streptokinaza, otrzymywane odpowiednio ze stafylokoków i streptokoków, oraz prostacyklina (PGI_2). Te ostatnie znalazły zastosowanie w leczeniu stanów zakrzepowych, szczególnie zawałów serca.

Aktywność fibrynolityczna krwi, wykrywana w śladowych ilościach u ludzi zdrowych w spoczynku, wyraźnie wzrasta po wysiłku fizycznym, po wstrzyknięciu adrenaliny i w stanach pobudzenia emocjonalnego. W stanach patologicznych wzrasta ona po przetoczeniu niezgodnej grupowo krwi, a także po operacjach w obrębie serca lub płuc i po operacjach ginekologicznych, a hamowana jest podczas endotoksemii (ryc. 3.82).

3.19.6

ZABURZENIA HEMOSTAZY I ANTYKOAGULANTY

Zagadnienia kliniczne

W stanach patologicznych proces krzepnięcia krwi może ulec upośledzeniu (co prowadzi do rozwoju skazy krwotocznej) albo wzmożeniu (co powoduje powstawanie skrzepów wewnątrz naczyń krwionośnych).

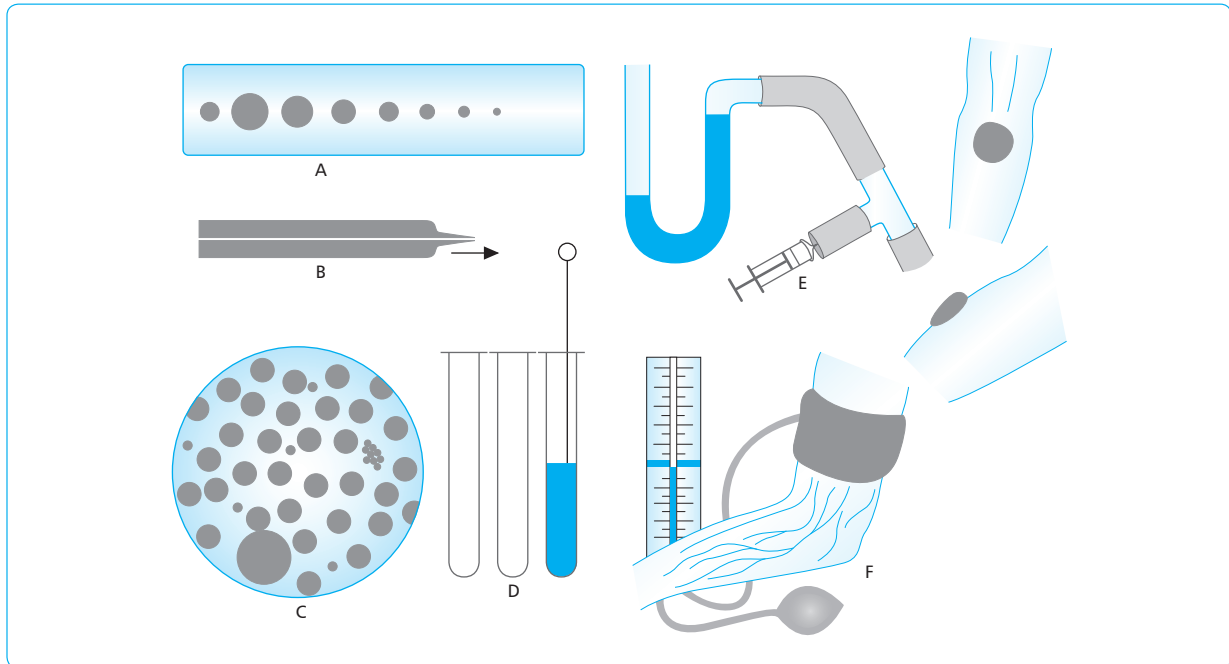
Skaza krwotoczna może być wynikiem zmniejszenia liczby płytek krwi. Stan taki upośledza retrakcję skrzepu i obkurcza-

nie uszkodzonych naczyń. Cechą skazy, poza zmniejszeniem liczby płytek, jest przedłużony czas krwawienia, dodatni objaw opaskowy oraz opóźniona retrakcja skrzepu. Krwawienia występują, gdy liczba płytek spadnie poniżej $50\,000/\text{mm}^3$.

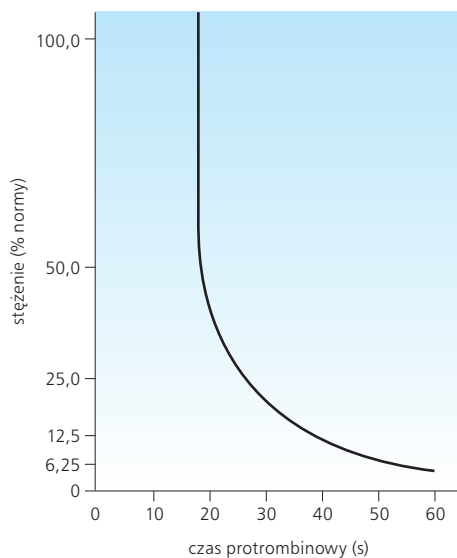
Skaza bywa także skutkiem nieprawidłowej czynności płytek, nawet przy niezmienionej ich liczbie we krwi. Zaburzenia czynności płytek mogą przebiegać ze skazą pochodzenia naczyniowego. W tym ostatnim przypadku skaza może wynikać z działania jądów naczyniowych lub z awitaminozy C i B. Obserwuje się wówczas przedłużenie czasu krwawienia i nieprawidłowe sklejanie płytek (ryc. 3.83).

Do skazy krwotocznej może także doprowadzić brak jednego lub kilku czynników krzepnięcia. Najczęściej obserwuje się brak protrombiny, wynikający z upośledzenia wchłaniania witaminy K z jelit lub uszkodzenia wątroby. Rzadkim schorzeniem o podłożu genetycznym jest hemofilia. Częściowy lub całkowity brak czynnika VIII, czyli czynnika przeciwkrwawiczekowego A, wywołuje spontaniczne krwawienia do skóry, stawów, przewodu pokarmowego itd. Gdy stężenie tego czynnika spadnie do 3% poniżej normy, wydłuża się czas krzepnięcia, natomiast gdy przekroczy 30% normy, wyniki prób krzepnięcia krwi są prawidłowe. Hemofilia może także powstać na tle genetycznym z braku czynnika IX, czyli czynnika przeciwkrwawiczekowego B. Zaburzenia krzepnięcia bywają także wynikiem braku innych czynników, takich jak fibrynogen, protrombina i in. (ryc. 3.84).

Powstawanie zakrzepów wewnątrznaczyniowych jest zwykle spowodowane nierównością śródbłonna, która może wynikać z procesu miażdżycowego, urazu i zwolnionego przepływu krwi. Zakrzepy rozwijają się często u chorych unieruchomionych po zabiegach operacyjnych, zwłaszcza brzusznych i ginekologicznych, z żylakowatości itd. Zakrzepy przyścienne mogą odrywać się z żył układowych i wędrować



Ryc. 3.83 Podstawowe metody oceny układu krzepnięcia krwi: A) czas doświadczalnego krwawienia; B) czas krzepnięcia krwi oznaczana wg metody Vierordta; C) liczenie płytek krwi; D) czas krzepnięcia osocza protrombinowego; E) ocena sprawności i wytrzymałości naczyń kapilarnych za pomocą podciśnieniowej bańki Hechta; F) objaw opaskowy Rumpel-Leeda.



Ryc. 3.84 Oznaczanie stężenia protrombiny poprzez pomiar czasu krzepnięcia osocza protrombinowego metodą Quicke'a.

prądem krwi, tworząc zatory w naczyniach tętniczych płuc. Zakrzepy z lewej połowy serca i tętnic układowych mogą tworzyć zatory w mózgu, wątrobie lub nerkach. Wędrujący skrzep może zatkać pień tętnicy płucnej lub jej rozgałęzienia albo też tętnice mózgowe czy kończynowe. Zakrzep w na-

czyniach wieńcowych może doprowadzić do zawału mięśnia sercowego.

W leczeniu stanów zakrzepowo-zatorowych stosuje się, oprócz wspomnianej heparyny, także pochodne kumarynowe, które współzawodniczą z witaminą K o miejsce reaktywne w procesie syntezy czynnika II, VII, IX i X w hepatocytach. Działanie antykoagulantów pojawia się dopiero po 12–24 godz. i utrzymuje przez 2–3 dni od przerwania ich stosowania. Antykoagulanty różnią się siłą działania oraz czasem potrzebnym do zmniejszenia krzepliwości krwi i powrotu krzepnięcia krwi do normy. Krzepnięcie krwi *in vitro* można zahamować na pewien okres, przetrzymując krew w naczyniach parafinowych lub silikonowych – zapobiega to aktywacji czynnika XII. Zahamowanie krzepnięcia krwi można uzyskać przez jej zmieszanie z heparyną, stosowaną np. przy bezpośrednim przetaczaniu krwi od dawcy do biorcy. W celu konserwowania krwi stosuje się 0,1% roztwór cytrynianu sodu, potasu lub amonu; wiążą one wapń i zapobiegają krzepnięciu.

3.20

LIMFA I UKŁAD LIMFATYCZNY

Układ limfatyczny stanowi drogę transportu części płynu śródmiąższowego (tkankowego) do układu krążenia. Wraz z limfą napływają do układu krążenia także

białka, limfocyty i inne elementy morfotyczne pochodzące z tkanek. Główną funkcją układu limfatycznego jest usuwanie białka z płynu śródmiąższowego, dokąd dostaje się ono w niewielkiej ilości z krwi poprzez ściany kapilar i gdzie ulega zagęszczeniu, w miarę reabsorpcji płynu śródmiąższowego, przy końcowym odcinku włosniczek. Nagromadzenie białka w tkankach wzmacnia ciśnienie onkotyczne płynu śródmiąższowego, zmniejszając zwrotną resorpcję tego płynu do łożyska naczyniowego i zwiększając jego ilość oraz ciśnienie hydrostatyczne. Powoduje to wzrost odpływu limfy z tkanek do naczyń limfatycznych, a stąd do układu krążenia. Układ limfatyczny stanowi jedyną drogę powrotu białek osocza z płynu śródmiąższowego tkanek do układu krążenia. Całkowita ilość białka w płynie śródmiąższowym tkanek jest równa ilości białka we krwi, ale ponieważ płyn ten ma ponad czterokrotnie większą objętość (13 l) niż osocze (3 l), stężenie białka jest w nim odpowiednio mniejsze (ok. 1,8 g%). Białka płynu śródmiąższowego tkanek należą głównie do albumin. Ich stężenie w pobliżu tętniczego odcinka naczyń włosowatych, gdzie osocze zostaje przefiltrowane do tkanek, wynosi zaledwie ok. 0,3 g%, zaś w pobliżu odcinka żylnego, gdzie wchłania się ok. 90% przefiltrowanego płynu, wzrasta ono do ok. 3,7 g%. W większych naczyniach chłonnych limfa zawiera zmienną ilość białka, przy czym największe stężenie, bo aż 6 g%, wykazuje limfa odpływająca z wątroby i jelit, a więc narządów o największej w organizmie syntezie białka. Limfa w przewodzie piersiowym stanowi mieszaninę limfy pochodzącej z różnych narządów, o stężeniu białka wynoszącym przeciętnie ok. 4 g%.

Układ limfatyczny to również główna droga transportu wchłanianych w przewodzie pokarmowym tłuszczów. Po posiłku tłuszczowym stężenie tłuszczu w limfie przewodu piersiowego wzrasta do 2 g%, co nadaje jej kremowe zabarwienie, związane z obecnością dużych cząstek chylomikronów.

Wysunięto dotychczas kilka teorii tłumaczących powstawanie limfy. Teoria filtracyjna Ludwiga przypisuje główną rolę filtracji płynów przez ścianę naczyń włosowatych. Heidenhain rozwinął teorię wydzielniczą, według której śródbłonek kapilar bierze czynny udział w przesączaniu płynu osocza do tkanek, o czym świadczy różnica zawartości białka w osoczu i limfie. Najbardziej uznana jest obecnie teoria Starlinga, według której tworzenie limfy zależy od trzech czynników: (1) ciśnienia hydrostatycznego po obu stronach kapilar; (2) ciśnienia onkotycznego osocza i płynu śródmiąższowego; (3) fizjologicznego stanu śródbłonek kapilar, przez który odbywa się filtracja.

Do czynników wpływających na przepływ limfy należy zaliczyć: (1) czynniki wzmagające ciśnienie płynu śródmiąższowego, (2) działanie pompy limfatycznej, (3) działanie substancji zwanych limfagogami. Wzrost ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach włosowatych, wzrost przepuszczalności śródbłonek naczyń włosowatych, zmniejszenie ciśnienia onkotycznego białek osocza i wzrost ciśnienia onkotycznego białek płynu

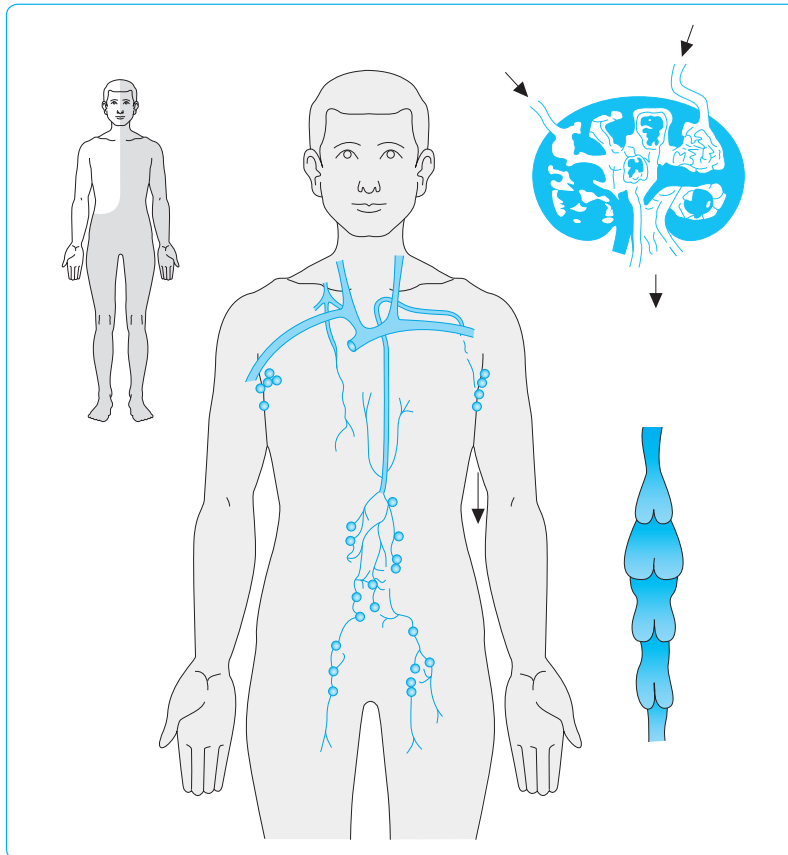
tkankowego to główne czynniki wzmagające ciśnienie płynu tkankowego i przepływ limfy.

Dzięki zastawkom w naczyniach limfatycznych, otwierającym się jednokierunkowo (centralnie), wszelki ucisk na tkanki, praca mięśniowa, zmiana położenia narządów względem siebie – powodują chwilowe zwiększenie ciśnienia płynu tkankowego i przesunięcie limfy w kierunku układu krążenia na zasadzie tzw. pompy limfatycznej. Aktywność fizyczna zwiększa przepływ limfy 4–15-krotnie, zaś bezruch powoduje wyraźne zwolnienie tego przepływu. Ciśnienie płynu tkankowego wykazuje stałe, nieznaczne wahania w różnych częściach tkanek i narządów, ułatwiając przesuwanie się limfy z tkanek do układu chłonnego, a stąd do układu krążenia.

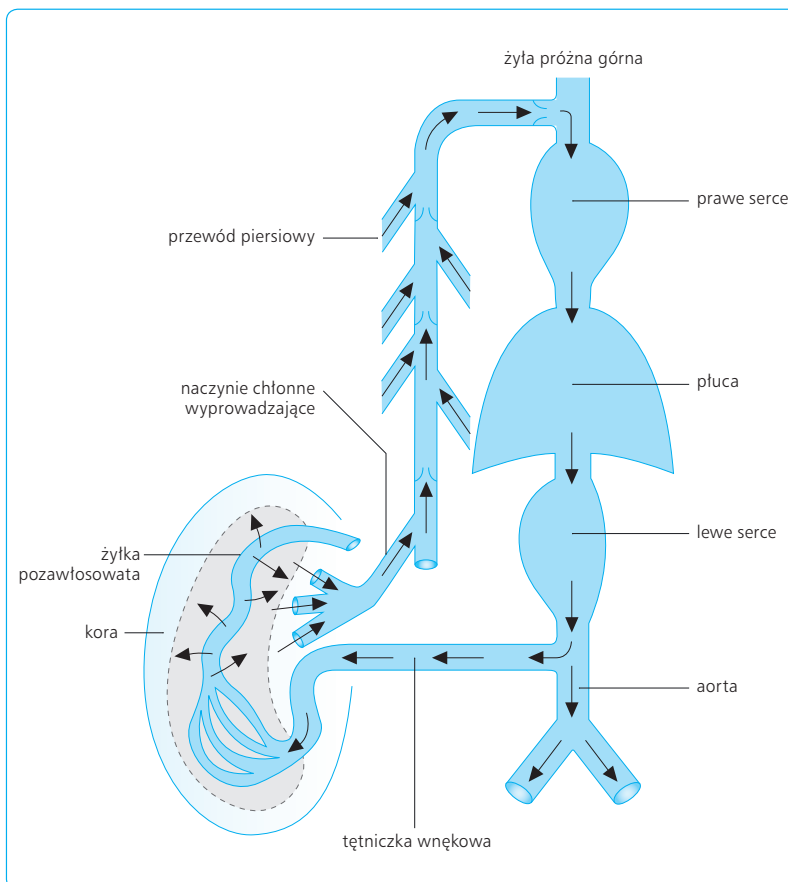
Tworzenie limfy wzmagają różne substancje, zwane limfagogami. Zwiększają one filtrację osocza przez ścianę naczyń włosowatych, co podnosi ciśnienie płynu tkankowego i wzmacnia przepływ limfy. Do takich substancji należy np. roztwór soli fizjologicznej, podawany w większych ilościach dożylnie. Powoduje on wzrost filtracji płynu przez ściany kapilar, zwiększenie ciśnienia płynu tkankowego i wzmoczenie przepływu limfy. Na powstawanie chłonki wpływają czynniki nerwowe i hormonalne, a także niedotlenienie, temperatura i inne czynniki fizyczne.

Układ nerwowy autonomiczny oddziałuje na szerokość łożyska naczyniowego i przepuszczalność kapilar. Pod wpływem pobudzenia układu współczulnego lub katecholamin wytwarzanie limfy się zmniejsza, a pobudzenie układu przywspółczulnego i acetylocholina prowadzą do zwiększenia jej wytwarzania. Histamina, powstająca w miejscu uszkodzonych tkanek, wzmacnia wytwarzanie limfy, gdyż rozszerza naczynia włosowate i zwiększa ich przepuszczalność. Hormony kory nadnerczy, głównie glikokortykoidy, a także insulina, zmniejszają przepuszczalność naczyń włosowatych, hamując wytwarzanie limfy. Niedotlenienie tkanek zwiększa przepuszczalność naczyń włosowatych, wzmagając tworzenie i przepływ limfy. Wzrost temperatury zwiększa przepuszczalność śródbłonek, a co za tym idzie, tworzenie i przepływ limfy. Przestrzenie i naczynia chłonne obecne są we wszystkich tkankach, z wyjątkiem powierzchniowych warstw skóry, tkanki mózgowej i kości, ale i w tych ostatnich znajdują się delikatne kanały tkankowe, które na obwodzie tych narządów zespala się z narządami limfatycznymi. Limfa częściowo odpływa z układu chłonnego wprost do żył okolicy pachwinowej i brzucha. Większość limfy odpływa do krążenia poprzez przewód piersiowy, który doprowadza ją z dolnej części ciała, tj. z kończyn, jamy brzusznej i przewodu pokarmowego, oraz z lewej połowy głowy, szyi i klatki piersiowej. Przewód piersiowy wpada do żyły podobojczykowej lewej. Z prawej połowy głowy, szyi i tułowia limfa odpływa przez prawy przewód limfatyczny, który wpada do żyły podobojczykowej prawej (ryc. 3.85).

Układ limfatyczny rozpoczyna się w tkankach małymi przestrzeniami i włosowatymi naczyniami



Ryc. 3.85 Rozmieszczenie głównych węzłów limfatycznych i krążenie limfy.



Ryc. 3.86 Ogólny schemat krążenia limfatycznego i recyrkulacji limfocytów T i B pomiędzy krążeniem limfatycznym a systemowym.

limfatycznymi, które odprowadzają nadmiar płynu pozakomórkowego (chłonki) wraz z substancjami wielkocząsteczkowymi. W swym dalszym przepływie chłonka dociera do węzłów chłonnych i wzbogaca się w wytwarzane w nich limfocyty. Ponadto limfocyty B i T stale podlegają recyrkulacji z krwi poprzez węzły chłonne, limfę do przewodu piersiowego i z powrotem do krwi. W śledzionie krążą one poprzez miazgę białą do zatok. W związku z tym populacja limfocytów śledziony i węzłów chłonnych zmienia się co kilka godzin. Proces recyrkulacji limfocytów jest istotny, gdyż zapewnia dystrybucję komórek immunologicznie kompletnych w całym organizmie i warunkuje ich odpowiednie rozdysponowanie na zatrzymane w tkankach antygeny (ryc. 3.86).

3.21

OBRZĘKI

Zagadnienia kliniczne

Obrzęk stanowi nagromadzenie w tkankach płynu pozakomórkowego w ilości przekraczającej o co najmniej 10% wartość prawidłową. Do powstania obrzęku może prowadzić każdy czynnik zwiększający ilość płynu tkankowego i jego ciśnienie. Zewnętrznym objawem obrzęku jest utrzymujące się zagłębienie na powierzchni skóry po uciśnięciu jej palcem (obrzęk ciastowaty). Obrzęki mogą powstawać przy: (1) zmniejszeniu ciśnienia onkotycznego białek osocza (np. obrzęki głodowe, w zespole nerczycowym, po oparzeniu); (2) nadmiernym wzroście ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach włosowatych (np. utrudnienie odpływu krwi z żył do serca, rozszerzenie tętniczek i kapilar, obrzęk alergiczny); (3) utrudnieniu odpływu limfy z tkanek i wzroście ciśnienia onkotycznego płynu tkankowego (np. słoniowaczna po przebytej róży, nacieki nowotworowe uciskające naczynia limfatyczne).

W stanach patologicznych obrzęki mają złożoną patogenezę; w zależności od pierwotnej przyczyny wyróżnia się obrzęki nerkowe, sercowe, alergiczne i głodowe.

4

FIZJOLOGIA UKŁADU KRĄŻENIA

Wiesław W. Pawlik, Stanisław J. Konturek

4.1

WSTĘP. UWAGI HISTORYCZNE

Układ krążenia składa się z naczyń krwionośnych, przez które ustawicznie płynie krew dzięki pracy serca, spełniającego rolę podwójnej pompy – tłoczącej krew do zbiorników tętnicznych dużego i małego krążenia oraz nadającej tej krwi odpowiednią prędkość.

Znaczenie układu krążenia dla organizmu uświadomiano sobie od zarania ludzkości. Mogą o tym świadczyć odkryte w jaskini El Pindal w Hiszpanii, a pochodzące z neolitu obrazy przedstawiające mamuta z zaznaczoną okolicą serca, przypuszczalnie celem ataku myśliwych. W Starym Testamencie uznawano serce za „przybytek” duszy i umysłu. Dopiero Galen, lekarz greckiego pochodzenia działający na dworze Marka Aureliusza w Rzymie w latach 130–200 n.e., dowiódł na podstawie doświadczeń na zwierzętach, że serce stanowi miejsce dopływu i odpływu płynu, który naczyniami dalej dostaje się do mózgu (gdzie powstaje „duch zwierzęcy”), do trzewi (gdzie przyswajane są spożywane pokarmy i tworzą się „duchy naturalne”) i do płuc (przez które „duch życiowy” wnika do organizmu). O tym, że ów płyn wypełniający układ sercowo-naczyniowy krąży, wspomina już wcześniej, bo ponad 20 wieków przed Galenem, chiński cesarz Huang Ti – legendarny Żółty Cesarz. W dziele *Nei Ching*, stanowiącym rodzaj kompendium medycznego, pisze on, iż serce wypełnia naczynia krwionośne pulsem i nieustannie krążącą krwią.

Nowożytną fizjologię krążenia zapoczątkowały badania angielskiego lekarza praktyka i anatoma Williama Harveya, który w 1627 r. dostarczył doświadczalnych dowodów na ustawiczne krążenie krwi w układzie sercowo-naczyniowym, którego centralna część, serce, funkcjonuje jako dwie połączone szeregowo pompy pulsujące i wprawiające krew w ciągły ruch. Znaczenie tego ustawicznego krążenia krwi dla organizmu docenił Claude Bernard, gdy w 1850 r. stwierdził, że środowisko wewnętrzne (*milieu interieur*) naszego organizmu, jakim są płyny ustrojowe, utrzymuje stałość

składu, głównie dzięki ustawicznie krążącej krwi, która stale wymienia na poziomie kapilar swoje składniki odżywcze z płynem zewnątrznaczyniowym (tkankowym). Zatem dzięki układowi krążenia zapewniona jest względna stałość środowiska wewnętrznego, pomimo zmiennych warunków środowiska zewnętrznego. Walter Cannon w 1939 r. określił czynniki biorące udział w utrzymaniu stałości środowiska wewnętrznego mianem homeostazy, a mechanizmy odpowiedzialne za jej utrzymanie nazwał homeostatycznymi.

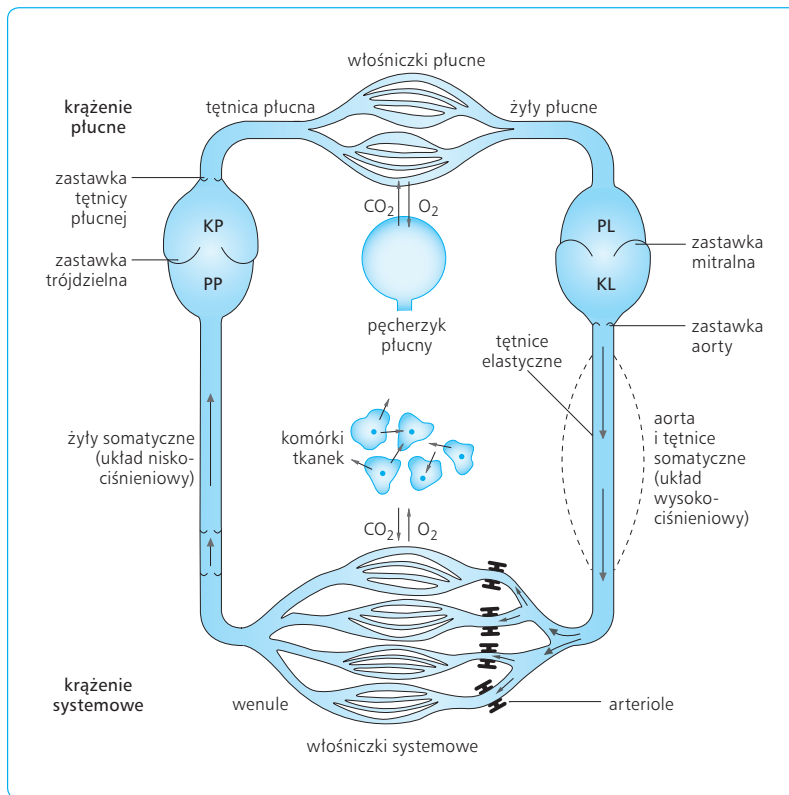
4.2

ZARYS BUDOWY I FUNKCJI UKŁADU KRĄŻENIA

Układ sercowo-naczyniowy obejmuje krążenie duże i małe, rozpoczynające i kończące się w sercu, przedzielonym podłużną przegrodą na dwie czynnościowo odmiennie połowy. Krew tłoczona przez prawą komorę do krążenia małego, zwanego płucnym, przepływa przez płuca i po wysyceniu tlenem w kapilarach płucnych wraca do lewej połowy serca. Stąd jest przepompowywana przez lewą komorę do krążenia dużego, zwanego także układowym, i dopływa nim do wszystkich tkanek i narządów, zaopatrując je w tlen i środki odżywcze. Krew odpływa z komór serca naczyniami tętnicznymi, a dopływa do jego przedsionków naczyniami żylnymi.

Krążenie duże składa się z dwóch układów: tętniczego (wysokociśnieniowego) i żylnego (niskociśnieniowego), połączonych siecią naczyń układowych kapilarnych. Krążenie to rozpoczyna się tętnicą główną, odprowadzającą krew z lewej komory i mającą liczne odgałęzienia, którymi zaopatruje poszczególne tkanki i narządy. Odgałęzienia te dzielą się na coraz mniejsze, z których najmniejsze, zwane tętniczkami (*arteriolae*), różnią się strukturalnie i czynnościowo od tętnic grubszą warstwą mięśniową i przechodzą w gęstą sieć bardzo małych i cienkich naczynek, zwanych naczyniami włosowatymi lub kapilarami. Te ostatnie łączą się ze sobą w coraz większe naczynia nazywane żyłkami (*venulae*), które przechodzą w jeszcze większe – żyły. Krew z górnej części ciała dopływa do prawego serca przez żyłę główną górną, a z dolnej części przez żyłę główną dolną.

Krążenie płucne składa się również z dwóch układów: tętniczego płucnego i żylnego płucnego, połączonych siecią kapilar w obrębie pęcherzyków płucnych. Krążenie to rozpoczyna się w prawej komorze pniem płucnym, który dzieli się na dwie tętnice płucne, zaopatrujące w krew płuca i dzielące się w ich obrębie ostatecznie na gęstą sieć naczyń włosowatych, oplatających pęcherzyki płucne. Naczynia włosowate łączą się w coraz większe naczynia żyłne, uchodzące do lewego



Ryc. 4.1 Schemat układu krążenia krwi przedstawiający szeregowe połączenie prawego i lewego serca oraz krążenia płucnego (małego) i systemowego (dużego) w układzie sercowo-naczyniowym, co oznacza, iż przez każdy odcinek tego układu przepływa taka sama ilość krwi. Zaznaczono również rolę krążącej krwi w gazowej homeostazie ustroju. PP - prawy przedsionek, PL - lewy przedsionek, KP - prawa komora, KL - lewa komora. Strzałki wskazują kierunek przepływu krwi.

przedsionka za pośrednictwem czterech żył płucnych (ryc. 4.1) Krew przepływająca przez żyły dużego krążenia do prawego serca i dalej, tętnicami płucnymi, do płuc ma dużą zawartość CO_2 i małą zawartość O_2 i dopiero w czasie przepływu przez naczynia włosowate pęcherzyków płucnych podlega pełnemu wysyceniu O_2 . Stąd krew płynąca przez żyły płucne, lewe serce i tętnice układowe jest w pełni wysycona O_2 , który na poziomie kapilar zostaje oddany tkankom. W stanach patologicznych, np. przy ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej, krew żylna może dostać się do lewego serca z pominięciem krążenia płucnego, co powoduje gorsze zaopatrzenie tkanek w tlen.

W odróżnieniu od płuc, przez które przepływa cała krew wyrzucana w jednostce czasu przez prawe serce (pojemność minutowa serca), wszystkie inne narządy są zaopatrywane tylko przez określoną część pojemności minutowej lewego serca, która dopływa do nich tętnicami somatycznymi. Jedyne odstępstwo od tej zasady stanowi wątroba, przez którą przepływa krew żylna z przewodu pokarmowego i śledziony, tworząc krążenie wrotne.

Wyłączną siłą tłoczącą krew w układzie sercowo-naczyniowym jest serce. Każda z jego komór z osobna w warunkach spoczynkowych tłoczy ok. 5–6 l krwi/min. Naczynia krwionośne, przez które przepływa krew, odgrywają istotną rolę w utrzymaniu ciągłego przepływu krwi i dystrybucji tego przepływu w krążeniu układowym.

4.3

SERCE

4.3.1

ANATOMIA CZYNNOŚCIOWA. MIĘŚNIE ROBOCZE

Serce jest doskonale umięśnionym narządem, znajdującym się w klatce piersiowej, w worku osierdziowym. Ściany jam serca złożone są głównie z masy włókien mięśniowych, które wprawdzie różnią się znacznie budową i czynnością od mięśni szkieletowych i gładkich, ale mają też niektóre wspólne z nimi właściwości. Mięsień sercowy przedsionków i komór jest przyczepiony do szkieletu włóknistego, który tworzą cztery zespolone ze sobą pierścienie włókniste, otaczające ujścia przedsionkowo-komorowe oraz ujścia aorty i pnia płucnego. Do pierścieni włóknistych przyczepiają się zastawki serca i wielkich pni tętniczych. Zastawki przedsionkowo-komorowe pozwalają na jednokierunkowy przepływ krwi z przedsionków do komór i zapobiegają jej cofaniu się do przedsionków podczas skurczu komór. Od strony komór do zastawek przyczepione są struny ścięgnowe, umocowane na mięśniach brodawkowych, warunkując zamykanie się zastawek w czasie skurczu komór. Za-

stawki tętnicze umocowane na pierścieniach ścięgniętych zamykają się wolnymi brzegami, zapobiegając cofaniu się krwi z aorty i pnia płucnego odpowiednio do komory lewej i prawej w czasie ich rozkurczu.

Zaopatrzenie mięśnia sercowego i innych składowych serca w tlen i środki odżywcze oraz usuwanie końcowych produktów metabolizmu odbywa się za pośrednictwem krążenia wieńcowego.

Jedyną siłą napędową ruchu krwi w dużym i małym krwiobiegu są skurcze mięśnia sercowego, złożonego z wielu ściśle ze sobą zespolonych warstw kardiomiocytów. Otaczają one okrężnie wypełniającą komory serca krew. Dzięki wstawkom łączącym poszczególne miocyty sercowe pobudzenie skurczowe przenosi się z jednej komórki na drugą. Mięsień sercowy stanowi rodzaj syncytium fizjologicznego, a jego skurcz wywiera okrężny ucisk na zawartą w komorach krew i wyciska ją jak zaciśnięta dłoń.

Mięsień sercowy kurczy się wyłącznie skurczem pojedynczym i odpowiada na bodziec generowany przez własne ośrodki tkanki bodźcoprzewodzącej („rozrusznikowej”) zawsze skurczem maksymalnym, zgodnie z zasadą „wszystko albo nic” (prawo Bowditcha). Dzięki układowi bodźcoprzewodzącemu, w obrębie którego znajduje się rozrusznik (*pacemaker*), serce jest automatycznie, samoistnie i rytmicznie pobudzane do skurczu.

Mięsień roboczy komór to miocyty o szerokości ok. 12 μm i długości 200 μm , łączące się z sąsiednimi za pośrednictwem złączy, zwanych wstawkami. W obrębie tych wstawek znajdują się połączenia, do których należą też desmosomy i powięzie przylegania oraz połączenia o charakterze mechanicznym, połączenia szczelinowe. Te ostatnie są połączeniami o charakterze komunikacyjnym, umożliwiającym przepływ prądu jonowego i innych drobnocząsteczkowych substancji. Te niskooporowe połączenia przypominają swoją strukturą synapsy, umożliwiając elektroniczne szerzenie się pobu-

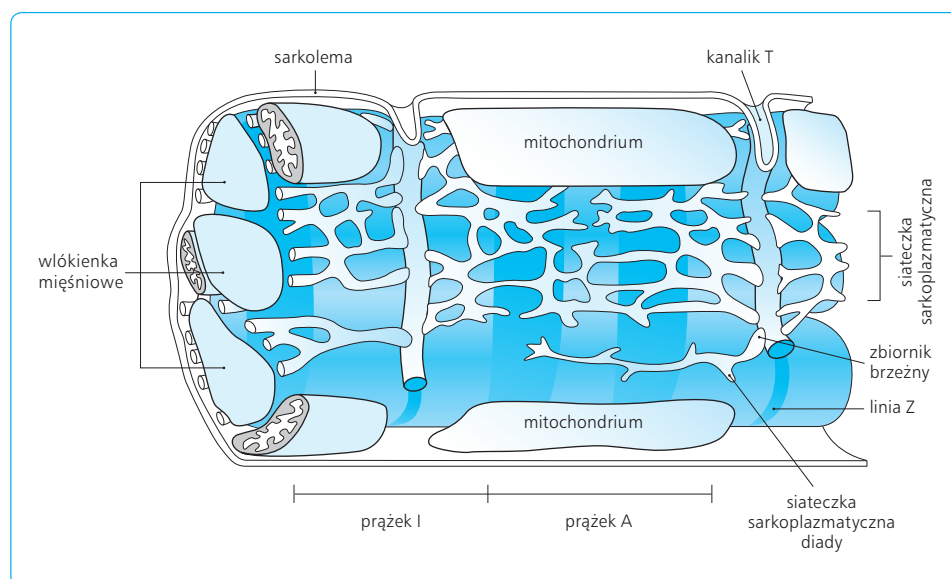
dzenia z jednego kardiomiocytu na sąsiednie w mięśniu sercowym.

Kardiomiocyty wykazują prążkowanie poprzeczne, a ich miofibryle zawierają, podobnie jak mięśnie szkieletowe, miofilamenty aktyny i miozyny. Od mięśni szkieletowych kardiomiocyty różnią się tym, że mają na swych krawędziach wyrostki i rynienkowate zagłębienia, którymi stykają się ze sobą, tworząc połączenia typu palczastego. Główną część miocytów sercowych stanowi aparat kurczliwy, zorganizowany w sarkomery, dzięki którym mięsień sercowy wykazuje, podobnie jak szkieletowy, prążkowanie poprzeczne. Kanały T i siateczka sarkoplazmatyczna są słabiej rozwinięte, a ta ostatnia tworzy niewielkie tylko cysterny brzeżne. Kanały T są szeroko otwarte do sarkoplazmy; na każdą linię Z sarkomerów przypada jeden kanał T, ale przylega do nich tylko pojedyncza cysterna brzeżna; poza tym tworzą one diady, a nie triady, jak w mięśniu szkieletowym (ryc. 4.2).

4.3.2

UKŁAD BODŹCOPRZEWODZĄCY SERCA

Jak wspomniano powyżej, oprócz kardiomiocytów, w sercu znajdują się ośrodki posiadające zdolność do samoistnego generowania potencjałów czynnościowych, które tworzą specjalne komórki, przypominające komórki embrionalne i mające liczne ziarna glikogenu. Są to komórki układu bodźcotwórczego, który jest odpowiedzialny za automatyzm serca. Komórki tego układu leżącego bezpośrednio pod wsierdziem tworzą następujące skupienia: węzeł zatokowo-przedsionkowy, czyli węzeł Keitha-Flacka (SA, *nodus sinoatrialis*), węzeł



Ryc. 4.2 Schemat struktury kardiomiocytu z zaznaczonymi kanałami T, włóknkami mięśniowymi i siateczką sarkoplazmatyczną, kanałiki T są zlokalizowane w pobliżu linii Z.

przedsionkowo-komorowy, czyli węzeł Aschoffa-Tawary (AV, *nodus atrioventricularis*), pęczek przedsionkowo-komorowy, czyli pęczek Paladino-Hisa (PH), dzielący się na dwie odnogi pęczka Hisa, które kończą się włóknami Purkiniego (ryc. 4.3). Przewodzenie impulsów elektrycznych w obrębie węzłów jest bardzo wolne – w obrębie SA i AV jego prędkość wynosi ok. 0,05 m/s, warunkując pewne opóźnienie w przewodzeniu pomiędzy przedsionkami i komorami i tym samym przerwę pomiędzy skurczami przedsionków i komór. Prędkość przewodzenia w pęczku PH i komórkach Purkiniego wynosi ok. 2–4 m/s. Dla porównania, prędkość przewodzenia potencjałów czynnościowych w mięśniu przedsionków osiąga 1 m/s, i w mięśniu komór wynosi również 1 m/s.

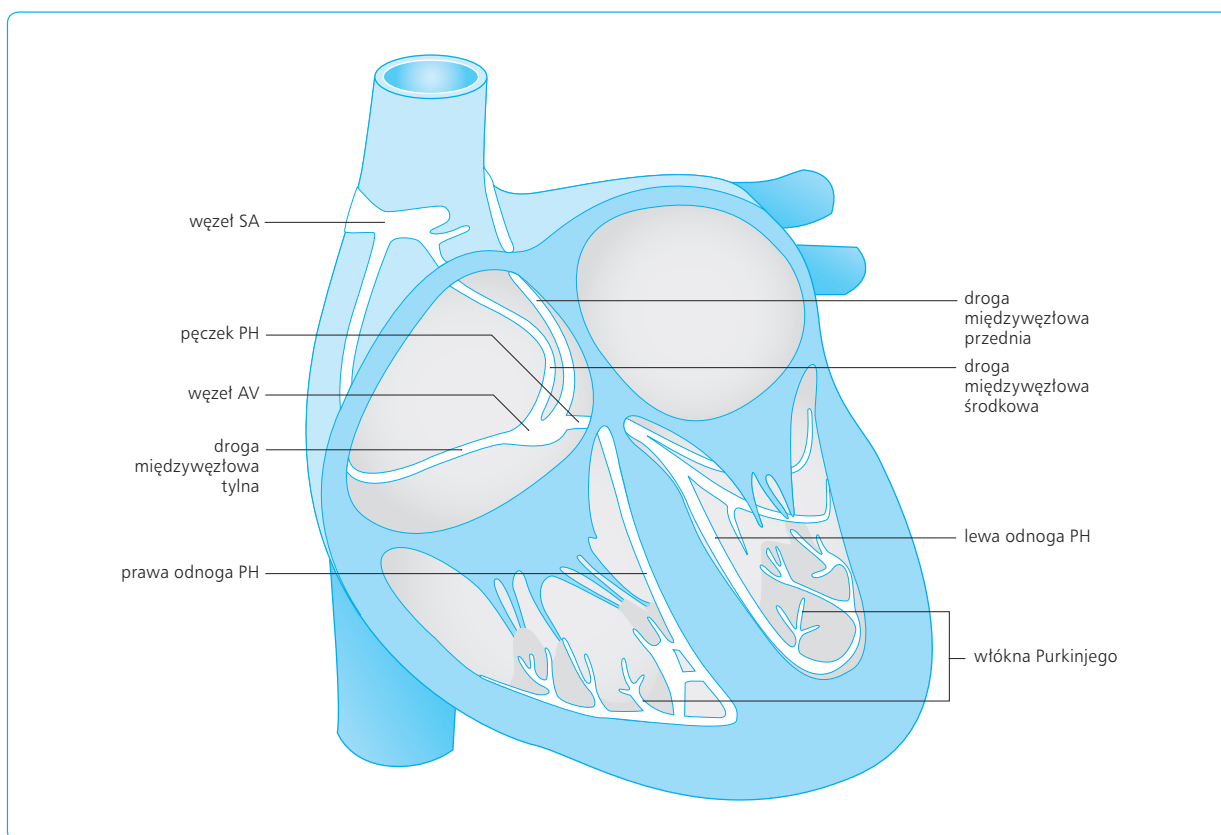
Węzeł SA stanowi pierwszorzędowy ośrodek automatyzmu serca i znajduje się w prawym przedsionku, przy ujściu żyły próżnej górnej. Węzeł AV umiejscowiony jest w prawym przedsionku, w tylnej części przegrody międzyprzedsionkowej w pobliżu ujścia zatoki wieńcowej. Pomiedzy oboma węzłami istnieją trzy szlaki międzywęzłowe przewodzące pobudzenie z SA do AV: szlak międzywęzłowy przedni, środkowy i tylny. Węzeł AV przechodzi w pęczek PH, który dzieli się przy górnej granicy przegrody międzykomorowej na dwie odnogi, lewą i prawą. Odnoga prawa pęczka biegnie podwierszowo po stronie prawej przegrody między-

komorowej, oddając liczne gałązki do mięśnia komory. Lewa odnoga przechodzi przez przegrodę na jej stronę lewą, dzieląc się na trzy wiązki – przednią, przegrodową i tylną. Dalsze przewodzenie z gałązek obu odnóg pęczka Hisa odbywa się poprzez włókna Purkiniego, które rozprzestrzeniają się na wszystkie części mięśnia komór.

4.3.3

POTENCJAŁ SPOCZYNKOWY KARDIOMIOCYTÓW

Wartość błonowego potencjału spoczynkowego w kardiomiocytach komorowych wynosi ok. -90 mV, natomiast w miocytach przedsionkowych jest mniejsza i wynosi około -80 mV. Podobnie jak we wszystkich błonach komórkowych, ta polaryzacja elektryczna sarkolemy jest wynikiem biernej przepuszczalności (i przewodności jonowej, oznaczanej literą „g”) dla różnych jonów, a szczególnie dla jonów Na^+ i K^+ . W spoczynku jony K^+ dyfundują przez kanały potasowe błony na zewnątrz; na to miejsce, w mniejszej

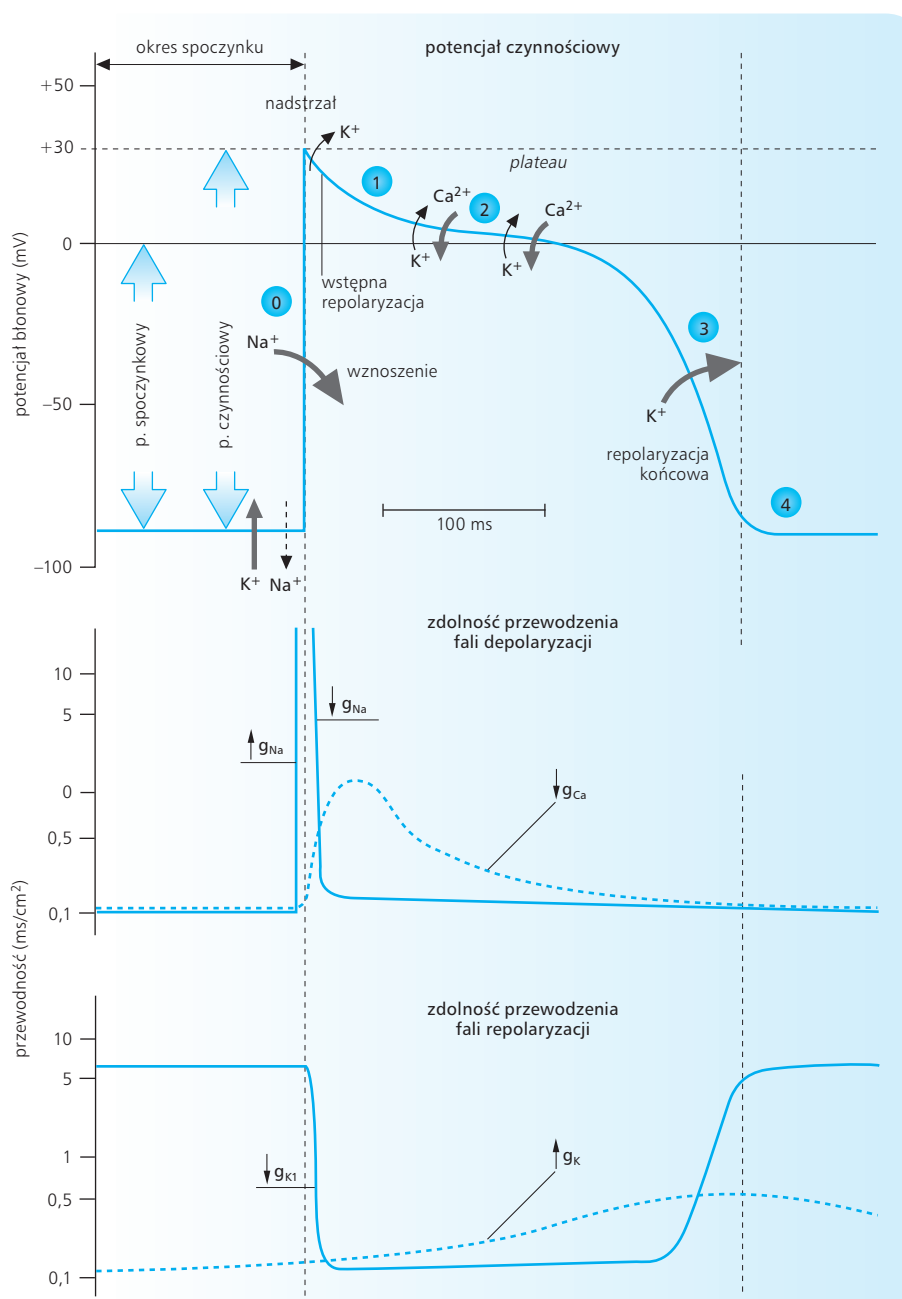


Ryc. 4.3 Układ bodźcoprzewodzący serca (wg Wiedmeiera).

liczbie, wnikają z zewnątrz do kardiomiocytów przez kanały sodowe jony Na^+ , zgodnie ze swoim gradientem chemicznym (stężeń) i gradientem elektrycznym. Wynika to z tego, że opisywana błona jest w spoczynku ok. 100 razy bardziej przepuszczalna dla jonów K^+ niż dla jonów Na^+ . Dlatego, pomimo niekorzystnego dla jonów K^+ gradientu elektrycznego (powierzchnia zewnętrzna sarkolemy nosi ładunki dodatnie), z kardiomiocytów wydostaje się wielokrotnie więcej jonów K^+ niż w tym samym czasie wnika do ich wnętrza jonów Na^+ . Przesunięcia jonowe w mięśniu w stanie spoczyn-

ku są niewielkie, a wywołane nimi prądy jonowe noszą nazwę prądów tła. Wyróżnia się odkomórkowy prąd jonów K^+ i słabszy, dokomórkowy prąd jonów Na^+ (ryc. 4.4).

Potencjał błonowy kardiomiocytów to, zgodnie z równaniem Nernsta, wypadkowa potencjałów równowagi dla jonów K^+ ($E_{\text{K}} = -95 \text{ mV}$) i dla jonów Na^+ (dla których potencjał równowagi jest dodatni: $E_{\text{Na}} = +75 \text{ mV}$). Spoczynkowy potencjał błonowy kardiomiocytów wynosi ok. -90 mV , a więc jest zbliżony do wartości potencjału równowagi dla jonów K^+ , ze



Ryc. 4.4 Potencjał spoczynkowy i czynnościowy kardiomiocytu oraz zmiany przepuszczalności i przewodności sarkolemy dla jonów Na^+ , Ca^{2+} i K^+ odpowiedzialne za generację potencjału czynnościowego (wg Antonia, zmodyfikowane).

względem na większą przepuszczalność sarkolemy dla jonów K^+ niż dla jonów Na^+ . Należy zaznaczyć, że nawet niewielkie, ale długotrwałe zmiany przepuszczalności sarkolemy dla jonów, zachodzące na drodze wspomnianych prądów jonowych przez oddzielne dla każdego jonu kanały w sarkolemie, mogłyby ostatecznie doprowadzić do istotnego zmniejszenia gradientów stężeń jonowych, a zatem obniżenia wartości potencjału spoczynkowego i kurczliwości miocytów, gdyby nie działała w nich aktywna pompa Na^+-K^+ zależna od ATP-azy. Pompa ta stale usuwa nadmiar jonów Na^+ z komórki, wprowadzając w ich miejsce jony K^+ z zewnątrz. ATP-aza jest aktywowana przez przyrost stężenia jonów Na^+ w komórce lub obecność większego stężenia jonów K^+ w płynie zewnątrzkomórkowym, a więc pompa Na^+-K^+ zapewnia utrzymanie prawidłowych gradientów stężeń jonowych i, pośrednio, potencjału spoczynkowego.

Pompa Na^+-K^+ eliminuje z kardiomiocytu nieco więcej jonów Na^+ niż wprowadza na to miejsce z zewnątrz jonów K^+ (stosunek 3:2), działa więc jak pompa elektrogeniczna, przyczyniając się do podtrzymania potencjału błonowego z elektronegatywnym wnętrzem kardiomiocytu w stosunku do jego powierzchni. Zahamowanie pompy, np. przez glikozydy naparstnicy, prowadzi do zwiększenia zawartości jonów Na^+ w kardiomiocycie, co prowadzi do osłabienia aktywności wymiennika Ca^{2+}/Na^+ i w konsekwencji do wzrostu zawartości jonów Ca^{2+} w mioplazmie i wzrostu kurczliwości kardiomiocytów. Leki te są stosowane w praktyce klinicznej w celu zwiększenia kurczliwości mięśnia sercowego w stanach jego niewydolności. Zmiany stężeń jonów K^+ w płynie zewnątrzkomórkowym wpływają na wartość potencjału spoczynkowego i mogą prowadzić do zmian w zakresie cech generowanego potencjału czynnościowego i tym samym w czynności serca. Wzrost stężenia jonów K^+ w płynie zewnątrzkomórkowym (hiperkaliemia) powyżej prawidłowej wartości 5 mmol/l, np. z powodu niewydolności nerek, zespołu zmiażdżenia, dużej hemolizy itp., powoduje, zgodnie z równaniem Nernsta, obniżenie wartości potencjału spoczynkowego i tym samym wzrost pobudliwości kardiomiocytów; w rezultacie dochodzi do skrócenia czasu trwania potencjału czynnościowego i zwolnienia szybkości przewodnictwa impulsów, bardzo groźnych zaburzeń rytmu serca oraz osłabienia kurczliwości serca. Obniżenie stężenia jonów potasu w płynie zewnątrzkomórkowym (hipokaliemia), będące zazwyczaj następstwem intensywnych wymiotów, biegunki lub stosowania leków moczopędnych, prowadzi do krótkotrwałej hiperpolaryzacji kardiomiocytów, która następnie przechodzi w narastającą depolaryzację. Ten ostatni efekt hipokaliemii jest następstwem zahamowania aktywności pompy Na^+-K^+ , co prowadzi do wzrostu stężenia Na^+ w kardiomiocycie i w efekcie do wzrostu zawartości Ca^{2+} na skutek osłabienia aktywności wymiennika Na^+/Ca^{2+} . Powyższe zaburzenia jonowe prowadzą do częściowej depolaryzacji kardiomiocytów i tym samym wzrostu ich pobudliwości, prowadząc do występowania groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca.

4.3.4

POTENCJAŁ CZYNNOŚCIOWY KARDIOMIOCYTÓW

Miocyty serca reagują na działanie bodźca progowego stanem pobudzenia, w którym następują zmiany przepuszczalności i przewodności błony komórkowej dla jonów oraz pojawia się przepływ prądów jonowych, prowadzący do depolaryzacji komórki. W momencie kiedy depolaryzacja miocytu osiągnie wartość potencjału progowego, który w przypadku kardiomiocytów komorowych wynosi około -65 mV, generowany jest potencjał czynnościowy. Typowy zapis potencjału czynnościowego komórki mięśnia roboczego komór wraz ze zmianami przepuszczalności dla jonów Na^+ , K^+ i Ca^{2+} przedstawiono na ryc. 4.4. Podobny wygląd ma także potencjał czynnościowy we włóknach Purkiniego.

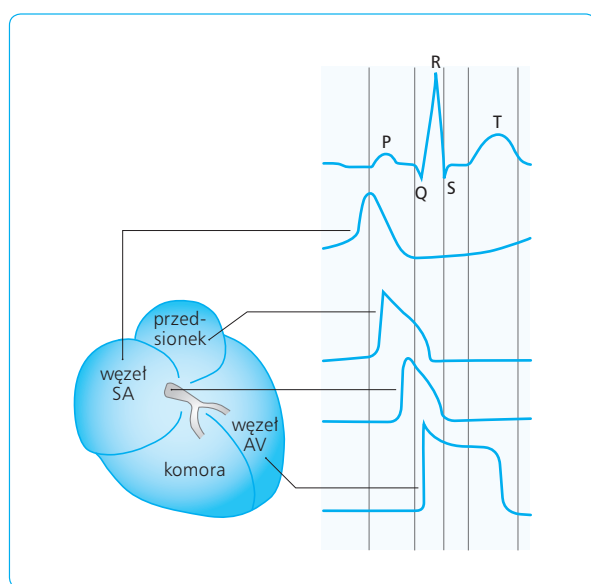
Występujący w czasie pobudzenia kardiomiocytów roboczych serca potencjał czynnościowy składa się z czterech następujących po sobie faz. Są one oznaczane jako faza 0, 1, 2, 3 i 4. Faza 0 odznacza się raptowną depolaryzacją sarkolemy; odpowiada jej w zapisie potencjału czynnościowego miocytu „wznoszenie” fali, zakończone rewersją potencjału błonowego z „nadstrzałem”, czyli z pojawieniem się dodatniego potencjału powyżej 0 mV do wartości $+35$ mV. Szybkość narastania fazy 0 potencjału czynnościowego jest zależna od wartości potencjału spoczynkowego kardiomiocytu: im wyższy potencjał spoczynkowy, tym szybkość narastania większa. Dla kardiomiocytów komorowych wynosi ona około 200 V/s (szybkość zmiany potencjału jako funkcja czasu). Kolejno, w fazie 1, następuje niewielka wstępna repolaryzacja, przechodząca w fazę 2, czyli *plateau*, trwające ok. 250 ms. Repolaryzacja, czyli faza 3, rozpoczyna się stopniowo pod koniec fazy 2, a następnie występuje szybka repolaryzacja do wartości potencjału spoczynkowego, stanowiącego fazę 4. Czas trwania potencjału czynnościowego miocytów komorowych wynosi około 250–300 ms, natomiast miocytów przedsionkowych około 150 ms (zob. ryc. 4.4).

4.3.5

ZMIANY PRZEPUSZCZALNOŚCI I PRZEWODNOŚCI JONOWEJ W OKRESIE POTENCJAŁU CZYNNOŚCIOWEGO KARDIOMIOCYTU

Faza 0 jest wywołana szybkim dokońcowym prądem jonów Na^+ , pojawiającym się w wyniku aktywacji sodowej, czyli skokowego, ale krótkotrwałego wzrostu przepuszczalności (i przewodności – g) sarkolemy dla

jonów Na^+ ($\uparrow g_{\text{Na}^+}$). Niewielki wpływ na powstanie fazy 0 ma też rozpoczynający się kilka milisekund później dokomórkowy wolny prąd jonów Ca^{2+} , wywołany wzrostem przewodności w ich zakresie ($\uparrow g_{\text{Ca}^{2+}}$) (ryc. 4.5). Selektywne blokowanie tetrodotoksyną (TTX) bramkowanych depolaryzacją kanałów sodowych wyraźnie zmniejsza szybkość narastania depolaryzacji w fazie 0, ale nie znosi jej całkowicie. Faza 1, czyli wstępna krótkotrwała repolaryzacja występująca po „nadstrzale”, jest rezultatem raptownego zahamowania dokomórkowego prądu jonów Na^+ oraz nasilenia odkomórkowego prądu jonów K^+ na skutek przejściowego wzrostu przewodności błony dla tego jonu. W czasie fazy 2 zmniejsza się wyraźnie odkomórkowy prąd jonów K^+ ($\downarrow g_{\text{K}^+}$) na skutek spadku ich przewodności, który utrzymuje się przez niemal cały okres *plateau*. Wskazuje to, że w fazie 2 główną rolę odgrywają: (1) dokomórkowy prąd jonów Ca^{2+} (które napływają do sarkoplazmy z zewnętrznej powierzchni sarkolemy, gdzie są zgromadzone w glikokaliksie) oraz (2) odkomórkowy prąd jonów K^+ . Kanały Ca^{2+} , które są otwarte w czasie fazy *plateau*, są kanałami typu L (L-Ca^{2+}). Są to kanały wolne i długookresowe (*long-lasting*), ponieważ ich aktywacja trwa od około 150 do 200 ms. Kanały te są blokowane przez leki będące ich farmakologicznymi blokerami, które są stosowane w terapii zaburzeń rytmu i kurczliwości serca. Zatem w czasie fazy *plateau* dokomórkowy prąd Ca^{2+} jest równoważony odkomórkowym prądem K^+ , co sprawia, że wypadkowy prąd ma wartość zero, a potencjał błonowy kardiomiocytu przez długi okres ma stałą wartość stopnia depolaryzacji.



Ryc. 4.5 Zapis czynności elektrycznej całego serca – EKG (P, QRS, T), oraz kształt, czas trwania i sekwencja potencjałów spoczynkowych i czynnościowych w różnych okolicach serca.

Wolny dokomórkowy prąd Ca^{2+} w fazie *plateau* ma zmienne nasilenie, które jest zależne od stopnia aktywacji L-Ca^{2+} , co determinuje czas trwania fazy 2 i tym samym ilość Ca^{2+} wnikałego wówczas do kardiomiocytu. Wnikający do wnętrza kardiomiocytu Ca^{2+} decyduje nie tylko o charakterystyce fazy *plateau*, lecz także inicjuje uwalnianie Ca^{2+} z jego wewnątrzkomórkowych magazynów, co ma zasadnicze znaczenie dla rozpoczęcia sprzężenia pobudzeniowo-skurczowego. Prąd Ca^{2+} nasila się pod wpływem adrenaliny i noradrenaliny, bowiem aminy te aktywują kanały typu L-Ca^{2+} . Zwiększony pod wpływem tych amin dokomórkowy prąd jonów Ca^{2+} w wyniku wzrostu przewodności sarkolemy zwiększa ich zawartość w kardiomiocycie i następnie warunkuje zwiększoną kurczliwość mięśnia sercowego, czyli dodatni efekt inotropowy.

Faza 3, czyli repolaryzacja miocytów rozpoczyna się stopniowo pod koniec fazy 2 i jest następstwem: (1) obniżenia przewodności ($\downarrow g_{\text{Ca}^{2+}}$) dla jonów Ca^{2+} i (2) wzrostu przewodności dla jonów K^+ ($\uparrow g_{\text{K}^+}$), których zwiększony prąd odkomórkowy zapewnia ostatecznie szybką repolaryzację sarkolemy. Pod koniec fazy 3 odkomórkowy prąd K^+ ulega osłabieniu, ponieważ postępująca repolaryzacja zbliża potencjał błonowy do wartości równowagi dla K^+ i tym samym repolaryzacja zostaje zakończona, a potencjał błonowy osiąga wartość potencjału spoczynkowego, który jest fazą 4 potencjału kardiomiocytu.

4.3.6

POTENCJAŁY CZYNNOŚCIOWE KOMÓREK TKANKI BODZCOPRZEWODZĄCEJ

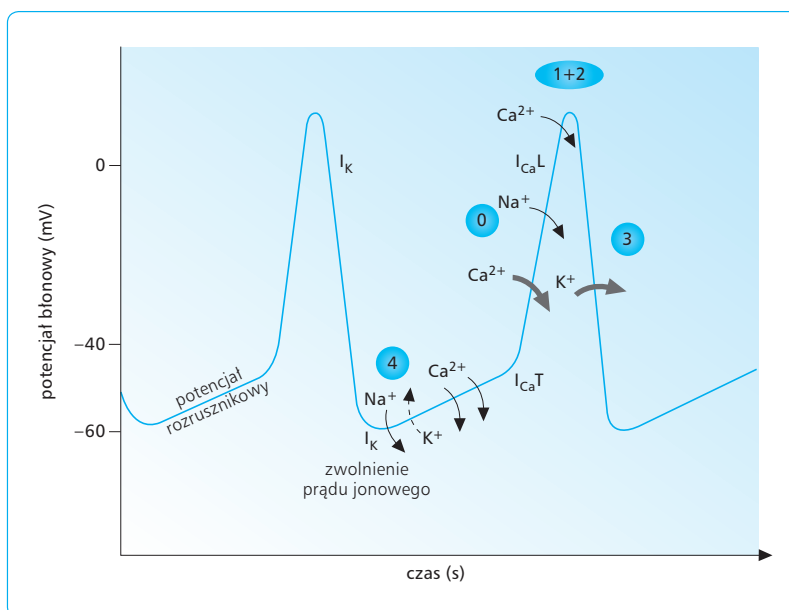
Potencjał czynnościowy komórek rozrusznikowych węzła zatokowo-przedsionkowego różni się zasadniczo od potencjału czynnościowego kardiomiocytów komorowych, przedsionkowych oraz włókien Purkiniego (ryc. 4.5). Przede wszystkim ich potencjał spoczynkowy jest niższy i wynosi tylko ok. -60 mV (potencjał spoczynkowy komórek roboczych mięśnia serca to około -90 mV) (ryc. 4.4). Komórki węzła SA cechuje automatyzm, czyli zdolność do spontanicznego generowania potencjału czynnościowego bez jakiegokolwiek stymulacji zewnętrznej. Cechą charakterystyczną tych komórek jest niestały potencjał spoczynkowy. Potencjał czynnościowy w komórkach rozrusznikowych węzła SA ma fazę 0, której szybkość narastania jest znacznie wolniejsza niż w kardiomiocytach i komórkach Purkiniego. Mechanizm jonowy tej fazy jest wynikiem dokomórkowego prądu jonów Ca^{2+} (I_{Ca}) spowodowanego aktywacją kanałów L-Ca^{2+} , co prowadzi do wzrostu $g_{\text{Ca}^{2+}}$. W mechanizmie tej fazy nie występuje dokomórkowy prąd Na^+ . Fazy 1 i 2 nie występują w potencjale czynnościowym komórek rozrusznikowych. Faza 3, czy-

li repolaryzacja, jest następstwem wzrostu g_{K^+} błony komórkowej. Istniejący gradient elektro-chemiczny dla K^+ sprawia, iż odkomórkowy prąd tego jonu prowadzi do repolaryzacji osiągającej wówczas około -60 mV; ta wielkość to wartość potencjału spoczynkowego na początku fazy 4.

Najważniejsza różnica między kardiomiocytami roboczymi a komórkami tkanki bodźcoprzewodzącej polega na niestabilności w przypadku tych drugich potencjału spoczynkowego w fazie 4, czyli na powolnej spoczynkowej depolaryzacji (zwanej także potencjałem rozrusznikowym). Depolaryzacja spoczynkowa polega na samoistnym, powolnym przesuwaniu się potencjału błonowego (od wartości około -60 mV) w kierunku potencjału progowego (około -45 mV). Po osiągnięciu potencjału progowego zapoczątkowane zostaje generowanie potencjału czynnościowego. Mechanizm jonowy fazy 4 polega początkowo na aktywacji kanałów Na^+ i dokomórkowym prądzie Na^+ (I_f), w tym samym czasie trwa przez całą fazę 4 powolna inaktywacja kanałów K^+ zmniejszająca odkomórkowy prąd K^+ (I_K). Aktywacja kanałów Na^+ jest wywołana repolaryzacją poprzedzającego potencjału czynnościowego. Ponieważ dokomórkowy prąd Na^+ dominuje wówczas nad odkomórkowym prądem K^+ , dochodzi do narastającej depolaryzacji spoczynkowej. Gdy potencjał błonowy w fazie 4 osiąga wartość około -55 mV, dochodzi do aktywacji przejściowych (T, *transient*) kanałów dla jonów Ca^{2+} (T- Ca^{2+}) i do komórki płynie prąd Ca^{2+} , powodując jej dalszą depolaryzację. Pod koniec trwania fazy 4 rozpoczyna się również aktywacja kanałów wapniowych L- Ca^{2+} nasilająca dokomórkowy prąd Ca^{2+} . Pełna aktywacja tych kanałów jest odpowiedzialna za powstanie fazy 0 potencjału czynnościowego komórki rozrusznikowej.

Potencjały czynnościowe w komórkach węzła SA pojawiają się spontanicznie z częstością 70–80/min,

warunkując taką właśnie częstość skurczów serca w spoczynku. Komórki rozrusznikowe węzła AV mają jonowe mechanizmy automatyzmu takie same jak komórki rozrusznikowe węzła SA, ale mają niższą częstość potencjałów (ok. 40–60/min). Komórki Purkiniego mają podobny mechanizm automatyzmu z wyjątkiem udziału prądu Ca^{2+} w mechanizmie fazy 4, która jest tylko następstwem obecności odkomórkowego prądu K^+ i silniejszego dokomórkowego prądu Na^+ . Komórki te generują potencjały z częstością 25–40/min. Prawdopodobnie najwyższą częstością generowania impulsów charakteryzuje się węzeł SA, co warunkuje jego dominującą rolę w narzucaniu rytmu całemu układowi bodźcoprzewodzącemu serca. Pozostałe elementy układu przewodzącego, o wolniejszej aktywności rozrusznikowej, włączają się, gdy aktywność SA ustaje – stąd noszą one nazwę późniejszych rozruszników. Cechują się one mniejszym potencjałem spoczynkowym oraz dłuższą powolną spoczynkową depolaryzacją (zob. ryc. 4.6). Do tych rozruszników należy węzeł AV, pęczek PH i włókna Purkiniego. Komórki tych rozruszników mają potencjalne własności automatyczne, które w warunkach fizjologicznych nie mogą być przejawiane. Ponieważ węzeł SA ma największą częstość generowania potencjałów rozrusznika, wykazuje działanie supresyjne na ośrodki automatyczne niższego rzędu. Dlatego też późniejsze rozruszniki w warunkach fizjologicznych mają jedynie zdolność do przewodzenia depolaryzacji. Pod wpływem stymulacji nerwów błędnych i cholinergicznego pobudzenia węzła SA następuje, z udziałem acetylocholino uwalnianej z zakończeń neuronów pozazwojowych, hiperpolaryzacja błonowa komórek SA i powolniejsze niż zwykle narastanie powolnej spoczynkowej depolaryzacji. Wynika to ze wzrostu przepuszczalności i przewodności dla jonów K^+ ; w procesie tym uczestniczy białko G, otwierające kanały dla prądu jonów K^+ , oraz następuje wzrost stężenia cyklicznego



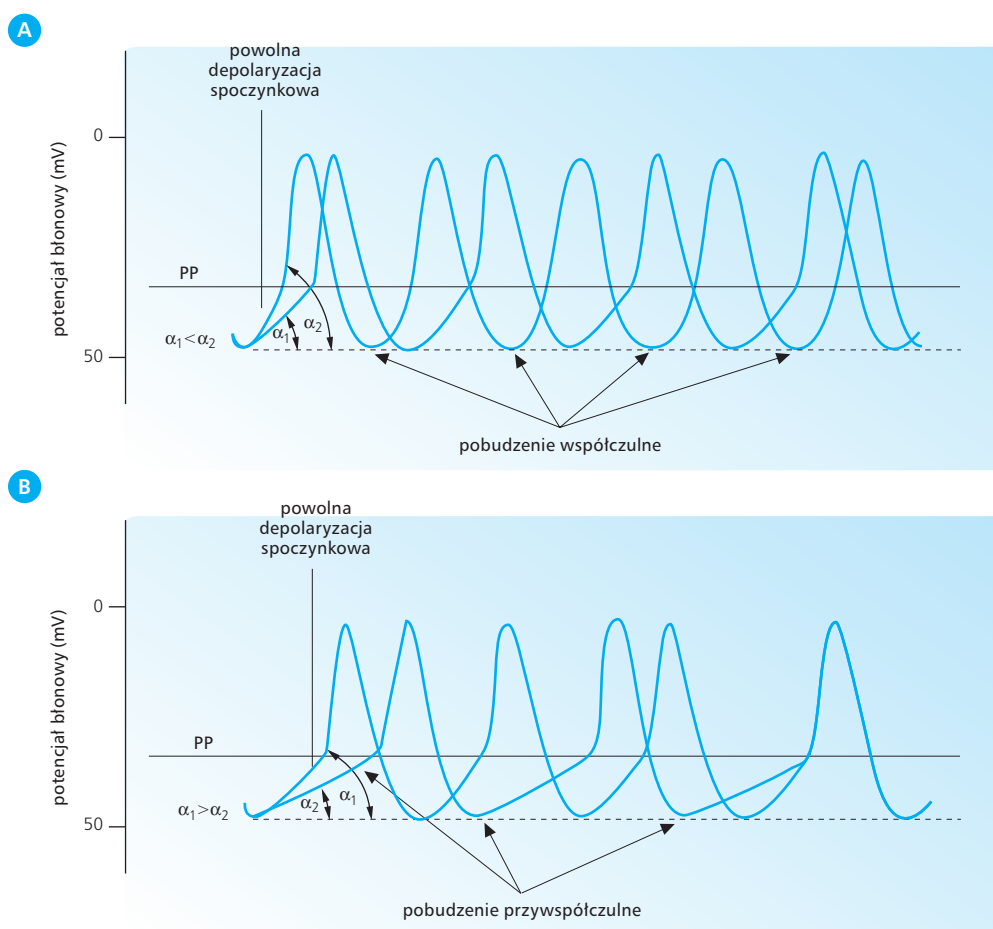
Ryc. 4.6 Potencjał rozrusznikowy (faza 4) i czynnościowy (fazy 0, 1 + 2, 3) komórki węzła SA oraz zmiany przewodności i przepuszczalności błonowej tej komórki dla jonów Na^+ , K^+ i Ca^{2+} , które generują potencjał rozrusznikowy (powolna spoczynkowa depolaryzacja) i potencjał czynnościowy. Strzałki skierowane w dół (z wyjątkiem fazy 3) oznaczają dokomórkowe prądy jonowe, strzałka skierowana do góry oznacza odkomórkowy prąd potasowy.

guanozyno-3',5'-monofosforanu (cGMP) przy jednoczesnym obniżeniu stężenia cAMP w komórkach węzła SA, hamującym otwieranie wolnych kanałów dla dokomórkowego prądu jonów Ca^{2+} . Wszystko to dzieje się wskutek pobudzenia receptorów cholinergicznym muskarynowych (M_2) komórek węzła SA. Ze względu na lateralizację unerwienia autonomicznego serca, pobudzenie prawego nerwu błędnego hamuje generowanie potencjałów czynnościowych w węźle SA, a pobudzenie nerwu błędnego lewego hamuje przewodnictwo w węźle AV. Z kolei pobudzenie nerwów współczulnych przyspiesza obniżenie potencjału błonowego w fazie powolnej spoczynkowej depolaryzacji komórek węzłowych i zwiększa częstość wyładowań węzła SA. Główne czynniki przyspieszające potencjał rozrusznikowy to działanie noradrenaliny na β_1 -receptory adrenergiczne i wzrost stężenia cAMP w komórkach węzła SA, który ułatwia otwieranie wolnych kanałów dla dokomórkowego prądu jonów Ca^{2+} i zwiększa nachylenie linii depolaryzacji spoczynkowej w komórkach układu bodźcoprzewodzącego serca tak, że kąt zawarty między linią zerową a linią biegnącą przez nachylenie potencjału

spoczynkowego jest większy niż prawidłowo (ryc. 4.7).

Generowanie pobudzeń w tkance bodźcoprzewodzącej jest przyspieszane w warunkach podwyższonej ciepłoty ciała i pod wpływem niektórych leków działających jak pobudzenie układu współczulnego (tzw. sympatykomimetyków), a także w wyniku blokowania receptorów muskarynowych, np. za pomocą atropiny. Natomiast leki z grupy naparstnicy (*Digitalis*) hamują spontaniczną aktywność tkanki węzłowej, zwłaszcza węzła AV, i zwalniają akcję serca.

Zwiększona częstość wyładowań węzła SA pod wpływem podwyższonej ciepłoty ciała jest wynikiem mechanizmu podobnego do mechanizmu aktywowanego przez wzmożoną aktywność adrenergiczną. Obserwuje się więc dodatni wpływ chronotropowy, przyspieszenie powolnej depolaryzacji spoczynkowej i akcji serca oraz wzmożenie automatyzmu drugorzędowych ośrodków bodźcotwórczych. Przeciwnie efekty (zmniejszenie szybkości narastania fazy 4) i zwolnienie akcji serca wywołują spadek ciepłoty i oziębianie ciała, stosowane np. przy zabiegach kardiochirurgicznych.



Ryc. 4.7 Szybkość narastania (nachylenie) powolnej spoczynkowej depolaryzacji w warunkach prawidłowych (kąt α_1) oraz jej zwiększenie po pobudzeniu współczulnym (A) (kąt α_2) i zmniejszenie po pobudzeniu przywspółczulnym (B) (kąt α_2). PP – potencjał progowy.

4.3.7

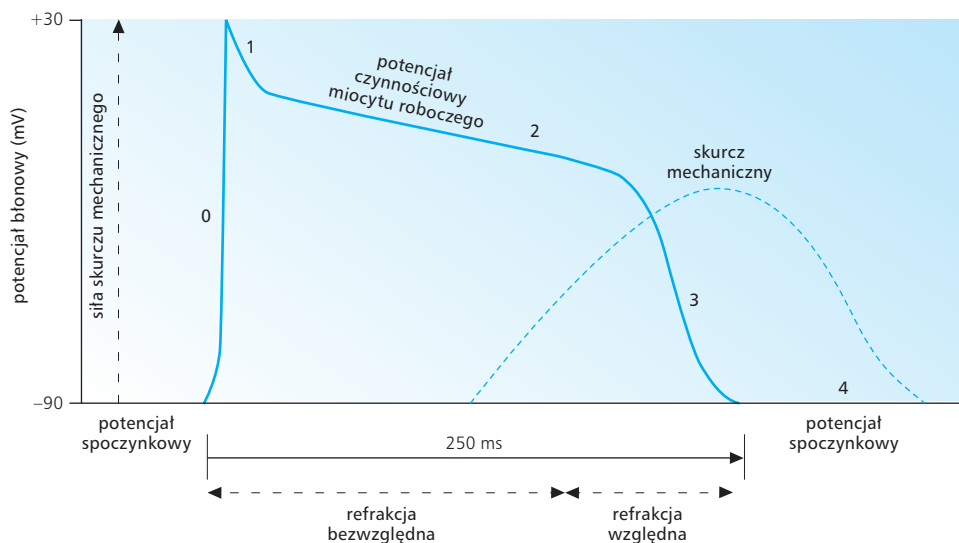
CYKL POBUDLIWOŚCI
MIĘŚNIA SERCOWEGO

Potencjał czynnościowy poszczególnych kardiomiocytów jest stosunkowo bardzo długi – trwa 100–200 razy dłużej niż potencjał komórek mięśnia szkieletowego. Dzięki szybkiemu szerzeniu się potencjału czynnościowego na poszczególne komórki mięśnia sercowego wszystkie kardiomiocyty przedsionków, a potem i komórki, zostają objęte depolaryzacją niemal w tym samym czasie. Ponieważ wszystkie sprzężone elektrycznie kardiomiocyty podlegają w tym samym czasie depolaryzacji i kurczą się jednocześnie skurczem pojedynczym, a ponadto zawsze skurczem maksymalnym (zgodnie z zasadą „wszystko albo nic”), serce działa jak niezwykle sprawna pompa.

Pobudliwość komórek serca jest to zdolność do generowania potencjałów czynnościowych w odpowiedzi na bodziec, który indukuje dokomórkowy depolaryzujący prąd konieczny do osiągnięcia przez potencjał błonowy wartości potencjału progowego, inicjującego potencjał czynnościowy. W czasie trwania potencjału czynnościowego występują okresy całkowitego zniesienia lub zmniejszenia pobudliwości kardiomiocytów, nazwane okresami refrakcji. Całkowite zniesienie pobudliwości, czyli refrakcja bezwzględna, trwa od aktywacji szybkich kanałów Na^+ , obejmuje nadstrzał, całą fazę *plateau* i znaczną część fazy 3, kończąc się w chwili, gdy w czasie repolaryzacji potencjał błonowy osiąga wartość około -50 mV. W okresie refrakcji bezwzględnej nawet najsilniejsze bodźce nie są w stanie indukować

powstania następnego potencjału czynnościowego. Refrakcja bezwzględna jest rezultatem trwającej inaktywacji większości szybkich kanałów Na^+ . Zakończenie okresu refrakcji bezwzględnej jest równocześnie początkiem okresu refrakcji względnej, który trwa do momentu, gdy potencjał błonowy osiąga wartość potencjału fazy 4. (ryc. 4.8). Odpowiednio silny bodziec działający w okresie refrakcji względnej może wywołać pobudzenie mięśnia sercowego i jego skurcz. Właśnie na okres refrakcji przypada główna część wzrostu napięcia skurczowego mięśnia sercowego. Całkowity powrót pobudliwości następuje z chwilą zakończenia repolaryzacji, czyli w fazie 4, i odtąd pobudliwość mięśnia sercowego pozostaje niezmieniona aż do kolejnego pobudzenia.

Natomiast okres bezwzględnej refrakcji w mięśniu sercowym trwa tak długo (250 ms), jak sam skurcz mięśnia, i w związku z tym nie jest możliwe nakładanie się czy sumowanie skurczów pojedynczych. Jeśli zostaje aktywowany rozrusznik ektopiczny (tzn. znajdujący się poza obrębem układu bodźcoprzewodzącego), serce wykazuje skurcz przedwczesny, zwany dodatkowym lub ekstrasystolią. Wówczas kolejny standardowy impuls z SA natrafia na okres refrakcji mięśnia sercowego i tym samym staje się nieskuteczny, co powoduje powstanie dłuższej przerwy w czynności serca, zwanej przerwą wyrównawczą. Następujący po tej ekstrasystoli skurcz pochodzenia zatokowego jest zawsze znacznie silniejszy i bywa wyczuwany jako nagłe uderzenie za mostkiem. Zjawisko to może wystąpić nawet u osób zdrowych w stanach nadmiernego pobudzenia emocjonalnego lub stresu, a także po wypiciu zbyt mocnej kawy czy herbaty, ponieważ kofeina w nich zawarta wzmacnia pobudliwość mięśnia serca, wywołując dodatkowe skurcze.



Ryc. 4.8 Refrakcja bezwzględna i względna kardiomiocytu komorowego oraz zależność czasowa potencjału czynnościowego tego kardiomiocytu i jego skurczu.

4.3.8

ELEKTROKARDIOGRAFIA

Elektrokardiografia (EKG), rozwinięta na przełomie XIX i XX w. przez duńskiego lekarza Willema Einthovena, stała się obecnie powszechnie stosowaną metodą badania szerzenia fali depolaryzacji elektrycznej serca. Jest niezwykle przydatnym klinicznie sposobem wykrywania zmian patologicznych w układzie bodźcoprzewodzącym i mięśniu serca, zwłaszcza zaburzeń metabolicznych w postaci niedokrwienia lub zawału. Elektrokardiograf odbiera i rejestruje potencjały elektryczne serca jako całości za pośrednictwem elektrod umieszczonych w pewnej odległości od serca, np. na skórze kończyn (odprowadzenia kończynowe) lub klatki piersiowej (odprowadzenia przedsercowe) czy nawet w przełyku (odprowadzenia przełykowe – najbliższe serca). Odbiór sygnałów elektrycznych z serca jest możliwy dzięki doskonałemu przestrzennemu przewodnictwu elektrycznemu płynów ustrojowych i tkanek.

Elektrokardiograf pozwala na zarejestrowanie zmian potencjału elektrycznego serca zachodzących w określonym czasie. Zapis tych zmian nosi nazwę elektrokardiogramu (EKG). Całodobowy zapis EKG na taśmie magnetycznej (monitorowanie holterowskie) pozwala na dokładną analizę zmian zachodzących w czasie pełnej aktywności dziennej i odpoczynku nocnego, co ma duże znaczenie w wykrywaniu niebezpiecznych dla życia incydentów zwolnienia akcji serca oraz nieuchwytnego w zwykłym badaniu tzw. cichego niedokrwienia serca, a także skurczów dodatkowych, grożących migotaniem przedsionków lub komór.

EKG przedstawia algebraiczną sumę wielu milionów potencjałów czynnościowych poszczególnych kardiomiocytów, które szerzą się w różnych kierunkach i pojawiają równocześnie lub seryjnie w kardiomiocytach przedsionków albo głównej masy mięśniowej komór. Z tych względów EKG odbiega swoją konfiguracją od potencjału czynnościowego pojedynczej komórki mięśniowej. Gdyby depolaryzacja i repolaryzacja zachodziły jednocześnie we wszystkich miocytach serca, potencjały między dwoma elektrodami znosiłyby się wzajemnie, w sumie dając zero, a na wykresie pojawiałyby się linia izoelektryczna. Tak jednak nie jest, gdyż np. w mięśniu komór serca pobudzenie szerzące się linearnie w układzie przewodzącym, tj. w pęczku PH i włóknach Purkiniego, rozchodzi się promieniście na komórki *myocardium* od wsierdzia do nasierdzia, a proces repolaryzacji przebiega w odwrotnym kierunku. W związku z tym EKG rejestruje tylko załamki odpowiadające albo depolaryzacji, albo repolaryzacji poszczególnych struktur serca, a pomiędzy nimi pojawia się linia izoelektryczna, która wcale nie jest wynikiem zupełnego braku zmian elektrycznych w sercu (ryc. 4.9).

Zmiany rejestrowane w EKG przypisuje się przesuwaniu w klatce piersiowej dipoli z blisko położonymi punktami z dodatnimi i ujemnymi ładunkami elek-

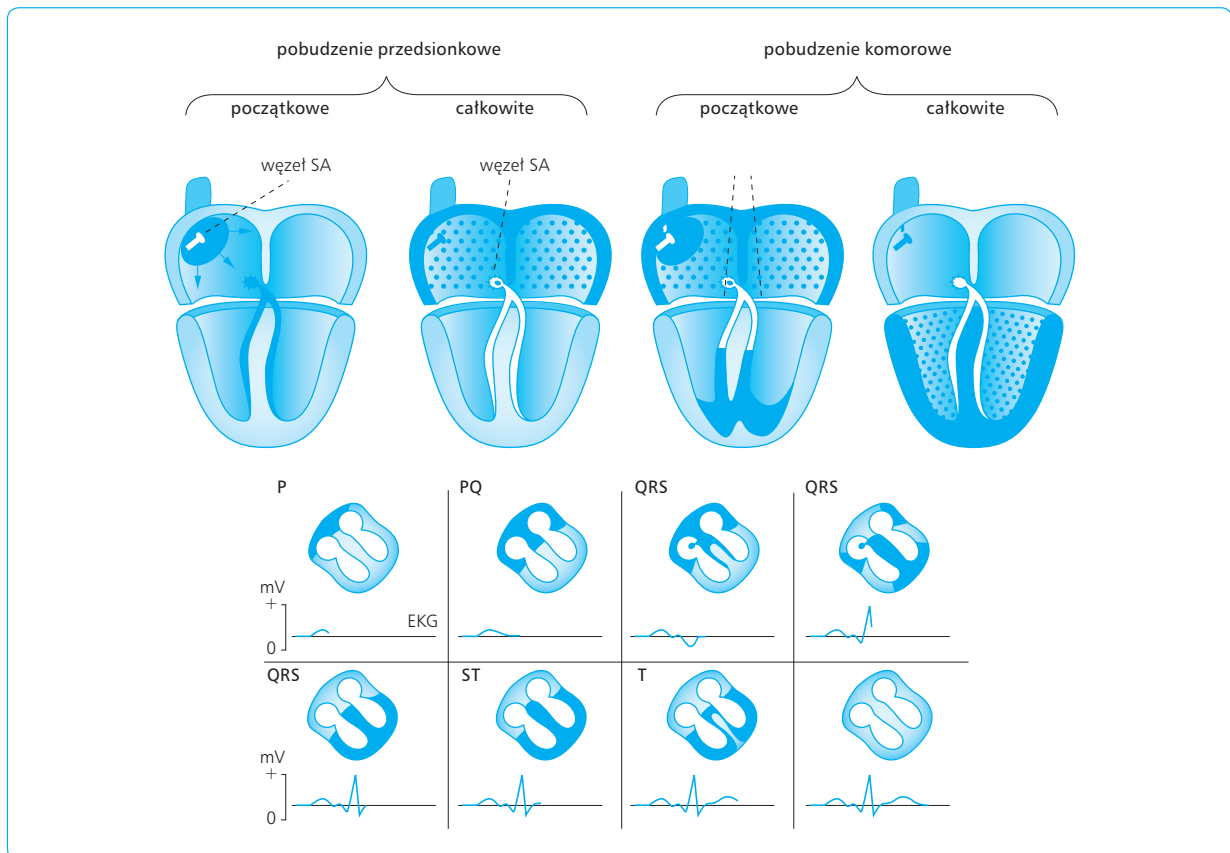
trycznymi. Jeśliby te dwa punkty połączyć przewodnikiem, wtedy, zgodnie z konwencją, zacznie płynąć prąd od bieguna dodatniego do ujemnego; elektrony oczywiście przepływają w kierunku przeciwnym. Zapis EKG powstaje w wyniku wielu milionów dipoli, które odpowiadają poszczególnym kardiomiocytom serca i składają się na jego siłę elektromotoryczną. Falę depolaryzacji i repolaryzacji tych milionów dipoli poszczególnych kardiomiocytów można w uproszczeniu sprowadzić do pojedynczego ruchomego dipola i przedstawić jako wektor siły elektrycznej serca o określonym kierunku, wielkości i znaku (pozytywność lub negatywność). Chwilowy wektor wędruje w kierunku szerzenia się czoła fali depolaryzacji ze strzałką wskazującą na okolice mięśnia sercowego jeszcze nie depolaryzowane, czyli elektrycznie dodatnie. W każdym momencie depolaryzacji, zarówno mięśnia, przedsionków, jak i komór, istnieje granica pomiędzy strefą już zdepolaryzowaną a sąsiednią, jeszcze w pełni spolaryzowaną. Wektor największej siły elektromotorycznej serca przypada na załamek R zespołu QRS i jest skierowany przestrzennie wewnątrz klatki piersiowej od okolicy prawej pachy do lewego łuku żebrowego (ryc. 4.10). Nieco mniejszy wektor o tym samym kierunku przypada na załamek P. W okresie załamek Q i S wektor jest skierowany przeciwnie, tj. do góry i na prawo w kierunku prawego ramienia.

Po zakończeniu depolaryzacji przedsionków i komór wszystkie komórki mięśniowe mają ten sam ładunek zewnątrzkomórkowy, zatem znika różnica potencjału i na wykresie EKG tworzy się linia izoelektryczna. Wkrótce jednak rozpoczyna się repolaryzacja. Okolice mięśnia serca objęta bezpośrednio falą repolaryzacji jest zewnątrzkomórkowo elektropozytywna względem sąsiednich, jeszcze zdepolaryzowanych obszarów. Po zakończeniu repolaryzacji znów znika różnica w potencjale wewnątrzkomórkowym, a EKG rejestruje ponownie linię izoelektryczną.

Do określenia zjawisk elektrycznych w sercu stosuje się pojęcia przejściowego i średniego wektora sercowego, które mają znaną wielkość i kierunek. Wektor przejściowy przedstawia wypadkową sił elektrycznych działających w danej chwili w sercu, a wektor średni obrazuje średni kierunek i wielkość tych sił w określonym okresie cyklu sercowego.

ODPROWADZENIA EKG

W elektrokardiografii klinicznej potencjały elektryczne generowane przez serce odbiera się i rejestruje za pomocą odprowadzeń dwu- lub jednobiegunowych. W odprowadzeniu dwubiegunowym obie elektrody znajdują się w polu elektrycznym wytwarzanym przez serce i EKG rejestruje różnice potencjału pomiędzy dwoma punktami, do których przyłożone są elektrody. W przypadku odprowadzeń jednobiegunowych jedna z elektrod jest nieaktywna albo obojętna (np. powstała



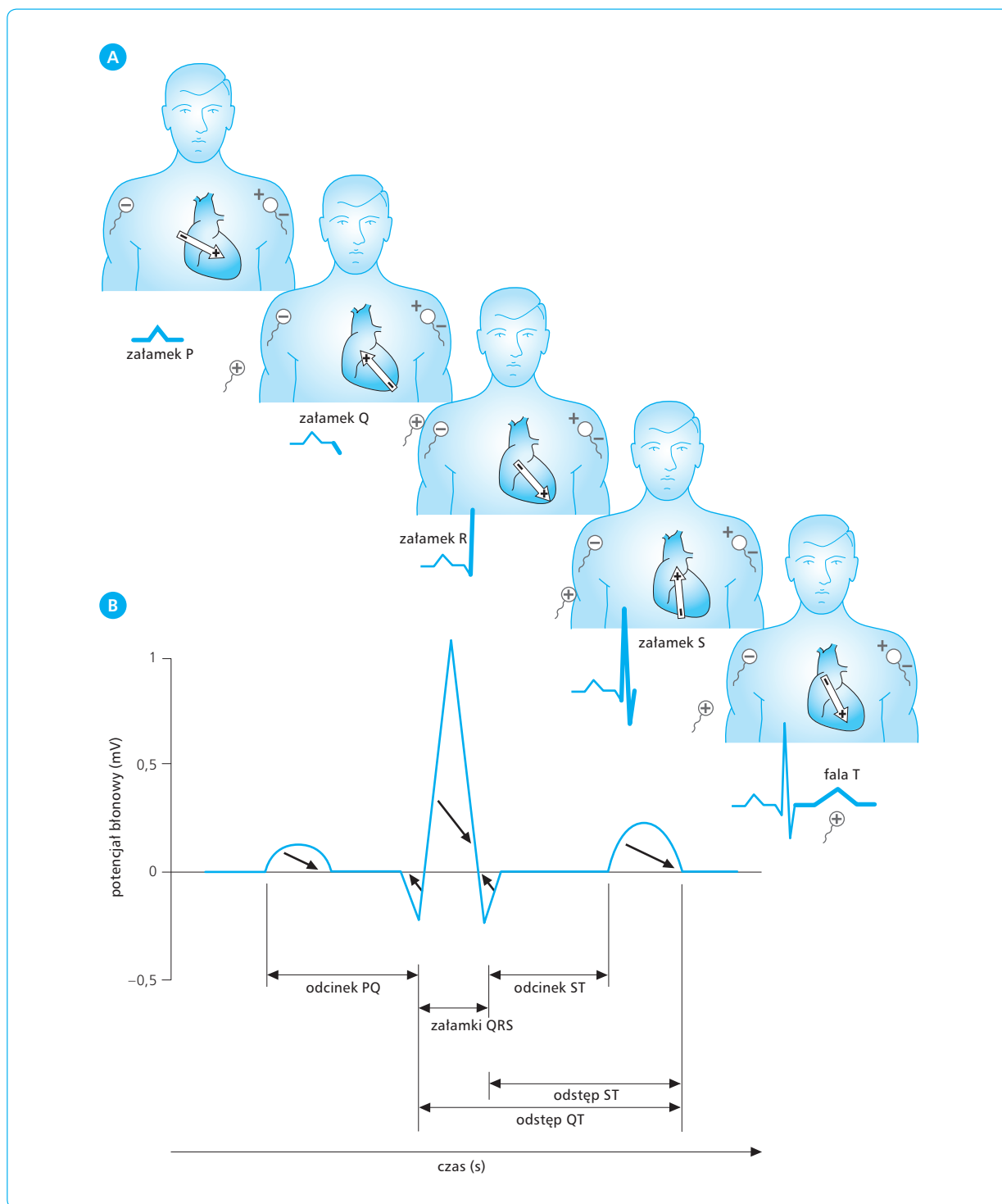
Ryc. 4.9 Schemat przedstawia sekwencję rozprzestrzeniania się depolaryzacji z węzła SA na ściany przedsionków, węzeł AV i mięsień komór waz z towarzyszącymi zmianami w zapisie EKG.

przez połączenie ze sobą wszystkich trzech elektrod), a druga to elektroda aktywna lub badająca – przyłożona do klatki piersiowej, służy do odprowadzeń przedsercowych. Elektrokarдиограф rejestruje różnice potencjałów między tymi elektrodami.

W celu lepszego zrozumienia badania EKG należy sobie uświadomić, że to właśnie aktywna elektroda określa kierunek fali. Elektrokarдиограф jest tak skonstruowany, że gdy wektor siły elektromotorycznej serca kieruje się ku dołowi i na lewo, aktywna elektroda znajduje się w dodatnim polu elektrycznym i EKG rejestruje załamki skierowane do góry, a więc powyżej linii izoelektrycznej (załamki dodatnie, np. załamek P lub R). Z kolei gdy wektor skierowany jest przeciwnie i znajduje się w polu ujemnym, EKG rejestruje załamki skierowane ku dołowi, poniżej linii izoelektrycznej (załamki ujemne, np. Q lub S).

Spośród odprowadzeń dwubiegunowych najbardziej znane są odprowadzenia kończynowe, zwane także klasycznymi odprowadzeniami Einthovena I, II i III. W odprowadzeniu I rejestruje się różnicę potencjału pomiędzy prawym i lewym przedramieniem, w odprowadzeniu II – pomiędzy prawym przedramieniem i lewym podudziem, a w odprowadzeniu III – pomię-

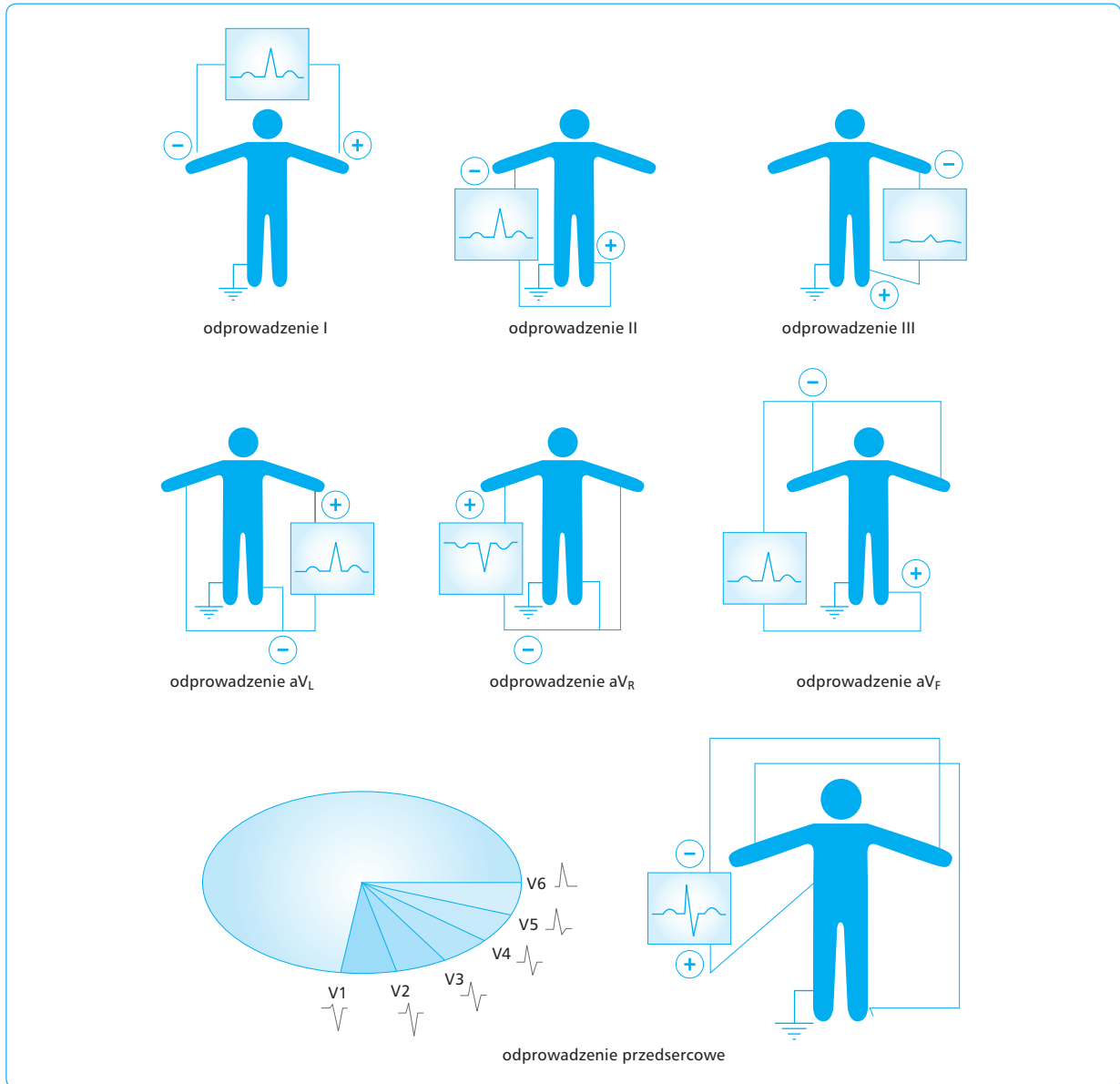
dzy lewym przedramieniem a lewym podudziem (ryc. 4.11). Zapis EKG rejestrowany z każdego z trzech odprowadzeń kończynowych jest nieco inny, ponieważ stanowi wypadkową potencjałów elektrycznych serca występujących w przestrzeni między tymi elektrodami. Rzutując na jedną płaszczyznę, tj. przednią ścianę klatki piersiowej, wektor siły elektromotorycznej serca, można sprowadzić potencjały czynnościowe serca występujące w przestrzeni wnętrza klatki piersiowej do zmian elektrycznych zachodzących na jednej płaszczyźnie. Wewnątrz rzutu serca umiejscowiony jest wektor siły elektromotorycznej serca, czyli osi elektrycznej serca (*cardiac axis*). Łącząc ze sobą w płaszczyźnie czołowej punkty przyłożenia elektrod trzech odprowadzeń kończynowych, otrzymuje się tzw. trójkąt Einthovena z wektorem siły elektromotorycznej serca (zob. ryc. 4.12 i 4.13). Każda z trzech osi odprowadzeń kończynowych jest ustawiona pod innym kątem względem osi elektrycznej serca. W związku z tym załamki rejestrowane w poszczególnych odprowadzeniach mają inną amplitudę, a nawet kierunek. Amplituda i kierunek załamek EKG w danym odprowadzeniu zależą zatem od wielkości i kierunku siły elektromotorycznej serca oraz od jej kierunkowej orientacji względem osi



Ryc. 4.10 Zachowanie się wielkości i kierunku wektora siły elektromotorycznej serca w czasie postępującej depolaryzacji i repolaryzacji różnych okolic serca (A). Wielkość i kierunek strzałek naniesionych na EKG przedstawiają zależność między zachowaniem się wektora elektrycznego serca a załamkami, odcinkami i odstępami w EKG (B).

odprowadzenia. Jeśli załamki są skierowane do góry, powyżej linii izoelektrycznej, uważa się je za dodatnie, a jeśli znajdują się poniżej tej linii – za ujemne. Einthoven celowo tak ustawił polarność odprowadzeń, aby depolaryzacja komórek dawała dodatnie załamki we

wszystkich trzech odprowadzeniach. Ponieważ opisane trzy odprowadzenia tworzą zamknięty obwód, suma algebraiczna ich potencjałów w każdym momencie cyklu sercowego powinna wynosić zero. Zasada ta, znana jako prawo Einthovena, mówi, że suma amplitud załamek



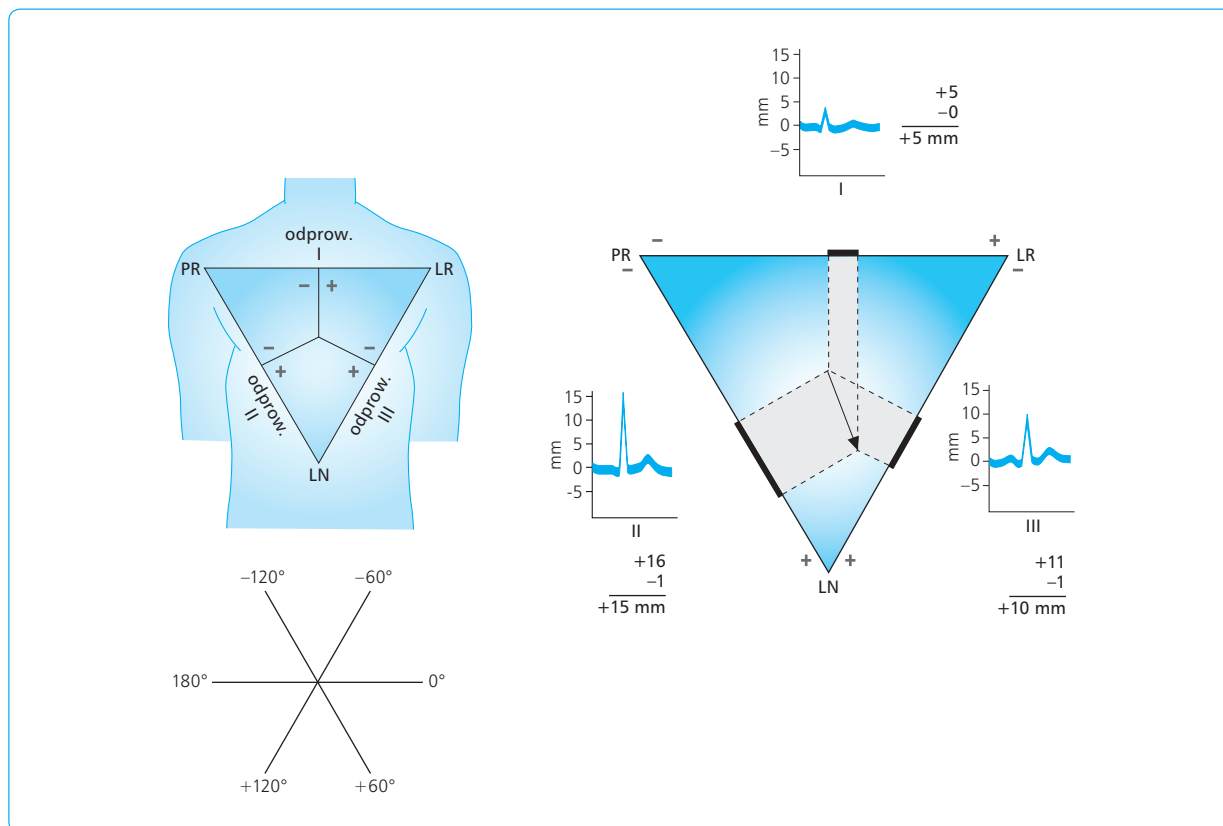
Ryc. 4.11 Diagram przedstawia powszechnie stosowane sposoby badania aktywności elektrycznej serca: odprowadzenia kończynowe dwubiegunowe i jednobiegunowe oraz jednobiegunowe przedsercowe, z przykładami typowych zapisów EKG (wg Downeya).

(np. załamek R) I i III odprowadzenia równa się amplitudzie załamek R II odprowadzenia, a więc:

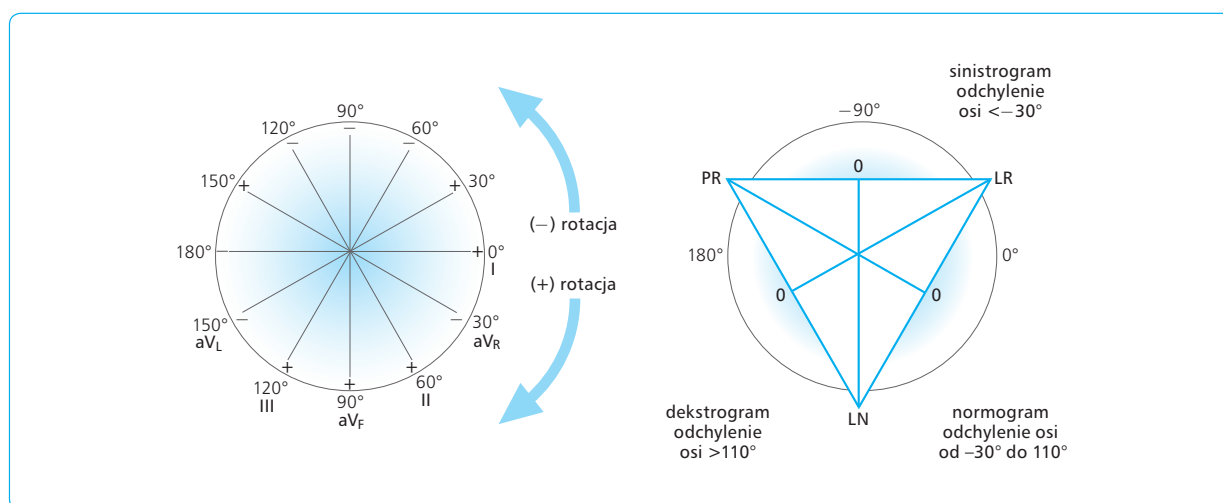
$$I_R + III_R = II_R$$

Standardowe badanie EKG obejmuje nie tylko trzy klasyczne dwubiegunowe odprowadzenia kończynowe (*bipolar limb leads*) (I, II i III), ale także sześć jednobiegunowych odprowadzeń przedsercowych (V_1 – V_6) (*unipolar chest leads*). W tych odprowadzeniach elektrodę obojętną uzyskuje się przez połączenie ze sobą 3 elektrod kończynowych, a elektrody przedsercowe umieszcza się na powierzchni klatki piersiowej. Lokalizacja czynnych elektrod w odprowadzeniach przedser-

cowych przedstawia się następująco: V_1 – 4 międzyżebrze w linii przymostkowej prawej, V_2 – 4 międzyżebrze w linii przymostkowej lewej, V_3 – w połowie długości linii łączącej V_2 i V_4 , V_4 – w 5 międzyżebrze w linii środkowoobojczykowej lewej, V_5 – w linii pachowej przedniej lewej na poziomie V_4 , i V_6 – w linii pachowej środkowej lewej na poziomie V_4 . Wyróżnia się również trzy odprowadzenia kończynowe jednobiegunowe nasilone (aVR , aVL i aVF) (*augmented unipolar limb leads*). W odprowadzeniach jednobiegunowych nasilonych dwie elektrody kończynowe połączone są ze sobą za pośrednictwem oporników, tworząc wspólną elektrodę obojętną, a trzecia elektroda służy jako badawcza.



Ryc. 4.12 Trójkąt Einthovena oraz wyznaczenie wielkości i kierunku wektora siły elektromotorycznej serca na podstawie cech załamka R.



Ryc. 4.13 Prawidłowa oś elektryczna serca (normogram) i jej odchylenie w lewo (sinistrogram) i w prawo (dekstrogram).

Jeżeli elektroda badawcza aktywna jest przyłożona do prawego przedramienia, odprowadzenie oznacza się jako aVR, gdy do lewego przedramienia – jako aVL, do lewego podudzia – jako aVF. Odprowadzenia noszą nazwę nasilonych, gdyż dzięki przerwaniu połączenia

centralnej końcówki nieaktywnej (elektroda Wilsona, łącząca wszystkie trzy elektrody kończynowe) z jedną z elektrod kończynowych uzyskuje się ok. 1,5 razy wyższą amplitudę załamków EKG niż w przypadku zwykłej elektrody (zob. ryc. 4.11).

ZAPIS EKG

Typowa krzywa elektrokardiograficzna uzyskana z dwubiegunowego odprowadzenia kończynowego składa się z załamków P, Q, R, S i T oraz łączących je odcinków PQ i ST (ryc. 4.10). Przy analizie krzywej EKG bierze się pod uwagę jeszcze odstępy, które obejmują łącznie załamki i odcinki, np. odstęp PQ zawiera załamek P i odcinek PQ, a odstęp ST – załamek T i odcinek ST. Załamek P przedstawia depolaryzację przedsionków, zespół załamków QRS – depolaryzację komór, a załamek T – repolaryzację komór.

Predsionkowe komponenty EKG

Prawidłowo stan czynny powstaje w węźle SA i szerzy się promieniście specjalnymi pęczkami, aktywując mięsień obu przedsionków. Fala depolaryzacji osiąga najbardziej odległe obszary przedsionków w czasie ok. 80 ms. Ze względu na niewielką łączną masę węzła AV i PH głównym czynnikiem określającym wektor siły elektromotorycznej przedsionków jest fala depolaryzacji szerząca się przez zwykłe komórki kurczliwe mięśnia przedsionków. Powstający wektor nie przekracza 0,2 mV i skierowany jest ku dołowi i w lewo. Skutkiem tego jest dodatni załamek P w I i II klasycznym odprowadzeniu kończynowym oraz płaski lub nawet ujemny załamek P w III odprowadzeniu. Czas trwania tego załamka wynosi ok. 80 ms (ryc. 4.10).

Po depolaryzacji przedsionków następuje ich repolaryzacja, która rozpoczyna się od okolicy, która pierwsza podlega pobudzeniu, a zatem od węzła SA. Repolaryzacja przebiega w tym samym kierunku, co uprzednio depolaryzacja, ale wektor siły elektromotorycznej repolaryzacji przedsionków ma kierunek przeciwny. Wektor ten jest zatem skierowany do góry i na prawo, co powinno wytworzyć niewielki ujemny załamek w zapisie EKG. Nie jest on jednak widoczny, gdyż przysłania go powstający równocześnie duży zespół QRS związany z depolaryzacją komór.

Odcinek PR obejmuje okres od końca załamka P do początku zespołu QR i trwa ok. 80 ms. Odstęp PR lub PQ obejmuje załamek P i odcinek PR, reprezentując czas depolaryzacji przedsionków, węzła AV, układu przewodzącego pomiędzy komorami (PH) i włókien Purkiniego, czyli propagację stanu czynnego od węzła SA do komór. Prawidłowo nie powinien on przekraczać 220 ms.

Komorowe komponenty EKG

Komory stanowią główną masę mięśnia sercowego, przy czym prawidłowo prawa komora znajduje się nieco do przodu w stosunku do lewej. Koniuszek serca należy do lewej komory i jest przesunięty na lewo, tworząc kąt ok. 40° z linią pionową. Stopień przesunięcia osi anatomicznej serca na lewo wykazuje znaczne wahania,

zależne od ogólnej budowy ciała. U osób otyłych serce układa się na przeponie bardziej poziomo, a u szczupłych, zwłaszcza z długą klatką piersiową, bardziej pionowo. Te różnice anatomiczne mają duży wpływ na położenie osi elektrycznej serca. Ponadto przerost mięśnia lewej lub prawej komory warunkuje przesunięcie osi elektrycznej serca odpowiednio na lewo lub na prawo.

Pobudzenie komór jest wynikiem szerzenia się depolaryzacji z węzła AV poprzez pęczek PH i włókna Purkiniego do komórek mięśnia komór. Ponieważ odnogi pęczka PH przebiegają wzdłuż ściany przegrody międzykomorowej, przegroda pierwsza podlega depolaryzacji, która rozpoczyna się po jej lewej stronie, gdyż lewa odnoga pęczka PH po przebicciu przegrody i przejściu jej na lewą stronę oddaje do niej liczniejsze odgałęzienia niż prawa. Ze względu na anatomiczne ułożenie serca początkowa depolaryzacja przegrodowa szerzy się od strony lewej ku prawej, w kierunku środka przegrody; w związku z tym jej wektor skierowany jest do góry i ku prawemu ramieniu. Tkanka przegrodowa stanowi stosunkowo niewielką część masy mięśni komór, dlatego wektor ten jest niewielki (ok. 0,2 mV) i trwa zaledwie 5 ms. Daje on w EKG mały załamek skierowany ku dołowi – załamek Q, widoczny w co najmniej dwóch spośród trzech odprowadzeń kończynowych. Na ryc. 4.9 zobrazowano szerzenie się depolaryzacji w przedsionkach, przegrodzie międzykomorowej i ścianie komór.

W miarę postępującej depolaryzacji coraz większej masy mięśniowej komór wzrasta amplituda i zmienia się kierunek wektora elektrycznego serca. Po przejściu na przegrodę międzykomorową, początkowo od strony lewej, a następnie od prawej, depolaryzacja szerzy się kolejno na prawą i lewą komorę, wędrując od warstwy wsierdziejowej w kierunku nasierdžia. Stan depolaryzacji komór ilustruje duży wektor o amplitudzie sięgającej do ok. 2 mV, skierowany na lewo i ku dołowi. Okres depolaryzacji komorowej zachodzącej w ciągu 40 ms i odpowiadający jej wektor powoduje pojawienie się w zapisie EKG wysokiego dodatniego załamka R widocznego na wszystkich trzech klasycznych odprowadzeniach kończynowych. Ponieważ wektor ten przebiega równoległe do osi II odprowadzenia, załamek R osiąga największą amplitudę właśnie w tym odprowadzeniu.

Ostatnią okolicą serca, do której dociera fala depolaryzacji, jest tylnoprzypodstawna część ściany lewej komory, w pobliżu zespolecia z lewym przedsionkiem. Masa mięśnia objęta tą późną depolaryzacją jest niewielka, a odpowiadający jej wektor ma niewielką amplitudę, ok. 0,4 mV. Jest on skierowany do góry i na prawo, dając niewielki załamek S, przebiegający ku dołowi we wszystkich trzech klasycznych odprowadzeniach kończynowych. Zespół załamków QRS przedstawia depolaryzację komorową, trwa zwykle ok. 80 ms i nie powinien przekraczać 0,1 s.

Należałoby oczekiwać, że repolaryzacja komór będzie się szerzyć w tym samym kierunku, co i ich depolaryzacja. Tak jednak nie jest. Pierwsze podlegają

repolaryzacji miocyty robocze komór, które zostały zdepolaryzowane jako ostatnie. W ścianie lewej komory, gdzie depolaryzacja szerzy się od wierzchołka do nasierdza, repolaryzacja komórek podwierzchołkowych mięśnia sercowego zachodzi z opóźnieniem. Zaczyna się ona w komórkach w pobliżu nasierdza i szerzy w kierunku wierzchołka. Prawdopodobnie taka kolejność repolaryzacji wynika z kilku czynników. Największe znaczenie ma to, że napięcie w powierzchniowych warstwach ściany komorowej serca jest mniejsze niż w warstwach głębszych, co opóźnia repolaryzację w tych ostatnich. Wektor repolaryzacji komorowej ma w związku z tym taki sam kierunek, jak wektor depolaryzacji, a więc jest skierowany do góry i tworzy załamek T. Repolaryzacja szerzy się wolniej niż depolaryzacja i dlatego załamek T trwa prawie dwukrotnie dłużej niż zespół QRS, czyli ok. 0,16 s.

Pomiędzy załamekami depolaryzacji i repolaryzacji mięśnia komór sercowych znajduje się odcinek ST. Przedstawia on depolaryzację mięśnia komór w fazie 2 potencjału czynnościowego kardiomiocytów. Dołączając do niego załamek T, otrzymuje się odstęp ST, który obejmuje okres od końca depolaryzacji komór do zakończenia ich repolaryzacji. Okres od początku załamka Q do końca fali T nosi nazwę odstępu QT i obejmuje cały okres od początku depolaryzacji do końca repolaryzacji komór. Czas trwania potencjałów komorowych wynosi łącznie od 150 do 300 ms. Zmienia się zależnie od wieku, płci i częstości skurczów serca (ryc. 4.10).

WYZNACZANIE OSI ELEKTRYCZNEJ SERCA

Oś elektryczną serca, czyli rzut wektora siły elektromotorycznej serca na płaszczyznę przedniej ściany klatki piersiowej, można wyznaczyć w każdym momencie cyklu serca, w którym istnieje odpowiedni wektor. Określenie tej osi ma znaczenie kliniczne szczególnie w rozpoznawaniu położenia serca, zmian w budowie i przerostów lewej lub prawej komory. Oś elektryczną oznacza się głównie dla okresu depolaryzacji komorowej, a więc biorąc pod uwagę amplitudę załamków R we wszystkich dwubiegunowych odprowadzeniach kończynowych. Mierzy się wysokość załamka R w każdym z dwubiegunowych odprowadzeń kończynowych (ryc. 4.12) i na boki trójkąta Einthovena odkłada wielkość tego załamka w każdym odprowadzeniu. Przecięcie linii prostopadłych do każdego ze składowych wektorów wyznacza wielkość i kierunek osi elektrycznej serca. Kąt, jaki tworzy oś z linią poziomą, określa jej nachylenie w stosunku do skali. Nachylenie osi elektrycznej serca wyznaczone dla załamka R wynosi prawidłowo od 0 do $+90^\circ$ i nosi nazwę normogramu.

Zagadnienia kliniczne

Odchylenie osi w lewo (sinistrogram) zachodzi przy odchyleniu osi od 0 do -90° , a odchylenie w prawo (dekstrogram), gdy sięga ono od $+90^\circ$ do $+180^\circ$. Sinistrogram dowodzi bardziej poziomego ułożenia serca (np. u osób otyłych lub w wyniku przesunięcia osi anatomicznej w lewo) albo przerostu lewej komory. Dekstrogram wskazuje na pionowe położenie serca (np. u osób szczupłych z długą klatką piersiową lub wskutek przesunięcia osi anatomicznej w prawo) albo przerostu prawej komory (ryc. 4.13).

WEKTOKARDIOGRAFIA

Jak już wspomniano, falę depolaryzacji i repolaryzacji mięśnia sercowego można przedstawić jako dipole o określonej wielkości, kierunku i znaku, czyli w postaci wielkości wektorowej. W poszczególnych okresach cyklu sercowego zmienia się wielkość i kierunek tego wektora. Wektorkardiogram jest zapisem ruchów wektora w przestrzeni w czasie cyklu sercowego. Stosowano różne typy odprowadzeń wektorkardiogramu, ale najbardziej rozpowszechniony jest układ kubiczny Grishmana. Dokonuje się w nim zapisu bionapięć elektrycznych z dwóch odprowadzeń jednobiegunowych ustawionych prostopadle do siebie w jednej płaszczyźnie. W ten sposób na oscyloskopie otrzymuje się zapis pętli, która odpowiada rzutowi wektora serca i jego obrotowi w czasie cyklu sercowego w danej płaszczyźnie odprowadzeń. Zestawiając pętle zarejestrowane w trzech prostopadłych płaszczyznach: czołowej, strzałkowej i poziomej, można odtworzyć obrót wektora serca w czasie przechodzenia fali pobudzenia w przestrzeni trójwymiarowej. Interpretacja wyników wektorkardiogramu wymaga zestawienia z EKG i ma charakter czysto empiryczny. Obie metody uzupełniają się, służąc do śledzenia procesów depolaryzacji i repolaryzacji serca w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych.

RYTM ZATOKOWY, WĘZŁOWY I KOMOROWY

W warunkach prawidłowych pobudzenia serca pochodzą z węzła SA; rytm serca nosi wówczas nazwę zatokowego. Częstość akcji serca wynosi prawidłowo ok. 70/min. Przyspieszenie aktywności rozrusznikowej węzła SA prowadzi do zwiększenia częstości skurczów do ponad 100/min. Zjawisko to występuje fizjologicznie np. w czasie wysiłku fizycznego i stanów emocjonalnych i nosi nazwę tachykardii zatokowej. Jest ona głównie wynikiem pobudzenia układu współczulnego. Zwolnienie akcji serca poniżej 60/min nosi nazwę bradykardii zatokowej. Występuje fizjologicznie w czasie wyde-

chu oraz u niektórych sportowców z tzw. wago-tonią, szczególnie u wytrenowanych biegaczy, długodystansowców i maratończyków. Podczas oddychania przy głębszym wdechu następuje przyspieszenie akcji serca, a przy wydechu jej zwolnienie. Jest to tzw. zatokowa arytmia oddechowa, wynikająca ze zmian aktywności ośrodka sercowego w rdzeniu przedłużonym pod wpływem impulsów napływających tam za pośrednictwem aferentnych włókien nerwów błędnych z rozciąganych podczas wdechu receptorów płucnych, a także na skutek promieniowania pobudzenia z ośrodka oddechowego na ośrodek sercowy.

Zagadnienia kliniczne

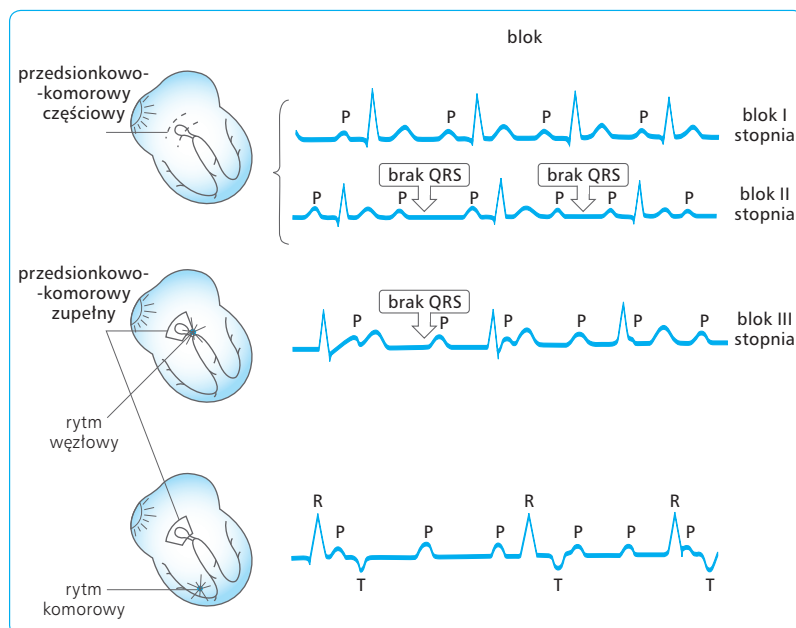
W przypadku uszkodzenia węzła SA czynność ośrodka bodźcotwórczego może podjąć węzeł AV, którego naturalny rytm wynosi 40–50 wyładowań/min (rytm węzłowy). Impuls generowany w węźle AV szerzy się zarówno na komory, jak i – wstecznie – na przedsionki, a w EKG przedstawia się jako odwrócony załamek P tuż przed prawidłowym zespołem QRS albo po nim (ryc. 4.15).

W wyniku uszkodzenia pęczka PH komory kurczą się z własnym rytmem komorowym, który jest wówczas wynikiem wzbudzenia aktywności rozrusznikowej komórek Purkiniego o częstości 30–45/min (rytm komorowy), a przedsionki pozostają pod kontrolą wyładowań zatokowych. Rozwija się wówczas całkowity blok przedsionkowo-komorowy, który jest często poprzedzony trwającym kilkanaście sekund zatrzymaniem akcji komór (asystolia), niekiedy połączonym z utratą przytomności, znanym jako zespół Morgagniego-Adamsa-Stokesa. Po tej krótkiej przerwie komory wznowiają akcję, we własnym, znacznie wolniejszym rytmie. Często w takich przypadkach konieczne jest natychmiastowe wszczęcie elektronicznego rozrusznika o ustalonym rytmie, zapewniającym niezbędną minimalną częstość skur-

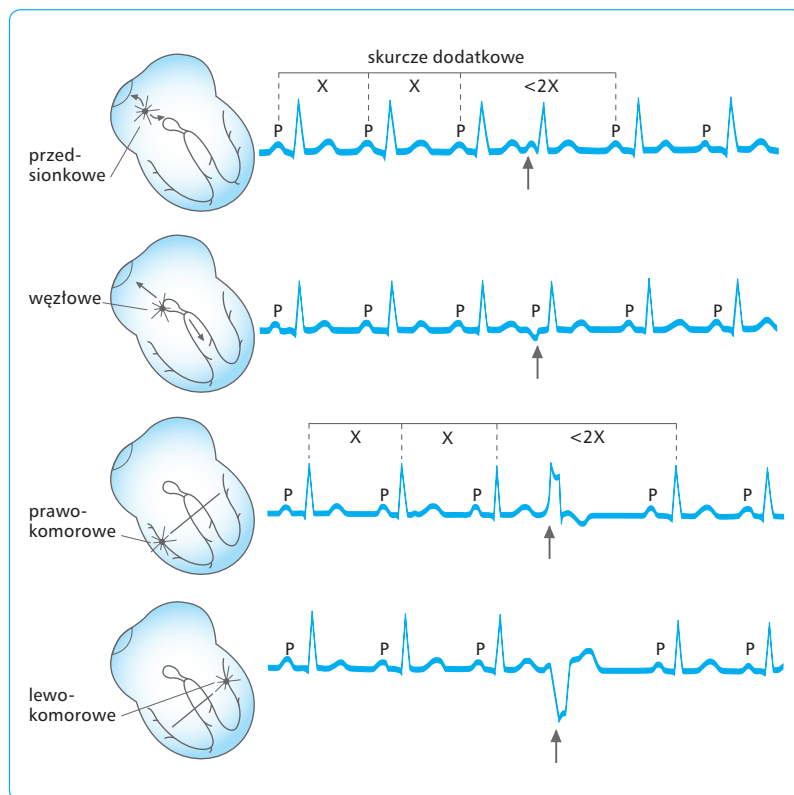
ców serca, konieczną do utrzymania ciśnienia tętniczego o wartości zapobiegającej niedokrwieniu mózgu.

Zaburzenia przewodnictwa impulsów pomiędzy przedsionkami a komorami są związane z opisanym powyżej zwolnieniem węzłowym, spowodowanym zmniejszeniem amplitudy i szybkości przewodzenia impulsów przez węzeł AV. Czynniki patologiczne, które powodują dalsze upośledzenie przewodnictwa w węźle AV, mogą stać się przyczyną bloku przedsionkowo-komorowego stopnia I, II lub III. W bloku I stopnia każdy zespół QRS jest poprzedzony załamkiem P, odstęp PR jest wydłużony powyżej 200 ms, ale wszystkie pobudzenia są przewodzone. W bloku II stopnia wyróżnia się blok typu 1, zwany periodyką Wenckenbacha lub blokiem Mobitza I, oraz blok typu 2, czyli blok Mobitza II. Typ 1 bloku II stopnia zaznacza się postępującym wydłużaniem odstępu PQ w kolejnych pobudzeniach serca aż do momentu zablokowania przewodzenia przedsionkowo-komorowego; pomiędzy dwoma załawkami P brak zespołu QRS. Typ 2 bloku II stopnia cechuje się okresowym zablokowaniem pobudzenia przedsionków (z wypadnięciem zespołów QRS). Określenie bloku II stopnia jako bloku typu 1 lub 2 ma znaczenie zarówno terapeutyczne, jak i prognostyczne. Wreszcie blok III stopnia to opisany już całkowity blok przewodzenia między przedsionkami a komorami z zupełnym rozkojarzeniem depolaryzacji przedsionków i komór, kurczących się we własnych rytmach, niezależnie od siebie. Powstaje wówczas jednocześnie rytm zatokowy (dla skurczów przedsionków) i komorowy. W bloku III stopnia z rytmem komorowym załamek T ulega odwróceniu (ryc. 4.14).

Uszkodzenie lewej lub prawej odnogi pęczka PH wywołuje jej blok, cechujący się wprawdzie prawidłową częstością akcji serca, ale także wydłużeniem i zniekształceniem zespołów QRS. Pobudzenie powstające wówczas w niezmięnionej gałązce przenosi się najpierw na nieuszkodzoną połowę serca, a potem na drugą komorę, co znacznie przedłuża czas trwania całej depolaryzacji mięśnia komór. Zaburzenia przewodzenia w układzie przewodzącym komór można dokładnie zlokalizować, stosując specjalne elektrody wprowadzane w cewnikach do komór serca (odprowadzenia wewnątrzsercowe).



Ryc. 4.14 Zapis typowych zmian EKG w częściowym i całkowitym bloku przedsionkowo-komorowym.



Ryc. 4.15 Zapis zmian w EKG w przypadku skurczów dodatkowych pochodzenia przedsionkowego (ze ściany przedsionka), węzłowego (z węzła AV) i komorowego z prawej i lewej komory.

EKTOPICZNE OŚRODKI BODZCOTWÓRCZE

Zagadnienia kliniczne

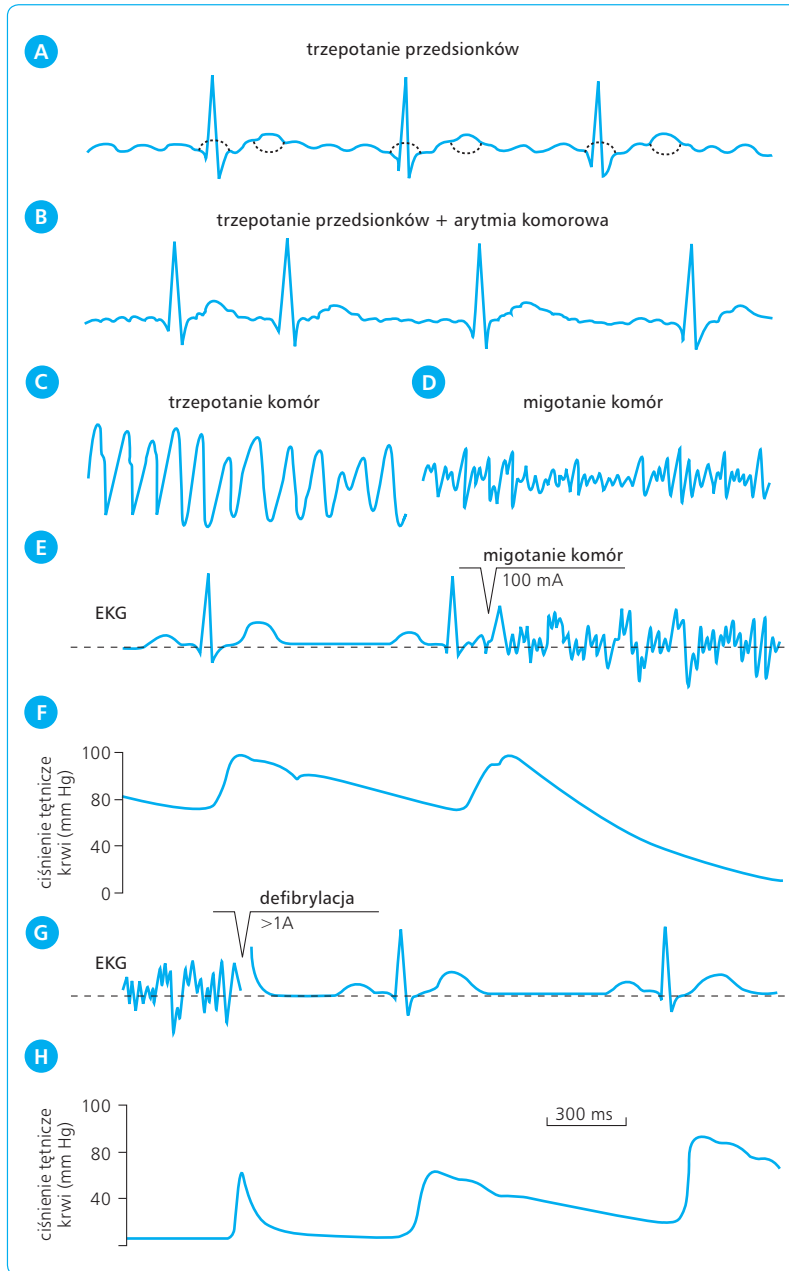
Niezależnie od zwykłych impulsów powstających w węzle SA, mogą występować wyładowania innych ośrodków bodźcotwórczych (ectopic pacemaker). Jeżeli przypadną one na okres pełnej pobudliwości mięśnia sercowego, mogą wywołać skurcze dodatkowe, czyli ekstrasystole (ryc. 4.15). Prawidłowe impulsy zatokowe docierające wtedy do komór w okresie refrakcji spowodowanej ekstrasystolą nie są w stanie pobudzić ich do skurczu, co prowadzi do chwilowej przerwy w akcji serca, zwanej przerwą wyrównawczą. Gdy ośrodek ektopiczny wytwarza salwę powtarzających się impulsów o częstotliwości przewyższającej prawidłowy rytm zatokowy, powstaje częstoskurcz, który zależnie od lokalizacji ośrodka, klasyfikuje się jako przedsionkowy, węzłowy lub komorowy. Częstoskurcz pochodzący z ektopicznego rozrusznika przedsionkowego może osiągać częstość 150–230/min. W jego obrazie EKG występują zniekształcenia załamki P, natomiast pozostałe załamki są prawidłowe. Gdy częstość skurczów przedsionków zwiększy się do 200–350/min, mówi się o trzepotaniu przedsionków, a gdy wzrośnie do ponad 350–500/min – o ich migotaniu. Jeżeli ośrodek ektopiczny znajduje się w przedsionkach, ze względu na zwolnienie przewodnictwa w węzle AV i długi okres refrakcji tkanek bodźcoprzewodzących tylko część impulsów (np. co drugi lub co trzeci) w czasie ich trzepotania przechodzi na komory. Podczas migotania przedsionków, które tłumaczy się albo jednoczesnym wyładowaniem wielu ośrodków

ektopicznych przedsionków, albo tzw. kołowym krążeniem impulsu w przedsionkach, tylko niewielka część impulsów dociera nieregularnie do komór, wywołując arytmie komorową (ryc. 4.16).

Niemiarowość przedsionków może występować przejściowo nawet u zdrowych ludzi. Jednak przedłużający się częstoskurcz przedsionków, a wraz z nimi i komór, może doprowadzić do upośledzenia czynności mechanicznej serca i zmniejszenia jego objętości wyrzutowej oraz minutowej. Migotanie przedsionków jest najczęściej wynikiem zaburzeń metabolicznych w następstwie choroby niedokrwiennej, świeżego zawału serca, wad zastawkowych, zapaleń mięśnia serca o różnej etiologii, jego przyczyną, może też być wzrost aktywności układu adrenergicznego, hipokaliemia i spożycie alkoholu. Impulsy powstające w ektopicznych ogniskach mięśni komór serca szerzą się z jednej komory na drugą i mogą, naturalnie z opóźnieniem, wędrować wstecznie do zablokowanego odcinka śródkomorowego, nie mają natomiast zdolności wstecznego przedostawania się do przedsionków przez układ pęczka PH i węzeł AV. W zapisie EKG powstają wtedy zniekształcone zespoły QRS i zupełnie niezależne od nich załamki P.

Jeśli przedsionkowe i komorowe skurcze dodatkowe występują zbyt wcześnie po skurczu prawidłowym, mogą okazać się za słabe, aby wywołać falę tętna lub nawet otworzyć zastawki tętnicze serca. Można je wówczas stwierdzić tylko w badaniu EKG.

Częstoskurcz napadowy stanowi serię trzech lub więcej szybko powtarzających się skurczów dodatkowych o częstości przekraczającej 100/min. Jeśli ich źródłem są przedsionki, zwykle skurcze takie nie powodują zaburzeń hemodynamicznych. Niekiedy jednak, gdy częstoskurcz jest pochodzenia węzłowego lub komorowego, może się on przekształcić



Ryc. 4.16 Zapis EKG obrazujący zmiany przy trzepotaniu przedsionków (A, B), przy trzepotaniu komór (C), przy migotaniu komór (E), przed defibrylacją i po skutecznej defibrylacji (G) oraz zmiany ciśnienia tętniczego (F, H).

w groźne dla życia migotanie komór. W EKG nie stwierdza się wówczas zespołów komorowych, lecz nieregularne fale zmian potencjału o różnej amplitudzie. Komory tracą wtedy zdolność efektywnego wtłaczania krwi do zbiorników tętniczych i dochodzi do zatrzymania krążenia krwi, co prowadzi do zgonu. Stan taki może być powikłaniem zawału mięśnia sercowego lub następstwem porażenia prądem elektrycznym, utonięcia, uduszenia, zatrucia itd. Natychmiastowe wszczęcie akcji ratunkowej może przywrócić akcję serca i krążenie. Sztuczne przywracanie krążenia polega na wykonywaniu zewnętrznego masażu serca przez rytmiczne uciskanie oboma dłońmi na dolną połowę mostka z częstotnością 100/min u chorego ułożonego na twardym podłożu (np. deska, stół, podłoga). Skuteczny masaż serca powinien wywołać pojawienie się wyczuwalnego tętna (w rytmie ucis-

ku) w tętnicach szyjnych lub udowych. Jeśli chory nie oddycha samoistnie, druga osoba wykonuje jednocześnie (co 30 ucisków mostka) 2 sztuczne oddechy metodą usta-usta lub usta-nos albo też z użyciem aparatu Ambu. W przypadku migotania komór szansę na powrót rytmu zatokowego serca stwarza jak najszybsze zastosowanie elektrycznego wstrząsu wyzwalanego przez defibrylator elektryczny (defibrylacja elektryczna serca). Aparat ten wytwarza krótki impuls o wysokim napięciu, pod wpływem którego może powrócić skoordynowany skurcz serca z rytmem zatokowym, węzłowym lub komorowym. Akcja taka powinna zostać podjęta jak najszybciej w każdej sytuacji zatrzymania krążenia, z wyjątkiem chorych monitorowanych, gdyż zdecydowana większość przypadków zatrzymania akcji serca występuje w przebiegu migotania komór.

ZNACZENIE EKG W INNYCH SCHORZENIACH SERCA

W praktyce klinicznej badanie EKG jest pomocne przy ocenie zmian ukrwienia mięśnia sercowego, wykrywaniu zawału serca oraz ustalaniu rodzaju zaburzeń rytmu skurczów serca.

Zagadnienia kliniczne

Upośledzenie ukrwienia serca wywołane miażdżycą lub zakrzepem w naczyniach wieńcowych prowadzi do niedotlenienia mięśnia sercowego i przedłużenia czasu jego repolaryzacji. Objawia się to w EKG obniżeniem odcinka ST i odwróceniem lub dwufazowością załamka T.

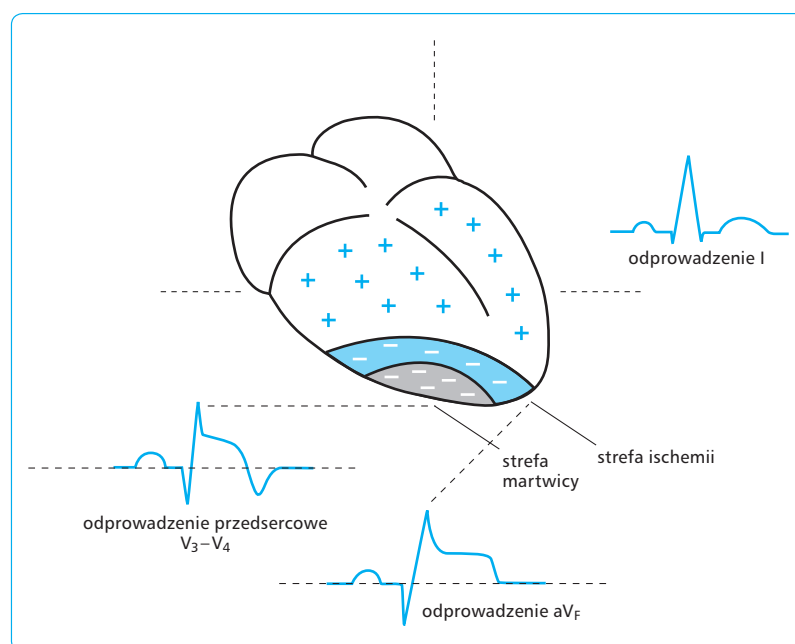
Zamknięcie światła odgałęzienia naczynia wieńcowego, np. przez zakrzep, a także zamknięcie zmienionej miażdżycowo tętnicy wieńcowej wywołuje nagłe przerwanie dopływu krwi do określonych obszarów serca i rozwój miejscowej martwicy komórek jego mięśnia. Naczynia wieńcowe mają bowiem charakter naczyń końcowych i brak jest obocznych zespoleń naczyniowych zapobiegających rozwojowi martwicy mięśnia sercowego w obszarze unaczynionym przez zamkniętą chorobowo tętnicę. W otoczeniu martwicy powstaje warstwa uszkodzenia, cechująca się w zapisie EKG uniesieniem odcinka ST i odwróceniem załamka T. Dalej, na zewnątrz obszaru martwicy, występuje strefa niedokrwienia mięśnia sercowego (ryc. 4.17).

Badanie EKG stanowi bardzo czułą metodę wykrywania zawału przebiegającego nawet bez objawów klinicznych (tzw. cichy zawał). Zmiany w EKG są złożone i wykazują ewolucję. Bezpośrednio nad strefą martwicy mięśnia występuje głęboki i szeroki załamek Q lub QS jako wyraz braku depolaryzacji w martwiczo zmienionym mięśniu sercowym.

Strefa uszkodzenia i niedokrwienia cechuje się zaburzeniem repolaryzacji, czego odzwierciedleniem jest uniesienie odcinka ST, a w późniejszym okresie odwrócenie symetryczne-go załamka T. W miarę rozwoju blizny w miejscu martwicy pozawałowej cofają się częściowo zmiany w zapisie EKG, a okolica dawnego zawału pozostaje elektrycznie niema, z charakterystycznym głębokim załamkiem Q, wyrównanym odcinkiem ST i odwróconym załamkiem T.

Gdy martwica obejmuje tkankę bodźcoprzewodzącą w obrębie węzła AV, może wystąpić wspomniane powyżej zatrzymanie akcji serca. Powstaje wtedy konieczność natychmiastowej elektrostymulacji serca. W tym celu do przedsińca prawego lub prawej komory implantuje się elektrody, które zostają połączone z kardiostymulatorem pobudzającym serce do skurczów z częstością ok. 70/min. Stymulację elektryczną serca, nazwaną kardiowersją, stosuje się również w celu znoszenia zaburzeń rytmu, które określa się jako tachyarytmie, a tym samym przywracania rytmu zatokowego. Kardiowersję stosuje się np. w migotaniu przedsionków lub częstoskurczu nadkomorowym. Natomiast w przypadku migotania komór stosuje się wspomnianą już wcześniej defibrylację. Dynamiczny postęp w rozwoju elektrokardiologii klinicznej sprawił, że aktualnie w terapii groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca mogących prowadzić do migotania komór stosuje się defibrylatory-kardiowersery. Aparaty te są implantowane i mają zdolność rozpoznawania zaburzeń rytmu serca oraz ich eliminowania, a w razie migotania komór dokonują natychmiast defibrylacji.

EKG jest także czułym wskaźnikiem zmian w składzie elektrolitowym płynów ustrojowych. Wzrost stężenia jonów K^+ (hiperkaliemia) w zapisie EKG objawia się wydłużeniem odstępu PR, wysokim kończystym załamkiem T i obniżeniem odcinka ST. Znaczna hiperkaliemia może wywołać migotanie komór. Spadek stężenia jonów K^+ (hipokaliemia) prowadzi do obniżenia odcinka ST, spłaszczenia załamka T i wyraźnego załamka U. Wzrost stężenia jonów Ca^{2+} w osoczu krwi (hiperkalcemia) powoduje skrócenie odstępu QT. Hipokalcemia wywołuje przedłużenie odcinka ST i odstępu QT.



Ryc. 4.17 Prawidłowy zapis EKG (odprowadzenie I) oraz zmiany EKG obserwowane w strefie niedokrwienia mięśnia serca (odprowadzenie a_{VF}) i w strefie martwicy (odprowadzenie V_3 i V_4) (wg Downeya).

4.3.9

SKURCZ MIĘŚNIA SERCOWEGO

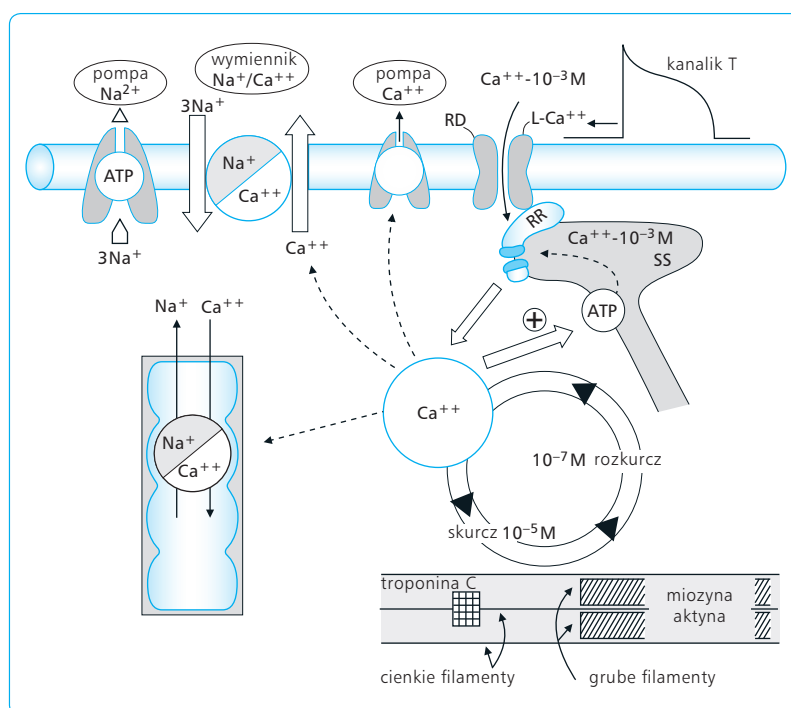
CECHY STRUKTURALNE SERCA
I ICH ASPEKTY FUNKCJONALNE

Mięsień sercowy różni się morfologicznie i funkcjonalnie od mięśnia szkieletowego, chociaż ma podobne elementy kurczliwe, tj. miofilamenty, złożone z cząsteczek aktyny i miozyny, które układają się w regularnie powtarzające się jednostki sarkomerów z typowymi prążkami anizotropowymi (A) i izotropowymi (I), liniami Z, strefami H itd. Depolaryzacja prowadzi do nagłego wzrostu stężenia jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie miocytów; dochodzi wówczas do przesuwania się („ślizgania”) względem siebie filamentów aktynowych i miozynowych na skutek hamowania przez jony Ca^{2+} układu troponina-tropomiozyna i aktywowania procesu skurczu. Jony Ca^{2+} w sarkoplazmie komórek mięśnia sercowego pochodzą, podobnie jak w mięśniu szkieletowym, ze zbiorników brzeżnych siateczki sarkoplazmatycznej (w ok. 75%), ale są też w dużym stopniu pochodzenia zewnątrzkomórkowego (ok. 25%). Ten dokomórkowy prąd jonów Ca^{2+} jest uruchamiany przez aktywację kanałów dihydropirydynowych w błonie układu T (kanały T + diady siateczki sarkoplazmatycznej) niż przez samą depolaryzację sarkolemy i otwieranie bramkowanej depolaryzacją wolnych kanałów wapniowych (ryc. 4.18). Napływ jonów Ca^{2+} z zewnątrz, gdzie ich stężenie wynosi ok. 10^{-3} mol (w sarkoplazmie w rozkurczu wynosi ono 10^{-7} mol), uruchamia ich masowe uwalnianie z magazynów we-

wnątrzkomórkowych kardiomiocytów (efekt spustowy, *trigger effect*). W odróżnieniu od mięśnia szkieletowego, który do procesów sprzężenia elektromechanicznego wykorzystuje jony Ca^{2+} wyłącznie pochodzenia wewnątrzkomórkowego i może kurczyć się także bez obecności tych jonów w płynie zewnątrzkomórkowym, mięsień sercowy nie jest w stanie kurczyć się bez obecności jonów Ca^{2+} w płynie zewnątrzkomórkowym. Napływ tych jonów z zewnątrz uruchamia ich uwalnianie z wewnątrzkomórkowego magazynu, zapewniając ich optymalne stężenie w sarkoplazmie i stosowne warunki do wywołania skurczu mięśnia sercowego. Sekwencja zmian zainicjowanych w kardiomiocycie potencjałem czynnościowym prowadzących do skurczu została nazwana sprzężeniem elektromechanicznym.

SPRĘŻENIE ELEKTROMECHANICZNE
W MIĘŚNIU SERCOWYM

Sprężenie to jest zapoczątkowane potencjałem czynnościowym, który obejmuje całą sarkolemę, w tym błonę kanalików T, i prowadzi do aktywacji napięciocależnych wolnych kanałów wapniowych typu L- Ca^{2+} regulowanych obecnym w sarkolemie receptorem dihydropirydynowym. Kanały te bywają nazywane kanałami dihydropirydynowymi. W fazie 2 (*plateau*) potencjału czynnościowego dochodzi zatem do znacznego wzrostu przepuszczalności błony komórkowej dla jonów Ca^{2+} i ich napływu z płynu pozakomórkowego do sarkoplazmy. Zjawisko to określane jest również jako dokomórkowy prąd jonów Ca^{2+} . Prąd ten prowadzi do wzrostu stężenia jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie, które



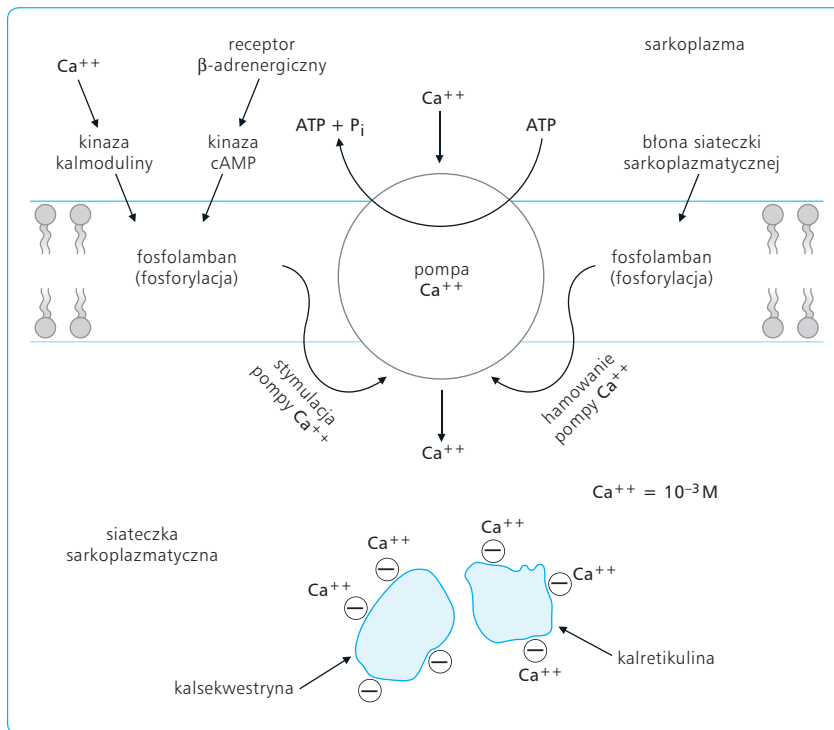
Ryc. 4.18 Mechanizmy obecne w sarkolemie i błonie siateczki sarkoplazmatycznej czynne w kontroli poziomu Ca^{2+} w mioplazmie kardiomiocytu, inicjujące jego skurcz i rozkurcz. RD – receptory dihydropirydynowe kanałów L- Ca^{2+} w błonie kanalika T; RR – receptory rianodynowe błony siateczki sarkoplazmatycznej.

nie jest jednak wystarczające do zainicjowania skurczu. Progowe stężenie jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie kardiomiocytu, konieczne do wystąpienia jego skurczu, wynosi 10^{-7} mol, zaś stężenie jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie, indukujące maksymalny skurcz, wynosi 10^{-5} mol. Zatem rola fizjologiczna jonów Ca^{2+} , które wniknęły do sarkoplazmy przez wolne kanały wapniowe, nie jest związana z bezpośrednim inicjowaniem skurczu, ale – jak się okazało – z uwalnianiem jonów Ca^{2+} z siateczki sarkoplazmatycznej. Zjawisko to jest określone jako uwalnianie Ca^{2+} indukowane jonami Ca^{2+} , a jony Ca^{2+} , które wnikają do sarkoplazmy w czasie fazy 2 potencjału czynnościowego kardiomiocytu – jako indukujące efekt spustowy (*trigger effect*) lub iskry wapniowe (*calcium sparks*). Ilość jonów Ca^{2+} uwolnionych z siateczki sarkoplazmatycznej determinują dwa czynniki, a mianowicie: 1) ilość Ca^{2+} , jaka wniknęła do sarkoplazmy w czasie fazy 2 potencjału czynnościowego, i 2) ilość jonów Ca^{2+} zmagazynowanych w siateczce sarkoplazmatycznej. W czasie pobudzenia kardiomiocytu 25% jonów Ca^{2+} obecnych w sarkoplazmie i inicjujących skurcz pochodzi z przestrzeni pozakomórkowej, a 75% jest uwalniane z siateczki sarkoplazmatycznej. Siateczka sarkoplazmatyczna odgrywa więc doniosłą rolę w kontroli ilości jonów w sarkoplazmie i tym samym kontroluje aktywność skurczową kardiomiocytu. Siateczka sarkoplazmatyczna magazynuje w swoim wnętrzu jony Ca^{2+} ; ich stężenie wynosi 10^{-3} mol. Błona siateczki, zwłaszcza cystern brzeżnych, która pozostaje w bliskim sąsiedztwie kanalików T ma wolne kanały wapniowe uwalniające jony Ca^{2+} z wnętrza siateczki. Kanały typu L- Ca^{2+} tworzą w błonie siateczki kompleks z receptorami rianodynowymi, których nazwa pochodzi od alkaloidu rianodyny, mającego zdolność do blokowania tych receptorów. Receptory te pozostają w bliskim kontakcie z błoną kanalików T. Depolaryzacja błony kanalików T aktywuje napięciowe wolne kanały wapniowe tej błony, a wnikające przez nie z zewnątrz jony Ca^{2+} aktywują receptory rianodynowe, co prowadzi do zmiany ich molekularnej konfiguracji i otwarcia kanałów L- Ca^{2+} w błonie siateczki sarkoplazmatycznej i w konsekwencji do lawinowego uwalniania jonów Ca^{2+} do sarkoplazmy. W mechanizmie tym jeden wolny kanał Ca^{2+} błony kanalików T kontroluje aktywność od 4 do 10 kanałów Ca^{2+} błony siateczki sarkoplazmatycznej (ryc. 4.18).

Powyższe mechanizmy podwyższają stężenie jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie do wartości powyżej 10^{-7} mol i wówczas jony te wiążą się z białkiem regulacyjnym – troponiną C, i odblokowują miejsca aktywne interakcji aktyny z miozyną, warunkując skracanie sarkomerów i skurcz kardiomiocytu. Źródłem energii skurczowej jest rozkład ATP do ADP przez ATP-azę obecną w mostkach. Uwolniona z ATP energia zostaje zużyta do „skurczu” mostków, czyli do ruchu ślizgowego miofilamentów aktyny względem miofilamentów miozyny i do skrócenia sarkomeru.

Zakończenie skurczu jest konsekwencją raptownego obniżenia poziomu jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie do

wartości progowej wynoszącej 10^{-7} mol. Zmniejszenie zawartości jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie następuje w wyniku ich szybkiej reakumulacji w siateczce sarkoplazmatycznej oraz usunięcia z komórki do płynu pozakomórkowego. Kumulacja jonów Ca^{2+} w siateczce sarkoplazmatycznej następuje w rezultacie aktywacji czynnego transportu tych jonów przez pompę wapniową (Ca^{2+} -ATP-aza). Pompa ta stanowi około 90% składu białkowego siateczki sarkoplazmatycznej, zaś każda rozłożona cząsteczka ATP dostarcza energii do transportu 2 jonów Ca^{2+} do wnętrza siateczki. W regulacji aktywności Ca^{2+} -ATP-azy zasadniczą rolę pełni białko regulacyjne – fosfolamban. Aktywność fosfolambanu zależy od stopnia jego fosforylacji; im większy stopień fosforylacji, tym większa aktywność pompy wapniowej błony siateczki sarkoplazmatycznej i większa kumulacja Ca^{2+} we wnętrzu retikulum. Natomiast defosforylacja fosfolambanu hamuje aktywność pompy wapniowej błony siateczki i tym samym zmniejsza kumulację Ca^{2+} w siateczce sarkoplazmatycznej. W procesie fosforylacji fosfolambanu biorą udział dwie główne kinazy białkowe; jedna z kinaz jest aktywowana przez jony Ca^{2+} obecne w sarkoplazmie, zatem im większe stężenie jonów Ca^{2+} inicjujących skurcz, tym większe pobudzenie pompy wapniowej błony siateczki sarkoplazmatycznej i tym szybszy rozkurcz kardiomiocytu. Natomiast druga kinaza jest aktywowana przez cAMP. W tym przypadku stymulacja adrenergiczna kardiomiocytu poprzez aktywację receptorów adrenergicznych β_1 zwiększa syntezę cAMP, który pobudza fosforylację fosfolambanu i akumulację Ca^{2+} w siateczce sarkoplazmatycznej i tym samym przyspiesza rozkurcz kardiomiocytu. Zatem pobudzenie adrenergiczne kardiomiocytu wykazuje dodatnie działanie lusitropowe (nasilające rozkurcz), poza znanym już dodatnim działaniem inotropowym. Wapń wpompowany do wnętrza siateczki jest tam magazynowany do chwili ponownego uwolnienia w wyniku stymulacji receptorów rianodynowych w błonie siateczki. Magazynowanie jonów Ca^{2+} polega na ich przyłączeniu do ujemnie naładowanych białek: kalsekwestryny i kalretikuliny. Zdolność transportu jonów Ca^{2+} do wnętrza siateczki sarkoplazmatycznej zostaje poważnie upośledzona w niewydolnym sercu człowieka, wskutek tego zostaje osłabiona kurczliwość serca oraz wydłużony czas trwania rozkurczu (ryc. 4.19). Magazynowanie jonów Ca^{2+} w siateczce sarkoplazmatycznej nie jest jedynym sposobem raptownego obniżania stężenia tego jonu w sarkoplazmie, które prowadzi do rozkurczu kardiomiocytu. W tym samym czasie dochodzi ponadto do usuwania jonów Ca^{2+} z sarkoplazmy do przestrzeni pozakomórkowej poprzez mechanizm nazwany wymiennikiem sodowo-wapniowym ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$) i pompę wapniową (Ca^{2+} -ATP-aza) obecną w sarkolemie. Celem utrzymania homeostazy wapniowej kardiomiocytu oba powyższe mechanizmy usuwają z sarkoplazmy do przestrzeni pozakomórkowej taką samą ilość Ca^{2+} , jaka wniknęła do sarkoplazmy w czasie depolaryzacji kardiomiocytu. Wymiennik $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ na 3 jony Na^+ dyfundujące z płynu pozakomórkowego do sarkopla-



Ryc. 4.19 Transport jonów Ca^{2+} przez błonę siateczki sarkoplazmatycznej do jej wnętrza oraz mechanizmy jego kontroli.

zmy usuwa na zewnątrz 1 jon Ca^{2+} . W mechanizmie tego wymiennika zasadniczą rolę odgrywa pompa $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ sarkolemy kardiomiocyty, która poprzez aktywny transport Na^+ do płynu pozakomórkowego generuje gradient tego jonu, nasilający dyfuzję Na^+ do wnętrza kardiomiocyty z równoczesnym wyrzucaniem na zewnątrz jonów Ca^{2+} . Należy podkreślić, iż za efektywność tego wymiennika odpowiedzialna jest aktywność pompy $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ i każda zmiana stopnia aktywności tej pompy wpływa na zawartość Ca^{2+} w kardiomiocyty. Zmniejszenie aktywności pompy prowadzi do wzrostu zawartości Ca^{2+} w kardiomiocyty. Zjawisko to jest wykorzystywane w medycynie klinicznej do zwiększania siły skurczu serca (przez glikozydy nasercowe) w pojawiającej się niewydolności serca. Mechanizmy odpowiedzialne za szybkie obniżanie poziomu Ca^{2+} w sarkoplazmie współzawodniczą ze sobą dynamiką działania, jednak w warunkach fizjologicznych dominuje pompa siateczki sarkoplazmatycznej. Osłabienie aktywności wymiennika $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ w warunkach fizjologicznych jest prawdopodobnie odpowiedzialne za mechanizm fenomenu Bowdicha polegającego na zwiększeniu siły skurczów serca w miarę zwiększania ich częstości. Zjawisko to tłumaczy się takim skróceniem cyklu serca, iż pompa $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ nie nadąża z szybkim usuwaniem Na^+ na zewnątrz kardiomiocyty, przez co zmniejsza się aktywność wymiennika $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ i występuje zwiększona akumulacja Ca^{2+} w siateczce sarkoplazmatycznej, prowadząca do zwiększenia siły skurczu kardiomiocyty i tym samym serca. Jednak długotrwała tachykardia prowadzi do przełado-

wania siateczki wapniem i w efekcie do zmniejszenia kurczliwości serca.

Aktywność mechanizmów jonowych odpowiedzialnych za skurcz i rozkurcz kardiomiocyty jest kontrolowana przez unerwienie autonomiczne i liczne pozakomórkowe mechanizmy humoralne. Pobudzenie współczulne wywołuje dodatni efekt inotropowy za pośrednictwem receptorów adrenergicznych β_1 kontrolujących kanały sarkolemy L-Ca^{2+} i nasilających dośrodkowy prąd Ca^{2+} przez sarkolemę kanałków T. Pobudzenie adrenergiczne nasila również wspomniany poprzednio dodatni efekt lusitropowy. Układ przywspółczulny za pośrednictwem nerwów błędnych i ich neuroprzekaźnika acetylocholinu aktywuje w sercu receptory cholinergiczne muskarynowe typu M_2 . Stymulacja tych ostatnich receptorów indukuje ujemny efekt inotropowy. Mechanizm tego efektu jest złożony i zależy od zwolnienia akcji serca, co prowadzi do powstania ujemnego efektu Bowdicha. Ponadto występuje zmniejszenie generacji cAMP i bezpośrednio zwiększa się generacja cGMP, który działa inotropowo ujemnie. Ten ostatni efekt jest w sercu człowieka o wiele silniejszy w przedsionkach niż komorach. Należy również podkreślić, że nerwy błędne hamują presynaptycznie uwalnianie noradrenaliny z adrenergicznych zakończeń pozazwojowych unerwiających serce.

ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY POCZĄTKOWĄ DŁUGOŚCIĄ MIĘŚNIA SERCEWEGO A NAPIĘCIEM SPOCZYNKOWYM I SKURCZOWYM ORAZ SIŁĄ SKURCZU

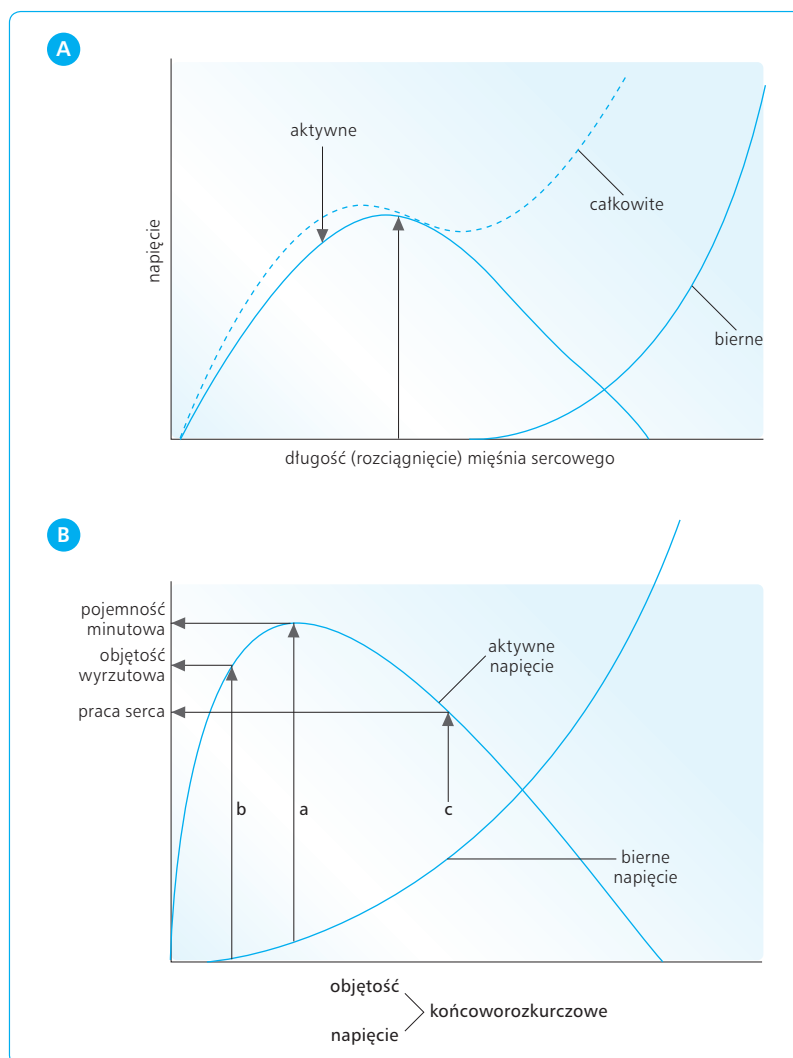
Mięsień sercowy, podobnie jak szkieletowy, wykazuje zależność między początkową długością a napięciem spoczynkowym i skurczowym. Relacje te przedstawiono na ryc. 4.20. Wyjściowa (spoczynkowa) długość mięśnia sercowego jest uzależniona od stopnia jego rozciągnięcia przez napływającą do serca krew. Początkowo napięcie bierne, którego wyrazem jest końcoworozkurczowe ciśnienie śródkomorowe, wzrasta tylko nieznacznie, pomimo istotnego rozciągania mięśnia. Wskazuje to na stosunkowo dużą podatność na rozciąganie (*compliance*) mięśnia ściany komór serca przez wypełniającą komory krew. Dopiero przy znacznym wypełnieniu komór wzrasta bierne napięcie mięśnia. Natomiast napięcie skurczowe czynne w miarę rozciągania mięśnia gwałtownie się podnosi. Napięcie skurczowe, jakie mięsień sercowy rozwija w czasie skurczu izometrycznego (izowolumetrycznego), jest zależne właśnie od wstępnej jego długości. Maksymalne napięcie skurczowe jest roz-

wijane przy optymalnej długości spoczynkowej mięśnia (A). Przy mniejszym niż optymalnym rozciągnięciu mięśnia skurcz staje się słabszy (B). Siła skurczu maleje też po przekroczeniu optymalnej dla mięśnia długości spoczynkowej. W sercu w pewnych granicach siła skurczu wzrasta wraz z jego wypełnieniem krwią, zapewniając zwiększony wyrzut krwi do tętnic, zgodnie z prawem Franka-Starlinga.

Siła skurczów miocytów serca zależy od liczby jonów wapniowych wnikaających do nich z zewnątrz w okresie *plateau* potencjału czynnościowego oraz uwalnianych w miocytach z siateczki sarkoplazmatycznej.

ZALEŻNOŚĆ SIŁY SKURCZU OD DŁUGOŚCI SPOCZYNKOWEJ MIĘŚNIA (KOŃCOWOROZKURCZOWEJ). PRAWO FRANKA-STARLINGA

Jak wspomniano powyżej, mięsień sercowy, rozwija maksymalną siłę skurczu przy pewnej optymalnej długości spoczynkowej (L_{max}). W odróżnieniu od mięśni szkieletowych, które kurczą się w organizmie przy swej



Ryc. 4.20 Zależność napięcia biernego i czynnego (aktywnego) oraz całkowitego generowanego w mięśniu serca w zależności od początkowej długości jego włókien (długości końcoworozkurczowej) (A). Zmiany objętości wyrzutowej, pojemności minutowej i pracy serca w odniesieniu do zmian napięcia biernego i czynnego indukowanych zmianą objętości końcoworozkurczowej komory serca (B).

optymalnej (L_{max}) długości, mięsień sercowy w spoczynkowych warunkach kurczy się przy długości znacznie mniejszej niż optymalna, zawsze zachowując pewną rezerwę.

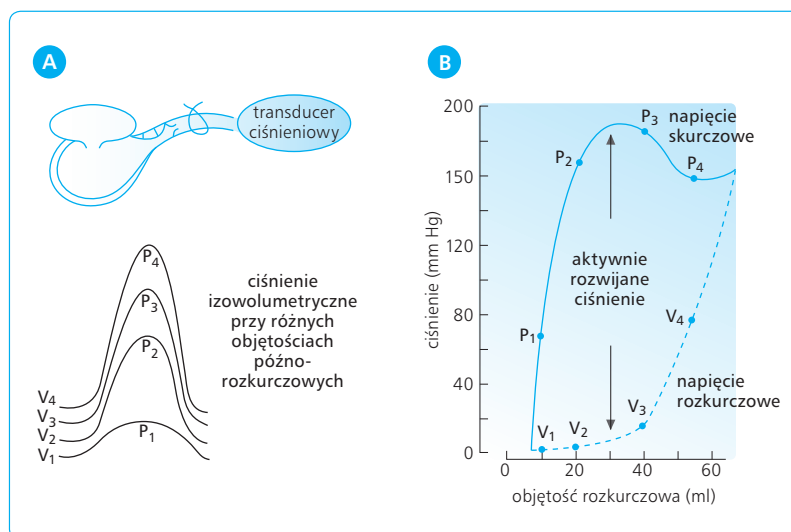
W warunkach naturalnych wyjściowa długość mięśnia jest determinowana przez komorową objętość późnorozkurczową, a siłę skurczu odzwierciedla rozwijane skurczowe ciśnienie komorowe.

Pierwszym badaczem, który zwrócił uwagę na zależność między siłą skurczu serca a objętością krwi w komorze w okresie końcoworozkurczowym, był niemiecki fizjolog Otto Frank. Stwierdził on, że siła skurczu izowolumetrycznego wzrasta do pewnych granic proporcjonalnie do przyrostu objętości wypełniającej serce krwi (ryc. 4.21). Obserwacje te rozwinął brytyjski fizjolog Ernest Starling, dochodząc do wniosku, że serce jest zdolne przepompowywać taką ilość krwi, jaka do niego napłynie, i że ze wzrostem tego dopływu wzrasta siła skurczu serca. Zależność ta została nazwana prawem Franka-Starlinga. Mówi ono, że siła skurczu serca rośnie proporcjonalnie do długości włókien mięśniowych serca. Zgodnie z tym prawem: (1) energia skurczu jest funkcją wyjściowej długości mięśnia serca i (2) w miarę wzrostu wyjściowej długości miocytów lub stopnia wypełnienia serca krwią w okresie końcoworozkurczowym zwiększa się energia skurczu, osiągając szczyt przy pewnej optymalnej długości, po której przekroczeniu ulega zmniejszeniu.

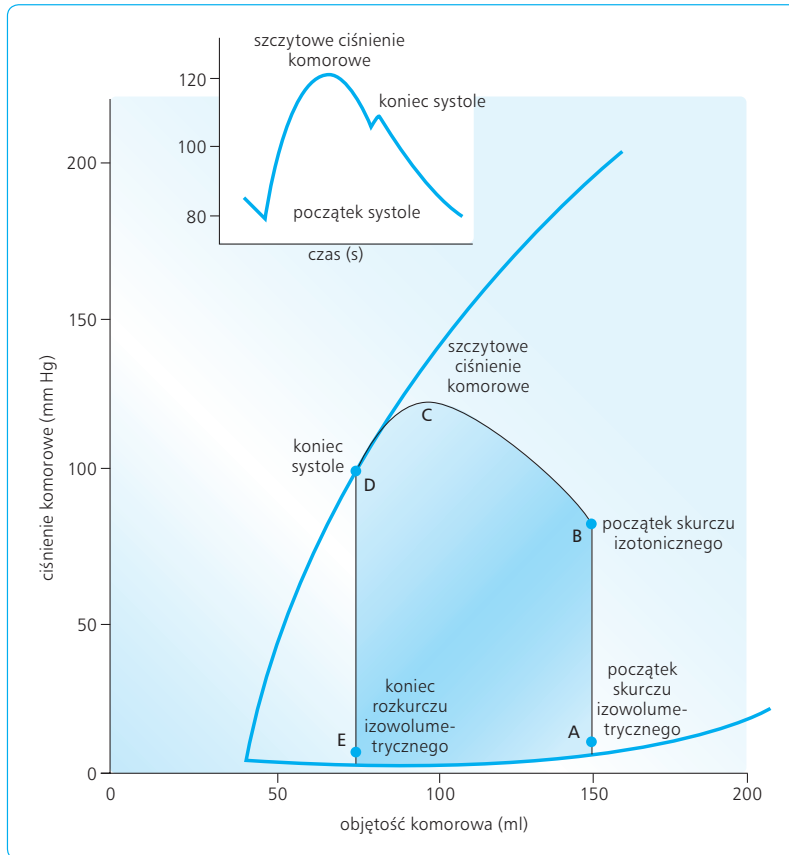
Pętla ta w cyklu sercowym odzwierciedla auksotoniczny charakter skurczu mięśnia sercowego. Jak przedstawiono na ryc. 4.22, ciśnienie w aorcie wzrasta pod koniec okresu maksymalnego wyrzutu, czyli od chwili otwarcia zastawek aorty, z wartości 80 do 120 mm Hg (o ok. 40 mm Hg). Z tego wynika, że obciążenie następcze (*afterload*) dla kurczącego się mięśnia sercowego nie jest stałe, a omawiany okres skurczu, chociaż nosi nazwę izotonicznego, nie jest *sensu stricto* skurczem izotonicznym. Gdy obciążenie mięśnia podlega zmianom w czasie skurczu, skurcz taki określa się auksotonicznym.

Ciśnienie wypełniania się komory do objętości końcoworozkurczowej, czyli do ok. 150 ml, wynosi ok. 12 mm Hg dla lewej komory i ok. 5 mm Hg dla prawej komory. Stanowi ono obciążenie wstępne, ponieważ obciąża mięsień sercowy jeszcze przed jego skurczem. Ponieważ ciśnienie w komorze lewej w okresie skurczu izowolumetrycznego gwałtownie podnosi się przy stałej objętości krwi wypełniającej tę komorę, na wykresie wzrost ciśnienia wewnątrzkomorowego reprezentuje linia pionowa z punktu A (objętość późnorozkurczowa) do punktu B, oznaczającego moment, w którym otwiera się zastawka aorty (ryc. 4.22). Następnie w miarę wyrzucania krwi do tętnicy i opróżniania komory, czyli w okresie maksymalnego wyrzutu, krzywa ciśnienia podnosi się łukiem do punktu C i, dalej, w okresie zredukowanego wyrzutu, opada do punktu D, oznaczającego moment zamykania się zastawek aorty oraz obniżenia ciśnienia i objętości. Później rozpoczyna się faza relaksacji komory z krótkim okresem protodiastolicznym (protodiastole), w którym ciśnienie w komorze zaczyna spadać. Wkrótce potem następuje rozkurcz izowolumetryczny komory z gwałtownym obniżeniem ciśnienia wewnątrzkomorowego aż do wartości bliskiej zera (E), co umożliwi otwarcie zastawki przedsionkowo-komorowej. Z tą chwilą pozioma część pętli obrazuje szybkie wypełnienie komory, przerwę i skurcz przedsionka, gdy ciśnienie w komorze tylko minimalnie się podnosi pomimo dużego napływu krwi pod ciśnieniem żylnym – cały cykl rozpoczyna się od nowa.

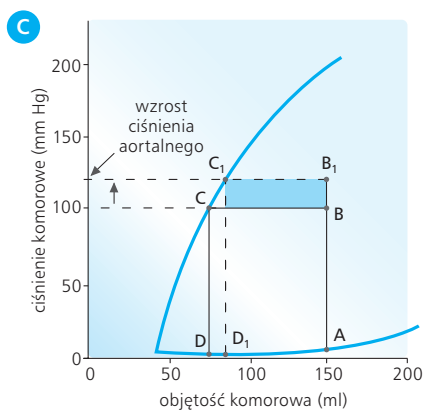
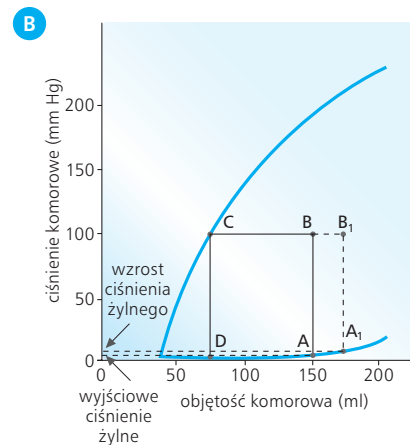
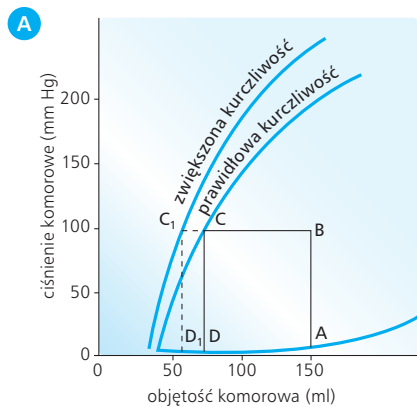
Wśród czynników determinujących przebieg pętli ciśnienie-objętość i pośrednio decydujących o objętości wyrzutowej lewej komory należy wymienić: (1) kurczliwość serca, (2) powrót krwi do serca i (3) ciśnienie aortalne (ryc. 4.23). Przy zwiększonej kurczliwości *myocardium* (A) zwiększa się oczywiście wyrzut serca i całe pole zakreślone przez pętle kurczliwości zostaje przesunięte na lewo, powiększając się o dodatkowy obszar C-D-D¹-C¹. Ten stan zwiększonej kurczliwości jest znamieny dla pobudzenia układu współczulnego



Ryc. 4.21 Schemat preparatu izolowanego serca żaby używanego w doświadczeniach Franka. Poniżej przedstawiono zależność ciśnienia skurczowego komory (P_1 – P_4) od wielkości komorowej objętości końcoworozkurczowej (V_1 – V_4) (A). Wykres B obrazuje przyrost komorowego ciśnienia (P) w skurczu izowolumetrycznym oraz wzrost napięcia rozkurczowego i skurczowego komory w miarę wzrostu objętości końcoworozkurczowej (V).



Ryc. 4.22 Pętla ciśnienie-objętość lewej komory serca (wg Sagawy) wraz z zaznaczonymi (u góry) zmianami chwilowego ciśnienia w aorcie.



Ryc. 4.23 Zależność ciśnienia komorowego i objętości końcoworozkurczowej przy prawidłowej i zwiększonej kurczliwości serca (A), przy wzroście objętości końcoworozkurczowej w następstwie zwiększonego powrotu żylnego (wzrost obciążenia wstępnego) (B) i przy wzroście ciśnienia w aorcie (wzrost obciążenia następczego) (C).

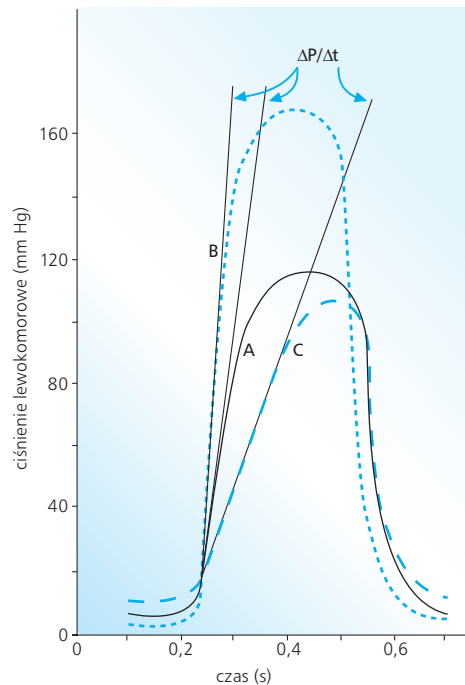
i działania czynników inotropowych, do których należą: (1) aminy katecholowe, które pobudzają adrenergiczne receptory β_1 ; (2) glikozydy nasercowe, blokujące pompę $\text{Na}^+\text{-K}^+$ w błonie miocytów sercowych oraz wzrost stężenia jonów Ca^{2+} w płynie zewnątrzkomórkowym; (3) glukagon, aktywujący mechanizm adenocyklazy-cAMP; (4) glikokortykoidy nadnerczowe i ksantyny (kofeina, teofilina) oraz papaweryna, hamujące fosfodiesterazę i rozkład cAMP do nieaktywnego 5'AMP (adenozynomonofosforan). Działanie przeciwne, inotropowe ujemne, wywierają: (1) pobudzenie nerwów błędnych i uwalniana na ich zakończeniach w sercu acetylocholina, stymulująca receptory muskarynowe M_2 i aktywność cykazy guanylowej oraz warunkująca wzrost stężenia cGMP; (2) hipokalcemia w płynie zewnątrzkomórkowym; (3) propranolol, blokujący receptory β_1 i znoszący wpływ układu współczulnego na serce; (4) kwasica ($\downarrow \text{pH}$) i hiperkapnia ($\downarrow \text{pCO}_2$); (5) blokery kanałów wapniowych (np. nifedypina, weraamil); (6) blokery esterazy cholinowej (prostygmina, fizostygmina), podnoszące stężenie acetylocholino w sercu.

Wynikiem wzrostu napływu żylnego (B) jest powiększenie pola pętli wyrzutowej na prawo o pole $\text{A-B-B}^1\text{-A}^1$. Przy podwyższonym ciśnieniu napełniającym komorę ze zbiornika żylnego dopływa więcej krwi niż prawidłowo, a serce, zgodnie z prawem Franka-Starlinga, musi ją przepompować do zbiorników tętniczych. Czynniki zwiększające dopływ żylny (np. dożylny wlew krwi i płynów krwiozastępczych) prowadzą do wzrostu wyrzutu sercowego. Przy wzroście ciśnienia aortalnego (C), stanowiącego obciążenie następcze serca (*afterload*), obszar zakreślony przez pętle powiększa się o dodatkowe pole $\text{B-C-C}^1\text{-B}^1$; wzrasta również wyrzut sercowy (ryc. 4.23).

KURCZLIWOŚĆ SERCA I JEJ WSKAŹNIKI

Zmiany kurczliwości mięśnia sercowego są wynikiem zmian siły i prędkości skurczów oraz stopnia skracania się włókien mięśnia sercowego bez zmiany ich długości wyjściowej i czasu trwania skurczu. U podłoża zmian kurczliwości zawsze leży wzrost stężenia jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie w wyniku dokończonego prądu jonów z zewnątrz i uwalniania ich z siateczki sarkoplazmatycznej do sarkoplazmy. Wśród wskaźników kurczliwości należy wymienić:

1. Wielkość frakcji wyrzutowej, czyli stosunek objętości wyrzutowej do objętości późnorozkurczowej. Im jest on wyższy (prawidłowo wynosi ok. 50%), tym skurcz serca silniejszy.
2. Prędkość wyrzucania krwi z komory do aorty w okresie maksymalnego wyrzutu. Im jest ona większa, tym większa jest kurczliwość serca i większy wyrzut sercowy.



Ryc. 4.24 Krzywe szybkości narastania ciśnienia (ΔP) lewej komory do różnicy czasu (Δt), w którym ciśnienie uległo zmianie, obrazują kurczliwość mięśnia komory. Nachylenie stycznych do narastającej części ciśnienia wyraża stosunek $\Delta P/\Delta t$ i jest sposobem oceny kurczliwości serca. (A) przedstawia prawidłową kurczliwość lewej komory, (B) wzrost kurczliwości i (C) zmniejszenie kurczliwości, np. w niewydolności serca.

3. Kąt zawarty między styczną do krzywej $\Delta P/\Delta t$ a osią czasu, przy czym ΔP oznacza szybkość narastania ciśnienia wewnątrzkomorowego w czasie skurczu izowolumetrycznego, a Δt czas, w którym ten wzrost następuje (ryc. 4.24).

Wszystkie wymienione wskaźniki kurczliwości można obecnie zbadać i wyrazić graficznie lub cyfrowo. Wielkość frakcji wyrzutowej ludzkiego serca mierzy się za pomocą skomputeryzowanej echokardiografii, tomografii komputerowej lub angiografii z użyciem promieni X. Frakcja wyrzutowa stanowi najważniejszy wskaźnik kurczliwości serca. Jej obniżenie się poniżej 50% dowodzi schorzeń mięśnia sercowego.

NAPRĘŻENIE ŚCIAN KOMÓR SERCA

Krew wypełniająca jamy komór serca prowadzi do rozciągania ich ścian. Siłą rozciągającą jest ciśnienie wewnątrzkomorowe, które działa prostopadle na wewnętrzną powierzchnię ściany komory, powodując jej rozciąganie. Rozciągana ściana komory generuje

wówczas napięcie, czyli siłę o kierunku przeciwnym do działającego ciśnienia, ale o takiej samej wielkości. Napięcie ściany komory może być wyrażone i określone za pomocą prawa Laplace'a. Z prawa tego wynika, iż wielkość napięcia ściany komory jest proporcjonalna do wartości ciśnienia wewnątrzkomorowego i do wartości promienia krzywizny komory zgodnie z równaniem:

$$T = P \times R,$$

gdzie: T – napięcie ściany, P – ciśnienie w świetle komory, R – promień komory.

Bardziej precyzyjnym sposobem oceny stopnia obciążenia ściany komory jest wyrażenie tego napięcia w odniesieniu do pola powierzchni przekroju ściany, czyli do grubości ściany. Napięcie ściany w odniesieniu do grubości ściany w danym miejscu komory nazywa się naprężeniem. Wartość naprężenia oblicza się ze wzoru:

$$\sigma = \frac{P \times R}{2h},$$

gdzie: σ – naprężenie ściany, P – ciśnienie w komorze, R – promień krzywizny komory, h – grubość ściany komory.

Szczególnie istotna dla czynności komór serca (z uwagi na wykonywaną pracę wewnętrzną i zewnętrzną oraz wydatek energetyczny) jest ocena generowanego naprężenia w czasie obciążenia wstępnego i obciążenia następczego. Występujący w stanach klinicznych remodeling komór (np. zwiększenie lub zmniejszenie grubości ściany oraz towarzyszące temu zmiany promienia krzywizny komory) prowadzi zawsze do poważnych zmian naprężenia w mięśniu komór oraz zaburzeń energetycznych, które z kolei prowadzą do niewydolności serca. Również zmiany ciśnienia komorowego w okresie obciążenia wstępnego i następczego powodują podobne zaburzenia funkcji komór.

4.3.10

CYKL SERCOWY

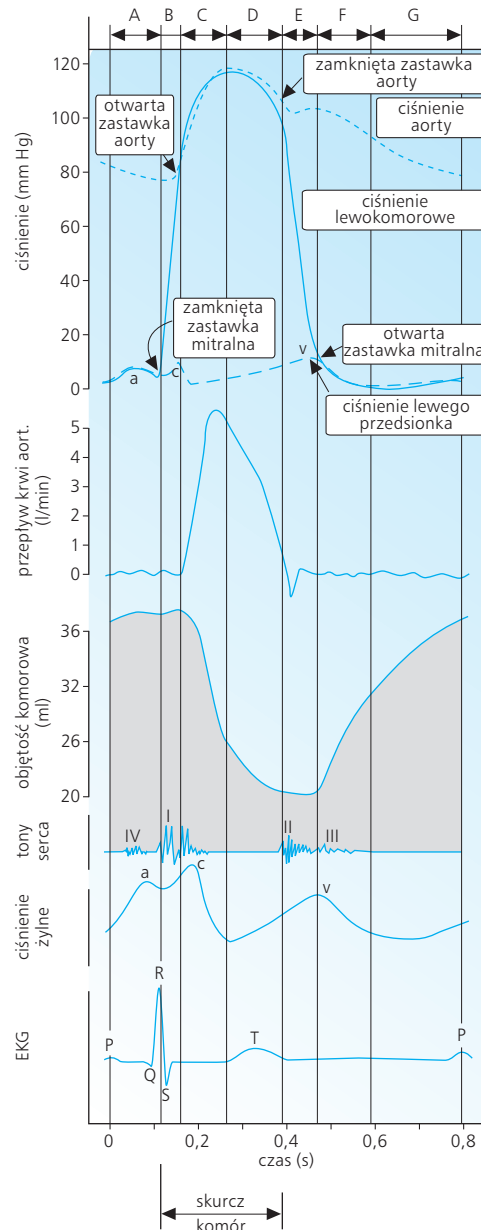
Serce działa w układzie cyklicznym, w którym naprężenne fazy skurczu i rozkurczu, obejmujące kolejno przedsionki i komory, powtarzają się z częstością ok. 72/min, przy czym całość pojedynczego prawidłowego cyklu sercowego trwa przeciętnie ok. 800 ms.

FAZY CYKLU SERCOWEGO

W cyklu sercowym wyróżnia się skurcz przedsionków i dwie fazy dla każdej z komór sercowych: (1) fazę skurczową (systole), obejmującą okres, w którym komory kurczą się i wyrzucają część zawartej krwi do dużych

zbiorników tętniczych; (2) fazę rozkurczową (diastole), obejmującą okres rozkurczu mięśnia komór oraz obniżenia w ich obrębie ciśnienia i zmianę stopnia wypełnienia krwią (ryc. 4.25).

Fazy te znajdują odzwierciedlenie w zmianach ciśnień, które można mierzyć, wprowadzając do jam serca cewnik połączony z przetwornikiem (*transducer*) napięcia, który zamienia ciśnienie na proporcjonalne do niego (pod względem amplitudy) sygnały elektryczne, reje-



Ryc. 4.25 Cykl serca obrazujący zjawiska hemodynamiczne lewego serca, takie jak ciśnienie lewej komory i lewego przedsionka oraz zmiany objętości lewej komory. Ponadto charakterystyka cyklu obejmuje zmiany chwilowego przepływu krwi w aorcie, ciśnienia aorty, ciśnienia żylnego oraz zapis tonów serca (fonokardiogram) i EKG.

strowane na oscyloskopie lub taśmie wideo. Ciśnienia te wykazują wahania skurczowo-rozkurczowe. Dla każdej części układu sercowo-naczyniowego można oznaczyć ciśnienie skurczowe (S), ciśnienie rozkurczowe (R) i ciśnienie średnie ($\bar{S}r$).

Ciśnienie w poszczególnych komorach serca określa ją trzy czynniki: (1) podatność ściany komory na rozciąganie, (2) objętość wypełniającej ją krwi i (3) kurczliwość mięśnia komory.

SKURCZ PRZEDSIONKÓW

Na ryc. 4.25 zobrazowano zmiany ciśnień w lewej połowie serca i towarzyszące im zmiany objętości komory. Poczynając od początku rozkurczu komory (*diastole*), można stwierdzić, że:

1. Ciśnienie w lewym przedsionku jest w okresie rozkurczu lewej komory nieco wyższe niż w lewej komorze.
2. Zastawka dwudzielna zostaje otwarta, pozwalając na swobodny, zgodny z gradientem ciśnień przepływ krwi z lewego przedsionka do lewej komory (wypełnianie komory). Pod koniec trwania rozkurczu komory dochodzi do skurczu przedsionka, co sprawia, iż wzrasta wówczas stopień rozkurczowego wypełnienia komory (objętość końcoworozkurczowa) oraz podwyższa się wartość ciśnienia rozkurczowego w komorze (ciśnienie końcoworozkurczowe).
3. Od rozpoczęcia skurczu izowolumetrycznego gwałtownie wzrasta ciśnienie w lewej komorze, co odwraca gradient ciśnienia przedsionkowo-komorowego, prowadząc do zamknięcia zastawki mitralnej.
4. Raptowny i wysoki wzrost ciśnienia w lewej komorze (od około 12 do około 80 mm Hg) w czasie jej skurczu izowolumetrycznego powoduje wpuklanie się płatków zastawki mitralnej do lewego przedsionka, co podnosi przejściowo ciśnienie w tym przedsionku.

SKURCZ KOMOROWY

Gdy fala depolaryzacji przedostanie się z przedsionków do komór, zachodzi depolaryzacja komorowa, której wyrazem jest zespół QRS w zapisie EKG. Lewa komora rozpoczyna skurcz tuż przed prawą. Jak wspomniano, w momencie skurczu komory raptownie wzrasta ciśnienie wewnątrzkomorowe, a gdy ciśnienie to przekroczy ciśnienie przedsionkowe, zamyka się zastawka dwudzielna. Powyższe zmiany są poprzedzone przez skurcze mięśni brodawkowatych, które zapobiegają wypadaniu płatków zastawki do przedsionków (ryc. 4.25).

Skurcz izowolumetryczny lewej komory odbywa się przy zamkniętych zastawkach, zarówno aortalnej, jak i mitralnej. Komory, kurcząc się przy stałej objętości, wykazują nagły wzrost ciśnienia wewnątrzkomorowego, które w krótkim czasie osiąga wysokie wartości. W chwili, gdy ciśnienie komorowe przekroczy ciśnienie aortalne, otwiera się zastawka aorty, kończąc okres skurczu izowolumetrycznego, czyli skurczu zachodzącego przy tej samej, stałej objętości krwi w komorze.

W momencie otwarcia zastawki aorty następuje szybki wyrzut krwi z komory do aorty. Dotyczy on ok. 85% objętości wyrzutowej, dlatego okres ten nosi nazwę okresu wyrzutu maksymalnego. W tym czasie raptownie zmniejsza się objętość komory, opróżniającej się z krwi.

W późniejszym okresie systole zwalnia się wyrzucanie krwi do aorty – jest to tzw. okres wyrzutu zredukowanego. Objętość komory opróżnionej z krwi osiąga najniższą wartość pod koniec wyrzutu zredukowanego. W okresie wyrzucania komorowego komory nie opróżniają się jednak całkowicie – pozostaje w nich zwykle ok. 50% objętości końcoworozkurczowej.

ROZKURCZ KOMOROWY

Pod koniec zredukowanego wyrzutu komorowego, gdy objętość komorowa osiąga najmniejszą wartość i mięsień komór ulega relaksacji, rozpoczyna się faza rozkurczu komór. Wtedy rejestruje się kolejno:

1. Repolaryzację komór (załamek T) kończącą ostatecznie okres skurczu i rozpoczynający się rozkurcz mięśnia komór.
2. Spadek ciśnienia aortalnego i zmniejszenie odsercowego liniowego przepływu krwi przez aortę. Chwilowo nawet krew w aorcie wstępującej wraca w kierunku zastawki, dając na krzywej ciśnienia aortalnego wcięcie dikrotyczne i zaraz potem fałę dikrotyczną.
3. Zamykanie zastawki aortalnej, które następuje w wyniku odwrócenia gradientu ciśnienia aortalno-komorowego. Z powodu cofania się krwi z aorty (w kierunku lewej komory) płatki tej zastawki wpuklają się w kierunku komory, powodując jej zamknięcie. Zamknięcie zastawki aorty jest początkiem rozkurczu izowolumetrycznego cechującego się gwałtownym spadkiem ciśnienia komorowego. Na zakończenie tego rozkurczu otwiera się zastawka mitralna, a ciśnienie w komorze spada do najniższej wartości, aby w miarę wypełniania komory krwią napływającą z przedsionka znów nieco się zwiększyć w okresie wolnego wypełniania komory, zwanego diastasis (ryc. 4.25).

Podczas rozkurczu prawej komory krew z żył głównych stale dopływa do prawego przedsionka, a ponieważ zastawka trójdzielna jest otwarta, krew ta od

razu przedostaje się do komory, dopełniając ją prawie całkowicie, tj. do ok. 150 ml. Jest to objętość końcoworozkurczowa komory, tzn. objętość krwi wypełniającej komorę pod koniec rozkurczu. W czasie skurczu izotonicznego i wyrzucania krwi do naczyń tętniczych objętość komór odpowiednio maleje; objętość pozostającej w nich krwi, która w spoczynku ma wartość około 70 ml określa się mianem objętości końcowoskurczowej (ryc. 4.25).

TONY I SZMERY SERCA

Zjawiska akustyczne towarzyszące pracy serca mają charakter dźwięków o niejednorodnej i niskiej częstotliwości (30–250 Hz), na które ucho ludzkie jest wrażliwe. Dlatego duże znaczenie ma graficzna rejestracja dźwięków z użyciem fonokardiografu, urządzenia złożonego ze specjalnego mikrofonu, wzmacniacza i odpowiednich filtrów, które usuwają zbędne szmery pochodzące z płuc lub mięśni klatki piersiowej. Praktycznie wyróżnia się: (1) tony serca, występujące fizjologicznie, oraz (2) patologiczne szmery sercowe. Fonokardiogram pozwala na ustalenie czasowych zależności między zjawiskami akustycznymi w obrębie serca a aktywnością elektryczną serca i zmianami hemodynamicznymi zachodzącymi w czasie cyklu sercowego. Metoda ta znalazła szerokie zastosowanie w diagnostyce chorób serca i stanowi cenne uzupełnienie osłuchiwania serca.

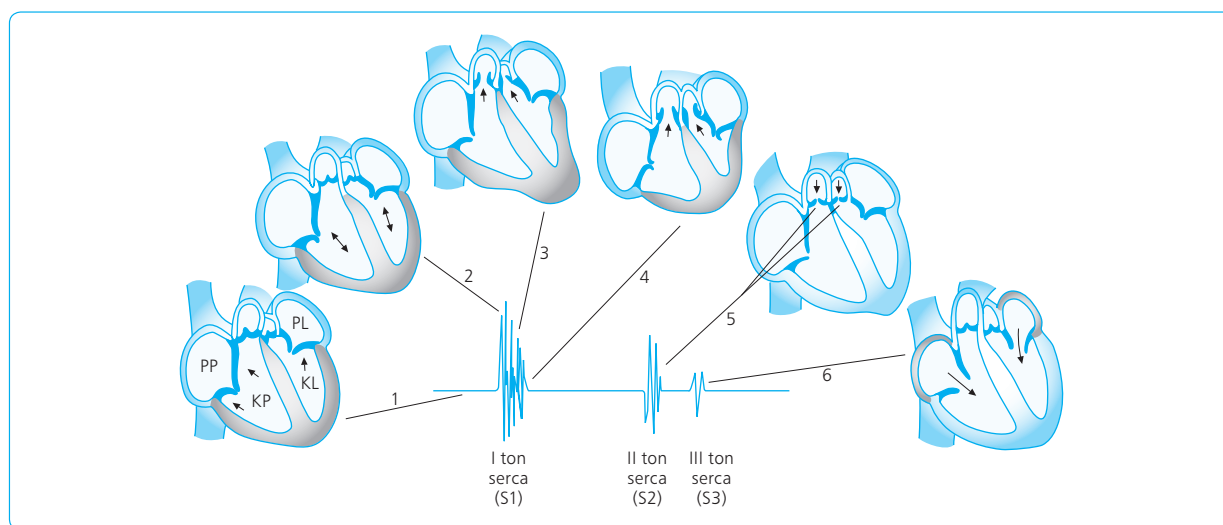
Pierwszy ton serca (skurczowy, S1) jest niski, ma częstotliwość 25–45 Hz i trwa ok. 150 ms. Głównymi mechanizmami w powstawaniu S1 są: wibracja struktur sercowych (zastawek i ścian serca) na skutek nagłej zmiany ciśnień wewnątrzsercowych na początku skurczu oraz przepływ krwi przez zastawki półksiężycowate do głównych pni tętniczych. Czynniki te prowadzą

początkowo do drgań zastawek przedsionkowo-komorowych przed ich zamknięciem, w czasie zamknięcia, jak i bezpośrednio po zamknięciu. Następnie pojawiają się drgania zastawek tętniczych i przedsionkowo-komorowych w czasie wyrzutu krwi do aorty i drgania samego mięśnia komorowego. Udział poszczególnych czynników w powstawaniu pierwszego tonu jest trudny do ustalenia. Głównym komponentem jest zamknięcie zastawek, natomiast otwieranie zastawek tętniczych ma tu mniejsze znaczenie (ryc. 4.26).

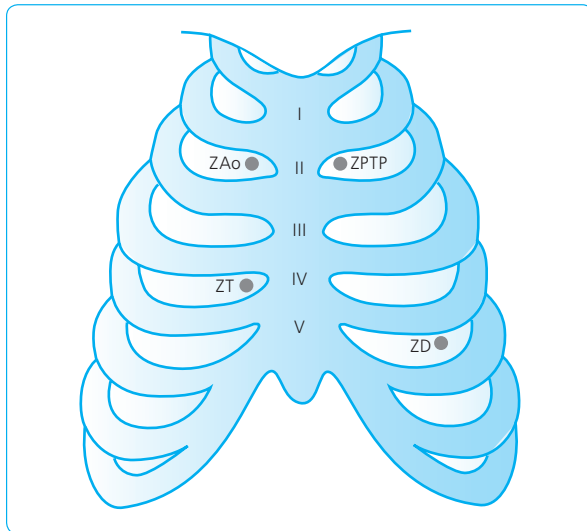
Głośność pierwszego tonu, najlepiej słyszalnego nad okolicą lewej komory, zwłaszcza nad koniuszkiem serca, zależy od szybkości narastania ciśnienia wewnątrzkomorowego, sztywności struktur zastawkowych i komorowych oraz położenia płatków zastawki dwudzielnej na początku skurczu komorowego. Miejsca osłuchiwania tonów i szmerów nad zastawkami serca przedstawiono na ryc. 4.27.

Drugi ton serca (rozkurczowy, S2) ma nieco wyższą tonację, częstotliwość ok. 50 Hz, i trwa nieco krócej (ok. 120 ms). Jest najlepiej słyszalny nad podstawą serca w rzucie zastawek półksiężycowatych aorty i pnia płucnego (zob. ryc. 4.27). Wynika z napięcia zamykających się zastawek półksiężycowatych aorty i pnia tętnicy płucnej na początku rozkurczu komór i jest następstwem drgania płatków zastawek, a także ścian serca i dużych tętnic. Krew nagle cofająca się w wielkich pniach naczyniowych w kierunku serca zostaje zatrzymana przez zamknięte zastawki, wzbudzając drgania zastawek w komorach sercowych i wielkich pniach naczyniowych. Drugi ton przypada na koniec załamka T w zapisie EKG (zob. ryc. 4.25).

Trzeci ton serca (S3) jest miękki i niski, słyszalny niekiedy u ludzi młodych, poniżej 30 r.ż., a rzadko u starszych. Występuje w rozkurczu w okresie wypełniania komór krwią napływającą z przedsionków i spowodowany jest wibracją krwi wypełniającej jamy komór



Ryc. 4.26 Tony serca i mechanizm ich powstawania.



Ryc. 4.27 Miejsca osłuchiwania tonów serca nad zastawką trójdzielną (ZT), zastawką dwudzielną (ZD), zastawką aorty (ZA) i zastawką pnia tętnicy płucnej (ZPTP).

sercowych. Bywa łatwiej uchwytany w zapisie fonokardiograficznym niż osłuchowo. Wynika z wibracji ścian komór serca pod wpływem wpływającej do nich krwi w fazie szybkiego ich napełniania. Występuje wkrótce po tonie S2 i kojarzony jest z nagłym wzrostem napięcia ściany komorowej pod koniec okresu szybkiego wypełniania się komór krwią.

Czwarty ton (S4) jest niekiedy słyszalny u ludzi dorosłych; daje się go zarejestrować tylko fonokardiograficznie podczas skurczów przedsionków (ryc. 4.25).

Szmeru uważa się za przedłużone wibracje, słyszalne albo nad sercem, albo nad dużymi naczyniami. Ich powstawanie wiąże się z patologicznymi warunkami hemodynamicznymi w sercu i dużych naczyniach.

Sumując, można stwierdzić, że nieprawidłowości funkcjonalne zastawek mogą być wynikiem zwężenia ujścia, przez które przepływa krew, lub niedomykalności zastawek, tzn. niepełnego ich zamykania lub zupełnego braku ruchu. Zaburzenie liniowego charakteru przepływu krwi (wiry), przyspieszenie przepływu lub zarzucanie krwi z komór do przedsionków mogą być przyczyną powstawania szmerów, które są nazywane skurczowymi lub rozkurczowymi, zależnie od tego, czy występują w czasie skurczu czy rozkurczu serca.

ASYNCHRONICZNOŚĆ SKURCZÓW LEWEJ I PRAWEJ KOMORY SERCA

Chociaż zjawiska hemodynamiczne po obu stronach przegrody serca mają taki sam charakter i przebieg, zachodzą nieco asynchronicznie. Jak to wspomniano po-

wyżej, lewa komora zaczyna się kurczyć nieco wcześniej i napełniać nieco później niż prawa. W związku z tym prawidłowo między komorami zachodzą kilkumilisekundowe różnice w czynnościach mechanicznych. Ciąg zmian odpowiedzialnych za tę asynchroniczność można przedstawić następująco:

1. Pobudzenie rozpoczynające się w prawym przedsionku szerzy się szybko na komory.
2. Lewa komora zaczyna się kurczyć pierwsza, co prowadzi do zamknięcia zastawki dwudzielnej ok. 30 ms przed zamknięciem zastawki trójdzielnej na początku załamka Q w zapisie EKG. Skurcz prawej komory jest opóźniony w stosunku do skurczu komory lewej o ok. 15 ms, co wynika z właściwości struktury tkanki bódźoprzewodzącej.
3. Otwarcie zastawki pnia tętnicy płucnej i przepływ krwi do płuc wyprzedza o ok. 10 ms analogiczne otwarcie zastawki aortalnej i przepływ krwi do aorty. Wynika to z tego, iż ciśnienie w tętnicy płucnej jest znacznie mniejsze niż w aorcie, w związku z tym w prawej komorze potrzeba do otwarcia zastawki tętniczej znacznie mniejszego wzrostu ciśnienia niż w komorze lewej. Wprawdzie ciśnienie w lewej komorze wzrasta gwałtowniej niż w prawej, ale ma ono też do pokonania wielokrotnie większe ciśnienie w aorcie. Ostatecznie faza izowolumetryczna skurczu prawej komory trwa prawie trzykrotnie krócej (15 ms) niż komory lewej (50 ms).
4. Z powodu wyższego ciśnienia w aorcie wyrzut krwi z lewej komory kończy się ok. 15 ms wcześniej niż z prawej. Zatem wyrzut krwi z lewej komory zaczyna się nieco później, ale kończy nieco wcześniej.
5. Zastawka dwudzielna otwiera się ok. 15 ms po otwarciu zastawki trójdzielnej, ponieważ spadek ciśnienia w lewej komorze do poziomu poniżej ciśnienia w lewym przedsionku wymaga dłuższego czasu niż analogiczny spadek ciśnienia w prawym sercu.

Z asynchronicznością zamykania się zastawek tętnicznych wiąże się opisane poprzednio rozdwojenie tonu S2, w którym komponent aortalny poprzedza nieco komponent płucny. Ucho może wychwycić dwa nagłe dźwięki jako oddzielne, jeśli dzieli je okres nie mniejszy niż 20 ms. W warunkach prawidłowych rozdwojenie drugiego tonu zwiększa się podczas wdechu, co wiąże się kolejno ze wzrostem ujemnego ciśnienia śródpiersiowego, zwiększonym wypełnianiem się prawej komory, przedłużonym skurczem i wyrzutem krwi z prawej komory, późniejszym zamykaniem się zastawki płucnej i, wreszcie, opóźnionym drugim tonem nad zastawką.

POJEMNOŚĆ MINUTOWA SERCA I JEJ OZNACZANIE

Objętość krwi, jaką każda z komór sercowych z osobną tłoczy w ciągu 1 min z niskociśnieniowych układów żylnych do wysokociśnieniowych układów tętniczych, nosi nazwę pojemności minutowej serca lub wyrzutu serca (CO, *cardiac output*). Pojemność minutowa serca dorosłego człowieka wynosi w spoczynku około 5 litrów/min. Wartość pojemności minutowej spoczynkowej jest nieco wyższa u mężczyzn niż u kobiet. Pojemność minutowa wzrasta zawsze w czasie zwiększenia metabolicznego zapotrzebowania organizmu. Podczas ciężkiego wysiłku fizycznego u wytrenowanych osób może osiągać wartość nawet do 35 l/min. CO zmienia się zależnie od działania na serce nerwów układu autonomicznego i krążących hormonów oraz od bieżących zmian metabolicznych organizmu i masy ciała. CO wzrasta w czasie pobudzenia emocjonalnego i w czasie ciąży; zwiększa się również w czasie gorączki, nadciśnienia tarczycy, niedokrwistości i hipoksji. Zmniejszenie wartości pojemności minutowej serca występuje w spoczynku, podczas snu, w następstwie pobudzenia układu przywspółczulnego, we wstrząsie krwotocznym oraz w niewydolności lewej komory serca. Aby wartość CO znormalizować, można ją wyrażać w przeliczeniu na 1 m² powierzchni ciała jako tzw. wskaźnik sercowy (CI, *cardiac index*). Wartość CI wynosi w spoczynku przeciętnie 3,2 l/min/m².

Pojemność minutowa serca zależy bezpośrednio od: (1) częstości skurczów, (2) objętości wyrzutowej serca (SV, *stroke volume*) oraz pośrednio od wielu innych czynników i mechanizmów ich kontroli, determinu-

jących częstość skurczów i objętość wyrzutową serca (ryc. 4.28). Objętość wyrzutowa jest to objętość krwi wyrzucanej przy każdym skurczu przez komorę. Przeciętnie w spoczynku SV wynosi około 70 ml, a zatem jeśli spoczynkowa częstość skurczów wynosi 72/min, to wówczas pojemność minutowa wynosi 5 l/min (70 ml × 72 min).

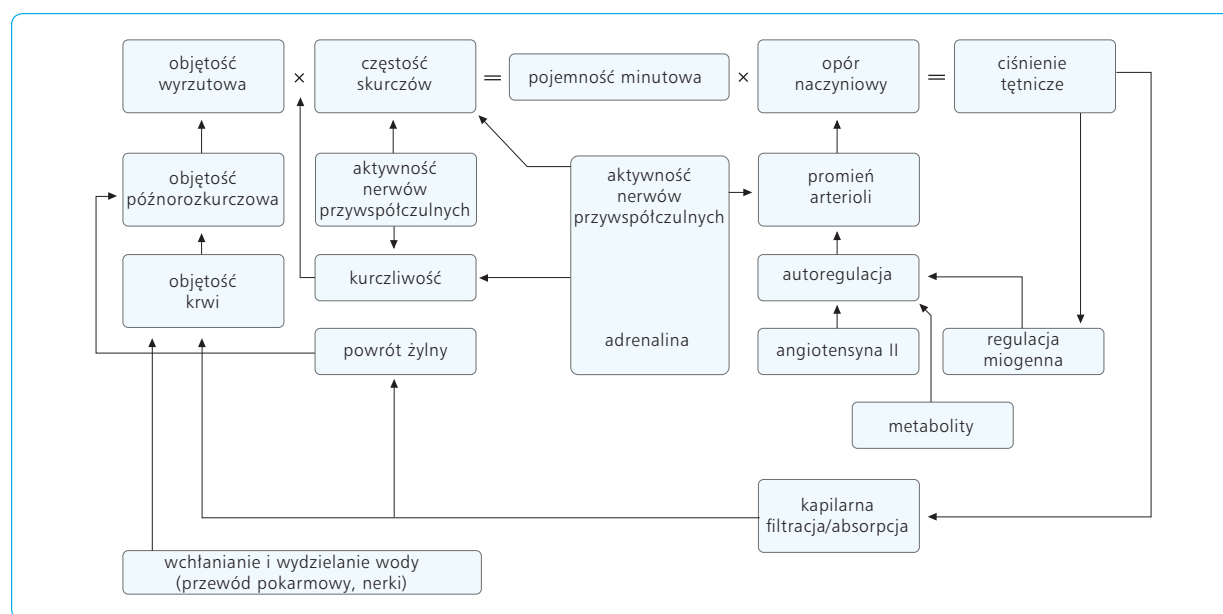
Pomiar pojemności minutowej serca ma istotne znaczenie dla oceny jego czynności hemodynamicznej wskazującej na stan wydolności lub stopień niewydolności mięśnia sercowego. W przeszłości dokonywano pomiaru CO, stosując różne metody inwazyjne. Klasyycznym sposobem pomiaru pojemności minutowej serca była metoda oparta na zasadzie Ficka. W metodzie tej dokonywano pomiaru minutowego zużycia tlenu (O₂/min) i równocześnie pobierano próbki krwi żyłnej mieszanej (przez cewnik wprowadzony do tętnicy płucnej) oraz tętniczej (przez nakłucie z tętnicy udowej). Następnie oznaczano różnicę tętniczo-żylną tlenu (RTŻO₂). Pojemność minutową obliczano ze wzoru:

$$CO = \frac{O_2/\text{min}}{RT\dot{Z}O_2}$$

Jeżeli np. minutowe zużycie O₂ wynosi 250 ml/min, a RTŻO₂ jest równe 50 ml O₂/l krwi, wówczas

$$CO = \frac{250}{50} = 5 \text{ l/min}$$

Do pomiaru CO stosowane były również metody dylucyjne (rozcieńczeniowe) z zastosowaniem substancji barwnych oraz metoda termodylucyjna. Aktualnie do klinicznej oceny czynności serca stosuje się echokardiografię dopplerowską, która pozwala na precyzyjne obliczenie objętości wyrzutowej komór, pojemności



Ryc. 4.28 Pojemność minutowa serca i czynniki ją determinujące oraz jej związek z tętniczym ciśnieniem krwi.

minutowej i frakcji wyrzutowej. Ponadto technika ta umożliwia ocenę funkcji zastawek serca oraz kierunku i prędkości przepływu krwi przez jamy serca i duże naczynia.

REGULACJA OBJĘTOŚCI WYRZUTOWEJ SERCA

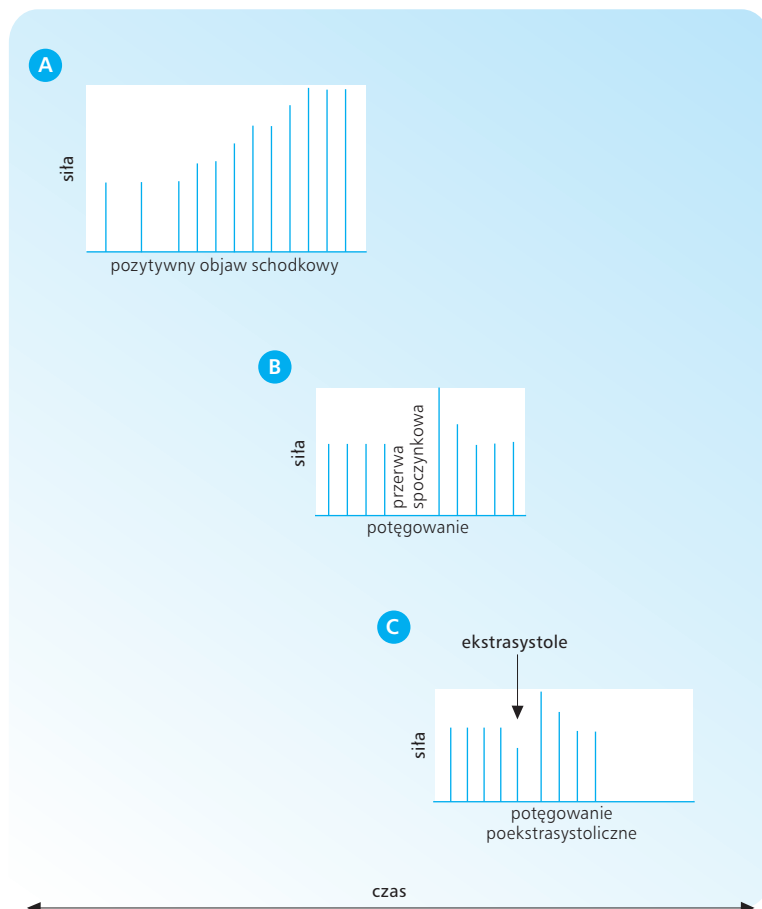
Objętość wyrzutowa pozostaje w prostej zależności od objętości końcoworozkurczowej komory i zgodnie z prawem Franka-Starlinga zwiększa się w miarę jej wzrostu. Objętość końcoworozkurczowa i związane z nią ciśnienie końcoworozkurczowe generują obciążenie wstępne komór. Obciążenie wstępne warunkuje wyjściową długość włókien mięśnia sercowego i w okresie *systole* decyduje o sile skurczu mięśnia serca, zgodnie z regulacją heterometryczną.

Zmiana w oporach związanych z wyrzucaniem krwi z serca, a więc zmiana ciśnienia w aorii lub tętnicy płucnej w chwili otwierania zastawek półksiężycowatych, czyli obciążenie następcze (*afterload*), ma także wpływ na objętość końcoworozkurczową. Nagły wzrost ciśnienia tętniczego lub ciśnienia w tętnicy płucnej początkowo obniża objętość wyrzutową, ale już po kilku skurczach serca, gdy podnosi się objętość końcoworozkurczowa i włókna mięśnia sercowego stają się bardziej

rozciągnięte, zgodnie z prawem Franka-Starlinga wzrasta siła skurczu serca i objętość wyrzutowa.

CZĘSTOŚĆ A SIŁA SKURCZÓW MIĘŚNIA SERCOWEGO

Zależność siły skurczów serca od zmiany ich częstości jest kształtowana przez wiele mechanizmów wewnątrzsercowych. Wzrost siły skurczów wraz z ich częstością wiąże się ze zwiększeniem sumarycznego czasu trwania fazy 2 potencjałów czynnościowych w mięśniu sercowym i, co za tym idzie, ze zwiększonym wnikaniem jonów Ca^{2+} z zewnątrz do sarkoplazmy oraz następowym uruchomieniem lawinowego uwalniania większej liczby tych jonów z magazynów wewnątrzkomórkowych w kardiomiocytach. Zjawisko to nosi nazwę fenomenu schodkowego (*stair case phenomenon*), gdyż siła skurczów zwiększa się schodkowo wraz ze wzrostem ich częstości (ryc. 4.29). Również skurcz serca po przerwie wyrównawczej spowodowanej skurczem dodatkowym jest silniejszy niż normalny skurcz i to także na skutek zwiększonego stężenia jonów Ca^{2+} niewykorzystanych w poprzednim, słabszym niż zwykle, skurczu dodatkowym. Tę zwiększoną kurczliwość mięśnia sercowego po przerwie wyrównawczej nazywa się potęgowaniem poekstrasystolicznym.



Ryc. 4.29 Zależność między częstością i rytmem skurczów serca a siłą jego skurczów (fenomen schodkowy). Wzrost częstości skurczów zwiększa siłę skurczów (A). Siła skurczów wzrasta również, gdy wydłuża się przerwa pomiędzy skurczami (zablokowanie jednego pobudzenia) (B) oraz po skurczu dodatkowym (C).

4.3.11

PRACA SERCA

W fizyce praca (W) to siła (F) działająca na pewnej odległości (D):

$$W = F \times D$$

W sercu natomiast liczy się objętość wyrzutowa oraz ciśnienie w aorcie i tętnicy płucnej, które serce musi swoją pracą pokonać, aby wspomnianą objętość przetłoczyć i nadać jej w naczyniach odpowiednią prędkość.

RODZAJE PRACY SERCA I ICH STOSUNEK DO ENERGII POTENCJALNEJ I KINETYCZNEJ

Wyróżnia się pracę wewnętrzną i zewnętrzną serca. Praca wewnętrzna polega na generowaniu napięcia skurczowego odpowiedniego do wielkości ciśnienia w dużych pniach tętniczych. Praca zewnętrzna natomiast związana jest z przetłaczaniem objętości wyrzutowej wbrew ciśnieniom panującym w pniach tętniczych w fazie szybkiego i zredukowanego wyrzutu. Ponadto praca ta jest wydatkowana na nadawanie tłoczonej krwi odpowiedniej prędkości (ryc. 4.30).

Pracę serca można wyrazić jako iloczyn siły skurczowej (F) i objętości wyrzutowej:

$$W = F \times SV$$

Praca ta obejmuje element wewnętrzny (wytwarzanie ciepła z rozpadu ATP) i zewnętrzny (przesuwanie krwi

w naczyniach). Całkowita energia serca (W_t) składa się z energii niezbędnej do podtrzymania ciśnień w zbiornikach tętniczych, czyli energii potencjalnej (E_p), energii niezbędnej do utrzymania odpowiedniej prędkości przepływu krwi po jej przetłoczeniu z serca do naczyń, czyli energii kinetycznej (E_k) oraz energii niezbędnej do przeciwdziałania sile ciężkości, czyli energii grawitacyjnej (E_g). Tę ostatnią wartość, ze względu na jej stały charakter, można pominąć:

$$W_t = E_k + E_p + E_g$$

Normalnie E_k stanowi zaledwie 5% całości energii. Można ją obliczyć ze wzoru:

$$E_k = \frac{m \times V}{2}$$

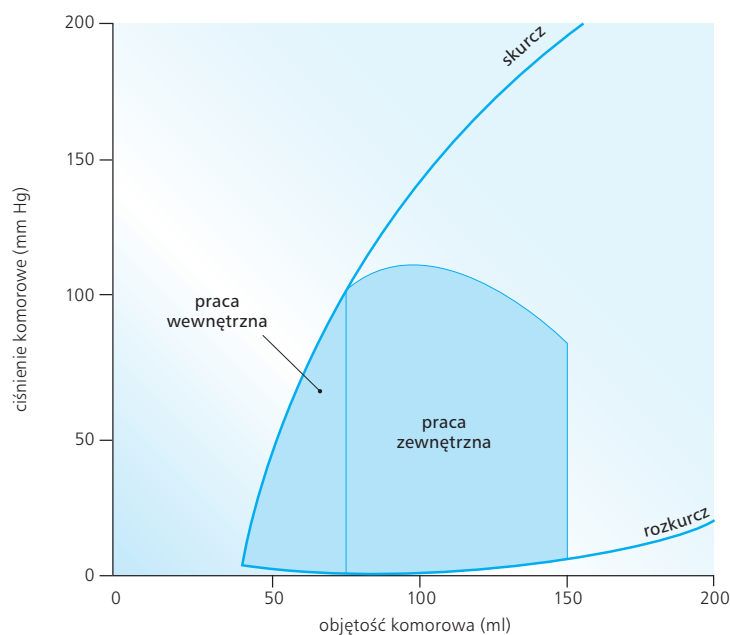
E_p ciśnienia krwi stanowi ok. 95% całkowitej energii i daje się obliczyć ze wzoru:

$$E_p = SV \times P_t$$

gdzie SV (*stroke volume*) – objętość wyrzutowa serca, P_t – ciśnienie panujące w tętnicach.

Po wstawieniu konkretnych wartości można obliczyć pracę lewej komory, która wynosi ok. 102 gm, oraz pracę prawej komory – ok. 19 gm.

W niektórych stanach fizjologicznych, takich jak praca fizyczna, emocje, nurkowanie i in., oraz w stanach patologicznych, gdy wzrastają chorobowo opory obwodowe, znacznie wzrasta też komponent E_k energii serca, niezbędny do nadania krwi odpowiedniej prędkości przepływu w zbiornikach tętniczych, co oczywiście powiększa obciążenie następcze mięśnia serca.



Ryc. 4.30 Pętla ciśnienie-objętość lewej komory w cyklu serca z zaznaczeniem obszaru, w jakim wykonywana jest wewnętrzna i zewnętrzna praca serca.

ENERGIA SKURCZOWA PRACY SERCA

Bezpośrednim źródłem energii skurczowej serca jest ATP, powstające w wyniku fosforylacji oksydatywnej w licznych mitochondriach obecnych w kardiomiocytach. Warunkiem sprawnego wytwarzania ATP jest jednak stała dostawa środków energetycznych (kwasy tłuszczowe, glukoza, mleczany, aminokwasy) i, przede wszystkim, tlenu. Niedostatek tlenu już w ciągu 3–5 min powoduje istotne obniżenie kurczliwości serca.

Poza dostawą tlenu, do sprawnego funkcjonowania serca konieczne jest zaopatrzenie go we wspomniane powyżej środki energetyczne. Zwykle serce korzysta z kwasów tłuszczowych – są one dla niego źródłem energii w 60–70%; resztę stanowią mleczany, glukoza i, w niewielkim tylko stopniu, aminokwasy. W stanach bezpośrednio po przyjęciu mieszanego pokarmu, czyli w fazie trawiennej, zwiększa się udział glukozy jako źródła energii, ale serce dzięki swej adaptacyjności metabolicznej może korzystać nawet z aminokwasów – np. w cukrzycy, gdy z braku insuliny zmniejsza się transport glukozy do kardiomiocytów, niektóre aminokwasy mogą być wychwytywane i wykorzystywane przez mięsień serca do celów metabolicznych.

Stosunek energii zużytej na pracę zewnętrzną serca do całkowitej energii wytworzonej w tym czasie (którą można obliczyć na podstawie ilości zużytego tlenu) określa się mianem wydajności mięśnia sercowego. Wydajność serca jako maszyny energetycznej jest nieduża i wynosi przeciętnie 15%, co oznacza, że tylko ten odsetek całkowitej energii zużytej do skurczu zostaje zamieniony na energię potencjalną i kinetyczną, a reszta – 85% – zostaje ostatecznie zamieniona na ciepło.

$$\text{wydajność serca} = \frac{\text{praca wykonana (skurcze)}}{\text{zużycie O}_2 \text{ (min)}}$$

W stanach pobudzenia układu współczulnego, czyli nerwów adrenergicznych, oraz uwalniania amin katecholowych z zakończeń współczulnych neuronów pozazwojowych (NA) i z rdzenia nadnerczy (NA + A), efektywność wykorzystania energii skurczowej wzrasta do 20–25%. U sportowców efektywność ta może osiągać wartość nawet 40%, gdyż wzrasta objętość wyrzutowa serca przy stałym ciśnieniu w aorcie, a nawet niezmięnionej częstości skurczów serca. Z kolei w stanach pobudzenia układu przywspółczulnego wydajność mięśnia sercowego może obniżyć się do zaledwie 10%.

4.3.12

REGULACJA CZYNNOŚCI SERCA

Wyróżnia się wewnątrzsercową i zewnątrzsercową regulację czynności serca.

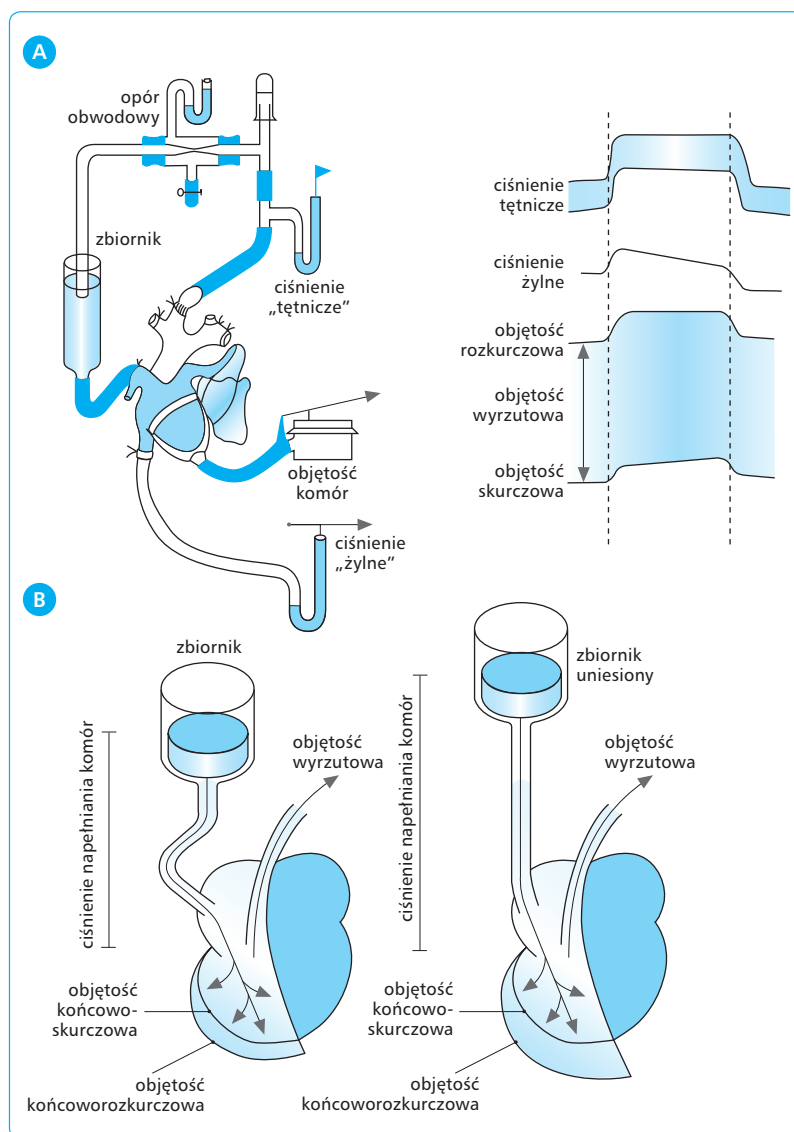
REGULACJA WEWNĄTRZSERCOWA CZYNNOŚCI SERCA

Serce ma nie tylko zdolność rytmicznego samopobudzania się do skurczów dzięki obecności tkanki bodźcoprzewodzącej. Nawet przy braku unerwienia lub działania hormonów może się ono adaptować do zmienionych warunków hemodynamicznych. Ta ostatnia cecha jest związana z właściwościami samego mięśnia sercowego.

Autoregulacja heterometryczna

Zwiększenie dopływu krwi do komór serca powoduje większe ich wypełnienie i rozciągnięcie oraz wzrost ciśnienia i objętości końcoworozkurczowej. Wzrasta wtedy wstępne (rozkurczowe) rozciągnięcie włókien mięśnia sercowego i w następstwie tego zwiększa się siła skurczu oraz stopień skrócenia włókien w czasie skurczu izotonicznego (faza szybkiego i zredukowanego wyrzutu). W wyniku tego rośnie ilość krwi przepompowanej do odpowiednich tętnic w czasie jednego skurczu, czyli objętość wyrzutowa serca. Objętość wyrzutowa wykazuje tendencję do wzrostu proporcjonalnego do objętości końcoworozkurczowej. Ten mechanizm adaptacyjny serca został opisany przez Franka i Starlinga (ryc. 4.31).

Gdy zbiornik z krwią uniesie się na wyższy poziom, zachodzą kolejno następujące zmiany: (1) wzrasta wypełnienie rozkurczowe komory, a tym samym objętość końcoworozkurczowa serca; (2) wzrasta objętość wyrzutowa w wyniku silniejszego skurczu komorowego, który jednak początkowo nie wystarcza do wyrzucenia całej ilości krwi, jaka napływa w nadmiarze do komory podczas poprzedniego rozkurczu – zwiększa się więc także objętość końcowoskurczowa; (3) w ciągu kilku następnych skurczów wypełnienie rozkurczowe serca przewyższa nieco skurczowy wyrzut krwi, pomimo coraz silniejszych skurczów serca; (4) ostatecznie jednak rozciągnięte serce po pewnym czasie kurczy się na tyle silnie, że objętość wyrzutowa wyrównuje ilość krwi napływającej w rozkurczu do serca. Końcowym wynikiem adaptacji serca jest ustalenie nowego stanu równowagi pomiędzy objętością wyrzutową a objętością krwi napływającej w rozkurczu do komory. Obie objętości, choć zwiększone, wyrównują się. Mechanizm tej całkowitej wewnątrzsercowej adaptacji opiera się na właściwości mięśnia sercowego, którego siła skurczu wzrasta w miarę rozciągania. To właśnie stanowi treść opisanego powyżej prawa Franka-Starlinga. Sarnoff nazwał ten mechanizm autoregulacyjny autoregulacją heterometryczną – w celu podkreślenia, że ów wewnątrzsercowy mechanizm adaptacyjny kontrolujący objętość wyrzutową nie ma pochodzenia ani nerwowego, ani hormonalnego, ale jest zależny od zmian (cząstka „hetero-”) długości (cząstka „-metryczny”) włókien mięśnia sercowego.



Ryc. 4.31 Preparat sercowo-płucny Starlinga oraz zmiany hemodynamiczne w następstwie wzrostu powrotu żylnego do serca (A), a także zmiany objętości końcoworozkurczowej, końcowoskurczowej i objętości wyrzutowej w następstwie zmniejszenia lub zwiększenia ciśnienia napełniania komór (B).

Nie ulega wątpliwości, że autoregulacja heterometryczna (prawo Franka-Starlinga) jest ważnym czynnikiem kontrolującym pojemność minutową serca w odpowiedzi na zmianę powrotu żylnego do serca. Jednak w warunkach fizjologicznych to zewnątrzsercowa kontrola czynności serca okazuje się mieć zasadnicze znaczenie w kontroli pojemności minutowej. Autoregulacja heterometryczna odgrywa natomiast istotną rolę jako mechanizm utrzymujący równowagę pomiędzy pojemnością minutową prawej i lewej komory serca. Jeżeli np. prawa komora przepompowuje więcej krwi niż lewa, krew chwilowo gromadzi się w krążeniu małym, co wywołuje wzrost ciśnienia żylnego w żyłach płucnych i większe wypełnienie lewej komory. Ostatecznie prowadzi to do zwiększenia pojemności minutowej lewej komory i do przywrócenia równowagi pomiędzy wyrzutem prawej i lewej komory.

Regulacja zwana homeometryczną stanowi podstawowy mechanizm, który zmienia kurczliwość serca bez zmiany wyjściowej długości mięśnia, czyli bez zmiany objętości późnorozkurczowej komór.

REGULACJA ZEWNĄTRZERCOWA CZYNNOŚCI SERCA

Zewnątrzsercowa regulacja czynności serca obejmuje regulację poprzez nerwowy układ autonomiczny (współczulny i przywspółczulny), krążące we krwi hormony i różne lokalne substancje humoralne.

Częstość skurczów serca u młodych dorosłych ludzi wynosi ok. 72 uderzeń/min i zmienia się w różnych warunkach fizjologicznych – zwalnia o 10–20 uderzeń/min np. w czasie snu, natomiast przyspiesza, do 120–180 uderzeń/min i więcej, w czasie wzmożonej aktywności mięśniowej lub w stanach pobudzenia emocjonalnego. U dobrze wytrenowanych sportowców częstość uderzeń w spoczynku może utrzymywać się na poziomie 50–60/min, co stanowi wyraz pewnej przewagi tonicznej nerwów błędnych, czyli wago-tonii. Zwolnienie częstości skurczów obserwuje się typowo podczas nurkowania, nawet w warunkach wykonywania intensywnych wysiłków fizycznych pod wodą.

Prawidłowo węzeł SA pozostaje pod tonicznym wpływem obu części autonomicznego układu nerwowego, tj. współczulnej i przywspółczulnej, jednak przeważa tu wpływ części przywspółczulnej. Wskazuje na to fakt, że po całkowitym odnerwieniu (np. po przeszczepie) akcja serca jest stale przyspieszona, zgodnie z naturalnym rytmem węzła SA.

Nerwy współczulne wywodzące się z rdzenia szyjno-piersiowego (C₁–T₅) zaopatrują serce poprzez krótkie włókna przedzwojowe, które tworzą synapsy w zwojach szyjnych (środkowym i dolnym) oraz w zwojach piersiowych górnych I–V. Dalej impulsacje biegną długimi włóknami pozazwojowymi, docierając do serca – prawymi, unerwiając węzeł SA, i lewymi – unerwiając sam mięsień roboczy serca. Pobudzenie prawych nerwów sercowych poprzez uwalnianie noradrenaliny i działanie na adrenergiczne β₁-receptory komórek tkanki bódźcprzewodzącej przyspiesza akcję serca (działanie chronotropowe dodatnie), a pobudzenie nerwów sercowych lewych – wzmacnia kurczliwość mięśnia sercowego (działanie inotropowe dodatnie).

WPŁYW UKŁADU PRZYWSPÓŁCZULNEGO I WSPÓŁCZULNEGO NA CZYNNOŚĆ SERCA

Włókna przywspółczulne zaopatrujące serce rozpoczynają się w jądrach opuszkowych nerwów błędnych i jako przedzwojowe biegną przez śródpiersie, kończąc się synapsami na neuronach pozazwojowych spłotów w samym sercu. Najwięcej komórek zwojowych serca znajduje się w pobliżu węzłów SA i AV. Prawy nerw błędny unerwia głównie węzeł SA i powoduje zwolnienie akcji serca lub nawet całkowite zatrzymanie aktywności węzła SA na okres kilku sekund. Lewy nerw błędny wywiera wpływ na tkankę bódźcprzewodzącą węzła AV, powodując różnego stopnia zwolnienie lub nawet blok przewodnictwa AV.

Wpływ układu przywspółczulnego na serce zależy od uwalniania acetylocholinę na zakończeniach pozazwojowych neuronów tego układu. Neuroprzekaznik ten działa poprzez receptory muskarynowe (M₂) identycznie jak pobudzenie nerwów błędnych. Działanie jej utrzymuje się jednak krótko, ze względu na dużą ilość esterazy cholinowej, która rozkłada uwalnianą acetylocholinę.

Do najważniejszych zmian czynności serca zachodzących pod wpływem stymulacji sercowych włókien nerwów błędnych lub acetylocholinę należą: (1) zwolnienie lub całkowite zahamowanie rytmu węzła SA i AV (ujemne działanie chronotropowe); (2) zmniejszenie szybkości przewodzenia, aż do jego całkowitego zniesienia w obrębie węzła AV (działanie dromotropowe ujemne); (3) zmniejszenie kurczliwości, głównie mięśni przedsionków (działanie inotropowe ujemne). Nerwy błędne mają niewielki wpływ na kurczliwość mięśni komór. W wyniku pobudzenia wagalnego obniża się szczyt ciśnienia wewnątrzkomorowego; zwalnia

też narastanie napięcia skurczowego w fazie izowolumetrycznej ($\Delta P/\Delta t$) i obniżanie się tego napięcia w fazie rozkurczu izowolumetrycznego.

Pomiędzy układem przywspółczulnym i współczulnym zachodzi antagonistyczna interakcja, która zależy od wyjściowej aktywności każdego z nich. Im wyjściowa aktywność współczulna serca jest wyższa, tym silniej zaznacza się wpływ hamujący pobudzenia sercowych nerwów przywspółczulnych. Ten antagonizm pomiędzy układem przywspółczulnym i współczulnym tłumaczy się następująco:

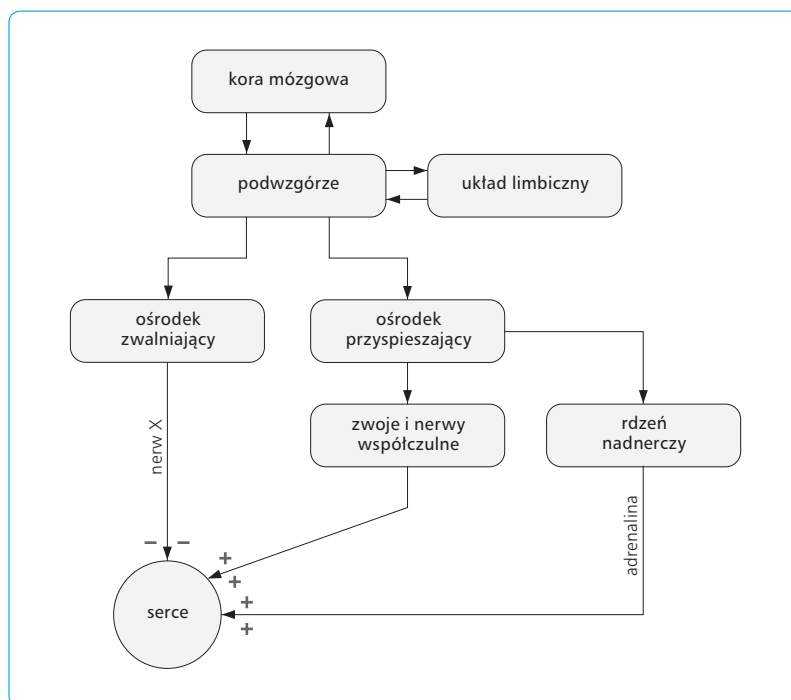
1. Acetylocholina uwolniona z zakończeń wagalnych powoduje obniżenie śródkomórkowego stężenia cAMP.
2. Zwiększona aktywność wagalna prowadzi do wzrostu śródkomórkowego stężenia cGMP.
3. Wzrost stężenia cGMP obniża wytwarzanie cAMP w komórkach.
4. Zakończenia pozazwojowych włókien wagalnych kończą się w pobliżu pozazwojowych zakończeń współczulnych i acetylocholina uwalniana na zakończeniach wagalnych hamuje uwalnianie noradrenaliny z zakończeń współczulnych w wyniku znanego hamowania presynaptycznego.

Zarówno zmiany przepuszczalności dla jonów Ca²⁺, jak i metabolizm, głównie kwasów tłuszczowych, są wynikiem pobudzenia przez cAMP odpowiednich kinaz białkowych, które prowadzą do fosforylacji białek sarkolemy (wzrost przepuszczalności dla jonów Ca²⁺) i siateczki sarkoplazmatycznej.

Schematycznie pobudzenie układu nerwów współczulnych (ryc. 4.32) można przedstawić następująco. Pobudzenie nerwów przedzwojowych i pozazwojowych odchodzących od zwoju gwiazdźdźistego, zwoju szyjnego środkowego i dolnego oraz czterech górnych zwojów piersiowych (*nervi cardiaci cervicales et thoracales*) wzmacnia uwalnianie noradrenaliny, działającej na komórki tkanki bódźcprzewodzącej poprzez receptory β₁, i wywołuje skutki elektromechaniczne w postaci: (1) działania chronotropowego dodatniego na węzeł SA z następowym przyspieszeniem powstawania potencjałów czynnościowych w komórkach rozrusznikowych węzła; (2) działania inotropowego dodatniego, czyli wzrostu kurczliwości mięśni przedsionków i komór; (3) przyspieszenia przewodnictwa potencjałów czynnościowych przez węzeł AV (działanie dromotropowe dodatnie) oraz zmian metabolicznych: zmniejszenia lipolizy i (w mniejszym stopniu) glikogenolizy oraz zwiększenia dostępności substratów metabolicznych w sercu.

Ostatecznie w wyniku pobudzenia układu współczulnego: (1) wzrasta objętość wyrzutowa i pojemność minutowa serca; (2) wzmacnia się metabolizm mięśnia sercowego, głównie lipoliza; (3) podnosi się ciśnienie perfuzyjne tkanek i narządów.

Należy zaznaczyć, że w warunkach spoczynkowych pobudzenie współczulne i aminy katecholowe odgrywają stosunkowo niewielką rolę w regulacji czynności



Ryc. 4.32 Schemat ośrodków sercowych rdzenia przedłużonego oraz centralna regulacja ich aktywności w zmianach czynności serca wywołanej odruchami z baroreceptorów tętnicznych i sercowych.

serca. Natomiast w sytuacjach wzmożonego napięcia układu współczulnego, np. w czasie ciężkiej pracy fizycznej czy podniecenia emocjonalnego oraz w stanach wstrząsowych, zwiększa się uwalnianie amin katecholowych na zakończeniach włókien współczulnych w sercu i w rdzeniu nadnerczy, co prowadzi do pobudzenia kurczliwości i częstości akcji serca. To działanie pobudzające amin katecholowych można wyeliminować przez blokadę receptorów adrenergicznych β_1 , np. z zastosowaniem propranololu. W następstwie blokady osłabieniu ulega metabolizm mięśnia sercowego i zmniejsza się zużycie tlenu przez serce.

ważony, aby utrzymać te same objętości krwi w obu połowach serca i zapewnić odpowiednią jej dystrybucję w zbiorniku tętniczym.

Krążenie duże, zwane układowym, obejmuje aortę, duże tętnice, małe tętnice, tętniczki, arteriole, naczynia włosowate, żyłki (wenule), małe żyły, duże żyły i dwie żyły próżne.

4.4

UKŁAD NACZYNIOWY

4.4.1

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA UKŁADU NACZYNIOWEGO

Serce składa się z szeregowo połączonych dwóch pomp przetłaczających krew do układu tętniczego dużego (układowego) i małego (płucnego) (zob. ryc. 4.1). Dystrybucja przepływu krwi do poszczególnych narządów w krążeniu dużym zachodzi dzięki naczyniom oporowym. Wyrzut obu pomp musi być doskonale zrówno-

4.4.2

ZRÓŻNICOWANIE CZYNNOŚCIOWE UKŁADU KRĄŻENIA

Zróżnicowanie strukturalne układu naczyniowego warunkuje różnice czynnościowe pomiędzy poszczególnymi jego odcinkami. Główną funkcją aorty, tętnic i tętniczek jest transport krwi pod dużym ciśnieniem do tkanek i zamiana fazowego charakteru tego przepływu w ciągły. Naczynia te zawierają ok. 15% całkowitej ilości krwi w układzie krążenia. Tętniczki, dzięki swej silnej warstwie mięśniowej, stawiają znaczny opór przepływowi krwi.

Zasadniczą funkcją kapilar, w których znajduje się ok. 5% krwi, jest wymiana odżywcza pomiędzy krwią a płynem tkankowym. Żyłki zbierają krew z naczyń włosowatych i kierują ją do żył, które funkcjonują jako transportery krwi z tkanek do serca. Powrót krwi żyłnej z tkanek odbywa się pod bardzo niskim ciśnieniem ze względu na cienkościenność i dużą rozciągliwość żył. Niemniej żyły zawierają komórki mięśniowe i w pew-

nych warunkach mogą się obkurczać, opróżniając swoje zbiorniki (w których prawidłowo mieści się ok. 60% krwi) do pozostałych odcinków krążeniowych (ryc. 4.33).

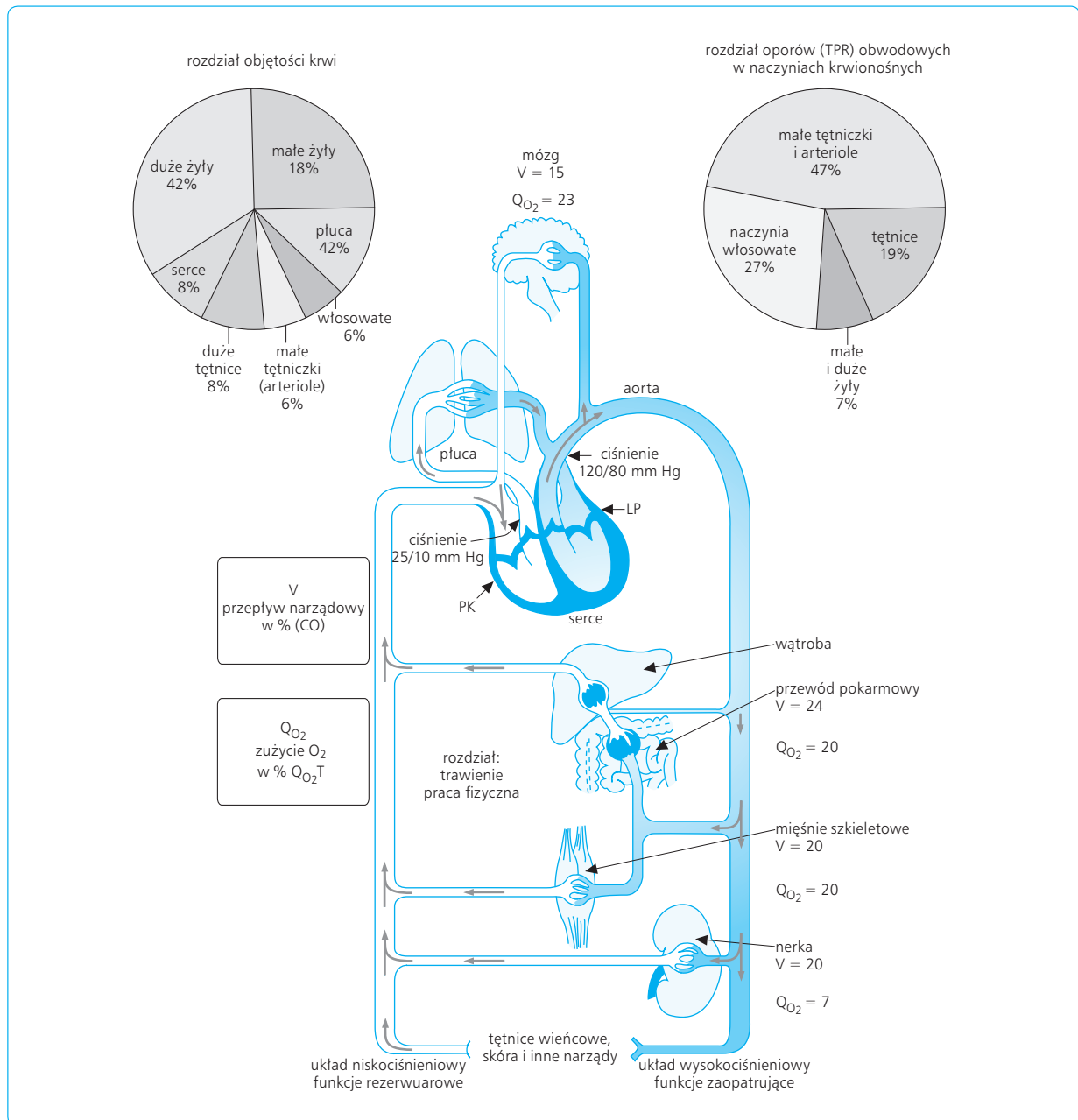
Dzięki rozgałęzieniom całkowita powierzchnia przekroju poprzecznego dużego układu krążenia, a także prędkość przepływu krwi zmieniają się w poszczególnych jego odcinkach (ryc. 4.34).

Pojemność minutowa serca wynosi w spoczynku 5–6 l/min. Ponieważ ta sama ilość krwi musi przepływać przez przekrój aorty, jak i przez łączny przekrój tę-

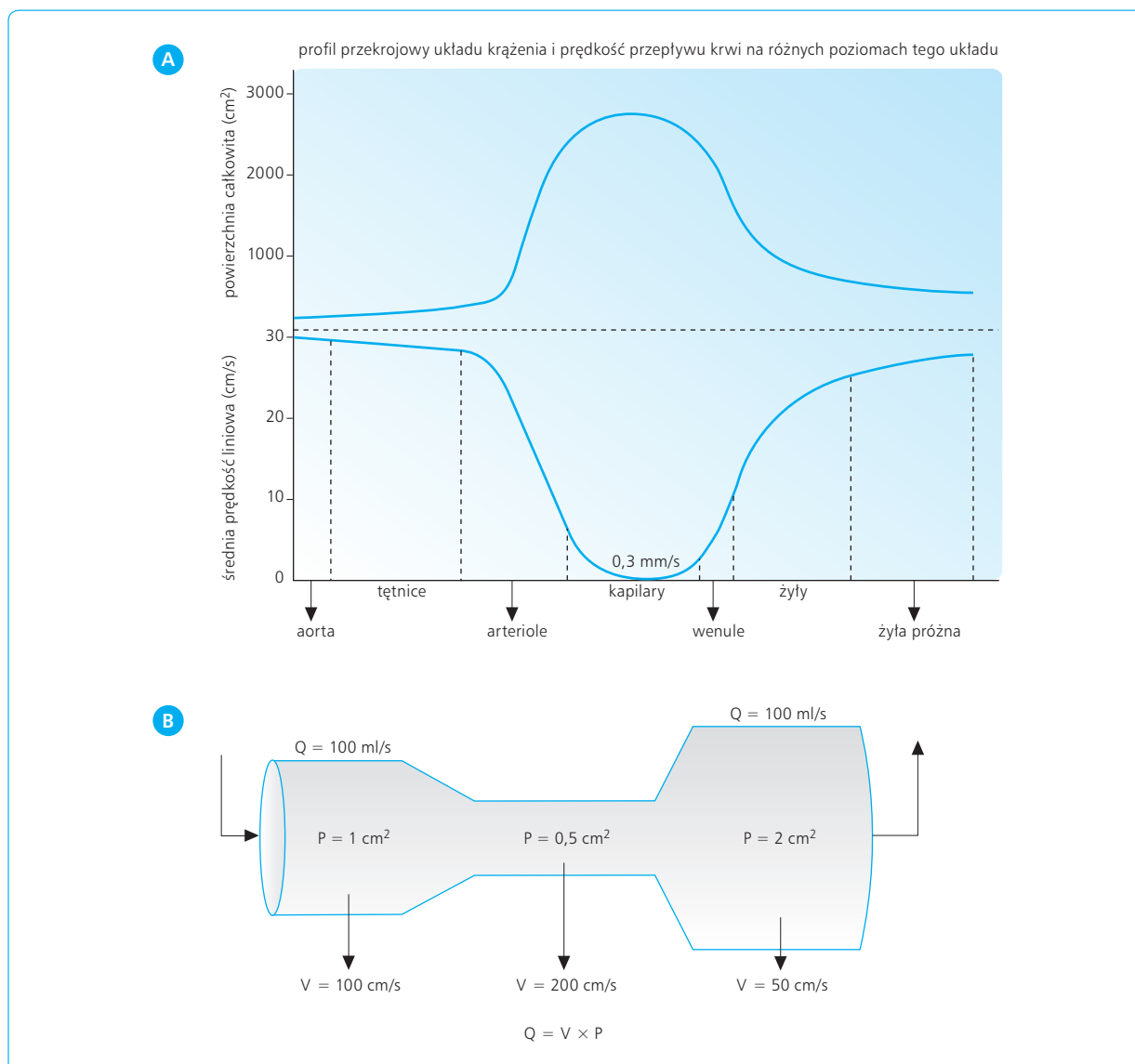
nic, ze względu na wzrost powierzchni tego przekroju maleje odpowiednio prędkość liniowa przepływu krwi – zgodnie ze wzorem:

$$V = Q/A,$$

gdzie V – prędkość liniowa, Q – objętość przepływu (ml/min), A – całkowita powierzchnia przekroju. Ponieważ największa powierzchnia przekroju dotyczy kapilar, przepływ liniowy w spoczynku jest tu najniższy (około 0,5 mm/s). W aorticie natomiast, której przekrój wynosi ok. 4,5 cm², prędkość przepływu, zwłaszcza



Ryc. 4.33 Dystrybucja objętości krwi i obwodowego oporu naczyniowego (TPR, total peripheral resistance) w krążeniu systemowym (u góry) oraz procentowy rozdział pojemności minutowej serca (CO) na krążenia narządowe (V) i rozdział ogólnoustrojowego zużycia tlenu na narządy w procentach (Q_{O₂}).



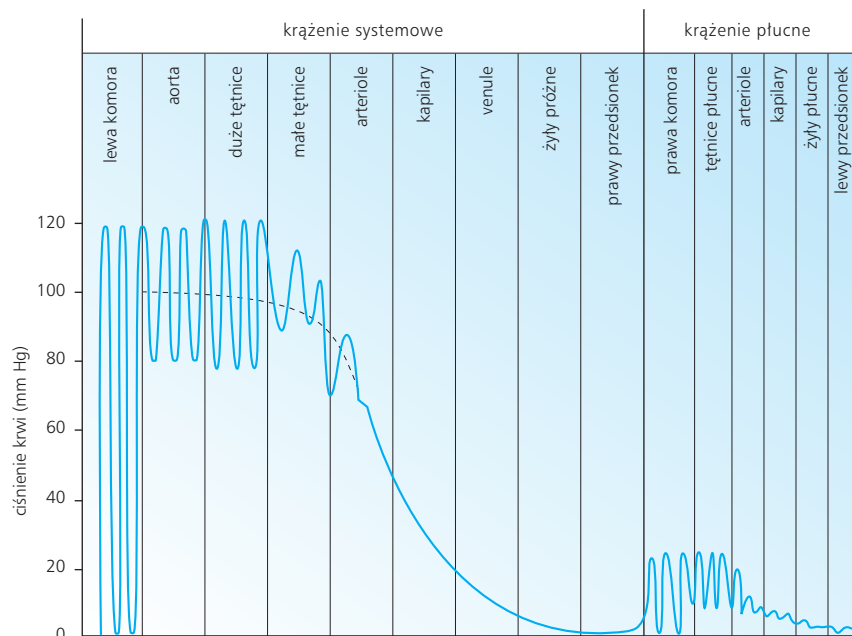
Ryc. 4.34 Całkowita powierzchnia poprzecznego przekroju w różnych odcinkach układu naczyniowego krążenia dużego oraz liniowa szybkość przepływu krwi (A). Objętość przepływającej krwi (Q) odpowiada iloczynowi prędkości przepływu (V) i pola powierzchni przekroju łóżyska naczyniowego (B).

w okresie wyrzucania krwi z komory lewej, osiąga wartość ok. 120 cm/s.

Profil ciśnień skurczowego i rozkurczowego w aortie i tętnicach oraz ciśnień w kapilarach, żyłkach i żyłach, z oznaczeniem prędkości liniowej i oporów względnych w poszczególnych odcinkach zbiornika tętniczego dużego i zbiornika żylnego dużego przedstawia ryc. 4.35. Warto zaznaczyć, że prędkość przepływu nie jest wartością stałą, ale podlega wahaniom; największe wahania skurczowo-rozkurczowe występują w aortie i tętnicy płucnej. Mniejsze, aczkolwiek także związane z akcją skurczowo-rozkurczową, są zmiany prędkości przepływu w żyłach płucnych i próżnych.

Ilość krwi przepływającej przez naczynia zależy od gradientu ciśnień pomiędzy początkowym i końcowym

ich odcinkiem oraz od oporu przepływu, zatem przy stałych wartościach ciśnień prędkość przepływu krwi przez różne obszary naczyniowe jest odwrotnie proporcjonalna do powierzchni przekroju danego odcinka układu krążenia. Gradient ciśnień w krążeniu układowym stanowi różnicę ciśnień pomiędzy punktem początkowym tego krążenia, a więc aortą, a jego punktem końcowym, czyli prawym przedsionkiem serca. Średnie ciśnienie w aortie wynosi ok. 100 mm Hg, a w prawym przedsionku ok. 0 mm Hg. Gradient ciśnień w dużym krążeniu wynosi więc $100 - 0 = 100$ mm Hg i stanowi tzw. ciśnienie napędowe albo perfuzyjne. Gradient ciśnienia w małym krążeniu wynosi zaledwie $15 - 6 = 9$ mm Hg, gdyż średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosi 15 mm Hg, a w lewym przedsionku ok. 6 mm



Ryc. 4.35 Ciśnienie krwi w jamach serca i naczyniach krążenia systemowego oraz płucnego.

Hg. W związku z tym ciśnienie napędowe w krążeniu małym jest ok. 10-krotnie mniejsze niż w układowym.

Dystrybucję całkowitej objętości krwi i całkowitych oporów obwodowych (TPR, *total peripheral resistance*) w poszczególnych częściach dużego zbiornika tętniczego przedstawia ryc. 4.33. Najwięcej, bo ok. 60% krwi mieści się w naczyniach pojemnościowych, niskociśnieniowych, tzn. w żyłach małych i dużych. W sercu i krążeniu płucnym znajduje się odpowiednio 8 i 12% całkowitej objętości krwi.

Średnie ciśnienia panujące w różnych częściach układu naczyniowego są uwarunkowane z jednej strony tłoczącą krew pracą serca, a z drugiej właściwościami strukturalnymi i oporem, jaki te odcinki stawiają dla prądu krwi. Ponieważ lewe serce pompuje krew do aorty, średnie ciśnienie osiąga tu najwyższą wartość – ok. 100 mm Hg, czyli 13,3 kPa, z wahaniami skurczowo-rozkurczowymi od 120 do 80 mm Hg (ryc. 4.35). W miarę przepływu krwi przez poszczególne odcinki krążenia układowego ciśnienie średnie stopniowo obniża się do wartości ok. 5 mm Hg na poziomie dużych żył i ok. 0 mm Hg w prawym przedsionku. Ten spadek ciśnienia krwi w poszczególnych częściach krążenia jest wprost proporcjonalny do oporu naczyniowego. Opór przepływu w dużych i średnich tętnicach jest niewielki i dlatego średnie ciśnienie w tętnicach o średnicy 3 mm ciągle jeszcze jest wysokie i wynosi 95–97 mm Hg. Największy opór przypada na małe tętnice i tętniczki; stanowi on blisko połowę całkowitego oporu krążenia układowego. Spadek ciśnienia w obrębie tętniczek wynosi ok. 60 mm Hg i w związku z tym na początku tętniczym naczyni włosowatych panuje ciśnienie ok. 35 mm Hg. Opór naczyń włosowatych stanowi

ok. 25% całkowitego oporu krążenia dużego, a ciśnienie krwi na końcu żylnym kapilar wynosi 15 mm Hg. Ciśnienie w żyłkach drenujących somatyczne naczynia włosowate to również ok. 15 mm Hg. Opór małych i dużych żył jest nieznaczny i wynika z ucisku tkanek na te naczynia, a ciśnienie krwi dopływającej do prawego przedsionka obniża się do ok. 5 mm Hg. Tak więc zarówno duże tętnice, jak i żyły tylko w nieznacznym stopniu przyczyniają się do powstania obwodowego oporu naczyniowego. Największy udział mają tu tętniczki, które dzięki skurczom swej błony mięśniowej mogą dowolnie i wybiórczo zmieniać ten opór, przystosowując przepływ krwi do bieżących potrzeb poszczególnych narządów.

Przepływ krwi przez poszczególne narządy zależy od całkowitego przekroju naczyń oporowych zaopatrujących te narządy. Główna rola w dystrybucji krwi przypada tu tętniczkom, które działają jak „kurki”, decydując o wielkości strumienia krwi płynącego z wysokości ciśnieniowego zbiornika tętniczego do mikrokrążenia poszczególnych narządów. Procentowo najwięcej krwi przepływa przez narządy przewodu pokarmowego i wątroby (ok. 24%), mięśnie szkieletowe (ok. 21%), nerki (20%) i mózg (ok. 13%) (zob. ryc. 4.33). Ten rozdział krwi wyrzucanej przez lewą komorę do poszczególnych narządów podlega ustawicznym wahanom, zależnie od ich aktywności metabolicznej. W czasie wysiłku fizycznego, kiedy pojemność minutowa serca może podnieść się nawet 6-krotnie, przepływ krwi przez mięśnie wzrasta nawet do 80–85% tej pojemności, a wtedy przepływ przez inne narządy, np. przewód pokarmowy i nerki, może zmniejszyć się odpowiednio do 5 i 3% pojemności minutowej.

4.4.3

**WŁAŚCIWOŚCI BIOFIZYCZNE
ŚCIAN NACZYŃ KRWIONOŚNYCH.
CIŚNIENIE TRANSMURALNE.
PRAWO LAPLACE'A**

Zgodnie z zasadą Pascala ciśnienie krwi wewnątrz naczynia działa jednakowo we wszystkich kierunkach. Ciśnienie działające w kierunku ruchu krwi nosi nazwę ciśnienia napędowego i stanowi różnicę pomiędzy ciśnieniem wpływu a ciśnieniem wypływu. Natomiast ciśnienie działające prostopadłe do ściany naczyniowej określa się ciśnieniem transmuralnym (P_t) (ryc. 4.36). Ciśnienie napędowe utrzymuje krew w ruchu. Ciśnienie transmuralne stanowi różnicę pomiędzy ciśnieniem wewnątrz- (P_i) i zewnątrznaczyniowym (P_o), zgodnie z równaniem:

$$P_t = P_i - P_o.$$

Naczynia krwionośne cechują się podatnością (C , *compliance*), przez którą należy rozumieć przyrost objętości (V) na jednostkę rozciągającego ciśnienia transmuralnego (P):

$$C = \frac{V}{P}.$$

Ciśnienie transmuralne, rozciągające ścianę naczynia, uruchamia, zgodnie z prawem Hooke'a, siły sprężyste (napięcie sprężyste), które równoważą to ciśnienie. Wielkość napięcia sprężystego (T), działającego okrężnie w ścianie, zależy od wielkości ciśnienia transmuralnego (P_t) i promienia naczynia. Zgodnie z prawem

Laplace'a napięcie sprężyste jest wprost proporcjonalne do iloczynu ciśnienia transmuralnego i promienia:

$$T = P_t \times r.$$

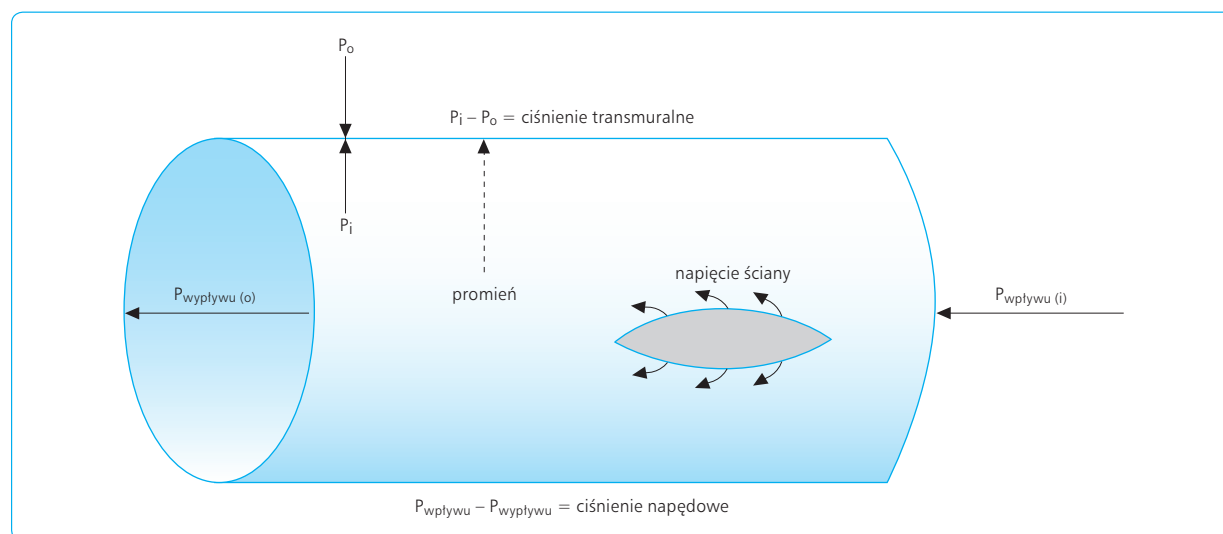
Z powyższego równania wynika, że siły sprężyste niezbędne do zrównoważenia ciśnienia transmuralnego w dużych naczyniach muszą być znacznie większe niż w naczyniach małych.

4.4.4

KRYTYCZNE CIŚNIENIE ZAMKNIĘCIA

Prawo Laplace'a pomaga w wyjaśnieniu zjawiska zamykania się naczyń krwionośnych przy ściśle określonym poziomie ciśnienia. Wydawałoby się, że takie zamknięcie powinno nastąpić w chwili zniknięcia ciśnienia transmuralnego, kiedy zapadanie się sprężystych ścian doprowadza do zamknięcia światła naczynia. Tymczasem zamknięcie w tętniczkach oporowych następuje w momencie znacznego przekroczenia wartości zerowej P_t , często przy ciśnieniu ok. 20 mm Hg. Wartość ciśnienia krwi, przy którym dochodzi do zapadania się naczynia, nosi nazwę krytycznego ciśnienia zamknięcia. Zapadanie się naczynia następuje tym łatwiej, im większy jest stosunek grubości ściany do promienia wewnętrznego i im większy jest skurcz ściany naczynia.

Krytyczne ciśnienie zamknięcia zależy od stopnia skurczu mięśniówki naczyniowej i jest wskaźnikiem czynnego napięcia naczynia. Pod wpływem pobudzenia unerwiających naczynie włókien współczulnych



Ryc. 4.36 Schemat przedstawia ciśnienia determinujące kierunek i wartość naczyniowego ciśnienia transmuralnego. Ciśnienie napędowe jest gradientem ciśnienia krwi na początku i na końcu każdego odcinka układu naczyniowego.

wzrasta napięcie mięśniówki i krytyczne ciśnienie zamknięcia może osiągnąć wartość nawet 100 mm Hg. Oznacza to, że pobudzenie współczulne może właściwie doprowadzić do zatrzymania przepływu krwi przy średnim ciśnieniu tętniczym utrzymującym się na prawidłowym poziomie (100 mm Hg). Natomiast zahamowanie układu współczulnego prowadzi do rozszerzenia naczynia i utrzymywania się przepływu krwi nawet przy bardzo niskich wartościach ciśnień. Krytyczne ciśnienie zamknięcia może się wtedy obniżyć nawet do 5 mm Hg.

4.4.5

HEMODYNAMIKA I JEJ PODSTAWOWE PRAWA

Przepływ krwi przez naczynia krwionośne i rządzące nim zasady są przedmiotem badań hemodynamiki, nauki analogicznej do hydrodynamiki, zajmującej się zjawiskami przepływu cieczy w układzie sztywnych rur.

ZASADA CIĄGŁOŚCI PRZEPŁYWU

Naczynia krwionośne stanowią układ zamkniętego obiegu krwi, a zatem ilość krwi, jaka przepływa w jednostce czasu przez każdy odcinek układu krążenia jest taka sama. Zgodnie z tą zasadą ciągłości przepływu, średnia prędkość liniowa przepływu krwi jest proporcjonalna do przepływu objętościowego, a odwrotnie proporcjonalna do całkowitej powierzchni przekroju łożyska. Wartość prędkości liniowej wyraża się w cm/s, a przepływu objętościowego w jednostkach objętości krwi przepływającej przez naczynie na jednostkę czasu (np. ml/s).

Zasadę ciągłości przepływu można wyrazić równaniem stwierdzającym, że iloczyn liniowej prędkości przepływu (V) i całkowitej powierzchni przekroju łożyska naczyniowego (A) jest wielkością stałą (zob. ryc. 4.34).

$$V_1 \times A_1 = V_2 \times A_2$$

$$V \times A = \text{constant}$$

W miarę rozwidlania się naczyń suma przekrojów każdej następnej ich generacji jest większa o 20–70% od przekroju naczynia macierzystego. Tak więc powierzchnia przekroju aorty wynosi ok. 5,0 cm², dużych tętnic 20 cm², tętniczek 500 cm², a naczyń włosowatych dużego krążenia 3500 cm². Każde naczynie włosowate ma średnicę ok. 5 μm i powierzchnię przekroju zaledwie 30 μm², a ich liczbę u człowieka szacuje się na ok. 50 mln. W związku z tym średnia liniowa prędkość przepływu krwi przez naczynia włosowate musi być

mniejsza niż prędkość przepływu w aorcie. Wartość tej średniej prędkości (V) można obliczyć ze wzoru:

$$V = \frac{Q}{D}$$

gdzie Q – pojemność minutowa serca, D – całkowita powierzchnia przekroju łożyska naczyniowego. W przypadku aorty, gdy pojemność minutowa wynosi 5400 ml, tzn. 90 ml/s, średni przepływ wynosi w spoczynku:

$$V_a = \frac{90 \text{ ml/s}}{4,0 \text{ cm}^2} = 22,5 \text{ cm/s}$$

W naczyniach włosowatych wynosi on odpowiednio mniej:

$$V_k = \frac{90}{3500} = 0,025 \text{ cm/s}$$

Tak więc prawie 1000-krotny wzrost całkowitej powierzchni przekroju kapilar w stosunku do aorty powoduje spadek prędkości liniowej płynącej w nich krwi do wartości ok. 1000 razy mniejszej niż w aorcie. W żyłach, w miarę zmniejszania się ich powierzchni przekroju, prędkość liniowa znów wzrasta. W żyłach głównych, których łączna powierzchnia przekroju wynosi ok. 9 cm², a więc jest prawie 2-krotnie większa niż w przypadku aorty, średnia prędkość przepływu kształtuje się na poziomie ok. 14 cm/s, czyli jest ok. dwukrotnie mniejsza niż w aorcie (ryc. 4.34). Zwolnienie przepływu krwi w naczyniach włosowatych sprzyja procesowi wzajemnej wymiany pomiędzy krwią a płynem zewnątrznaczyniowym.

PRAWO POISEUILLE'A

Prawo to opisuje zależności między przepływem cieczy, długością naczynia, lepkością cieczy i promieniem naczynia.

Zgodnie z prawem Poiseuille'a wielkość przepływu (Q) jest wprost proporcjonalna do ciśnienia napędowego ($P = P_i - P_o$) i czwartej potęgi promienia naczynia, a odwrotnie proporcjonalna do długości naczynia (L) i lepkości cieczy (η):

$$Q = \frac{P \times r^4}{8 L \times \eta}$$

Opór przepływowy (R) jest wprost proporcjonalny do długości naczynia (L) i do lepkości (η) przepływającej krwi, a odwrotnie proporcjonalny do czwartej potęgi promienia naczynia. Ponieważ $R = L \times \eta/r^4$, zastępując L , η i r^4 we wzorze Poiseuille'a, uzyskujemy:

$$Q = \frac{(P_i - P_o)}{R}$$

i jeśli R to ciśnienie napędowe, wówczas:

$$R = \frac{P}{Q}$$

Ponieważ długość naczyń (L) i lepkość (η) są w zasadzie wartościami stałymi w całym układzie sercowo-naczyniowym, główny element oporu przepływowego stanowi promień naczyń.

Istotne znaczenie prawa Poiseuille'a polega na tym, że wskazuje ono na zależności pomiędzy promieniem naczynia a wielkością przepływu. Tak więc np. dwukrotne zwiększenie promienia naczynia powoduje szesnastokrotny (2^4) wzrost przepływu przy tym samym ciśnieniu napędowym, a podwojenie przepływu przez naczynie uzyskuje się, zwiększając jego promień zaledwie o 10%.

Z przekształconego wzoru Poiseuille'a można wyliczyć opór naczyniowy:

$$R = \frac{8L \times \eta}{\pi \times r^4}$$

OPÓR NACZYNIOWY I JEGO POMIAR

Z poprzednich rozważań wynika, że przepływ krwi jest wprost proporcjonalny do ciśnienia napędowego, czyli różnicy ciśnień pomiędzy początkiem a końcem naczynia, a odwrotnie proporcjonalny do oporu przepływu (oporu naczyniowego).

Standardową jednostką ciśnienia tętniczego jest 1 mm Hg. Ciśnienie 1 mm Hg odpowiada 13,6 mm lub 1,36 cm H_2O , gdyż ciężar właściwy rtęci jest 13,6 razy większy od ciężaru właściwego wody. Jednostką oporu przepływu, zwanego także obwodowym oporem naczyniowym (PRU, *peripheral resistance unit*), jest taki opór, przy którym ciśnienie napędowe 1 mm Hg wy-

starczy do przesunięcia przez badany odcinek krążenia 1 ml krwi w ciągu 1 min.

$$1 \text{ PRU} = \frac{1 \text{ mm Hg}}{1 \text{ ml/min}}$$

Całkowity opór naczyniowy dwóch lub większej liczby naczyń połączonych szeregowo jest równy sumie oporów tych naczyń:

$$\text{TPR} = R_1 + R_2$$

gdzie TPR (*total peripheral resistance*) – opór całkowity, R_1 i R_2 – opór poszczególnych naczyń połączonych szeregowo (ryc. 4.37).

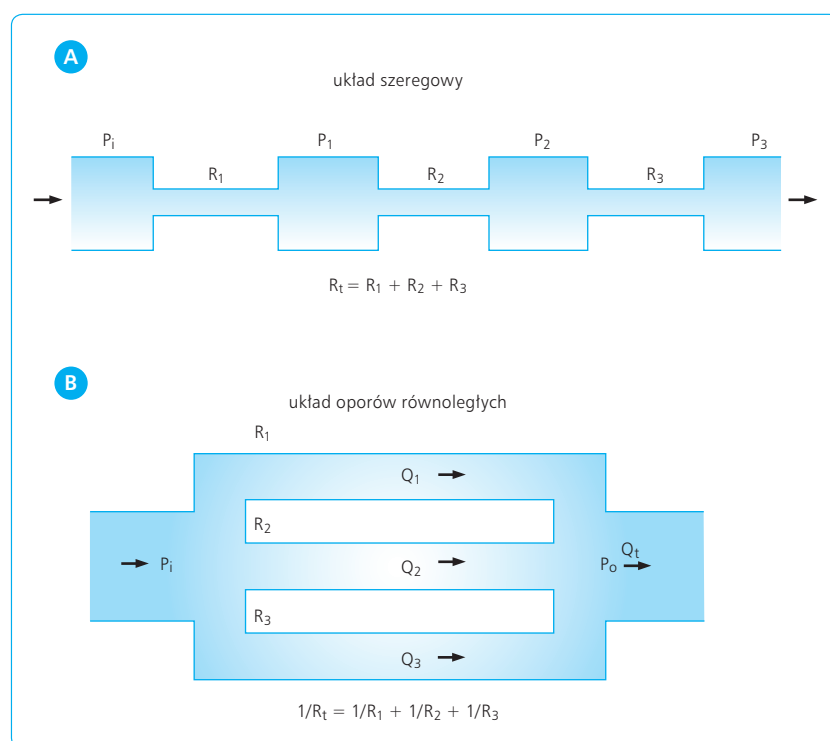
Wynika z tego, że opory naczyniowe ułożone szeregowo w układzie naczyniowym dodają się do siebie i całkowity opór naczyniowy tętnic, tętniczek, naczyń włosowatych i żył w krążeniu układowym stanowi sumę ich oporów.

Całkowity opór naczyń połączonych równolegle jest ułamkiem oporu któregośkolwiek pojedynczego naczynia; można go obliczyć ze wzoru:

$$\frac{1}{\text{TPR}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2}$$

Zatem opory w łożyskach naczyniowych ułożonych równolegle do siebie, np. w naczyniach odchodzących od aorty i zaopatrujących poszczególne narządy, zachowują się w ten sposób, że odwrotność całkowitego oporu równa się sumie odwrotności poszczególnych oporów.

Całkowity obwodowy opór naczyniowy w dużym krążeniu (TPR_s) można obliczyć, dzieląc średnie ciśnienie napędowe (PP, *perfusion pressure*), czyli różnicę między średnim ciśnieniem w aorcie i w prawym



Ryc. 4.37 Opory naczyń połączonych szeregowo (A) i naczyń połączonych równolegle (B).

przedsionku, przez wartość przepływu sekundowego krwi w krążeniu dużym, czyli objętość sekundową serca (Q):

$$TPR_s = \frac{PP}{Q/60} = \frac{95 \text{ mm Hg}}{90 \text{ ml/s}} = 1,0 \text{ R}$$

Dla porównania, całkowity opór naczyniowy w krążeniu płucnym (TPR_p) oblicza się, dzieląc ciśnienie napędowe (PP), czyli różnicę średnich ciśnień pomiędzy tętnicą płucną a lewym przedsionkiem, przez wartość sekundowego przepływu płucnego, która jest taka sama jak w krążeniu układowym:

$$TPR_p = \frac{15 - 6 \text{ mm Hg}}{90 \text{ ml/s}} = 0,1 \text{ R}$$

Całkowity opór krążenia płucnego jest zatem ok. 10-krotnie mniejszy od oporu w krążeniu układowym.

PRZEPLÝW KRWI WARSTWOWY I BURZLIWY

Przepływ krwi wewnątrz naczynia ma charakter warstwowy (laminarny), tzn. można w nim wyróżnić poszczególne warstwy układające się cylindrycznie i ślizgające się względem siebie. Prędkość liniowa warstw płynących w osi strumienia jest wyższa niż na jego obwodzie, a warstwa przyścienna nie przesuwa się w ogóle. Profil prędkości poszczególnych warstw cieczy układa się na kształt paraboli, z największą prędkością w samym centrum naczynia. Takie układanie się przepływu poszczególnych warstw jest wynikiem zwiększającego się (od osi ku obwodowi strumienia) tarcia pomiędzy nimi. Warstwy ułożone w osi naczynia osiągają większą energię kinetyczną niż te bardziej obwodowe i zgodnie z zasadą Bernoulliego ciśnienie boczne w warstwach osiowych jest odpowiednio niższe niż w warstwach bardziej obwodowych.

Przy wzrastających prędkościach przepływu następuje zmiana jego charakteru z warstwowego na burzliwy. Następuje to wówczas, gdy różnica ciśnień bocznych pomiędzy warstwami osiowymi i obwodowymi przekroczy pewną wartość krytyczną. Dochodzi wtedy do zderzenia i mieszania się poszczególnych warstw. Powstają ruchy wirowe, co prowadzi do zmniejszenia średniej prędkości liniowej. Po przekształceniu przepływu warstwowego w burzliwy przestaje mieć zastosowanie prawo Poiseuille'a.

4.4.6

LEPKOŚĆ KRWI I OSIOWA AKUMULACJA KRWINEK

Lepkość krwi wiąże się z obecnością w osoczu białek, zwłaszcza fibrynogenu i globulin, oraz krwinek, pomiędzy którymi zachodzi tarcie podczas ruchu krwi. To, że

krwinki mogą ulegać pewnemu odkształceniu, zwłaszcza podczas przepływu przez naczynia włosowate, sprawia, że lepkość pełnej krwi jest tylko dwukrotnie większa od lepkości osocza. Przy wzroście wskaźnika hematokrytu lepkość krwi nieco się podnosi.

Zagadnienia kliniczne

W stanach patologicznych, w których obserwuje się nadmiar krwinek czerwonych (np. czerwienica prawdziwa), gdy wskaźnik hematokrytu wzrasta nawet do 70, dochodzi do wzrostu lepkości przepływającej krwi – głównie dlatego, że krwinki nie mogą się pomieścić w warstwach środkowych strumienia i następuje ich przesunięcie w większym stopniu do warstw obwodowych. Przepływ krwi w tych warunkach nie ustaje, gdyż kompensacyjnie dochodzi do poszerzenia naczyń krwionośnych, zwłaszcza oporowych. Przy obniżonym wskaźniku hematokrytu następuje z kolei zmniejszenie lepkości krwi, której przepływ przez naczynia, przy tym samym ciśnieniu napędowym i szerokości naczyń, znacznie się zwiększa.

4.4.7

CIŚNIENIE TĘTNICZE CHWILOWE, ŚREDNIE I PULSOWE

Ciśnienie krwi w aorcie wykazuje wahania skurczowo-rozkurczowe, osiągając najwyższą wartość pod koniec fazy maksymalnego wyrzutu, a najniższą – tuż przed otwarciem zastawki aorty, czyli pod koniec skurczu izowolumetrycznego (zob. ryc. 4.25). Najwyższe ciśnienie w układzie tętniczym nosi nazwę ciśnienia skurczowego, a najniższe – ciśnienia rozkurczowego. Dzięki podatności ściany na rozciąganie, aorta i duże tętnice pełnią rolę powietrzni, magazynując znaczną część krwi wyrzucanej przez lewą komorę i jednocześnie wzmagając napięcie sprężyste swoich ścian. Napięcie to w okresie rozkurczu zapewnia utrzymanie ciągłości przepływu krwi i zapobiega obniżeniu ciśnienia rozkurczowego do wartości zerowej. W spoczynku u młodego człowieka ciśnienie skurczowe w aorcie wynosi ok. 120 mm Hg, a ciśnienie rozkurczowe ok. 80 mm Hg.

Wartość ciśnienia tętniczego w określonym momencie nosi nazwę ciśnienia chwilowego. Wykazuje ono rytmiczne wahania pomiędzy wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

Ciśnienie średnie nie jest zwykłą średnią arytmetyczną ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, gdyż czas trwania i krzywa pulsacyjnego ciśnienia wzrastającego są różne od czasu trwania i krzywej pulsacyjnego ciśnienia opadającego. Jedynie w aorcie wartości te są zbliżone i stąd ciśnienie średnie jest tu w przybliżeniu

średnią arytmetyczną wartości ciśnień skurczowego i rozkurczowego. Przy ciśnieniu skurczowym 120 mm Hg i rozkurczowym 80 mm Hg średnie ciśnienie w aorcie wynosi ok. 100 mm Hg. Natomiast w tętnicach średnich i mniejszych czas trwania ciśnienia skurczowego jest ok. dwa razy krótszy niż rozkurczowego. W przybliżeniu średnie ciśnienie tętnicze (MAP, *mean arterial pressure*) w tętnicach obwodowych można obliczyć według wzoru:

$$\text{MAP} = \frac{\text{SP} + 2\text{DP}}{3}$$

gdzie SP (*systolic pressure*) – ciśnienie skurczowe, DP (*diastolic pressure*) – ciśnienie rozkurczowe. Na przykład, jeśli ciśnienie skurczowe wynosi 120 mm Hg, a rozkurczowe 75 mm Hg, ciśnienie średnie będzie wynosić:

$$\text{MAP} = \frac{120 + 150 \text{ mm Hg}}{3} = 90 \text{ mm Hg}$$

Dokładniejszy sposób obliczania ciśnienia średniego wymaga zapisu pełnej krzywej ciśnienia tętniczego i podzielenie pola powierzchni obrysowanej krzywą ciśnienia chwilowego przez czas trwania cyklu sercowego (ryc. 4.38).

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA CIŚNIENIE ŚREDNIE

Głównymi czynnikami decydującymi o wysokości średniego ciśnienia tętniczego są: (1) pojemność minutowa serca i (2) obwodowy opór naczyniowy. Wzrost CO zwiększa dopływ krwi do układu tętniczego oraz wzmacnia napięcie sprężyste rozciągniętych w fazie skurczowej ścian aorty i jej głównych odgałęzień, a zatem zwiększa średnie ciśnienie tętnicze. Przy spadku CO zmniejsza się natomiast stopień rozciągnięcia sprężystych ścian tętnic i następuje obniżenie ciśnienia średniego. Przy wzroście lub spadku oporu obwodowego odpowiednio zmniejsza się lub zwiększa odpływ krwi z układu tętniczego. W pierwszym przypadku prowadzi to do ustalenia się ciśnienia średniego na wyższym, a w drugim przypadku na niższym poziomie.

CIŚNIENIE PULSOWE I CZYNNIKI DECYDUJĄCE O JEGO AMPLITUDZIE

Jeżeli się przyjmie, że chwilowe ciśnienie tętnicze zależy głównie od tętnicznej objętości krwi i podatności ściany tętnic na rozciąganie, to tętniczne ciśnienie pulsowe, czyli różnica pomiędzy ciśnieniem skurczowym a rozkurczowym, jest głównie funkcją objętości wyrzutowej i podatności ściany tętnic (ryc. 4.38). W okresie wyrzutu komorowego przyrost objętości krwi zmagazynowanej

w naczyniach powietrzni przeważa nad odpływem krwi z tętnic w tej fazie cyklu sercowego. Przy prawidłowej częstotliwości skurczów serca ten wzrost objętości krwi sięga ok. 70% objętości wyrzutowej, gdyż jedynie ok. 30% wyrzucanej krwi odpływa z aorty do obwodu. Ten właśnie przyrost objętości jest przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego z poziomu rozkurczowego do skurczowego. W ciągu pozostałych faz cyklu sercowego odpływ krwi do obwodu sprawia, że ciśnienie i objętość krwi w układzie tętniczym powoli się obniżają. Wzrost objętości wyrzutowej serca, bez zmian częstotliwości skurczów i oporu obwodowego, prowadzi do zwiększenia ciśnienia skurczowego i pulsowego. Ciśnienie rozkurczowe podlega wówczas stosunkowo niewielkiemu wzrostowi.

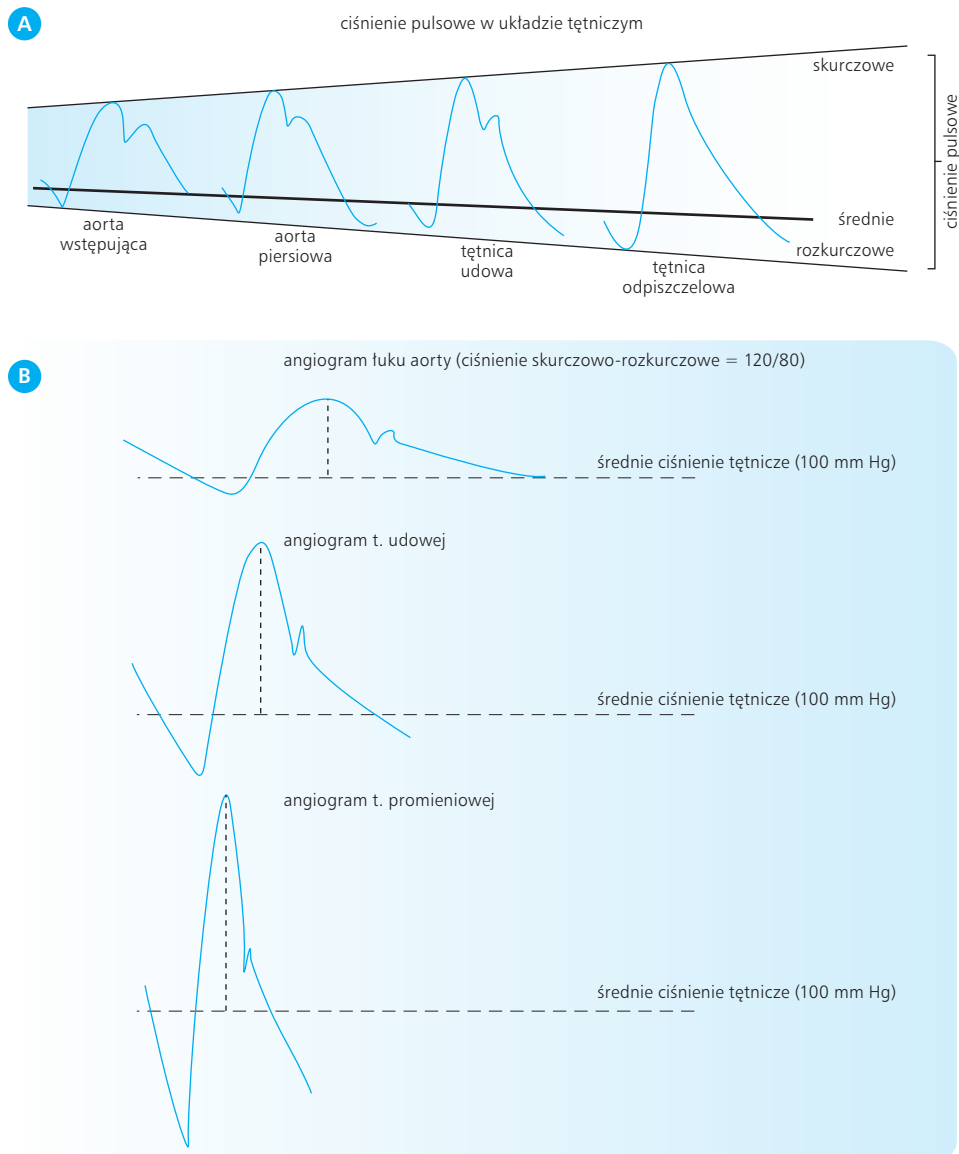
Nie tylko wielkość objętości wyrzutowej, ale także szybkość wyrzucania komorowego prowadzi do chwilowej przewagi objętości krwi zmagazynowanej nad objętością odpływającą z tętnic oraz do wzrostu tętniczego ciśnienia skurczowego i pulsowego. Efekt taki występuje po pobudzeniu adrenergicznym.

O wartości ciśnienia skurczowego i pulsowego decyduje nie tyle bezwzględna objętość krwi w tętnicach, ile raczej stopień rozciągnięcia ściany tętnic i wywołany nim wzrost napięcia sprężystego, czyli podatność tętnic. Podatność (C, *compliance*) oblicza się jako przyrost objętości (ΔV) na jednostkę rozciągającego ciśnienia transmuralnego (ΔP), zgodnie z równaniem:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Warto zaznaczyć, że w warunkach zmniejszonej podatności tętnic ten sam wzrost objętości wyrzutowej serca powoduje znacznie większy przyrost ciśnienia skurczowego i napędowego niż przy podatności prawidłowej.

Ciśnienie rozkurczowe obniża się w stanach zwolnionego rytmu serca i zmniejszonego oporu obwodowego przepływu, gdyż odpływ krwi z układu tętniczego do obwodu zachodzi wtedy szybciej. Przyspieszenie rytmu serca lub wzrost oporu obwodowego powodują natomiast podwyższenie ciśnienia rozkurczowego i zmniejszenie ciśnienia pulsowego. Należy zaznaczyć, że w obu tych stanach powiększa się objętość krwi w naczyniach powietrzni, co także wywołuje wzrost ciśnienia skurczowego, ale na tyle niewielki, że w efekcie ciśnienie pulsowe się zmniejsza. Podczas intensywnego wysiłku fizycznego występują zmiany zarówno w częstotliwości skurczów i objętości wyrzutowej, jak i w oporze obwodowym: (1) wzrasta pojemność minutowa serca (wzrost częstotliwości i objętości wyrzutowej), (2) obniża się całkowity opór obwodowy (rozkurcz tętniczek w mięśniach). Te dwie zmiany wywierają przeciwny wpływ na średnie ciśnienie tętnicze. Ponieważ jednak wyrzut sercowy rośnie szybciej niż obniża się opór obwodowy, ostatecznie średnie ciśnienie tętnicze się podnosi. Ciśnienie pulsowe zwiększa się na skutek wzrostu objętości wyrzutowej i szybkości wyrzucania po pobudzeniu współczulnym serca. Wzrostowi ciśnienia średniego



Ryc. 4.38 A. Krzywe ciśnienia pulsowego skurczowego, rozkurczowego i średniego (linia ciągła) w różnych odcinkach układu tętniczego. B. Kształt fali chwilowego ciśnienia w aorcji, tętnicy udowej i tętnicy promieniowej.

i pulsowego towarzyszy znaczne zwiększenie ciśnienia skurczowego i umiarkowane podwyższenie ciśnienia rozkurczowego.

4.4.8

KRZYWA OBWODOWEGO CIŚNIENIA TĘTNICZEGO. TĘTNO TĘTNICZE

Promieniste rozciągnięcie aorty wstępującej przez wciągającą do niej krew z lewej komory wywołuje falę ciśnieniową, która wędruje z określoną prędkością wzdłuż aorty i wszystkich jej rozgałęzień. Należy tu

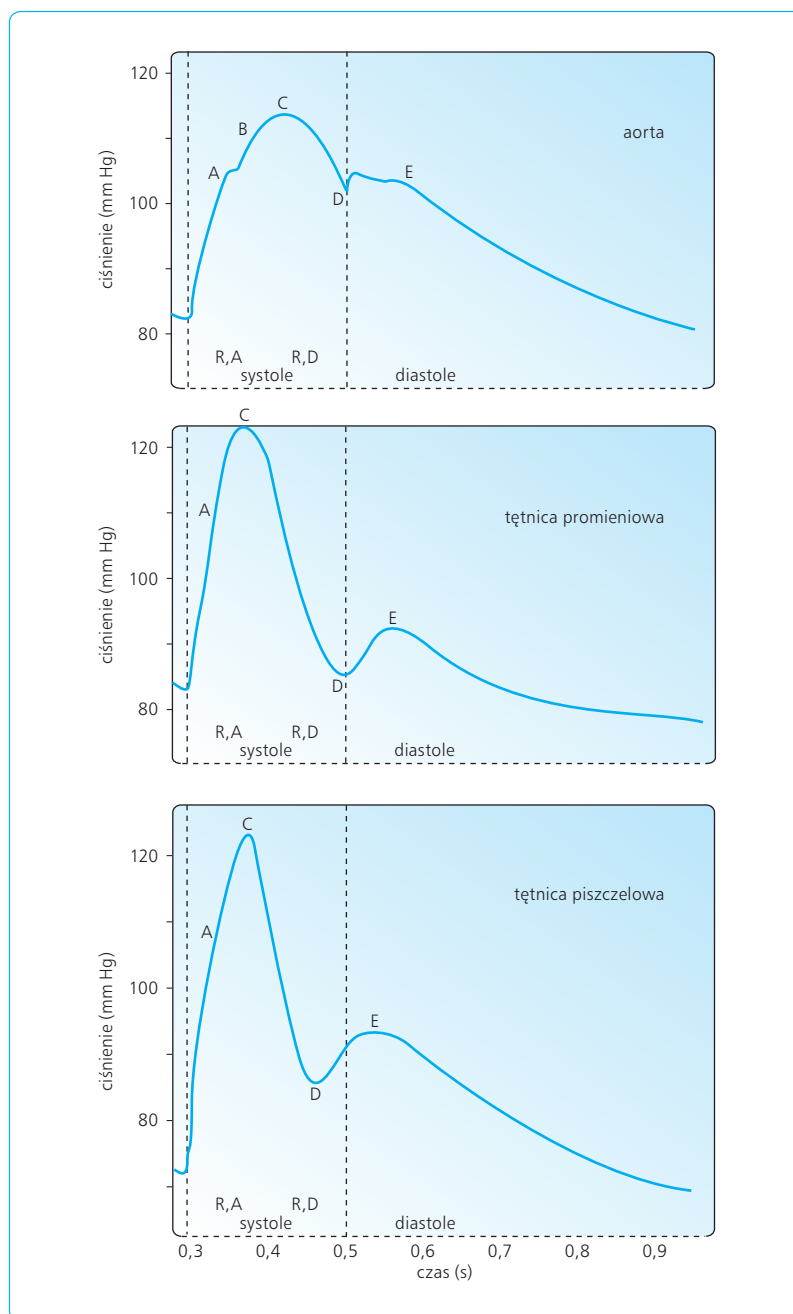
wyróżnić tętno objętościowe, czyli samo rozciągnięcie aorty i tętnic, tętno ciśnieniowe, a więc zwiększenie napięcia sprężystego ściany aorty i wzrost ciśnienia w jej świetle, oraz przyspieszenie prądu krwi, zwane także tętnem przepływu. Wszystkie te rodzaje tętna przemieszczają się na obwód, przy czym tętno objętościowe i ciśnieniowe przenoszą się razem znacznie szybciej niż sam przepływ krwi.

Bezpośredni zapis fali tętna (sfigmogram) w aorcji daje charakterystyczną krzywą, która składa się ze stromo pnącego się ku górze ramienia wstępującego A, zwanego także anakrotycznym, zaokrąglonego nieco szczytu C i powoli opadającego ku dołowi ramienia zstępującego, zwanego katakrotycznym. Ramię wstępujące reprezentuje właściwą falę ciśnieniową, nie

zależy od prędkości przepływu krwi i jest odwrotnie proporcjonalne do sprężystości aorty. W górnej części ramienia wstępującego znajduje się wcięcie anakrotyczne (B), które jest odbiciem wibracji wywołanych nagłym otwarciem zastawek półksiężycowatych. Na ramieniu zstępującym rejestruje się wyraźne wcięcie, zwane dykrotycznym (D, *dicrotic notch*), a następnie jedną lub dwie wibracje, zwane falą dykrotyczną (E). Wcięcie dykrotyczne odpowiada wibracjom spowodowanym zamknięciem zastawek półksiężycowatych aorty i cofaniem się słupa krwi w aorticę wstępującą z powodu odwrócenia gradientu ciśnień między lewą komorą a aortą. Wsteczny prąd krwi w aorticę wstępującej trwa bardzo krótko i wywołuje wcięcie dykrotyczne na konturze aortogramu, które przenosi się obwodo-

wo jako przejściowe, ujemne odchylenie nałóżone na ramię zstępujące aortogramu. Po odbiciu od zastawek ten wsteczny prąd podnosi ciśnienie u podstawy aorty i dalej wędruje jako dodatnia fala ciśnieniowa, czyli fala dykrotyczna (ryc. 4.39).

Fala tętna, przemieszczając się od serca do obwodu, zmienia nieco swój kształt. Oto ważniejsze modyfikacje: (1) ostre wcięcie dykrotyczne, charakterystyczne dla aorty wstępującej, stopniowo zmniejsza się i w końcu znika całkowicie w obrębie tętnicy brzusznej, nie docierając ani do tętnicy ramieniowej, ani do udowej; (2) ramię wstępujące staje się bardziej strome i osiąga wyższą wartość ciśnienia skurczowego; (3) zaznacza się wyraźniejsza fala dykrotyczna; (4) ciśnienie rozkurczowe stopniowo opada.



Ryc. 4.39 Charakterystyka kształtu i załamków krzywej chwilowego ciśnienia tętniczego oraz wartości tego ciśnienia w skurczu i rozkurczu serca.

Głównymi przyczynami tych zmian w krzywej tętna tętniczego są: (1) zmiana zawartości włókien sprężystych w ścianie naczyniowej, a mianowicie zmniejszenie rozciągliwości tętnic w miarę oddalania się od serca z powodu mniejszej ich zawartości i przewagi nierozciągliwych włókien kolagenowych oraz wzrostu stosunku grubości ściany do promienia wewnętrznego; (2) rozgałęzianie się tętnic i występowanie przedwłosowatych naczyń oporowych, od których odbija się fala tętna, aby płynąć w kierunku serca i z powrotem, ulegając przy tym nakładaniu z innymi docierającymi do aorty falami oraz odpowiedniemu odkształceniu; (3) szybsze wędrowanie szczytu fali tętna niż innych jej składowych ze względu na to, że prędkość fali tętna wzrasta w miarę zmniejszania się rozciągliwości ścian naczyń, a z kolei rozciągliwość obniża się przy wzroście ciśnienia; w wyniku tej sytuacji ramię wstępujące tętna staje się bardziej strome w miarę oddalania się od serca; (4) wytłumienie składowych fali o dużej częstotliwości w miarę jej wędrowania do obwodu, warunkujące zniknięcie wcięcia anakrotycznego na ramieniu wstępującym i dykrotycznego na ramieniu zstępującym fali tętna tętniczego. Wytłumienie tętna jest szczególnie silne w naczyniach oporowych ze względu na ich małą rozciągliwość. Dlatego do naczyń włosowatych dociera niemal jednolita fala ciśnieniowa, prawie zupełnie pozbawiona wtórnych wahań i fal. W stanach największego rozszerzenia tętniczek, gdy spada opór obwodowy, fala ciśnieniowa dopływająca do kapilar nie zostaje całkowicie stłumiona, powodując tzw. tętno włośniczkowe. Powstawanie tętna włośniczkowego może być również warunkowane wysokim ciśnieniem pulsowym.

ROZPRZESTRZENIANIE SIĘ FALI TĘTNA TĘTNICZEGO

Prędkość przesuwania się fali tętna wzdłuż aorty i tętnic zależy od współczynnika sprężystości tętnicy oraz bezwładności i lepkości masy krwi. Prędkość rozchodzenia się fali tętna jest najmniejsza w aorcie i wynosi ok. 3–5 m/s. W tętnicach typu mięśniowego kończyn prędkość fali tętna wzrasta do 7–12 m/s, a w małych tętniczkach dochodzi nawet do 15–40 m/s. W stanach stwardnienia ściany tętnic, np. w nadciśnieniu tętniczym lub miażdżycy, prędkość fali tętna może nawet 3-krotnie przekroczyć wartość prawidłową.

Długość fali tętna można określić, znając jej prędkość rozchodzenia się i częstość tętna na 1 s. Przy rytmie 70/min (1,16 Hz) i prędkości rozchodzenia się fali 10 m/s długość fali wynosi:

$$\frac{10 \text{ m/s}}{1,16 \text{ Hz}} = 8,62 \text{ m}$$

Prawidłowe tętno jest miarowe, tzn. między poszczególnymi jego falami występują te same odstępki. Niemiarowość tętna może być pochodzenia oddechowego, może też stanowić następstwo skurczów dodatkowych

(niemiarowość ekstrasystoliczna) lub zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Niemiarowość całkowita (zupełna) występuje przy migotaniu przedsionków.

Napięcie (albo twardość) tętna jest związane z wielkością ciśnienia tętniczego i sprężystością ściany tętnicy. Tak więc tętno twarde występuje w miażdżycy i nadciśnieniu tętniczym, tętno miękkie – w niedociśnieniu tętniczym.

Wypełnienie (albo wysokość) tętna zależy od wielkości ciśnienia pulsowego. Tzw. tętno wysokie występuje w niedomykalności zastawki aorty, tętno małe – w niedomodze lewej komory, a tętno nitkowate – we wstrząsie.

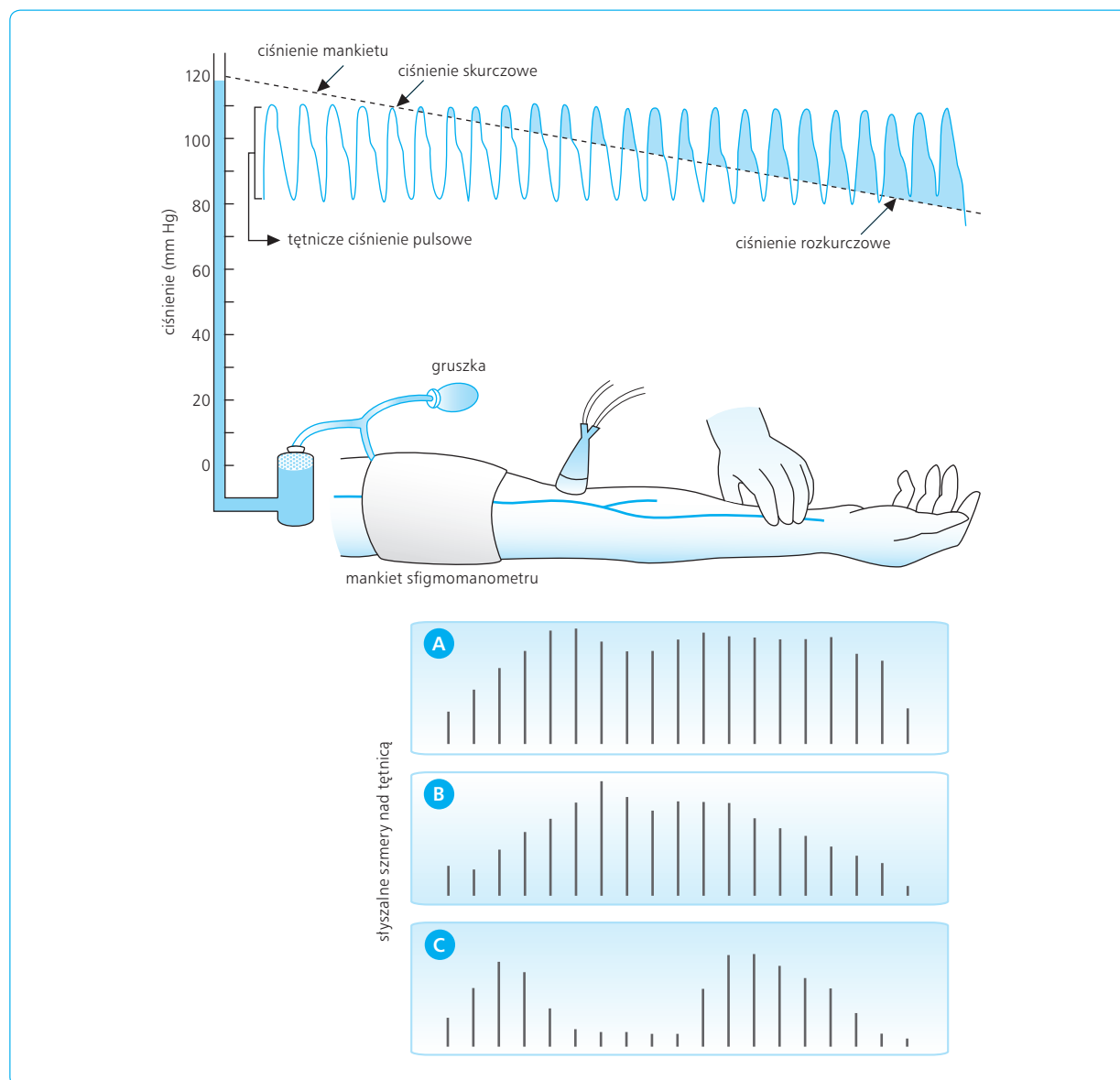
Chybkość tętna oznacza szybkość napełniania i opróżniania tętnicy. Tętno chybkie występuje w niedomykalności zastawki aorty i w nadczynności tarczycy, natomiast tętno leniwe – w zwężeniu ujścia aorty i w miażdżycy naczyń obwodowych.

4.4.9

METODY POMIARU CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Metoda bezpośrednia pomiaru ciśnienia tętniczego polega na wprowadzeniu do tętnicy cewnika i połączeniu go z elektromanometrem.

Zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe można u człowieka z łatwością mierzyć za pomocą sfigmomanometru z zastosowaniem metody osłuchowej Korotkowa lub metody palpacyjnej (ryc. 4.40). Na ramię zakłada się pneumatyczny mankiet połączony z manometrem rtęciowym (Riva-Rocciego) lub sprężynowym. Mankiet wypełnia się powietrzem do ciśnienia przekraczającego wartość spodziewanego ciśnienia skurczowego w tętnicy. Ciśnienie w mankiecie wywiera poprzez tkanki ucisk na tętnicę ramieniową, powodując jej zaciśnięcie i zatrzymanie przepływu krwi do obwodu. Następnie wypuszcza się powoli powietrze z mankieta, zmniejszając stopniowo ucisk na ramię. Gdy ciśnienie w mankiecie opadnie do punktu poniżej ciśnienia skurczowego, przez tętnicę zaczynają przepływać pierwsze porcje krwi i to tylko na szczycie skurczu komór. Krew przepływa wtedy okresowo i z dużą szybkością przez uciśniętą tętnicę, wywołując powstawanie wirów, wibracji i szmerów (przepływ burzliwy). Szmerzy te mają charakter okresowego stukania i można je wysłuchać stetoskopem poniżej mankieta nad tętnicą łokciową; ciśnienie, przy którym zaczynają one występować, odpowiada ciśnieniu skurczowemu. Pierwsze szmerzy są miękkie, a w miarę dalszego upuszczania powietrza z mankieta, gdy przepływ przez tętnicę się zwiększa, stają się coraz głośniejsze. Po osiągnięciu szczytowego nasilenia szmerzy słabną. Znikają w chwili,



Ryc. 4.40 Badanie tętniczego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u człowieka metodą osłuchową lub palpacyjną (tylko ciśnienie skurczowe) (u góry). Słyszalne szmery nad tętnicą w momencie ciśnienia skurczowego (początek słyszalności) i rozkurczowego (koniec słyszalności).

gdy ciśnienie w mankietce zrówna się z ciśnieniem rozkurczowym w tętnicy i gdy przepływ krwi przez tętnicę staje się znów warstwowy.

Metoda osłuchowa stanowi niezawodny sposób badania ciśnienia, pod warunkiem jednak, że mankieta jest odpowiednio założony. Metodą tą można zbadać także ciśnienie w tętnicy udowej, zakładając odpowiedni mankieta na udo i osłuchując tętnicę podkolanową.

Zamiast osłuchiwania można posłużyć się metodą palpacyjną, czyli obmacywaniem tętnicy poniżej mankieta. Ciśnienie, przy którym zaczyna się wyczuwać tętno, jest zwykle o 2–5 mm Hg niższe od wartości ciśnienia skurczowego otrzymywanej przy zastosowaniu

metody osłuchowej. Metoda palpacyjna nie pozwala na pomiar ciśnienia rozkurczowego.

4.4.10

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA WIELKOŚĆ CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Prawidłowa wartość ciśnienia skurczowo-rozkurczowego w aorcie lub tętnicy ramiennej u młodego dorosłego człowieka w pozycji leżącej wynosi ok.

120/80 mm Hg, a ciśnienia średniego – ok. 100 mm Hg (ryc. 4.40). Wielkość ciśnienia pozostaje w pewnej zależności od wieku. U noworodka ciśnienie skurczowe wynosi 40 mm Hg, następnie szybko wzrasta i pod koniec drugiego tygodnia życia ma już wartość ok. 70 mm Hg. W 12 r.ż. ciśnienie to wzrasta do 105, a w 15 r.ż. do 110 mm Hg, osiągając w 18 r.ż. wartość ok. 120 mm Hg. Ciśnienie rozkurczowe w 18 r.ż. wynosi ok. 80 mm Hg. Od okresu dojrzałości następuje stały powolny wzrost ciśnienia; u osoby 65-letniej ciśnienie skurczowe wynosi 150–160 mm Hg, co oznacza przeciętnie wzrost o 1 mm Hg w ciągu jednego roku. Wzrost ten jest związany prawdopodobnie ze stopniowym zmniejszaniem się rozciągliwości tętnic na skutek zmian miażdżycowych. Ciśnienie rozkurczowe u osoby 15-letniej wynosi 70 mm Hg, a u 65-letniej 90 mm Hg, co oznacza roczny przyrost o 0,4 mm Hg. Przyrost ten jest prawdopodobnie spowodowany powolnym wzrostem obwodowego oporu naczyniowego.

Zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe jest przed 40–50 r.ż. nieco niższe u kobiet niż u mężczyzn, a powyżej 50 r.ż. wyższe u kobiet niż u mężczyzn, co wiąże się prawdopodobnie z większą u kobiet aktywnością syntazy tlenu azotu (NOS), pobudzanej przez estrogeny. Po ustaniu wydzielania tych hormonów (menopauza) maleje wytwarzanie NO, a wraz z nim podatność tętnic na rozciąganie, a więc może rozwinąć się nadciśnienie.

Wielkość ciśnienia jest uwarunkowana genetycznie. Zależy także od masy ciała, sposobu odżywiania i czynników środowiskowych, w tym stresowych (ryc. 4.41).

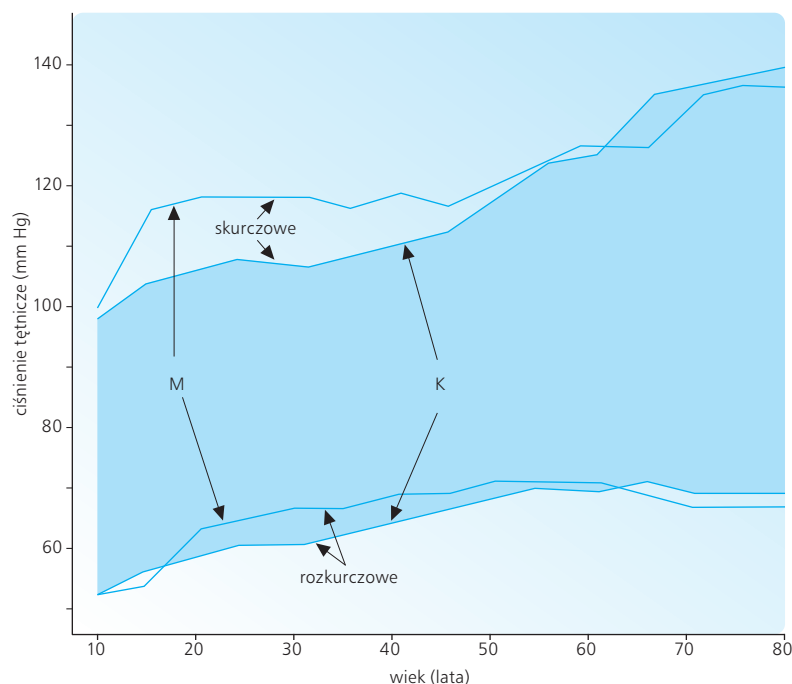
Ciśnienie tętnicze krwi podlega działaniu siły ciężkości i zależy od położenia tętnicy, w której dokonuje się pomiaru, w stosunku do serca. Przeciętna

odległość od poziomu prawego przedsionka do stóp wynosi u człowieka średniego wzrostu ok. 130 cm, zatem ciśnienie hydrostatyczne związane z działaniem siły ciężkości na poziomie stóp ma wartość ok. 125 cm H₂O (ok. 90 mm Hg). Jeżeli w pozycji leżącej ciśnienie w tętnicy grzbietowej stopy wynosi 105 mm Hg, to w pozycji stojącej jest ono wyższe o 95 mm Hg i wynosi 200 mm Hg. Natomiast ciśnienie w naczyniach znajdujących się powyżej poziomu serca jest ujemne względem zerowego punktu odniesienia i dlatego w tętnicach mózgowych, ok. 40 cm powyżej serca, ciśnienie wynosi ok. 60 mm Hg (100–40) (ryc. 4.42).

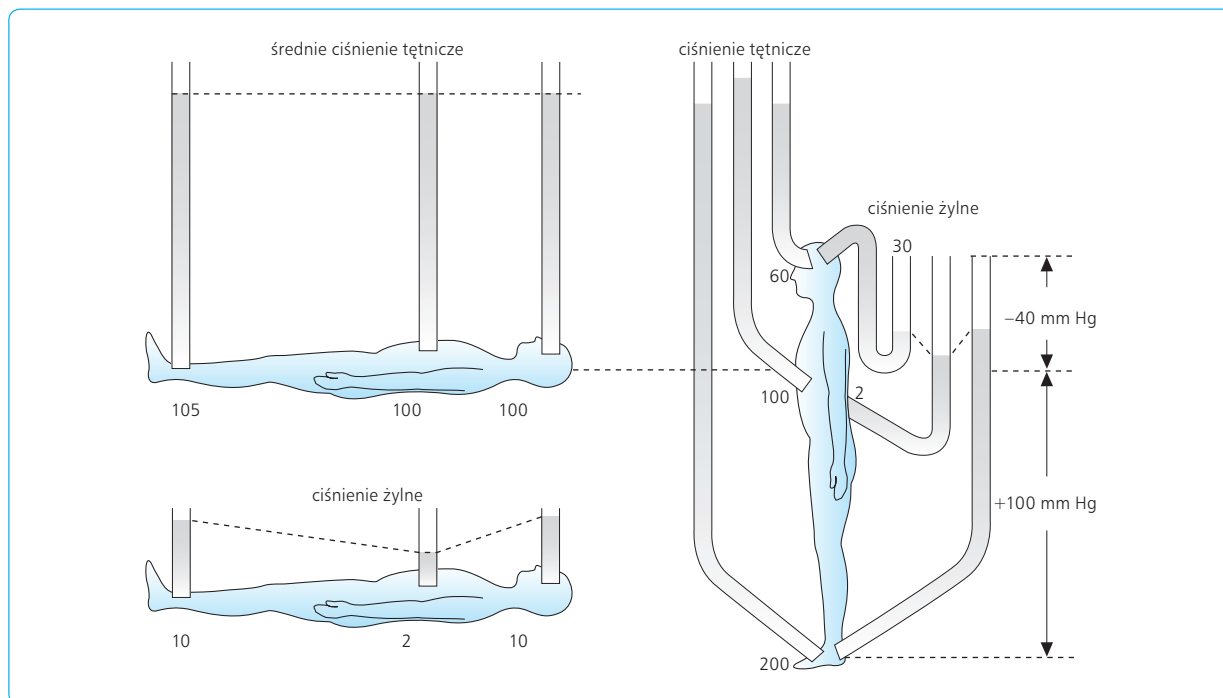
4.4.11

CIŚNIENIE ŻYLNIE

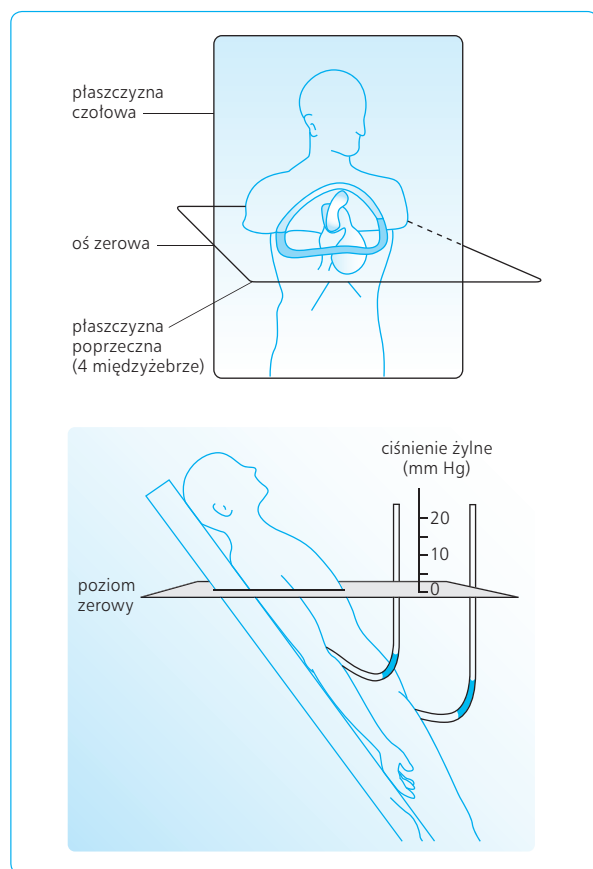
Ciśnienie w układzie żylnym jest uwarunkowane objętością krwi w żyłach, podatnością ściany żył na rozciąganie i działaniem siły ciężkości. Podatność żył jest bardzo znaczna, stąd ciśnienia panujące w nich są niskie – dzięki temu żyły mogą pełnić funkcję pojemnościowego zbiornika krwi. Żyły układowe zawierają ponad połowę objętości krwi, a mimo to ciśnienie w żyłkach wynosi ok. 15 mm Hg. Ze względu na niskie wartości ciśnień w układzie żylnym wyraża się je często w centymetrach słupa wody (cm H₂O). Przy pomiarze ciśnienia żylnego istotne jest przyjęcie punktu odniesienia, w którym ciśnienie można uznać za zerowe. Zero hemodynamiczne znajduje się przy podstawie zastawki



Ryc. 4.41 Z wiekiem podnosi się ciśnienie skurczowe i rozkurczowe zarówno u kobiet (K), jak i u mężczyzn (M).



Ryc. 4.42 Wpływ siły ciężkości na wartość ciśnienia tętniczego i żylnego w pozycji leżącej i stojącej.



Ryc. 4.43 Ustalenie punktu zerowego (hemodynamiczne zero) w czasie pomiarów ciśnienia żylnego.

trójdzielnej, co w pozycji stojącej odpowiada linii poziomej przechodzącej przez miejsce przecięcia się boczno-żebrowego przęśnika z czwartą przestrzenią międzyżebrową (ryc. 4.43).

Ciśnienie na poziomie zastawki trójdzielnej jest stałe, niezależne od pozycji ciała, i wynosi ok. 0 mm Hg. W pozycji poziomej punkt odniesienia ma dla pomiaru ciśnienia żylnego niewielkie znaczenie, ponieważ wpływ siły ciężkości na dystrybucję krwi w układzie żylnym jest nieznaczny. Jednak w pozycji stojącej siła grawitacji wywiera istotny wpływ hydrostatyczny na ciśnienie krwi w żyłach. Ciśnienia hydrostatyczne poniżej punktu odniesienia są dodatnie, zaś powyżej – ujemne. Na przykład ciśnienie w żyłach stopy w pozycji stojącej jest sumą ciśnienia panującego w nich w pozycji leżącej i ciśnienia hydrostatycznego – ostatecznie wynosi ok. 100 mm Hg (10 + 90). Zastawki żyłne dzielą słupek krwi żyłnej na liczne, osobne segmenty, zapobiegające cofaniu się krwi. W miarę jednak gromadzenia się krwi w tych segmentach, zastawki okresowo się otwierają i słupek krwi żyłnej w pozycji stojącej znów staje się ciągły. W związku z tym w żyłach kończyn dolnych, np. u żołnierzy stojących przez dłuższy czas nieruchomo na warcie, może przejściowo nagromadzić się większa ilość krwi, prowadząc do zmniejszenia powrotu żylnego i wyrzutu sercowego oraz do utraty przytomności.

Ciśnienie w żyłach głowy, znajdujących się 40 cm powyżej serca, wynosi ok. -30 mm Hg (10-40). Dlatego żyły szyi i głowy są zapadnięte (ryc. 4.42). Jedynie w zatokach oponowych głowy, które mają sztywne ściany i nie mogą się zapadać, ciśnienie w pozycji stojącej

lub siedzącej jest ujemne. Jeżeli podczas zabiegów neurochirurgicznych, wykonywanych niekiedy w pozycji siedzącej, zostanie przypadkowo otwarta zatoka opony twardej, powietrze może ulec wessaniu do środka, powodując embolię powietrzną prawego serca lub tętnic płucnych.

W pozycji leżącej gradient ciśnienia w układzie żylnym kształtuje się na poziomie ok. 10–15 mm Hg, przy czym ciśnienie na początku układu żylnego (w żyłkach) wynosi 10–15 mm Hg, ciśnienie w żyłach obwodowych (obwodowe ciśnienie żyłne) 5–10 mm Hg, natomiast ciśnienie w żyłach głównych w klatce piersiowej i w prawym przedsionku (centralne ciśnienie żyłne) jest bliskie 0 mm Hg. Największy spadek ciśnienia żylnego zaznacza się przy przejściu żyły głównej dolnej przez przeponę z jamy brzusznej do klatki piersiowej. Jest to wynik przejścia z obszaru podwyższonego ciśnienia jamy brzusznej, gdzie działa tłocznia brzuszna, do obszaru ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej. Temu nagłemu obniżeniu ciśnienia przy przejściu przez przeponę towarzyszy gwałtowny wzrost przepływu krwi żyłnej, tzw. efekt wodospadu.

Pomimo stosunkowo niewielkiego gradientu ciśnienia żylnego (jest on prawie 6-krotnie mniejszy niż gradient ciśnienia tętniczego) przepływ krwi w żyłach krążenia dużego odbywa się bez trudności, gdyż opór przepływu żylnego jest niski ze względu na duży przekrój naczyń żylnych.

Jeżeli ciśnienie w prawym przedsionku wzrasta powyżej 4–6 mm Hg (np. w niewydolności serca lub po masywnej transfuzji krwi), zapadnięte poprzednio żyły wypełniają się krwią i obwodowe ciśnienie żyłne zaczyna wzrastać.

POMIAR CIŚNIENIA ŻYLNEGO

Zwykłą obserwacją żył szyjnych pozwala na pobieżną ocenę ciśnienia w żyłach obwodowych, co ma istotne znaczenie kliniczne. Przy prawidłowym ciśnieniu żyły szyjne są zapadnięte. Jeżeli ciśnienie w prawym przedsionku wzrasta do 10 mm Hg, dolne partie żył szyjnych wypełniają się, a przy 15 mm Hg całe żyły szyjne ulegają widocznemu poszerzeniu. Podobna, szacunkowa metoda pomiaru ciśnienia w żyłach kończyn górnych polega na unoszeniu ich u osoby leżącej. Wysokość, na jakiej żyły zapadają się w uniesionej kończynie w stosunku do poziomu serca, odpowiada ciśnieniu panującemu w tych żyłach (w cm H₂O) (ryc. 4.43).

Bezpośrednia metoda pomiaru obwodowego ciśnienia żylnego polega na nakłuciu żyły, np. łokciowej, grubą igłą i połączeniu jej z manometrem wodnym lub sprężynowym. Badana żyła powinna znajdować się na wysokości zastawki trójdzielnej. Pomiaru ciśnienia w prawym przedsionku dokonuje się wsuwając cienki cewnik połączony z manometrem przez żyłę łokciową, podobojczykową i główną górną do prawego przedsionka.

4.4.12

TĘTNO ŻYŁNE

W dużych żyłach pojawiają się wahania ciśnienia związane z akcją serca. Mają one źródło w wahaniami ciśnienia w prawym przedsionku serca, które wynikają z mechanizmu działania zastawek przedsionkowo-komorowych i skurczów przedsionków oraz są biernie przenoszone na duże żyły centralne. W warunkach prawidłowych nie stwierdza się tętna żylnego w żyłach obwodowych. Tętno to staje się wyraźne przy wzroście ciśnienia w prawym przedsionku.

Krzywa tętna żylnego (flebogram), podobnie jak krzywa ciśnienia w prawym przedsionku, ma trzy załamki dodatnie: (1) falę a, spowodowaną przez skurcz przedsionka; (2) falę c, która jest skutkiem skurczu komory i wpuklenia zastawki przedsionkowo-komorowej do wnętrza przedsionka; (3) falę v, będącą wynikiem napływu krwi z żył do przedsionka przy zamkniętej zastawce przedsionkowo-komorowej. Załamki ujemne określa się symbolami x, x₁, y. Fala x odpowiada początkowi rozkurczu przedsionka, fala x₁ – obniżaniu się przegrody przedsionkowo-komorowej w czasie skurczu komory i wyrzutu komorowego krwi, zaś fala y – otwarciu zastawki przedsionkowo-komorowej i nagłemu odpływowi krwi z przedsionka do komory (zob. ryc. 4.25).

4.4.13

POWRÓT ŻYLNÝ

Powrót żylny to napływ krwi żyłnej do prawego przedsionka. W warunkach prawidłowych jest on równy wyrzutowi sercowemu i u ludzi zdrowych decyduje o jego wielkości.

Powrót żylny jest uwarunkowany głównie gradientem ciśnienia między naczyniami włosowatymi a prawym przedsionkiem i oporem naczyniowym w naczyniach żylnych. Wzrost ciśnienia w prawym przedsionku, np. w czasie wydechu, zmniejsza powrót żylny, a spadek tego ciśnienia, np. podczas wdechu, zwiększa powrót żylny. Jeżeli ciśnienie w przedsionku staje się równe średniemu ciśnieniu krążeniowemu, powrót żylny ustaje. Należałoby oczekiwać, że sam spadek ciśnienia w prawym przedsionku powinien zwiększać powrót żylny. Tak jednak nie jest, gdyż dochodzi wtedy do obniżenia ciśnienia transmuralnego żył wewnątrz klatki piersiowej i do ich zapadania się. Utrudnia to powrót żylny, który staje się wówczas przerywany. Otwarcie klatki piersiowej i zanik ujemnego ciśnienia śródpiersiowego zmniejszają powrót krwi żyłnej do serca, prowadząc do spadku objętości wyrzutowej.

Gradient ciśnienia w układzie żylnym, wynoszący 10–15 mm Hg, stanowi główną siłę odpowiedzialną za powrót żylny. Poza tym powrót żylny do prawego przedsionka jest wspomagany przez wiele innych czynników, z których najważniejsze to: pompa piersiowo-brzuszną, pompa mięśniowa i pompa jelitowa, tzw. siła z boku, oraz niewielkie ssące działanie serca. Pompa piersiowo-brzuszną jest związana z oddychaniem. W czasie wdechu ciśnienie śródpiersiowe obniża się, a ciśnienie śródbrzuszne wzrasta. Obniżone ciśnienie śródpiersiowe przenosi się na żyły centralne i prawy przedsionek, powodując obniżenie w nich ciśnienia i wzrost gradientu ciśnienia w układzie żylnym, z następowym wzrostem powrotu żylnego krwi do serca. Równocześnie zwiększone ciśnienie śródbrzuszne zwiększa ciśnienie w żyłach jamy brzusznej, ułatwiając w ten sposób powrót krwi żyłnej do serca, na zasadzie ciśnienia pompy brzusznej. W czasie wydechu zachodzą zmiany przeciwne.

Powrót krwi żyłnej do serca wspomagają również skurcze mięśni szkieletowych (pompa mięśniowa). Powodują one uciskanie żył znajdujących się między mięśniami i tym samym zwiększają jej odpływ w kierunku serca. Zastawki żyłne warunkują jednokierunkowy przepływ krwi w żyłach, zwłaszcza kończyn dolnych, w stronę serca. W czasie spokojnego stania ciśnienie w żyłach stopy może wynosić 125 cm H₂O. Pojedynczy krok przesuwa w stronę serca taką ilość krwi, że ciśnienie w żyłach stopy obniża się o 60–70 cm H₂O. W czasie chodzenia powtarzające się skurcze mięśni umożliwiają utrzymanie ciśnienia w żyłach stóp poniżej 40 cm H₂O (ryc. 4.44). Analogicznie powrót żylny z krążenia trzewnego ułatwiają skurcze żołądka i perystaltyka jelit.

Podstawa serca w czasie skurczu komór obniża się, działając w niewielkim stopniu zasysająco na krew w żyłach centralnych i tym samym zwiększając jej napływ do przedsionka. Żyły mają bogate unerwienie współczulne. Do pobudzenia włókien współczulnych dochodzi odruchowo, gdy zmniejsza się wyrzut sercowy i ciśnienie tętnicze, np. w czasie krwotoku. Pobudzenie układu współczulnego zaopatrującego mięśnie gładkie ścian naczyń żylnych powoduje ich obkurczenie i przemieszczenie części krwi zmagazynowanej w żyłach somatycznych w kierunku serca, zwiększając powrót żylny. Dzięki zmianie pojemności układu żylnego może zostać wyrównana utrata nawet 20–25% objętości krwi krążącej.

rek w tlen i środki odżywcze; (2) usuwanie końcowych produktów przemiany materii, w tym także dwutlenku węgla; (3) regulację temperatury poszczególnych narządów ciała.

W skład mikrokrążenia wchodzi najmniejsze naczynia, ułożone szeregowo i równolegle i tworzące jednostki mikrokrążenia. Składają się one z takich elementów, jak arteriole, metarteriole, zwieracze przedwłośniczkowe, kapilary, żyłki (wenule) i zespolenia tętniczo-żyłne. Same naczynia włosowate, o przekroju 5–10 μm i długości 1 mm, odgałęziają się częściowo od tętniczek i częściowo od metarterioli. Gęstość kapilar w tkankach jest różna – niewielka np. w rogówce, a bardzo duża w gruczole tarczycy wokół pęcherzyków gruczolowych. Tworzą one gęstą sieć wzajemnych połączeń, dzięki czemu cała powierzchnia ich ścianek u dorosłego człowieka osiąga 6300 m², łączna ich długość wynosi ok. 100 000 km, a sumaryczna powierzchnia przekroju ok. 3500 cm². W tkankach znajdujących się w spoczynku większość kapilar jest zapadnięta, a objętość znajdującej się w nich krwi wynosi zaledwie ok. 6% całkowitej objętości krwi krążącej. Ilość krwi przez nie przepływającej jest zależna niemal wyłącznie od stopnia skurczu zwieraczy przedwłośniczkowych, znajdujących się w miejscu odejścia kapilar od tętniczek i metarterioli. Zwieracze te kontrolują, niczym „kurki”, przepływ przez naczynia włosowate i podlegają „grze naczyniowej”, cyklicznie zwiększając lub przerywając przepływ przez dane łożysko kapilarne. Zwieracze te utworzone są z okrężnie ułożonych 1–2 komórek mięśni gładkich i ciągle zmieniają swoje napięcie. Ich rozkurcz zwiększa przepływ, a skurcz zmniejsza lub nawet całkowicie zamyka dopływ krwi do naczyń włosowatych. Same kapilary nie mają włókien mięśniowych i nie są zdolne do czynnego skurczu ani rozkurczu. Kapilary łączą się w żyłki, a te w żyłki zbierające, które opróżniają się do małych żył.

Czynnościowo naczynia mikrokrążenia dzieli się na naczynia oporowe, naczynia wymiany, naczynia pojemnościowe i naczynia przeciekowe. Naczynia oporowe to małe tętniczki, metarteriole i zwieracze przedwłośniczkowe, z których pierwsze trzy są odpowiedzialne za opór przedwłośniczkowy, a ostatnie regulują liczbę otwartych kapilar i ilość przepływającej przez nie krwi. Naczynia pozawłośniczkowe, a więc żyłki i małe żyły, również tworzą opór pozawłośniczkowy, regulujący odpływ krwi z kapilar oraz decydujący o kapilarnym ciśnieniu hydrostatycznym. Naczynia wymiany to głównie kapilary i w mniejszym stopniu początkowe odcinki żyłek, przez których ściany przechodzą składniki rozpuszczone w osoczu krwi i płynu tkankowego, głównie na zasadzie dyfuzji określonej przez prawo Ficka:

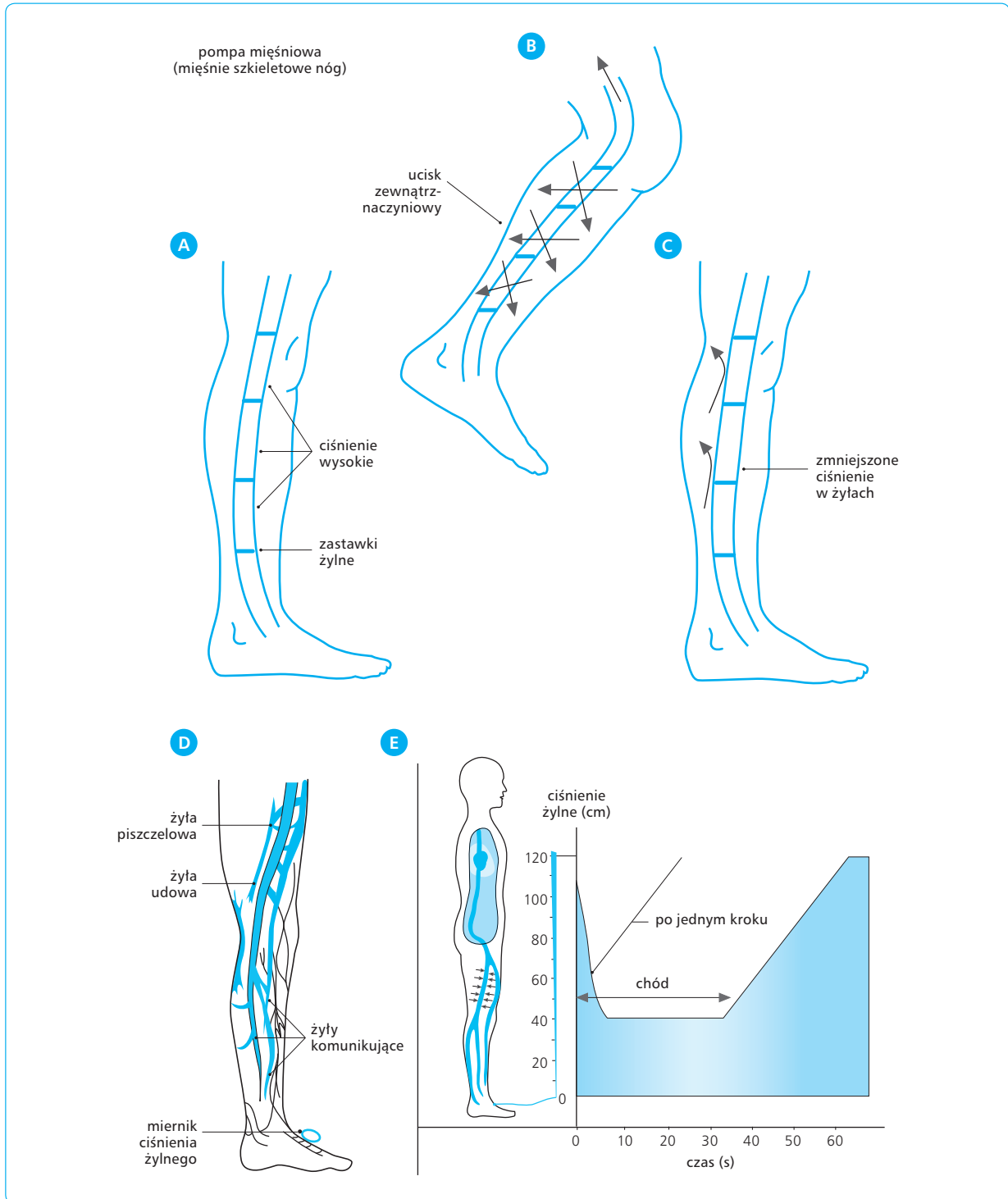
$$F = -PS (C_o - C_i)$$

gdzie F – wielkość dyfuzji, P – przepuszczalność, S – powierzchnia wymiany, C_i – stężenie wewnątrz kapilary, C_o – stężenie na zewnątrz kapilary. Substancje o dużej cząsteczce i niskiej rozpuszczalności tłuszczowej dyfun-

4.5

MIKROKRĄŻENIE

Zasadnicze homeostatyczne funkcje układu krążenia spełniane są na poziomie kapilar, których gęsta sieć wokół komórek zabezpiecza: (1) stałe zaopatrzenie komó-



Ryc. 4.44 Mechanizm działania pompy mięśniowej usprawniający powrót żylny z kończyn dolnych w kierunku serca (A, B, C). Wartości ciśnienia w żyłę grzbietową stopy w czasie stania (D) i chodzenia (E).

dują powoli przez ścianę kapilar, natomiast substancje niskocząsteczkowe hydrofilne, przechodzące przez pory w ścianie kapilar, lub substancje lipofilne, łatwo prze-

chodzące przez błony lipidowe komórek śródbłonkowych (jak np. O_2 lub CO_2), bardzo łatwo dyfundują przez ściany kapilar.

4.5.1

PRZEPŁYW KRWI PRZEZ
NACZYNIĄ WŁOSOWATE

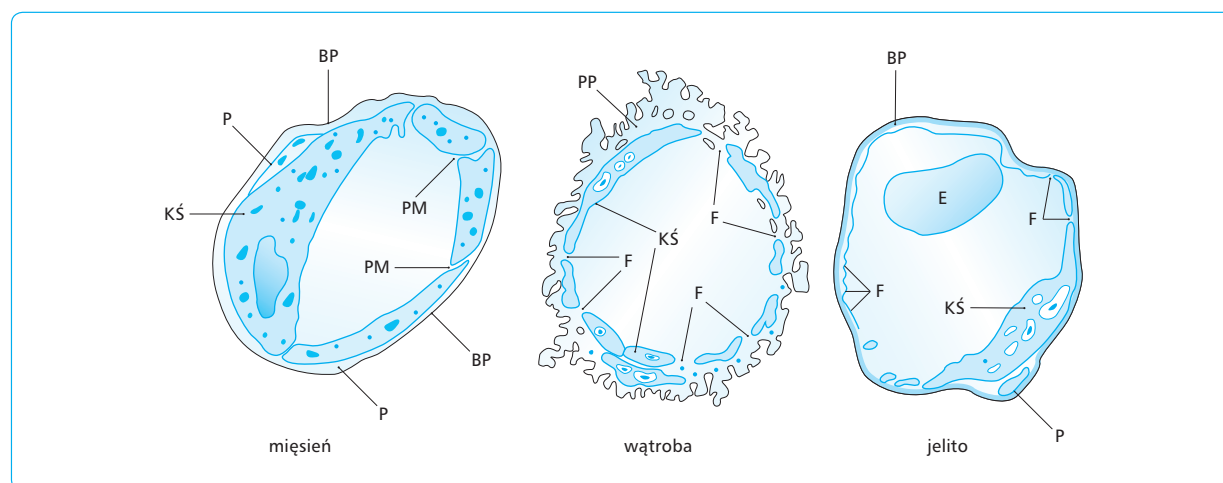
Pomiędzy poszczególnymi narządami i tkankami, zależnie od stopnia ich aktywności metabolicznej, zachodzą znaczne różnice w odniesieniu do układu i gęstości sieci naczyniowej. Mięsień sercowy i szkieletowy oraz tkanka gruczołowa o dużej aktywności metabolicznej, np. gruczoł tarczowy, cechują się obfitą siecią kapilarną (ok. 2000–3000 naczyń/mm²), podczas gdy skóra i tkanka chrzęstna o niskiej aktywności metabolicznej mają skąpą sieć kapilarną (ok. 50 naczyń/mm²). Prędkość liniowa przepływu krwi w kapilarach wynosi ok. 0,3 mm/s, wahając się od 0 do kilku mm/s, nawet w tym samym naczyniu. W czasie zwiększonej aktywności metabolicznej wzrasta liczba czynnych naczyń włosowatych (rekrutacja kapilar) i ilość przepływającej przez nie krwi. Zależy to wyłącznie od aktywności zwieraczy przedwłośniczkowych, które podlegają wtedy rozkurczowi. W spoczynku zwieracze te wykazują naprzemienne skurcze i rozkurcze, stale modyfikując przepływ krwi przez tkankę. W stanach nasilonej aktywności tkanki, gdy wzrasta zużycie tlenu, rozwija się hipoksja i zwiększa metabolizm beztlenowy, prowadząc do rozkurczu zwieraczy oraz zwiększonego przepływu krwi przez kapilary. Głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za rozkurcz zwieraczy naczyniowych są produkty metabolizmu i niedotlenienia, a więc lokalne czynniki fizykochemiczne. Wpływy nerwowe ze strony włókien naczynioruchowych są tu niewielkie. Należy zaznaczyć, że np. w mięśniach szkieletowych w warunkach spoczynkowych tylko ok. 25% naczyń włosowatych jest otwartych.

Gdy zwieracze znajdują się w rozkurczu, średnica wewnętrzna naczyń włosowatych zwykle nie przekracza 5 μm , co wystarcza jedynie na przecięnięcie się przez nie krwinek czerwonych ustawionych w pojedynczym rzędzie. W momencie zetknięcia ze ścianą kapilary krwinki przyjmują kształt dzwonu lub parasola. Po przejściu przez naczynie włosowate wracają do prawidłowego kształtu dwuwklęsłej soczewki.

BUDOWA ŚCIANY NACZYNIĄ WŁOSOWATEGO

Procesy wymiany transkapilarnej pomiędzy krwią a płynem tkankowym zależą od struktury naczyń włosowatych, która wykazuje znaczne zróżnicowanie w poszczególnych narządach. Zasadniczo ściana kapilary składa się z pojedynczej warstwy śródbłonka naczyniowego, błony podstawnej i pojedynczych komórek, pericytów, położonych luźno na błonie podstawnej (ryc. 4.45). Błona podstawna, ułożona z delikatnych sieci nitek białkowych i polisacharydowych, stanowi barierę grubości ok. 500 Å i w znacznym stopniu wpływa na przepuszczalność kapilary. Naczynia włosowate mięśnia sercowego, mięśni szkieletowych, płuc, skóry i mózgu cechują się względnie ścisłym przyleganiem do siebie komórek śródbłonka i ciągłością warstwy błony podstawnej (naczynia włosowate o ścianie ciągłej). W gruczołach dokrewnych, w komórkach jelitowych i w niektórych odcinkach nerek kapilary mają wyraźne otwory (fenestracje) między komórkami śródbłonka przy zachowanej ciągłości błony podstawnej. Naczynia włosowate wątroby wykazują duże fenestracje w śródbłonku i przerwy w błonie podstawnej.

Przezwłósczkowa wymiana dyfuzyjna i wymiana substancji rozpuszczalnych w wodzie, takich jak elek-



Ryc. 4.45 Przekrój kapilar mięśnia szkieletowego, wątroby i jelita. BP – błona podstawna, P – pericyty, KŚ – komórki śródbłonka, PM – zwykle przestrzeń pomiędzy komórkami śródbłonka, F – fenestracje, E – erytrocyt.

trolity, glukoza i aminokwasy, odbywa się przez „pory” albo „kanały” wodne o średnicy 50–200 Å, znajdujące się głównie w przestrzeniach międzykomórkowych i stanowiące łącznie ok. 0,1% powierzchni kapilarnej. Mimo, wydawałoby się, skromnej powierzchni porów, proces wymiany wody i cząsteczek o ciężarze cząsteczkowym mniejszym niż 10 000 odbywa się bardzo szybko i to głównie na drodze dyfuzji. Fenestracje, o średnicy ok. 500 Å, są rzadsze i stanowią łącznie tylko 0,03% powierzchni kapilarnej. Pozwalają one na przechodzenie przez ścianę kapilarną większych molekuł, np. niektórych białek osocza (albumin). Fenestracje w zatokach wątroby mają dużą przepuszczalność dla różnych białek osocza wytwarzanych przez hepatocyty i dostających się tą drogą do krążenia. Komórki śródbłonna wykazują pojedyncze pęcherzyki, o średnicy 500–800 Å, które być może stanowią elementy transportu pęcherzykowego (pinocytoza) dużych molekuł (globuliny, fibrynogen), wyciekających w niewielkich ilościach przez ścianę kapilar do przestrzeni tkankowej.

Substancje rozpuszczalne w tłuszczach stosunkowo łatwo przenikają ścianę kapilar. Nie korzystają one z porów, ale swobodnie dyfundują przez całą błonę lipidową ściany komórek śródbłonkowych. Do substancji przenikających przez ścianę naczyń włosowatych na tej drodze należą przede wszystkim gazy oddechowe (O_2 i CO_2). Ich przechodzenie przez ścianę kapilar (F , *flux*) zachodzi zgodnie ze wspomnianym prawem dyfuzji Ficka:

$$F = -\frac{ds}{dt} = -D \times A \times \frac{dc}{dx}$$

gdzie ds – ilość substancji przechodzącej przez ścianę kapilary w jednostce czasu (dt), D – współczynnik dyfuzji (cm^2/s), A – pole powierzchni wymiany (cm^2), dc – gradient stężeń substancji, dx – grubość ściany.

Prawo to określa tylko kierunek przechodzenia substancji, który zależy od gradientu stężeń, nie wskazuje natomiast na całkowitą liczbę cząsteczek przechodzących przez ścianę w jednostce czasu. Ponieważ dyfuzja zachodzi z przedziału o stężeniu wyższym do przedziału o stężeniu niższym, znak jest ujemny.

Poza opartą na prawie Ficka dyfuzją, w obrębie ściany naczyń włosowatych odbywa się ustawiczny proces filtracji (ryc. 4.46). Kapilary zachowują się jak filtr lub sito, umożliwiając przechodzenie płynu i znajdujących się w nim składników (z wyjątkiem białka) z krwi do płynu tkankowego i z powrotem. Ta kapilarna filtracja odbywa się zgodnie z zasadą Starlinga i ma niewielkie znaczenie w wymianie materiałowej, natomiast warunkuje filtrację ok. 20 l płynu na dobę poprzez ściany wszystkich kapilar systemowych, czyli prawie 2-krotną wymianę płynów zawartych w tkankach; drogą reabsorpcji wraca do kapilar ok. 85% przesączonych płynów. Można sobie wyobrazić, że nawet niewielkie zmiany w opisanej filtracji i reabsorpcji mogą prowadzić do obrzęków lub odwodnienia tkanek. Wielkość i kierunek ruchu płynu przez ścianę kapilary zależy, zgodnie z zasadą Starlinga, od różnicy pomiędzy tzw.

efektywnym ciśnieniem filtracyjnym a efektywnym ciśnieniem onkotycznym (COP, *colloid oncotic pressure*). Efektywne ciśnienie filtracyjne stanowi różnicę ciśnienia hydrostatycznego (P) po obu stronach ściany naczyńowej. Ponieważ ciśnienie w naczyniu włosowatym (P_k) przewyższa ujemne ciśnienie płynu tkankowego (P_t), obserwuje się dążenie do usunięcia wody poza obręb naczynia. Ciśnienie wewnątrz kapilar (P_k) wykazuje pewne wahania, zależnie od bieżącego ciśnienia tętniczego (P_a), bieżącego ciśnienia żylnego (P_v) i oporów przedwłośniczkowych (R_a) i oporów pozawłośniczkowych (R_v) zgodnie z równaniem:

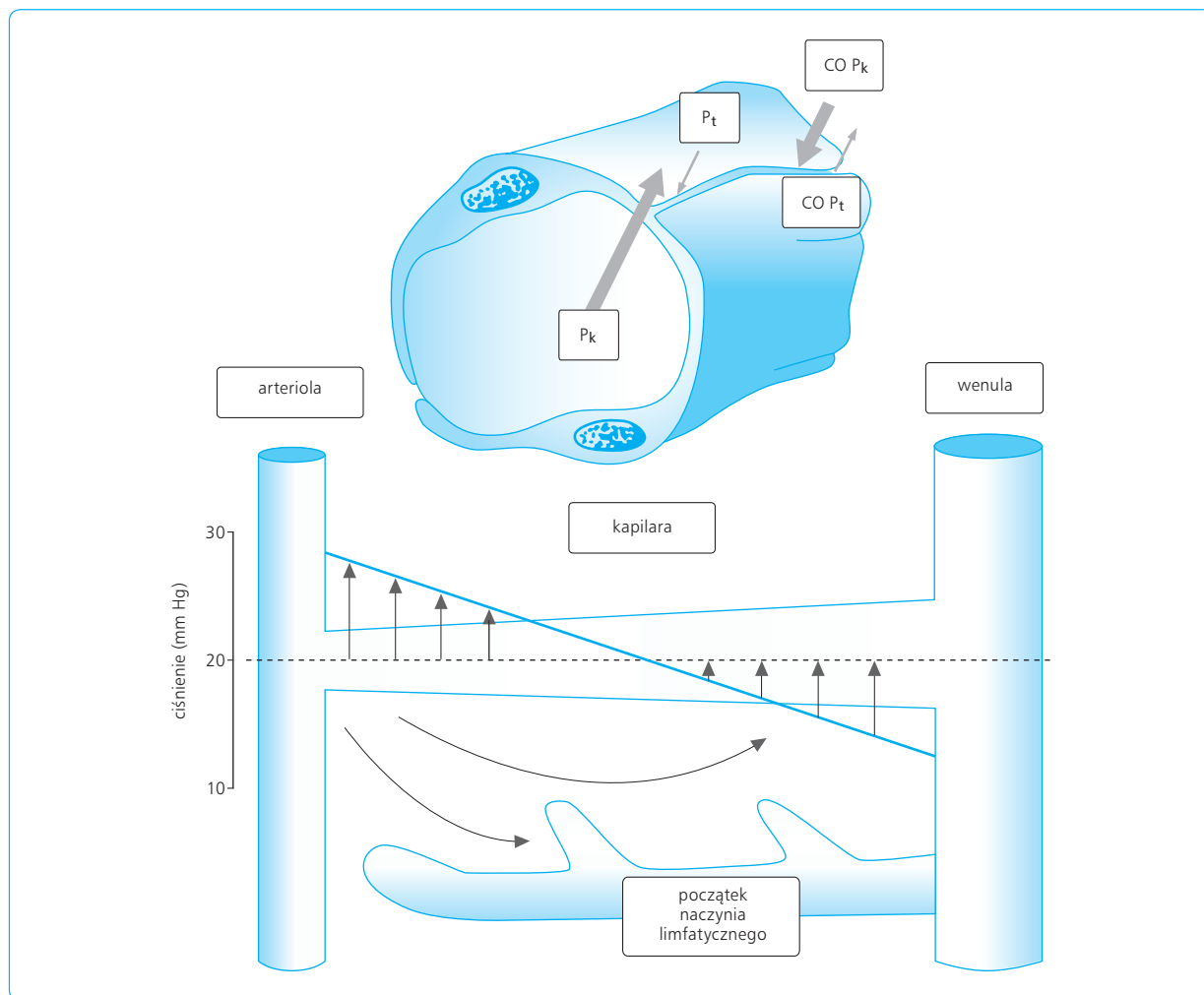
$$P_k = \frac{\left(\frac{R_v}{R_a}\right) P_a + P_v}{1 + \left(\frac{R_v}{R_a}\right)}$$

Wzrost ciśnienia, zarówno tętniczego, jak i żylnego, prowadzi do podwyższenia P_k w kapilarach, przy czym prawie 5–10-krotnie silniejszy efekt wywiera wzrost ciśnienia żylnego niż wzrost ciśnienia tętniczego. Aż 80% wzrostu ciśnienia żylnego przenosi się bowiem na kapilary „od tyłu”. Wzrost ciśnienia tętniczego przenosi się na kapilary tylko w niewielkim stopniu, ponieważ wartość oporu przedwłośniczkowego znacznie przewyższa wartość oporu pozawłośniczkowego (stosunek $R_v:R_a$ jak 1:4). Wzrost oporu przedwłośniczkowego prowadzi do obniżenia P_k w kapilarach, a wzrost oporu pozawłośniczkowego ma skutek przeciwny. P_k w kapilarach wynosi u człowieka ok. 35 mm Hg w przytętnicznym ich końcu i ok. 15 mm Hg w końcu żylnym. P_k w kapilarach jest głównym czynnikiem decydującym o filtracji płynu osocza przez ścianę kapilar do tkanek.

Na zewnątrz naczyń włosowatych panuje ciśnienie hydrostatyczne płynu tkankowego, które powinno przeciwdziałać filtracji i wspomagać zwrotną resorpcję płynu tkankowego do kapilar. Tkankowe ciśnienie hydrostatyczne (P_t), czyli ciśnienie na zewnątrz kapilary, zależy od tempa filtracji i reabsorpcji na poziomie kapilary, rozciągliwości tkanek oraz drenażu limfy.

Różnica pomiędzy ciśnieniem wewnątrz i na zewnątrz ściany kapilarnej stanowi ciśnienie napędowe filtracji. Rzeczywiste P_t płynu tkankowego ma wartość ujemną i wynosi od –3 do –7 mm Hg poniżej ciśnienia atmosferycznego (ciśnienie ujemne). Na przykład, jeżeli P_t płynu tkankowego wynosi –7 mm Hg, ciśnienie napędowe filtracji jest o 7 mm Hg wyższe od P_k w kapilarach. Ujemne ciśnienie tkankowe wykazuje więc działanie „ssące” i wspomaga filtrację kapilarną.

Głównym czynnikiem zapobiegającym utracie płynów z naczyń włosowatych jest ciśnienie osmotyczne białek osocza, nazywane ciśnieniem koloidoosmotycznym lub, częściej, onkotycznym (COP). Wynosi ono zaledwie 25 mm Hg. Mimo niewielkiej wartości ciśnienie to odgrywa istotną rolę w procesach wymiany transmuralnej w kapilarach, gdyż białka osocza znajdują się w kapilarach w 3–5-krotnie wyższym stężeniu niż w przestrzeni zewnątrznaczyniowej, natomiast stężenie



Ryc. 4.46 Schemat filtracji i reabsorpcji, które zachodzą przez ścianę kapilary w krążeniu systemowym pod wpływem różnicy ciśnień hydrostatycznych (P_k – wewnątrz kapilary, P_t – na zewnątrz kapilary) i onkotycznych ($CO P_k$ – ciśnienie wewnątrz kapilary, $CO P_t$ – ciśnienie na zewnątrz kapilary).

elektrolitów i substancji drobnocząsteczkowych, odpowiedzialnych za ciśnienie osmotyczne, jest zasadniczo jednakowe po obu stronach ściany kapilarnej. COP_k w obrębie naczyń włosowatych jest względnie stałe i zależy w głównym stopniu od albumin, których cząsteczka jest prawie o połowę mniejsza od cząsteczki globulin i których stężenie w osoczu prawie dwukrotnie przekracza stężenie globulin. Ponadto albuminy osocza przy większych stężeniach (takich jak obserwowane w osoczu) mają zdolność do wiązania niektórych jonów, zwłaszcza sodowych, zgodnie z efektem Gibbsa-Donnana. Efekt ten wynika ze względnej niedyfuzyjności białek osocza w obrębie ściany kapilarnej i z wyższego stężenia kationów w osoczu niż w płynie tkankowym. Z całkowitego COP osocza ok. 70% przypada na same białka, a pozostałe 30% na związane z białkami elektrolity. Jak wspomniano, albuminy uczestniczą w ok. 65% w całości COP osocza, 15% COP przypada na

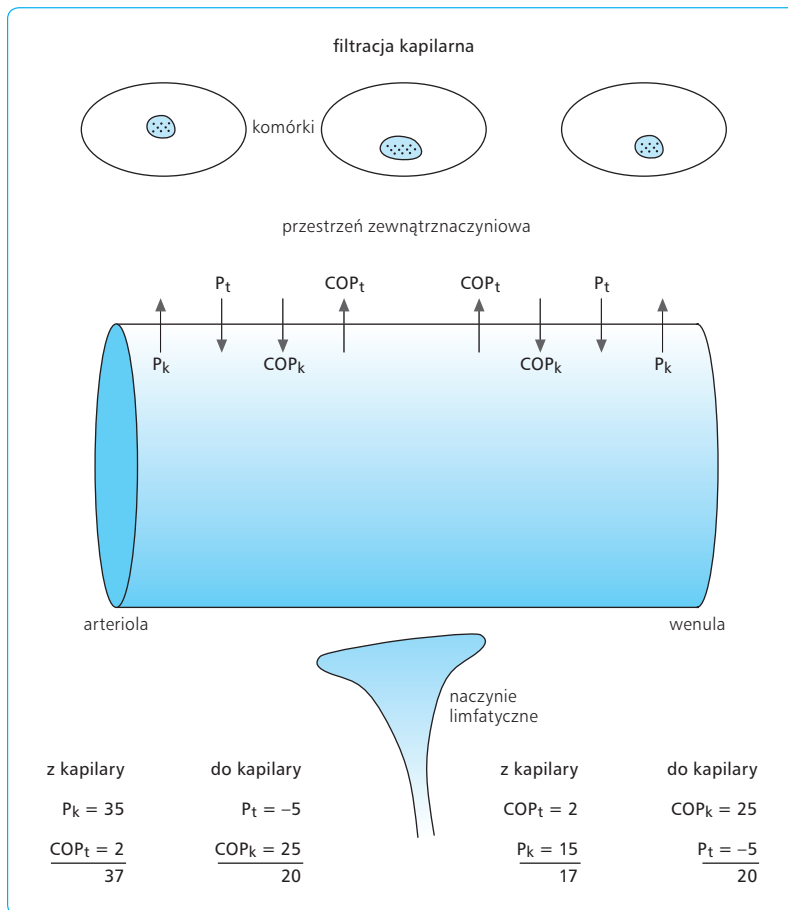
globuliny, a pozostałe 20% na inne, bliżej nieokreślone składniki osocza.

COP płynu tkankowego pochodzi od białek osocza, które przeniknęły przez ścianę kapilar do przestrzeni zewnątrznaczyniowej. Przyjmuje się, że przeciętna wartość COP_t wynosi ok. 5 mm Hg (ryc. 4.47).

4.5.2

HIPOTEZA STARLINGA

Kapilarne mechanizmy filtracyjne oraz ciśnienia i siły odpowiedzialne za ruch płynu przez ścianę naczyń włosowatych zostały opisane przez Starlinga jeszcze



Ryc. 4.47 Hipoteza Starlinga dotycząca ruchu płynu przez ścianę kapilarną w wyniku różnicy pomiędzy efektywnymi ciśnieniami filtracyjnymi i efektywnymi ciśnieniami onkotycznymi w obrębie ściany. Naczynie limfatyczne odprowadza niereabsorbowany ultraprzesącz.

w 1896 r. i od tego czasu wielokrotnie potwierdzone doświadczalnie. Zgodnie z hipotezą (prawem) Starlinga kierunek ruchu płynu przez ścianę kapilarną jest wypadkową efektywnego ciśnienia filtracyjnego ($P_k - P_t$) i efektywnego ciśnienia onkotycznego ($COP_k - COP_t$), zgodnie z równaniem:

$$F = [(P_k - P_t) - (COP_k - COP_t)] \times K$$

gdzie F – objętość płynu przechodzącego przez ścianę kapilar, P_k – ciśnienie hydrostatyczne w naczyniach włosowatych, P_t – ciśnienie hydrostatyczne płynu tkankowego, COP_k – ciśnienie onkotyczne osocza w naczyniach włosowatych, COP_t – ciśnienie onkotyczne płynu tkankowego, K – współczynnik filtracji dla błony kapilarnej (zob. ryc. 4.47).

Jeżeli efektywne ciśnienie filtracji przewyższy efektywne ciśnienie onkotyczne, nastąpi ruch płynu na zewnątrz ściany kapilarnej i wartość F będzie dodatnia. Jeżeli zaś przeważać będzie efektywne ciśnienie onkotyczne, nastąpi resorpcja płynu tkankowego do naczyń włosowatych i F przybierze wartości ujemne. Zgodnie z prawem Starlinga przewaga ciśnienia filtracyjnego nad onkotycznym w tętnicznym końcu kapilary, gdzie P_k wynosi przeciętnie ok. 35 mm Hg, powoduje filtrację płynu osocza i rozpuszczonych w nim składników odżywczych do tkanek. W żylnym końcu kapilary, gdzie

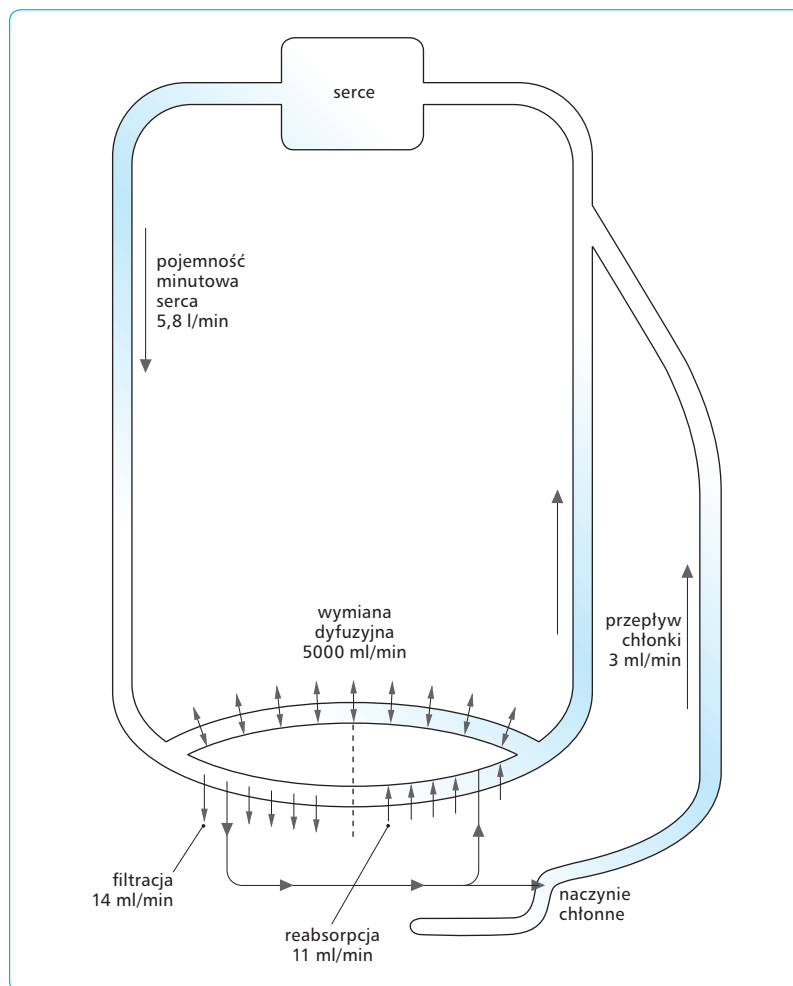
P_k obniża się do ok. 15–20 mm Hg, przeważa efektywne ciśnienie onkotyczne i odbywa się ruch płynu tkankowego oraz zawartych w nim końcowych produktów metabolizmu do wnętrza naczyń włosowatych, czyli zachodzi absorpcja płynu tkankowego do kapilary.

Powyższe stwierdzenia odnoszą się jedynie do „idealnego” naczynia włosowatego. W praktyce w niektórych kapilarach filtracja zachodzi na całej ich długości, a w innych występuje tylko absorpcja.

4.5.3

DYFUZJA PRZEZ ŚCIANĘ NACZYŃ WŁOSOWATYCH

W warunkach prawidłowych w procesie filtracji przemieszcza się przez ścianę naczyń włosowatych tylko ok. 2% osocza w ciągu minuty (ok. 14 ml/min). Z tego 80% ulega absorpcji (ok. 11 ml/min) w przybliżonych odcinkach kapilar, a reszta (ok. 3 ml/min) zostaje odprowadzona do układu chłonnego, wraz z przeciekającymi do przestrzeni pozanaczyniowej białkami (ryc.



Ryc. 4.48 Wymiana dyfuzyjna, filtracja i reabsorpcja przez ściany kapilar oraz tworzenie chłonki.

4.48). Procesy filtracji i absorpcji mają pewne znaczenie dla utrzymania równowagi płynów między krwią a tkankami, ale nie wystarczają do zagwarantowania odnowy środowiska wewnętrznego komórek. Odnowę tę zapewnia niezwykle dynamiczny proces dyfuzji, który we wszystkich kapilarach organizmu powoduje przemieszczanie przez ścianę kapilar w obu kierunkach ok. 5000 ml płynu na minutę. Szybkość dyfuzji zależy od powierzchni kapilarnej i gradientów stężeń po obu stronach ściany naczynia włosowatego oraz od odległości między naczyniem a komórką, na której metabolizm wpływa z kolei skład środowiska tkankowego. Szybkość dyfuzji jest tak duża, że pozwala na całkowite wyrównanie składu krwi i płynu tkankowego w czasie, w którym krew przebywa w naczyniach włosowatych. Nawet przy maksymalnej prędkości przepływu krwi przez kapilary, jaka występuje podczas rozkurczu tętniczek i zwieraczy przedwłośniczkowych, dyfuzja jest całkowita, a przepuszczalność ściany kapilarnej nie stanowi czynnika ograniczającego wymianę.

Czynnikiem ograniczającym jest jedynie ilość krwi dopływającej do tkanek, a przy tym samym przepływie krwi w kapilarach – odległość od naczynia włosowatego. Większość komórek znajduje się w bliskiej odległości

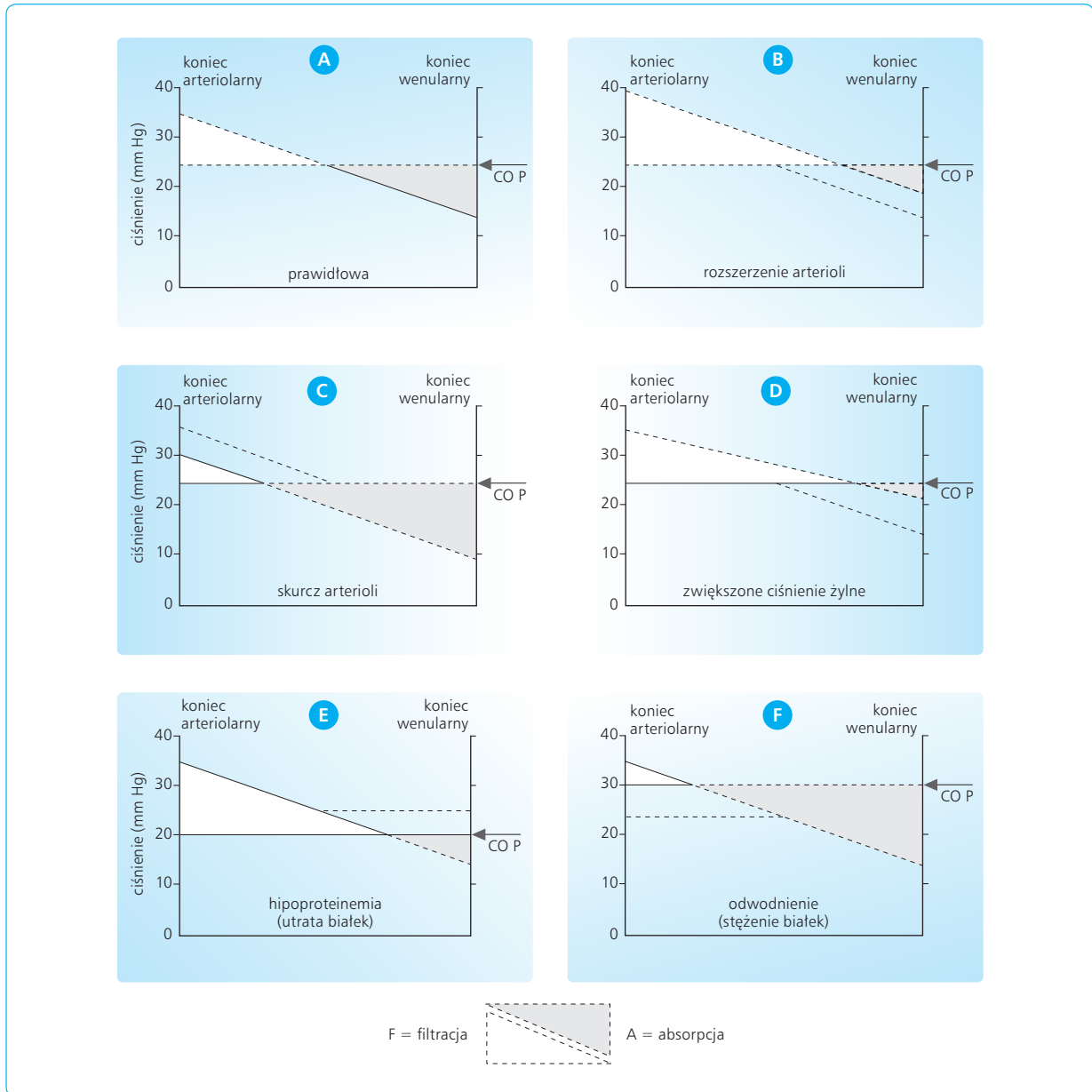
(20–40 μm) od kapilar, dlatego odległość dyfuzyjna nie gra zwykle większej roli w utrzymywaniu homeostazy płynu tkankowego.

4.5.4

ZMIANY W PRZEWŁOŚNICZKOWEJ WYMIANIE PŁYNU

Wymiana płynu poprzez błonę kapilarną może podlegać zmianom zależnie od wahań ciśnienia kapilarnego i tkankowego, zawartości białek w osoczu lub płynie tkankowym, odpływu chłonki z tkanek, przepuszczalności kapilar i wielkości powierzchni kapilarnej.

Na ryc. 4.49 przedstawiono prawidłową równowagę między filtracją a absorpcją (A). Zmniejszenie ciśnienia kapilarnego z powodu obniżenia ciśnienia tętniczego albo wzrost oporu przedwłośniczkowego (C) prowadzi do zmniejszenia filtracji i wzrostu reabsorpcji. Wzrost ciśnienia kapilarnego w wyniku wzrostu ciśnienia tę-



Ryc. 4.49 Stosunki pomiędzy filtracją a reabsorpcją kapilarną w warunkach prawidłowych, gdy zachowana jest równowaga między nimi (A), w warunkach wzrostu ciśnienia tętniczego i obniżenia oporu przedwłośniczkowego (B), w warunkach zmniejszenia ciśnienia tętniczego lub wzrostu oporu przedwłośniczkowego (C), w warunkach wzrostu ciśnienia kapilarnego na skutek wzrostu ciśnienia żylnego lub oporu pozawłośniczkowego (D), w warunkach zmniejszenia ciśnienia onkotycznego, np. przy hipoproteinemii (E), i w warunkach odwodnienia tkanek (F).

niczego albo zmniejszenie oporu przedwłośniczkowego (B) prowadzi do wzrostu filtracji i zahamowania reabsorpcji. Widoczny wzrost filtracji i zmniejszenie reabsorpcji następuje podczas wzrostu ciśnienia kapilarnego na skutek zwiększenia ciśnienia żylnego albo oporu pozawłośniczkowego (D). Zmniejszenie ciśnienia onkotycznego osocza, np. z powodu niedoborów białkowych w odżywianiu, prowadzi do zmniejszenia siły absorpcji na całej długości kapilary, zatem filtra-

cja wzrasta, a absorpcja maleje (E). W takich warunkach więcej płynu przechodzi z naczyń do przestrzeni zewnątrznaczyniowej niż jest zwrotnie wchłaniane, a zatem maleje objętość krążącego osocza. W stanach hiperproteinemii i odwodnienia stężenie białek osocza wzrasta i w konsekwencji podwyższa się ciśnienie onkotyczne (F). Zmiany te zmniejszają siły filtracji w tętniczkowym odcinku kapilar i zwiększają absorpcję w końcu żyłkowym, co prowadzi do większego prze-

chodzenia płynu tkankowego do krążenia i wzrostu objętości krążącego osocza.

Zarówno wzmożona filtracja, jak i zmniejszony odpływ chłonki z tkanek prowadzą do wzrostu objętości płynu tkankowego i podwyższenia tkankowego ciśnienia hydrostatycznego. Zatem filtracja w tętniczkowym końcu kapilary zmniejsza się, a resorpcja w końcu żyłkowym odpowiednio wzrasta. Zanim jednak ciśnienie hydrostatyczne płynu tkankowego osiągnie poziom ograniczający filtrację, upływa długi czas, w którym filtracja musi przewyższać odpływ chłonki z tkanek i doprowadzić do nagromadzenia nadmiernych ilości płynu w tkankach oraz do rozwoju obrzęków.

Ciśnienie onkotyczne wywierane przez białka osocza jest efektywne dopóty, dopóki przechodzenie białek przez ścianę kapilarną pozostaje nieznaczne. W warunkach zwiększonej przepuszczalności naczyń włosowatych molekule albumin są w stanie przenikać przez śródbłonek kapilarny w znacznie większej ilości niż normalnie. Wynikiem tego jest zmniejszenie ciśnienia onkotycznego osocza i wzrost ciśnienia onkotycznego płynu tkankowego, czyli spadek efektywnego ciśnienia onkotycznego, a zatem zwiększenie sił filtracji kapilarnej. W warunkach zwiększonej przepuszczalności kapilar dla białek osocza wzrasta filtracja płynu z krążenia do przestrzeni pozanaczyniowej i maleje objętość krążącego osocza oraz rozwijają się obrzęki.

w łożysku, tkance płodowej, błonie śluzowej przewodu pokarmowego w sąsiedztwie owrzodzenia i mięśni serca pozostającym w kontakcie z zawałem. Receptory VEGF są w komórkach śródbłonna i poprzez te receptory czynnik ten aktywuje jądrowe czynniki transkrypcyjne i zmienia ekspresję docelowych genów w komórce śródbłonna, co powoduje migrację i podział komórek prowadzący do angiogenezy. Produkty genowe prowadzą do degradacji śródbłonkowej błony podstawnej i powstania bocznych wypustek śródbłonna z istniejących kapilar i wenuł. Wakuolizacja wnętrza komórki tworzy „światło”, a dalszy podział i migracja takiej komórki powodują powstanie zawiązku naczyń. Aktualna wiedza dotycząca genetycznych mechanizmów angiogenezy znalazła zastosowanie w terapii niewydolności wieńcowej poprzez tworzenie krążenia obocznego indukowanego wprowadzonym z zewnątrz genem VEGF. Do czynników pobudzających angiogenezę należą również: angiogenina (syntetyzowana przez komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich, fibroblasty i komórki nowotworowe), czynnik martwicy nowotworów TNF_{α} (*tumor growth factor*) i czynnik wzrostu fibroblastów FGFb (*fibroblast growth factor*). Zdolność do pobudzania angiogenezy mają też komórki macierzyste. Ponieważ komórki nowotworowe są bogatym źródłem VEGF, prowadzone są badania nad antagonistami VEGF w celu hamowania angiogenezy w guzach nowotworowych i tym samym zmniejszenia dynamiki wzrostu guzów i niszczenia już istniejących.

4.5.5

ANGIOGENEZA

Angiogeneza jest zjawiskiem polegającym na powstawaniu nowych naczyń, co ma niezwykle istotne znaczenie dla prawidłowego wzrostu tkanek w embriogenezie i adaptacji dojrzałych tkanek do zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego. Przykładem takiej czynnościowej angiogenezy jest zwiększenie liczby kapilar w mięśniach szkieletowych w następstwie powtarzającego się wysiłku. Angiogeneza jest podstawowym czynnikiem decydującym o sprawnym przebiegu gojenia ran. Jednak w stanach patologicznych intensywne nowotworzenie naczyń powoduje rozwój guzów nowotworowych, przyczyniając się do ich szybkiego wzrostu. Proces angiogenezy jest zawsze inicjowany przez komórki śródbłonna naczyń. Komórki śródbłonna mają okres życia trwający miesiące lub lata i normalnie nie wykazują częstych podziałów. Jeśli jednak w tkance zachodzi konieczność tworzenia nowych naczyń, komórki te są stymulowane do intensywnych podziałów. Pośród czynników pobudzających angiogenezę zasadniczą rolę odgrywa naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Czynnik ten ma liczne izoformy i występuje w dużych ilościach w tkankach, które tworzą nowe naczynia, np.

4.6

REGULACJA CZYNNOŚCI UKŁADU KRĄŻENIA

Mechanizmy regulujące czynność układu krążenia stale modyfikują pracę jego dwóch ruchowych efektorów, jakimi są mięsień sercowy i mięśnie gładkie ścian naczyń krwionośnych. W wyniku tej regulacji przepływ krwi zostaje dostosowany do potrzeb metabolicznych tkanek i narządów. Zmienia się ilość krwi tłoczony przez serce do krążenia małego i dużego oraz szerokość naczyń, czyli naczyniowy opór obwodowy. W efekcie, modyfikacji podlegają miejscowe i ogólnoustrojowe warunki hemodynamiczne. W regulacji czynności układu krążenia bierze udział wiele czynników natury nerwowej i humoralnej. W tych złożonych procesach wyróżnia się, jak wspomniano, mechanizmy regulacji czynności serca i szerokości naczyń. Mechanizmy regulacyjne układu krążenia można ponadto podzielić na lokalne (działające w obrębie naczyń narządu lub tkanki) oraz zdalne (zapewniane przez układ nerwowy i hormonalny).

4.6.1

MIEJSCOWA REGULACJA SZEROKOŚCI NACZYŃ

Niezależnie od nakładających się wpływów hormonalnych lub humoralnych, zdolność mięśni gładkich ścian naczyń do zmiany napięcia w zależności od mechanicznej siły rozciągającej ścianę nosi nazwę autoregulacji miogennej. W warunkach fizjologicznych bodźcem mechanicznym rozciągającym ścianę naczyniową jest ciśnienie transmuralne krwi, czyli różnica pomiędzy ciśnieniem wewnątrz- i zewnątrznaczyniowym. Wzrost ciśnienia transmuralnego powoduje więc zwiększenie napięcia ściany naczyniowej i wtórnie zwężenie naczyń, zaś obniżenie tego ciśnienia prowadzi do zmniejszenia napięcia i rozszerzenia naczyń. Innymi słowy, jeśli w danym obszarze naczyniowym ciśnienie transmuralne wzrasta, wzmagają się napięcie miogenne mięśni w ścianach naczyń, kurczą się naczynia tego obszaru i wzrasta opór naczyniowy tętniczek, dlatego przepływ krwi przez to łożysko pozostaje niezmienny, mimo wzrostu ciśnienia napędowego. Odwrotne zjawisko zachodzi, gdy ciśnienie transmuralne w tętniczkach się obniża – wówczas naczynie rozszerzają się z powodu zmniejszenia miogennej napięcia mięśni gładkich tętniczek, co sprawia, że mimo obniżenia ciśnienia przepływ krwi pozostaje w zasadzie niezmienny albo zmniejsza się tylko nieznacznie. Miogenna autoregulacja wyjaśnia występujące w niektórych łożyskach naczyniowych zjawisko utrzymywania się przepływu krwi na niezmiennym poziomie, mimo znacznych nieraz wahań ciśnienia napędowego. Autoregulacja miogenna szerokości naczyń jest jednak w stanie utrzymać niezmienny przepływ krwi przez dane łożysko naczyniowe tylko w pewnym zakresie wahań ciśnienia.

Obszarami naczyniowymi o szczególnie zaznaczonej autoregulacji miogennej są łożyska: nerkowe, wieńcowe, mózgowo, mięśni szkieletowych i trzewi. Autoregulacja w tych obszarach dotyczy głównie małych tętniczek i arterioli. Jest ona zjawiskiem miejscowym i stanowi właściwość samych mięśni gładkich naczyń. Nie zależy ani od utrzymanego unerwienia tych naczyń, ani też od działania na nie hormonów.

Jak wspomniano powyżej, autoregulacja ma głównie pochodzenie miogenne, tzn. polega na przykurczu mięśniówki naczyniowej, gdy ciśnienie rozciągające wzrasta, i na rozkurczu mięśniówki, gdy ciśnienie rozciągające maleje. W procesie autoregulacji metabolicznej uczestniczą również: wzrost PCO_2 , spadek PO_2 , mlecza, jony K^+ , prostaglandyny i adenozyne, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych, np. w pracujących mięśniach. Do hormonów i substancji humoralnych krążących we krwi i działających rozszerzająco na naczynia należą bradykinina i histamina oraz substancje histaminopodobne. Natomiast noradrenalina (uwalniana z rdzenia nadnerczy), angiotensyna (wytworzana pod wpływem reniny nerkowej) i wazopresy-

na (uwalniana w tylnym płacie przysadki mózgowej) działają obkurczająco na naczynia krwionośne.

Poza hormonami i substancjami humoralnymi na opór naczyniowy i przepływ krwi znacząco oddziałuje układ współczulny, wpływający na mięśniówkę, głównie naczyń oporowych, tętniczek. Włókna współczulne pozazwojowe wywierają wpływ obkurczający na naczynia oporowe (arteriole) poprzez uwalnianą na zakończeniach noradrenalinę, ATP, neuropeptyd Y (NPY). Pod wpływem tych tonicznie uwalnianych mediatorów układu współczulnego utrzymuje się neurogeny skurcz naczyń, a rozszerzenie naczyń i wzrost przepływu mogą być wynikiem zmniejszenia tonicznej aktywności pozazwojowych nerwów współczulnych. Pewnym wyjątkiem są pozazwojowe nerwy współczulne cholinergiczne, powodujące rozszerzenie naczyń krwionośnych, głównie w mięśniach szkieletowych, i przez to warunkujące zwiększony przepływ w mięśniówce jeszcze przed rozpoczęciem aktywności mięśniowej. Ten cholinergiczny układ współczulny rozszerzający naczynia w mięśniach nie ma tonicznej aktywności; rozpoczyna się w korze ruchowej i poprzez podwzgórze oraz obwodowe włókna autonomiczne prowadzi do rozszerzenia naczyń.

Zmiany przepływu krwi obserwowane w pracującym narządzie, np. kurczącym się mięśniu szkieletowym, nazywane są przekrwieniem czynnym. Zależą od bezpośredniego oddziaływania na mięśnie gładkie tętniczek i zwieraczy przedwłośniczkowych takich skutków lokalnego metabolizmu, jak obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu ($\downarrow PO_2$) oraz wzrost ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla ($\uparrow PCO_2$), a także stężenia jonów wodorowych ($\uparrow H^+$). Podobny wpływ ma wzrost stężenia ATP, ADP, adenozyne kwasu mlekowego, kwasu pirogronowego, jonów K^+ w wyniku częstych depolaryzacji, a także hiperosmia, która również powoduje rozszerzenie naczyń. Zjawisko przekrwienia czynnego odgrywa bardzo ważną rolę w należyтым ukrwieniu narządów o nasilonej aktywności metabolicznej; występuje szczególnie wyraźnie w pracujących mięśniach szkieletowych i w mięśniu sercowym oraz w czasie nasilonej aktywności przewodu pokarmowego i nerek.

Wymienione wyżej czynniki odpowiedzialne za zjawisko przekrwienia czynnego prowadzą również do powstawania przekrwienia reaktywnego. Zjawisko to występuje w naczyniach krwionośnych obszaru, w którym dopływ krwi był przez pewien czas upośledzony, a więc obszaru objętego niedokrwieniem, np. z powodu zamknięcia zaopatrującego go naczynia tętniczego. Powstające w takiej sytuacji metabolity, np. mlecza czy CO_2 , gromadzą się w nadmiarze i wywołują wtórne silne rozszerzenie naczyń. Po przywróceniu przerwane przepływu krwi następuje jego znaczący wzrost, nazywany przekrwieniem reaktywnym.

Substancjami rozszerzającymi naczynia są również polipeptydy, określane mianem kinin. Jedną z nich, bradykinina, uwalniana jest wskutek oddziaływania enzymów proteolitycznych na globuliny osocza i tkanki podczas aktywnego wydzielania niektórych gruczołów.

Bradykinina odpowiada za zwiększenie ukrwienia tych gruczołów w czasie ich nasilonej aktywności wydzielniczej. I tak, podczas cholinergicznego pobudzenia wydzielania ślinianek, kinaza zawarta w ślinie przenika do przestrzeni międzykomórkowej i odszczepia bradykininę z alfa-globuliny zwanej bradykininogenem. Kinaza ta znajduje się również w pocie i uwalnia bradykininę w czasie zwiększonej aktywności gruczołów potowych. Bradykinina powstaje pod wpływem enzymu trzustkowego kalikreiny, aktywowanej pod wpływem czynnika XII krzepnięcia krwi i trypsyny. Poza działaniem rozszerzającym arteriole i zwieracze przedwłosniczkowe, kininy, powstające w czynnych gruczołach, zwiększają również przepuszczalność ścian naczyń włosowatych. Zwiększenie ukrwienia gruczołów potowych i rozszerzenie naczyń skóry przez kininy odgrywają pewną rolę w procesie termoregulacji. W stanach zapalnych i alergicznych kininy nasilają miejscowe reakcje naczyniowe (ryc. 4.50).

Do substancji rozszerzających naczynia należą również histamina i ciała histaminopodobne, powstające w tkankach w czasie działania czynników uszkodzających o charakterze chemicznym, fizycznym lub biologicznym. Substancje te są odpowiedzialne za miejscowy obraz stanu zapalnego. Histamina jest uwalniana w każdej tkance, szczególnie obficie w błonie śluzowej trzonu żołądka z komórek enterochromaffinowych (ECL – *enterochromaffin-like cells*) pod wpływem gastryny i działa pobudzająco na wydzielanie HCl poprzez receptory H-2 komórek okładzinowych oraz na receptory w naczyniach śluzówki, wywołując znaczny wzrost przepływu krwi podczas pobudzenia wydzielniczego żołądka.

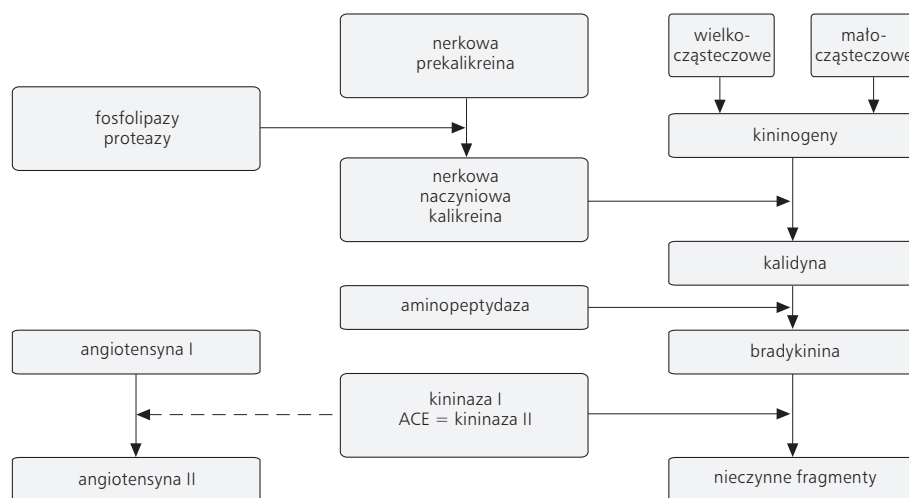
Ostatnio zwrócono uwagę na rolę produktów cyklooksygenazy 1 i 2 (COX-1 i COX-2), głównie prostaglandyn (PG), a zwłaszcza prostacykliny (PGI₂),

w miejscowej regulacji krążenia. Jedne z nich (PGF) wywołują skurcze, a inne (PGE₂ i PGI₂) rozkurcze naczyń krwionośnych (ryc. 4.51).

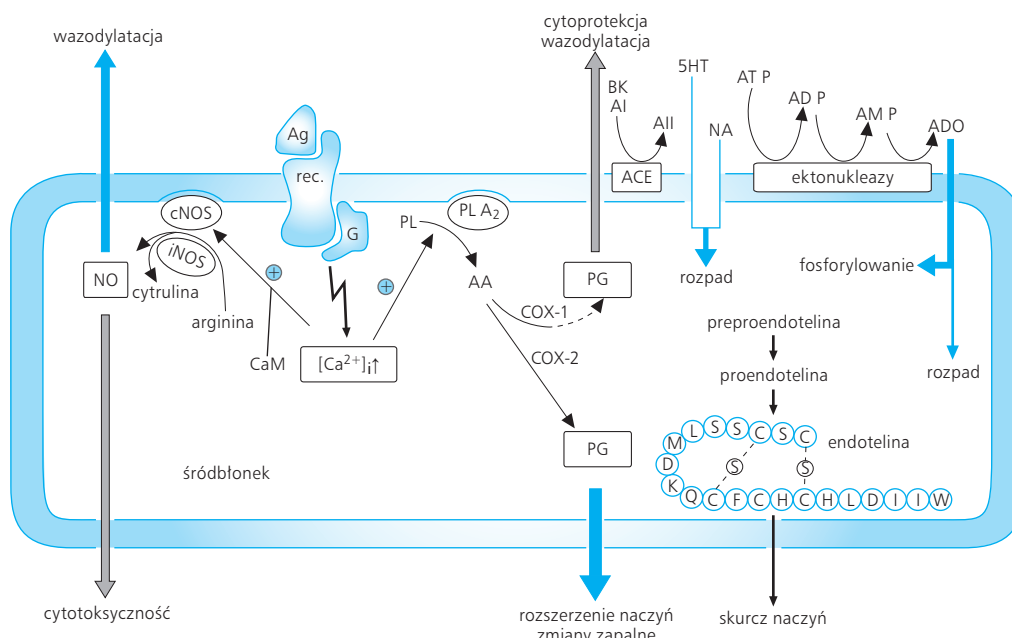
Zdolność miejscowego obkurczania drobnych naczyń ma serotonina (5-hydroksytryptamina). Jest to amina biogenna, która w ustroju uwalnia się z rozpadem płytek krwi. Poza tym znajduje się ona w komórkach srebrochłonnych jelit i mózgu. Działanie obkurczające wywiera także angiotensyna, powstająca we krwi pod wpływem reniny, oraz noradrenalina, uwalniana w rdzeniu nadnerczy z zakończeń nerwów współczulnych i aktywująca receptory adrenergiczne alfa₁ komórek mięśni naczyniowych. Natomiast adrenalina, uwalniana do krwiobiegu przez rdzeń nadnerczy, zależnie od stężenia może aktywować tylko receptory adrenergiczne beta₂ i prowadzić do rozkurczu naczyń lub aktywować receptory alfa₁, wywołując ich skurcz.

Silne działanie rozszerzające naczynia wykazuje acetylocholina. W warunkach fizjologicznych jest ona szybko rozkładana przez enzym esterazę cholinową.

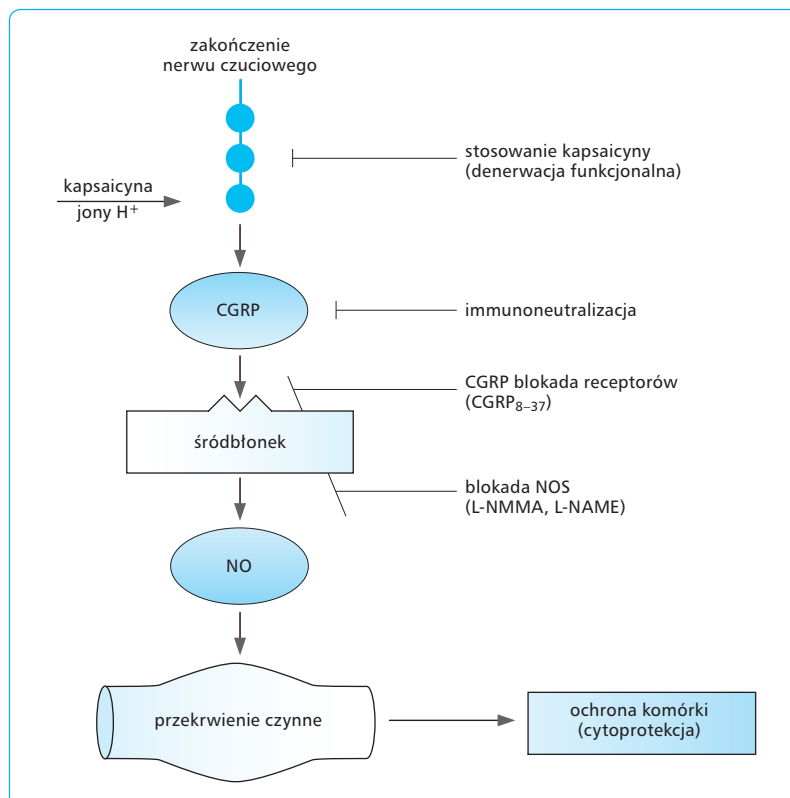
W lokalnej regulacji szerokości naczyń, zwłaszcza naczyń skóry, pewną rolę przypisuje się odruchowi włóknikowemu albo aksonowemu. Jest on wynikiem antydromowego pobudzenia somatycznych włókien czuciowych unerwiających naczynia. W wyniku mechanicznego drażnienia powierzchni skóry dochodzi do pobudzenia zakończeń czuciowych. Powstające wówczas impulsy są za pośrednictwem nerwów czuciowych przekazywane dośrodkowo, jednak część z nich przechodzi antydromowo przez gałązki nerwowe do naczyń, doprowadzając do ich rozszerzenia z powodu uwalniania neuromediatorów czuciowych, np. peptydu pochodzącego od genu kalcytoninowego (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), substancji P lub tlenu azotu (NO) (ryc. 4.52). U niektórych osób rozszerzeniu naczyń towarzyszy wzrost przepuszczalności i powsta-



Ryc. 4.50 Kininy tkanekowe, ich powstawanie i interakcja z układem renina-angiotensyna.



Ryc. 4.51 Biosynteza w komórkach śródbłonnka: NO, prostaglandyn, bradykininy, angiotensyny II i endotheliny, biorących udział w regulacji napięcia skurczowego mięśni gładkich ścian naczyń oporowych i tym samym w kontroli ich szerokości.



Ryc. 4.52 Schemat obrazuje uwalnianie peptydu pochodzącego od genu kalcytoniny (CGRP, calcitonin gene-related peptide) i NO z zakończeń nerwów czuciowych i śródbłonnka naczyń w odruchu włóknikowym (wg Holzera).

wanie obrzęku w miejscu drażnienia. Rozszerzenie naczyń i zaczerwienienie skóry poprzedzone jest niekiedy krótkotrwałym zblednięciem, spowodowanym skur-

czem naczyń oporowych w wyniku ich bezpośredniego drażnienia mechanicznego.

4.6.2

OŚRODKOWA REGULACJA UKŁADU KRĄŻENIA

W rdzeniu przedłużonym wyróżnia się ośrodek sercowy i ośrodek naczynioruchowy, tworzące razem funkcjonalną całość, zwaną ośrodkiem sercowo-naczyniowym.

OŚRODEK SERCOWY

Pojemność minutowa serca zależy od częstości skurczów i objętości wyrzutowej. Na częstość skurczów wpływają nerwy hamujące i pobudzające czynność serca. Pierwsze z nich należą do pozazwojowych włókien nerwów błędnych, podlegających kontroli przez jądro grzbietowe nerwu błędnego, tworzące ośrodek hamujący serce w rdzeniu przedłużonym (ryc. 4.53). Nerwy pobudzające serce, utworzone przez neurony pozazwojowe układu współczulnego, uwalniają na swych zakończeniach noradrenalinę i podlegają kontroli ośrodka pobudzającego serce w rdzeniu przedłużonym. Tak więc pod wpływem impulsacji z ośrodka hamującego serce pobudzeniu ulegają nerwy błędne.

Impulsacje z opuszkowego ośrodka pobudzającego serce docierają do serca poprzez ośrodki rdzeniowe, przez włókna przedzwojowe (do zwojów szyjnych i piersiowych pnia współczulnego), a następnie przez pozazwojowe włókna współczulne wychodzące z tych zwojów, zaopatrujące serce. Włókna pochodzące z lewego pnia współczulnego wywierają wpływ głównie na kurczliwość mięśnia sercowego komór, zaś włókna pochodzące z pnia prawego oddziałują na częstość akcji serca poprzez działanie na węzeł SA.

OŚRODEK NACZYNIORUCHOWY

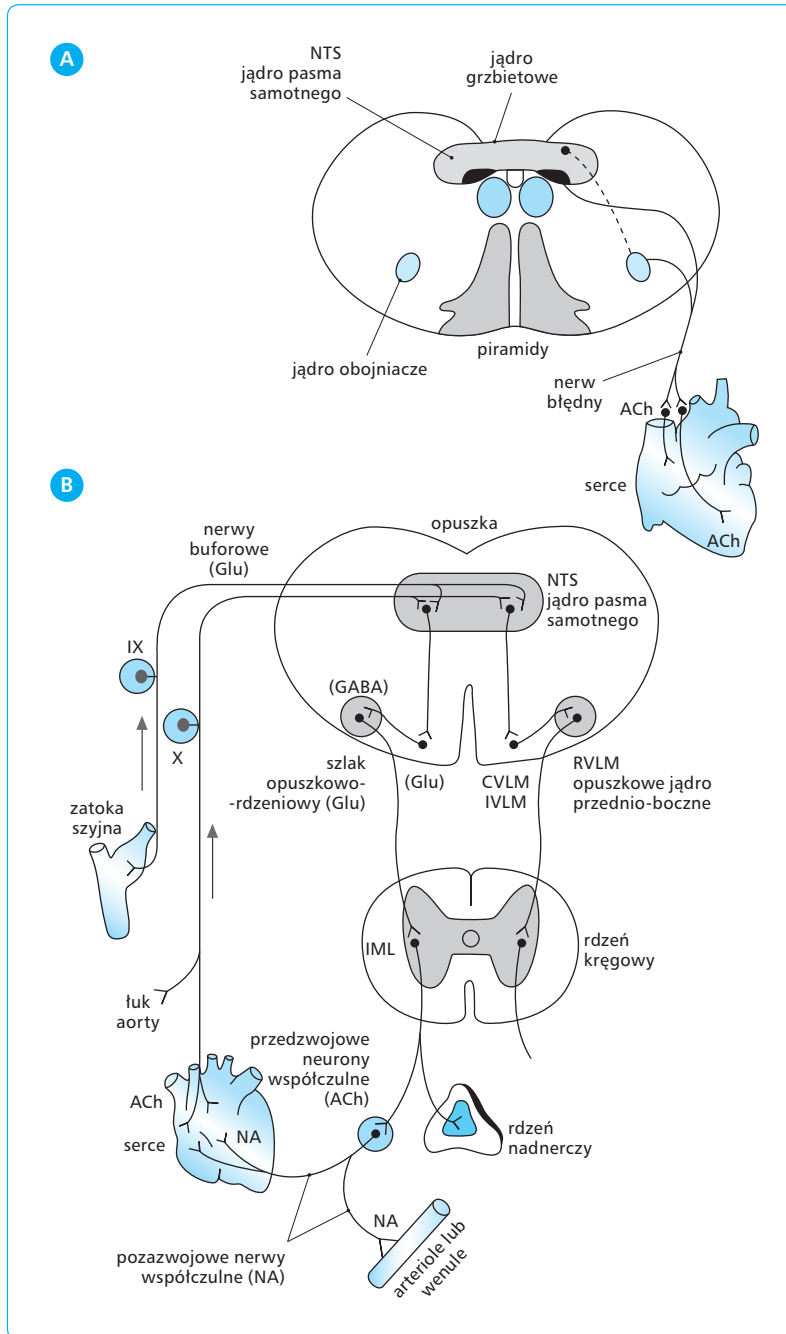
Główny mechanizm ośrodkowej kontroli przepływu krwi przez tkanki wiąże się z wyładowaniami współczulnych włókien naczyniozwiązujących. Wywołują one skurcze mięśni gładkich naczyń tętniczych i żylnych. Należy podkreślić, że w większości obszarów naczyniowych współczulne włókna naczynioskurczowe stanowią jedyną drogę ośrodkowej neurogennej regulacji układowego ciśnienia tętniczego krwi poprzez zmianę pojemności minutowej serca i obwodowego oporu naczyniowego. Włókna te podlegają kontroli ośrodka naczynioruchowego w rdzeniu przedłużonym i pozostają w stanie tonicznej pobudzenia, zapewniając stałe napięcie neurogenne komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Rozkurcz naczyń jest wynikiem zahamowania tej tonicznej aktywności współczulnych nerwów naczyniozwiązujących i zmniejszenia ich odśrodkowej impulsacji.

Impulsy docierające nerwami współczulnymi do układu naczyniowego powodują uwalnianie z nich noradrenaliny, która pobudza receptory adrenergiczne α_1 , znajdujące się w błonie pozasynaptycznej. Ostatnie badania wykazały istnienie receptorów α_2 na samych zakończeniach nerwowych. Pobudzenie receptorów α_1 przez noradrenalinę powoduje skurcz naczyń. Unerwienie naczynioruchowe przez włókna adrenergiczne nie jest jednolite w całym układzie naczyniowym. Najobfitsze unerwienie znajduje się w małych tętniczkach i arteriolach (naczynia oporowe) oraz w żyłach, zaś naczynia włosowate w ogóle nie są unerwione. W następstwie silnego pobudzenia współczulnego dochodzi do silnego skurczu somatycznych i trzewnych naczyń oporowych oraz naczyń żylnych. Jest to przyczyną zwiększenia powrotu żylnego do serca, wyrzutu sercowego i ciśnienia tętniczego. Poza zmniejszeniem przepływu krwi przez niektóre tkanki pobudzenie współczulne wywołuje zmniejszenie objętości krwi w tkance (na skutek skurczu naczyń pojemnościowych) oraz objętości tkanek w ogóle (z powodu zmniejszenia ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach i przesunięcia części płynu tkankowego do naczyń krwionośnych). Natomiast zniesienie neurogennego napięcia naczyniowego powoduje rozszerzenie naczyń, zwiększenie zawartości krwi w tkance i wzrost objętości płynu tkankowego.

Ośrodek naczynioruchowy, podtrzymujący toniczną aktywność włókien naczynioruchowych, znajduje się w rdzeniu przedłużonym, gdzie tworzy w obrębie tworzącego skupiska neuronów: jedno, stanowiące strefę presyjną, znajduje się w części bocznej rdzenia przedłużonego, a drugie, stanowiące strefę depresyjną – w jego części przyśrodkowej. Aktywność włókien naczynioskurczowych jest stale podtrzymywana tonicznie przez pobudzenia ze strefy presyjnej, która wysyła impulsacje, zstępujące nerwami do ośrodków współczulnych w rogach bocznych części piersiowej i lędźwiowej rdzenia. Tak więc toniczna aktywność strefy presyjnej oraz aktywność neuronów współczulnych przed- i pozazwojowych zapewniają stan tonicznego neurogennego przykurczu naczyń krwionośnych. Zwiększenie tego pobudzenia prowadzi do nasilenia stopnia neurogennego zwężenia naczyń, wzrostu ciśnienia krwi i zmniejszenia jej przepływu z układu tętniczego do żylnego.

Strefa depresyjna ośrodka naczynioruchowego hamuje aktywność neuronów w rogach bocznych rdzenia i tym samym zmniejsza toniczną aktywność współczulnych nerwów naczynioskurczowych. Małe tętniczki i zwieracze przedwłośniczkowe poszerzają się, opór naczyniowy maleje, obniża się ciśnienie i wzrasta przepływ krwi z układu tętniczego do żylnego. Naczynia krwionośne nie mają zatem specjalnych nerwów naczyniorozszerzających, a ich rozszerzenie jest wyłącznie wynikiem zmniejszenia aktywności współczulnych (adrenergicznych) nerwów naczyniozwiązujących (ryc. 4.53).

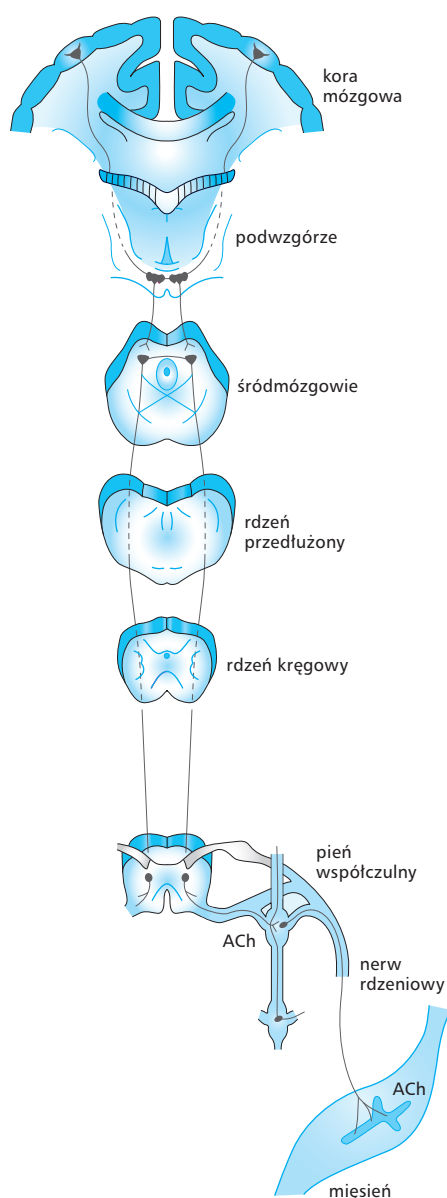
Wyjątek stanowią tu nerwy współczulne zaopatrujące naczynia krwionośne mięśni szkieletowych, które



Ryc. 4.53 Ośrodki nerwów błędnych i unerwienie przywspółczulne serca wpływające na częstość i siłę jego skurczów (A). Ośrodki rdzenia przedłużonego i eferentne unerwienie współczulne serca i naczyń oraz drogi aferentnej impulsacji z baroreceptorów tętnicznych i sercowych wpływających na kontrolę czynności serca i naczyń obwodowych (B).

pełnią podwójną funkcję. Jedne z nich należą do zwykłych współczulnych nerwów adrenergicznych, wywołujących skurcz naczyń mięśniowych, a inne zalicza się do współczulnych nerwów cholinergicznym, których pobudzenie ma swoje źródło w ośrodkach kory ruchowej i podwzgórza. Stąd impulsacje zdążają poprzez współczulne pozazwojowe nerwy cholinergiczne, docierające do naczyń mięśni szkieletowych, co obserwuje się typowo na początku wysiłku fizycznego oraz w stanach pobudzenia emocjonalnego (np. strach, wzruszenie) (ryc. 4.54).

Strefa presyjna ośrodka naczynioruchowego pobudzana jest przez: (1) ośrodki z wyższych pięter mózgowia – z kory mózgowej i układu limbicznego, za pośrednictwem podwzgórza i układu siatkowego pnia mózgu; (2) obszar chemowrażliwy u podstawy rdzenia przedłużonego, aktywowany przez lokalne działanie jonów H^+ , obniżenie PO_2 i wzrost PCO_2 w tkance mózgowej i płynie mózgowo-rdzeniowym; (3) ośrodek oddechowy w rdzeniu przedłużonym; (4) impulsację aferentną, zwłaszcza z obwodowych chemoreceptorów kłębków szyjnych i aortalnych oraz z baroreceptorów łuku aorty i zatok tętnic szyjnych.



Ryc. 4.54 Korowe ośrodki i droga eferentna współczulnego układu cholinergicznego unerwiającego naczynia krwionośne mięśni szkieletowych (aktywacja tego układu prowadzi do rozszerzenia naczyń).

OŚRODKI KRĄŻENIOWE PODWZGÓRZA

W podwzgórzu znajduje się wiele obszarów, których struktury po podrażnieniu mają zdolność wywoływania zmian w układzie krążenia w różnych warunkach fizjologicznych. Struktury te zmieniają aktywność ośrodków rdzenia przedłużonego albo wywierają bez-

pośredni wpływ na przedwojowe neurony rdzenia kręgowego. Tak więc tylne i tylnoboczne obszary podwzgórza są odpowiedzialne za krążeniowe reakcje towarzyszące stanom emocjonalno-obronnym organizmu. Drażnienie, np. elektryczne, tych obszarów powoduje wzrost pobudzenia serca, skurcz naczyń oporowych, wzrost ciśnienia tętniczego krwi i zwiększony powrót krwi żylnej do serca z równoczesnym rozszerzeniem naczyń w mięśniach szkieletowych. W przedniej części podwzgórza znajdują się obszary, których pobudzenie prowadzi do rozszerzenia naczyń, zwłaszcza w obszarze krążenia skórno-ego, co ma pewne znaczenie w reakcjach termoregulacyjnych. Jeszcze inne obszary podwzgórza odpowiadają za zmiany w układzie krążenia zachodzące w czasie wysiłku fizycznego.

W obrębie układu limbicznego znajdują się również struktury wywołujące złożone zmiany, które zachodzą w układzie krążenia przy różnych reakcjach motywacyjno-popychających.

OŚRODKI W KORZE MÓZGOWEJ

W korze mózgowej znajdują się liczne ośrodki, których drażnienie wywołuje zmiany ciśnienia krwi. W okolicy ruchowej kory mózgowej bierze początek wspomniany poprzednio współczulny cholinergiczny układ naczyniorozszerzający zaopatrujący naczynia mięśni szkieletowych. Neurony tego układu przebiegają przez podwzgórze i pień mózgowy, docierając do przedwojowych neuronów rdzenia kręgowego. Pobudzenia tego układu prowadzą do rozszerzenia naczyń mięśniowych za pośrednictwem pozazwojowych neuronów współczulnych (acetylocholinę uwalnianą na zakończeniach tych nerwów). Włókna tego układu podlegają pobudzeniu w początkowej fazie wysiłku fizycznego, a także w stanach pobudzenia emocjonalnego (strach), co prowadzi do rozszerzenia drobnych tętnic i otwierania połączeń tętniczo-żylnych (*shunt*) w obrębie mięśni szkieletowych. Może to powodować znaczne obniżenie obwodowego oporu naczyniowego, a nawet omdlenie.

4.6.3

ODRUCHOWA REGULACJA UKŁADU KRĄŻENIA

Wśród licznych mechanizmów nerwowej regulacji układu krążenia bardzo istotne znaczenie ma regulacja odruchowa. Receptory dla odruchów krążeniowych znajdują się w ścianach naczyń i serca oraz poza układem sercowo-naczyniowym. Najważniejszą rolę odgrywają jednak odruchy, biorące początek w naczyniach i sercu.

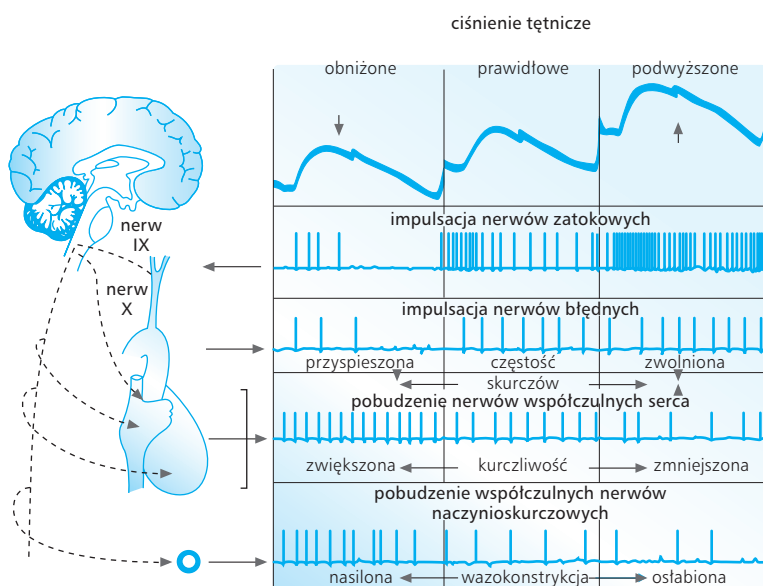
ODRUCHY Z BARORECEPTORÓW AORTALNO-ZATOKOWYCH

Odruchy krążeniowe można rozważać w zależności od specyfiki ich receptorów i podzielić na zasadnicze grupy. Pierwszą z nich stanowią mechanoreceptory, częściej nazywane baroreceptorami. Baroreceptory są umiejscowione w przydancie łuku aorty, tętnic szyjnych wspólnych i zatok tętnic szyjnych. Bodźcem dla nich jest rozciąganie ściany naczyniowej. Receptory te zawierają zakończenia nerwów czuciowych i są wrażliwe na rozciąganie ścian tętnic, w obrębie których są zlokalizowane; przy rozciągnięciu zwiększają częstość potencjałów czynnościowych w nerwach je unerwiających. Baroreceptory są unerwione przez aferentne włókna nerwów błędnych i językowo-gardłowych. Włókna te nazywane są również nerwami buforowymi. Już w czasie *systole*, gdy krew wyrzucana do aorty powoduje jej nagłe rozszerzenie, zwiększa się częstość wyładowań w nerwach aferentnych (X i IX). Przy wzroście ciśnienia w aorcie i tętnicy szyjnej powyżej 100 mm Hg dochodzi do niemal liniowego przyrostu częstości wyładowań potencjału czynnościowego w nerwach aferentnych unerwiających czuciowo łuk aorty i zatokę tętnicy szyjnej. Receptory łuku aorty i zatok szyjnych są w warunkach fizjologicznych pobudzone w wyniku rozciągania ścian tych naczyń na skutek wahań skurczowo-rozkurczowych ciśnienia tętniczego krwi. „Wykrywają” one nie tylko absolutną wartość ciśnienia, lecz także częstość jego zmian. Można je także pobudzić mechanicznie przez zewnętrzny ucisk na okolice zatoki szyjnej.

Wyładowania z baroreceptorów rozpoczynają się już przy ciśnieniu tętniczym w aorcie i zatokach tętnicy szyjnej o wartości ok. 50 mm Hg (jest to próg pobudliwości baroreceptorów). Wraz ze wzrostem ciśnienia

obserwuje się stopniowe zwiększanie impulsacji w nerwach aferentnych, osiągające szczyt przy ciśnieniu ok. 180 mm Hg. Dalszy wzrost ciśnienia tętniczego nie prowadzi do wzrostu częstości impulsacji w nerwach buforowych. Największy przyrost częstości impulsacji w nerwach buforowych na każdy mm Hg ciśnienia przypada na zakres prawidłowych ciśnień w układzie tętniczym, tzn. 80–120 mm Hg; warunkuje to esowaty przebieg krzywej zależności między ciśnieniem w zatoce szyjnej a impulsacją aferentną. Przy ciśnieniu powyżej 120 mm Hg impulsacje w nerwach aferentnych wzrastają liniowo wraz z przyrostem ciśnienia. Należy pamiętać, że baroreceptory reagują w większym stopniu na rozciągnięcie lub odkształcenie ściany naczyniowej niż na samo ciśnienie śródnaczyniowe (ryc. 4.55). Niemniej im wyższe ciśnienie tętnicze, tym większa impulsacja w nerwach aferentnych, niezależnie od wahań spowodowanych skurczowo-rozkurczowymi zmianami tego ciśnienia. Baroreceptory wykazują pewien stopień adaptacji i gdy podwyższone ciśnienie utrzymuje się zbyt długo, impulsacja w nerwach aferentnych stopniowo się zmniejsza.

Impulsy powstające w baroreceptorach pod wpływem wzrostu ciśnienia docierają nerwami buforowymi do rdzenia przedłużonego i tu zmieniają na zasadzie ujemnych sprzężeń zwrotnych aktywność neuronów ośrodka naczynioruchowego i sercowego. Ten mechanizm kontroli ciśnienia, obejmujący baroreceptory, nerwy buforowe i ośrodki naczynioruchowe w opuszczone rdzenia, działają dwukierunkowo. Przy wzroście ciśnienia tętniczego hamują ośrodek wazopresyjny, a pobudzają ośrodek wazodepresyjny i równocześnie ośrodek nerwów błędnych hamujący serce, co prowadzi odruchowo do: (1) rozszerzenia naczyń oporowych i obniżenia obwodowego oporu naczyniowego, (2) zwolnienia akcji serca i zmniejszenia jego kurczliwości,



Ryc. 4.55 Impulsacja aferentna w nerwach buforowych, częstość i siła skurczów serca, szerokość naczyń krwionośnych i pobudzenie dosercowych oraz naczyniowych nerwów współczulnych przy prawidłowym, obniżonym oraz podwyższonym ciśnieniu w aorcie w zależności od fazy cyklu sercowego.

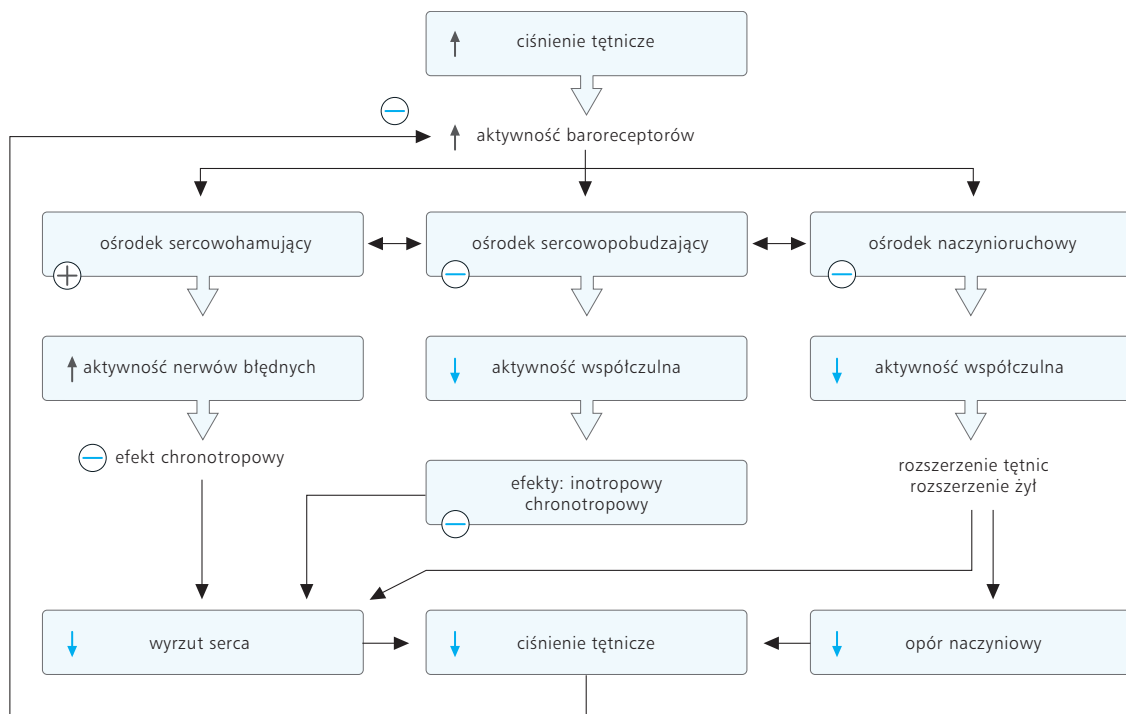
oraz zmniejszenie pojemności minutowej serca. W następstwie tych zmian dochodzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. Zatem odruch z baroreceptorów tętniczych wywołuje depresyjną reakcję krążeniową (ryc. 4.56). Natomiast przy spadku ciśnienia tętniczego, np. przy nagłej zmianie pozycji z leżącej na stojącą, zmniejsza się powrót krwi do serca w wyniku nagromadzenia jej w kończynach. W konsekwencji maleje impulsacja aferentna w nerwach buforowych, aktywuje się opuszkowy ośrodek naczynioskurczowy, natomiast zahamowaniu ulega ośrodek naczyniodepresyjny, a także ośrodek sercowo-hamujący. W wyniku tych zmian częstość skurczów i kurczliwość mięśnia serca wzrastają, kurczą się naczynia oporowe. To zahamowanie odruchu zdąża do przywrócenia normalnego ciśnienia, którego obniżenie zostało wywołane zmianą pozycji. Rozszerzenie naczyń w następstwie odruchu z baroreceptorów nie zachodzi w jednakowym stopniu we wszystkich obszarach krążeniowych. Rozszerzają się głównie naczynia mięśni szkieletowych, śledziony i wątroby oraz wielkie żyły w obrębie jamy brzusznej.

Zmniejszenie aktywności baroreceptorów, np. w wyniku spadku ciśnienia, zwiększa toniczną aktywność neuronów strefy presyjnej ośrodka naczynioruchowego i ośrodka pobudzającego serce, a obniża aktywność neuronów strefy depresyjnej i ośrodka hamującego

serce. W rezultacie wzrasta stan pobudzenia współczulnych włókien zwężających naczynia i pobudzających pracę serca. Naczynia mięśni szkieletowych, śledziony, wątroby i jelit oraz duże żyły jamy brzusznej podlegają wówczas skurczowi. Ponadto zwiększa się częstość i siła skurczów serca. Hemodynamicznym wynikiem zahamowania aktywności baroreceptorów jest wzrost ciśnienia tętniczego z powodu zwiększenia pojemności minutowej serca i oporu naczyniowego. Występujący wówczas wzrost ciśnienia tętniczego jest również nazywany „presyjną reakcją krążeniową”, która jest następstwem osłabienia lub eliminacji odruchu z baroreceptorów tętniczych.

W warunkach doświadczalnych zahamowanie aktywności baroreceptorów łuku aorty i zatok szyjnych można uzyskać przez zaciśnięcie tętnic szyjnych wspólnych poniżej zatok. Po obustronnym zaciśnięciu tętnic szyjnych następuje umiarkowany wzrost ciśnienia ze względu na zachowaną czynność baroreceptorów aortalnych. Dopiero po całkowitym odnerwieniu łuku aorty i zatok ciśnienie tętnicze znacznie się podnosi (300/200 mm Hg).

Fizjologiczna rola odruchu z baroreceptorów tętniczych polega na utrzymywaniu prawidłowej wartości tętniczego ciśnienia krwi przy raptownych zmianach pozycji ciała oraz w innych sytuacjach, które prowa-



Ryc. 4.56 Wpływ wzrostu ciśnienia krwi na czynność serca i naczyń krwionośnych poprzez odruchy z baroreceptorów tętniczych i serca. Schemat przedstawia wszystkie elementy łuku odruchowego oraz sercowe i naczyniowe efekty nasilonej stymulacji baroreceptorów.

dzą do raptownych zmian ciśnienia tętniczego. Dzięki utrzymywaniu względnej stałości ciśnienia tętniczego odruch ten zapewnia utrzymanie stałego przepływu krwi przez mózg. Impulsacje z baroreceptorów obszaru aortalno-zatokowego wywierają również toniczny hamujący wpływ na uwalnianie ADH i reniny.

W obrębie łuku aorty i tętnic szyjnych zlokalizowane są kłębki zawierające chemoreceptory tętnicze. Receptory te są pobudzane przez obniżenie P_{O_2} , wzrost P_{CO_2} i wzrost stężenia H^+ we krwi tętniczej. Niewielkie zmiany prężności O_2 lub CO_2 modyfikują jedynie rytm oddechowy, ale zmiany w postaci głębszej hipoksji i hiperkapnii wywołują odruchowy wzrost ciśnienia tętniczego. Pobudzenie chemoreceptorów kłębków prowadzi do silnej aktywacji układu współczulnego i w ostatecznym efekcie do wzrostu ciśnienia tętniczego. Obserwowana presyjna reakcja krążeniowa jest bezpośrednim następstwem neurogennego zwężenia naczyń krwionośnych tętniczych i żylnych oraz przyspieszenia częstości i siły skurczów serca. Należy zaznaczyć, iż zwiększenie częstości skurczów serca występuje wówczas, gdy chemoodruchowi towarzyszy pobudzenie wentylacji płuc. Jeśli oddychanie jest zniesione (nurkowanie), wzrostowi ciśnienia tętniczego towarzyszy zwolnienie częstości skurczów serca. Również silne pobudzenie nerwów obwodowych, zwłaszcza bólowych, a także bólowych receptorów trzewnych i dużych naczyń może wywołać silną reakcję depresyjną i odruchową hipotonię z omdleniem.

SERCE JAKO STREFA ODRUCHOGENNA

Serce jest wyjątkową strefą odruchogenną, gdyż impulsacje z jego receptorów docierają do ośrodkowego układu nerwowego podwójną drogą, tj. przez dośrodkowe włókna nerwów błędnych i dośrodkowe włókna współczulne. Receptory znajdują się w każdej komorze serca, we wsierdziu, w nasierdziu i w osierdziu.

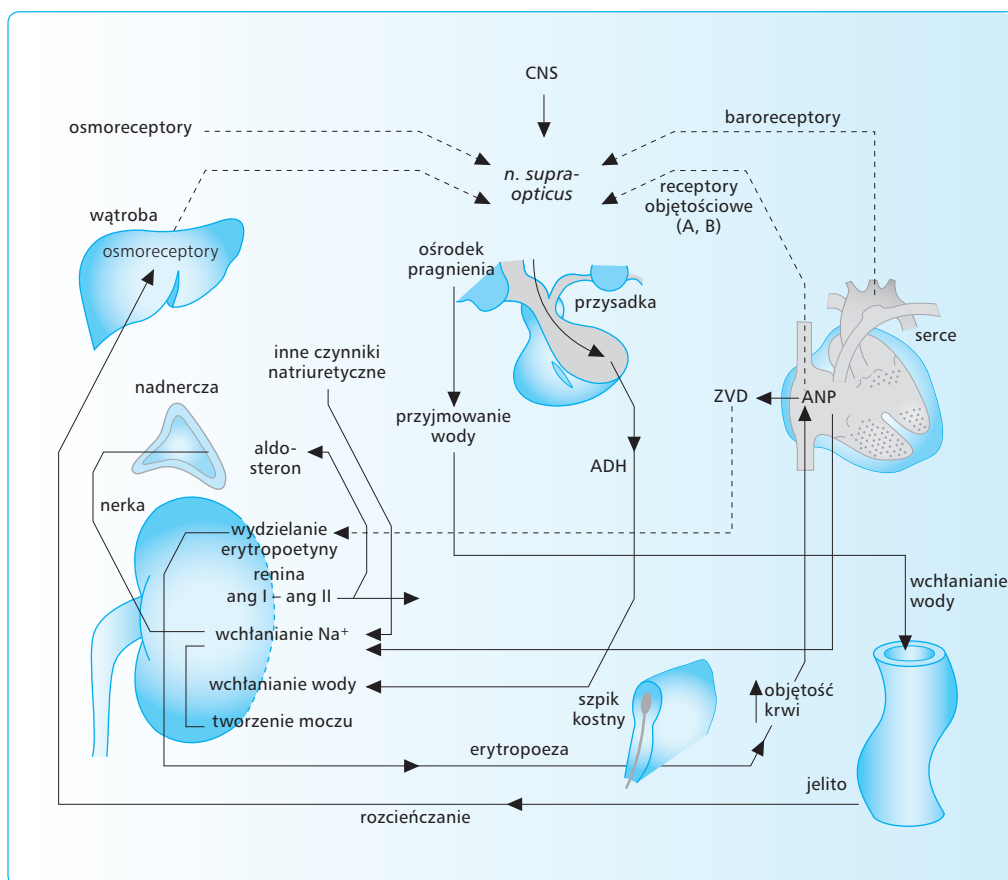
Z wyjątkiem odruchu Bainbridge'a, odruchy pochodzenia sercowego przekazywane przez aferentne włókna wagalne mają charakter depresyjny. Są zatem podobne do odruchów z baroreceptorów zatok szyjnych i łuku aorty, czyli prowadzą do zwolnienia akcji serca i rozszerzenia naczyń i w rezultacie do obniżenia ciśnienia tętniczego.

Odruch Bainbridge'a powstaje w wyniku raptownego zwiększenia powrotu żylnego lub może być następstwem szybkiej dożylniej infuzji krwi lub soli fizjologicznej, co wywołuje nagłe rozciągnięcie przedsionków serca. W przedsionkach serca zlokalizowane są dwa rodzaje – A i B – niskociśnieniowych mechanoreceptorów, które są unerwione przez włókna aferentne nerwów błędnych. Receptory typu A są pobudzane w czasie skurczu przedsionków, natomiast receptory typu B są aktywowane w czasie rozciągania ścian przedsionków przez wypełniającą je krew. Impulsacje aferentne docierają do ośrodkowego układu nerwowego poprzez

nerwy błędne, natomiast impulsacje eferentne biegną przez sercowe nerwy współczulne i prowadzą do wybiórczego przyspieszenia akcji serca bez istotnych zmian szerokości naczyń, dzięki czemu zostaje przywrócona równowaga między powrotem żylnym do serca a odpływem tętniczym.

Mechanoreceptory przedsionków, pobudzane rozciąganiem, dostarczają także informacji docierających drogą wielosynaptyczną do neuronów podwzgórza. Hamują one odruchowo neurony podwzgórza odpowiedzialne za wydzielanie ADH i pragnienie, hamują również uwalnianie reniny. Rozciąganie przedsionków ogranicza wydzielanie tego hormonu i w rezultacie prowadzi do zmniejszenia zwrotnej resorpcji wody i sodu w nerkach oraz do zwiększenia jej wydalania i zmniejszenia pragnienia. Zmniejszenie objętości krwi w niskociśnieniowej części układu krążenia działa przeciwnie, a więc prowadzi do odbarczenia receptorów objętościowych, odhamowania wydzielania wazopresyny i wzrostu pragnienia. Bezmielinowe aferentne włókna nerwów błędnych unerwiają przedsionkowe i komorowe mechanoreceptory, które wskutek pobudzenia spowalniają częstość skurczów serca i powodują rozszerzenie naczyń obwodowych. Mechanoreceptory lewej komory kontrolują dosercową toniczną aktywność nerwów błędnych i tym samym biorą prawdopodobnie udział w mechanizmie zwalniania częstości skurczów serca w spoczynku. Natomiast pobudzenie tych mechanoreceptorów w przedsionkach powoduje uwalnianie z ziarnistości ścian przedsionków przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*). Peptyd ten wywołuje rozszerzenie arterioli i żył, a ponadto zwiększa filtrację kłębkową i wydalanie sodu przez nerki (ryc. 4.57).

Mechanoreceptory komór serca unerwione przez bezmielinowe włókna aferentne nerwów błędnych normalnie zwiększają dośrodkowe wyładowania w czasie wzrostu ciśnienia w komorze co prowadzi do bradykardii i rozszerzenia naczyń obwodowych. Natomiast bezmielinowe aferentne włókna nerwów błędnych (włókna C) obecne są zwłaszcza w lewej komorze. Włókna te są chemowrażliwe i mogą być pobudzone doświadczalnie przez prostaglandyny, serotoninę, weratrydynę, kapsaicynę i nikotynę. Prowadzi to do wystąpienia odruchowej bradykardii, zmniejszenia pojemności minutowej serca i rozszerzenia naczyń obwodowych. Odruch ten jest nazwany odruchem Bezolda-Jarisha (od nazwisk jego odkrywców). W naturalnych warunkach odruch ten może występować w niedokrwieniu mięśnia serca i jest wówczas indukowany lokalnym uwalnianiem bradykininy i serotoniny oraz rodnikami tlenowymi i akumulacją metabolitów. Depresyjna reakcja krążeniowa wywołana przez ten odruch może prowadzić nawet do omdlenia. Komory serca posiadają również bezmielinowe aferentne zakończenia współczulne, które również są chemowrażliwymi nocycceptorami odpowiedzialnymi za odczuwanie bólu w niewydolności wieńcowej (*angina pectoris*) i zawale mięśnia serca. Te współczulne aferentne włókna docierają po-



Ryc. 4.57 Odruchy z baroreceptorów i receptorów objętościowych w przedsionkach oraz uwalnianie ANP, ADH, Ang II i aldosteronu w celu utrzymania homeostazy objętości krwi, jej osmolarności i tętniczego ciśnienia krwi (wg Antonia).

przez rdzeń kręgowy do drogi rdzeniowo-wzgórzowej, gdzie następuje konwergencja z somatycznymi włóknami aferentnymi. Konwergencja ta wyjaśnia, dlaczego metaboliczne uszkodzenie serca jest odczuwane jako ból umiejscowiony w klatce piersiowej lub ramionach i przedramionach oraz dłoni. Odruch będący efektem pobudzenia tych współczulnych zakończeń wywołuje typową presyjną reakcję krążeniową ze wzrostem tętniczego ciśnienia krwi.

4.7

KRĄŻENIE WIĘNCOWE

Mięsień sercowy zaopatrują w krew dwie tętnice wieńcowe, których ujścia znajdują się w opuszce aorty, tuż powyżej odejścia płatków zastawki półksiężycowej. Tętnice wieńcowe przebiegają pod nasierdziem, aby

w końcu podzielić się na liczne odgałęzienia przenikające w głąb mięśnia sercowego. Lewa tętnica wieńcowa, dzieląca się na dwie gałęzie (międzykomorową przednią i okalającą), zaopatruje głównie lewą komorę, przedsionki i przegrodę międzykomorową. Przepływ krwi w lewej tętnicy wieńcowej przeważa u 20% populacji, jest równy przepływowi w tętnicy prawej u 30%, a u pozostałych 50% jest mniejszy niż w prawej tętnicy wieńcowej. Prawa tętnica wieńcowa zaopatruje prawą komorę i przedsionek. Czynnościowo tętnice wieńcowe należą do tzw. tętnic końcowych, co oznacza, że ich zamknięcie powoduje niedokrwienie zaopatrywanego przez nie obszaru, z wyłączeniem funkcji i rozwojem martwicy (zawał). Krążenie oboczne w prawidłowym sercu jest niewielkie, ale po przebytych zawałach może się pojawiać na obrzeżach martwicy i blizny pozawałowej. Naczynia włosowate, na które dzielą się końcowe odgałęzienia tętniczek, przebiegają wzdłuż włókien mięśniowych, a ich stosunek liczbowy wynosi 1 : 1. Jest to proporcja podobna jak w mięśniach szkieletowych, ale ponieważ średnica włókien sercowych jest ok. 2,5 razy mniejsza od średnicy włókien szkieletowych, na jednostkę powierzchni przekroju przypada w mięśniu

sercowym ok. 6 razy więcej naczyń włosowatych niż w mięśniu szkieletowym.

Krew żylną odprowadza z serca podwójny układ drenażowy: (1) powierzchowny, kończący się w zatoce wieńcowej i w przednich żyłach serca, które odprowadzają krew głównie z lewej komory do prawego przedsionka; (2) głęboki, utworzony z naczyń tętniczo-jamowych, które łączą drobne tętniczki wieńcowe wprost z jamami komór oraz naczyń tętniczo-zatokowych, odprowadzających krew z reszty serca wprost do komór. Poza tym istnieją połączenia między żyłami wieńcowymi a przedsionkami lub komorami (żyły Tebezjusza). Obecne są także nieliczne anastomozy pomiędzy tętnicami wieńcowymi i zewnątrzsercowymi, szczególnie wokół ujść dużych żył do serca. Około 60% krwi żyłnej serca odpływa przez zatokę wieńcową, a pozostała krew dostaje się bezpośrednio do jam serca (ryc. 4.58).

Spoczynkowy przepływ wieńcowy u człowieka wynosi ok. 80 ml krwi/min/100 g tkanki mięśniowej, co dla całego serca stanowi ok. 250 ml/min, czyli 5% CO. Przepływająca przez mięsień sercowy krew ulega silnemu odtlenowaniu już w warunkach spoczynkowych. Spoczynkowa różnica tętniczo-żylna tlenu w krążeniu wieńcowym, czyli różnica zawartości tlenu między krwią tętniczą, wpływającą do tętnic wieńcowych, a krwią żylną, odpływającą z serca, wynosi ok. 15 ml/100 ml krwi, a więc prawie trzykrotnie więcej niż w mięśniu szkieletowym czy mózgu. Zużycie tlenu przez mięsień sercowy stanowi 12% całkowitego zużycia tlenu w ustroju i wynosi ok. 8 ml/100 g tkanki/min.

Głównym zadaniem krążenia wieńcowego jest odpowiednie zaopatrzenie mięśnia sercowego w tlen i środki odżywcze warunkujące prawidłową aktywność skurczową serca.

Wzmoczone zapotrzebowanie na tlen w komórkach mięśnia sercowego może być pokryte w wyniku działania dwóch mechanizmów: (1) zwiększonej ekstrakcji tlenu z przepływającej krwi, (2) zwiększonego przepływu krwi przez naczynia serca. Oba te mechanizmy mogą

funkcjonować jednocześnie. Jednak, jak wspomniano, mięsień sercowy już w spoczynku odtlenia krew w wysokim stopniu, zatem rezerwa tlenowa krwi krążenia wieńcowego jest bardzo ograniczona. Prawidłowo serce odtlenia krew tętniczą w ok. 75%, pozostawiając już w spoczynku zaledwie 5 ml tlenu w 100 ml krwi żyłnej. Zatem głównym mechanizmem zwiększonego zaopatrzenia serca w tlen pozostaje zwiększony przepływ wieńcowy krwi (ryc. 4.59).

4.7.1

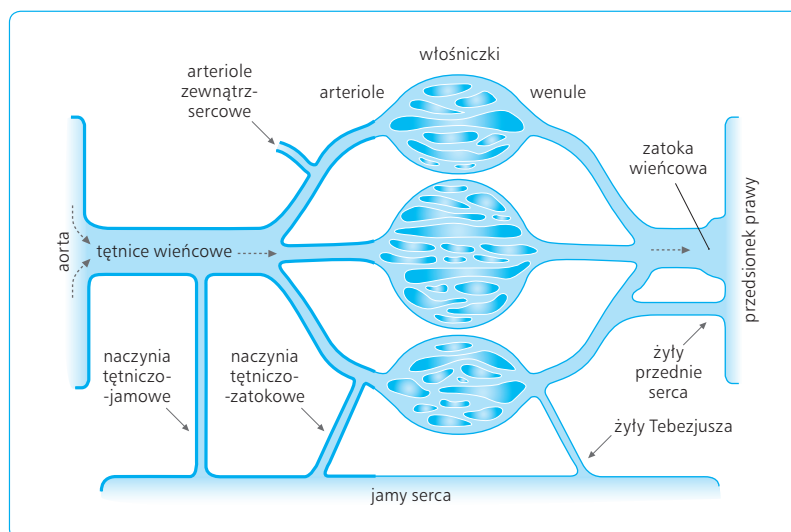
POMIAR PRZEPŁYWU WIEŃCOWEGO

Do badania ukrwienia mięśnia sercowego stosuje się wiele metod: angiokardiografię radioizotopową, scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego z zastosowaniem różnych radioizotopów, pozytronową tomografię emisyjną (PET). Ponadto do badania wieńcowych naczyń, wieńcowego przepływu krwi, ukrwienia mięśnia serca i jego metabolizmu stosuje się tomografię komputerową (TK) i rezonans magnetyczny.

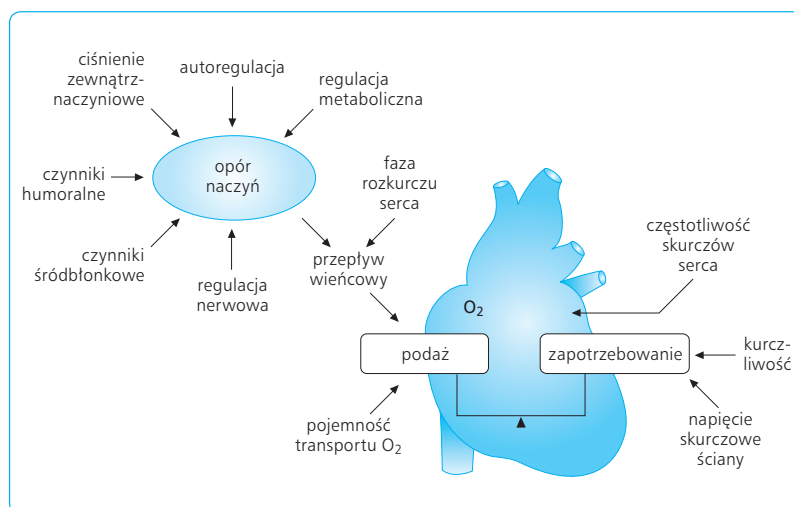
4.7.2

FAZOWOŚĆ PRZEPŁYWU WIEŃCOWEGO

Przepływ krwi przez lewą i prawą tętnicę wieńcową wykazuje znaczne wahania spowodowane różnicą w ciśnieniu śródmięśniowym, czyli panującym w ścianie lewej i prawej komory serca, i w ciśnieniu transmuralnym (poprzez ścianę tętnic). Ponieważ obie tętnice



Ryc. 4.58 Schemat naczyń wieńcowych serca z zaznaczonymi naczyniami tętniczymi, włosiczkowymi i żyłami oraz tętniczym i żylnym bezpośrednim połączeniem z jamami serca.



Ryc. 4.59 Schemat obrazuje lokalne mechanizmy kontroli wieńcowego przepływu krwi oraz główne czynniki determinujące zapotrzebowanie tlenowe i energetyczne serca. W warunkach fizjologicznych przepływ wieńcowy zapewnia równowagę między podażą tlenu i jego zapotrzebowaniem.

wieńcowe odchodzą od aorty, a przepływ jest proporcjonalny do ciśnienia napędowego w układzie naczyń wieńcowych – przepływ krwi w każdej z tętnic zależy od różnicy między średnim ciśnieniem aortalnym (ok. 100 mm Hg) a ciśnieniem żylnym w prawym przedsionku (ok. 0 mm Hg). Ta zależność nie jest jednak całkiem prosta, gdyż kurczące się *myocardium* wzmacnia ciśnienie śródmięśniowe; gdy przekroczy ono ciśnienie w tętnicach wieńcowych, powoduje ich ucisk od zewnątrz, ograniczając je lub zamykając. W związku z tym wkrótce po rozpoczęciu skurczu izowolumetrycznego następuje gwałtowny spadek (prawie do zera) przepływu w tętnicy wieńcowej lewej. To obniżenie przepływu w okresie *systole* dotyczy szczególnie obszarów podwierzdziowych lewej komory, gdzie poza zwiększonym ciśnieniem śródmięśniowym działa także zwiększone ciśnienie wewnątrzkomorowe, uciskające od zewnątrz naczynia wieńcowe. W okresie skurczu izotonicznego, zwłaszcza w fazie maksymalnego wyrzutu krwi, przepływ w tętnicy wieńcowej lewej szybko wzrasta, aby w fazie zredukowanego wyrzutu znów wyraźnie się obniżyć z powodu spadku ciśnienia napędowego. W okresie rozkurczu, zwłaszcza w fazie rozkurczu izowolumetrycznego, obserwuje się szybki wzrost przepływu wieńcowego w lewej tętnicy wieńcowej. Dzieje się tak z powodu rozluźnienia mięśnia sercowego i zwiększenia skierowanego na zewnątrz ciśnienia transmuralnego w tej tętnicy, prowadzącego do zmniejszenia oporu dla przepływu krwi. Tak więc fazowość przepływu wieńcowego jest uwarunkowana czynnikami czysto mechanicznymi. Podobnie odpływ krwi żylny z zatoki wieńcowej zmienia się fazowo w czasie cyklu sercowego, osiągając szczyt w okresie *systole*, a spadek podczas *diastole* (ryc. 4.60).

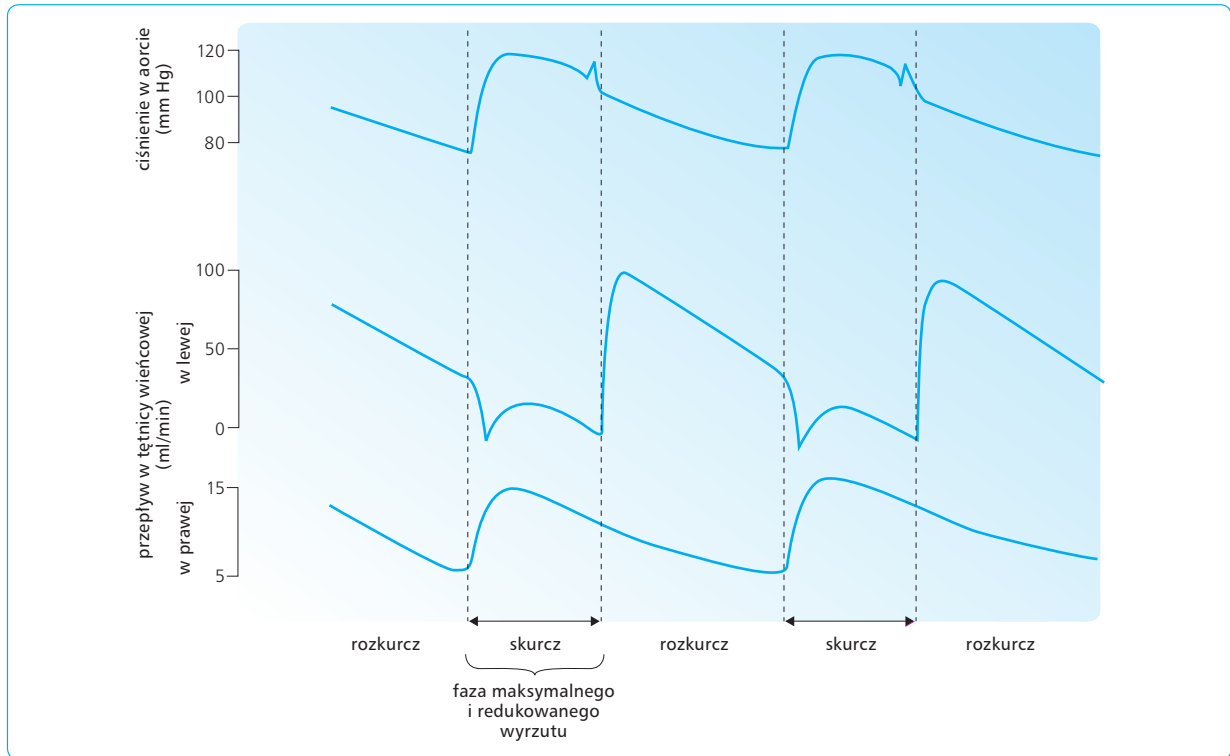
W przeciwieństwie do tętnicy lewej przepływ krwi przez prawą tętnicę wieńcową utrzymuje się nieprzerwanie przez prawie cały okres cyklu sercowego. Krzywa przepływu w tej tętnicy wykazuje jeden silniejszy wzrost w połowie skurczu izotonicznego (okres maksymalnego wyrzutu) i drugi, nieco słabszy, w pierw-

szej połowie rozkurczu. Ten stały charakter przepływu krwi przez mięsień prawej komory i obu przedsionków jest wynikiem utrzymującego się dodatniego ciśnienia transmuralnego w prawej tętnicy wieńcowej z powodu niskiego ciśnienia wewnątrz komory prawej oraz niewielkiego ciśnienia śródmięśniowego w ścianie prawej komory; tętnice wieńcowe w prawej komorze nie są więc uciskane w takim stopniu, jak w komorze lewej. Odpływ krwi żylny z prawej komory podlega przyspieszeniu podczas skurczu i zwolnieniu w czasie rozkurczu serca.

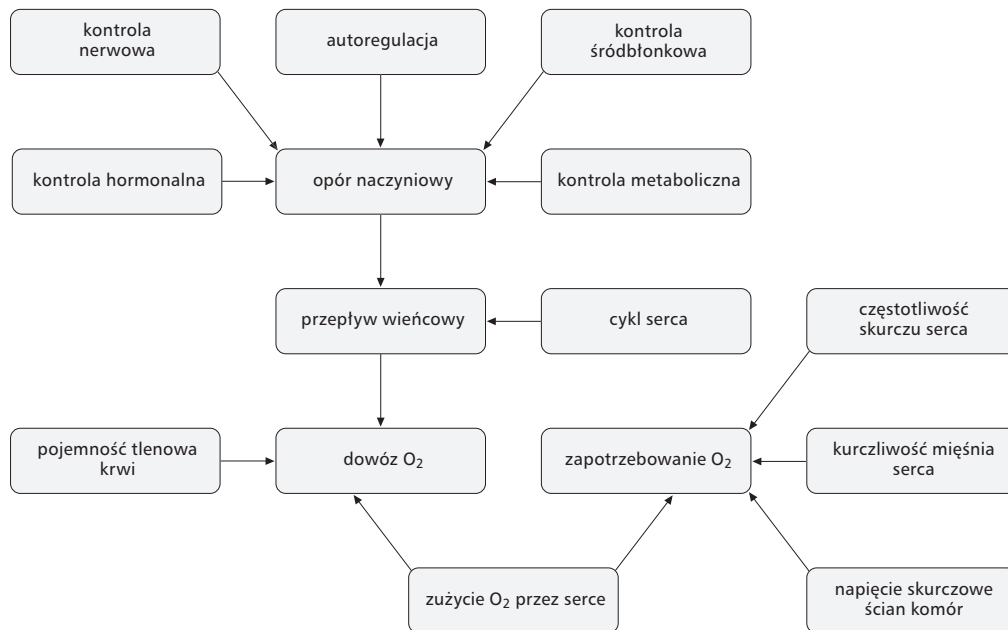
4.7.3

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA KRĄŻENIE WIEŃCOWE

Najważniejszym czynnikiem regulującym przepływ krwi przez krążenie wieńcowe jest ciśnienie parcjale tlenu w mięśniu sercowym. Wynika to z tego, że serce tylko w niewielkim stopniu może korzystać z przemian beztlenowych i zaciągać dług tlenowy. Zwiększone zapotrzebowanie na tlen w różnych stanach fizjologicznych może być pokrywane jedynie przez proporcjonalny do zapotrzebowania wzrost przepływu wieńcowego. Niedotlenienie tkanki mięśnia sercowego jest najistotniejszym czynnikiem rozszerzającym naczynia wieńcowe. Hipoksja powoduje rozluźnienie mięśni gładkich ściany naczyń wieńcowych i rozszerzenie wieńcowego łożyska naczyniowego (ryc. 4.61). Ogólna hipoksja może prowadzić do wzrostu przepływu wieńcowego nawet do 500%. Zaciśnięcie tętnicy wieńcowej na czas 2–3 s i następnie zwolnienie tego zaciśnięcia pociąga za sobą wystąpienie przekrwienia reaktywnego, w czasie którego przepływ wieńcowy wzrasta do 200–250% wartości spoczynkowej. Czas trwania i stopień wzrostu



Ryc. 4.60 Ciśnienie krwi w aorcie oraz przepływ krwi w tętnicy wieńcowej lewej i prawej w cyklu serca.



Ryc. 4.61 Czynniki kontrolujące opór wieńcowy i przepływ wieńcowy krwi.

przepływu krwi są proporcjonalne do czasu zamknięcia tętnicy. Zależą także od wpływu na naczynia wieńcowe nagromadzonych w niedokrwionym sercu wielu różnych metabolitów, takich jak mleczany, pirogroniany, prostaglandyny, nukleotydy adeninowe i adenozyne, a także wywierającego działanie naczyniorozszerzające tlenu azotu (NO).

Charakterystyczną cechą krążenia wieńcowego jest ścisła zależność pomiędzy aktywnością metaboliczną mięśnia sercowego a wielkością wieńcowego przepływu krwi. Główną rolę przypisuje się wspomnianym powyżej wynikającym z metabolizmu czynnikom o działaniu naczyniorozszerzającym, takim jak wzrost PCO_2 i spadek PO_2 , wzrost stężenia kwasu mlekowego, jonów K^+ , polipeptydów, bradykininy, nukleotydów adeninowych (np. ADP i AMP) i zwiększenie osmolarności. Szczególne znaczenie ma adenozyne, powstająca w komórkach mięśniowych w wyniku defosforylacji AMP i uwalniana do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, gdzie działa rozkurczająco na naczynia, głównie na tętniczki. Adenozyne po zadziałaniu na naczynia może dostać się z powrotem do komórek mięśniowych lub do krążenia.

Wieńcowe łożysko naczyniowe wykazuje zaawansowaną autoregulację, która polega na jego dążeniu do utrzymania stałości przepływu pomimo zmian w ciśnieniu napędowym. Dzięki autoregulacji przepływ wieńcowy utrzymuje się na jednakowym poziomie mimo wahań ciśnienia aortalnego w zakresie od 60 do 150 mm Hg. Dopiero gdy ciśnienie w aorcie obniży się poniżej 60 mm Hg lub wzrośnie ponad 150 mm Hg, dochodzi odpowiednio do spadku lub wzrostu przepływu wieńcowego (ryc. 4.62).

Naczynia wieńcowe mają unerwienie współczulne i przywspółczulne. Wzrost przepływu wieńcowego, jaki typowo obserwuje się po pobudzeniu nerwów współczulnych, przebiega jednocześnie z przyspieszeniem akcji serca, zwiększeniem jego kurczliwości i wzmożeniem metabolizmu. Uwalniane metabolity zmniejszają opór w naczyniach wieńcowych i zwiększają przepływ

wieńcowy. Tak więc efekty pobudzenia współczulnego serca znoszą bezpośredni wpływ układu współczulnego na naczynia wieńcowe. Działanie układu współczulnego na naczynia wieńcowe zachodzi za pośrednictwem α - i β -receptorów adrenergicznych. Pobudzenie α -receptorów adrenergicznych prowadzi do skurczów naczyń wieńcowych, a pobudzenie β_2 -receptorów adrenergicznych do rozszerzenia tych naczyń. Działanie naczynioskurczowe α -receptorów można ujawnić dopiero po farmakologicznej blokadzie receptorów adrenergicznych β_1 i β_2 .

Pobudzenie nerwów błędnych wywołuje rozszerzenie naczyń wieńcowych; podobnie działa podawanie mediatora, jakim jest acetylocholina.

Adrenalina powoduje wzrost przepływu krwi w naczyniach wieńcowych, głównie na skutek wzmożonego metabolizmu mięśnia sercowego i wtórnego zapotrzebowania na tlen.

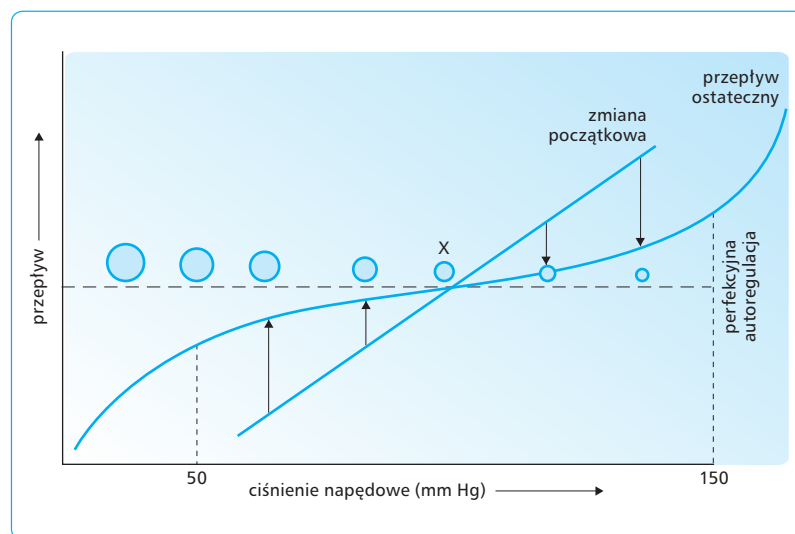
Rezerwa wieńcowa to różnica między spoczynkowym a maksymalnym przepływem wieńcowym.

Zagadnienia kliniczne

Utrata rezerwy wieńcowej jest najczęściej wynikiem zwężenia światła tętnic wieńcowych na skutek miażdżycy. Wówczas zwiększone zapotrzebowanie serca na tlen nie jest pokrywane i występuje ból w okolicy serca. Schorzenie to nosi nazwę niewydolności wieńcowej (insufficiencia coronaria).

Interesujące, że chwilowe niedokrwienie serca przez zaciśnięcie naczyń wieńcowych – tzw. hartowanie serca (preconditioning) – zapobiega uszkodzeniom wywołanym przez długotrwałą hipoksję oraz przez inne czynniki patogenne. Głównym czynnikiem pośredniczącym w mechanizmach hartowania jest adenozyne, której lokalne wytwarzanie przy powtarzającym się niedokrwieniu serca znacznie wzrasta.

Zmiany patologiczne w naczyniach wieńcowych rozwijają się zwykle na tle procesu miażdżycowego, uszkodzenia śródbłonna, lokalnego powstawania skrzepin lub zmian zapalnych – wynikających z zakażenia bakteriami (np. Chlamydia



Ryc. 4.62 Autoregulacja przepływu krwi w naczyniach wieńcowych.

pneumoniae) albo z działania cytotoksyn wytwarzanych przez bakterie (np. *Helicobacter pylori*) w żołądku i uszkadzających naczynia wieńcowe (np. TNF- α , cytotoksyna kodowana genem *cagA*, tzw. CagA). Zwężenie naczyń wieńcowych objawia się niedotlenieniem serca i bólami anginoidalnymi (*angina pectoris*). Schorzenie to rozwija się, gdy w spoczynku przepływ przez naczynia wieńcowe obniża się o 70% i więcej. Gdy spadek przekroczy 85%, może dojść do zawału serca i powstania miejscowej martwicy. Niedokrwienie mięśnia sercowego powoduje natychmiastowe nieprawidłowości w zapisie EKG. Zmienione martwiczo kardiomiocyty giną, a ich miejsce zajmuje tkanka łączna, tworząca bliznę pozaławową. Nagłe uszkodzenie kardiomiocytów powoduje masowe uwalnianie z nich do krwiobiegu enzymów, zwłaszcza kinazy kreatynowej – CK (markerem zawału serca jest izoenzym – CK-MB) – i dehydrogenazy mleczanowej. Ponadto do markerów martwicy mięśnia sercowego należą sercowe troponiny; zwiększenie ich stężenia we krwi występuje już w kilka godzin od wystąpienia objawów ostrej niewydolności wieńcowej. Markerem ostrego niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego jest również zwiększony poziom mioglobiny we krwi.

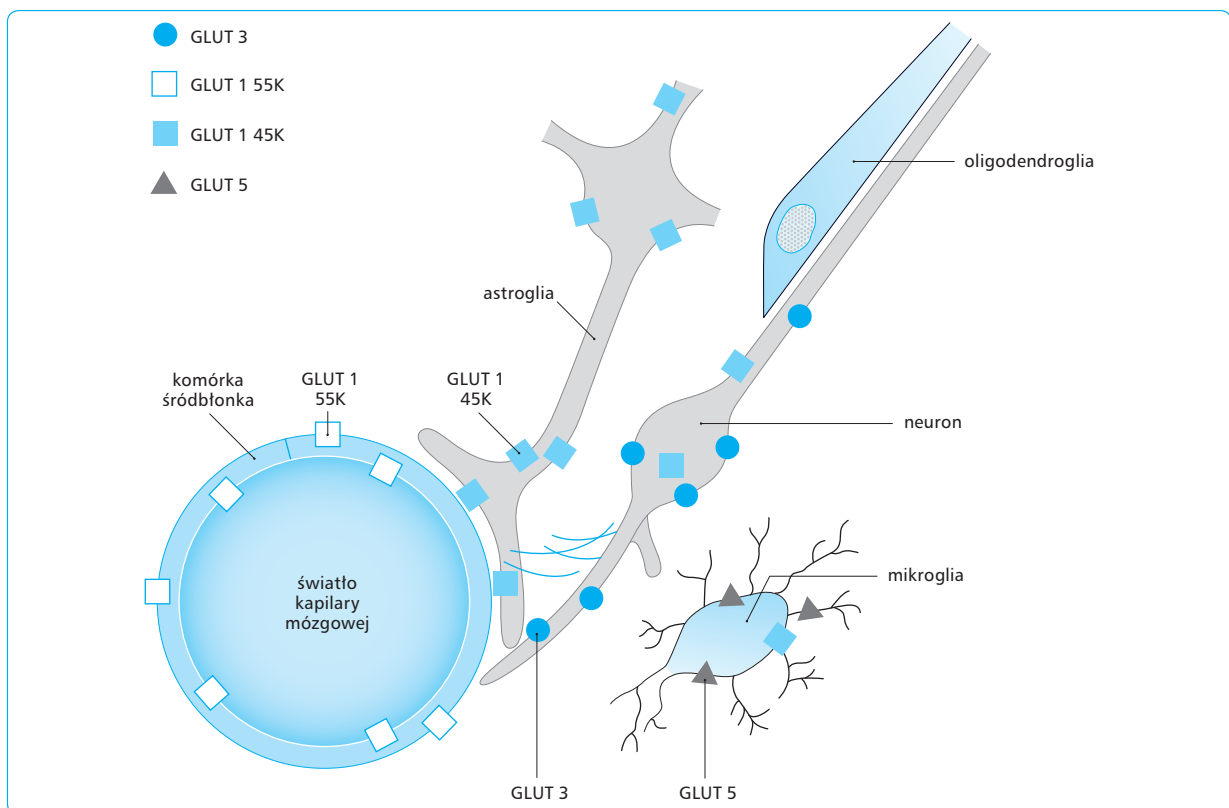
Bólom anginoidalnym można zapobiec, stosując azotany, np. nitroglicerynę, która uwalnia duże ilości NO, rozszerzającego w krążeniu systemowym obwodowe naczynia oporowe i pojemnościowe. Prowadzi to do zatrzymania krwi w żyłach oraz zmniejszenia wstępnego i następczego obciążenia serca.

4.8

KRĄŻENIE MÓZGOWE

Dopływ krwi do mózgu odbywa się niemal w całości przez dwie pary tętnic: dwie tętnice szyjne wewnętrzne (gałęzie tętnicy szyjnej wspólnej) i dwie tętnice kręgowo (gałęzie tętnicy podobojczykowej). Tętnice kręgowo łączą się w tętnicę podstawną, która wspólnie z tętnicami szyjnymi tworzy koło tętnicze mózgu (*circulus arteriosus cerebri Willisii*), od którego odchodzą sześć dużych naczyń zaopatrujących mózg. Wymiana wodno-elektrolitowa i wymiana substancji odżywczych pomiędzy przepływającą przez mózg krwią a mózgowym płynem tkankowym zachodzi na poziomie kapilar, które cechują się względnie małą przepuszczalnością dla składników osocza. Ścianę kapilar tworzą ściśle przylegające do siebie komórki śródbłonka. Nie wykazują one typowych porów, a ponadto są oddzielone od płynu tkankowego mózgu grubą błoną podstawną oraz dodatkową błoną utworzoną przez stopowate wypustki astrocytów (ryc. 4.63).

Przez ścianę kapilar z łatwością przechodzi H_2O , CO_2 , O_2 i substancje rozpuszczalne w tłuszczach. Kapilary są nieprzepuszczalne dla elementów morfotycz-



Ryc. 4.63 Bariera krew–mózg i lokalizacja transporterów glukozy w śródbłonku kapilar, neuronach i komórkach glistnych.

nych krwi, a także dla białek, polipeptydów, aminokwasów, katecholamin, serotoniny, kwasów żółciowych i wielu różnych leków. Tę względną małą przepuszczalność ściany kapilar i jej osłony dla składników osocza określa się jako barierę krew-mózg. W stanach zapalnych i nowotworowych bariera ta może ulec upośledzeniu – wtedy różne substancje z łatwością gromadzą się w zmienionym zapalnie lub nowotworowo ognisku mózgowym.

4.8.1

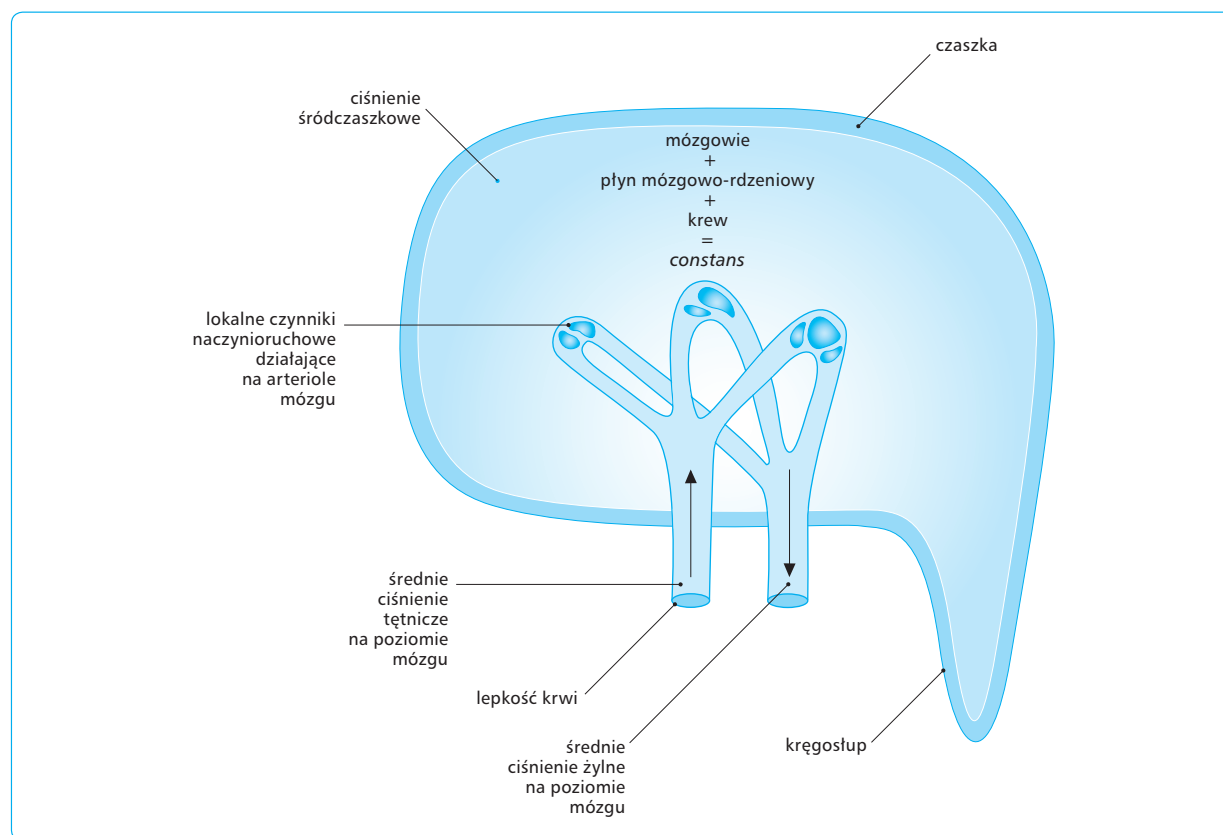
PRZEPIY W MÓZGOWY I JEGO REGULACJA

Przeptyw mózgowy można u człowieka badać nieinwazyjnie z użyciem substancji znakowanych radioaktywnie. Stosuje się tu tomografię komputerową (CT, *computer tomography*), tomografię z emisją pozytronów (PET, *positron emission tomography*) lub funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*). Skanowanie mózgu tymi metodami pozwala na określenie nie tylko zmian w przepływie krwi, lecz także zmian metabolizmu i aktywności móz-

gu związanych z jego różnymi funkcjami (czucie, ruch, mowa, myślenie itd.).

Okazuje się, że przepły w substancji szarej mózgu wynosi 100 ml/100 g/min, a w substancji białej tylko 28 ml/100 g/min. W czasie rozwiązywania zagadek matematycznych lub filozoficznych wzrasta przepły w obszarach przedczołowych, podczas wykonywania ruchów dowolnych – w okolicy pola 6 i 4 mózgu, podczas słuchania mowy – w ośrodku Wernickego, podczas mówienia – w ośrodku Broca, podczas oglądania otoczenia ze zrozumieniem – w polu wzrokowym, podczas słuchania muzyki – w polu słuchowym, występuje lokalne przekrwienie czynne indukowane czynnikami metabolicznymi. W stanach patologicznych wzrost przepływu obejmuje np. miejsca powstawania padaczki, a spadek przepływu w płatach ciemieniowo-potylicznych obserwuje się u chorych z chorobą Alzheimera lub schizofrenią.

Mózg jest otoczony sztywną czaszką, ale średnica naczyń mózgowych i przepły w mózgowy są stale dostosowywane do zmieniającego się zapotrzebowania na tlen i środki odżywcze. Obowiązuje tu zasada Monroe-Kelly'ego, która mówi, że suma objętości krwi w mózgu, płynu mózgowo-rdzeniowego i samego mózgu w czaszce ma wartość stałą (ryc. 4.64). Jeżeli podnosi się ciśnienie śródczaszkowe, np. z powodu obrzęku mózgu, naczynia mózgowie ulegają uciśnięciu i wtedy



Ryc. 4.64 Czynniki wpływające na mózgowy przepły w krwi.

odpowiednio zmniejsza się przepływ krwi. Wzrost ciśnienia żylnego prowadzi do zmniejszenia mózgowego przepływu krwi z powodu obniżenia efektywnego ciśnienia perfuzyjnego i braku odpływu krwi przez żyłne naczynia mózgowe.

W warunkach prawidłowych całkowity mózgowy przepływ krwi przepływ mózgowy jest precyzyjnie regulowany i utrzymuje się na prawie stałym poziomie pomimo znacznych wahań w przepływie krwi przez poszczególne obszary mózgu.

Najbardziej charakterystyczną cechą przepływu mózgowego jest jego autoregulacja, polegająca na utrzymywaniu stałości przepływu, mimo nieraz istotnych zmian w ciśnieniu perfuzyjnym.

Ciśnienie tętnicze to najważniejszy czynnik hemodynamiczny warunkujący sprawny przepływ krwi przez mózg. Wahania tego ciśnienia w określonych granicach nie wywołują jednak większych zmian w przepływie mózgowym, ponieważ są kompensowane wspomnianą powyżej jego autoregulacją. Na przykład obniżenie średniego ciśnienia tętniczego do wartości 60–70 mm Hg nie wywołuje zmniejszenia przepływu mózgowego, który utrzymuje się wówczas na poziomie tylko nieco niższym od prawidłowego dzięki zmniejszeniu mózgowego oporu naczyniowego. Jeśli jednak wartość ciśnienia tętniczego spadnie poniżej 60 mm Hg, może wystąpić niedokrwienie mózgu i utrata przytomności. Wzrost średniego ciśnienia tętniczego powyżej 180 mm Hg wywołuje z kolei wzrost przepływu mózgowego z powodu rozszerzenia naczyń przez podwyższone ciśnienie tętnicze. Zjawisko autoregulacji na ogół nie zależy od wpływu nerwów naczynioruchowych ani hormonów; ma głównie pochodzenie miogene.

Opór naczyń mózgowych jest wypadkową działania na te naczynia czynnika mechanicznego, którym jest ciśnienie śródczaszkowe, oraz zmian w aktywności naczyń oporowych (tętniczki i zwieracze przedwłośniczkowe) pod wpływem różnych czynników humoralnych i nerwowych.

Ponieważ mózg jest zamknięty w sztywnym pancerzu kostnym czaszki, każdy wzrost ciśnienia śródczaszkowego wywiera ucisk od zewnątrz na naczynia, zwiężając ich światło. Fizjologiczna wartość ciśnienia śródczaszkowego wynosi ok. 100 mm H₂O (7,4 mm Hg). Wzrost tej wartości powyżej granicznej, wynoszącej 450 mm H₂O (33 mm Hg), powoduje obniżenie przepływu mózgowego i tym samym niedotlenienie ośrodków mózgowych. Pobudzeniu ulega wówczas ośrodek naczynioruchowy i hamujący serce w rdzeniu przedłużonym; w następstwie tego dochodzi do zwiężenia naczyń obwodowych w układzie tętniczym i zwolnienia akcji serca. Ta reakcja krążeniowa, zapoczątkowana hipoksją ośrodków rdzenia przedłużonego, jest wywołana obniżeniem przepływu mózgowego z powodu wzrostu ciśnienia śródczaszkowego; ma ona charakter czysto odruchowy (odruch Cushinga). Jej następstwem jest kompensacyjny wzrost ciśnienia tętniczego z równoczesną bradykardią, co ma na celu choćby częściowe przywrócenie przepływu móz-

gowego do normy. Zmiany ciśnienia śródczaszkowego odgrywają też ważną rolę w kompensowaniu zmian ukrwienia mózgu, występujących np. pod wpływem siły przyspieszenia w kierunku głowy (G negatywne) lub nóg (G pozytywne), podczas próby Valsalvy, przy defekacji lub przy parciu na macicę w czasie porodu. Wzrost ciśnienia śródczaszkowego zapobiega w tych okolicznościach nadmiernemu przekrwieniu mózgu, zaś jego zmniejszenie obniża naczyniowy opór mózgowy i ułatwia przepływ mózgowy.

Pewną rolę w zmianach oporu naczyń mózgowych odgrywają czynniki humoralne. Naczynia mózgowe są szczególnie wrażliwe na wzrost P_{CO₂}, spadek P_{O₂}, spadek pH, a także na wzrost stężenia jonów K⁺, adenozyiny i tlenu azotu.

Naczynia mózgowe wykazują ogromną wrażliwość na zmiany P_{CO₂} we krwi tętniczej. Każda zmiana P_{CO₂}, wywołana np. inhalacją mieszanki gazowej bogatej w ten gaz lub wzmocnionym wytwarzaniem CO₂ w mózgu lub innych narządach, prowadzi do proporcjonalnego wzrostu mózgowego przepływu krwi. Stwierdzono, że u ludzi wraz ze wzrostem P_{CO₂} o 1 mm Hg przepływ mózgowy zwiększa się o ok. 3%. Oznacza to, że wzrost P_{CO₂} w tkance mózgowej z 40 do 60 mm Hg powoduje zwiększenie przepływu mózgowego krwi od wartości spoczynkowej 54 do 86 ml/min/100 g tkanki. Mechanizm działania CO₂ na naczynia mózgowe wiąże się z jego dużym przenikaniem przez ścianę naczyń kapilarnych do tkanki mózgowej, tworzeniem tam kwasu węglowego i dysocjacją tego ostatniego do jonów wodorowych – według schematu:



Stężenie jonów H⁺ w płynie tkankowym mózgu i wewnątrz komórek mięśni gładkich naczyń zmienia się proporcjonalnie do wzrostu P_{CO₂} we krwi tętniczej mózgu. Stężenie to wpływa bezpośrednio na napięcie komórek mięśniowych. Wzrost P_{CO₂} i, w konsekwencji, wzrost stężenia jonów H⁺ prowadzą do rozluźnienia napięcia ściany naczyniowej, rozszerzenia naczyń mózgowych, zmniejszenia oporu naczyniowego i ostatecznie do zwiększenia mózgowego przepływu krwi. Hiperkapnia zwiększa również generację śród błonkowego NO. Spadek P_{CO₂} we krwi tętniczej wywołuje zwiężenie naczyń mózgowych i zmniejszenie przepływu mózgowego.

Przepływ mózgowy zapewnia tkance mózgowej nieprzerwany dowóz O₂, usuwanie CO₂ oraz dostawy środków energetycznych, zwłaszcza glukozy. Warto przypomnieć, że komórki nerwowe i glejowe nie mają zdolności spichrzania węglowodanów i korzystają z glukozy bieżąco napływającej z krwią.

Masa mózgu wynosi u dorosłego człowieka około 1,4 kg, a zużycie tlenu przez mózg stanowi ok. 20% całkowitego zużycia tlenu przez organizm. Mózg jest niezwykle wrażliwy na niedotlenienie. Podobnie jak serce, nie może on w zasadzie zaciągać długu tlenowego.

Zagadnienia kliniczne

Zatrzymanie krążenia mózgowego wywołuje utratę przytomności już po 10 s, a nieco dłuższa hipoksja, np. u chorych odratowanych po trwającym dłużej niż 5 min zatrzymaniu krążenia (cardiac arrest), powoduje nieodwracalne uszkodzenie kory mózgowej i trwałe upośledzenie wyższych czynności mózgowych, przy jednocześnie zachowanych czynnościach wegetatywnych. Podobnie jak kora mózgowa, jądra podkorowe również są wrażliwe na niedotlenienie, choć w znacznie mniejszym stopniu. Dłuższa hipoksja może doprowadzić np. do uszkodzenia ośrodków układu pozapiramidalnego i do rozwoju parkinsonizmu.

Na naczynia mózgowe wywierają też wpływ zmiany pH krwi. Przesunięcie pH w stronę kwaśną powoduje rozszerzenie naczyń i wzrost przepływu mózgowego, a wzrost pH prowadzi do zwężenia naczyń mózgowych i zmniejszenia przepływu mózgowego. Efekty naczynioruchowe zmian pH są jednak niewielkie w porównaniu z wpływem zmian P_{CO_2} . Wzrost stężenia jonów K^+ w płynie tkankowym mózgu, występujący w warunkach hipoksji lub drażnienia elektrycznego, powoduje nagły i chwilowy wzrost przepływu krwi. Natomiast adenozyzna, uwalniana w stanach niedoboru tlenu, zwiększa przepływ krwi. Tlenek azotu rozszerza naczynia mózgowe, ale towarzyszy temu spadek ciśnienia układowego, co może ograniczać lokalny wpływ NO na mózg.

Naczynia obszaru mózgowego podlegają, podobnie jak naczynia obszaru wieńcowego serca, wpływom unerwienia autonomicznego, którego rola w całości regulacji krążenia mózgowego jest jednak stosunkowo niewielka. Stymulacja współczulnego nerwu szyjnego wywołuje zwężenie naczyń tętniczych poprzez uwalnianie noradrenaliny i poprzez receptory α -adrenergiczne, a przecięcie tego nerwu prowadzi do rozszerzenia naczyń, co wskazuje na toniczną aktywność unerwienia współczulnego zwężającą naczynia mózgowe. Drażnienie nerwów przywspółczulnych prowadzi do rozszerzenia naczyń mózgowych poprzez uwalnianie acetylocholin i pobudzanie receptorów muskarynowych M_2 , ale nie wiadomo, czy ma to jakieś znaczenie fizjologiczne. Zatem wpływ pobudzenia lub usunięcia nerwów współczulnych i przywspółczulnych na przepływ mózgowy jest niewielki. Odruchy z baroreceptorów i chemoreceptorów tętniczych właściwie nie oddziałują na stan naczyń mózgowych.

W warunkach patologicznych przepływ krwi do poszczególnych obszarów mózgu może ulec ograniczeniu z powodu czynnościowego zwężenia lub zatkania naczyń krwionośnego zaopatrującego te obszary. Następstwem tego bywa całkowita lub częściowa utrata korowych funkcji ruchowych, czuciowych lub dotyczących widzenia czy słyszenia. Zmiany te, określane popularnie jako udar mózgu, mogą być nieodwracalne.

Większość stosowanych leków nie dociera do miejsca uszkodzenia z powodu bariery krew-mózg, co znacznie utrudnia postępowanie lecznicze.

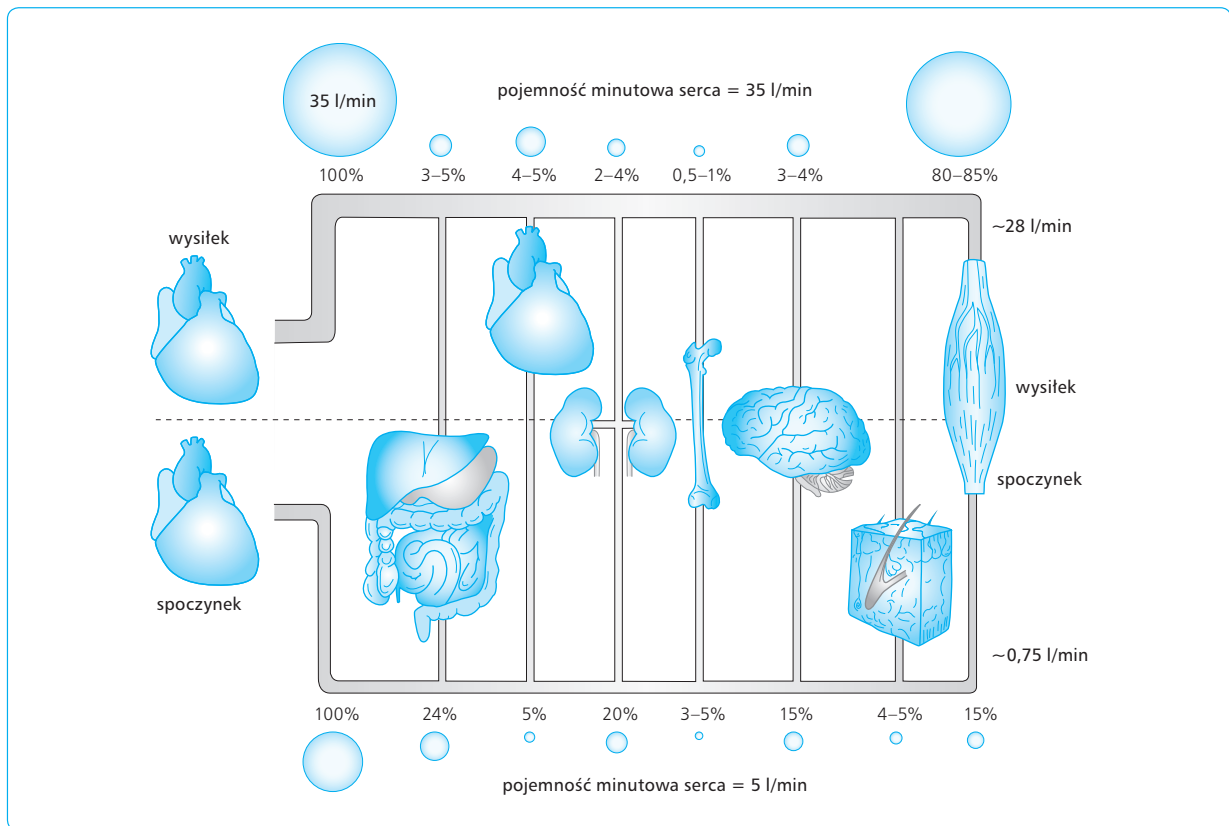
4.9

WYRZUT SERCA I PRZEPŁYW KRWI PRZEZ MIĘŚNIE PRZY WYSIŁKU FIZYCZNYM

Utrzymanie w czasie wysiłku fizycznego zwiększonego dopływu krwi do mięśni ma na celu lepsze zaopatrzenie ich w tlen i substancje odżywcze oraz usuwanie końcowych produktów metabolizmu. W związku z tym w czasie wysiłku, a nawet jeszcze przed jego rozpoczęciem, zachodzą w układzie sercowo-naczyniowym duże zmiany, zwiększające dopływ krwi do mięśni, częstość skurczów i pojemność minutową serca, ciśnienie skurczowe i pulsowe oraz redystrybucję krwi w poszczególnych obszarach naczyniowych (ryc. 4.65).

Zmiany te wymagają wielonarządowego przystosowania do wysiłku i odpowiedniej regulacji, w której podstawową rolę odgrywa ośrodkowy układ nerwowy, a zwłaszcza ośrodki współczulne, składające się na ośrodki naczynioruchowe i sercowe rdzenia przedłużonego. Już sam zamiar podjęcia aktywności fizycznej wywołuje pierwotne zahamowanie tonusu nerwów błędnych i uogólnione pobudzenie układu współczulno-adrenergicznego. W wyniku tego dochodzi do przyspieszenia akcji serca i wzrostu oporu naczyniowego w tkankach pozamięśniowych, zwłaszcza w skórze, narządach trzewnych i nerkach, a także do spadku oporu w samych mięśniach. W mięśniach, dzięki aktywacji cholinergicznego układu współczulnego, następuje rozszerzenie większych naczyń oporowych i znaczący wzrost przepływu krwi. Tak więc pierwsze zmiany krążeniowe, tuż przed wysiłkiem lub na początku wysiłku, mają swe źródło w ośrodkowym układzie nerwowym, a zwłaszcza w korze ruchowej, podwzgórzcu i rdzeniu przedłużonym. Stąd impulsacje docierają przez układ współczulny cholinergiczny i naczyniorozszerzający wprost do naczyń oporowych mięśnia (zob. ryc. 4.54).

W wyniku zmian przystosowawczych w układzie krążenia, a także w ściśle z nim związanym układzie oddechowym, zwiększa się transport tlenu z płuc do tkanek i jego zużycie przez tkanki. Zużycie tlenu wzrasta proporcjonalnie do stopnia wysiłku i osiąga tzw. pułap przy maksymalnym wysiłku, kiedy obserwuje się wartość szczytową pojemności minutowej serca i przepływu krwi przez mięśnie. Wartość pułapu tlenowego, wynosząca ok. 2,5–4 l/min (średnio 3,75 l/min) u niewytrenowanych i 5–7 l/min (średnio 6,0 l/min) u wytrenowanych sportowców, jest stała i charakterystyczna



Ryc. 4.65 Zmiany pojemności minutowej serca i przepływu krwi przez ważne narządy w spoczynku i pod wpływem forsownego wysiłku fizycznego (wg Foxa).

dla danego osobnika w danych warunkach aktywności fizycznej. Jeżeli aktywność fizyczna zwiększa się lub zmniejsza na pewien czas, zmienia się także zdolność wykorzystywania tlenu w procesach energetycznych mięśni, czyli pułap tlenowy. Głównymi czynnikami umożliwiającymi duże zaopatrzenie mięśni w tlen są: (1) wzrost przepływu krwi przez mięśnie i (2) wzrost stopnia wykorzystania tlenu z przepływającej krwi. Ponieważ przepływ krwi przez mięśnie może wzrosnąć nawet 15–20 razy, a wykorzystanie tlenu przez aktywnie kurczące się mięśnie może ok. 3-krotnie przewyższyć wartość spoczynkową, zużycie tlenu przez mięśnie aktywnie kurczące się, zwłaszcza izotonicznie, może być 50–60 razy większe niż w spoczynku.

Powstaje pytanie, jakie zmiany zachodzące w układzie sercowo-naczyniowym pozwalają sprostać tak dużemu zapotrzebowaniu mięśni na tlen.

Krążenie kapilarne w obrębie mięśni w stanie spoczynku jest stosunkowo niewielkie. Przyjmuje się, że otwartych jest zaledwie ok. 10–20% kapilar. Tuż przed wysiłkiem i w czasie wysiłku rozluźniają się zwieracze przedwłośniczkowe i następuje rekrutacja kapilar, zwiększa się ich efektywna powierzchnia oraz zmniejsza odległość pomiędzy krwinkami czerwonymi w kapilarach a komórkami mięśniowymi. Zmiany te przyczyniają się do zapewnienia lepszej wymiany tlenu i

składników odżywczych między krwią a kurczącymi się miocytami. W związku ze zwiększeniem powierzchni kapilar oraz wzrostem tętniczego ciśnienia skurczowego, średniego i perfuzyjnego (napędowego) w mięśniach zwiększa się filtracja przez ścianę naczyń włosowatych, co prowadzi do zmniejszenia objętości krwi krążącej, zagęszczenia krwi i zatrzymania pewnej ilości płynu w tkankach. Redukcja objętości krwi krążącej jest przy tym stosunkowo nieduża, zwykle nie przekracza 5%, gdyż wysiłek fizyczny wzmacnia także odpływ chłonki z tkanek, a jednocześnie prowadzi do skurczu naczyń żylnych na skutek wzmożonej aktywności współczulnej (adrenergicznej). Przyczynia się to do lepszego opróżniania zbiorników żylnych z krwi i częściowego wyrównywania ubytku krwi krążącej spowodowanego wzmożoną filtracją kapilarną.

Pojemność minutowa serca w czasie wysiłku zwiększa się proporcjonalnie do zużycia tlenu. U wytrenowanych sportowców może wzrosnąć od spoczynkowej wartości ok. 5 l/min maksymalnie do ok. 35 l/min (czyli 7-krotnie). Wzrost CO od wartości spoczynkowej do wysiłkowej zachodzi na początku wysiłku dość gwałtownie i ma pochodzenie neurogenne. Następnie CO utrzymuje się na pewnym poziomie, proporcjonalnym do zużycia tlenu. Po zakończeniu wysiłku obserwuje się raptowny spadek CO, podobnie jak

i zużycia tlenu. Objętość wyrzutowa serca w czasie wysiłku również wzrasta, zwłaszcza w pozycji poziomej. Przy wykonywaniu wysiłku w pozycji stojącej wzrost objętości wyrzutowej jest słabiej zaznaczony (może ona dochodzić do 100 ml). Jest to wynikiem zwiększonego powrotu krwi żyłnej do serca na skutek uruchomienia pompy piersiowo-oddechowej, ucisku kurczących się mięśni na ściany naczyń żylnych (*vis a laterale*), zwiększenia napięcia ścian naczyń żylnych i ich obkurczania się z powodu pobudzenia układu współczulnego adrenergicznego itd. Ponadto wzrost objętości wyrzutowej uwarunkowany jest zwiększoną kurczliwością mięśnia sercowego na skutek pobudzenia sercowych nerwów współczulnych i działania na mięsień sercowy amin katecholowych, wyrzucanych do krwiobiegu przez rdzeń nadnerczy. Istnieje prosta zależność między zużyciem minutowym tlenu, m.in. przez serce, a wzrostem pracy komór sercowych w wyniku pobudzenia układu współczulnego. Należy zaznaczyć, że wyraźny wzrost objętości wyrzutowej serca obserwuje się w czasie krótkotrwałego, ciężkiego wysiłku, i to głównie na jego początku. Podczas wysiłku długotrwałego, trwającego kilka godzin, pojawia się spadek objętości wyrzutowej, a podwyższona wartość CO utrzymuje się głównie dzięki przyspieszeniu akcji serca.

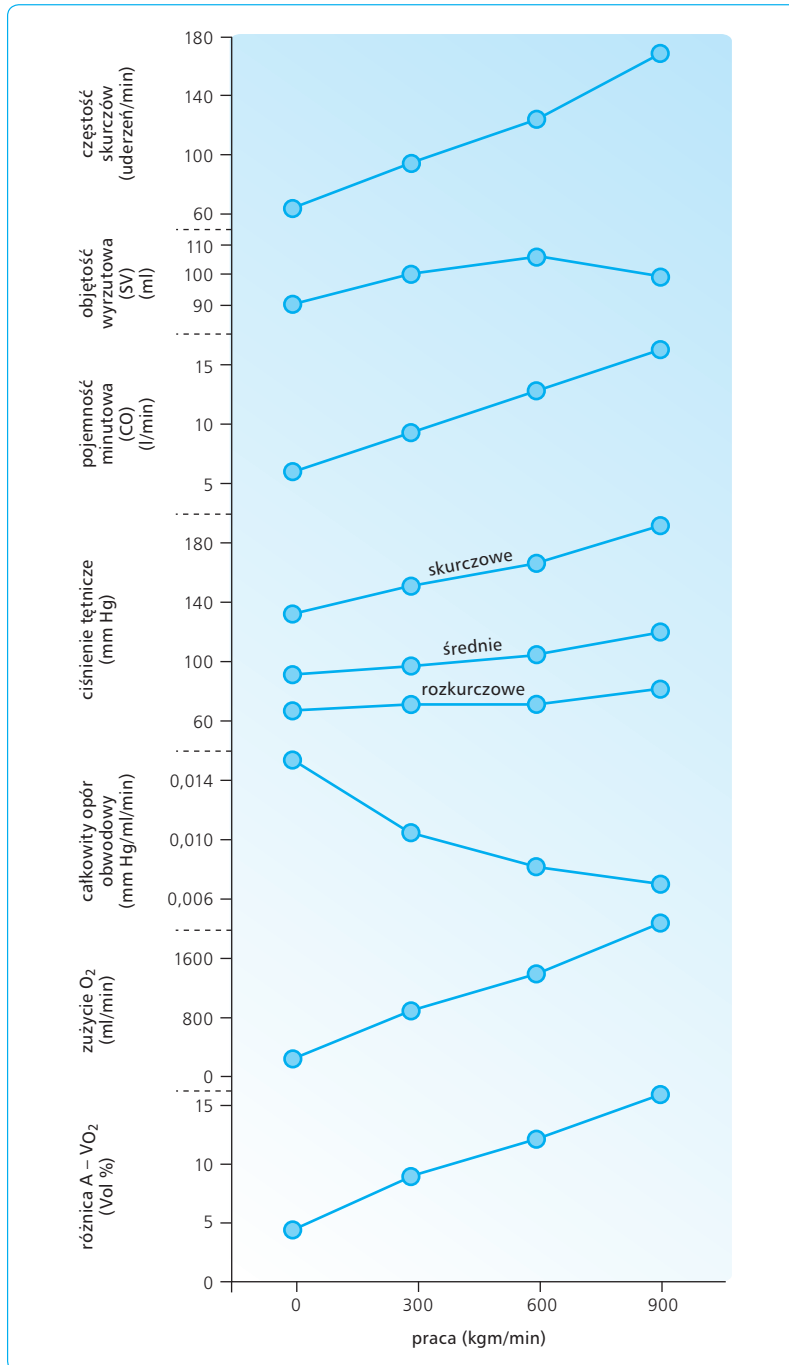
Wzrost częstości skurczów serca może wystąpić na początku wysiłku fizycznego lub nawet jeszcze przed jego rozpoczęciem. Jest to wynikiem przechodzenia części impulsacji zstępującej z kory ruchowej poprzez kolaterale drogi piramidalnej do ośrodków współczulnych podwzgórza i stąd do ośrodków opuszki rdzenia. Ostatecznie maleje napięcie ośrodka hamującego serce i zwiększa się aktywność ośrodka pobudzającego serce. Równocześnie wzrasta pobudzenie sercowych nerwów współczulnych, co prowadzi do wzrostu częstości i siły skurczów serca. U ludzi zdrowych częstość skurczów jest proporcjonalna do stopnia wysiłku i wynosi ok. 100 uderzeń/min w czasie wysiłku lekkiego, 130 uderzeń/min w czasie wysiłku średniego i ok. 180 uderzeń/min w czasie wysiłku ciężkiego. Przyjmuje się, że górna granica tachykardii wysiłkowej u ludzi niewytrenowanych wynosi ok. 180 uderzeń/min, a u sportowców i dzieci – ok. 200 uderzeń/min. W czasie lekkiego wysiłku częstość skurczów serca może być początkowo duża, a w miarę trwania i powtarzania wysiłku zmniejsza się dzięki mechanizmom adaptacyjnym. Podczas wysiłku ciężkiego obserwuje się natomiast stopniowy wzrost częstości skurczów, aż do osiągnięcia optymalnej pojemności minutowej serca. Po zakończeniu wysiłku powrót częstości skurczów do wartości prawidłowej odbywa się stopniowo i trwa tym dłużej, im cięższy był wysiłek.

Ciśnienie w układzie tętniczym wykazuje w czasie wysiłku duże zmiany (ryc. 4.66). Obserwuje się wzrost ciśnienia skurczowego i średniego w stopniu proporcjonalnym do ciężkości wysiłku i zużycia tlenu. Ponieważ ciśnienie rozkurczowe pozostaje w zasadzie niezmiennym, zwiększa się także proporcjonalnie do ciężkości wysiłku ciśnienie pulsowe. Ciśnienia w układzie żylnym,

zarówno obwodowym, jak i ośrodkowym, nie wykazują większych zmian, ale wzrasta przepływ krwi w żyłach i wzrasta powrót krwi żyłnej do serca w wyniku zwiększenia tonusu naczyń żylnych pod wpływem wzrostu współczulnej aktywności naczynioskurczowej. Ten wzrost aktywności może powodować przejściowy wzrost ciśnienia żylnego na początku wysiłku. Ciśnienie w krążeniu płucnym wykazuje nieznaczny wzrost, co z uwagi na niskociśnieniowy i niskooporowy charakter krążenia płucnego może wyraźnie wpływać na dystrybucję krwi. Dochodzi wówczas do zwiększenia przepływu krwi, zwłaszcza przez górne i środkowe obszary płuc, zwykle słabiej perfundowane, oraz do wzrostu ilości krwi w łożysku włosowatym płuc od wartości spoczynkowej ok. 75 ml nawet do 200 ml w czasie maksymalnego wysiłku.

Dystrybucja krwi w czasie wysiłku wykazuje znaczące zmiany. Chociaż CO może zwiększać się nawet wielokrotnie, większość krwi wyrzucanej przez serce przepływa przez aktywnie kurczące się izotonicznie mięśnie szkieletowe. Jeżeli w spoczynku na przepływ mięśniowy przypada ok. 20% całkowitej pojemności minutowej serca, to podczas wysiłku przepływ ten zwiększa się nawet do 80% pojemności minutowej. Wynika z tego, że przepływ krwi przez inne obszary naczyniowe, takie jak trzewiowy i nerkowy, musi zostać odpowiednio ograniczony. Przepływ wieńcowy, który w spoczynku wynosi ok. 250 ml/min, może podczas wysiłku wzrosnąć nawet 4–6-krotnie, co wiąże się ze zwiększeniem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen (jest to mięsień niezdolny do zaciągania długu tlenowego i korzystania z przemian beztlenowych jako źródła energii). Przepływ krwi przez skórę może się na początku wysiłku zmniejszać, ale w miarę trwania wysiłku dochodzi do rozszerzenia naczyń skórnych i wzrostu przepływu krwi od wartości spoczynkowej ok. 500 ml/min nawet do 3000 ml/min. Dzieje się tak, ponieważ naczynia skórne stanowią rozgałęzienia naczyń mięśniowych i podlegają podobnemu rozszerzeniu jak naczynia mięśniowe. Ponadto naczynia skórne spełniają rolę w regulacji ciepłoty ciała i podlegają kontroli ośrodków podwzgórza, integrujących narządy, w tym także skórne, związane z usuwaniem nadmiaru ciepła wytworzonego przez pracujące mięśnie.

Jak wspomniano poprzednio, najistotniejsze zmiany krążeniowe w czasie wysiłku dotyczą przepływu krwi przez aktywne mięśnie szkieletowe biorące udział w wysiłku (skurcze izotoniczne zwiększają, a izometryczne zmniejszają przepływ z powodu ucisku bocznego na tętnice w czasie pracy izometrycznej) oraz przez mięśnie oddechowe, wykazujące silniejsze skurcze na skutek wzmożonej wentylacji płuc. Wzrost przepływu mięśniowego jest początkowo wywołany neurogennie, a następnie działaniem uwalnianych z rdzenia nadnerczy amin katecholowych i wpływem miejscowych czynników metabolicznych, takich jak wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*), peptyd pochodzący od genu kalcytoninowego (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), substancja P, bradyki-



Ryc. 4.66 Zmiany częstości skurczów serca, objętości wyrzutowej, pojemności minutowej ciśnienia tętniczego, obwodowego oporu naczyniowego oraz zużycia tlenu i różnicy tętniczo-żylniej zawartości tlenu w zależności od wielkości wykonywanej pracy.

nina, aminy biogenne (histamina), adenozylna, tlenek azotu (NO), spadek pH i PO_2 , wzrost PCO_2 , zwiększenie stężenia jonów K^+ i wzrost temperatury. Wybitne przekrwienie czynne mięśni jest wypadkową działania wielu różnych czynników na naczynia krwionośne mięśni, przy czym na początku przeważa wpływ czynników neurogennych, a w czasie wysiłku zasadniczą rolę odgrywają czynniki metaboliczne.

4.10

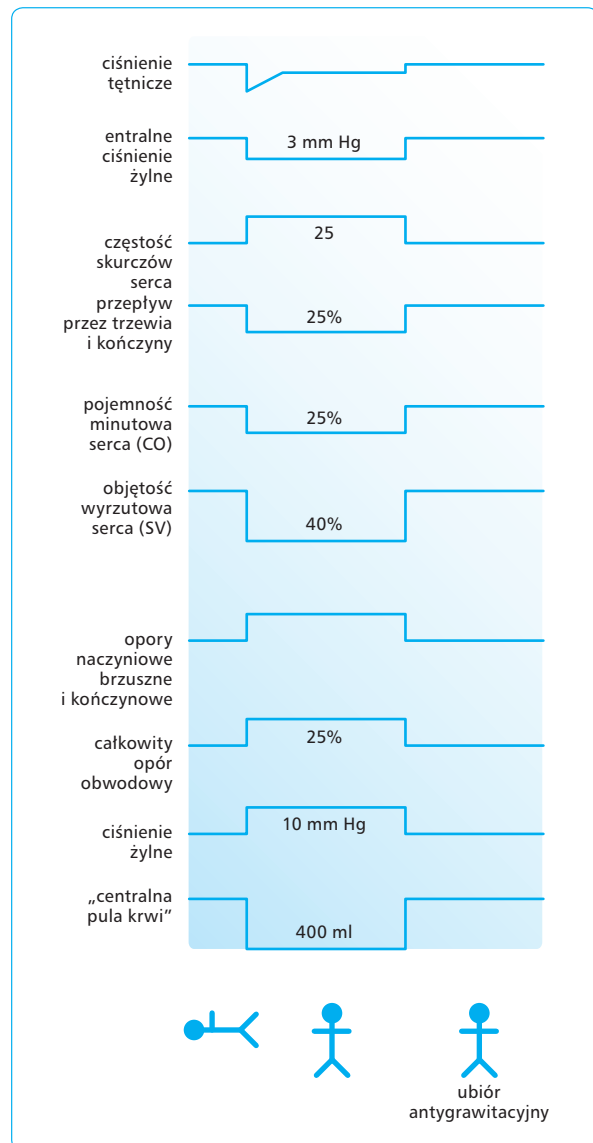
HIPOTONIA ORTOSTATYCZNA

Prosta czynność zmiany pozycji z leżącej na stojącą wywołuje wiele zmian w układzie krążenia, które przypominają zmiany spowodowane krwotokiem. Na sku-

tek działania siły ciężkości na nieprzerwany słupek krwi w naczyniach pomiędzy sercem a stopami dochodzi do chwilowego nagromadzenia krwi w żyłach, podatnych na rozciąganie, a także do zmniejszenia efektywnej objętości krwi krążącej i powrotu żylnego, a zatem do redukcji objętości wyrzutowej serca (ryc. 4.67). W pozycji stojącej ciśnienie w każdym punkcie układu krążenia równa się sumie ciśnienia wynikającego ze skurczu serca i dodatkowego ciśnienia odpowiadającego ciężarowi słupa krwi od poziomu serca do badanego punktu. W kapilarach stóp ciśnienie w pozycji stojącej wzrasta z 25 do 130 mm Hg ($105 + 25$), jeśli słupek krwi pomiędzy sercem a stopami ma wysokość ok. 130 cm i wywiera ciśnienie równe 105 mm Hg. Wiadomo, że dzięki pracy serca stale utrzymuje się różnica ciśnień pomiędzy aortą a prawym przedsionkiem, co zapewnia odpowiednie ciśnienie napędowe, warunkujące przepływ krwi przez układ krążenia. Przyjęcie pozycji pionowej nie zmienia bezpośrednio stosunku pomiędzy ciśnieniem a przepływem krwi w układzie krążenia. Siła ciężkości nie utrudnia więc powrotu żylnego tylko dlatego, że krew musi wędrować „pod górę”. Gdyby żyły miały sztywne ściany, nie zachodziłyby podczas wstawania żadne zmiany w przepływie krwi. W ustroju jednak w pozycji pionowej zmniejsza się powrót żylny do serca, co jest spowodowane głównie spadkiem efektywnej objętości krwi krążącej w wyniku działania siły ciężkości, gromadzenia się krwi w rozciągniętych żyłach oraz zwiększenia filtracji płynu z osocza do tkanek.

Podobnie jak w czasie krwotoku, także i w pozycji stojącej uruchomione zostają mechanizmy wyrównawcze, których rezultatem jest tachykardia oraz skurcz naczyń tętniczych i żylnych. Ponadto dzięki skurczom mięśni kończyn ulega przerwaniu ciągły słupek krwi w żyłach, a tym samym zostaje zmniejszony efekt siły ciężkości. Zmniejsza się rozciągnięcie żył oraz stopień filtracji w naczyniach włosowatych. Dzięki więc aktywności układu współczulnego i działaniu „pompy mięśniowej” zmniejsza się ilość krwi nagromadzonej w żyłach i zwiększa się powrót krwi żyłnej do serca.

W dobie rozwoju techniki nawigacyjnej (samoloty odrzutowe, windy, rakiety) ustrój człowieka narażony jest niekiedy na działanie sił spowodowanych przyspieszeniem. Jeśli siły te działają wzdłuż długiej osi ciała w kierunku nóg, mówi się o dodatnim G, a jeśli w kierunku głowy – o ujemnym G. Gdy siła przyspieszenia przekracza 5 dodatnich G, krew zostaje „odrzucona” w kierunku dolnej części ciała i zmniejsza się istotnie przepływ mózgowy, powodując utratę widzenia i przytomności już po upływie 5 s. Aby zapobiec tym zjawiskom, stosuje się specjalne kombinezony, które obciskają kończyny i brzuch i nie dopuszczają do gromadzenia się krwi w obrębie ich żył. Gdy z kolei na ustrój działa przyspieszenie przekraczające 5 ujemnych G, krew gromadzi się w naczyniach głowy, szyi i górnej części tułowia, wywołując wzrost ciśnienia, wybroczyny spojówkowe i bóle głowy.



Ryc. 4.67 Wpływ zmiany pozycji z leżącej na stojącą bez specjalnego ubioru antygravitacyjnego oraz z jego zastosowaniem.

Ponieważ ustrój lepiej znosi przyspieszenie działające w kierunku przednio-tylnym (nawet do 11 G), astronauta opuszczają Ziemię lub zbliżają się do niej z przetrzezi kosmicznej w pozycji wykluczającej działanie dodatniego i ujemnego G.

Stan nieważkości nie wywiera w zasadzie ujemnego działania na układ krążenia, z wyjątkiem skłonności do niedociśnienia tętniczego z powodu pewnego upośledzenia (wynikającego z nieczynności) odruchów sercowo-naczyniowych i somatycznych, które zapewniają zmiany wyrównawcze w układzie krążenia przy zmianach pozycji. Podczas długotrwałych lotów orbitalnych obserwowano silną bradykardię, odwapnienie kości, wzmożoną diurezę i zmniejszenie liczby erytrocytów.

"This page intentionally left blank"

5

FIZJOLOGIA ODDYCHANIA

Piotr Gutkowski, Stanisław J. Konturek

5.1

WSTĘP

Oddychanie jest nieodzowną funkcją życiową, służącą do utrzymania wymiany gazowej między komórkami a otaczającym je środowiskiem. Stały pobór tlenu jest niezbędny do życia komórek i wytwarzania energii, która pochodzi z reakcji utleniania substancji odżywczych, a jej końcowy produkt gazowy – dwutlenek węgla – musi być stale usuwany z komórek.

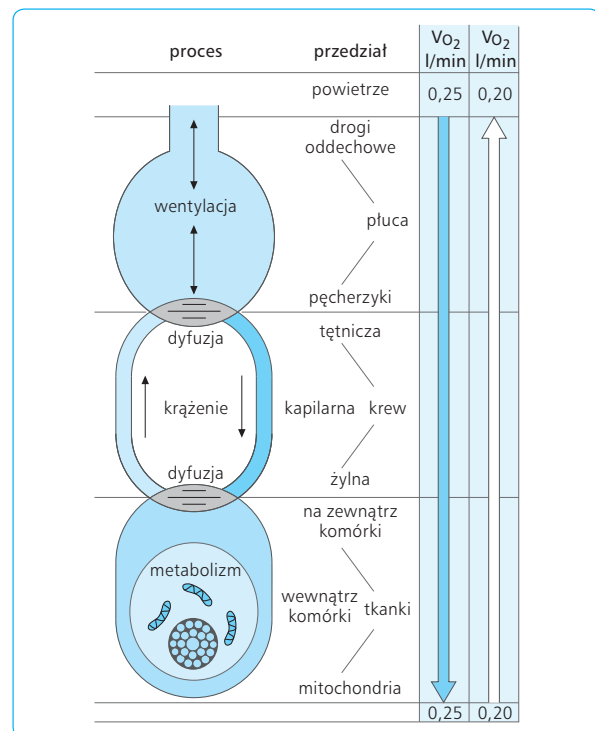
W toku rozwoju filogenetycznego bezpośrednią wymianę O_2 i CO_2 pomiędzy komórkami a otaczającym je środowiskiem wodnym zastąpiły narządy oddechowe: u ryb w postaci skrzelii (cienkościennych, przekrwionych struktur błoniastych, pozwalających na wymianę O_2 i CO_2 pomiędzy krwią a otaczającą wodą), a u płazów i wyższych gatunków, w tym i u człowieka, w formie płuc (w których wymiana gazowa odbywa się poprzez błonę pęcherzykowo-kapilarną). Odzwierciedleniem filogenetycznego rozwoju narządu oddechowego jest jego rozwój ontogenetyczny. W zarodku zagnieżdżonym w trofoblastie zachodzi bezpośrednia wymiana z gazami przepływającej krwi. Następnym krokiem jest wymiana gazowa za pośrednictwem łożyska, którą ostatecznie u noworodka zastępuje wymiana w płucach. Pierwszy oddech uruchamia wieloetapową wymianę gazową, obejmującą płuca, krew i tkanki oraz zapewniającą transport O_2 i CO_2 zgodnie z gradientami ich prężności. Transport O_2 następuje z otaczającego powietrza, w którym prężność (P_{O_2}) jest wysoka, do samych komórek, o stosunkowo niewielkiej prężności O_2 . Transport CO_2 odbywa się z komórek (duża wartość P_{CO_2}) do powietrza atmosferycznego (niskie P_{CO_2}) (ryc. 5.1). Ukształtowany układ oddechowy składa się z dróg oddechowych, płuc i pęcherzyków płucnych – miejsca wymiany gazowej z krwią – oraz z klatki piersiowej, umożliwiającej zmiany objętości płuc i ruchu powietrza pomiędzy otaczającą atmosferą a pęcherzykami, czyli wentylację.

Dzięki możliwości magazynowania składników energetycznych organizm człowieka może przeżyć wie-

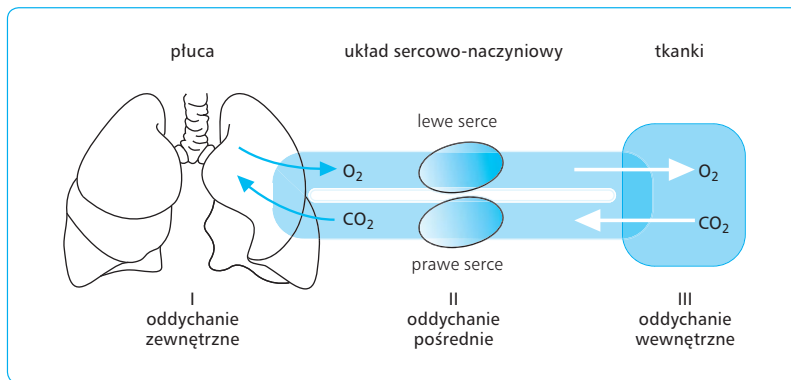
le tygodni lub nawet miesięcy bez dostawy tych składników – do 1 tyg. bez wody, ale tylko kilka minut bez dostawy O_2 i usuwania z organizmu CO_2 . Znikomość rezerw O_2 w organizmie powoduje, że sprawne funkcjonowanie jest możliwe tylko przy ciągłej dostawie tego gazu, co z kolei wymaga ścisłego współdziałania układu oddechowego (pompy oddechowej) z pompą sercowo-naczyniową.

Wymiana O_2 i CO_2 pomiędzy płucami a tkankami odbywa się zgodnie ze spadającym gradientem prężności tych gazów, kolejno: z atmosfery dzięki wentylacji do płuc, stąd dzięki dyfuzji przez błonę pęcherzykowo-kapilarną do krwi, dalej przez transport z krwią do tkanek i znów drogą dyfuzji, poprzez błonę kapilar, do komórek zużywających O_2 i oddających CO_2 do krążenia. Wymiana gazów w obrębie płuc to oddychanie zewnętrzne (I), transport gazów we krwi to oddychanie pośrednie (II), a zużywanie O_2 i wytwarzanie CO_2 w komórkach to oddychanie wewnętrzne (III) (ryc. 5.2).

Nieprzerwany dopływ tlenu do komórek i stałe usuwanie z nich CO_2 stanowią niezbędny warunek życia. Gdy ten proces ustaje, a prężność O_2 (P_{O_2}) w komórkach spadnie poniżej 1 mm Hg, aktywność komórek staje się bardziej zależna od rozkładu glikogenu (glikogenoliza) i beztlenowej przemiany glukozy (glikoliza) jako źródła energii zgromadzonej w postaci adenozynotrójfosforanu (ATP), co jednocześnie prowadzi do



Ryc. 5.1 Transport gazów oddechowych O_2 i CO_2 między powietrzem i tkankami.



Ryc. 5.2 Oddychanie zewnętrzne (I), pośrednie poprzez układ krążenia (II) i wewnętrzne, czyli komórkowe (III).

gromadzenia nietlonych kwasów (np. mlekowego), gwałtownego zaniku zawartości glikogenu i zakwaszenia komórek. Powoduje to początkowo zaburzenia czynności komórek, a następnie nieodwracalne ich uszkodzenia.

Mózg i serce należą do narządów szczególnie wrażliwych na niedobór tlenu. Przerwanie dopływu krwi do mózgu na okres zaledwie 5–10 s prowadzi do ustania prawidłowej jego czynności i do utraty przytomności, a po dalszych 3–5 min zachodzą w mózgu zmiany nieodwracalne. Po zamknięciu naczyń wieńcowych serce może się kurczyć jeszcze przez ok. 5 min, a po upływie dalszych 5 min zachodzą nieodwracalne zmiany.

Ze względu na tak podstawowe znaczenie tlenu dla funkcji życiowych rozwinęła się w toku ewolucji nerwowa i chemiczna regulacja oddychania, dostosowująca ten proces do potrzeb metabolicznych ustroju. Szczególnie ścisła synchronizacja zachodzi pomiędzy czynnością układu oddechowego i układu krążenia. Układ krążenia stanowi pompę tłoczącą krew z prawej komory serca do łożyska kapilar płucnych – miejsca wymiany z gazem w pęcherzykach – i dalej do tkanek, gdzie zachodzi wymiana gazowa z komórkami. Układ oddechowy pełni rolę pompy ssąco-tłoczącej, dzięki której w czasie wdechu powietrze z zewnątrz zostaje wciągnięte do pęcherzyków, a w czasie wydechu usunięte na zewnątrz, co umożliwi wymianę gazową z napływającą do płuc krwią. Współdziałanie oddechowo-krążeniowe polega z jednej strony na interakcji czysto mechanicznej, czyli na wpływie zmian ciśnienia w klatce piersiowej w cyklu oddechowym na pompę sercowo-naczyniową, a z drugiej – na interakcji nerwowej między neuronami ośrodków regulujących funkcje oddechowe i krążeniowe. Dzięki interakcji mechanicznej oddychanie usprawnia powrót krwi żyłnej do serca, wywołując wahania ciśnienia tętniczego i częstości skurczów serca, jakie zachodzą w cyklu oddechowym. Dzięki interakcji nerwowej pobudzenie przez hipoksję obwodowych chemoreceptorów tętniczych w kłębkach szyjnych i aortalnych nie tylko stymuluje oddychanie, ale także wpływa na czynności serca i naczyń obwodowych, warunkując przyspieszenie akcji serca i wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Z kolei stymulacja barore-

ceptorów obwodowych na skutek wzrostu ciśnienia tętniczego prowadzi do zahamowania aktywności oddechowej i sercowo-naczyniowej. Ścisła synchronizacja obu układów zapewnia homeostazę gazów oddechowych. P_{O_2} i P_{CO_2} we krwi tętniczej są utrzymywane na stałym poziomie, który wynosi 95 mm Hg dla O_2 i 40 mm Hg dla CO_2 .

Wymiana gazowa w płucach warunkuje proces arterIALIZACJI mieszanej krwi żyłnej, napływającej do płuc z prawego serca. Zachodzi ona w następujących etapach: (1) wentylacja płuc, czyli wymiana i odświeżanie składu gazu pęcherzykowego; (2) dyfuzja gazów oddechowych przez błonę pęcherzykowo-kapilarną płuc; (3) przepływ krwi (\dot{Q}) przez płuca – perfuzja zapewniająca ukrwienie kapilar pęcherzykowych.

Oprócz swej podstawowej funkcji płuca pełnią również role pozaoddechowe, do których należą: (1) biosynteza prostacykliny (PGI_2) oraz inaktywacja prostaglandyn (PG), leukotrienów (LT) i tromboksanów (TX); (2) udział w syntezie fosfolipidów (np. surfaktantu), białek (np. kolagenu i elastyny), węglowodanów (np. śluzowielocukrowców) oraz antyproteaz, chroniących włókna sprężyste i kolagenowe podścieliska płuc przed trawieniem; (3) inaktywacja krążących we krwi czynników naczynioruchowych, takich jak aminy biogenne (bradykinina, serotonina, acetylocholina, noradrenalina, adrenalina, histamina) i wazopresyna; (4) zamiana angiotensyny I w angiotensynę II; (5) łożysko naczyń włosowatych płuc stanowi filtr dla skrzepów włóknika, kompleksów krwinkowych oraz komórek nowotworowych znajdujących się we krwi dopływającej do płuc; (6) płuca są zbiornikiem krwi żyłnej, zawierającym ok. 12% (10–20%) całkowitej objętości krwi; (7) uczestniczenie w mechanizmach obronnych – płuca narażone są na działanie różnych antygenów, bakterii i ciał obcych dostających się tu z otaczającej atmosfery i inaktywowanych miejscowo przez swoiste czynniki obronne; (8) udział w utrzymaniu równowagi kwasowo-zasadowej i stałości pH płynów ustrojowych; (9) udział w termoregulacji.

5.2

ANATOMIA CZYNNOŚCIOWA UKŁADU ODDECHOWEGO

Układ oddechowy obejmuje płuca, drogi oddechowe, część układu nerwowego regulującą oddychanie poprzez nerwy eferentne (somatyczne – do mięśni oddechowych – i autonomiczne – do mięśniówki oskrzeli) oraz aferentne (czuciowe – wspomagające odruchowo oddychanie) oraz klatkę piersiową z mięśniami oddechowymi (szczególnie przeponą), odpowiedzialnymi za zmiany objętości płuc w cyklu oddechowym i wywoływanie różnic ciśnień pomiędzy powietrzem atmosferycznym a zawartym w pęcherzykach płucnych. Przez płuca przepływa ustawicznie krew, która stanowi ok. 50% ich masy *in vivo*; pozostałe 50% to miąższ płucny, w którym znajdują się powietrze wypełniające pęcherzyki (90%) i drogi oddechowe (10%).

Układ oddechowy rozwija się w 4–5 tyg. życia płodowego jako wyrostek brzusznej ścianki przedniego odcinka pierwotnego przewodu pokarmowego (*foregut*). Z niego stopniowo powstają zawiązki oskrzeli, dzielące się na kolejne generacje, i jednocześnie pojawia się krążenie płucne. Następnie powstają elementy płacika (gronka) oddechowego, z których formują się oskrzeliki oddechowe. Po 28 tyg. powstają kolejne trzy generacje przewodów pęcherzykowych oraz zawiązki pęcherzyków z pneumocytami typu I i II. W chwili urodzenia płuca nie są jeszcze w pełni dojrzałe. Dalsze kształtowanie oskrzelików i pęcherzyków trwa jeszcze przez około 2 miesiące. Powstaje coraz więcej pęcherzyków, nie tylko w przewodach pęcherzykowych, ale także w oskrzelikach oddechowych, które razem stanowią główną strefę wymiany gazowej.

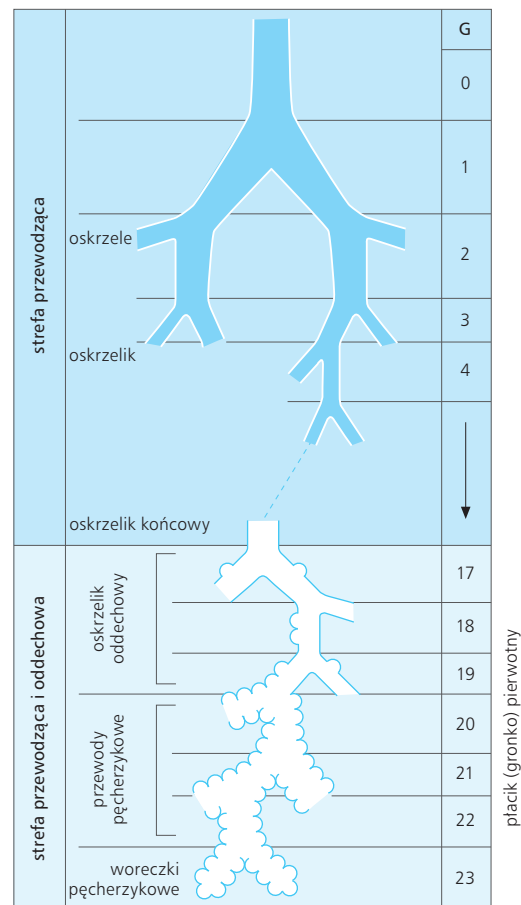
Górny odcinek dróg oddechowych obejmuje jamę nosową z zatokami obocznymi, jamę ustną, gardło i krtań. Począwszy od chrząstki pierścieniowatej krtań rozpoczyna się dolny odcinek dróg oddechowych, w skład którego wchodzi tchawica i oskrzela, dzielące się dychotomicznie na kolejne generacje coraz drobniejszych odgałęzień oskrzelowych (razem 23 generacje) (ryc. 5.3).

5.2.1

STREFY UKŁADU ODDECHOWEGO

W układzie oddechowym wyróżnia się trzy strefy: (1) strefę przewodzącą, złożoną z drzewa oskrzelowego, łącznie z oskrzelikami końcowymi (generacje 1–16), a więc z dróg oddechowych niezawierających w swoich ścianach pęcherzyków; (2) strefę przejściową, od 17 do

19 generacji oskrzeli, wyścieloną płaskim nabłonkiem, zarówno pęcherzykowym, jak i niepęcherzykowym; (3) strefę oddechową, złożoną z przewodów pęcherzykowych (generacje 20–22) i z pęcherzyków płucnych (23 generacja) (zob. ryc. 5.3). Strefa przewodząca ma osobne ukrwienie odżywcze, należące do krążenia oskrzelowego, które rozpoczyna się w aorcie zstępującej i odprowadza krew przez żyły oskrzelowe, układ *vena azygos* oraz żyły płucne do lewego przedsionka (krew z innych narządów dostaje się do przedsionka prawego). Strefę oddechową zaopatruje oddzielne krążenie czynnościowe, pochodzące z tętnic płucnych, które zawierają krew mieszaną, podlegającą w płucach arteriaлизации. Wymiana gazowa zachodzi w dwóch ostatnich strefach zaopatrywanych przez oskrzeliki końcowe, które stanowią trzy generacje (od 17 do 19). W ścianach tych oskrzelików znajdują się elementy błony śluzowej i nabłonek z brzeżkiem migawkowym, a także uwypuklenia nabłonka płaskiego, odpowiadające pęcherzykom płucnym. Obszar płuca zaopatrywany przez oskrzelik oddechowy 1 rzędu, stanowiący zarazem 17 generację, nosi nazwę płacika górnego lub gronka płuc-



Ryc. 5.3 Tchawica i podział dróg oddechowych na kolejne generacje oskrzeli i oskrzelików.

negu (*acinus*). Ma kształt piramidy skierowanej podstawą do powierzchni płuca i jest uważany za jednostkę czynnościową płuc. W obrębie płacika oskrzeliki oddechowe (19 generacja) dzielą się dychotomicznie na trzy generacje przewodów pęcherzykowych, kończących się ślepo woreczkami pęcherzykowymi, o ścianach utworzonych wyłącznie z pęcherzyków oddechowych. Oskrzeli oddechowy zaopatrujący gronko płucne zawiera w swych ściankach pęcherzyki, które pokrywają w ostatniej, 19 generacji ok. 90% ich powierzchni. Kolejne trzy generacje (20–22) to przewody pęcherzykowe, z których tworzą się woreczki pęcherzykowe i pęcherzyki (23 generacja). Przy wypełnianiu płuc powietrzem w fazie wdechu ok. 90% wzrostu objętości gronka przypada na gaz pęcherzykowy, a 10% na krew. Oskrzeliki końcowe są zaopatrywane w krew jeszcze z krążenia oskrzelowego, ale już oskrzeliki oddechowe (17–19 generacja) i ich dalsze rozgałęzienia otrzymują krew z krążenia płucnego.

Liczba płacików pierwotnych w obu płucach wynosi ok. 150 000, a ponieważ każdy z nich zawiera ok. 2000 pęcherzyków oddechowych, liczba pęcherzyków w płucach wynosi ok. 300 mln. Tworzą one powierzchnię 40–80 m², przeciętnie 70 m². Taka jest powierzchnia wymiany gazowej w płucach.

Płuca podlegają procesom inwolucyjnym, rozpoczynającym się już po 30 r.ż. Z biegiem lat zwiększa się przeciętna odległość międzypęcherzykowa i zmniejsza powierzchnia pęcherzyków płucnych, o ok. 3 m² z każdą dekadą. Proces inwolucyjny prowadzi stopniowo do zmiany geometrii płuc – zmniejsza się objętość gazu w pęcherzykach płucnych, a wzrasta w drogach oddechowych, co prowadzi do zwiększenia objętości zalegającej płuc.

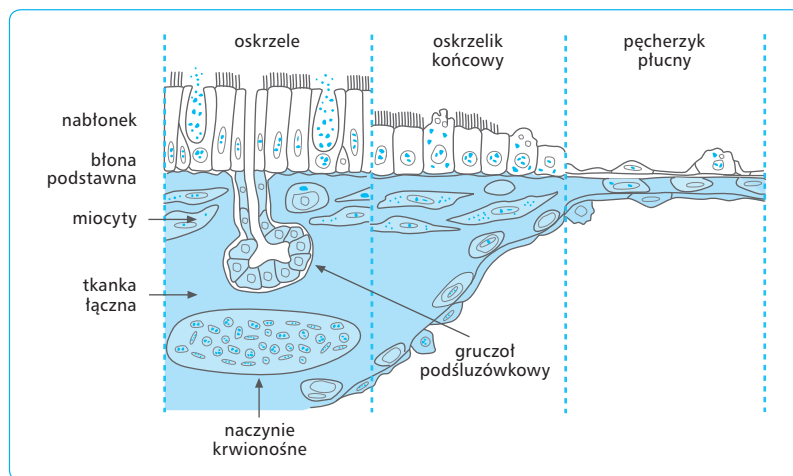
Stosunek objętości powietrza w poszczególnych odcinkach dróg oddechowych do powierzchni przekroju zależy od poziomu drzewa oskrzelowego. I tak, np. tchawica i oskrzela do 14 generacji zawierają łącznie ok. 70 ml powietrza, a powierzchnia łącznego przekroju na poziomie 15 generacji oskrzeli wynosi 14 cm². Strefa przejściowa, złożona z trzech generacji (17–19) oskrzelików oddechowych, zawiera ok. 850 ml powietrza, a na granicy ze strefą oddechową tworzy powierzchnię ok. 280 cm². Strefa oddechowa (2 generacje przewodów pęcherzykowych i jedna generacja pęcherzyków płucnych) zawiera przeciętnie 3000 ml powietrza, tworząc łączną powierzchnię wynoszącą około 70 m². Proporcje te pozwalają ostatecznie na stworzenie stosunkowo dużej powierzchni wymiany przy niewielkiej objętości płuc. Ponadto, w miarę przedostawania się do coraz mniejszych oskrzelików, powietrze wdechowe napotyka coraz mniejszy opór, przesuując się coraz wolniej, zwłaszcza w strefie przejściowej. Cała długość strefy przejściowej i strefy wymiany wynosi zaledwie 5 cm, ale łączna jej objętość przekracza 800 ml. Wobec tego ruch powietrza w cyklu wdech-wydech prawie ustaje, a przesunięcia cząsteczek gazu są raczej wynikiem ruchów dyfuzyjnych niż ruchu masowego, występującego głównie w strefie przewodzącej.

5.2.2

BUDOWA ŚCIANY OSKRZELA

Budowa ściany oskrzela zmienia się wyraźnie na poszczególnych poziomach drzewa oskrzelowego. Tchawica oraz oskrzela płatowe i segmentowe mają ścianę utworzoną z chrząstek (drogi chrząstkowe). W miarę podziałów drzewa oskrzelowego chrząstki zanikają, przyjmując postać nieregularnych płytek, a nabłonek pokrywający śluzówkę staje się płaski.

Prawe oskrzele główne stanowi w pewnym sensie przedłużenie tchawicy, gdyż odchodzi od niej bardziej stromo i jest nieco szersze niż lewe. Dlatego ciała obce dostające się do tchawicy trafiają częściej do oskrzela prawego. Rozgałęzienia drugiej i trzeciej generacji oskrzeli, czyli oskrzela płatowe, zaopatrują płaty płucne, mające odrębne wiązki naczyniowe i znaczną autonomię czynnościową. Czwarta generacja oskrzeli, czyli oskrzela segmentowe, zaopatrują segmenty płuca, które również mają pewną autonomię i które udaje się wypreparować i usunąć chirurgicznie (*segmentectomia*). W oskrzelikach o średnicy mniejszej niż 1 mm zanika chrząstka (oskrzeliki błoniaste), a pojawia się nabłonek sześcienny, pozbawiony komórek migawkowych i gruczołów podśluzowych (oskrzelowych). Równocześnie zwiększa się liczba miocytów. Na poziomie oskrzelików oddechowych komórki nabłonkowe są jeszcze bardziej spłaszczone i w pewnych punktach uwypuklają się w postaci pęcherzyka, a wiązki miocytów rozciągają się do samych pęcherzyków (ryc. 5.4). Funkcją dróg chrząstkowych jest zapewnienie drożności dróg oddechowych, zatrzymanie cząstek stałych zawartych w powietrzu wdechowym, jego ocieplenie i nawilżenie. Błoniaste drogi oddechowe stanowią przedłużenie oskrzeli chrząstkowych i służą do pasażu powietrza ocieplonego i nawilżonego do pęcherzyków. Nie biorą one jeszcze udziału w wymianie oddechowej, ale pokrywa je nabłonek z komórkami śluzowymi (wytwarzającymi śluz); wystające komórki „jasne” (bez migawek) mają własności fagocytarne, pochłaniają obce substancje i toksyny. Wokół tych oskrzeli znajduje się silnie rozwinięta błona mięśniowa, która występuje na poziomie wszystkich generacji drzewa oskrzelowego, a szczególnie w obrębie oskrzeli błoniastych, oskrzelików końcowych i oddechowych. Dzięki elementowi mięśniowemu, tworzącemu wyraźną błonę, zwaną błoną Reissensa, ściany oskrzeli podlegają naprzemiennym skurczom i rozkurczom, co warunkuje widoczną w czasie bronchoskopii „grę oskrzelową”. Gra ta jest wynikiem skurczów miocytów ściany oskrzeli i oskrzelików, jakie zachodzą pod wpływem czynników natury nerwowej, hormonalnej i humoralnej. U człowieka najważniejszą rolę pełnią nerwy błędne unerwiające drogi oddechowe i uwalniające na zakończeniach neuromediator, głównie acetylocholinę, która powoduje (poprzez receptory cholinergiczne typu M₃) skurcze toniczne miocytów oskrzeli i oskrzelików oraz wzrost wydzielania oskrzelowego.



Ryc. 5.4 Budowa komórkowa dróg oddechowych w zakresie oskrzeli, oskrzelików i pęcherzyków płucnych (wg Burriego i Weibela).

5.2.3

SKURCZ OSKRZELI I JEGO KONTROLA

Wzrost aktywności nerwów błędnych, który występuje przy wydechu, warunkuje skurcz oskrzeli. Spadek tego napięcia w czasie wdechu powoduje rozkurcz oskrzeli i spadek ich oporu dla przepływającego powietrza. Pobudzenie nerwów błędnych może także być wynikiem odruchowego podrażnienia oskrzeli przez powietrze wdychane zanieczyszczone np. SO_2 lub dymem tytoniowym. Substancje te drażnią zakończenia czuciowe (receptory) dośrodkowych włókien nerwów błędnych w błonie śluzowej i wywołują odruch wagowagalny, prowadzący do skurczu oskrzeli. Natomiast pobudzenie włókien współczulnych prowadzi do rozkurczu oskrzeli i zahamowania wydzielania śluzu oskrzelowego – dzieje się tak poprzez aktywację receptorów adrenergicznych β_2 w wyniku działania neuromediatorów, takich jak noradrenalina lub adrenalina. Zakończenia włókien autonomicznych w płucach uwalniają także w oskrzelach różne neuromediatory peptydowe, odpowiedzialne za oddziaływanie nieadrenergiczne i niecholinergiczne (NANC, *nonadrenergic noncholinergic*), czyli utrzymujące się po blokadzie receptorów cholinergicznym M_3 i adrenergicznych β_2 . Zalicza się do nich substancję P i inne kininy (peptyd histydylo-metioninowy, PHM i peptyd histydylo-izoleucynowy, PHI), a także naczynioruchowy peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*) i peptyd pochodzący od genu kalcytoninowego (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) – działające obkurczająco lub rozkurczająco na oskrzela. Wpływ obkurczający na oskrzela ma także histamina, uwalniana z komórek tucznych w błonie śluzowej oskrzeli i działająca parakrynnie na receptory histaminowe H_1 miocytów (wywołuje ich skurcz). Podobne oddziaływanie mają prostaglandyny F, leukotrieny C_4 i D_4 , tromboksany A_2 i czynnik aktywujący płytki krwi (PAF, *platelet activating factor*), uwalniane przez granulocyty obojętno- i kwa-

sochłonne, migrujące do oskrzeli. Natomiast działanie rozkurczowe wywiera pobudzenie układu współczulnego, a także adrenalina i noradrenalina, działające głównie poprzez receptory β_2 -adrenergiczne i wzrost stężenia cyklicznego adenozyńmonofosforanu (cAMP) w miocytach. Wpływ rozkurczowy ma też tlenek azotu (NO), wytwarzany z udziałem syntetazy NO (NOS, *nitric oxide synthetase*) w zakończeniach nerwowych i nabłonku śluzówki. Działa on rozkurczowo na miocyty oskrzeli za pośrednictwem cyklicznego guanozyńmonofosforanu (cGMP). Chorzy na astmę oskrzelową wykazują nadreaktywność mięśniówki oskrzeli w stosunku do czynników obkurczających, takich jak histamina i leukotrieny, a także wobec pobudzenia nerwów błędnych. Ograniczenie skurczów można uzyskać blokując receptory muskarynowe M_3 (np. atropina), pobudzając receptory adrenergiczne β_2 (np. izoproterenolem) lub hamując działanie histaminy środkami blokującymi receptory H_1 (np. mepiramina).

Błona śluzowa tchawicy i oskrzeli, do oskrzelików końcowych włącznie, ma ok. 70 μm grubości i zawiera liczne komórki z brzeżkiem migawkowym oraz komórki kubkowe (śluzowe). Pokrywa ją warstwa śluzu, stale wytwarzanego przez te komórki i gruczoły surowiczo-śluzowe. Śluz jest transportowany przez nabłonek rzęskowy, poruszający się z fazą szybką w kierunku tchawicy. W ten sposób zostają usunięte różne zanieczyszczenia zawarte w śluzie. Cały ten złożony aparat nosi nazwę aparatu śluzowo-migawkowego błony śluzowej. Jest on bardzo wrażliwy na wpływy zewnętrzne i farmakologiczne. Obce cząsteczki o średnicy 10 μm oraz większe zatrzymują się na błonie śluzowej nosa i gardła, a mniejsze, o średnicy 2–10 μm , sedymentują w dalszych częściach drzewa oskrzelowego – stąd, wraz ze śluzem, mogą być dzięki ruchom migawek (o częstotliwości 1000–1500 cykli/min) usunięte na zewnątrz. Transport ten ulega upośledzeniu pod wpływem wysokiej prężności O_2 , CO_2 , SO_2 , dymu tytoniowego oraz pod wpływem antycholinergicznym (np. atropiny). Jego skuteczność poprawia się z kolei po stymulacji β_2 -ad-

renergicznej i stymulacji układu współczulnego. Upośledzenie funkcji migawek wraz z przerostem komórek śluzowych, obrzękiem błony śluzowej i nadmiernym wytwarzaniem śluzu prowadzi do utrudnienia oddychania z powodu wzrostu oporu w drogach oddechowych.

5.2.4

BUDOWA PĘCHERZYKÓW I SIŁY RETRAKCYJNYCH

Płuca wyjęte z klatki piersiowej zapadają się w wyniku działania sił retrakcyjnych w zrębie łącznotkankowym, złożonym z włókien sprężystych i kolagenowych (które tworzą przegrody między pęcherzykami, płacikami i segmentami płuc), oraz w samych pęcherzykach płucnych. Elementy tkanki łącznej i mięśniowej nadają tkance płucnej zdolność do kurczenia się, czyli retrakcji. Płuca z łatwością dają się rozciągnąć – albo przez wtłaczanie powietrza do drzewa oskrzelowego, albo przez wytworzenie subatmosferycznego ciśnienia na zewnątrz płuc, czyli w jamach opłucnowych. Ten ostatni mechanizm działa w warunkach fizjologicznych i zapewnia utrzymywanie płuc w stanie rozciągnięcia, powiększając ich objętość w czasie wdechu.

Ściany oddzielające sąsiednie pęcherzyki płucne zbudowane są z dwóch warstw komórek nabłonkowych, ułożonych na błonach podstawnych, zawierających także elementy łącznotkankowe, naczyniowe i nerwowe. Pęcherzyki płucne wyściela warstwa nabłonka, złożona z trzech typów komórek. Około 90% to płaskie komórki zwane pneumocytami typu I, ze znikomą ilością cytoplazmy i skąpą liczbą organelli. Pneumocyty typu II są małe, sześciennie, wysterczają do światła pęcherzyków i zawierają więcej cytoplazmy oraz liczne organelle komórkowe. Pokrywają one zaledwie 10% powierzchni pęcherzykowej, ale obejmują 60% populacji komórek pęcherzykowych. Liczne struktury błoniaste i organelle, zwłaszcza rozwinięty aparat Golgiego, wskazują na zdolności wydzielnicze tych komórek. W ich cytoplazmie występują ciała blaszkowate, zawierające materiał fosfolipidowy, który po połączeniu z białkiem w aparacie Golgiego jest uwalniany do światła pęcherzyka, tworząc czynnik powierzchniowy pęcherzyków (surfaktant). Jest on złożony z dipalmitynolecytyny i białka nośnego, apoproteiny. Pneumocyty typu II mogą przekształcać się w pneumocyty typu I i stanowią dla nich populację rezerwową. Niektóre komórki pęcherzykowe są zaopatrzone w brzeżek migawkowy i zawierają w cytoplazmie dużo ziaren glikogenu. Rola tych komórek nie jest bliżej znana.

W przegrodach międzypęcherzykowych znajdują się liczne komórki o charakterze makrofagów. Jedne z nich działają jako makrofagi śródmiąższowe i odgrywają

ważną rolę jako element obrony płuc. Inne to makrofagi wędrujące przez nabłonek do światła pęcherzyków jako makrofagi pęcherzykowe – stanowią one ruchome komórki żerne, które oczyszczają pęcherzyki z bakterii oraz usuwają nadmiar surfaktantu. Makrofagi, określane jako komórki pyłochłonne, albo zostają wydalone z wydzieliną do drzewa oskrzelowego, a stąd z płwociną na zewnątrz, albo wędrują z powrotem do podścieliska pęcherzyków i do najbliższych węzłów chłonnych, transportując do nich wchłonięty materiał. Mają one zdolność unieruchamiania i niszczenia bakterii. Zdolność ta zmniejsza się po spożyciu alkoholu, w stanach hipoksji, u osób palących tytoń, w czasie głodu czy stosowania glikokortykoidów oraz w niedodmie płuc. W tych okolicznościach łatwo może się rozwinąć zapalenie płuc, kiedy do wnętrza pęcherzyków przechodzą z kapilar liczne granulocyty, limfocyty i monocyty.

W przegrodach międzypęcherzykowych znajdują się małe otwory zwane porami Kohna. Pory te, o średnicy ok. 100 μm , łączą pęcherzyki tego samego zrazika pierwotnego, a także małe oskrzeliki z sąsiednimi pęcherzykami (pory Lamberta). Pory Kohna umożliwiają oboczną wentylację pęcherzyków płucnych, co odgrywa pewną rolę w niedrożności oskrzelików końcowych czy oddechowych.

5.3

MECHANIKA ODDYCHANIA

5.3.1

RUCHY ODDECHOWE

Wymiana gazowa pomiędzy otaczającą atmosferą a gazem pęcherzykowym, czyli wentylacja płuc, zachodzi dzięki skurczom mięśni oddechowych, które rytmicznie zmieniają objętość klatki piersiowej i płuc. W cyklu oddechowym wyróżnia się fazę wdechu i fazę wydechu. W fazie wdechu następuje powiększenie klatki piersiowej na skutek skurczu mięśni wdechowych; wzrasta także objętość płuc. W fazie wydechu rozciągnięte poprzednio elementy sprężyste klatki piersiowej i płuc wracają biernie do stanu wyjściowego. Zmiana wielkości klatki piersiowej i objętości płuc wywołuje zmiany ciśnień w pęcherzykach płucnych (P_A) w stosunku do ciśnienia atmosferycznego (P_{at}), prowadząc podczas wdechu do ruchu powietrza z otoczenia do płuc (gdyż P_A spada poniżej P_{at}), a przy wydechu do usuwania gazu pęcherzykowego z płuc na zewnątrz (ponieważ P_A przewyższa P_{at}).

Płuca pokryte są blaszką opłucnej płucnej, która przechodzi we wnęce płuca w blaszkę opłucnej ściennej, pokrywającą wewnętrzną powierzchnię klatki piersiowej i przepony. Szczelina pomiędzy tymi blaszkami opłucnej tworzy jamę opłucnową. Znajduje się w niej nieznaczna ilość (ok. 1–2 ml) płynu surowiczego, zawierającego ok. 1,5% białek, elektrolity i komórki (monocyty – 55%, limfocyty – 10% i inne – 35%). W jamie opłucnowej ciśnienie wewnątrzopłucnowe (P_{pl}) jest stale subatmosferyczne (ujemne) w wyniku szybkiego wchłaniania gazów i płynu z jamy opłucnowej do krwi, głównie przez blaszkę opłucnej ściennej. Śladowa obecność płynu w jamie opłucnowej pozwala na wzajemne przesuwanie się blaszek opłucnej, a ujemne ciśnienie – na ścisłe przyleganie płuc do ściany klatki piersiowej. Dzięki działaniu sił kohezji cząsteczek płynu opłucna płucna nie może oddzielić się od opłucnej ściennej, pomimo stale działających w płucach sił retrakcji, skierowanych do wnętrza płuc, i sił sprężystości klatki piersiowej, dążących do rozciągnięcia płuc. Blaszkę opłucnej można oddzielić, wstrzykując powietrze i wywołując odmę opłucnową (*pneumothorax*) lub wprowadzając do jamy opłucnowej płyn (*hydrothorax*). Znika wówczas ujemne ciśnienie wewnątrzopłucnowe, a płuco się zapada.

W spoczynku młody człowiek oddycha z częstością ok. 10–16 razy na minutę, każdorazowo wymieniając pomiędzy otaczającym powietrzem a gazem pęcherzykowym ok. 500 ml powietrza (czyli 5–8 l/min). Powietrze wdychane miesza się najpierw z gazem wypełniającym drogi oddechowe. Następnie dociera do pęcherzyków płucnych, skąd tlen dyfunduje przez błonę pęcherzykowo-kapilarną płuc do krwi kapilar płucnych, a dwutlenek węgla na tej samej zasadzie przechodzi w kierunku przeciwnym, tj. z krwi do gazu pęcherzykowego. W ciągu minuty w spoczynku organizm pobiera w ten sposób ok. 250 ml O_2 i wydalą 200 ml CO_2 .

Wdech oznacza zwiększenie wszystkich wymiarów klatki piersiowej i zmianę kształtu płuc. Wymiar pionowy wzrasta na skutek skurczu i obniżenia przepony, wymiar przednio-tylny – w wyniku przesunięcia górnych sześciu żeber i mostka do przodu i ku górze, wymiar poprzeczny – ze względu na skręt i uniesienie do boku łuków żebrowych i żeber 6–10 (skurcze mięśni międzyżebrowych i przepony przytwierdzonej do dolnych żeber). Tor oddychania polegający głównie na ruchach przepony i powodujący rozwinięcie partii przy podstawnych płuc, nosi nazwę brzuszno lub przeponowego. Przeważa on u mężczyzn, zwłaszcza u pracowników fizycznych, pływaków, wspinaczy i śpiewaków. Natomiast tor górnożebrowy, związany głównie ze skurczami mięśni międzyżebrowych zewnętrznych, zwany jest torem piersiowym. Prowadzi on do bardziej równomiernego rozwinięcia płuc i występuje głównie u kobiet (zwłaszcza w późniejszym okresie ciąży) oraz u osób otyłych.

5.3.2

PRZEPONA

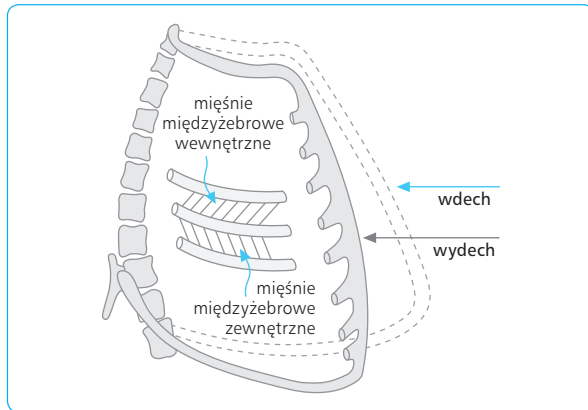
Przepona, płaski mięsień tworzący dwie kopuły wpułkające się do klatki piersiowej i połączone środkiem ścięgnistym (*centrum tendineum*), jest głównym mięśniem oddechowym. Przyczepia się ona do kręgów lędźwiowych i sześciu dolnych żeber oraz do wyrostka mieczykowatego mostka. Skurcz tego mięśnia, zachodzący pod wpływem pobudzenia nerwu przeponowego (*n. phrenicus*), wychodzącego z rdzenia szyjnego (C_3 – C_5), powoduje obniżenie obu kopuł i przesunięcie „ruchem tłoka” środka ścięgnistego ku dołowi. Zwiększa to wymiar górno-dolny i wielkość klatki piersiowej oraz zmienia jej kształt. Kurcząca się przepona unosi także dolne żebra, zwiększając poprzeczny wymiar klatki piersiowej. Zmiana kształtu klatki piersiowej w czasie oddychania zależy od udziału toru piersiowego i brzuszno. Ponadto na położenie przepony wpływa działanie siły ciężkości, podobnie jak zmiana kształtu klatki zależy od położenia ciała. Ruchy przepony mają podstawowe znaczenie w uśpieniu ogólnym, w którym przeważa brzuszny tor oddychania, automatycznie kontrolowany przez ośrodek oddechowy. Zakres ruchów przepony waha się od 1,5 do 10 cm; podczas spokojnego oddychania przepona przesuwa się o ok. 1,5 cm. Ruchy przepony przy mieszanym torze oddychania zapewniają ok. 70% zmiany objętości oddechowej płuc, a ruchy żeber – pozostałe 30%.

Zdolność wentylacyjna płuc po jednostronnym unieruchomieniu przepony (np. w wyniku jednostronnego porażenia nerwu przeponowego) zmniejsza się o 20%. Występują wtedy ruchy paradoksalne odnerwionej przepony, tzn. jej obniżenie podczas wydechu, a uniesienie podczas wdechu. W wyniku obustronnego porażenia przepony dochodzi do znacznego upośledzenia wentylacji płuc. W tych warunkach wentylacja może zachodzić tylko dzięki ruchom żeber. Zostają wówczas uruchomione dodatkowe mięśnie oddechowe. Podobny stan występuje w daleko posuniętej rozedmie płuc (*emphysema pulmonum*), kiedy przepona stale utrzymuje się w niskiej pozycji, a jej skurcz nieznacznie tylko zwiększa objętość klatki piersiowej.

5.3.3

RUCHY ŻEBER I MIĘŚNIE ODDECHOWE

Zmiany wymiaru przednio-tylnego i poprzecznego klatki piersiowej w czasie wdechu zachodzą głównie na skutek ruchu żeber do przodu i boku oraz przesunięcia mostka do przodu, w wyniku skurczu mięśni międzyżebrowych zewnętrznych (ryc. 5.5). Wdechowe prze-



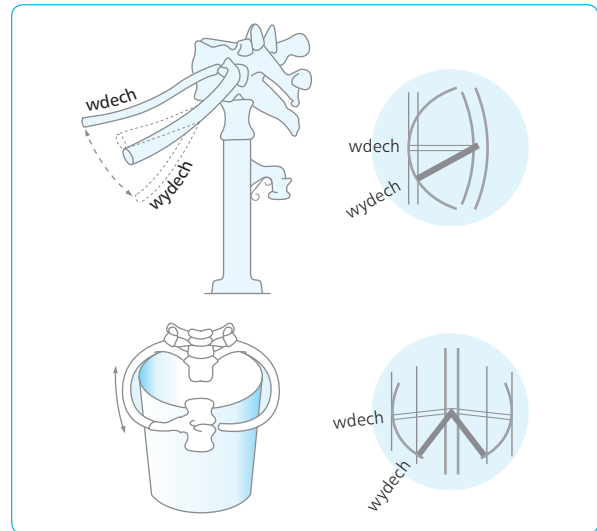
Ryc. 5.5 Skurcz mięśni międzyżebrowych zewnętrznych powoduje wdech, a skurcz mięśni międzyżebrowych wewnętrznych bierze udział w wydechu.

sunięcia I i II żebra zwiększają jedynie wymiar przednio-tylny klatki piersiowej, żeber III–VI – zarówno wymiar przednio-tylny, jak i poprzeczny, a pozostałych (dolnych) żeber (VII–X) – wyłącznie wymiar poprzeczny. Ruchy każdego z żeber odbywają się wokół osi przebiegającej przez stawy główkowo-trzonowy i guzkowo-poprzeczny. Chrząstkowe części górnych żeber łączą się z mostkiem poniżej poziomu ich połączeń z kręgosłupem, co wynika ze skośnego ich przebiegu.

Kierunek ruchu żeber jest zawsze poprzeczny w stosunku do osi obrotu. Zwiększa się też wymiar przednio-tylny klatki piersiowej – w wyniku skurczu mięśni międzyżebrowych zewnętrznych, unerwionych przez 12 par nerwów międzyżebrowych, które biorą początek w rdzeniu piersiowym (Th₁–Th₁₂). Przy głębszym wdechu czynne są także mięśnie pochyłe i mięśnie mostkowo-obończykowo-sutkowe. Ruchy żeber podczas głębokich oddechów można porównać do ruchu ramienia pompy studziennej (ryc. 5.6). W przypadku dolnych żeber kąt zawarty między osiami ich obrotu jest bardziej ostry, a żebra są bardziej wygięte i przebiegają skośnie. Ruch wdechowy wywołany skurczem mięśni międzyżebrowych zewnętrznych powoduje unoszenie na boki wygiętego łuku żebra, co przypomina unoszenie „rączki wiadra” (patrz ryc. 5.6). Warunkuje to zwiększenie wymiaru poprzecznego klatki piersiowej.

Mięśnie oddechowe zapewniają wentylację płuc. W spoczynku jest to wynikiem skurczu przepony, zwiększającego objętość klatki piersiowej, głównie w wymiarze pionowym, i w mniejszym stopniu skurczu mięśni międzyżebrowych, podnoszących dolne żebra.

Dodatkowe zwiększenie objętości klatki piersiowej, np. w czasie wysiłku, zachodzi w wyniku skurczów dodatkowych mięśni oddechowych. Kurczą się wtedy mięśnie działające na klatkę piersiową, takie jak mięsień mostkowo-obończykowo-sutkowy, mięsień piersiowy mniejszy, mięsień najszerszy grzbietu i in. Dodatkowe mięśnie oddechowe są w warunkach spoczynkowych



Ryc. 5.6 Ruchy górnych żeber można porównać do ruchu ramienia pompy studziennej, a ruchy dolnych żeber – do ruchu rączki wiadra.

nieczynne, ale uaktywniają się, gdy objętość wdychanego powietrza (V) przekracza 500 ml. Maksymalny skurcz wszystkich mięśni wdechowych może obniżyć ciśnienie wewnątrz klatki piersiowej nawet do 100 mm Hg poniżej ciśnienia atmosferycznego (w najgłębszym wdechu).

Siła skurczu mięśni wdechowych (F_a) musi pokonać przeciwnie skierowane siły retrakcji płuc i klatki piersiowej (elastancji) (F_e), opory tarcia płuc i ściany klatki piersiowej (F_{fr}), a także bezwładności (inercji) struktur klatki piersiowej i płuc oraz zawartego w nich powietrza (F_i). Wdech jest możliwy tylko wówczas, gdy:

$$F_a > F_e + F_{fr} + F_i$$

Wydech jest w zasadzie zjawiskiem biernym, polegającym na zmniejszeniu wszystkich wymiarów klatki piersiowej w wyniku biernego powrotu odkształconych podczas wdechu struktur sprężystych płuc i klatki piersiowej. Przyczyną jest ustanie aktywności mięśni wdechowych i działanie na klatkę piersiową siły ciężkości. Ma tu także znaczenie biernie zapadanie się rozciągniętego we wdechu zrębu łącznotkankowego płuc i działanie sił napięcia powierzchniowego pęcherzyków. W drugiej (końcowej) fazie wydechu czynne są mięśnie międzyżebrowe wewnętrzne i skośne, przebiegające ku dołowi i tyłowi. Tę drugą fazę wydechu, ze względu na udział tych mięśni, uważać można po części za akt czynny. Nasilone, czynne wydechy obserwuje się zwłaszcza w czasie mówienia, śpiewu lub gry na instrumentach dętych.

Natężony wydech, np. przy zwiększeniu oporu w drzewie oskrzelowym, jest wspomagany przez specjalne mięśnie wydechowe, takie jak mięsień czworoboczny lędźwi, mięsień biodrowo-żebrowy, mięsień

zębaty dolny i mięsień tłoczni brzusznej, mięsień zewnętrzny skośny, mięsień prosty brzucha, mięsień wewnętrzny skośny i mięsień poprzeczny brzucha. Skurcze tych mięśni zmniejszają poprzeczny wymiar klatki piersiowej (na skutek obniżenia dolnych żeber) oraz jej wymiar pionowy (na skutek przesunięcia przepony ku górze w wyniku wzrostu ciśnienia śródbrzusznego). W ten sposób mięśnie tłoczni brzusznej pokonują wdechowe ustawienie klatki piersiowej i, wspomagając siły retrakcji samych płuc, ułatwiają wydech. Przy natężonym skurczu wszystkich mięśni wydechowych ciśnienie wewnątrzopłucnowe w klatce piersiowej może wzrosnąć nawet do 100 mm Hg powyżej atmosferycznego. Towarzyszy temu wzrost ciśnienia w pęcherzykach płucnych. Dodatkowo mięśnie wydechowe, zwłaszcza mięśnie tłoczni brzusznej, czynne są podczas kaszlu, kichania, wymiotów oraz parcia na pęcherz, macicę czy kiszkię stolcową.

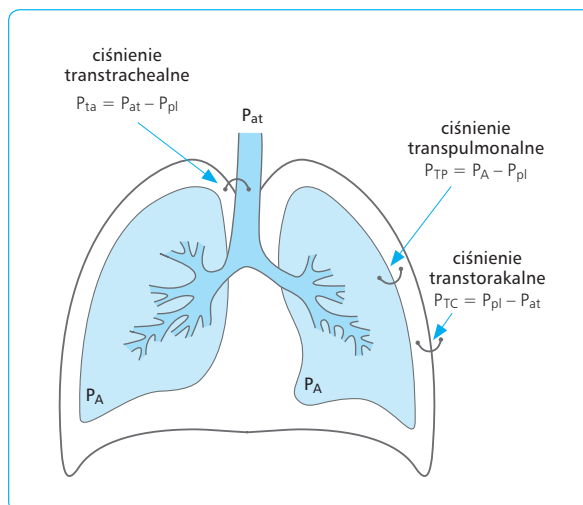
5.3.4

ZMIANY CIŚNIENIA WEWNĄTRZOPŁUCNOWEGO I WEWNĄTRZPĘCHERZYKOWEGO PODCZAS CYKLU ODDECHOWEGO

Zmiany ciśnienia w płucach są wynikiem zachodzących cyklicznie zmian wielkości klatki piersiowej i objętości płuc. Podczas wdechu ściany klatki piersiowej podlegają rozciągnięciu na skutek skurczów mięśni wdechowych, co powoduje zwiększenie ujemnego ciśnienia wewnątrzopłucnowego. Stanowi ono główną siłę rozciągającą płuca. Podczas wydechu płuca wykazują naturalną tendencję do biernego zapadania się (retrakcji), a pod koniec spokojnego wydechu ustala się stan równowagi pomiędzy działającymi odśrodkowo siłami elementów sprężystych klatki piersiowej i napięciem spoczynkowym mięśni wdechowych a przeciwnie skierowanymi siłami retrakcji płuc.

O istnieniu sił retrakcji płuc i równoważącego je ujemnego ciśnienia wewnątrzopłucnowego można się przekonać, wstrzykując powietrze do jamy opłucnowej. Dochodzi wówczas do samoistnego zapadnięcia płuca i rozciągnięcia klatki piersiowej. Dowodzi to, że zrab tkanki płucnej nawet pod koniec wydechu jest rozciągnięty, a siłą odpowiedzialną za to rozciąganie płuc stanowi ciśnienie transpulmonalne (P_{TP}), czyli różnica pomiędzy ciśnieniem w pęcherzykach płucnych (P_A) a ujemnym ciśnieniem w jamie opłucnowej (P_{pl}) (ryc. 5.7).

Płuca płodu cechuje duża retrakcja, a pęcherzyki płucne są zapadnięte. Pokonanie tak dużych sił retrakcji wymaga bardzo dużego ciśnienia transpulmonalnego, które wytwarza pierwszy głęboki wdech noworodka



Ryc. 5.7 Ciśnienie transpulmonalne, transtorakalne i transtrachealne. P_{ta} – ciśnienie transtrachealne, P_{at} – ciśnienie atmosferyczne, P_{pl} – ciśnienie w jamie opłucnowej, P_{TP} – ciśnienie transpulmonalne, P_A – ciśnienie w pęcherzykach płucnych, P_{TC} – ciśnienie transtorakalne.

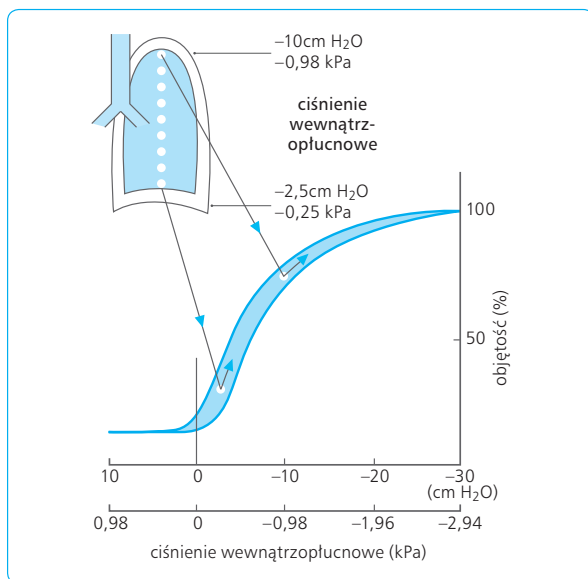
po urodzeniu, kiedy skurcz mięśni wdechowych obniża ciśnienie wewnątrzopłucnowe do ok. -60 mm Hg. Wystarcza to do pokonania sił retrakcji płuc i do ich rozciągnięcia, warunkując ich pierwsze wypełnienie powietrzem. Dalsze oddychanie nie wymaga już tak silnych skurczów mięśni oddechowych.

U noworodka podczas pierwszego wdechu rozmiar klatki piersiowej się powiększa, a i w późniejszym okresie życia rozwój klatki piersiowej postępuje szybciej niż samych płuc. Płuca, na skutek ścisłego przylegania do siebie blaszek opłucnej ściennej i trzewnej, podążają za powiększającą się klatką piersiową. Cienka warstwa płynu zwilżającego obie opłucne umożliwia ich wzajemne ślizganie się oraz, dzięki siłom przyciągania międzycząsteczkowego (kohezja), ściśle przyleganie do siebie. Wzrost klatki piersiowej jest szybszy niż płuc i dlatego powstaje subatmosferyczne ciśnienie w jamie opłucnowej (P_{pl}). Utrzymuje się ono jako ujemne przez całe życie, tak w fazie wdechowej, jak i wydechowej, z wyjątkiem natężonego wydechu, kiedy ciśnienie to staje się dodatnie.

Ciśnienie transpulmonalne (P_{TP}) stale równoważy siły retrakcji płuc i wynosi pod koniec spokojnego wydechu ok. 5 cm H_2O . Zmienia się w czasie cyklu oddechowego i stanowi bezpośredni czynnik rozciągający płuca w fazie wdechowej. Różnica pomiędzy ciśnieniem atmosferycznym (P_{at}) a ciśnieniem wewnątrzopłucnowym (P_{pl}) nosi nazwę ciśnienia transtorakalnego (P_{TC}). Wynosi ono pod koniec spokojnego wydechu ok. 5 cm H_2O . Stanowi siłę skierowaną dośrodkowo, pociągającą ściany klatki piersiowej w kierunku dośrodkowym (zob. ryc. 5.7).

Na wielkość ciśnienia wewnątrzopłucnowego wpływa także siła ciężkości. Ciężar płuc i klatki piersiowej w pozycji pionowej pociąga żebra ku dołowi, zmniejszając tym samym objętość i stopień rozciągania dolnych partii płuc. Dlatego siły retrakcji w dolnych partiach płuc (w pozycji pionowej) są zawsze mniejsze niż w górnych, a ciśnienie wewnątrzopłucnowe jest mniej ujemne u podstawy płuc niż w partiach przyszczytowych. Uśrednioną wartość ciśnienia wewnątrzopłucnowego można uzyskać pośrednio, mierząc ciśnienie w dolnej części przelyku. Gradient ciśnienia wewnątrzopłucnowego pomiędzy szczytową i przypodstawną częścią płuc da się potwierdzić jedynie przez bezpośrednie wprowadzenie zgłębnika do jamy opłucnowej i bezpośredni pomiar ciśnienia (ryc. 5.8).

Wobec ujemnego ciśnienia wewnątrzopłucnowego należałoby oczekiwać, że w jamie opłucnowej może gromadzić się płyn lub gaz. Płyn jednak się tu nie gromadzi ze względu na działanie wypadkowej siły filtracji i reabsorpcji (Starlinga): (1) w kapilarach opłucnej ściennej (należących do krążenia układowego – oskrzelowego); zjawisko to ułatwia filtrację płynu do jamy opłucnowej; (2) w kapilarach opłucnej płucnej (której ukrwienie należy do krążenia płucnego); zjawisko to ułatwia reabsorpcję płynu. Tak więc filtracja płynu do jamy opłucnowej zachodzi pod niewielkim ciśnieniem, zarówno poprzez kapilary opłucnej płucnej, jak i opłucnej ściennej. Natomiast zwrotne wchłanianie płynu następuje głównie przez blaszkę opłucnej ściennej, pod ciśnieniem ok. 9 cm H₂O, w znacznym stopniu poprzez szerokie otworki w naczyniach limfatycznych. Wielkości sił filtracji i reabsorpcji płynu w opłucnej ściennej i płucnej podane są w tab. 5.1.



Ryc. 5.8 W pozycji stojącej ciśnienie w jamie opłucnowej w okolicy szczytów płuc jest niższe niż w dolnej jej części. Podczas wdechu przyrost objętości płuc w dolnych partiach jest większy niż w górnych (wg Westa).

Siły filtracji opłucnej ściennej (cm H₂O):

$$P_c = 27 \text{ cm H}_2\text{O}$$

$$P_{op} = 7 \text{ cm H}_2\text{O}$$

$$P_{pl} = -(-5) \text{ cm H}_2\text{O}$$

Całkowite: **+39 cm H₂O**

Siły reabsorpcji opłucnej ściennej: 30 cm H₂O

Wypadkowa siła filtracji i reabsorpcji w opłucnej ściennej: = +9 cm H₂O

Siły filtracji opłucnej płucnej (cm H₂O):

$$P_c = 8 \text{ cm H}_2\text{O}$$

$$P_{op} = 7 \text{ cm H}_2\text{O}$$

$$P_{pl} = -(-5) \text{ cm H}_2\text{O}$$

Całkowite: **+20 cm H₂O**

Siły reabsorpcji opłucnej płucnej: 30 cm H₂O

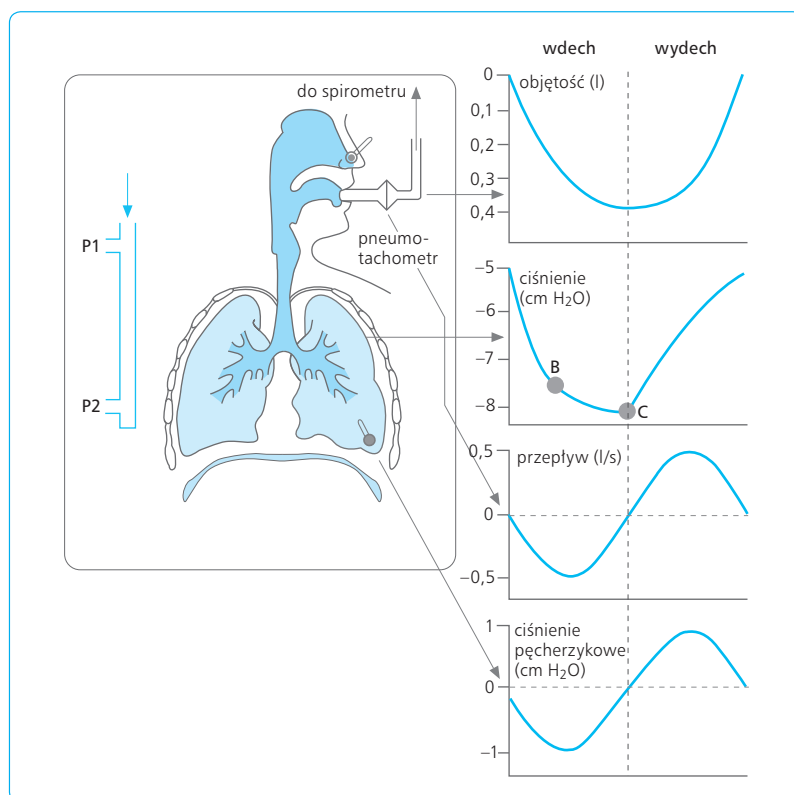
Wypadkowa siła filtracji i reabsorpcji w opłucnej płucnej: +10 cm H₂O

Tabela 5.1 Siły filtracji i reabsorpcji działające w opłucnej ściennej i płucnej. P_c – ciśnienie hydrostatyczne w kapilarach, P_{op} – ciśnienie onkotyczne płynu w jamie opłucnowej, P_{pl} – ciśnienie wewnątrzopłucnowe.

Zmiany ciśnienia wewnątrzopłucnowego i wewnątrzpęcherzykowego podczas cyklu oddechowego ilustruje ryc. 5.9. Po spokojnym wydechu, tuż przed następnym wdechem, mięśnie oddechowe są rozluźnione, a ciśnienie wewnątrzpęcherzykowe równa się ciśnieniu atmosferycznemu. Ciśnienie wewnątrzopłucnowe utrzymuje się wówczas na poziomie ok. 5 cm H₂O poniżej atmosferycznego (-5 cm H₂O). Spokojny wdech powoduje dalszą obniżkę ciśnienia wewnątrzopłucnowego (do -8 cm H₂O na szczycie wdechu), a to wzmacnia ciśnienie transpulmonalne, warunkując rozciąganie płuc i spadek ciśnienia wewnątrz pęcherzyków płucnych (do ok. -1 cm H₂O na szczycie wdechu). Ta różnica ciśnień pomiędzy otaczającą atmosferą a wnętrzem pęcherzyków (zwana ciśnieniem napędowym) warunkuje podczas wdechu napływ powietrza do pęcherzyków.

Spadek ciśnienia gazu pęcherzykowego podczas spokojnego wdechu jest niewielki i wynosi ok. 1 cm H₂O. Przepływ powietrza w drogach oddechowych jest proporcjonalny do ciśnienia napędowego i odwrotnie proporcjonalny do oporu dróg oddechowych. Opór zaś jest wprost proporcjonalny do długości dróg oddechowych i odwrotnie proporcjonalny do czwartej potęgi ich promienia (prawo Poiseuille'a). O oporze dróg oddechowych decyduje niemal wyłącznie ich średnica, ponieważ ich długość jest stała. W warunkach prawidłowych całkowity opór dla przepływu powietrza jest znikomy i zmniejsza się w miarę rozgałęzień drzewa oskrzelowego. W tych warunkach nawet niewielkie ciśnienie napędowe wystarcza do zapewnienia odpowiedniego przepływu powietrza w czasie wdechu i wydechu. Przy różnicy ciśnień wynoszącej 1 cm H₂O objętość powietrza, jaka przy każdym wdechu dostaje się do płuc, a przy każdym wydechu wydostaje się z płuc na zewnątrz, wynosi 400–500 ml. Jest to objętość oddechowa (TV, *tidal volume*).

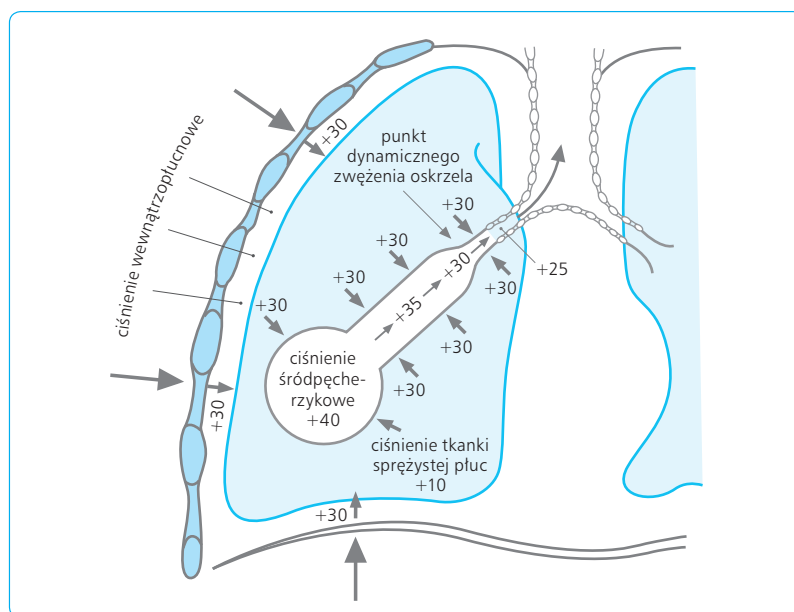
Natężone oddychanie wymaga uruchomienia dodatkowych mięśni oddechowych. Podczas głębokiego



Ryc. 5.9 Objętość oddechowa (l), ciśnienie w jamie opłucnowej i w pęcherzykach płucnych (cm H₂O) oraz przepływ powietrza podczas wdechu i wydechu (l/s).

wdechu ciśnienie wewnątrzopłucnowe spada znacznie poniżej -8 cm H₂O. Natężony wdech wykonany przy zamkniętej głośni (doświadczenie Müllera) może spowodować obniżenie ciśnienia nawet do -100 cm H₂O. Równoległe z ciśnieniem wewnątrzopłucnowym zmniejsza się ciśnienie wewnątrzpęcherzykowe i przy otwartej głośni przesuwają się do płuc odpowiednio większa ilość powietrza. Natomiast podczas natężonego wydechu ciśnienie wewnątrzopłucnowe zbliża się do wartości zerowej, a jeśli wydech jest wykonany przy zamkniętej głośni (próba Valsalvy), ciśnienie wewnątrz-

opłucnowe może wzrosnąć nawet do $+100$ cm H₂O. Jest to jedyny przypadek u zdrowego człowieka, kiedy ciśnienie wewnątrzopłucnowe staje się wyższe od atmosferycznego. Podczas forsownego wydechu wzrasta ciśnienie w pęcherzykach płucnych i następuje gwałtowne wyrzucenie powietrza z płuc na zewnątrz. Podczas natężonego wydechu dochodzi do dynamicznego zwężenia oskrzeli, co warunkuje ograniczenie maksymalnego przepływu powietrza przy określonej objętości płuc (poniżej 80% VC) (ryc. 5.10). Szczególnie łatwo zwężeniu ulegają oskrzeliki w dolnych partiach



Ryc. 5.10 Podczas forsownego wydechu, gdy wzrasta ciśnienie wewnątrzopłucnowe, wysokie ciśnienie powstaje także w pęcherzykach. Stopniowo obniża się ono na odcinku pęcherzyk–jama ustna. Poza punktem równych ciśnień z zewnątrz i wewnątrz drogi oddechowe zostają zamknięte (wg Rhoadesa).

płuc, ponieważ ciśnienie wewnątrzopłucnowe jest tam mniejsze niż w szczytach płuc. W warunkach natężonego wydechu, pomimo dużego ciśnienia napędowego, wypływ powietrza podlega ograniczeniu i osiąga szczytową wartość na początku wydechu.

Zmiany ciśnień w klatce piersiowej w czasie cyklu oddechowego wpływają także na ciśnienie w dużych żyłach, w prawym przedsionku i w prawej komorze, wpływają bowiem na powrót żylny krwi do serca. Podczas głębokiego wdechu, gdy ciśnienie w klatce piersiowej się obniża, duże żyły, prawy przedsionek i prawa komora poddane są zwiększonemu ciśnieniu transtorakalnemu i podlegają rozciągnięciu. Ciśnienie w ich obrębie spada, ułatwiając powrót krwi do serca.

Zagadnienia kliniczne

Prawidłowy opór dla przepływu powietrza w drogach oddechowych jest niewielki i wynosi $0,35 \text{ kPa/l}\cdot\text{s}$. W warunkach choroby, gdy występuje skurcz oskrzeli lub obrzęk zapalny ich błony śluzowej (astma oskrzelowa), a także gdy oskrzela są trwale zwężone w wyniku przewlekłego stanu zapalnego (przewlekła obturacyjna choroba płuc), opór może być wielokrotnie wyższy i pomimo dużego ciśnienia napędowego przepływ powietrza do płuc, a zwłaszcza jego odpływ na zewnątrz podczas wydechu, napotyka duże trudności.

5.3.5

OPORY SPRĘŻYSTE I NIESPRĘŻYSTE PŁUC

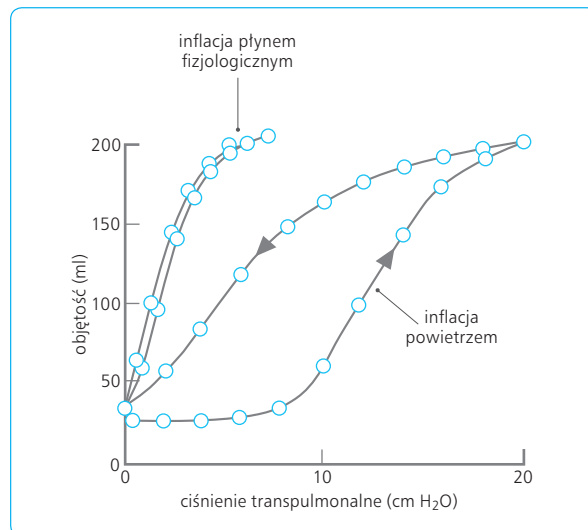
Płuca wykazują stałą tendencję do zapadania się pod wpływem sił retrakcji, do których zalicza się siły napięcia powierzchniowego pęcherzyków i ciśnienie skoku sprężystego zrębu łącznotkankowego.

Napięcie powierzchniowe pęcherzyków płucnych stanowi siłę, która jest pokonywana w czasie każdego wdechu. Można je wyeliminować, wypełniając izolowane płuco płynem (ryc. 5.11), a opór napotykaną wówczas przy rozciąganiu płuca to opór sprężysty samej tkanki płucnej. Przy małej objętości płuc opór sprężysty tkanki płucnej jest niewielki, ale wyraźnie wzrasta w miarę rozciągania płuc.

Z prawa Laplace'a wynika, że w efekcie działania siły napięcia powierzchniowego powstaje w pęcherzyku ciśnienie, które jest tym większe, im mniejszy jest promień pęcherzyka – zgodnie z równaniem:

$$P = \frac{2T}{R}$$

gdzie P – ciśnienie wewnątrzpęcherzykowe (dyn/cm^2), T – napięcie powierzchniowe płynu (dyn/cm), R – promień pęcherzyka płucnego (cm).



Ryc. 5.11 Porównanie krzywych ciśnienie–objętość izolowanych płuc rozdymanych powietrzem lub płynem.

Pęcherzyki płucne są zróżnicowane pod względem wielkości. Spośród ok. 300 mln pęcherzyków w obu płucach większość ma średnicę ok. $300 \mu\text{m}$, ale istnieją także pęcherzyki o mniejszej lub większej średnicy, w zakresie od 100 do $400 \mu\text{m}$. Pęcherzyki płucne komunikują się za pośrednictwem oskrzelików oraz kanałów międzypęcherzykowych typu Kohna i typu Lamberta, czyli oskrzelikowo-pęcherzykowych.

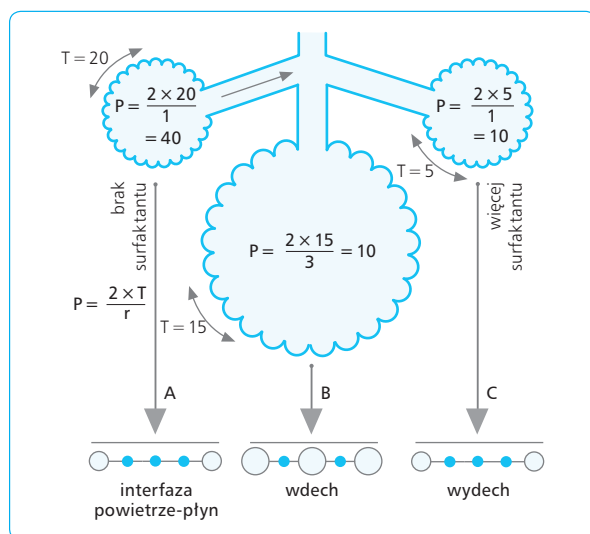
Zgodnie z równaniem Laplace'a należałoby oczekiwać, że siły retrakcji będą wzrastać w miarę zmniejszania się objętości płuc, uniemożliwiając oddychanie z powodu rozwijającej się niedodmy. Taki stan jednak w zdrowym płucu nie zachodzi, gdyż działają tu siły hamujące tendencję płuc do retrakcji i zmniejszenia ich objętości.

Zasadnicze znaczenie zapobiegające zapadaniu się małych pęcherzyków ma czynnik powierzchniowy (surfaktant), tworzący monomolekularną warstwę fosfolipidów (dwupalmitynolecytyny lub dwupalmitynofosfatydylocholiny) na powierzchni warstwy płynu zwilżającego pęcherzyki płucne. Surfaktant, wytwarzany w ciałkach blaszkowatych pneumocytów II, jest wydzielany w wyniku egzocytozy do światła pęcherzyka i tworzy tzw. mielinę tubularną, złożoną z rurkowato ułożonych kompleksów białkowo-fosfolipidowych. Komponenty białkowe (SP, *surfactant protein*) typu: A, B, C i D są białkami złożonymi, głównie glikoproteinami (apoproteinami). Regulują funkcje m.in. pneumocytów II w zakresie zwrotnego wychwytu i degradacji, a następnie resyntezy i recyrkulacji surfaktantu. Fosfolipidy są z tymi białkami połączone i w pęcherzykach tworzą na ich powierzchni warstwę o grubości $5\text{--}6 \mu\text{m}$. Surfaktant jest odtwarzany przez pneumocyty II, a jego okres półtrwania wynosi zaledwie ok. 14 godz. Jego

syntezę pobudzają nerwy autonomiczne i niektóre hormony, takie jak glikokortykoidy nadnerczowe i hormony tarczycy. Nerwy błędne stymulują w pneumocytach II wytwarzanie surfaktantu poprzez acetylocholinę i receptory M, a nerwy współczulne poprzez uwalnianą noradrenalinę i receptory β . Wytwarzanie surfaktantu przez płuco płodu rozpoczyna się pomiędzy 28 a 32 tyg. życia płodowego.

Surfaktant zachowuje się jak typowy detergent, w którym można wyróżnić dwie warstwy: (1) hydrofobową, złożoną z łańcuchów reszt kwasów palmitynowych i zwróconą do fazy gazowej; (2) hydrofilną, złożoną z fosfatydylocholinoi, skierowaną do zwilżającego nabłonek pęcherzyka płynu. Dzięki obecności surfaktantu napięcie powierzchniowe pęcherzyków zmniejsza się 20–30-krotnie i wynosi 2–5 dyn/cm. W związku z obecnością surfaktantu zmniejsza się także siła retrakcji i ciśnienie wewnątrzpęcherzykowe (z 41 do 5 mm Hg). Obniża się też ssące działanie napięcia powierzchniowego (siła ok. 20 mm Hg) na kapilary pęcherzykowe, co zapobiega przesączeniu płynu z tych kapilar do pęcherzyków płucnych. Zwiększa się podatność płuc na rozciąganie i zarazem zmniejsza wysiłek mięśni oddechowych.

Grubość warstwy surfaktantu zmienia się w cyklu oddechowym i zależy odwrotnie proporcjonalnie od średnicy pęcherzyka (ryc. 5.12). Tak więc surfaktant płucny: (1) pozwala na współistnienie pęcherzyków o zróżnicowanej średnicy i zapobiega wytwarzaniu gradientu ciśnień pomiędzy komunikującymi się ze sobą pęcherzykami o różnej wielkości; (2) obniża napięcie powierzchniowe pęcherzyków, przez co ułatwia ich



Ryc. 5.12 Dzięki obecności surfaktantu zmniejsza się napięcie powierzchniowe na granicy interfazy powietrze–płyn (A), a stopień tego zmniejszenia zależy od grubości warstwy surfaktantu, która zmniejsza się przy wdechu (B), a zwiększa przy wydechu (C).

wypełnianie gazem i tym samym zmniejsza wysiłek mięśni oddechowych niezbędny do pokonania oporów sprężystych płuc w czasie wdechu; (3) zmniejsza ssące działanie sił napięcia powierzchniowego na osocze w kapilarach płucnych i zapobiega jego przechodzeniu do światła pęcherzyków płucnych.

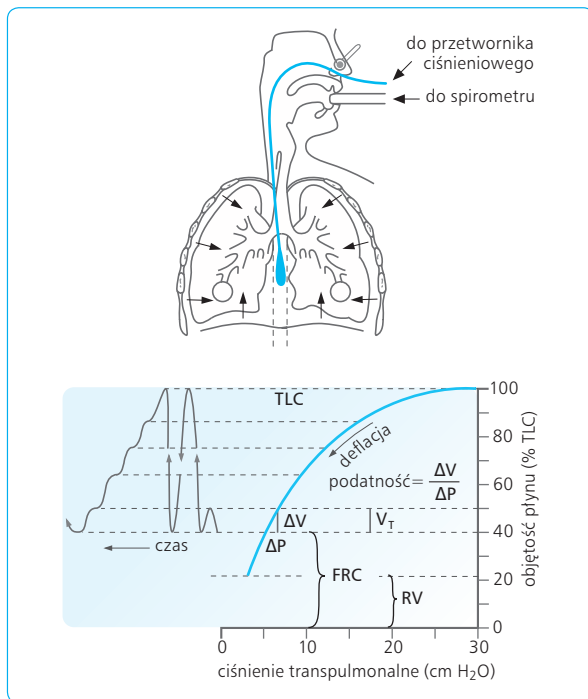
Drugim (obok napięcia powierzchniowego pęcherzyków) komponentem oporu płuc wobec rozciągania jest opór sprężysty zrębu łącznotkankowego płuc, tj. włókien sprężystych i kolagenowych, włókien mięśni gładkich, naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz włókien nerwowych, tworzących razem trójwymiarową sieć rozpiętą w jamie klatki piersiowej i stale rozciąganą przez odśrodkowo działające ciśnienie transpulmonalne. Sieć łącznotkankowo-mięśniowa jest przytwierdzona do oskrzeli i oskrzelików, rozciągając je i utrzymując w stanie drożności. Podczas wdechu, gdy wzrasta ciśnienie transpulmonalne, rozszerzają się nie tylko pęcherzyki, ale także drobne drogi oddechowe, co ułatwia dopływ powietrza do pęcherzyków. W czasie forsownego wydechu, gdy spada ciśnienie transpulmonalne, następuje zwężenie dróg oddechowych i zmniejsza się średnica pęcherzyków; następuje zapadanie się oskrzelików, co powoduje uwięzienie powietrza w pęcherzykach. Ogranicza to objętość powietrza wydychanego w czasie maksymalnego wydechu.

Około 30% oporów sprężystych pochodzi ze zrębu łącznotkankowego płuc, a pozostałe 70% z napięcia powierzchniowego pęcherzyków.

Zależność między objętością płuc a ciśnieniem rozciągającym (transpulmonalnym) jest funkcją typową dla tworów sprężystych, zachowujących się zgodnie z prawem Hooke'a. Można ją określić, mierząc kolejne objętości powietrza wdychanego do płuc (spirometr) i rejestrując, po zatrzymaniu wdechu, odpowiadające im wartości ciśnienia transpulmonalnego. Można także wykonać głęboki wdech do osiągnięcia całkowitej pojemności płuc (TLC, *total lung capacity*) i, wydychając kolejno odmierzane na spirometrze objętości powietrza, mierzyć odpowiadające im ciśnienia transpulmonalne (ryc. 5.13).

Zagadnienia kliniczne

U wcześniaków urodzonych przed 28 tyg. życia płodowego, u których synteza surfaktantu nie jest jeszcze rozwinięta, dochodzi często do niewydolności oddechowej, zwanej zespołem niewydolności oddechowej niemowląt (IRDS, infant respiratory distress syndrome). W takich przypadkach pomocna może być prenatalna terapia glikokortykoidowa, która przyspiesza dojrzewanie pneumocytów II lub podanie surfaktantu egzogenego po urodzeniu. Brak surfaktantu utrudnia rozciąganie płuc w czasie wdechu i upośledza wentylację pęcherzyków płucnych prowadząc do niedotlenienia



Ryc. 5.13 Oznaczenie podatności płuc w czasie wykonywania stopniowego (przerwanego) wydechu z pomiarem objętości wydychanego powietrza (za pomocą spirometru) i ciśnienia wewnątrzprzełykowego (z użyciem balonika połączonego z przetwornikiem), które odpowiada ciśnieniu wewnątrzopłucnowemu. Ciśnienie transpulmonalne to różnica pomiędzy ciśnieniem pęcherzykowym i wewnątrzopłucnowym. TLC (total lung capacity) – całkowita pojemność płuc, ΔV – przyrost objętości, ΔP – wzrost ciśnienia transpulmonalnego, RV (residual volume) – objętość zalegająca, FRC (functional residual capacity) – czynnościowa pojemność zalegająca, V_T – objętość oddechowana.

i retencji dwutlenku węgla. U dorosłych wytwarzanie surfaktantu może ulec upośledzeniu np. w wyniku dłuższego oddychania czystym tlenem, po zadziałaniu gazów bojowych (chlor, fosgen), pod wpływem promieniowania jonizującego oraz w stanach zamknięcia oskrzela, zatoru tętnicy płucnej, czy operacji na otwartym sercu.

5.3.6

PODATNOŚĆ PŁUC I KLATKI PIERSIOWEJ

Do określenia sprężystości lub elastyczności płuc używa się dwóch terminów. Jeden z nich to podatność (*compliance*, C), której miarą jest stosunek przyrostu obję-

tości do odpowiadającego mu wzrostu ciśnienia rozciągającego płuca (transpulmonalnego):

$$C = \Delta V / \Delta P$$

Drugi ze wspomnianych terminów to elastancja (E), będąca odwrotnością podatności:

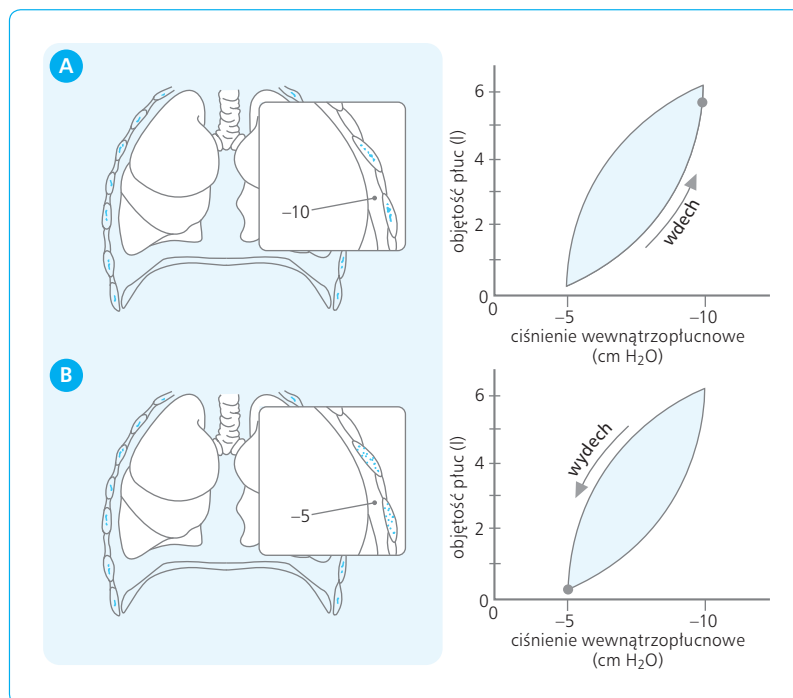
$$E = \Delta P / \Delta V$$

Struktury o wysokiej elastancji (sztywności) wykazują małą podatność na rozciąganie i odwrotnie – obiekty o niskiej elastancji mają dużą podatność i łatwo się dają rozciągać. Podatność płuc wynosi średnio 0,24 l/cm H_2O i waha się w znacznym przedziale od 0,08 do 0,33 l/cm H_2O . Przy niskiej wartości C mała jest podatność na rozciąganie. Mierząc jednocześnie zmiany objętości płuc i ciśnienia wewnątrzprzełykowego (odpowiada ono ciśnieniu wewnątrzopłucnowemu), można oznaczyć podatność płuc.

Wyróżnia się podatność dynamiczną i statyczną. Jednoczesny pomiar objętości płuc i ciśnienia wewnątrzprzełykowego wykonywany podczas cyklu oddechowego pozwala na oznaczenie podatności dynamicznej płuc. W układzie współrzędnych rejestruje się na osi odciętych ujemne ciśnienie wewnątrzopłucnowe (na podstawie pomiaru ciśnienia w dolnej części przełyku), a na osi rzędnych odpowiadające mu kolejne objętości wdychanego lub wydychanego powietrza. Podatność dynamiczną określa się więc mierząc zmiany objętości płuc i odpowiadające im wartości ciśnienia wewnątrzopłucnowego w czasie całego wdechu lub wydechu. Krzywa $\Delta V / \Delta P$ kreśli pętlę dynamicznej podatności płuc (ryc. 5.14).

Podatność statyczną płuc oznacza się mierząc kolejne objętości powietrza wdychanego (mierzone spirometrem) i odpowiadające im wartości ciśnienia wewnątrzopłucnowego po zatrzymaniu wdechu (mierzone jako ciśnienie wewnątrzprzełykowe).

Podatność całkowitą układu oddechowego, tj. łącznie płuc i klatki piersiowej, można oznaczyć tylko przy całkowitym zwiótczeniu mięśni oddechowych, np. podczas znieczulenia ogólnego lub w wyniku odruchu Heringa-Breuera. Klasycznie odruch ten polega na zahamowaniu aktywności mięśni wdechowych w odpowiedzi na rozciągnięcie płuc, a w modyfikacji klinicznej – na zwiótczeniu mięśni wdechowych w odpowiedzi na krótkotrwałe (do 0,5 s) zamknięcie dróg oddechowych. Odruch Heringa-Breuera występuje u noworodków i u niemowląt, a po ukończeniu 1 roku życia stopniowo zanika. Wykorzystywany jest do pomiaru podatności całkowitej układu oddechowego u niemowląt. Mierzy się wtedy stosunek zmiany objętości płuc (ΔV) do ciśnienia pęcherzykowego (P_A), oznaczanego na poziomie ust, tuż po zamknięciu dróg oddechowych. Podatność płuc wylicza się ze stosunku zmian objętości płuc (ΔV) do różnicy ciśnienia wewnątrzprzełykowego i wewnątrzopłucnowego, a podatność klatki piersiowej – ze zmian objętości płuc względem różnicy ciśnienia wewnątrzopłucnowego



Ryc. 5.14 Zmiany objętości płuc i ciśnienia wewnątrzopłucnowego (przełykowego) podczas wdechu (A) i wydechu (B).

i atmosferycznego. Całkowita podatność układu oddechowego wynosi u zdrowego człowieka 0,1 l/cm H₂O. Odwrotność całkowitej podatności równa się sumie odwrotności podatności płuc i podatności klatki piersiowej, zgodnie z równaniem:

$$\frac{1}{\text{podatność całkowita } (C_{rs})} = \frac{1}{\text{podatność płuc } (C_L)} + \frac{1}{\text{podatność klatki piersiowej } (C_{Th})}$$

lub inaczej:

$$E_{rs} = E_L + E_{Th}$$

Jeżeli podatność płuc wynosi 0,2 l/cm H₂O, a podatność całkowita 0,1 l/cm H₂O, to podatność klatki piersiowej również wynosi 0,2 l/cm H₂O.

Zagadnienia kliniczne

Podatność płuc zmniejsza się z wiekiem, przy zmianie pozycji ciała z pionowej na poziomą, podczas płytkiego i szybkiego oddychania, a także u osób nieprzytomnych, w stanie znieczulenia ogólnego oraz przy ograniczeniu ruchów klatki piersiowej. Znaczne zmniejszenie podatności płuc obserwuje się w takich chorobach, jak zwłóknienie płuc, niedodma, obrzęk, nacieki zapalne lub nowotworowe. Stanem chorobowym płuc przebiegającym ze zwiększoną podatnością jest rozedma, która jest skutkiem zaniku elementów sprężystych tkanki łącznej płuc. W takiej sytuacji w czasie wydechu znaczna objętość powietrza zostaje zatrzymana w płucach i zmniejsza się skłonność płuc do retrakcji.

5.3.7

OPÓR DRÓG ODDECHOWYCH

Opór dróg oddechowych (R_{aw}), powstający przy przesuwaniu się przez nie powietrza, jest wprost proporcjonalny do różnicy ciśnień na obu ich końcach (ΔP), a odwrotnie do przepływu powietrza (\dot{V}), zgodnie ze wzorem:

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}}$$

Opór jednostkowy dróg oddechowych wyrażany jest jako stosunek ciśnienia (cm H₂O) koniecznego do przesunięcia 1 l powietrza w ciągu 1 s (cm H₂O/l/s). Opór dla przepływu gazu w drogach oddechowych w czasie spokojnego oddychania jest wprost proporcjonalny do gęstości gazu (n) i długości dróg oddechowych (L), a odwrotnie proporcjonalny do czwartej potęgi promienia tych dróg (r^4). Prawo Poiseuille'a uwzględnia czynniki określające przepływ warstwowy przez proste, nierozgałęzione rury o określonych wymiarach zgodnie ze wzorem:

$$R = \frac{nL}{r^4} \times \frac{8}{\pi}$$

Największe znaczenie dla oporu przepływowego ma promień rury; gdy zmniejsza się on o połowę, ciśnienie niezbędne do utrzymania stałego przepływu powietrza w tej rurze musi wzrosnąć aż 16-krotnie. Drzewo tchawiczno-oskrzelowe nie stanowi sztywnych i nierozgałęzionych rur, ale nawet niewielkie zmiany w pro-

mieniu dróg przewodzących powietrze w układzie oddechowym mają większe znaczenie dla oporu niż małe zmiany długości tych dróg lub zmiany gęstości gazów oddechowych. W kolejnych generacjach oskrzeli powiększa się całkowita powierzchnia przekroju drzewa oskrzelowego. Dlatego na poziomie kolejnych generacji oskrzeli obniża się ciśnienie napędowe (ΔP), niezbędne do pokonania oporu (R) przepływu powietrza, zgodnie z równaniem:

$$\Delta P = \dot{V} \times R$$

gdzie \dot{V} – przepływ, czyli objętość powietrza przepływającego w jednostce czasu przez drogi oddechowe.

Drzewo tchawiczo-oskrzelowe wykazuje kilka niezwykłych właściwości, które zmniejszają ciśnienie napędowe, konieczne do przesuwania powietrza w drogach oddechowych: (1) każde oskrzele po podziale ma tylko nieznacznie mniejszą średnicę niż przed podziałem; (2) oskrzela skracają się w miarę podziału; (3) z każdym podziałem oskrzeli przepływ zmniejsza się o połowę.

W tchawicy i oskrzelach głównych przepływ powietrza jest najszybszy i zwykle burzliwy (turbulentny). Cząsteczki gazu podlegają tu nieregularnym (burzliwym) ruchom, nakładającym się na ogólny ruch postępujący. Przepływ burzliwy nasila się, gdy wzrasta częstość lub głębokość oddechów. Burzliwy ruch powietrza występuje w miejscu podziału tchawicy i oskrzeli oraz przy nierównościach ich ściany, spowodowanych np. nagromadzeniem śluzu lub obecnością ciał obcych, zgrubień zapalnych błony śluzowej czy guzów. Ruch burzliwy powietrza wymaga odpowiednio większego ciśnienia napędowego w drogach oddechowych niż ruch warstwowy (laminarny). Ogólnie biorąc, przepływ powietrza przez drzewo oskrzelowe jest pośredni – pomiędzy burzliwym w tchawicy a warstwowym w małych oskrzelikach. Przepływ burzliwy ma inne właściwości niż warstwowy. Przy przepływie burzliwym siła napędowa jest proporcjonalna do kwadratu objętości przepływającego powietrza (V^2). Siłę napędową przepływu pośredniego pomiędzy burzliwym a warstwowym można wyrazić wzorem:

$$\Delta P = K_1 V + K_2 V^2$$

gdzie K_1 i K_2 zastępują opór przepływowy (R), aby podkreślić, że wartości te nie podlegają ściśle równaniu Poiseuille'a i że w przepływie burzliwym większe znaczenie ma gęstość niż lepkość gazu. Gazy o gęstości niższej niż powietrze, np. hel, obniżają opór w drogach oddechowych podczas przepływu burzliwego, natomiast sześćfluorek siarki wzmacnia go. Gęstość gazu jest także uwarunkowana ciśnieniem barometrycznym. Dlatego u nurków, narażonych na podwyższone ciśnienie barometryczne, obserwuje się zwiększony opór w drogach oddechowych z powodu zwiększonej gęstości gazu. Odwrotne zjawisko zachodzi na dużych wysokościach, gdzie powietrze jest rozrzedzone, a opór w drogach oddechowych obniżony.

Należy zaznaczyć, że całkowity opór w drogach oddechowych pochodzi w ok. 85% z przepływu powietrza przez górne drogi oddechowe, tj. tchawicę i 4–10 pierwszych generacji drzewa oskrzelowego, natomiast na wszystkie dalsze generacje oskrzeli przypada zaledwie 15% tego oporu. Opór całkowity dróg oddechowych wynosi ok. 3,5 cm H₂O/l/s, z czego większość przypada na odcinek pomiędzy jamą nosową a krtanią. Dlatego opór dróg oddechowych znacznie wzrasta, jeśli oddychanie odbywa się przez nos – wówczas 50% oporu przypada na ruch burzliwy powietrza w jamie nosowej i gardłowej. Przy oddychaniu przez usta opór na odcinku od jamy ustnej do tchawicy stanowi ok. 50% całkowitego oporu dróg oddechowych.

W miarę zwiększania wentylacji minutowej, np. podczas wysiłku fizycznego, opór dróg oddechowych rośnie nawet o 60%. W związku ze stosunkowo dużym oporem na odcinku nos–krtani człowiek w czasie wzmożonych oddechów chętniej oddycha ustami. Stwarza to jednak pewne problemy, jeśli intensywne oddychanie ustami (np. powysiłkowe) zachodzi w środowisku zimnym i suchym. Na skutek braku „klimatyzacji” powietrza z powodu ominięcia jamy nosowej, błona śluzowa tchawicy jest bezpośrednio narażona na działanie suchego i zimnego powietrza. Powoduje to upośledzenie pracy aparatu migawkowego nabłonka śluzówki, gromadzenie i wysychanie śluzu, drażnienie zakończeń nerwowych, skurcze oskrzeli i obrzęk fałdów głosowych. Podobny stan występuje u chorych z tracheostomią i założoną na stałe rurką oddechową. Występuje wówczas skłonność do wysychania błony śluzowej tchawicy i oskrzeli, niewydolność brzeżka migawkowego i zwiększona podatność na zakażenia i zapalenie dróg oddechowych.

Opory w drogach oddechowych są nieodczuwalne, dopóki nie wzrosną 3–4-krotnie ponad wartość prawidłową. Wtedy chorzy zaczynają odczuwać duszność (*dyspnoe*) i trudności w oddychaniu w postaci ucisku i usztywnienia klatki piersiowej. Podczas wdechu drogi oddechowe poszerzają się i maleje opór dla przepływu powietrza. Zjawisko to powstaje w wyniku: (1) rozciągania oskrzeli przez zrzęb łącznotkankowy płuc, (2) obniżenia ciśnienia wewnątrzopłucnowego i wzrostu ciśnienia transoskrzelowego, (3) aktywnego rozszerzenia oskrzeli w wyniku zmniejszenia aktywności nerwów błędnych w fazie wdechowej.

Aktywność mięśni oddechowych w czasie wdechu, zwłaszcza pogłębionego, oraz w czasie natężonego wdechu, wymaga wydatku energetycznego. Energia ta jest zużywana do zmiany konfiguracji i wielkości klatki piersiowej oraz na pokonanie oporów sprężystych i niesprężystych płuc, związanych z wypełnianiem płuc powietrzem oraz z przesuwaniem przez kurczącą się przeponę zawartości jamy brzusznej ku dołowi. Podczas spokojnego oddychania praca zostaje wykonana tylko podczas wdechu. Energia potencjalna zgromadzona w odkształconych strukturach sprężystych płuc i ścian klatki piersiowej w czasie wdechu wystarcza do zapewnienia przepływu powietrza z płuc na zewnątrz w cza-

się wydechu. Przy natężonych ruchach wydechowych zostaje wykonana dodatkowa praca przez dodatkowe mięśnie wydechowe.

Pracę oddychania wyraża się jako iloczyn zmiany ciśnienia rozciągającego klatkę piersiową w wyniku skurczu mięśni wdechowych i zmiany objętości płuc, czyli objętości przesuwanego powietrza – według równań:

$$\text{praca} = \text{siła} \times \text{przesunięcie},$$

a w przypadku płuc:

$$\text{praca oddychania} = \Delta P_{\text{pl}} \times \Delta V,$$

gdzie P_{pl} – ciśnienie wewnątrzopłucnowe, V – objętość płuc.

Pracę oddychania należy rozważać w trzech aspektach: (1) całkowitej pracy mechanicznej wykonywanej w czasie oddychania; (2) stosunku pomiędzy wielkością pracy wykonanej a porcją całkowitej wentylacji, która bierze udział w wymianie gazowej, czyli wentylacji pęcherzykowej; (3) ilości tlenu zużytego przez pracujące mięśnie oddechowe.

Całkowitą wielkość pracy potrzebnej do wykonania wdechu lub wydechu można w przybliżeniu określić na podstawie ciśnień transtorakalnych i odpowiadających im zmian objętości płuc.

Ciśnienie transtorakalne, czyli różnica ciśnień między atmosferą a gazem pęcherzykowym, zależy od ciśnienia koniecznego do przezwyciężenia oporów sprężystych i niesprężystych płuc i klatki piersiowej. Praca wydatkowana na zmianę objętości płuc i odkształcenie klatki piersiowej pochodzi ze skurczów mięśni oddechowych i trudno ją zmierzyć, chyba że badanie wykonuje się po zupełnym porażeniu mięśni, np. w stanie znieczulenia ogólnego. Wtedy respirator zastępuje mięśnie oddechowe i wykonuje sztuczną wentylację płuc, co umożliwi dokonywanie pomiarów różnych objętości płuc i rozciągających klatkę ciśnień w respiratorze (ciśnienie transtorakalne). Z tych pomiarów wynika, że w spoczynku, przy częstości oddechów ok. 10–15/min, całkowita praca oddechowa, czyli praca „pompy oddechowej”, wynosi ok. 0,3–0,7 kGm/min (3–7 J/min). Koszt tlenowy pracy waha się od 0,3 do 1,9 ml O_2 na 1 l wentylacji i wynosi ok. 1,5% całkowitego zapotrzebowania na tlen w spoczynku. Wydajność energetyczna, czyli stosunek pracy mechanicznej do kosztu tlenowego, to ok. 5–10%. W stanach zwężenia oskrzeli praca oddechowa może sięgać do 250 kGm/min (2,5 kJ/min) i pochłaniać do 20% całkowitego zapotrzebowania organizmu na tlen. Podczas spokojnego oddychania ok. 70% pracy wdechowej zostaje zużyte na pokonanie oporów sprężystych płuc, a 30% na pokonanie oporów niesprężystych, z czego ok. 70% jest wydatkowane na pokonanie oporów w drogach oddechowych, a 30% na przezwycięzenie oporu biernego ruchów klatki piersiowej i płuc podczas wentylacji.

5.3.8

CZYNNOŚĆ GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

Nos, tchawica i oskrzela odgrywają rolę w ogrzewaniu, nawilżaniu i oczyszczaniu wdychanego powietrza. Cząstki o średnicy powyżej 10 μm zostają zatrzymane już w jamie nosowej przez włoski, a mniejsze dostają się do przestrzeni pomiędzy przegrodą nosową i małżowinami, gdzie następuje ich wytrącanie do śluzu pokrywającego błonę jamy nosowej. Powietrze, przechodząc poprzez kręte drogi nosowo-gardłowe, zmieniając wielokrotnie kierunek ma przepływ burzliwy, co ułatwia wytrącanie się i osadzanie pyłków na powierzchni śluzu pokrywającego nabłonek migawkowy błony śluzowej. Cząstki wytrącone w śluzie są przesuwane ruchem migawek w kierunku przełyku, gdzie zostają albo połknięte wraz ze śliną, albo wykrztuszone z płwociną, względnie usunięte podczas wydmuchiwania nosa. Proces oczyszczania powietrza z cząstek o średnicy 2–10 μm odbywa się w oskrzelach i oskrzelikach, gdzie przyklejają się one do śluzu i wraz z nim, dzięki ruchom nabłonka migawkowego, przesuwane są w kierunku jamy gardłowej. Począwszy od oskrzelików końcowych nabłonek dróg oddechowych wykazuje obecność migawek, które pracują rytmicznie, przesuując ustawicznie warstwę śluzu z przyklejonymi doń obcymi cząstkami z prędkością ok. 1 cm/min. Komórka z brzeżkiem migawkowym ma na powierzchni ok. 200 migawek, każda o długości 6 μm . We wnętrzu migawek znajduje się układ mikrokanalików, zwany aksonem, oraz białko kurczliwe – dyneina, której zmiana konfiguracji pod wpływem energii uwalnianej z ATP powoduje zgięcie migawek i ślizganie się warstwy stykającego się z nimi śluzu.

Migawki są bardzo wrażliwe na czynniki szkodliwe, zwłaszcza na wysuszenie błony śluzowej, dym tytoniowy i różne substancje. Ustanie ruchu migawkowego powodują aerozole zawierające toksyczne ciała, które mogą prowadzić do zmian zapalnych oskrzeli.

Cząsteczki o średnicy mniejszej niż 0,5–2 μm , np. dym tytoniowy, z łatwością docierają do samych pęcherzyków i stąd zostają albo usunięte podczas wydechu na zewnątrz, albo zaadsorbowane na warstwie pokrywającego pęcherzyki płynu, pochłonięte (np. bakterie) przez makrofagi płucne i przetransportowane limfą do węzłów chłonnych. Właściwą barierę powietrze-krew, o grubości 0,5–1 μm , stanowią trzy pokłady: warstwa płaskich pneumocytów, błona podstawna pęcherzyków i kapilar oraz warstwa komórek śródbłonna kapilar płucnych. Warstwa pneumocytów typu I pokryta jest płynem z surfaktantem na powierzchni. Obecne w tkance płucnej limfocyty uwalniają immunoglobuliny, stanowiące ochronę immunologiczną przed wirusami i bakteriami. W stanach zapalnych mobilizacja makrofagów, neutrofilów i komórek tucznych prowadzi do uwalniania enzymów proteolitycznych (np. kolagenazy i elastazy), które rozkładają włókna sprężyste podści-

liska płuc, wywołując zanik tkanki płucnej i rozednięcie płuc. Zdrowe płuca uwalniają inhibitor α -antytrypsynę, który zapobiega działaniu tych enzymów. Drogi oddechowe są wyścielone warstwą śluzu, wytwarzanego w ilości ok. 100 ml/dobę, który jest wydzieliną komórek kubkowych błony śluzowej oraz gruczołów podśluzowych. Komórki śluzowe są unerwione przez włókna nerwów błędnych, stymulujących wydzielanie śluzu poprzez uwalnianie acetylocholinę i receptory muskarynowe M_3 , a także przez włókna współczulne, uwalniające noradrenalinę i działające przez receptory adrenergiczne β . Wydzielanie śluzu wzmagają też lokalne czynniki drażniące i bodźce chemiczne czy mechaniczne.

Drogi oddechowe są miejscem postawiania różnych odruchów. Kaszel jest niezwykle ważnym odruchem obronnym, umożliwiającym usuwanie ciał obcych z krtani, tchawicy i oskrzeli. Receptory kaszlu, wrażliwe na czynniki mechaniczne (w tchawicy) i czynniki chemiczne (w mniejszych drogach oddechowych) są źródłem impulsów, przenoszonych przez aferentne włókna nerwów błędnych do rdzenia przedłużonego. Zostaje pobudzony ośrodek kaszlu i odruchowo dochodzi kolejno do: głębokiego wdechu, zamknięcia głośni i skurczu mięśni wydechowych, zwłaszcza tłoczni brzusznej i mięśni międzyżebrowych wewnętrznych z gwałtownym wzrostem ciśnienia pęcherzykowego (niekiedy powyżej 100 mm Hg) i w końcu nagłego otwarcia głośni z wybuchowym wyrzucaniem powietrza z oskrzeli pod dużym ciśnieniem i z dużą prędkością. Ten gwałtowny ruch powietrza usuwa z dróg oddechowych obce cząstki, które spowodowały odruch kaszlu. W czasie kaszlu zostają też usunięte z dróg oddechowych cząstki śluzu.

Kichanie, podobnie jak kaszel, jest odruchem oczyszczającym górne drogi oddechowe. Kichanie pozwala na usunięcie obcych, drażniących ciał z górnych dróg oddechowych, zwłaszcza jamy nosowej. Czynniki drażniące zakończenia nerwu trójdzielnego w błonie śluzowej jamy nosowej wywołują impulsację aferentną, prowadząc do pobudzenia ośrodka kichania w rdzeniu przedłużonym. Odruchowo dochodzi do wdechu, a następnie do skurczu mięśni wydechowych i wzrostu ciśnienia w drogach oddechowych. Następnie języczek obniża się i powietrze z cząstkami śluzu zostaje wyrzucane na zewnątrz, głównie poprzez jamę nosową.

KRTAŃ JAKO NARZĄD GŁOSOWY

Krtani jest częścią dróg oddechowych i zarazem głównym narządem głosowym. Mówienie wymaga współdziałania: (1) ośrodka ruchowego mowy w korze mózgowej, (2) ośrodka oddychania w pniu mózgowym, (3) struktur związanych z artykulacją i rezonansem.

Na mowę składają się dwie czynności mechaniczne podlegające kontroli korowej: (1) wydawanie dźwięków przez krtani; (2) artykulacja dźwięków, czyli układanie ich w wyrazy, co zachodzi w jamie ustnej.

Krtani jest wyposażona w specjalne urządzenie wi-bracyjne w postaci fałdów głosowych, które stanowią uwypuklenia więzadła głosowego. Więzadło to biegnie w wargach głosowych błony śluzowej krtani, które ograniczają szparę głośni. Napięcie fałdów głosowych regulują skurcze odpowiednich mięśni wewnętrznych krtani. Skurcz mięśnia pierścienno-nalewkowego tylnego pociąga wyrostek mięśniowy chrząstki nalewkowatej ku tyłowi, przez co rozciąga fałdy głosowe i poszerza szparę głośni. Mięsień nalewkowy poprzeczny przyciąga chrząstki nalewkowe do siebie i zbliża je ku środkowi, umożliwiając wprawianie warg głosowych w drgania przez powietrze wydechowe. Skurcz mięśnia pierścienno-nalewkowego bocznego pociąga chrząstki nalewkowe ku przodowi i do boku, umożliwiając prawidłowy wydech. Dzięki mięśniom tarczowo-nalewkowym, złożonym z dobrze unerwionych włókien, może dojść do drobnych skurczów, które kontrolują kształt warg głosowych w czasie różnych typów fonacji. Drgania fałdów głosowych odbywają się w płaszczyźnie poziomej, zamykając i otwierając na przemian szparę głośni. Czynnikiem wyzwalającym drgania fałdów głosowych jest wydychane powietrze, które spręża się pod zamkniętymi wargami do ciśnienia ok. 10 cm H_2O przy cichym mówieniu i do 20 cm H_2O przy głośnym śpiewie. Pomiędzy drgającymi fałdami przeciska się pod ciśnieniem powietrze w niewielkich, szybko po sobie następujących porcjach.

O wysokości tonu decyduje częstotliwość drgań fałdów głosowych, która z kolei zależy od długości, napięcia i grubości warg głosowych. Krtani dziecięca i kobieca ma krótsze fałdy głosowe i wytwarza wyższe tony niż krtani męska. Zmiany napięcia i długości więzadeł są wynikiem skurczu mięśni wewnętrznych krtani i częściowo także mięśni przytwierdzonych do zewnętrznej powierzchni krtani. Pociąganie krtani ku górze rozciąga wargi głosowe i pozwala na wydawanie wysokich tonów (sopran u kobiet i tenor u mężczyzn). Obniżanie krtani umożliwia rozluźnienie więzadeł i wydawanie dźwięków o niskiej tonacji (bas u mężczyzn i alt u kobiet). Na zmianę wysokości tonu wpływa też zmiana kształtu warg głosowych. Skurcz drobnych mięśni tarczowo-nalewkowych powoduje ścięczenie brzegów warg głosowych oraz zbliżenie ich do siebie, co umożliwia wytwarzanie tonów wysokich. Przy pogrubieniu więzadeł głosowych obniża się wysokość dźwięku. Skala głosu, czyli rozpiętość między najniższym i najwyższym możliwym tonem, wynosi u osób niewykształconych dwie oktawy, a u śpiewaków nawet trzy i pół oktawy. Podczas zwykłej mowy zakres częstotliwości tonu podstawowego dla samogłosek wynosi 100–150 Hz u mężczyzn i 230–320 Hz u kobiet.

W artykulacji i rezonansie odgrywają rolę: język, podniebienie miękkie. Narządami rezonującymi są: jama ustna, jama nosowa, zatoki przynosowe i cała klatka piersiowa.

Barwa dźwięku, która nadaje głosowi indywidualny charakter, zależy od dodatkowych drgań fałdów głosowych, nakładających się na ton podstawowy.

Siła głosu zależy od ciśnienia powietrza pomiędzy drgającymi fałdami głosowymi od amplitudy drgań warg głosowych. Podczas szeptu głośnia jest niedomknięta, a aparat głosowy krtani nieczynny. W miarę wzrostu intensywności głosu rośnie częstość drgań. Jednostką różnicy głośności dwóch dźwięków jest fon, odpowiadający decybelowi, jeśli częstość drgań akustycznych wynosi 1000 Hz. Szept ma siłę głosu 10–20 fonów, zwykła mowa – ok. 40 fonów, a śpiew ok. 100 fonów. Siła dźwięku ponad 130 fonów odpowiada progowi bólu.

5.4

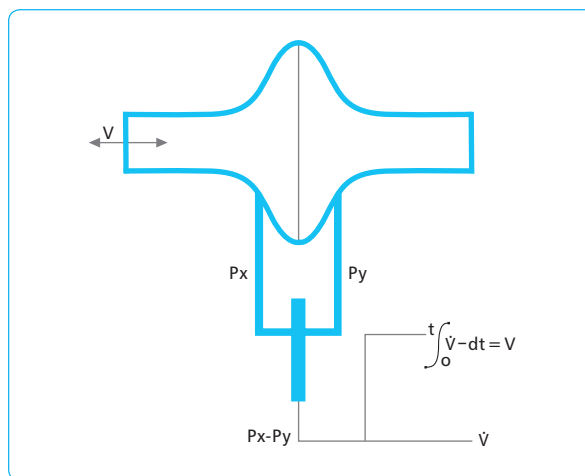
SPIROMETRIA I WENTYLACJA PŁUC

5.4.1

OBJĘTOŚCI I POJEMNOŚCI PŁUC

Ilość powietrza stanowiącą fizjologicznie niepodzielną część określa się pojęciem objętości (V , *volume*). Pojemność (C , *capacity*) to suma dwóch lub więcej objętości. Podział na objętości i pojemności opiera się na pomiarach anatomicznych i nie ma bezpośredniego związku ani z dynamiką wentylacji, ani ze składem gazów oddechowych. Odchylenia w zakresie objętości i pojemności płuc wskazują zwykle na zmiany patologiczne w układzie oddechowym i dlatego pomiary te mają podstawowe znaczenie w ocenie czynności wentylacyjnej.

Podstawową metodą pomiaru oraz rejestracji poszczególnych objętości i pojemności powietrza jest spirometria. Stanowi ona najstarszą metodę czynnościowego badania układu oddechowego. Zasadniczym elementem spirometru jest przepływomierz (spirometry otwarte), którego działanie polega na pomiarze różnicy ciśnień panujących po obu stronach przyrządu zaopatrzonego w opornik (ryc. 5.15). W warunkach przepływu laminarnego wymuszonego przez opornik różnica ciśnień jest proporcjonalna do wielkości przepływu. Zmierzona różnica ciśnień zostaje zamieniona na sygnał, którego wielkość jest również proporcjonalna do wielkości przepływu. Sposób ten pozwala na rejestrację wielkości przepływu powietrza w drogach oddechowych podczas badania. Przepływ może być elektronicznie zamieniany na objętość, co umożliwia rejestrację zależności między wielkością przepływu a objętością. Zaletą spirometrów otwartych jest ich lekkość i niewielkie rozmiary, a przepływomierz zastąpił dawne dzwony zanurzone w wodzie (spirometry zamknięte).



Ryc. 5.15 Schemat budowy przepływomierza. \dot{V} – przepływ powodujący różnicę ciśnień przed (P_x) i za opornikiem (P_y). Różnica ciśnień zamieniana jest przez przetwornik na sygnał przepływu (\dot{V}), a ten, po scałkowaniu, na sygnał objętości (V).

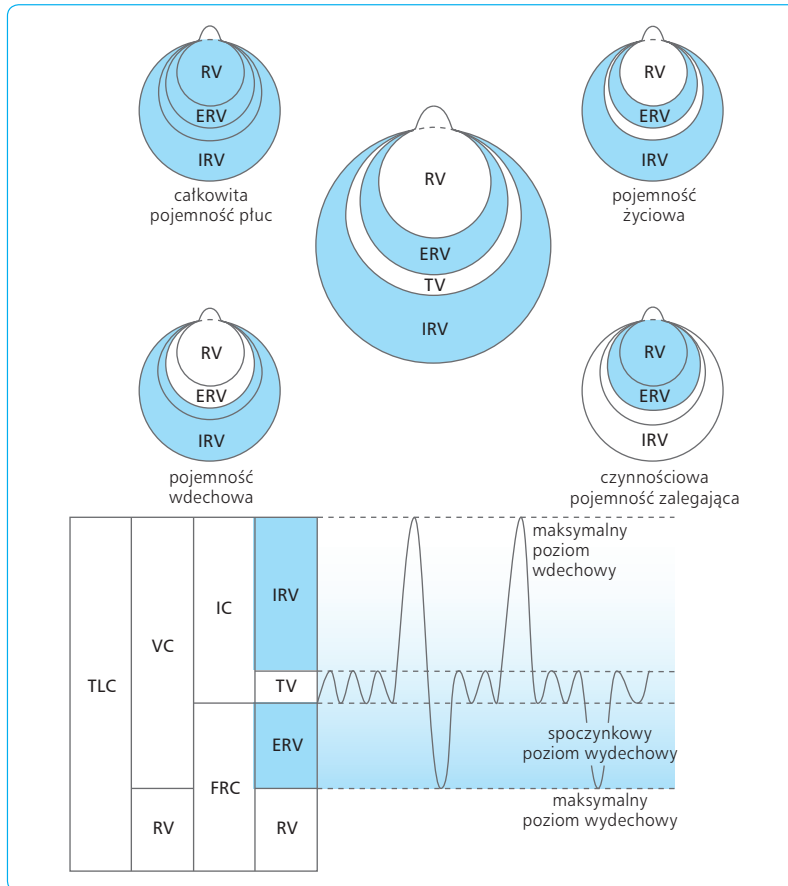
5.4.2

SPIROMETRYCZNE POMIARY STATYCZNE

Spirometria umożliwia pomiar i zapis następujących objętości i pojemności statycznych (czyli niezależnych od czasu): (1) objętości oddechowej (TV , *tidal volume*), czyli objętości powietrza wdychanego (lub wydychanego) podczas pojedynczego spokojnego oddechu; (2) wdechowej objętości zapasowej (IRV , *inspiratory reserve volume*), czyli największej objętości powietrza, która może być wciągnięta do płuc po zakończeniu spokojnego wdechu; (3) wydechowej objętości zapasowej (ERV , *expiratory reserve volume*), czyli największej objętości powietrza, która może być wydmuchana z płuc po zakończeniu spokojnego wydechu; (4) pojemności wdechowej (IC , *inspiratory capacity*), czyli największej objętości powietrza, która może być wciągnięta do płuc po zakończeniu spokojnego wydechu ($IC = TV + IRV$); (5) pojemności życiowej (VC , *vital capacity*), czyli największej zmiany pojemności płuc mierzonej między maksymalnym wydechem a maksymalnym wdechem ($VC = TV + IRV + ERV$) (ryc. 5.16).

Pojemność życiowa stanowi sumę objętości oddechowej, objętości zapasowej wdechowej i wydechowej. Jej wielkość waha się od 2,5 do 6,7 l u mężczyzn i od 1,2 do 4,6 l u kobiet.

Wielkość VC zależy od wielu czynników, a zwłaszcza od: (1) siły mięśni oddechowych, (2) budowy ciała i klatki piersiowej, (3) podatności płuc i klatki piersiowej, (4) drożności dróg oddechowych, (5) pozycji ciała



Ryc. 5.16 Statyczne objętości i pojemności płuc. Duży diagram w środku obrazuje cztery główne objętości płuc. Cztery mniejsze diagramy satelitarne przedstawiają poszczególne pojemności płuc. W dole ryciny spirograficzny zapis objętości i pojemności płuc. RV (*residual volume*) – objętość zalegająca, ERV (*expiratory reserve volume*) – wydechowa objętość zapasowa, IRV (*inspiratory reserve volume*) – wdechowa objętość zapasowa, TV (*tidal volume*) – objętość oddechowa, TLC (*total lung capacity*) – całkowita pojemność płuc, VC (*vital capacity*) – pojemność życiowa, IC (*inspiratory capacity*) – pojemność wdechowa, FRC (*functional residual capacity*) – czynnościowa pojemność zalegająca.

i płci. VC osiąga wyższe wartości u sportowców, zwłaszcza u pływaków i wiosłarzy (nawet do 8 l). Jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet, a także u osób wysokich niż u niskich, u szczupłych niż u otyłych. Wyższa jest też w pozycji pionowej niż w pozycji leżącej. Zmniejszenie VC może być wynikiem zniekształcenia klatki piersiowej, ograniczenia jej ruchomości, osłabienia mięśni oddechowych lub zmniejszenia podatności płuc, a także wzrostu objętości zalegającej, np. z powodu zwiększenia przestrzeni martwej.

Dodatkowym czynnikiem ograniczającym VC są zmiany obrzękowe błony śluzowej oskrzeli, zaleganie w nich śluzu lub skurcz mięśni oskrzelowych, a więc obturacyjne choroby płuc. Taki stan utrudnia wentylację pęcherzyków płucnych, ponieważ gaz zostaje w nich uwięziony i nie może być usunięty nawet przy najbardziej natężonym wydechu. VC wyraźnie zmniejsza się (nawet do 0,5–1,0 l) po porażeniu nerwów mięśni oddechowych (np. choroba Heinego-Medina lub uszkodzenie rdzenia). Podobne zjawisko towarzyszy schorzeniom mięszu płucnego obniżającym podatność płuc i zmniejszającym wielkość czynnej tkanki płuc (np. w wyniku zapalenia, nowotworów lub zmian włóknistych i obrzękowych).

5.4.3

SPIROMETRYCZNE POMIARY DYNAMICZNE

Spirometrycznie można również zmierzyć wentylację płuc, czyli objętość powietrza wdychanego (lub wydychanego) w jednostce czasu, a także określić pojemności i objętości dynamiczne (czyli zależne od czasu). Są to: (1) wentylacja minutowa (MV, *minute ventilation*), czyli objętość powietrza wdychanego lub wydychanego podczas 1 min; MV zależy od objętości oddechowej i od liczby oddechów na minutę ($MV = TV \times f$); (2) maksymalna wentylacja dowolna (MVV, *maximal voluntary ventilation*) – oddychanie maksymalnie częste i maksymalnie głębokie; (3) nasiloną pojemność życiowa (FVC, *forced vital capacity*), czyli pojemność najszybszego i najgłębszego wydechu poprzedzonego maksymalnie głębokim wdechem (ryc. 5.17B); jest ona nieco mniejsza niż VC, ponieważ część powietrza podczas natężonego wydechu zostaje uwięziona w płucach z powodu zapadania się oskrzeli; (4) nasiloną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁, *forced expiratory volume in 1 sec*) (zob. ryc. 5.17A); (5) szczytowy przepływ wydechowy (PEF, *peak expiratory flow*); (6) maksymalne przepływy wydechowe w punktach 25%,

50% i 75% nasilonej pojemności życiowej (MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅, *maximal expiratory flows*) (ryc. 5.17).

Podczas natężonego wysiłku fizycznego wentylacja minutowa wzrasta 20–30-krotnie, osiągając wartość maksymalnej wentylacji płuc (MBC, *maximal breathing capacity*). Jeszcze wyższe wartości osiąga maksymalna wentylacja dowolna, gdy dowolnie zwiększa się do maksimum częstość i głębokość oddechów. MBC i MVV są dynamicznymi próbami czynnościowymi płuc i służą do wyznaczania rezerwy wentylacyjnej. Określają one maksymalną ilość powietrza, jaka może przepłynąć przez płuca w ciągu 1 min.

MBC wynosi średnio 125–170 l/min, a MVV – 180–200 l/min. W stanach patologicznych MVV i MBC ulegają znacznemu ograniczeniu, zwłaszcza przy zmniejszeniu pojemności życiowej i zwiększeniu oporu w drogach oddechowych.

Badanie natężonej objętości wydechowej 1-sekundowej przeprowadza się, polecając badanemu wykonanie maksymalnego wdechu, zatrzymanie powietrza na krótko w płucach i następnie wykonanie możliwie jak najgłębszego i najszybszego wydechu. Na spiogramie oznacza się ilości powietrza usuwanego z płuc w czasie kolejnych sekund maksymalnego wydechu. Objętość wydychanego gazu w ciągu pierwszej sekundy powinna wynosić u zdrowej dorosłej osoby co najmniej 70% pojemności życiowej lub natężonej pojemności życiowej.

Przy zwężeniu lub skurczu dróg oddechowych, gdy opróżnianie poszczególnych płacików płucnych odbywa się nierównomiernie i wydech się wydłuża, FEV₁ może wynosić zaledwie 40% pojemności życiowej lub mniej, a usuwanie pozostającego w płucach powietrza przedłuża się tak znacznie, że duszność zmusza chorego do wykonania następnego wdechu jeszcze przed zakończeniem fazy wydechowej.

Współczynnik Tiffeneau informuje, jaka część (w odsetkach) VC (lub FVC – współczynnik pseudo-Tiffeneau) zostaje usunięta z płuc w ciągu pierwszej sekundy maksymalnie szybkiego i natężonego wydechu:

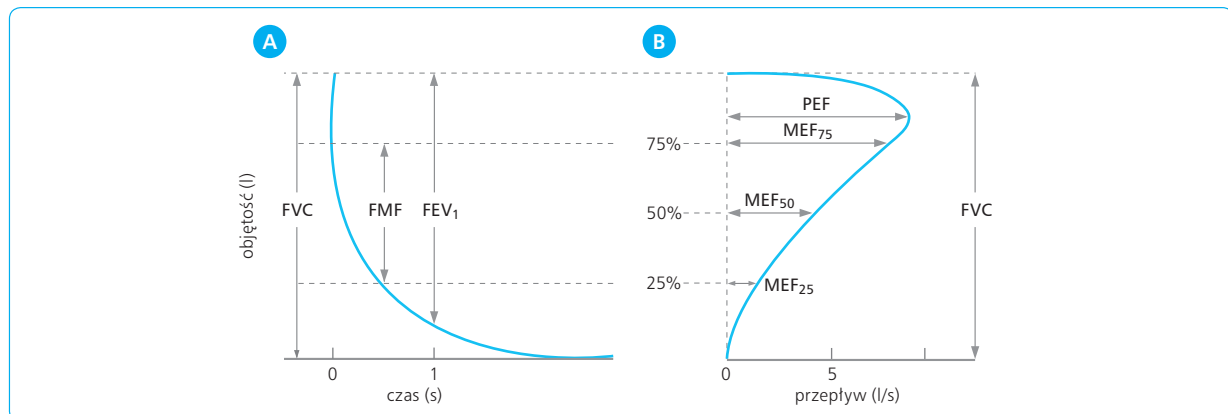
$$\text{współczynnik Tiffeneau} = \frac{\text{FEV}_1}{\text{VC}} \times 100\%$$

Prawidłowa wartość współczynnika wynosi co najmniej 70%. W chorobach restrykcyjnych płuc (np. po usunięciu tkanki płucnej) równolegle zmniejsza się FEV₁ i VC (FVC) tak, że ich wzajemny stosunek jest zachowany. Natomiast przy zaburzeniach o typie obturacji (np. astma oskrzelowa) obniżenie VC (FVC) jest znacznie mniejsze niż FEV₁, w wyniku czego współczynnik Tiffeneau może mieć wartość 40% lub mniej.

Inną metodą wykrywania obturacji dróg oddechowych, szczególnie ich części obwodowej, jest rejestracja krzywej zależności forsownego przepływu i objętości zmieniającej się podczas wydechu (zob. ryc. 5.17). Wymaga to jednoczesnej rejestracji przepływu i objętości. Krzywa pokazuje, iż w początkowej fazie forsownego wydechu przepływ szybko narasta do osiągnięcia wartości szczytowej (PEF), a następnie stopniowo opada. W tej fazie przepływ zależy wyłącznie od drożności dróg oddechowych, a nie od siły wydechu. Wielkość maksymalnego przepływu w połowie FVC (MEF₅₀) jest miernikiem drożności oskrzeli obwodowych. Wartość ta bywa obniżona w stanach zapalnych błony śluzowej oskrzelików i u palaczy tytoniu.

Po zakończeniu spokojnego wydechu w płucach znajduje się jeszcze pewna ilość gazu, zwana czynnościową pojemnością zalegającą (FRC, *functional residual capacity*). Część tego gazu, którą można z płuc usunąć podczas maksymalnego wydechu, to zapasowa objętość wydechowa (ERV, *expiratory reserve volume*). Po wyko-

Ryc. 5.17 Porównanie krzywej forsownego wydechu rejestrowanej jako zmiana objętości w funkcji czasu (FEV₁) i rejestrowanej jako zmiana objętości w funkcji przepływu (krzywa przepływ–objętość). FVC (*forced vital capacity*) – nasilona pojemność życiowa, FMF (*forced midexpiratory flow*) – nasilony przepływ środkowowydechowy, FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 sec*) – nasilona pojemność wydechowa pierwszosekundowa, PEF (*peak expiratory flow*) – szczytowy przepływ wydechowy, MEFn (*maximal expiratory flows*) – maksymalne przepływy wydechowe w punktach n% nasilonej pojemności życiowej.



naniu głębokiego wydechu w płucach nadal pozostaje pewna objętość gazu, zwana objętością zalegającą (RV, *residual volume*), która składa się z objętości zapadowej i objętości minimalnej lub resztkowej. Objętość zapadowa to ta część gazu, która opuszcza płuca dopiero po otwarciu jam opłucnowych i zapadnięciu się płuc. Nie-wielka objętość powietrza zalegająca w płucach nawet po ich zapadnięciu nazywa się objętością minimalną lub resztkową. Jej obecność w płucach powoduje, że płuca zanurzone w wodzie unoszą się na powierzchni (płuca niezawierające powietrza po zanurzeniu w wodzie toną). Zjawisko to wykorzystuje się w orzecznictwie sądowolekarskim do stwierdzenia, czy noworodek wykonał wdech i urodził się żywy czy też obumarł jeszcze przed urodzeniem, a więc przed wykonaniem pierwszego wdechu – kiedy płuca są bezpowietrzne.

Suma objętości oddechowej, objętości zapasowej wdechowej i wydechowej oraz objętości zalegającej daje całkowitą pojemność płuc:

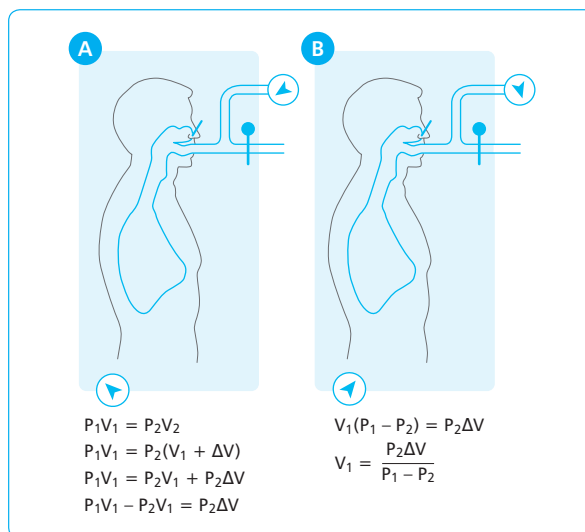
$$TLC = TV + IRV + ERV + RV = VC + RV$$

Wielkość TLC zależy od wielu czynników; przeciętnie u mężczyzn wynosi 6 l. Z tego na pojemność życiową przypada 80%, a na objętość zalegającą 20%. Ta ostatnia wzrasta w starszym wieku (po 60 r.ż.) nawet do 40%. Spoczynkowa objętość oddechowa stanowi tylko 10% TLC, objętość zapasowa wdechowa ok. 40%, zapasowa objętość wydechowa 20%, a czynnościowa pojemność zalegająca to ok. 40% TLC.

Spirometr nie pozwala na określenie objętości zalegającej ani czynnościowej pojemności zalegającej. Do tego celu najczęściej służy obecnie metoda pletyzmografii całego ciała (ryc. 5.18). Pletyzmograf składa się ze szczelnej kabiny, w której badany siedzi i oddycha przez ustnik powietrzem zawartym w kabynie. Po zakończeniu spokojnego wydechu (w celu oznaczenia FRC) następuje zamknięcie dróg oddechowych, a badany wykonuje ruchy oddechowe wbrew przeszkodzie. Podczas tych czynności (przy zamkniętym ustniku) następuje kolejno dekompresja i kompresja gazu wewnątrz klatki piersiowej, a jednocześnie zmienia się ciśnienie w kabynie. Zgodnie z prawem Boyle'a-Mariotte'a iloczyn ciśnienia i objętości jest wielkością stałą (przy stałej temperaturze). Znając spadek ciśnienia w kabynie i jej objętość można obliczyć zmniejszenie objętości płuc (ΔV). Następnie prawo to stosuje się do gazu zawartego w płucach, według wzoru na ryc. 5.18, gdzie P_1 i P_2 są wartościami ciśnień w jamie ustnej odpowiednio na początku i na końcu badania, a V_1 stanowi wartość FRC.

Pletyzmografia całego ciała pozwala zmierzyć całkowitą objętość gazu w płucach, łącznie z gazem uwieczonym obwodowo przy zamkniętych drogach oddechowych czy zawartym w żołądku.

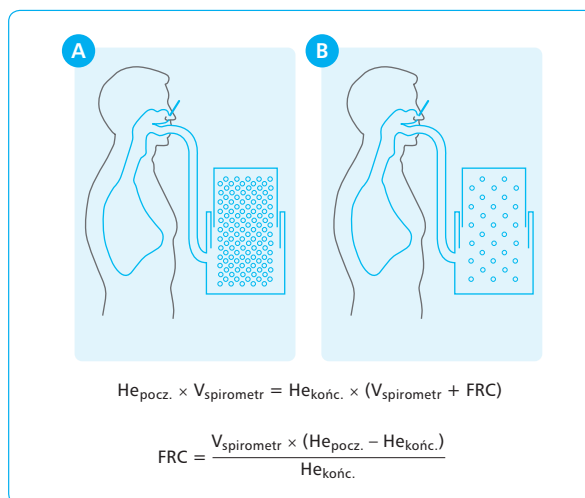
Inną metodą pomiaru FRC, obecnie rzadziej stosowaną, jest metoda z użyciem niewchłanianego gazu wskaźnikowego, jakim jest hel (He), który wprowadza się do układu zamkniętego spirometru w stałym stężeniu i objętości. Analizator mierzy w sposób ciągły stęże-



Ryc. 5.18 Schemat pletyzmografu i pomiaru FRC.

A – ruch wdechowy przy zamkniętej przeszkodzie,

B – ruch wydechowy przy zamkniętej przeszkodzie. Opis w tekście.



Ryc. 5.19 Pomiar FRC metodą helową. **A** – przed rozpoczęciem pomiaru – stężenie początkowe helu, **B** – po osiągnięciu równowagi – stężenie końcowe helu. Opis w tekście.

nie helu w zbiorniku, gdy mieszanka helowa miesza się z FRC w płucach podczas oddychania. Znając objętość mieszanki helowej w spirometrze (V) i stężenie helu na początku ($He_{pocz.}$) i przy końcu badania ($He_{końc.}$), można obliczyć FRC według wzoru przedstawionego na ryc. 5.19. Odejmując ERV od FRC, otrzymuje się wartość RV.

Stosując metodę helową można zmierzyć jedynie objętość gazu zawartego w wentylowanych partiach płuc.

5.4.4

WENTYLACJA

Przepływ powietrza między otaczającą atmosferą a przestrzenią pęcherzykową przebiega zgodnie z gradientem ciśnienia w układzie oddechowym według równania:

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R}$$

gdzie \dot{V} – wielkość przepływu powietrza, R – opór w drogach oddechowych, ΔP – różnica ciśnień pomiędzy końcowymi punktami układu oddechowego.

Wentylacja (\dot{V}) dróg oddechowych może być przedstawiona następująco:

$$\dot{V} = \frac{P_{at} - P_A}{R}$$

gdzie P_{at} – ciśnienie otaczającej atmosfery, P_A – ciśnienie w pęcherzykach płucnych.

Ciśnienie atmosferyczne jest stałe i dlatego przepływ powietrza do płuc i na zewnątrz zależy od zmian ciśnienia wewnątrzpęcherzykowego; gdy jest ono niższe od atmosferycznego, powietrze napływa do pęcherzyków, gdy jest wyższe – gaz pęcherzykowy przesuwa się z płuc na zewnątrz.

Wentylacją nazywa się proces przepływu powietrza przez płuca. Dzięki niemu stale odnawiany jest skład gazu pęcherzykowego poprzez wymianę ze świeżym powietrzem atmosferycznym. Wyróżnia się wentylację całkowitą, wentylację pęcherzykową i wentylację przestrzeni martwej (nieużytecznej). Wentylacja całkowita (\dot{V}_E) lub wentylacja minutowa (MV) odpowiada całkowitej objętości powietrza przepływającego przez płuca w ciągu 1 min. Zdrowy człowiek oddycha przeciętnie 10–15 razy/min. Jeżeli objętość oddechowca wynosi 500 ml, wentylacja kształtuje się na poziomie 5000–7500 ml/min. Wentylacja spełnia dwie zasadnicze funkcje: (1) dostarcza do pęcherzyków płucnych świeże powietrze i uzupełnia zawartość O_2 , zużywanego przez organizm; (2) usuwa z gazu pęcherzykowego nadmiar wytworzonego w organizmie i zgromadzonego tam CO_2 . Minutową wentylację (MV) oblicza się ze wzoru:

$$MV = TV \times f$$

gdzie TV (*tidal volume*) – objętość oddechowca, f – częstość oddechów.

W czasie wdechu do przestrzeni pęcherzykowej dostaje się gaz pochodzący z przestrzeni zajmującej drogi oddechowe, czyli z przestrzeni martwej anatomicznej, a dopiero na końcu wdechu wnika tam świeże powietrze atmosferyczne. Przestrzeń martwa zawarta jest w górnym odcinku dróg oddechowych, w tchawicy i w drzewie oskrzelowym, do oskrzelików końcowych włącznie. Z każdego 500 ml wdychanej objętości oddechowej (TV) ok. 150 ml wypełnia najpierw przestrzeń martwą (nieużyteczną), a reszta, tj. 350 ml, dopływa do pęcherzyków płucnych, oskrzelików oddechowych

i przewodów pęcherzykowych, biorąc udział w wymianie gazowej. Tak więc minutowy przepływ świeżego powietrza przez strefę oddechową płuc (\dot{V}_E) wynosi w spoczynku ok. 4200 ml [(500–150) × 12 = 4200 ml/min]. Stanowi to ok. 70% \dot{V}_E i jest określane jako wentylacja pęcherzykowa (\dot{V}_A). Wentylacja pęcherzykowa to bardzo ważna czynność płuc; oblicza się ją z różnicy \dot{V}_E i \dot{V}_D według wzoru:

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D$$

5.4.5

ANATOMICZNA PRZESTRZEŃ MARTWA (NIEUŻYTECZNA)

Jest to objętość przewodzących dróg oddechowych, wynosząca ok. 150–180 ml, ale zwiększająca się nieco podczas głębokich wdechów z powodu rozszerzenia oskrzeli. Przestrzeń martwa anatomiczna, która zależy od masy ciała i jego pozycji, spełnia ważną rolę w oddychaniu – przechodzące przez nią powietrze wdechowe ogrzewa się, nawilża i oczyszcza z cząstek pyłu oraz zanieczyszczeń osadzających się na śluzie w oskrzelach.

Zarówno nadmierne powiększenie, jak i zmniejszenie przestrzeni martwej anatomicznej przynosi niekorzystne skutki, gdyż ostatecznie zmniejsza dopływ świeżego powietrza do pęcherzyków oraz upośledza wentylację pęcherzykową i wymianę gazową w płucach. W stanach krańcowych, gdy TV zrównuje się z przestrzenią martwą, w zasadzie ustaje \dot{V}_A . Zjawisko to zachodzi np. przy nadmiernie przyspieszonym i spłyconym oddychaniu. Przy oddychaniu z częstością 12/min i przy TV równym 500 ml \dot{V}_E wynosi 6000 ml/min, z czego na \dot{V}_A przypada 4200 ml/min, a na \dot{V}_D pozostaje 1800 ml/min. Przy dalszym przyspieszeniu częstości oddechów, np. do 40/min, i spłyconiu TV do 150 ml, choć \dot{V}_E się nie zmienia (6000 ml/min), wentylacja staje się nieskuteczna, gdyż znika \dot{V}_A , a cała objętość wdychanego powietrza przepływa tylko przez przestrzeń martwą. Natomiast przy zwolnionym i pogłębionym oddychaniu (hiperwentylacja), gdy np. objętość oddechowa wzrośnie do 1000 ml, a częstość oddechów zmniejszy się do 6/min, wówczas \dot{V}_E nadal będzie wynosić 6000 ml/min. Z tego 5100 ml/min przypadnie na \dot{V}_A , a jedynie 900 ml/min – na \dot{V}_D .

W czasie dłuższego wysiłku fizycznego, gdy wzrasta zapotrzebowanie na O_2 i zachodzi konieczność eliminowania z ustroju dużych ilości CO_2 , korzystniejsze z punktu widzenia wymiany gazowej w płucach jest pogłębienie i zwolnienie ruchów oddechowych niż ich spłyconie i przyspieszenie. Ma to także znaczenie podczas sztucznego oddychania, kiedy zbyt płytkie ruchy oddechowe obniżają wentylację pęcherzykową i mogą prowadzić do hipoksji.

Zmniejszenie przestrzeni martwej anatomicznej obserwuje się podczas natężonego wydechu, po tracheostomii i założeniu rurki dotchawiczej oraz u chorych z patologicznym zwężeniem dróg oddechowych, np. z powodu nowotworu lub częstych zmian zapalnych. Przestrzeń martwa maleje także w pozycji leżącej, przy astmie oskrzelowej i po usunięciu znacznej części płuca (*pneumnectomia*). Ze względu na upośledzenie wentylacji pęcherzykowej niebezpieczne jest sztuczne powiększenie przestrzeni anatomicznej w czasie oddychania przez długą rurkę (np. pływanie pod wodą z rurką w ustach lub obszerną maską).

5.4.6

FIZJOLOGICZNA PRZESTRZEŃ MARTWA

Stanowi ją ta część powietrza wdychanego, która nie bierze udziału w wymianie gazowej w płucach. Prawidłowo fizjologiczna przestrzeń martwa jest prawie równa z przestrzenią martwą anatomiczną. Fizjologiczna przestrzeń martwa może być jednak większa od anatomicznej o dodatkową objętość obejmującą pęcherzyki płucne wentylowane, które jednak z powodu braku przepływu krwi w ich kapilarach nie biorą udziału w wymianie gazowej.

W warunkach prawidłowych pęcherzykowa przestrzeń martwa jest znikoma i nie odgrywa większej roli. W warunkach patologicznych jednak może przewyższać anatomiczną przestrzeń martwą. Może to być spowodowane zanikiem sieci naczyniowej niektórych pęcherzyków, zmniejszeniem liczby wentylowanych pęcherzyków albo dysproporcją wentylacji (zbyt dużej) do ukrwienia części pęcherzyków.

Fizjologiczną przestrzeń martwą można oznaczyć metodą Bohra, która zakłada, że cały wydychany dwutlenek węgla pochodzi z gazu pęcherzykowego. Zgodnie z tą koncepcją ilość wydalanego z płuc CO_2 jest sumą CO_2 z pęcherzyków i z przestrzeni martwej:

$$V_T \times F_{\text{ECO}_2} = V_A \times F_{\text{ACO}_2} + V_D \times F_{\text{ICO}_2}$$

gdzie V_T – objętość oddechowa, V_A – objętość pęcherzykowa, V_D – objętość przestrzeni martwej, F_{CO_2} – frakcyjne stężenie CO_2 , czyli % $\text{CO}_2/100$ ml objętości oddechowej. W wydychanym powietrzu pochodzącym początkowo z przestrzeni martwej stężenie CO_2 jest bardzo niskie, tzn. takie, jak w otaczającej atmosferze, i dlatego wyrażenie przedstawiające ilość CO_2 w przestrzeni martwej ($V_D \times F_{\text{ICO}_2}$) można we wzorze pominąć. Wtedy:

$$V_T \times F_{\text{ECO}_2} = V_A \times F_{\text{ACO}_2}$$

Objętość oddechowa równa jest sumie objętości przestrzeni martwej i objętości gazu pęcherzykowego:

$$V_T = V_A + V_D$$

Po obliczeniu stąd wartości V_A i podstawieniu jej do poprzedniego wzoru otrzymuje się ostatecznie równanie Bohra do obliczania objętości przestrzeni martwej:

$$V_D = \frac{F_{\text{ACO}_2} - F_{\text{ECO}_2}}{F_{\text{ACO}_2}} \times V_T$$

gdzie V_A – objętość gazu pęcherzykowego. Stężenie frakcyjne CO_2 można zamienić na ciśnienie parcjalne (P) we krwi, a przyjmując, że ciśnienie parcjalne CO_2 we krwi tętniczej (P_{aCO_2}) jest identyczne z ciśnieniem parcjalnym CO_2 w gazie pęcherzykowym, ostateczne równanie można przedstawić następująco:

$$V_D = \frac{P_{\text{aCO}_2} - P_{\text{ECO}_2}}{P_{\text{aCO}_2}} \times V_T$$

czyli, aby oznaczyć fizjologiczną przestrzeń martwą, wystarczy znać objętość oddechową, P_{CO_2} we krwi tętniczej lub w gazie pęcherzykowym oraz P_{CO_2} w powietrzu wydechowym.

5.4.7

POMIAR SKŁADU ANATOMICZNEJ I PĘCHERZYKOWEJ PRZESTRZENI MARTWEJ

Analizę składu gazu oddechowego można przeprowadzić w aparacie Haldane'a, w którym CO_2 pochłaniany jest przez roztwór KOH , a O_2 – przez roztwór pirogallolu lub chlorku bromu. Dokładniejsze metody analityczne umożliwiają oznaczanie zawartości CO_2 za pomocą analizatora podczerwieni. Zawartość O_2 można oznaczyć za pomocą analizatora paramagnetycznego. Jednoczesne oznaczanie O_2 , N_2 i CO_2 umożliwia spektrometr masowy – stosując oddzielną elektrodę dla każdego z gazów można określić procentowy skład badanej mieszaniny gazowej.

Wszystkie metody analizy gazu wykazują, że skład gazów wydechowych na poziomie jamy ustnej czy nosowej podlega stałym zmianom w czasie cyklu oddechowego. Podczas wydechu usuwany jest najpierw gaz z przestrzeni martwej o podobnym składzie do powietrza atmosferycznego, czyli zawiera ok. 21% O_2 i 0,04% CO_2 . Podczas dalszego wydechu usuwana jest mieszanina gazu pochodząca częściowo z przestrzeni martwej i częściowo z pęcherzyków. Mieszanina ta wykazuje wzrost zawartości CO_2 i spadek zawartości O_2 .

W końcu, jeśli tylko wydech jest odpowiednio głęboki, wydychany jest gaz pęcherzykowy, zawierający ok. 16% O₂ i 6% CO₂ (ryc. 5.20).

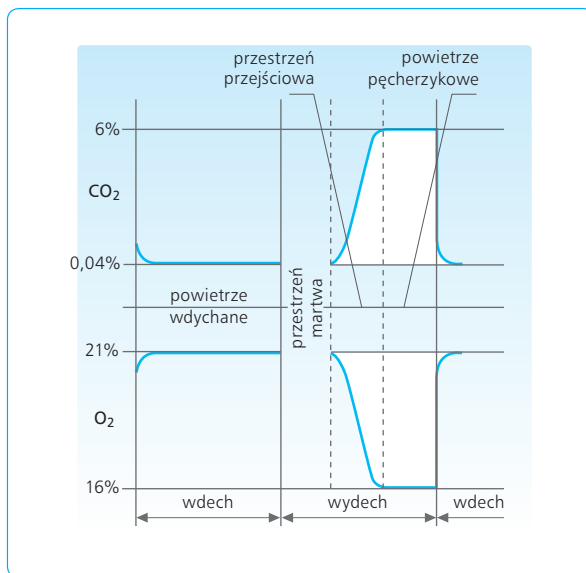
Prężność O₂ w czasie wdechu podnosi się, osiągając pod koniec ok. 101 mm Hg. W tym samym czasie prężność CO₂ obniża się do ok. 38 mm Hg. Najmniejsza prężność O₂ i najwyższa prężność CO₂ w pęcherzykach płucnych przypadają na koniec wydechu (odpowiednio 98 i 40 mm Hg). Przy natężonym oddychaniu lub oddychaniu mieszką bogatą w O₂ wahania prężności O₂ i CO₂ w pęcherzykach odpowiednio wzrastają.

Znając skład powietrza wdychanego i wydychanego oraz wentylację płuc, można obliczyć objętości pobranego O₂ i wydalonego CO₂. Jeśli wentylacja minutowa płuc wynosi 6 l/min, a różnica w stężeniu O₂ pomiędzy powietrzem wdychowym a wydechowym równa się 5% (21–16 vol%), to objętość wchłoniętego O₂ na minutę wyniesie:

$$6000 \times \frac{5}{100} = 300 \text{ ml/min}$$

Objętość wydalonego CO₂ przy średnim stężeniu CO₂ w powietrzu wydechowym ok. 4%, a w powietrzu wdychowym – 0,04% (można więc przyjąć wartość zerową) wyniesie:

$$6000 \times \frac{4}{100} = 240 \text{ ml/min}$$



Ryc. 5.20. Zawartość procentowa O₂ i CO₂ w powietrzu wdychowym i wydechowym na poziomie jamy ustnej.

5.5

KRĄŻENIE PŁUCNE

5.5.1

CHARAKTERYSTYKA KRĄŻENIA PŁUCNEGO

Krążenie płucne rozpoczyna się od pnia płucnego, którym przepływa mieszana krew żylna, tłoczona przez prawą komorę serca. W pobliżu łuku aorty następuje podział na lewą i prawą tętnicę płucną, które we wnękach płuc dzielą się na coraz mniejsze tętnice, towarzyszące rozgałęzieniom drzewa oskrzelowego, do oskrzelików końcowych włącznie. Następnie tętniczki płucne biegną wzdłuż oskrzelików końcowych i przewodów pęcherzykowych, stanowiąc płucne naczynia pozapęcherzykowe. W końcu rozpadają się one na płucne kapilary pęcherzykowe, które tworzą gęstą sieć, pokrywającą ponad 90% powierzchni pęcherzyków. Krew odpływa z kapilar pęcherzykowych do naczyń pozapęcherzykowych (żyłek) i dalej do żył płucnych, biegnących w przegrodach, które dzielą segmenty płucne i opróżniają się czterema żyłami płucnymi do lewego przedsionka.

Krążenie płucne jest doskonale przystosowane do pełnienia swej głównej roli, jaką jest wymiana gazowa (O₂ i CO₂) pomiędzy krwią a gazem zawartym w pęcherzykach płucnych. Ponadto krążenie to stanowi filtr dla przepływającej krwi, zatrzymując np. skrzepliny, kropelki tłuszczu (np. po złamaniu kości), komórki nowotworowe, pasożyty, itp. Wreszcie, krążenie to tworzy pojemny rezerwuuar krwi dla krążenia dużego oraz jest miejscem metabolizmu różnych substancji krążących we krwi, takich jak prostaglandyny, aminy biogenne, angiotensyna i in. Właściwości filtrujące krążenia płucnego zapobiegają przedostawaniu się skrzeplin i innych cząstek do krążenia dużego, z którego mogłyby się przedostać do łożyska tętnic układowych o ograniczonej „rezerwie” naczyniowej (jak np. tętnice mózgu lub serca), powodując tam zator.

Płucne łożysko naczyniowe różni się od łożyska krążenia dużego. Jego ścianki są prawie o 70% cieńsze, mniejsza jest liczba włókien mięśniowych i kolagenowych. Z tego powodu tętnice i żyły krążenia płucnego są wielokrotnie bardziej podatne na rozciąganie i wykazują, w porównaniu z analogicznymi naczyniami krążenia układowego, niewielką aktywność naczynioruchową. Przyjmuje się, że małe tętnice płucne, o średnicy 100–1000 μm, mają jeszcze błonkę mięśniową i zdolność do kurczenia się, natomiast tętniczki o średnicy poniżej 100 μm są niemal całkowicie pozbawione warstwy mięśniowej, a zatem i zdolności aktywnego kurczenia się. W krążeniu płucnym brak typowych dla krążenia układowego tętniczek pełniących funkcję naczyń oporowych. W coraz dalszych rozgałęzieniach tętnicy

płucnej zwiększa się średnica całkowitego przekroju naczyń, a całkowita powierzchnia kapilar pęcherzykowych, stykających się z gazem pęcherzykowym poprzez nabłonek pęcherzyków płucnych, wynosi 70–100 m². Stanowi to olbrzymią powierzchnię wymiany O₂ i CO₂ pomiędzy gazem pęcherzykowym a przepływającą mieszaną krwią żylną.

Sieć kapilar w pęcherzykach płucnych jest niezwykle bogata, dzięki czemu przepływająca przez nią krew tworzy niemal ciągłą warstwę, pozostającą w stałym kontakcie z gazem pęcherzykowym – jedynie poprzez cienką (0,1–1,0 μm) błonę pęcherzykowo-kapilarną. Zwykle średnica kapilar pęcherzykowych odpowiada średnicy krwinki czerwonej (ok. 7–10 μm), ale może się ona zmieniać zależnie od ciśnienia wewnątrzpęcherzykowego. W związku z tym przy wzroście ciśnienia, jak np. w próbie Valsalvy, kapilary niemal zupełnie się zaciskają. Z kolei przy wzroście ciśnień w lewym przedsionku kapilary pęcherzykowe poszerzają się, a ich średnica może wzrosnąć kilkakrotnie. Ponadto wiele z tych kapilar jest w spoczynku zamkniętych, a otwiera się przy wzroście ilości przepływającej krwi (tzw. rekrutacja).

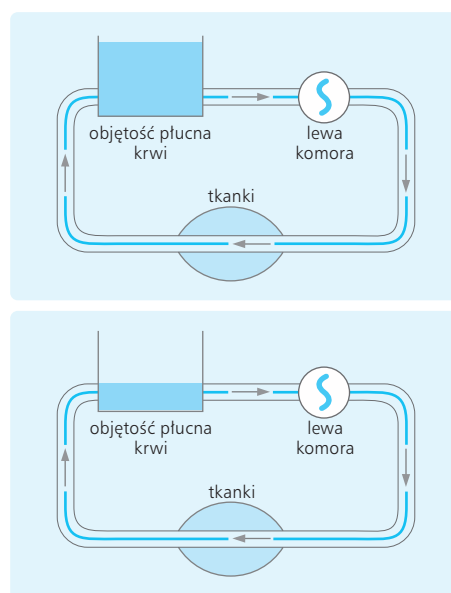
W łożysku płucnym, poza łożyskiem kapilar pęcherzykowych biegnących w ścianie pęcherzyków i w przegrodach międzypęcherzykowych, istnieje także mikrokrażenie pozapęcherzykowe, obejmujące nieco większe naczynia – o średnicy 20–100 μm. Biegną one w tkance łącznej wokół oskrzeli i oskrzelików. W kapilarach pozapęcherzykowych występuje wyraźniejsza filtracja kapilarna niż w obrębie śródbłonna kapilar pęcherzykowych, gdyż ciśnienie filtracyjne jest tam wyższe, a ciśnienie zewnątrznaczyniowe, będące zarazem ciśnieniem wewnątrzpiersiowym – niższe (ujemne) niż w kapilarach pęcherzykowych, podobnie jak w kapilarach tkanek pozapłucnych.

Krażenie płucne stanowi miniaturę krażenia dużego i dlatego bywa nazywane krażeniem małym. Jednak hemodynamicznie krażenie płucne różni się zasadniczo od krażenia dużego. Współdziałanie układu krażenia i układu oddechowego ma charakter zarówno mechaniczny, jak i czynnościowy. W czasie każdego wdechu, gdy powietrze dopływa do płuc, odruchowo poszerzają się oskrzela i zwiększa się przepływ powietrza. Zarazem poszerzają się naczynia płucne i wzrasta, nawet dwukrotnie, liczba naczyń w łożysku płucnym, co umożliwia większy dopływ krwi. Podczas wdechu zwiększa się ciśnienie transmuralne w żylnych naczyniach płucnych, ułatwiając powrót krwi żyłnej do prawego serca i prowadząc do większego wypełnienia krwią zbiornika żylnego krażenia płucnego (od wartości ok. 600 do ponad 1000 ml na szczycie głębokiego wdechu). Podczas wydechu zmniejsza się ciśnienie transmuralne naczyń płucnych, co utrudnia powrót krwi żyłnej do serca i zmniejsza wypełnienie naczyń płucnych do objętości ok. 200 ml na szczycie głębokiego wydechu. Krew nagromadzona w czasie wdechu w prawej komorze serca powoduje, zgodnie z prawem Starlinga, zwiększenie wyrzutu prawej komory. Prowadzi to do wzrostu ob-

jętości wyrzutowej lewej komory, warunkując powstawanie rytmicznych wahań ciśnienia tętniczego – fal oddechowych, ze szczytem ciśnienia w okresie wydechu i spadkiem w okresie wdechu.

Tak więc zbiornik krażenia płucnego gromadzi krew w ilości 600–1000 ml, stanowiąc rezerwę, z której w krótkim czasie (gdy zwykły powrót żylny nie jest w stanie dostosować się do zwiększonej objętości wyrzutowej lewej komory) może zostać oddane do lewego serca nawet 500 ml krwi. Ze względu na tę właściwość płuca określa się niekiedy „dodatkowym sercem”, które w razie potrzeby może uzupełnić krażenie układowe o dodatkową objętość krwi (ryc. 5.21).

Poza czysto mechanicznym oddziaływaniem, układy oddechowy i krażeniowy są sprzężone mechanizmami o charakterze nerwowym. Wdech, oprócz odruchowego rozszerzenia oskrzeli, działa mobilizująco na układ krażenia, prowadząc do przyspieszenia akcji serca poprzez zmniejszenie tonicznej, hamującej serce, aktywności nerwów błędnych i stymulację nerwów współczulnych. Wydech natomiast działa odwrotnie, zwalnia akcję serca poprzez wzmożenie aktywności nerwów błędnych i hamowanie stymulacji współczulnej. Zjawisko to w sposób szczególnie dotyczy dzieci i ludzi młodych oraz osób ze zwiększonym napięciem nerwów błędnych (wagotonia). Mechanizm tej niemiarowości oddechowej (zatokowej) rytmu serca ma pochodzenie wagalne i cholinergiczne i zanika po zablokowaniu receptorów muskarynowych M (np. atropiną). Traube już w 1865 r. postulował, że niemiarowość oddechowa jest pochodzenia ośrodkowego i powstaje na skutek wyładowania neuronów wdechowych ośrodku oddechowego w rdzeniu przedłużonym, co przenosi się na neurony sąsiadujących ośrodków tworzących siatkowatego, w tym



Ryc. 5.21 Płucny zbiornik żylny pełni funkcję rezerwuaru krwi („dodatkowe serce”) dla lewej komory.

także na ośrodek sercowy nerwów błędnych w jądrze dwuznacznym. To działanie hamujące jest wspomagane odruchowo przez impulsację płynącą włóknami aferentnymi nerwów błędnych z baroreceptorów naczyniowych i receptorów inflacyjnych płuc. Podczas wydechu ośrodek sercowy w rdzeniu przedłużonym podlega odhamowaniu, co prowadzi do zwolnienia akcji serca.

Oba układy – sercowy i oddechowy – reagują także na bodźce chemiczne działające na receptory w układzie krążenia. Pobudzenie chemoreceptorów kłębków szyjnych i aortalnych na skutek spadku prężności O₂ działa odruchowo nie tylko presyjnie (przyspieszenie akcji serca i skurcz naczyń), lecz także pobudza częstość oddychania. Wzrost ciśnienia tętniczego wtórnie pobudza baroreceptory naczyniowe i warunkuje efekt depresyjny (zwolnienie akcji serca i rozszerzenie naczyń) oraz hamuje oddychanie. Tak więc impulsacje z receptorów układu naczyniowego działają odruchowo na aktywność zarówno pompy sercowo-naczyniowej, jak i oddechowej. Również wzrost pojemności minutowej serca wywołuje w wyniku bliżej nieznanego odruchu poszerzenie oskrzeli i wzrost wentylacji płuc. A więc regulacja pompy sercowo-naczyniowej i płucnej jest dwukierunkowa.

Czynności metaboliczne płuc, wspomniane we wstępie, sprowadzają się do całkowitej lub częściowej inaktywacji niektórych substancji przepływających z krwią przez kapilary pęcherzykowe (tab. 5.2).

Rodzaj substancji	Inaktywacja metaboliczna (%)
PGE ₁ , PGE ₂ , PGF _{2α}	90
leukotrieny i tromboksan	100
acetylocholina	100
noradrenalina	30
bradykinina	80
serotonina	100
angiotensyna I	80
	zamiana na angiotensynę II

Tabela 5.2 Metabolizm i rozkład substancji biologicznie czynnych po jednorazowym przepływie przez krążenie płucne. PG – prostaglandyny.

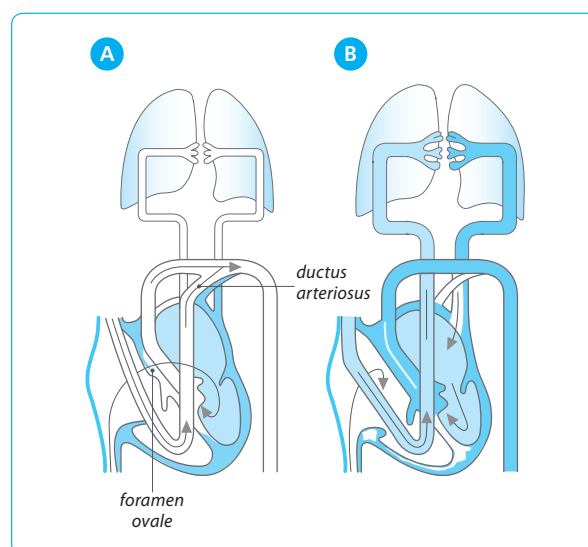
5.5.2

PROFIL CIŚNIEŃ W KRĄŻENIU PŁUCNYM

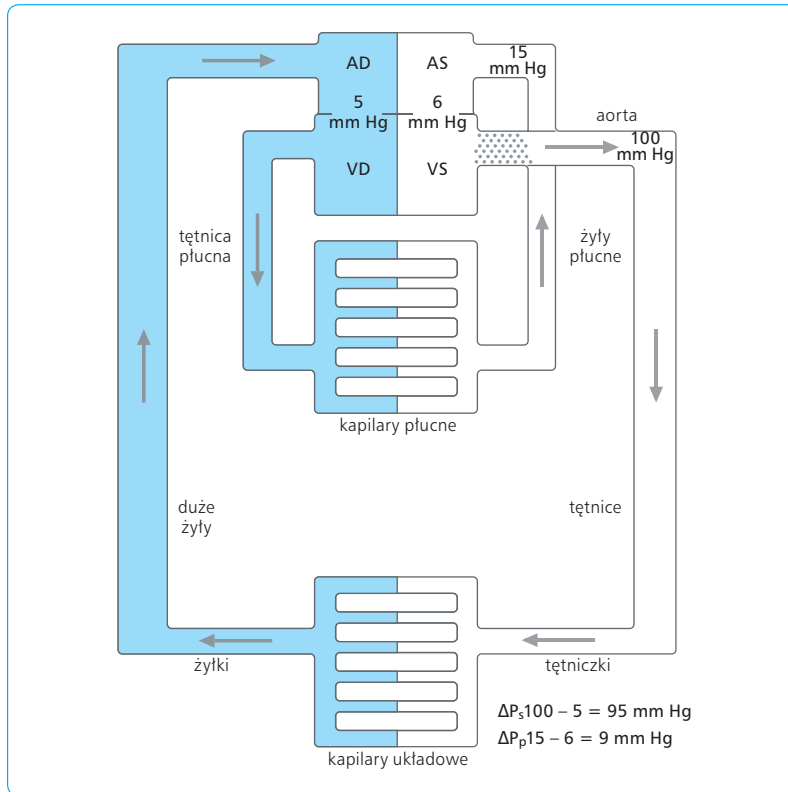
Krążenie płucne jest układem niskociśnieniowym i niskooporowym, o dużej pojemności rezerwuarowej dla krwi i podatności na rozciąganie. Tylko w okresie ży-

cia płodowego krążenie płucne jest wyskociśnieniowe i wysokociśnieniowe z powodu naczynioskurczowego działania hipoksji i hiperkapni. Po urodzeniu i wykonaniu pierwszych oddechów noworodka następuje uzupełnienie O₂ i usunięcie nadmiaru CO₂ z organizmu, z jednoczesnym zamknięciem *ductus arteriosus* i *foramen ovale* w sercu oraz rozciągnięciem płuc i wzrostem wytwarzania surfaktantu (zapoczątkowanym już w czasie życia płodowego). Odtąd krążenie płucne staje się niskociśnieniowe i niskooporowe (ryc. 5.22). Średnie ciśnienie w pniu płucnym wynosi zaledwie 15 mm Hg, ciśnienie skurczowe ok. 25 mm Hg, a rozkurczowe 10 mm Hg. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (15 mm Hg) jest ok. 6 razy niższe niż w tętnicy głównej (100 mm Hg). Ciśnienia w prawym i lewym przedsionku niewiele się różnią i wynoszą średnio odpowiednio 5 i 6 mm Hg (ryc. 5.23). Ciśnienie napędowe w krążeniu płucnym (różnica między średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej i w lewym przedsionku) to ok. 9 mm Hg (15 – 6 = 9 mm Hg). Natomiast w krążeniu dużym ciśnienie napędowe (różnica między średnim ciśnieniem w aorcii i w prawym przedsionku) jest ponad 10-krotnie większe i wynosi ok. 95 mm Hg (100 – 5 = 95 mm Hg). Różnicy ciśnień napędowych odpowiada odmienna struktura ściany łożyska naczyniowego. Ściana ta w krążeniu płucnym jest o ok. 70% cieńsza i zawiera niewiele włókien mięśniowych. Zróżnicowanie czynnościowe dużego i małego układu krążenia przedstawiono w rozdziale 4 tego podręcznika.

Przyczyna różnic ciśnieniowych w krążeniu małym i dużym jest zrozumiała, jeśli weźmie się pod uwagę czynność obu układów. Krążenie duże reguluje dopływ krwi do różnych, niekiedy odległych od serca narządów (np. głowa, ręka podniesiona ponad głowę). Natomiast



Ryc. 5.22 A. Krążenie płucne wysokociśnieniowe (otwarte *foramen ovale* i *ductus arteriosus*). B. Krążenie płucne niskociśnieniowe u dorosłych.



Ryc. 5.23 Profil ciśnień w krążeniu małym i dużym oraz ciśnienia napędowe w krążeniu układowym (ΔP_s) i płucnym (ΔP_p). AD (atrium dextrum) – prawy przedsionek, AS (atrium sinisterum) – lewy przedsionek, VD (ventriculus dexter) – prawa komora, VS (ventriculus sinisterum) – lewa komora.

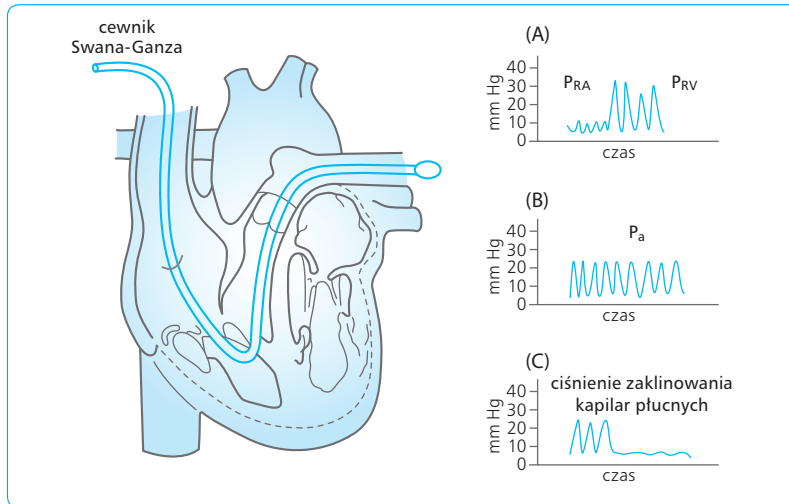
płuca muszą przyjąć naraz całą objętość wyrzutową prawego serca, a dystrybucja tej krwi dotyczy jednego niewielkiego (licząc od podstawy do szczytu – ok. 30 cm) narządu. Wobec niewielkich oporów naczyniowych w krążeniu płucnym wystarczy niewielkie ciśnienie napędowe w łożysku płucnym, aby u człowieka w pozycji stojącej krew dopłynęła do szczytu płuc. Utrzymuje to pracę prawego serca na niskim poziomie, wystarczającym jednak do perfuzji wszystkich, nawet odległych pęcherzyków płucnych.

Przez krążenie płucne przepływa w jednostce czasu tyle krwi, ile wyrzuci prawa komora, tj. ok. 5–6 l/min. Ilość krwi, jaka chwilowo znajduje się w łożysku naczyń płucnych, wynosi ok. 12% (10–20%) tej wielkości, czyli przeciętnie 600 ml, co odpowiada 9% całej objętości krwi krążącej. Z tego na funkcjonalną część krążenia płucnego, tj. łożysko naczyń włosowatych płuc, przypada 10–15%, czyli zaledwie 60–140 ml krwi. Krew ta przepływa przez cienkościenne kapilary pęcherzykowe o łącznym przekroju ok. 50 m² i powierzchni ok. 70–100 m².

Wprowadzając poprzez żyłę obwodową do prawego serca i tętnicy płucnej cewnik Swana-Ganza zakończony balonikiem do zaklinowania końcowych rozgałęzień tętnicy płucnej, można po kolei zmierzyć i zapisać wahania ciśnienia w prawym przedsionku (P_{RA}), prawej komorze (P_{RV}), tętnicy płucnej (P_a) i w kapilarach płucnych przed zaklinowaniem oraz po zaklinowaniu (C). Pozwala to na określenie przepływu krwi i wyrzutu serca prawego oraz przybliżonej wartości ciśnie-

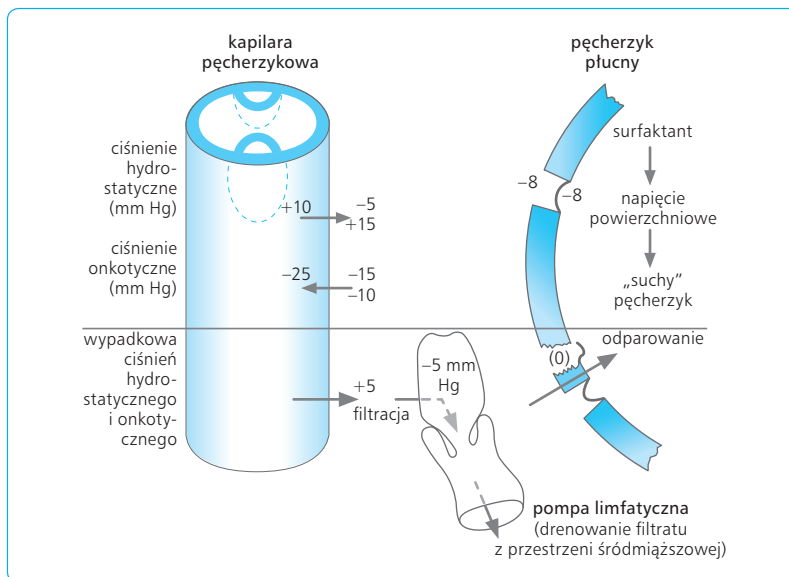
nia w kapilarach płucnych i lewym przedsionku (ryc. 5.24), a to z kolei umożliwia obliczenie oporów naczyniowych w płucach.

Szczególną właściwością kapilar pęcherzykowych jest to, że przebiegają w przegrodach międzypęcherzykowych, a więc w sąsiedztwie środowiska gazowego pęcherzyków płucnych o zmiennym ciśnieniu. W związku z tym łatwo ulegają one działaniu ciśnienia pęcherzykowego i zmianom podczas wdechu i wydechu, zależnym od rozciągania przegród międzypęcherzykowych. Średnie ciśnienie onkotyczne białek osocza w kapilarach płuc jest stałe i wynosi 25 mm Hg, a ciśnienie onkotyczne w płynie zewnątrzkapilarnym ma wartość ok. 15 mm Hg. Zatem zgodnie z hipotezą Starlinga, działa tu skierowany do wnętrza kapilar gradient ciśnień onkotycznych wynoszący ok. 10 mm Hg. Przeciwdziała mu ciśnienie hydrostatyczne w kapilarach o średniej wartości 10 mm Hg, wzmocnione przez ujemne ciśnienie hydrostatyczne śródmiąższowe (z zewnątrz kapilar) – ok. –5 mm Hg. Gradient ciśnień hydrostatycznych (10 + 5 = 15 mm Hg) przewyższa więc o ok. 5 mm Hg gradient ciśnień onkotycznych (10 mm Hg), warunkując filtrację kapilarną (ryc. 5.25). Brak intensywnego przenikania płynu z osocza krwi do światła pęcherzyków, czyli suchość pęcherzyków płuc, wiąże się po pierwsze z przyleganiem do siebie komórek śródłonka kapilar płucnych (mimo istnienia pomiędzy nimi szczelin), a po drugie z ujemnym ciśnieniem w tkance śródmiąższowej płuc, zatrzymującym przefiltrowaną tu wodę i kierującą ją do naczyń limfatycznych płuc. Ponadto prze-



Ryc. 5.24 Pomiar zmian ciśnienia:

(A) w prawym przedsionku (P_{RA}) i komorze (P_{RV}), (B) w tętnicy płucnej (P_a) oraz (C) w kapilarach płucnych przed zaklinowaniem i po zaklinowaniu. Cewnik Swana-Ganza wprowadzono przez żyłę obwodową do prawego serca oraz tętnicy płucnej i jej rozgałęzień, z zaklinowaniem włączone.



Ryc. 5.25 Wypadkowa ciśnienia hydrostatycznego i onkotycznego w kapilarach pęcherzykowych i zjawisko „suchego” pęcherzyka płucnego.

chodzeniu wody do pęcherzyków zapobiega surfaktant, redukując (przez obniżenie napięcia powierzchniowego pęcherzyków) zasysanie płynu z tkanki śródmiąższowej płuc do pęcherzyków. Prawidłowa ultrafiltracja odbywa się także w mikrokrążeniu pozapęcherzykowym; wynosi ona prawidłowo ok. 20 ml/min. Przesączony płyn zostaje odprowadzony z płuc do układu limfatycznego, rozpoczynającego się od oskrzelików końcowych i przebiegającego wzdłuż oskrzeli do wnęk płuc.

W stanach niewydolności lewej komory, gdy z lewego przedsionka przenosi się na żyły płucne podwyższone ciśnienie, a ciśnienie hydrostatyczne w kapilarach pęcherzykowych przewyższa 25 mm Hg, zmienia się gradient ciśnień. W wyniku tego osocze może przenikać w większych ilościach także do pęcherzyków płucnych, spieniać się pod wpływem czynnika powierzchniowego i powodować wyłączenie zajętych pęcherzyków

z oddychania, prowadząc do obrzęku płuc. W pozycji leżącej ciśnienie hydrostatyczne w kapilarach pęcherzykowych jest wyjściowo wyższe niż w pozycji stojącej, więc obrzęk płuc w niewydolności lewokomorowej łatwiej rozwija się w pozycji leżącej, szczególnie w nocy, gdy dodatkowo zwalnia akcja serca i rośnie ciśnienie w żyłach szyjnych. Obrzęk płuc rzadziej występuje u chorych z wadami zastawki dwudzielnej, u których podwyższone ciśnienie w kapilarach rozwija się powoli, a wokół naczyń powstają rozległe zmiany łącznotkankowe i obrzęk śródmiąższowy; stąd przesączony z osocza płyn zostaje zdrenowany przez naczynia limfatyczne i odprowadzony z powrotem do układu krążenia. Obrzęk płuc może być także następstwem uszkodzeń nabłonka wyścielającego pęcherzyki, np. w wyniku działania endotoksyn bakteryjnych lub niektórych gazów bojowych.

5.5.3

OPÓR W KRĄŻENIU PŁUCNYM

Opór w krążeniu płucnym (R), podobnie jak w krążeniu układowym, jest wprost proporcjonalny do ciśnienia napędowego (ΔP), a odwrotnie proporcjonalny do wielkości przepływu (F), zgodnie z równaniem:

$$R = \frac{\Delta P}{F}$$

Gradient ciśnień w krążeniu płucnym wynosi ok. 9 mm Hg, a w krążeniu dużym ok. 95 mm Hg. Natomiast ilość krwi przepływającej przez oba krążenia w jednostce czasu jest podobna (ok. 5 l/min), dlatego płucny opór naczyniowy stanowi tylko ok. 10% oporu w krążeniu dużym. Płucny opór naczyniowy (PVR, *pulmonary vascular resistance*) ocenia się na ok. 1 mm Hg/l/min (0,7–1,3). Do wyrażenia płucnego oporu naczyniowego bywają używane jednostki Wooda (1 j Wooda = 1 mm Hg/l/min). PVR można oznaczyć poprzez cewnikowanie prawego serca i tętnic płucnych wspomnianym poprzednio cewnikiem Swana-Ganza, a dzieląc różnicę ciśnień pomiędzy tętnicą płucną a lewym przedsionkiem przez przepływ krwi w krążeniu płucnym, otrzymuje się wartość PVR.

Największa część oporu (ok. 47%) w krążeniu dużym przypada na małe tętnice i tętniczki, czyli naczynia odporowe, w obrębie których ciśnienie tętnicze wykazuje gwałtowny spadek (z ok. 90 do 30 mm Hg). Pozostała część oporów przypada na tętnice (19%), naczynia włosowate (27%) i żyły (7%). W krążeniu płucnym spadek ciśnienia w tętniczkach jest znacznie mniejszy (z 15 do 10 mm Hg). W związku z tym dystrybucja oporów w krążeniu płucnym jest odmienna niż w krążeniu dużym; na łożysko kapilarne przypada większość, bo ok. 60%, a na tętnice i żyły płucne po ok. 20% całkowitego oporu naczyniowego krążenia płucnego.

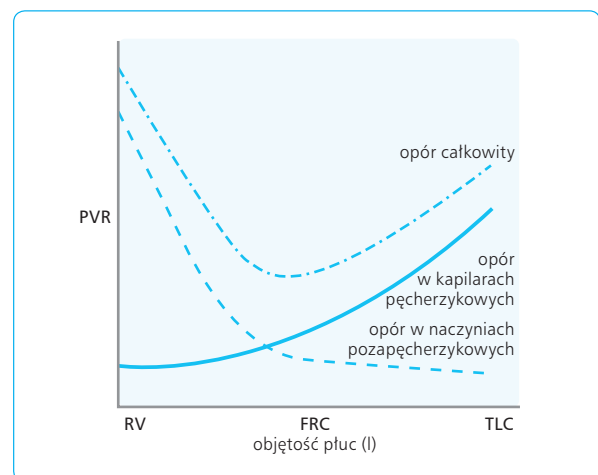
Opór naczyniowy w krążeniu płucnym jest niewielki, ale wyraźnie zmienia się przy zmianach ciśnienia i ilości krwi w naczyniach oraz objętości płuc. Podwyższenie ciśnienia, zarówno w tętnicach, jak i w żyłach płucnych, prowadzi do spadku oporu naczyniowego. Przyczyny tego zjawiska są następujące:

1. Rozszerzają się poprzednio drożne i otwierają dotychczas zamknięte kapilary płucne.
2. Krytyczne ciśnienie otwarcia w tętniczkach płucnych jest niskie i mocno zróżnicowane. Jedne tętniczki otwierają się przy stosunkowo niskim, a inne przy nieco wyższym ciśnieniu perfuzyjnym.
3. Opory w kapilarach pęcherzykowych, w przeciwieństwie do oporów w tętnicach pozapęcherzykowych, zwiększają się w miarę wzrostu objętości płuc, osiągając szczyt przy maksymalnym wdechu. Opór całkowity w krążeniu płucnym,

który jest sumą oporów w krążeniu kapilarnym pęcherzyków i w krążeniu pozapęcherzykowym, maleje w miarę wzrostu objętości płuc do FRC, a następnie, przy dalszym wzroście objętości płuc (do TLC) zwiększa się, nie osiągając jednak wartości obserwowanej po głębokim wydechu (RV) (ryc. 5.26).

4. Wartość oporu przepływowego w krążeniu płucnym spada w miarę wzrostu objętości krwi przepływającej przez to krążenie, co wynika z rozszerzenia czynnych kapilar i z otwierania (rekrutacji) kapilar dotychczas zamkniętych.
5. W czasie wdechu następuje rozciąganie ścian i poszerzenie większych naczyń płucnych, co zmniejsza opór w naczyniach tętniczych i żylnych już przy niewielkim wzroście objętości płuc.

Przy wzroście objętości płuc, np. przy głębszym wdechu, gdy uciśnięte zostają kapilary pęcherzykowe w przegrodach pęcherzyków płucnych, zwiększa się opór całkowity w krążeniu płucnym z powodu utrudnienia przepływu krwi przez te kapilary. Zatem przy spokojnym wdechu opory naczyniowe w krążeniu płucnym maleją, przy głębokim wdechu wzrastają.



Ryc. 5.26 Opór całkowity oraz opór w kapilarach pęcherzykowych i w naczyniach pozapęcherzykowych przy różnych objętościach płuc, tj. pod koniec głębokiego wydechu (RV), spokojnego wydechu (FRC) i głębokiego wdechu (TLC). RV (*residual volume*) – objętość zalegająca, FRC (*functional residual capacity*) – czynnościowa pojemność zalegająca, TLC (*total lung capacity*) – całkowita pojemność płuc, PVR (*pulmonary vascular resistance*) – płucny opór naczyniowy.

5.5.4

PRZEPIY W KRWI PRZEZ PŁUCA

Przepływ krwi nie jest równomierny w poszczególnych częściach płuc. Badanie scyntygraficzne z dystrybucją ksenonu (Xe^{133}) potwierdza, że w pozycji pionowej przepływ ten zwiększa się w kierunku od szczytów do podstawy płuc, w pozycji leżącej przepływ krwi jest większy w tylnej części płuc niż w przedniej, zaś w pozycji głową ku dołowi przepływ w częściach szczytowych przewyższa przepływ w częściach podstawowych płuc. Podczas wysiłku fizycznego przepływ krwi w płucach wzrasta 2–3-krotnie, przy zachowaniu zwykłego zróżnicowania pomiędzy podstawą i szczytami płuc.

Uwzględniając działanie siły ciężkości, można rozważyć wzajemny stosunek ciśnienia wewnątrzpęcherzykowego, przepływu i oporu naczyniowego w czterech kolejnych strefach płuc w pozycji stojącej (ryc. 5.27).

W strefie szczytowej płuc (strefa 1) ciśnienie w naczyniach pęcherzykowych może być równe wewnątrzpęcherzykowemu lub niższe, a zatem może się ono okazać niewystarczające do otwarcia kapilar pęcherzykowych. Zatem przepływ krwi przez kapilary tej strefy nie powinien się odbywać, a pęcherzyki nie powinny brać udziału w wymianie gazowej, tworząc pęcherzykową przestrzeń martwą (nieużyteczną). Jednak w warunkach prawidłowych opisywana strefa nie występuje, gdyż ciśnienie w tętnicach płucnych jest nieznacznie wyższe niż wewnątrzpęcherzykowe, a to wystarcza do zapewnienia przepływu przez kapilary pęcherzykowe. Natomiast w stanach obniżonego ciśnienia tętniczego (np. po krwotoku) albo gdy zbyt szybko wzrasta ciśnienie pęcherzykowe, przepływ krwi w kapilarach pęcherzykowych najwyższych stref płuc może zaniknąć. Zdaniem niektórych badaczy u człowieka w pozycji stojącej brak strefy 1, a w płucach funkcjonuje tylko strefa 2 i 3.

W strefie podszczytowej płuc (strefa 2) ciśnienie w kapilarach pęcherzykowych przewyższa ciśnienie pę-

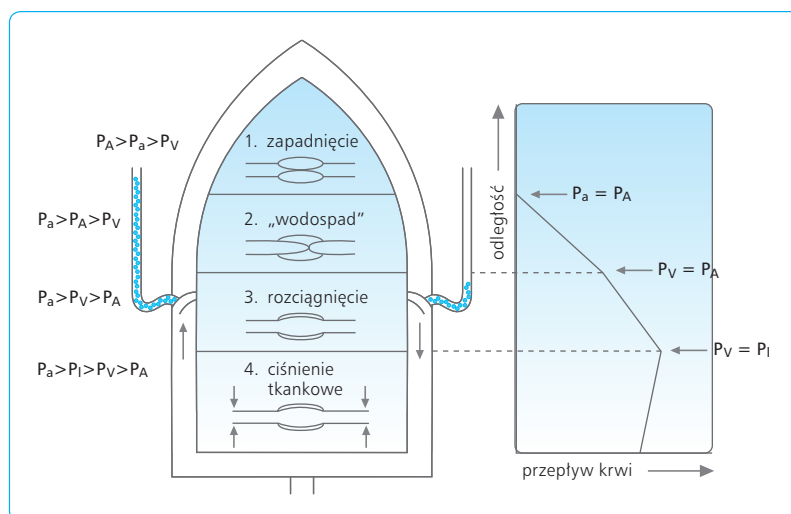
cherzykowe, które z kolei jest wyższe od ciśnień w żyłach płucnych. Kapilary te zachowują się jak opornik Starlinga (cienkościenne rurka gumowa umieszczona w pojemniku o zmiennym ciśnieniu). Przepływ krwi w naczyniach pęcherzykowych zależy od różnicy ciśnień tętniczo-pęcherzykowych, przy czym po napłynięciu krwi do żył płucnych, bardzo podatnych na rozciąganie, następuje nagły wzrost przepływu (tzw. efekt wodospadu).

Czynnikami warunkującym przepływ krwi w strefie środkowej (strefa 3) jest różnica pomiędzy ciśnieniem w tętniczkach płucnych a ciśnieniem w żyłkach płucnych, które przewyższa ciśnienie pęcherzykowe. Dlatego kapilary tej strefy ulegają rozciągnięciu.

W dolnej strefie płuc (strefa 4) ciśnienie w kapilarach pęcherzykowych jest wyższe nie tylko od ciśnienia pęcherzykowego, ale także od ciśnienia śródmiąższowego w przegrodach pęcherzykowych i od ciśnienia żylnego. W tych warunkach przepływ krwi zależy wyłącznie od różnicy ciśnień tętniczo-żylnych, czyli od ciśnienia napędowego, tak jak w krążeniu dużym. W miarę wzrostu ciśnienia napędowego naczynia pęcherzykowe rozciągają się i powiększa się ich liczba, przez co odpowiednio zmniejsza się ich opór przepływowy i wzrasta przepływ krwi.

Spadek przepływu płucnego na linii podstawa–szczyt płuc utrzymuje się w pozycji pionowej (stojącej lub siedzącej) zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku (wtedy osiąga wyższe wartości). Znika on dopiero w pozycji leżącej, a w pozycji głową w dół ulega odwróceniu.

Bez względu na pozycję ciała przepływ krwi przez płuca ma charakter pulsujący. Można to stwierdzić badaniem w pletyzmografie, wyznaczając przepływ kapilarny z użyciem mieszanki gazowej zawierającej 79% N_2O i 21% O_2 . N_2O , gaz dobrze rozpuszczalny, łączy się z krwią w stopniu zależnym wyłącznie od jej przepływu, co pośrednio pozwala określić ten przepływ. Wykres przepływu wykazuje pulsacje ze szczytem przypadającym na okres wyrzucania krwi do tętnic płuc,



Ryc. 5.27 Wpływ ciśnień w pęcherzykach na przepływ płucny krwi w górnych, środkowych i dolnych partiach płuc. P_A – ciśnienie wewnątrzpęcherzykowe, P_a – ciśnienie w tętnicy płucnej, P_v – ciśnienie w żyłach płucnych, P_i – ciśnienie śródmiąższowe (tkankowe).

czyli na zespół QRS w zapisie EKG. Przepływ przez łożysko naczyń płucnych wynosi w spoczynku przeciętnie 5,5–6,0 l/min, co odpowiada pojemności wyrzutowej prawej komory. Płuca są jedynym miejscem „poboru” O_2 w organizmie, więc znając minutowe zużycie O_2 oraz różnicę zawartości O_2 pomiędzy mieszaną krwią żylną z prawego przedsionka a krwią tętniczą, można, zgodnie z zasadą Ficka, oznaczyć minutową pojemność wyrzutową prawego serca (zob. rozdział 4 *Fizjologia układu krążenia*). W dalszych rozgałęzieniach tętnicy płucnej prędkość przepływu stopniowo maleje, osiągając najniższą wartość w łożysku kapilar pęcherzykowych, w którym krwinki czerwone potrzebują w spoczynku na przepłynięcie pojedynczej kapilary ok. 0,75 s. W czasie wysiłku ilość krwi przepływającej przez kapilary pęcherzyków zwiększa się nawet 2–3-krotnie, przy zachowaniu zwykłej dystrybucji na odcinku szczyt-podstawa płuca, a czas przepływu krwinek przez kapilary może się skrócić nawet o 70% (do 0,25 s). Wystarcza to jednak w zupełności do pełnego wysycenia krwi O_2 po jednorazowym przepłynięciu krwi żyłnej przez te kapilary. Jak wspomniano powyżej, zwiększenie przepływu krwi podczas wysiłku powoduje bierne rozciągnięcie naczyń płucnych i ostatecznie spadek całkowitego oporu, natomiast zmniejszenie przepływu pociąga za sobą zapadanie się naczyń i wzrost oporu naczyniowego w krążeniu płucnym. Ze względu na bierne zmiany oporu naczyniowego nawet 2–3-krotny wzrost przepływu krwi przez płuca (np. podczas wysiłku) nie wpływa znacząco na wartość ciśnienia w łożysku krążenia płucnego.

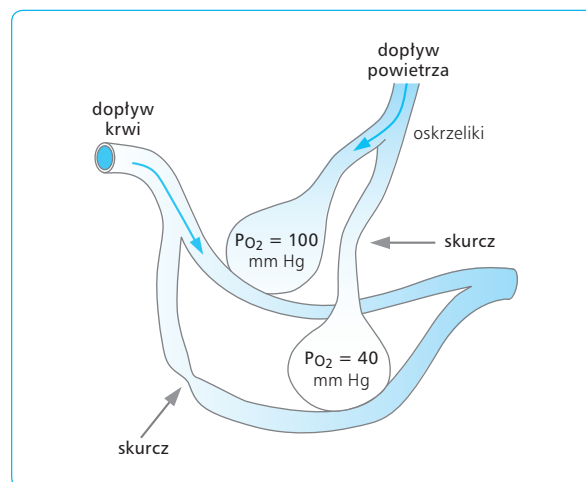
5.5.5

REGULACJA KRĄŻENIA PŁUCNEGO

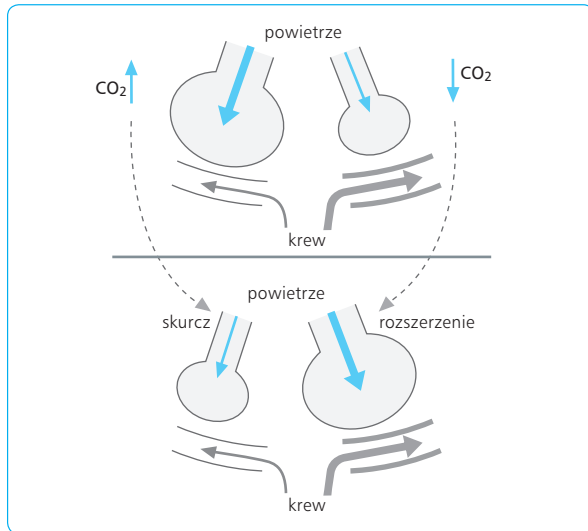
Czynna regulacja w krążeniu płucnym ma o wiele mniejsze znaczenie niż w krążeniu dużym. Istotną rolę odgrywają tu odruchy naczynioruchowe i lokalne zmiany naczyniowe wywołane przez hipoksję w pęcherzykach lub przez substancje naczynioruchowe. Naczynia płucne są unerwione współczulnie ze zwoju gwiaździstego. Unerwienie to wykazuje niewielką aktywność toniczną, którą można wyeliminować przez blokadę receptorów adrenergicznych typu α . Wskazuje to, że uwalniana z zakończeń współczulnych noradrenalina działa głównie przez receptory adrenergiczne α . Mniejsze znaczenie w regulacji naczyń płucnych ma unerwienie przywspółczulne (nerwy błędne). Wpływ odruchów naczynioruchowych pochodzących z baroreceptorów i chemoreceptorów naczyniowych na krążenie płucne jest stosunkowo niewielki. Pobudzenie baroreceptorów tętniczych hamuje aktywność nerwów współczulnych i wywołuje nieznaczne rozszerzenie naczyń płucnych. Pobudzenie nerwów współczulnych, np. drogą odru-

chową, przez rozciągnięcie dużych naczyń płucnych lub lewego przedsionka, prowadzi do wzrostu oporów w krążeniu płucnym i zmniejszenia dopływu krwi do lewego przedsionka. Hipoksja i hiperkapnia, które powodują podrażnienie chemoreceptorów kłębków szyjnych, wywołują niewielkie zwężenie dużych naczyń płucnych i wzrost oporów w ich obrębie (w krążeniu płucnym brak naczyń oporowych). Jest to następstwo odruchowego pobudzenia nerwów współczulnych adrenergicznych, zwężających naczynia płucne. Ogólnie efekty naczynioruchowe w krążeniu małym mają więc podobny charakter jak w krążeniu dużym, ale są znacznie słabsze.

Naczynia płucne reagują także bezpośrednio na miejscowe działanie substancji chemicznych. Wśród nich największe znaczenie w regulacji łożyska naczyniowego wpływ O_2 i CO_2 na tętniczki płucne. Obniżenie prężności O_2 lub wzrost prężności CO_2 w pęcherzykach płucnych prowadzi do skurczu, a wzrost prężności O_2 lub obniżenie prężności CO_2 – do rozszerzenia naczyń płucnych. Niska prężność O_2 działa bezpośrednio obkurczająco na płucne naczynia tętnicze; zjawisko to nosi nazwę hipoksycznego skurczu naczyń płucnych (ryc. 5.28). Hipoksja powoduje także skurcz oskrzelików. Wzrost prężności CO_2 w pęcherzykach prowadzi do miejscowego obniżenia pH, co także wywołuje obkurczenie naczyń płucnych. Spadek stężenia CO_2 w gazie pęcherzykowym i w oskrzelikach działa również na mięśniówkę oskrzelików, powodując ich zwężenie i prowadząc do zmniejszenia wentylacji tych obszarów płuc. Wzrost zawartości CO_2 w gazie pęcherzykowym i oskrzelikach działa rozszerzająco na oskrzeliki (ryc. 5.29). Skurcz naczyń płucnych w wyniku lokalnej hipoksji i hiperkapnii oraz spadku pH zmniejsza przepływ krwi w niedotlenionych obszarach płuc i kieruje prąd krwi do obszarów płuc o wyższym ciśnieniu



Ryc. 5.28 Hipoksja w pęcherzykach płucnych powoduje hipoksyczny skurcz naczyń płucnych i oskrzelików.



Ryc. 5.29 Wpływ zmian P_{CO_2} w pęcherzykach na szerokość zaopatrujących je oskrzeli.

parcjalnemu O_2 w celu poprawienia wymiany gazowej. Mechanizm tego (odmiennego niż w krążeniu dużym) lokalnego działania hipoksji na małe tętnice i tętniczki krążenia płucnego jest nieznan, ale przypuszczalnie chodzi tu o bezpośrednie działanie niskiej prężności O_2 na miocyty naczyń. Hipoksja lub hiperkapnia osłabia w ich obrębie aktywność pompy sodowo-potasowej

i zwiększa napływ jonów Na^+ do miocytów, prowadząc do ich depolaryzacji i skurczu. To działanie zwężające naczynia wywiera hipoksja lub hiperkapnia tylko w świetle pęcherzyków i w przewodach pęcherzykowych (będących w bezpośrednim kontakcie z naczyniami płucnymi i oskrzelikami), natomiast zmiany prężności O_2 i CO_2 w samej krwi krążenia płucnego nie mają tu większego znaczenia.

Przewlekłe działanie hipoksji, np. u ludzi mieszkających na dużych wysokościach, może prowadzić do przewlekłego nadciśnienia płucnego, powiększenia sylwetki serca i nadkrwistości. Wpływ hiperkapnii na naczynia płucne zależy od jednoczesnej obecności kwasicy i spadku pH, działających wspólnie jako bodziec naczynioskurczowy.

Mięśniówka naczyń płucnych podlega również działaniu czynników hormonalnych uwalnianych endogenne, także z uszkodzonej tkanki płucnej. Aminy biogenne (adrenalina, noradrenalina i serotonina), endotelina, angiotensyna II, prostaglandyny F ($PGF_{2\alpha}$), tromboksan A_2 oraz leukotrieny C_4 i D_4 obkurczają naczynia płucne (tab. 5.3). Natomiast prostacyklina (PGI_2), izoproterenol, acetylocholina, NO, VIP i CGRP powodują rozkurcz naczyń płucnych. Substancje te działają również na mięśniówkę drzewa oskrzelowego, wywołując albo jego rozszerzenie (adrenalina i noradrenalina), albo zwężenie (histamina, serotonina, $PGF_{2\alpha}$, tromboksan A_2 i leukotrieny). Serotoninie przypisuje się udział w silnym skurczu naczyń płucnych, zachodzącym przy wysiewie zakrzepów w ich obrębie (tab. 5.3).

	Typ receptora	Odpowiedź biologiczna	Zależność od śródbłonnka	
Układ autonomiczny adrenergiczny (noradrenalina)	α_1	skurcz	brak	
	α_2	rozkurcz	tak	
	β_2	rozkurcz	tak	
	cholinergiczny – muskarynowy (acetylocholina)	M_3	rozkurcz	tak
		tachykinina	rozkurcz	tak
		VIP	rozkurcz	?
CGRP	?	rozkurcz	brak	
Czynniki humoralne	adenozyna	A_1	skurcz	brak
		A_2	rozkurcz	brak
	angiotensyna II	AT_1	skurcz	brak
	bradykinina	B_1	rozkurcz	tak
		B_2	rozkurcz	tak
	endotelina	ET_A	skurcz	tak
		ET_B	rozkurcz	tak
	histamina	H_1	rozkurcz	tak
		H_2	rozkurcz	brak
	serotonina	5-HT ₁	skurcz	brak
		5-HT _{1C}	rozkurcz	tak
	tromboksan A_2	TP	skurcz	brak
	wazopresyna	V_1	rozkurcz	tak
ANP	ANP_A	rozkurcz	brak	
PGE_2	EP_1, EP_2, EP_3, EP_4	rozkurcz	tak	
PGI_2	IP	rozkurcz	tak	

Tabela 5.3 Udział receptorów w oddziaływaniu mediatorów układu autonomicznego i czynników humoralnych na tętnice i żyły krążenia płucnego.

Zagadnienia kliniczne

W wyniku napłynięcia materiału zatorowego do tętnicy płucnej lub do jej rozgałęzień dochodzi do zatorowości płucnej z zaburzeniami krążenia krwi w płucach. Najczęściej materiałem zatorowym są skrzepliny powstające w różnych miejscach układu żylnego. Sytuacje kliniczne sprzyjające zatorowości płucnej to: niewydolność krążenia, unieruchomienie, otęłość, choroba nowotworowa, kolagenozy, poliglobulia. Objawy zatorowości płucnej są niecharakterystyczne: duszność, ból w klatce piersiowej, kaszel, krwioplucie, kołatania serca.

5.5.6

UKŁAD NACZYNIOWY OSKRZELI

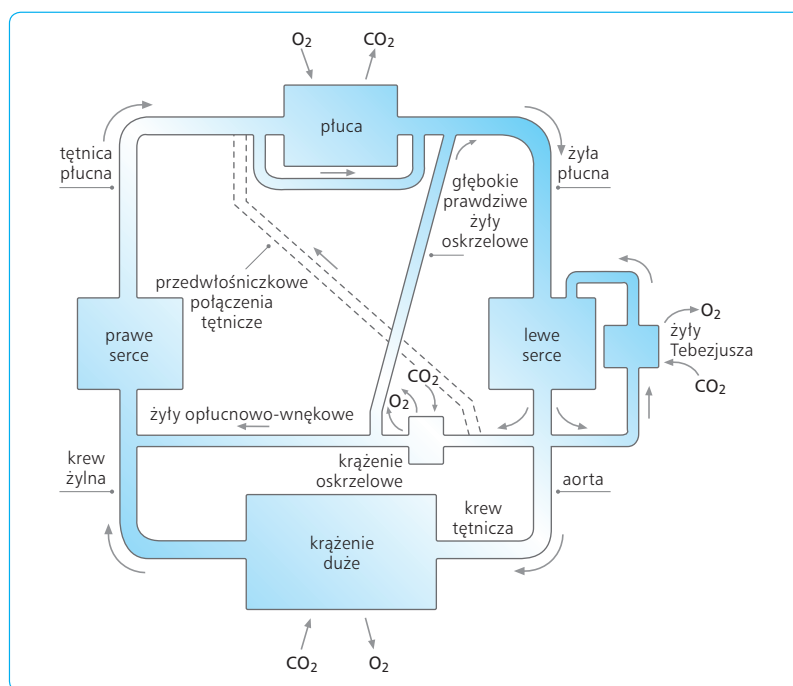
Tętnice oskrzelowe stanowią odgałęzienia aorty, dwóch górnych tętnic międzyżebrowych i tętnicy podobojczykowej. Zaopatrują one drzewo oskrzelowe do oskrzelików końcowych włącznie, tkanki podtrzymujące płuca, blaszkę śródpiersiową i przegrody pomiędzy płatami. Oskrzeliki oddechowe i pęcherzyki płucne są odżywiane krwią z krążenia płucnego, a tlen dyfunduje do nich wprost z wdychanego powietrza. Około 1/3 krwi żyłnej odpływa z większych oskrzeli przez żyły oskrzelowe do żyły nieparzystej i przez żyły międzyżebrowe do prawego przedsionka serca. Pozostałe 2/3 przedostaje się z żył oskrzelowych odcinków dystalnych drzewa oskrzelowego do żył płucnych, tworząc krążenie oskrzelowo-płucne. Z tego zjawiska wynika istnienie przecieku (*shunt*)

krwi żyłnej do krwi tętniczej w łożysku naczyń płucnych (ryc. 5.30). Wyróżnia się przeciek płucny anatomiczny, związany ze wspomnianymi zespoleniami żył oskrzelowych z żyłami płucnymi, oraz przeciek fizjologiczny, wynikający z nierównomierności stosunku wentylacji do przepływu krwi (patrz poniżej). Tętniczy układ naczyniowy oskrzeli jest częścią krążenia dużego; panuje w nim ciśnienie 4–5 razy większe niż w krążeniu płucnym. Krążenie oskrzelowe ma liczne połączenia z krążeniem płucnym i w przypadku zmniejszonego dopływu krwi do kapilar pęcherzykowych może je uzupełniać. Krążenie oskrzelowe otrzymuje tylko 2% pojemności wyrzutowej serca (krew ta wraca do lewego przedsionka), ale w stanach patologicznych przepływ krwi w krążeniu oskrzelowym może wzrastać nawet do 20% pojemności wyrzutowej serca. Dzieje się tak, gdy następuje zarastanie naczyń łożyska płucnego. Powstaje wówczas duży „przeciek” między aortą a lewym przedsionkiem, co stanowi obciążenie dla lewego serca, które musi przepompować dodatkową ilość krwi napływającej do lewego przedsionka.

5.6

STOSUNEK PRZEPŁYWU KRWI PRZEZ PŁUCA (PERFUZJI) DO WENTYLACJI PĘCHERZYKOWEJ

Przepływ krwi przez płuca i wentylacja płuc w poszczególnych obszarach są nierównomierne. Zagadnienie to jest ważne, gdyż odpowiednie dostosowanie wentylacji



Ryc. 5.30 Schemat zespolień pomiędzy naczyniami krążenia płucnego i oskrzelowego.

płuc do przepływu krwi w różnych ich częściach stanowi podstawowy warunek optymalnej wymiany gazowej.

oskrzelową, rozstrzeniami oskrzeli, rakiem płuca lub niewydolnością krążenia zmiany w stężeniu N_2 mogą sięgać nawet 15%.

5.6.1

NIERÓWNOMIERNOŚĆ WENTYLACJI PĘCHERZYKÓW PŁUCNYCH

Dystrybucja wdychanego powietrza do poszczególnych obszarów płuc jest nierównomierna nawet u człowieka zdrowego, a w stanach patologicznych ulega jeszcze istotniejszym zmianom. U człowieka w pozycji siedzącej lub stojącej największa wentylacja na jednostkę objętości przypada na przypodstawne części płuc, a najmniejsza na ich okolice szczytowe. W pozycji leżącej znika różnica w wentylacji pomiędzy szczytem a podstawą płuc. W ułożeniu na plecach najlepiej są wentylowane tylne części płuc, w ułożeniu na prawym boku – prawe płuco, a w ułożeniu na lewym boku – lewe płuco.

Wzrost wentylacji na jednostkę objętości płuc na odcinku od szczytów do podstawy wynika z większej podatności przypodstawnych partii płuc na rozciąganie. Są one mniej rozciągnięte w czasie spokojnego wydechu, gdyż ciśnienie wewnątrzopłucnowe jest tam mniej ujemne, a zatem i ciśnienie transtorakalne jest mniejsze niż w częściach przyszczytowych. Ponadto opór dróg oddechowych jest odpowiednio mniejszy. Nierównomiernej wentylacji płuc sprzyja też obecność porów Kohna i Lamberta.

Nierównomierność wentylacji pęcherzykowej można prześledzić, podając do oddychania radioaktywny ksenon (^{133}Xe) albo tlen (^{15}O). Scyntygrafia płuc wykazuje spadek wentylacji na jednostkę objętości płuc na odcinku pomiędzy ich podstawą a szczytami.

Badaniem umożliwiającym ilościową ocenę nierównomierności wentylacji jest próba „wypłukiwania azotu” po jednorazowym wdechu czystego O_2 . Analiza zawartości N_2 na poziomie jamy ustnej powinna wykazać brak tego gazu w początkowych partiach wdychanego powietrza, pochodzącego z przestrzeni martwej. Stężenie N_2 w kolejnych partiach zależy właśnie od tego, czy dystrybucja O_2 w czasie poprzedniego wdechu 100% O_2 była równomierna czy nie. W pierwszym przypadku stężenie N_2 podnosi się do 40% i utrzymuje na tym poziomie przez cały dalszy okres wydechu, natomiast w przypadku nierównomiernej wentylacji stężenie N_2 wykazuje wyraźne odchylenie od linii poziomej. Efekt ten wynika z nierównomiernego opróżniania pęcherzyków – pęcherzyki o małym oporze wejścia (które także lepiej wypełniły się tlenem) opróżniają się pierwsze, a pęcherzyki o dużym oporze wejścia (które otrzymały poprzednio mniej tlenu), opróżniają się później. U ludzi zdrowych odchylenia w stężeniu N_2 nie przekraczają 1,5%, natomiast u chorych z rozedmą płuc, astmą

5.6.2

NIERÓWNOMIERNOŚĆ PRZEPŁYWU KRWI

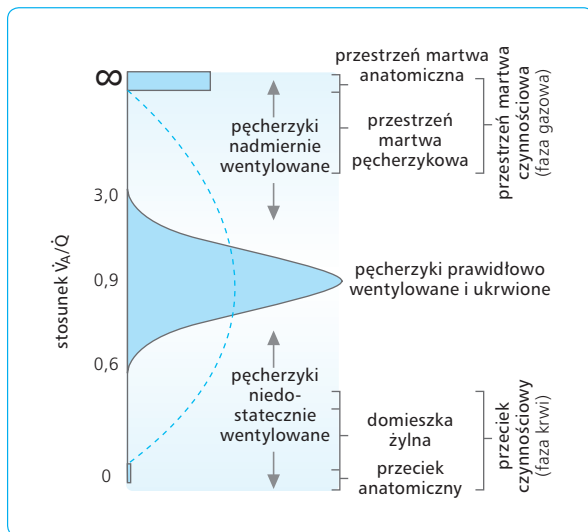
Nierównomierność przepływu krwi zaznacza się wyraźniej niż nierównomierność wentylacji płuc już w warunkach fizjologicznych. Przepływ krwi przez szczytowe partie płuc wynosi zaledwie 10% przepływu w partiach przypodstawnych. Nierównomierność ta może się jeszcze powiększyć w takich stanach patologicznych, jak: (1) zatory i zakrzepy w różnych obszarach płuc wywołane przez skrzepy krwi, banieczki gazu, pasożyty i komórki tłuszczowe lub nowotworowe; (2) ucisk i zgięcie naczyń płucnych przez guzy śródpiersia i płuc, płyn lub gaz w jamie opłucnowej; (3) zamknięcie niektórych naczyń płucnych z powodu niedociśnienia i wstrząsu krążeniowego; (4) anatomiczny przeciek (*shunt*) żyłno-tętniczy, powodujący przepływ większej ilości krwi żyłnej z pominięciem kapilar płucnych, a więc wprost z rozgałęzień tętnicy do żył płucnych (prawidłowo tylko 2% krwi żyłnej mieszanej dostaje się tą drogą do żył płucnych); (5) zmniejszenie łożyska naczyniowego płuc na skutek zniszczenia przez proces chorobowy mięszu płuc i zwłóknienie naczyń płucnych; (6) nadmierne rozdęcie jednych pęcherzyków i zapadnięcie innych.

Nierównomierność przepływu krwi można badać, stosując dożylnie makroagregaty albuminy znakowanej radioaktywnym jodem lub roztwór ^{133}Xe w soli fizjologicznej. Ksenon przenika z krwi do pęcherzyków, a agregaty albuminy zatrzymują się w małych tętniczkach i kapilarach pęcherzykowych. Obszary niedokrwione wykazują mniejszą radioaktywność po podaniu ^{133}Xe , a większą po wstrzyknięciu znakowanej albuminy (z powodu zatrzymania agregatów albumin w tętniczkach i kapilarach). Badania te pozwalają na określenie dystrybucji krwi w różnych obszarach płuc oraz wykrycie miejsc o obniżonym przepływie krwi.

5.6.3

STOSUNEK WENTYLACJA-PERFUZJA W PŁUCACH

Optymalne wykorzystanie wentylacji do pełnej wymiany gazowej wymaga ścisłego dostosowania wentylacji pęcherzykowej (\dot{V}_A) do przepływu krwi przez płuca (\dot{Q}). W spoczynku, gdy \dot{V} wynosi ok. 4,2 l/min, a pojemność

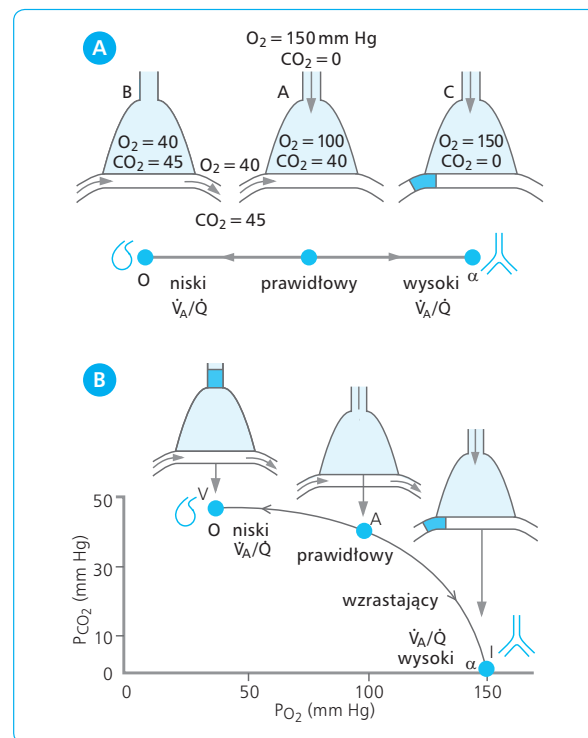


Ryc. 5.31 Stosunek wentylacji pęcherzykowej (\dot{V}_A) do przepływu krwi w płucach (\dot{Q}), z zaznaczeniem zakresu czynnościowej przestrzeni martwej i czynnościowego przecieku krwi.

minutowa prawej komory i przepływ krwi przez płuca – ok. 5 l/min, współczynnik $\dot{V}_A/\dot{Q} = 0,85$ (ryc. 5.31). Jest to wartość uśredniona dla całych płuc i chociaż niektóre obszary znacznie różnią się od siebie pod względem stosunku wentylacji do perfuzji, wartość średnia utrzymuje się na niezmiennym poziomie, niezależnie od stopnia aktywności fizycznej. Wartość ta jest regulowana homeostatycznie przez mechanizmy neurohumoralne działające w płucach. Podczas każdego wdechu, gdy na drodze mechanicznej i nerwowo-odruchowej zwiększa się dopływ powietrza do płuc, wzrasta także przepływ krwi przez łożysko naczyń płucnych. Wzrost pojemności minutowej serca prowadzi także do zwiększenia wentylacji płuc, choć zjawisko to nie zostało bliżej poznane. Dzięki tym mechanizmom stosunek \dot{V}_A/\dot{Q} w płucach jako całości ma wartość stałą, nawet w zmiennych warunkach fizjologicznych, i dzięki temu krew żylna dopływająca do płuc może oddać do pęcherzyków tyle CO_2 i pobrać tyle O_2 , aby prędkość tych gazów we krwi tętniczej utrzymywała się na stałym, prawidłowym poziomie, tj. ok. 96 mm Hg dla O_2 i ok. 40 mm Hg dla CO_2 .

Z poprzednich rozważań nad nierównomiernością wentylacji pęcherzykowej i przepływu krwi przez płuca wynika, że w pozycji pionowej oba te parametry stopniowo zmniejszają się na linii podstawa–szczyty płuc. Ponieważ jednak przepływ zmniejsza się znacznie gwałtowniej niż wentylacja, stosunek \dot{V}_A/\dot{Q} w górnych partiach jest odpowiednio wyższy (nawet 3,3) niż w dolnych partiach płuc (ok. 0,55). Masa dolnych partii płuc jest większa niż górnych, będą więc one wpływać decydująco na uśrednioną wartość stosunku \dot{V}_A/\dot{Q} . W górnych partiach płuc, gdzie wentylacja przeważa nad

perfuzją, PO_2 w gazie pęcherzykowym osiąga wyższe wartości (132 mm Hg) i dlatego prędkość O_2 we krwi stąd odpływającej jest odpowiednio wyższa. Zwiększenie prędkości O_2 w gazie pęcherzykowym nie prowadzi do dalszego wzrostu ilości O_2 pobieranego przez krew, gdyż hemoglobina jest już całkowicie wysyciona O_2 . W pęcherzykach, które są dobrze wentylowane, ale nieukrwione, wymiana gazowa w ogóle nie zachodzi i obecny w nich tlen nie jest wykorzystywany. Pęcherzyki te (nieliczne w warunkach prawidłowych) tworzą fizjologiczną przestrzeń martwą (ryc. 5.32). Z kolei w obszarach o niższym stosunku \dot{V}_A/\dot{Q} , np. w częściach przypodstawnych płuc, nadmiar przepływającej krwi nie pozwala na pełne wysycenie O_2 i wobec tego PO_2 w pęcherzykach tych części płuc oraz zawartość O_2 we krwi z nich odpływającej są odpowiednio niższe. Wreszcie w tych partiach płuc, w których stosunek \dot{V}_A/\dot{Q} jest zbliżony do optymalnego (stanowią one większą część masy tkanki płucnej), wymiana gazowa zachodzi bez przeszkód. A więc stosunek \dot{V}_A/\dot{Q} waha się w płucach od bardzo wysokiego (fizjologiczna przestrzeń martwa), poprzez średni, zbliżony do optymalnego, do bardzo niskiego (fizjologiczny przeciek żylny). Odchylenia te podlegają mechanizmom regulacji homeostatycznej, które je ograniczają. Dzieje się tak poprzez wpływ miejscowej hipoksji, niskiego pH i hiperkapnii na naczynia



Ryc. 5.32 A. Wpływ zmian stosunku wentylacji pęcherzykowej do przepływu krwi na prędkość O_2 i CO_2 w pęcherzykach płucnych. B. Diagram O_2 – CO_2 przedstawia linię stosunku wentylacji pęcherzykowej (\dot{V}_A) do przepływu krwi w płucach (\dot{Q}).

płucne i oskrzela. W partiach płuc o niskim stosunku \dot{V}/\dot{Q} miejscowa hipoksja działa obkurczająco na naczynia płucne i w ten sposób zostaje zmniejszony lokalny przepływ krwi, a stosunek \dot{V}/\dot{Q} zbliża się do wartości optymalnej. Hipoksja potęguje gromadzenie się CO_2 w obszarach słabo wentylowanych. Gaz ten poprzez obniżenie miejscowego pH działa także zwężająco na średnie i małe tętnice płucne, przesuwając krew do obszarów lepiej wentylowanych. Natomiast w obszarach płuc o nadmiernej wentylacji pęcherzykowej w stosunku do przepływu zwiększa się uwalnianie prostacykliny (PGI_2) i tlenu azotu (NO), które rozszerzają naczynia płucne i kompensacyjnie zwiększają przepływ krwi, przez co stosunek \dot{V}/\dot{Q} zbliża się do optymalnego. Ponadto obniżenie prężności CO_2 w pęcherzykach doprowadza do skurczu oskrzelików, a tym samym do zmniejszenia wentylacji pęcherzykowej; wdychane powietrze zostaje skierowane do obszarów płuc lepiej ukrwionych, co warunkuje lepsze wykorzystanie O_2 .

Pomimo tych mechanizmów kompensacyjnych, PO_2 we krwi odpływającej z płuc jest zawsze niższe (o ok. 5 mm Hg) od PO_2 w gazie pęcherzykowym. Powstaje zatem różnica w PO_2 pomiędzy pęcherzykami a krwią tętniczą odpływającą z płuc. Nosi ona nazwę gradientu pęcherzykowo-tętniczego. Główną jej przyczyną jest przeciek płuczny, na który składa się przeciek fizjologiczny i przeciek anatomiczny.

Przyczyną przecieku fizjologicznego jest nierównomierność stosunku \dot{V}/\dot{Q} , dotycząca głównie szczytowych partii płuc, w których stosunek ten jest zbyt wysoki (fizjologiczna przestrzeń martwa), oraz dolnych partii płuc, w których jest on zbyt niski (fizjologiczny przeciek żylny). Ten rodzaj przecieku i zwiększony gradient pęcherzykowo-tętniczy PO_2 wyrównują się podczas intensywnego wysiłku fizycznego, szczególnie w warunkach hipoksji, np. na dużych wysokościach. Dzieje się tak w wyniku hipoksyjnego skurczu tętnic płucznych, wzrostu filtracji kapilarnej w płucach, obrzęku płuc oraz zmniejszonej dyfuzji O_2 przez błonę płucną z powodu obniżenia PO_2 w pęcherzykach.

Przeciek anatomiczny jest wynikiem: (1) przechodzenia niewielkiej ilości krwi z żył oskrzelowych, należących do dużego krążenia, poprzez zespolenia do żył płucznych, odprowadzających krew tętniczą z płuc do serca; (2) przepływu krwi żylny z tętnic płucznych do żył płucznych poprzez bezpośrednie ich zespolenia tętniczo-żylne, z pominięciem pęcherzyków płucznych; (3) drenowania małymi żyłami krwi żylny z mięśnia lewego przedsionka i lewej komory wprost do krwi tętniczej w lewej połowie serca.

W sumie całkowity fizjologiczny przeciek żylny i anatomiczny u zdrowego człowieka nie przekracza 2% pojemności minutowej serca. Przeciek fizjologiczny znika po podaniu do oddychania 100% O_2 , natomiast przeciek anatomiczny pozostaje niezmienny. Efektem końcowym nierównomierności stosunku wentylacji do perfuzji jest ograniczenie wymiany gazowej przez błonę pęcherzykowo-kapilarną płuc. Części płuc objęte zaburzonym stosunkiem wentylacja-per-

fuzja stają się mniej efektywne w wymianie gazowej, co w rezultacie prowadzi początkowo do uogólnionej hipoksemii, a następnie także do hiperkapnii. Zwykle w początkowym okresie zmniejsza się pobieranie O_2 , a następnie wydalanie CO_2 w płucach. Obniża się przy tym prężność O_2 i okresowo podnosi prężność CO_2 we krwi. Prężność CO_2 wraca jednak wkrótce do normy, pomimo utrzymującej się hipoksji, co spowodowane jest drażnieniem przez CO_2 chemoreceptorów ośrodkowych i obwodowych oraz wzmożeniem wentylacji, wpływającej na usuwanie nadmiaru CO_2 z krwi, ale niewystarczającej do wyrównania hipoksemii.

Zagadnienia kliniczne

Zaburzenie prawidłowego stosunku wielkości wentylacji do perfuzji powoduje, iż wymiana gazowa staje się nieskuteczna. Sytuacje, w których wzrasta stosunek \dot{V}/\dot{Q} , to rozedma płuc oraz zatory i zakrzepy tętnicy płucznej. Natomiast obniżenie stosunku \dot{V}/\dot{Q} jest charakterystyczne dla chorób obturacyjnych (zablokowanie oskrzeli), niedodmy płuc, zwłóknienia i zgrubienia błony pęcherzykowo-włośniczkowej i astmy oskrzelowej.

5.7

DYFUZJA

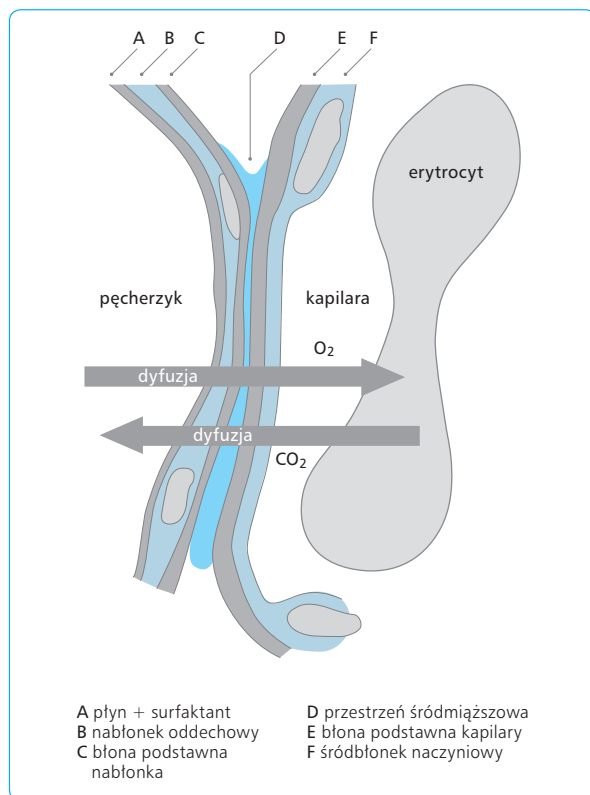
Zadaniem wentylacji płuc jest utrzymanie wymiany gazowej między mieszaną krwią żylną dopływającą do płuc a gazem pęcherzykowym, czyli zapewnienie wysokiego P_{O_2} i niskiego P_{CO_2} w gazie pęcherzykowym. Wymiana gazów przez błonę pęcherzykowo-kapilarną w płucach jest procesem biernej dyfuzji. Jedyną siłą napędową wymiany gazowej przez błonę oddechową są gradienty P_{O_2} i P_{CO_2} pomiędzy gazem pęcherzykowym a mieszaną krwią żylną dopływającą do płuc (ryc. 5.33).

5.7.1

PRAWA OPISUJĄCE ZACHOWANIE SIĘ GAZÓW

Przy opisie wymiany gazowej i dyfuzji gazów oddechowych obowiązują prawa dotyczące zachowania się gazów.

Zgodnie z prawem Daltona ciśnienie gazów w mieszaninie jest równe ciśnieniu, jakie wywierałby ten gaz,



Ryc. 5.33 Struktura błony pęcherzykowo-kapilarnej płuc i dyfuzja gazów oddechowych przez tę błonę.

gdyby sam zajmował całą objętość. Jest to ciśnienie parcjale lub prężność gazu (P), równa całkowitemu ciśnieniu pomnożonemu przez procentowy udział danego gazu w całej objętości mieszaniny gazowej. Składnikami gazu pęcherzykowego są: O_2 , CO_2 , N_2 i para wodna (H_2O), więc ich ciśnienia parcjale składają się na ciśnienie całkowite (P_C):

$$P_C = P_{O_2} + P_{CO_2} + P_{N_2} + P_{H_2O}$$

W gazie pęcherzykowym w temperaturze $37^\circ C$ znajduje się ok. 6,7% pary wodnej, która wywiera ciśnienie parcjale 47 mm Hg; zależy ono wyłącznie od temperatury, a nie od całkowitego ciśnienia. Na ciśnienie parcjale innych gazów przypada zatem różnica ciśnienia całkowitego i ciśnienia parcjale pary wodnej.

Prawo Grahama mówi, że prędkość dyfuzji przez barierę porowatą jest odwrotnie proporcjonalna do pierwiastka kwadratowego masy cząsteczkowej, a więc gaz o niższej masie dyfunduje szybciej niż gaz o większej masie cząsteczkowej. Stosunek dyfuzyjności O_2 (masa cząsteczkowa = 32) i CO_2 (masa cząsteczkowa = 44) wynosi 5,6:6,6. W gazie pęcherzykowym O_2 dyfunduje szybciej niż CO_2 . Prawidłowe pęcherzyki płucne mają średnicę ok. 200–300 μm , a O_2 dyfunduje ze środka pęcherzyka do powierzchni błony płucnej w ciągu 0,002 s. W stanach patologicznych, gdy średnica pęcherzyka zwiększa się nieraz znacznie, czas dyfuzji

jest wydłużony i staje się czynnikiem ograniczającym wymianę O_2 przez błonę oddechową.

Prawo Henry'ego opisuje rozpuszczanie się gazów w płynach. Mówi ono, że liczba cząsteczek gazu (C) rozpuszczających się w płynie jest proporcjonalna do ciśnienia parcjale (P) tego gazu nad powierzchnią płynu i jego stałej rozpuszczalności w płynie (K):

$$C = K \times P$$

Dyfuzyjność gazu w środowisku płynnym zależy od istniejącego gradientu ciśnień, a przy stałym gradientcie – od rozpuszczalności tego gazu w płynie. Zgodnie z prawem Henry'ego jest ona proporcjonalna do ciśnienia parcjale gazu. Rozpuszczalność CO_2 w osoczu jest ok. 25 razy większa niż O_2 . Uwzględniając prawo Grahama i prawo Henry'ego w odniesieniu do dyfuzji O_2 i CO_2 przez błonę pęcherzykowo-kapilarną, można obliczyć, że względna prędkość dyfuzji CO_2 jest ok. 21 razy większa niż względna prędkość dyfuzji O_2 .

Prędkość dyfuzji gazu (V) przez tkanki podlega prawu Ficka, które mówi, że przenikanie gazu o określonym współczynniku rozpuszczalności (R) przez warstwę tkanki jest proporcjonalne do powierzchni wymiany (A) i różnicy ciśnień parcjalnych (prężności) tego gazu po obu stronach tkanki (ΔP), a odwrotnie proporcjonalne do odległości dyfuzyjnej (O) i pierwiastka kwadratowego masy cząsteczkowej (M_c) danego gazu:

$$V = \frac{R \times A \times \Delta P}{O \times \sqrt{M_c}}$$

Powierzchnia wymiany gazowej w płucach wynosi 70–100 m^2 , a grubość błony pęcherzykowo-kapilarnej ok. 0,1–1,0 μm . Stwarza to dogodne warunki do wymiany gazowej między gazem pęcherzykowym a mieszaną krwią żylną przepływającą przez kapilary pęcherzykowe.

5.7.2

DYFUZJA I GRADIENT CIŚNIEŃ PARCJALNYCH TLENU

Dyfuzja O_2 z pęcherzyków do krwi kapilar płucnych jest procesem biernym; cząsteczki gazu przechodzą zgodnie z gradientem ciśnień parcjalnych, czyli z obszarów o wyższym ciśnieniu do obszarów o niższym ciśnieniu parcjalnym. Proces dyfuzji O_2 jednak czynnie przyspiesza obecny w siateczce śródplazmatycznej pneumocytów I cytochrom C-450, który transportuje ok. 10% cząsteczek O_2 przez błonę pęcherzykowo-kapilarną.

Tlen z pęcherzyka dyfunduje przez błonę pęcherzykowo-kapilarną, przechodząc kolejno przez: (1) warstwę surfaktantu, (2) cienką warstwę płynu wyścielającego pęcherzyk, (3) nabłonek płaski wyścielający pęcherzyki

płucne, (4) błonę podstawną nabłonka płucnego, (5) tkankę śródmiąższową w przegrodzie międzypęcherzykowej, (6) błonę podstawną śródbłonka kapilar, (7) śródbłonek kapilar, (8) osocze, (9) błonę erytrocytów, (10) płyn w erytrocytach. W płynie tym tlen łączy się z cząsteczkami hemoglobiny (Hb) w HbO_2 . Szybkość dyfuzji O_2 między gazem pęcherzykowym a krwinkami czerwonymi w kapilarach płuc zależy od: (1) gradientu ciśnienia parcjalnego O_2 , (2) grubości błony pęcherzykowo-kapilarnej, (3) powierzchni wymiany gazowej, (4) właściwości tkanek, (5) odległości pomiędzy ścianą kapilar a krwinkami czerwonymi.

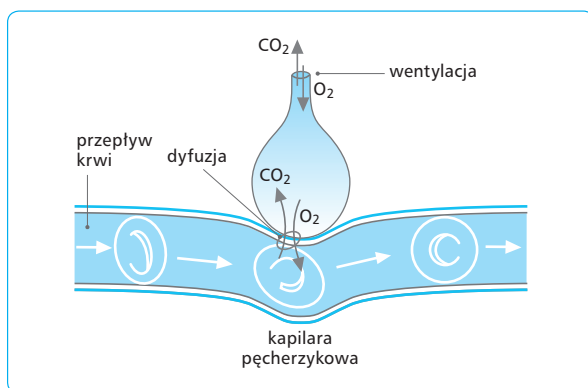
Ciśnienie parcjalne O_2 w powietrzu atmosferycznym wynosi 158 mm Hg. W drogach oddechowych obniża się, aby osiągnąć w pęcherzykach wartość 100 mm Hg. P_{O_2} w pęcherzykach wykazuje podczas cyklu oddechowego tylko niewielkie wahania – od ok. 98 mm Hg pod koniec wydechu do ok. 101 mm Hg pod koniec wdechu; P_{CO_2} zmienia się odpowiednio od ok. 37 do ok. 41 mm Hg. Skład gazu pęcherzykowego określają trzy czynniki: (1) wentylacja pęcherzykowa, (2) proces dyfuzji gazów przez błonę pęcherzykowo-kapilarną, (3) przepływ krwi przez kapilary płucne (ryc. 5.34). Stosunkowo niewielkie wahania P_{O_2} i P_{CO_2} w gazie pęcherzykowym wynikają z tego, że FRC 7–10-krotnie przekracza TV. P_{O_2} w mieszanej krwi żyłnej dopływającej do płuc wynosi ok. 40 mm Hg. Zatem gradient ciśnień parcjalnych poprzez błonę pęcherzykowo-kapilarną kształtuje się na poziomie 60 mm Hg, stanowiąc główną siłę napędową dyfuzji O_2 .

Dyfuzja jest procesem znacznie szybszym niż przepływ krwi w kapilarach pęcherzyków i dlatego równowaga dyfuzyjna zostaje osiągnięta zanim jeszcze mieszana krew żylna dopłynie do końca kapilar. Stosunkowo duża różnica P_{O_2} po obu stronach błony pęcherzykowo-kapilarnej na początku kapilar (ok. 60 mm Hg) szybko się zmniejsza w miarę przepływu krwi; zwykle równowaga dyfuzyjna zostaje osiągnięta już po przebyciu 1/3 długości kapilary. Stąd uśredniona różnica P_{O_2} (obliczona dla całej długości kapilar) wynosi zaledwie

11 mm Hg. Eryocyty przepływają (w spoczynku) przez kapilary płucne przez okres ok. 0,75 s, a równowaga dyfuzyjna O_2 zostaje osiągnięta w spoczynku w ciągu 0,25–0,30 s. W czasie wyczerpanej pracy fizycznej, gdy objętość wyrzutowa serca zwiększa się kilkukrotnie, a przepływ krwi przez kapilary pęcherzykowe podlega znacznemu przyspieszeniu, skracają się także czas przebywania krwinek w kapilarach i większa liczba kapilar zostaje wykorzystana do wymiany gazowej. Również podczas oddychania na dużych wysokościach, np. 5000 m n.p.m., gdy P_{O_2} w pęcherzykach obniża się do ok. 50 mm Hg (jak podczas wysiłku fizycznego), w dyfuzji O_2 bierze udział większa liczba kapilar, co zapewnia sprawne utlenowanie Hb przepływających przez nie krwinek. Przy dużym wysiłku czas przepływu krwinek czerwonych skracają się nawet do 0,25 s, jednak przy sprawnej funkcjonalnie błonie pęcherzykowo-kapilarnej dyfuzja O_2 odbywa się na całej długości kapilar, a krew przy ich końcu żylnym jest już całkowicie wysycona O_2 . W stanach patologicznych, gdy dyfuzja gazów oddechowych przez błonę ulega upośledzeniu, równowaga dyfuzyjna O_2 w kapilarach płucnych może zostać osiągnięta po czasie dłuższym niż 0,75 s, a więc może trwać dłużej niż przepływ krwi przez kapilary płucne. W tych warunkach, jeśli krew odpływająca z kapilar płucnych nie jest całkowicie wysycona O_2 , a ciśnienie P_{O_2} nie przekracza 95 mm Hg, może powstać hipoksemia.

Miernikiem sprawności dyfuzyjnej danego gazu w płucach jest pojemność dyfuzyjna (D_L), która zależy od: (1) dyfuzji przez błonę pęcherzykowo-kapilarną, (2) szybkości wiązania O_2 z Hb (do HbO_2) i CO_2 do postaci wodorowęglanów osocza. D_L to objętość gazu dyfundująca przez błonę pęcherzykowo-kapilarną w ciągu 1 min (V) przy różnicy ciśnień parcjalnych wynoszącej 1 mm Hg ($P_A - P_C$). D_L dla O_2 wynosi w spoczynku ok. 21 ml/min/mm Hg. Przyjmując średnią różnicę P_{O_2} dla całej długości kapilar płucnych (11 mm Hg) można obliczyć, że całkowita ilość O_2 , jaka w spoczynku w ciągu 1 min powinna przechodzić z pęcherzyków do krwi, wynosi ok. 250 ml. Taką właśnie wartość rejestruje się stosując aparat Krogha do oznaczania zużycia minutowego O_2 . Podczas dużego wysiłku fizycznego, gdy organizm zużywa np. 20-krotnie więcej O_2 niż w spoczynku, a więc ok. 5000 ml/min, obserwuje się 3-krotny wzrost pojemności dyfuzyjnej płuc i równocześnie 5-krotny wzrost ilości krwi przepływającej przez płuca. W warunkach takiego obciążenia krew odpływająca z kapilar płuc jest nadal w 100% wysycona O_2 . Wysiłkowy wzrost pojemności dyfuzyjnej to wynik otwierania i poszerzania nieczynnych w spoczynku kapilar płucnych, powiększenia ich powierzchni i zmniejszenia grubości błony oddechowej z powodu pogłębienia ruchów oddechowych i wykorzystania całej długości kapilar do dyfuzji gazu oddechowego.

D_L dla O_2 zmienia się z wiekiem; najwyższą wartość osiąga w 20–30 r.ż., a następnie stopniowo się obniża. U ludzi młodych wysiłek fizyczny powoduje istotny



Ryc. 5.34 Czynniki warunkujące skład gazu oddechowego.

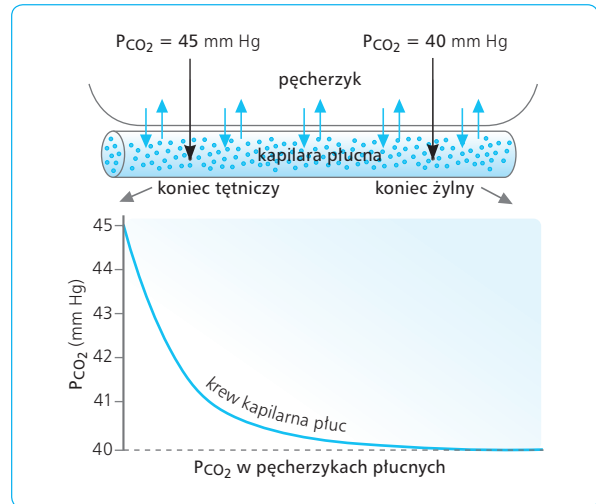
wzrost pojemności dyfuzyjnej; u ludzi starszych jest on mniej wyraźny. D_L zmniejsza się w stanach patologicznych prowadzących do obniżenia wentylacji płuc, zmniejszenia powierzchni wymiany gazowej w płucach (zniszczenie przegród międzypęcherzykowych i kapilar płucnych, obserwowane np. w rozedmie płuc), zwiększenia odległości dyfuzyjnej (obrzęk śródmiąższowy i obrzęk pęcherzyków, np. w niewydolności lewej komory serca) i zmniejszenia ilości krwi przepływającej przez płuca (zakrzep i zator tętnicy płucnej). Powstawanie tzw. bloku dyfuzyjnego w stanach patologicznych (obrzęk płuc, zwłóknienie płuc, zgrubienie błony pęcherzykowo-kapilarnej) związane jest głównie z obniżeniem dyfuzji O_2 i jego prężności we krwi tętniczej (hipoksemia). Dzięki większej dyfuzyjności CO_2 we krwi tętniczej zachowana zostaje prawidłowa wartość PCO_2 , chyba że następuje także zmniejszenie wentylacji płuc (hipowentylacja), np. na skutek zwężenia oskrzeli lub uszkodzenia nerwów czy mięśni oddechowych – wtedy rozwija się, poza hipoksemią, także hiperkapnia.

5.7.3

DYFUZJA I GRADIENT CIŚNIEŃ PARCJALNYCH CO_2

Prędkość dyfuzji CO_2 przez tkanki jest ok. 21 razy większa niż O_2 – dzięki wspomnianemu już wysokiemu współczynnikowi rozpuszczalności tego gazu. Dlatego dyfuzja CO_2 z krwi żyłnej kapilar do pęcherzyków płucnych w warunkach prawidłowych nie napotyka większych trudności. Różnica ciśnień parcjalnych CO_2 pomiędzy krwią żylną dopływającą do kapilar płucnych ($PCO_2 = 45$ mm Hg) a gazem pęcherzykowym ($PCO_2 = 40$ mm Hg) wynosi zaledwie 5 mm Hg ($45 - 40 = 5$ mm Hg). Mimo tak małego gradientu CO_2 z łatwością pokonuje odległość dyfuzyjną w płucach. Stan równowagi dyfuzyjnej dla CO_2 ustala się prawie tak szybko, jak dla O_2 (ryc. 5.35).

D_L dla CO_2 jest trudne do oznaczenia ze względu na wysoki współczynnik dyfuzji tego gazu. Przyjmuje się, że w spoczynku pojemność D_L dla CO_2 wynosi ok. 450 ml/min/mm Hg, a w czasie forsownego wysiłku fizycznego zwiększa się nawet do 1300 ml/min/mm Hg. Dzięki tak dużej pojemności dyfuzyjnej usuwanie CO_2 z krwi kapilar płucnych do pęcherzyków płucnych utrzymuje się w granicach prawidłowych nawet w rozlanych chorobach płuc prowadzących do znacznego zniszczenia tkanki płucnej, gdy dyfuzja O_2 w płucach jest już na tyle upośledzona, że życie jest możliwe tylko dzięki leczeniu tlenem. Dopiero przy bardzo daleko posuniętych zmianach w tkance płucnej i przy równoczesnej hipowentylacji dochodzi do utrudnienia transferu CO_2 z krwi kapilarnej płuc do pęcherzyków i do zatrzymania CO_2 w ustroju, czyli do hiperkapnii.

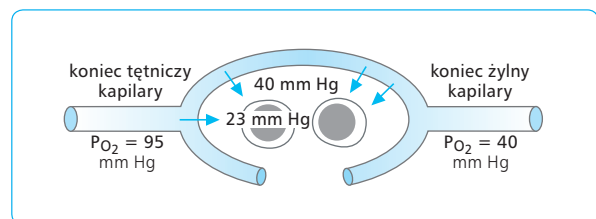


Ryc. 5.35 Dyfuzja CO_2 przez błonę pęcherzykowo-kapilarną.

5.7.4

DYFUZJA GAZÓW POMIĘDZY KRWIĄ A TKANKAMI

W tkankach krew tętniczą płynącą w kapilarach oddziela od płynu tkankowego tylko cienka i przepuszczalna dla gazów oddechowych ściana kapilarna, zbudowana ze śródbłonna naczyniowego i błony podstawnej. Z kolei płyn tkankowy oddziela od płynu wewnątrz-komórkowego cienka i równie przepuszczalna dla gazów oddechowych błona komórkowa. Dyfuzja O_2 z krwi kapilarnej do tkanek jest odwróceniem procesu zachodzącego w płucach. Różnica PO_2 pomiędzy krwią tętniczą a płynem tkankowym na początku kapilar wynosi ok. 55 mm Hg (95 mm Hg w części przytętnicznej kapilary i 40 mm Hg w płynie tkankowym). Dyfuzja O_2 osiąga stan równowagi jeszcze zanim krew dopływa do żylnego końca kapilar, więc, podobnie jak w płucach, dyfuzja O_2 jest tu szybsza niż przepływ krwi (ryc. 5.36). Krew żylna odpływająca z tkanek zawie-



Ryc. 5.36 Ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej, w płynie tkankowym i w komórkach.

ra O_2 , którego ciśnienie parcjale jest równe ciśnieniu w płynie tkankowym. Jeżeli przepływ krwi przez tkanki wzrasta się, odpowiednio wzrasta ilość O_2 dyfundującego do tkanek. P_{O_2} w płynie tkankowym nie przekracza jednak 95 mm Hg i nie może przewyższać wartości P_{O_2} we krwi tętniczej. Poza przepływem krwi na wartość P_{O_2} płynu tkankowego ma wpływ nasilenie metabolizmu komórkowego i wielkość poboru O_2 przez tkanki. Reasumując, P_{O_2} w płynie tkankowym zależy od: (1) prędkości transportu O_2 z krwi do tkanek i (2) zużycia tego gazu przez komórki.

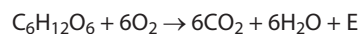
Komórki stale zużywają O_2 do podtrzymania swoich reakcji metabolicznych i dlatego P_{O_2} w komórkach jest odpowiednio niższe od P_{O_2} w płynie tkankowym. Wartość komórkowego P_{O_2} waha się od 5 do 40 mm Hg, wynosząc średnio 23 mm Hg. Dla zapewnienia procesów metabolicznych komórek wystarcza P_{O_2} ok. 1–3 mm Hg, więc istniejące w komórkach P_{O_2} jest w zupełności wystarczające do spełnienia metabolicznych potrzeb komórek.

Komórki stale wytwarzają duże ilości CO_2 , wobec tego wewnątrzkomórkowe P_{CO_2} jest zawsze wyższe niż w płynie tkankowym i we krwi kapilarnej. CO_2 dyfunduje jednak 21-krotnie szybciej niż O_2 , następuje więc szybkie wyrównanie P_{CO_2} pomiędzy wnętrzem komórki a przepływającą przez tkankę krwią kapilarną. Różnica P_{CO_2} po obu stronach błony komórkowej wynosi średnio 1 mm Hg (46 mm Hg wewnątrz komórek i 45 mm Hg w płynie tkankowym). Wyrównanie P_{CO_2} pomiędzy płynem tkankowym a krwią kapilarną następuje już w początkowym odcinku kapilar. P_{CO_2} w płynie tkankowym jest wypadkową prędkości przepływu krwi przez tkanki i szybkości metabolizmu. Wzrasta ono przy wzmożeniu metabolizmu i obniżeniu przepływu krwi przez tkanki, natomiast przy obniżeniu metabolizmu i przyspieszeniu przepływu krwi wyraźnie się obniża.

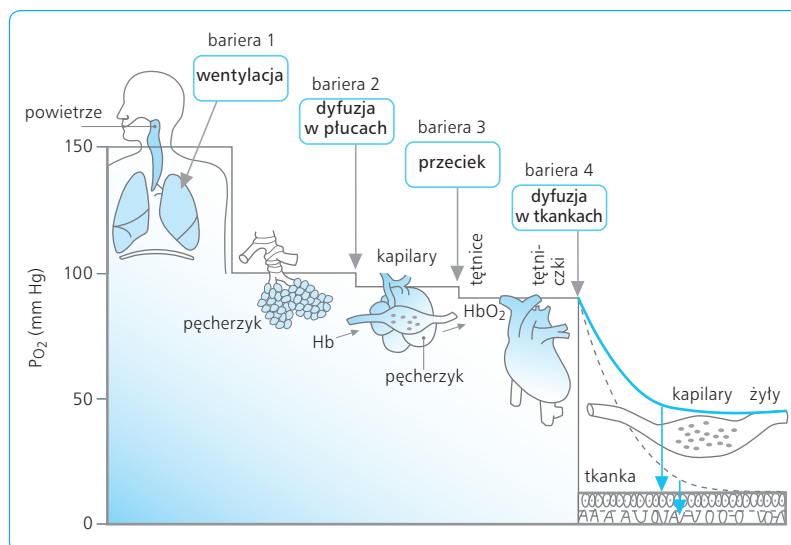
5.7.5

TRANSPORT GAZÓW ODDECHOWYCH WE KRWI

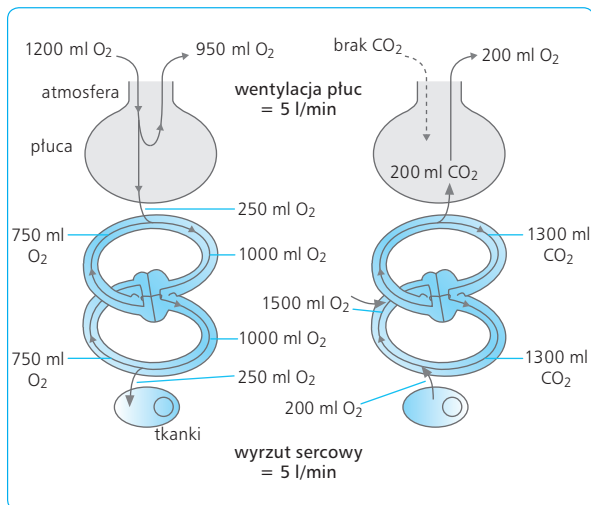
W warunkach spoczynkowych komórki zużywają w ciągu minuty ok. 250 ml O_2 i wytwarzają ok. 200 ml CO_2 (ryc. 5.37). Stosunek wytwarzanego CO_2 do zużywanego w tym samym czasie O_2 , czyli współczynnik oddechowy (RQ), zależy przede wszystkim od rodzaju podlegających metabolizmowi substratów energetycznych. Jeśli substratem jest głównie glukoza, to utlenianiu jednej jej cząsteczki towarzyszy wytwarzanie sześciu cząsteczek CO_2 , zgodnie ze wzorem:



gdzie E – ilość energii uwolnionej w czasie spalania glukozy w komórce. W przypadku metabolizmu cukrów RQ wynosi 1,0, a tłuszczów 0,7. Przyjąwszy dla uproszczenia, że w organizmie spala się zarówno glukoza, jak i tłuszcze, oraz że RQ wynosi ok. 0,82, a co za tym idzie, ilość wytwarzanego CO_2 jest nieco mniejsza (200 ml) niż ilość zużywanego O_2 (250 ml). Wtedy przy spoczynkowej wentylacji płuc, wynoszącej średnio 6000 ml/min, do płuc dostaje się ok. 1200 ml/min O_2 (20%), z czego ok. 250 ml dyfunduje przez błonę pęcherzykowo-kapilarną, a reszta, tj. 950 ml, zostaje podczas wydechów usunięta na zewnątrz. Ta objętość 250 ml O_2 łączy się z mieszaną krwią żylną w łóżysku naczyń płucnych. Dopływająca do płuc krew żylna jest wysyciona O_2 tylko w ok. 70%, a po połączeniu z dodatkową porcją O_2 osiąga tu wysycenie prawie 97%, stając się krwią tętniczą. Dostaje się ona do lewej połowy serca, a stąd do tętnic krążenia dużego i dopływa do kapilar wszystkich tkanek i narządów, oddając



Ryc. 5.37 Kierunek transportu O_2 pomiędzy powietrzem a tkankami zależy od gradientów ciśnień parcjalnych tego gazu.



Ryc. 5.38 Wymiana minutowa O_2 i CO_2 pomiędzy otoczeniem a tkankami.

im w ciągu 1 min ok. 250 ml O_2 . Objętość O_2 , jaka przedostaje się z pęcherzyków do krwi kapilar pęcherzykowych, jest taka sama jak objętość przechodząca z krwi kapilarnej do tkanek. W stanach wzmożonego metabolizmu komórkowego, np. w czasie pracy mięśni, komórki zużywają wielokrotnie więcej O_2 – wówczas też odpowiednio większe jego ilości przechodzą z pęcherzyków do krwi kapilar płucnych (ryc. 5.38).

Jednocześnie komórki wytwarzają CO_2 . W warunkach spoczynkowych w ciągu 1 min powstaje w ustroju ok. 200 ml CO_2 . Gaz ten, dzięki wysokiemu współczynnikowi dyfuzji, z łatwością przechodzi do płynu tkankowego, a następnie do krwi przepływającej przez kapilary w tkankach. Krew tętnicza, jeszcze przed dotarciem do tkanek, zawiera ok. 1300 ml CO_2 na każde 5 l krwi. Zawartość tego gazu we krwi odpływającej z tkanek wzrasta do 1500 ml na każde 5 l krwi. Krew żylna przepływająca przez krążenie płucne pozbywa się nadmiaru CO_2 , a jego objętość usuwana przez błonę pęcherzyków płucnych równa jest dokładnie objętości tego gazu wytworzonej przez tkanki (200 ml/min).

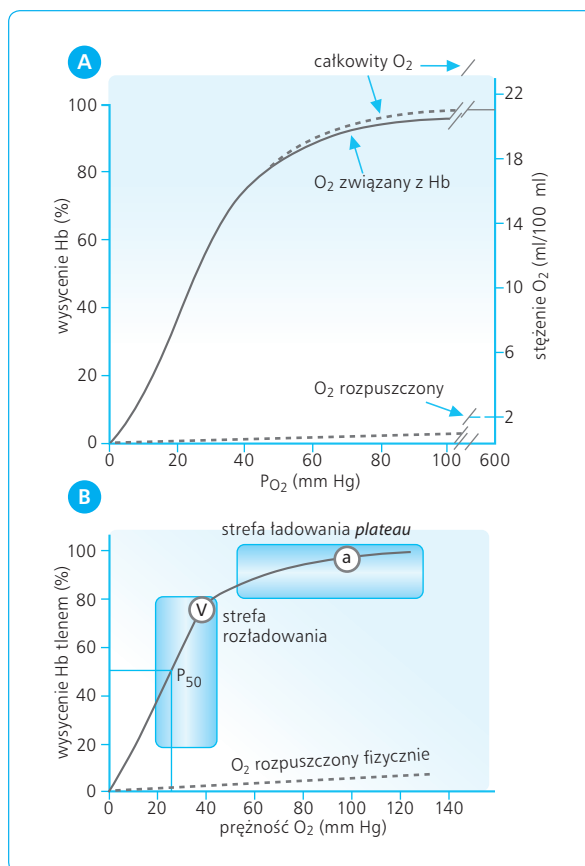
Zdolność transportowania gazów oddechowych przez krew z płuc do tkanek i z powrotem byłaby stosunkowo niewielka, gdyby gazy te były jedynie fizycznie rozpuszczone w osoczu. Jednak tlen wiąże się z Hb, co zwiększa jego transport prawie 70-krotnie. Z kolei zdolność transportowania CO_2 wzrasta prawie 17-krotnie dzięki powstawaniu połączeń w postaci HCO_3^- oraz związków karbaminowych z Hb.

5.7.6

TRANSPORT TLENU WE KRWI

Prawidłowo niemal 99% O_2 występuje we krwi w postaci związanej chemicznie z Hb, a tylko 1% w postaci rozpuszczonej fizycznie w osoczu i w płynie wewnątrzkomórkowym krwinek. Proporcje O_2 związanej chemicznie i rozpuszczonej fizycznie zmieniają się zależnie od P_{O_2} (ryc. 5.39). W czasie oddychania czystym tlenem pod zwiększonym ciśnieniem ilość O_2 rozpuszczonego fizycznie wzrasta i może przekroczyć 50% całości transportowanego O_2 z płuc do tkanek.

W 100 ml krwi tętnicznej (w temperaturze $37^\circ C$) znajduje się 0,3 ml O_2 rozpuszczonego fizycznie i 19,5 ml w związku chemicznym z Hb. Warunkuje to ok. 97% wysycenia Hb tlenem. Taka sama objętość krwi żylniej zawiera 0,12 ml tlenu w roztworze fizycznym i 15,2 ml w związku chemicznym z Hb. Warunkuje to 70% wy-



Ryc. 5.39 A. Krzywa powinowactwa Hb do O_2 i zawartość O_2 we krwi przy różnych ciśnieniach parcjalnych O_2 (P_{O_2}). B. Transport O_2 rozpuszczonego fizycznie i związanej chemicznie z Hb przy obniżonym P_{O_2} , które obserwuje się w tkankach (strefa rozładowania v), i przy podwyższonym P_{O_2} , które obserwuje się w płucach. P_{50} oznacza P_{O_2} , przy którym 50% Hb jest wysycenie tlenem.

sycenia HbO_2 , stanowiąc rezerwę w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania tkanek na O_2 , np. podczas wysiłku fizycznego. W takich okolicznościach procentowe wysycenie O_2 krwi żyłnej odpływającej z kurczących się mięśni może się znacznie zmniejszać. Przepływ krwi żyłnej przez płuca i zamiana jej na krew tętniczą łączy się z poborem ok. 5 ml O_2 na każde 100 ml krwi. Ta sama objętość krwi tętniczej przepływającej przez kapilary oddaje tkankom przeciętnie ok. 5 ml O_2 .

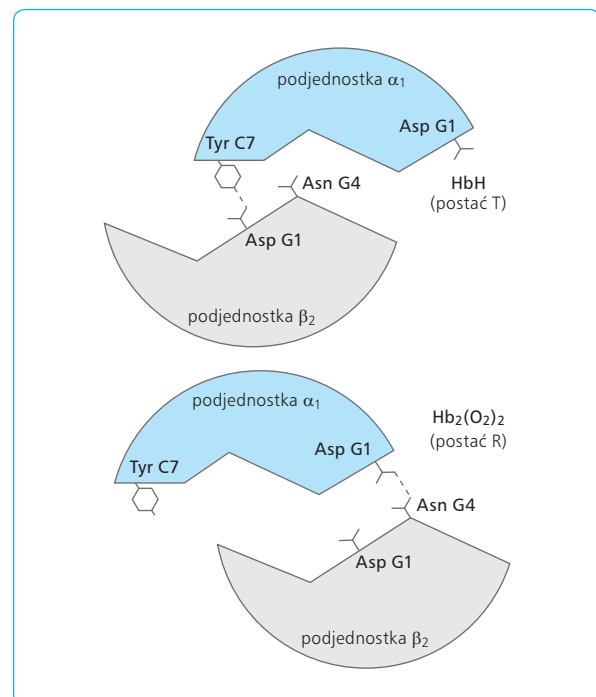
Główną formą transportu O_2 we krwi jest utworzenie związku chemicznego z Hb – oksyhemoglobiny. Przy $P_{\text{O}_2} = 760$ mm Hg każdy gram Hb w pełni wysycony O_2 zawiera 1,39 ml O_2 . We krwi znajdują się niewielkie ilości nieaktywnych postaci hemoglobiny i dlatego 1 g Hb wiąże nieco mniej, tj. 1,34 ml O_2 , co oznacza, że *in vivo* w 100 ml krwi tętniczej (zawierającej 15 g Hb) w pełni wysyconej O_2 znajduje się 20,1 (1,34 × 15) ml O_2 . Maksymalna ilość O_2 , jaka może być transportowana przez Hb, nosi nazwę pojemności tlenowej.

Reakcja łączenia się cząsteczek O_2 z Hb zachodzi bardzo szybko (w ok. 0,01 s), ale wysycenie Hb tlenem zależy od wielu czynników, takich jak prędkość dyfuzji O_2 przez błonę erythrocytu, pH wnętrza erythrocytu, stopień poprzedniego wysycenia HbO_2 oraz obecność w erythrocytach fosforanów organicznych, zwłaszcza 2,3-dwufosfoglicerolu (2,3-DPG). Pełne utlenowanie Hb w płucach zachodzi w czasie znacznie krótszym niż średni czas przepływu krwi przez kapilary pęcherzykowe (0,75 s). Największe znaczenie w procesie utlenowania odgrywa P_{O_2} . Wraz ze wzrostem P_{O_2} zwiększa się zawartość HbO_2 , ale stopień wysycenia Hb przez O_2 nie jest proporcjonalny do ciśnienia parcjalnego tego gazu.

Hemoglobina jest tetramerem białkowym o strukturze czwartorzędowej. Cząsteczka Hb składa się z dwóch par łańcuchów polipeptydowych. Łańcuchy α o zawartości 141 reszt aminokwasowych mają przy azotowym końcu cząsteczki sekwencję walina–leucyna. Łańcuchy β o zawartości 146 reszt aminokwasowych mają przy azotowym końcu sekwencję histydyna–leucyna. Łańcuchy polipeptydowe, każdy o masie cząsteczkowej ok. 15,5 kDa, mogą zmieniać kształt cząsteczki, dysocjować, zbliżać się do siebie lub oddalać. Ruchy łańcuchów połączone są ze zmianami pozycji cząsteczek hemu, które występują w stanie odprężonym (R, *relaxed*), ułatwiającym wiązanie O_2 z Hb, lub w stanie napiętym (T, *tense*), obniżającym przyłączenie O_2 . Podczas utlenowania łańcuchy zbliżają się do siebie i następuje zmiana ich konfiguracji. Każdy z łańcuchów ma wbudowany układ hemu, którego atom żelaza (Fe^{2+}) połączony jest z resztami histydyny łańcucha polipeptydowego za pośrednictwem azotu imidazolowego. Grupy hemowe leżą w zagłębieniach łańcucha polipeptydowego, co reguluje dostęp cząstek O_2 do atomów żelaza hemu. W czasie łączenia się z O_2 zostaje przerwane połączenie Fe^{2+} z jedną z reszt histydyny; jedna cząsteczka O_2 wiąże się z jednym atomem Fe^{2+} cząsteczki hemu. W tym czasie następuje zmiana kon-

figuracji łańcucha polipeptydowego – przyjmuje on bardziej kwaśny charakter niż w stanie zredukowanym. W czasie przyłączenia przez podjednostki Hb kolejnych cząstek O_2 obserwuje się zmianę struktury czwartorzędowej i wzajemne przesunięcia podjednostek, tzn. przejście ze stanu T do R (ryc. 5.40). Wpływa to na zmianę konfiguracji nieutlenowanych jeszcze podjednostek Hb i zwiększenie ich powinowactwa do O_2 . Tak więc utlenowanie jednej podjednostki Hb pociąga za sobą zmianę konfiguracji nie tylko jej samej, ale także ściśle z nią połączonej drugiej podjednostki Hb. Zmiana konfiguracji łańcucha α przenosi się mechanicznie na związany z nim łańcuch β , zanim jeszcze połączy się on z O_2 . Taka zmiana łańcucha β zwiększa jego powinowactwo do O_2 . Po utlenowaniu łańcucha β następuje zmiana konfiguracji dalszych podjednostek Hb, a to prowadzi do dalszego zwiększenia powinowactwa do O_2 . Następuje wówczas szybkie przyłączenie dwu dalszych cząstek O_2 do pozostałych podjednostek Hb.

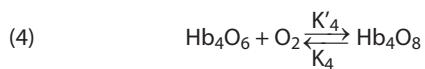
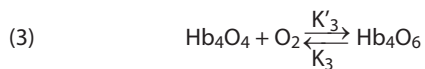
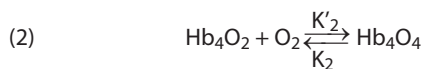
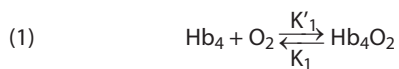
Dzięki tym zmianom konfiguracji i wzrostowi powinowactwa Hb do O_2 w miarę jej utlenowania, krzywa wysycenia Hb tlenem ma przebieg sigmoidalny. Reakcja utlenowania Hb przebiega więc na czterech oddzielnych etapach i na każdym z nich jest dwustopniowa. Każdy z następnych stopni utlenowania Hb zwiększa jej powinowactwo do O_2 .



Ryc. 5.40 Zmiana konfiguracji Hb podczas utlenowania.

Przejście postaci T (*tense*, stan napięty) w postać R (*relaxed*, stan odprężony).

Gdyby całą cząsteczkę hemoglobiny z jej czterema grupami hemowymi oznaczyć jako Hb_4 , reakcje utlenowania można przedstawić następująco:



Każda z tych reakcji jest odwracalna, a prędkość każdej następnej reakcji (postępującej lub wstecznej) ma stałą wartość oznaczoną literą K. W miarę wysycania Hb przez O_2 i ubywania receptorów tlenowych, zgodnie z działaniem prawa mas, reakcja łączenia Hb z O_2 powinna zwalniać. W rzeczywistości jednak jej prędkość wzrasta (w miarę wzrostu stopnia utlenowania Hb) z powodu wspomnianych zmian konfiguracyjnych podjednostek Hb. Zjawisko to ma podstawowe znaczenie dla łączenia się Hb z O_2 i przenoszenia O_2 w płucach.

5.7.7

KRZYWA DYSOCJACJI HB

Krzywa dysocjacji Hb, czyli krzywa zależności pomiędzy procentowym wysyceniem Hb a P_{O_2} , ma kształt litery S. Krew opuszczająca płuca zawiera Hb wysyconą w 97% O_2 , a jej P_{O_2} wynosi 95 mm Hg. Krew żylna odpływająca z tkanek zawiera Hb o średnim wysyceniu 70%, a jej P_{O_2} wynosi ok. 40 mm Hg. 1 g Hb może związać 1,34 ml O_2 , przy maksymalnym wysyceniu tlenem w 100 ml krwi zawierającej 15,0 g Hb powinno się więc znajdować 20,1 ml O_2 . Krew tętnicza opuszczająca płuca ($P_{O_2} = 95$ mm Hg, wysycenie $O_2 = 97\%$) zawiera w 100 ml ok. 19,4 ml tlenu. Po przejściu przez tkanki krew żylna ($P_{O_2} = 40$ mm Hg, wysycenie tlenem = 70%) zawiera w 100 ml ok. 14,4 ml tlenu. Każde więc 100 ml krwi przepływając przez płuca przyłącza ok. 5 ml O_2 i tyle O_2 oddaje do tkanek.

Na przebieg krzywej dysocjacji Hb wpływa przede wszystkim prężność tlenu. Stroma część krzywej dysocjacji przypada na zakres P_{O_2} poniżej 40 mm Hg, a więc taki, jaki stwierdza się w tkankach. Umożliwia to oddawanie tkankom O_2 . Gdy P_{O_2} w płynie tkan-

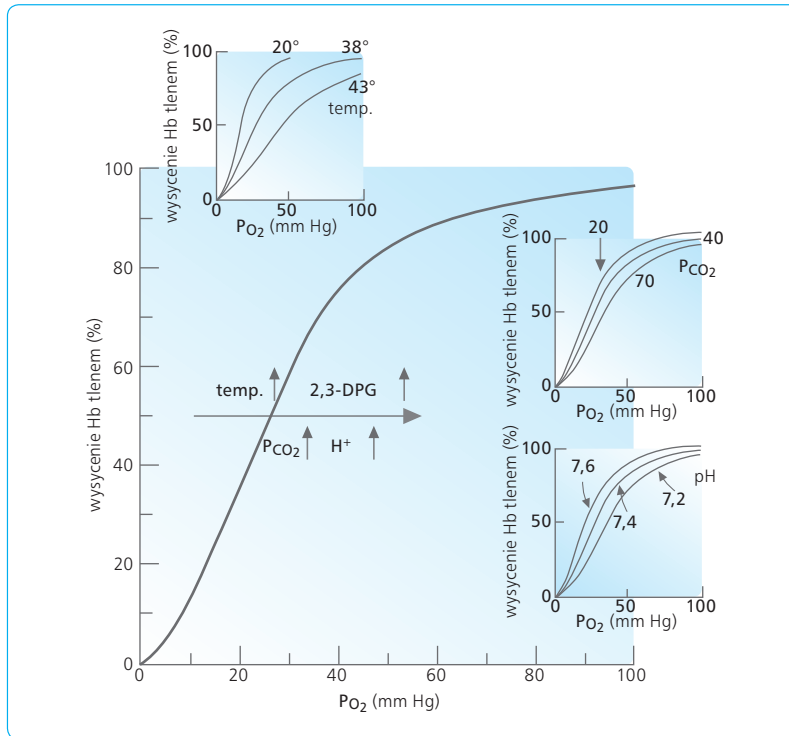
kowym zmniejszy się do 20 mm Hg, wysycenie Hb tlenem obniży się do 35%, a przy ciśnieniu 15 mm Hg – do 20% (ryc. 5.41).

Podczas ciężkiej pracy fizycznej mięśnie zużywają dużą ilość O_2 , a P_{O_2} w płynie tkankowym spada poniżej 15 mm Hg. Każde 100 ml krwi tętnicznej przepływającej przez pracujące mięśnie oddaje im nie 5, ale co najmniej 15 ml tlenu. W miarę zużywania O_2 przez tkanki Hb uwalnia większe ilości O_2 . Odsetek Hb, która oddaje O_2 tkankom podczas przechodzenia przez ich kapilary, nosi nazwę współczynnika zużycia O_2 . W warunkach spoczynkowych wynosi on ok. 25%, a podczas ciężkiej pracy fizycznej wzrasta nawet do 75%, co stanowi najwyższe zużycie O_2 . Lokalnie jednak w niektórych tkankach, w stanach dużego zużycia O_2 z powodu wysokiego metabolizmu komórkowego i względnie małego przepływu krwi, współczynnik zużycia może się zbliżać do 100%.

Poza ciśnieniem parcjalnym O_2 , na przebieg krzywej dysocjacji Hb wpływa pH, temperatura i zawartość 2,3-DPG w erytrocytach (zob. ryc. 5.41). Przesunięcia krzywej dysocjacji Hb pod wpływem zmian pH znane są jako efekt Bohra. Obniżenie pH, uwarunkowane głównie nagromadzeniem CO_2 , kwasu mlekowego i innych kwaśnych metabolitów, przesuwa krzywą dysocjacji Hb na prawo, czyli ułatwia dysocjację HbO_2 i oddawanie O_2 tkankom; hamuje też glikolizę w erytrocytach, powodując zmniejszenie stężenia 2,3-DPG. W płucach zachodzą zjawiska przeciwne: podwyższenie pH, spowodowane wydalaniem CO_2 , przesuwa krzywą dysocjacji Hb na lewo, co wzmacnia wiązanie O_2 przez Hb.

Obniżenie temperatury wiąże się z przesunięciem krzywej dysocjacji Hb w lewo, natomiast jej wzrost – w prawo. Ułatwia to utlenianie krwi w płucach, gdzie temperatura jest nieco niższa, i oddawanie O_2 tkankom, gdzie temperatura jest nieco wyższa.

2,3-DPG i inne fosforany organiczne wywierają silny wpływ na powinowactwo Hb do O_2 , przesuując krzywą dysocjacji HbO_2 na prawo. Krwinki czerwone zawierają znaczne ilości 2,3-DPG, który powstaje w przebiegu beztlenowej glikolizy z 3-fosfogliceraldehydu, szlakiem Embdena-Myerhofa. Do czynników prowadzących do wzrostu zawartości 2,3-DPG w erytrocytach należą: wysiłek fizyczny (> 60 min), pobyt na znacznych wysokościach (> 6 godz.), niedokrwistość i choroby przebiegające z przewlekłą hipoksją. We krwi konserwowanej zawartość 2,3-DPG obniża się i dlatego zmniejsza się uwalnianie przez nią O_2 w tkankach. Obniża to wartość terapeutyczną krwi konserwowanej. Ogólnie wzrost stężenia 2,3-DPG i innych związków fosforanowych (np. ATP) zmniejsza powinowactwo Hb do O_2 , ułatwiając dysocjację HbO_2 i oddawanie O_2 tkankom. Mechanizm działania 2,3-DPG i innych związków fosfoorganicznych polega na zmniejszeniu powinowactwa Hb do O_2 w wyniku łączenia się ich ze zredukowaną Hb. Ponadto 2,3-DPG, łącząc się z podjednostką β Hb, uniemożliwia zmiany jej konfiguracji, niezbędne do jej łączenia się z O_2 .

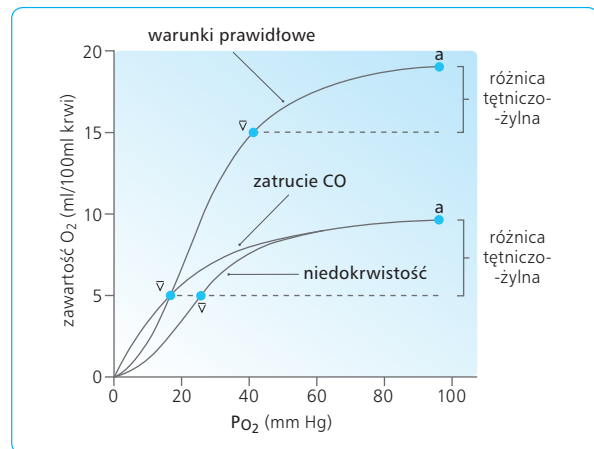


Ryc. 5.41 Zależność procentowego wysycenia hemoglobiny tlenem od P_{O_2} , temperatury, P_{CO_2} i pH krwi. 2,3-DPG – 2,3-dwufosfoglicerol.

W spoczynku każde 100 ml krwi tętniczej oddaje w tkankach przeciętnie 4,6 ml O_2 , przy czym 0,17 ml pochodzi z O_2 rozpuszczonego fizycznie, a reszta uwalniana jest z połączeń HbO_2 . Dysocjacja tlenu z HbO_2 w tkankach jest prawie w 98% wynikiem obniżenia P_{O_2} , a tylko w 2% skutkiem wzrostu P_{CO_2} i przesunięcia krzywej dysocjacji Hb na prawo. W czasie wysiłku fizycznego znacznie więcej O_2 oddawane jest tkankom, ponieważ P_{O_2} w mięśniach spada do niskich wartości, niekiedy nawet do zera. Ponadto krzywa dysocjacji HbO_2 zostaje przesunięta w prawo z powodu wzrostu temperatury, nagromadzenia CO_2 , obniżenia pH i działania organicznych fosforanów, szczególnie 2,3-DPG.

Żelazo związane z porfiryną w prawidłowej Hb pozostaje na drugim stopniu utlenienia (Fe^{2+}) i poza tlenem zdolne jest także do wiązania innych substancji nieorganicznych. Wytworzone w ten sposób związki są na ogół trwalsze niż wiązanie Hb z tlenem. Najważniejszy z tych nieprawidłowych związków to karboksyhemoglobina ($HbCO$), lecz analogiczne związki mogą powstawać z cyjankami, amoniakiem lub tlenkiem azotu. Hb połączona z takimi cząsteczkami nieorganicznymi nie tylko traci zdolność do utleniania i przenoszenia O_2 , lecz także zmniejsza zdolność pozostałej HbO_2 do oddawania O_2 tkankom, co wynika z przesunięcia krzywej dysocjacji w lewo (ryc. 5.42).

Zmiana stopnia utlenienia Fe w Hb z drugiego (Fe^{2+}) na trzeci (Fe^{3+}) w wyniku jego utleniania przez różne związki chemiczne (azotyny, sulfonamidy) powoduje zamianę Hb na methemoglobinę (metHb), która jest niezdolna do łączenia z O_2 i do jego transportu. Niewielkie ilości metHb powstają fizjologicznie w ery-



Ryc. 5.42 Krzywe dysocjacji Hb w warunkach prawidłowych, w niedokrwiistości i w zatruciu CO.

trocytach, ale zostaje ona zredukowana z powrotem do Hb przez nukleotyd dwufosfopirydynowy (NADPH). Sulfhemoglobina, która powstaje przy oddziaływaniu pewnych leków na Hb, również jest niezdolna do transportu O_2 . Większe ilości nieprawidłowych Hb we krwi prowadzą do hipoksji, gdyż powodują zmniejszenie ilości O_2 transportowanego z płuc do tkanek i zwiększenie powinowactwa pozostałej, niezmięnionej Hb do O_2 , co utrudnia oddawanie tlenu tkankom.

Transport O_2 przez krew uzależniony jest także od hematokrytu (Ht). Jego optymalna wartość wynosi ok.

40%. Zarówno zmniejszenie, jak i wzrost Ht obniża zdolność krwi do transportu O_2 . W nadkrwistości, mimo zwiększonej zawartości Hb, następuje obniżenie ilości O_2 transportowanego z płuc do tkanek, gdyż znacznie zwiększa się lepkość krwi i obniża pojemność minutowa serca. W niedokrwistości zmniejsza się zdolność transportowa krwi na skutek redukcji zawartości Hb; ilość transportowanego O_2 zmniejsza się proporcjonalnie do stopnia niedokrwistości, mimo kompensacyjnego przyspieszenia akcji serca i wzrostu pojemności minutowej.

Wzrost pojemności minutowej o 50% zwiększa zużycie O_2 tylko o 10%, natomiast spadek poniżej normy prowadzi proporcjonalnie do zmniejszenia zużycia O_2 przez tkanki.

Na przyłączanie O_2 do Hb i jego transport ma wpływ także rodzaj Hb. W odróżnieniu od Hb dorosłych (HbA, *adult*), która składa się z dwóch podjednostek α i dwóch β (wzór: $\alpha_2\beta_2$), Hb płodowa (HbF, *fetal*) składa się z dwóch podjednostek α i dwóch γ (wzór: $\alpha_2\gamma_2$). Ma ona większe powinowactwo do O_2 i wiąże go więcej niż HbA przy danej prężności tego gazu. Wkrótce po urodzeniu HbF zostaje zastąpiona przez HbA, ale u niektórych osób może utrzymywać się przez całe życie, utrudniając oddawanie O_2 tkankom.

5.7.8

NIEDOTLENIE (HIPOKSJA I HIPOKSEMIA)

Hipoksja to względny niedobór O_2 w tkankach, natomiast hipoksemia to niedobór O_2 we krwi. Hipoksemia występuje wtedy, gdy P_{O_2} we krwi tętniczej spadnie poniżej 85 mm Hg. Przy hipoksji przemiana tlenowa w komórkach ulega zwolnieniu wskutek obniżenia P_{O_2} w komórkach. Fosforylacja oksydacyjna, prowadząca do wytwarzania ATP, utrzymuje się, dopóki P_{O_2} w komórkach nie spadnie poniżej 1 mm Hg. Wtedy zmniejsza się wytwarzanie ATP i gromadzą się produkty przemiany beztlenowej, co wywołuje kwasicę wewnątrzkomórkową. Końcowym efektem jest zaburzenie czynności komórki, prowadzące ostatecznie do jej śmierci.

Reakcja na hipoksję jest różna w różnych narządach. Najwrażliwsze na niedobór O_2 są mózg i serce. Ilość O_2 przenoszona do danego narządu w jednostce czasu zależy od: (1) miejscowego przepływu krwi, (2) wysycenia krwi tętniczej tlenem, (3) stężenia Hb we krwi, (4) zdolności tkanek do zużywania O_2 do celów metabolicznych.

Uwzględniając zaburzenia mechanizmów transportu O_2 , wyróżnia się: (1) hipoksję krążeniową (zastoinową) – P_{O_2} we krwi tętniczej pozostaje w normie, lecz przepływ krwi w tkankach jest zbyt mały, np. w chorobach

serca lub naczyń obwodowych; (2) hipoksję hipoksyczną – P_{O_2} we krwi tętniczej jest obniżone, np. na dużych wysokościach lub podczas oddychania mieszkanką ubogą w O_2 ; (3) szczególny rodzaj hipoksji hipoksycznej, rozwijający się w wyniku nierównomierności stosunku \dot{V}/\dot{Q} w płucach, przecieku płucnego, bloku pęcherzykowo-kapilarnego lub hipowentylacji; (4) hipoksję anemiczną – powstającą w wyniku obniżenia zawartości Hb we krwi, np. na skutek krwotoku; (5) hipoksję histotoksyczną, w której ilość O_2 dostarczana tkankom jest wystarczająca, ale jego zużycie jest upośledzone z powodu działania czynników toksycznych.

5.7.9

NADTLENIE (HIPEROKSJA I HIPEROKSEMIA) I TLENOTERAPIA

Natężona hiperwentylacja powietrzem atmosferycznym może podnieść P_{O_2} we krwi tętniczej maksymalnie do ok. 120 mm Hg. Wyższe wartości uzyskuje się tylko przy wdychaniu mieszanek gazowej wzbogaconej w O_2 lub przy podwyższeniu ciśnienia otaczającej atmosfery. Wzrost P_{O_2} w tkankach nosi nazwę nadtlenienia, czyli hiperoksji, a we krwi – hiperoksemii. Ma on znaczenie w leczeniu różnych stanów niedotlenienia.

Przy prawidłowym P_{O_2} we krwi tętniczej, wynoszącym ok. 96 mm Hg, ilość O_2 rozpuszczonego fizycznie wynosi ok. 0,3 ml/100 ml krwi. Reszta, czyli blisko 99% całości transportowanego O_2 , przypada na tlen związany chemicznie z Hb. Podczas oddychania mieszkanką wzbogaconą w O_2 lub 100% O_2 pod zwykłym lub podwyższonym ciśnieniem następuje wzrost P_{O_2} we krwi tętniczej i proporcjonalne zwiększenie objętości O_2 rozpuszczonego fizycznie, natomiast ilość O_2 związana z Hb, po osiągnięciu jej 100% wysycenia, nie zwiększa się. I tak np. przy oddychaniu czystym O_2 pod ciśnieniem 3 atm, gdy P_{O_2} w gazie pęcherzykowym wynosi 2100 mm Hg, zawartość O_2 we krwi tętniczej zwiększa się do 25,5 ml/100 ml krwi, a podczas oddychania O_2 pod ciśnieniem 4 atm, gdy P_{O_2} w gazie pęcherzykowym podnosi się do ok. 3000 mm Hg, zawartość O_2 we krwi tętniczej wzrasta do 29 ml/100 ml krwi. Ta nadwyżka O_2 jest rozpuszczona we krwi fizycznie.

Różnica tętniczo-żylna zawartości O_2 wynosi ok. 5 ml/100 ml krwi, niezależnie od ciśnienia O_2 , którym się oddycha. Zatem zawartość O_2 i P_{O_2} we krwi żylniej i w tkankach wzrastają stopniowo w miarę wzrostu ciśnienia tego gazu w powietrzu wdechowym. Podczas oddychania O_2 pod ciśnieniem 4 atm zawartość tego gazu we krwi żylniej wynosi 24 ml/100 ml krwi, a P_{O_2} – ok. 1200 mm Hg. Oddawanie O_2 odbywa się więc pod wysokim ciśnieniem, co prowadzi do wzrostu P_{O_2} w płynie tkankowym i wewnątrz komórek.

Hiperoksja, uzyskiwana przez oddychanie mieszkanką gazową wzbogaconą w O_2 lub 100% O_2 , pod zwykłym lub zwiększonym ciśnieniem, jest obecnie stosowana w celach leczniczych. Wskazaniem stanowi hipoksja, choroba kesonowa i zatrucie CO.

Nie wszystkie typy hipoksji w jednakowym stopniu reagują na oddychanie O_2 . Najlepsze wyniki tlenoterapii uzyskuje się w hipoksji hipoksycznej (z wyjątkiem żylnego przecieku anatomicznego). Niewielkie natomiast złagodzenie obserwuje się przy hipoksji krążeniowej i histotoksycznej. Hipoksja z niedokrwistości zmniejsza się pod wpływem inhalacji O_2 , gdyż w jej trakcie wzrasta łączna zawartość O_2 transportowanego z płuc do tkanek. Wskazaniem do natychmiastowej terapii tlenowej, niezależnie od przyczyny, jest spadek P_{O_2} we krwi tętniczej poniżej 50 mm Hg, który przy pH 7,4 odpowiada wysyceniu tlenowemu Hb poniżej 85%.

Tlenoterapia w zatruciu CO nie tylko zwiększa zawartość O_2 we krwi, lecz także przyspiesza usuwanie CO z połączeń z Hb. Podawanie O_2 , zwłaszcza długotrwałe i pod zwiększonym ciśnieniem, może być niebezpieczne z powodu osłabienia wentylacji, skłonności do zapadania się płuc, uszkodzenia tkanki płucnej, zwężenia naczyń siatkówki, włóknienia pozasoczewkowego i zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego. Osłabienie wentylacji jest następstwem usunięcia napędu hipoksycznego w wyniku wzrostu P_{O_2} we krwi tętniczej. Hipowentylacja może prowadzić do hiperkapni grożącej śpiączką. Zapadanie się płuc wywołane jest zamykaniem dróg oddechowych. Tlen zamknięty w części płuc wyłączony z wentylacji ulega szybko wessaniu do krwi przepływającej przez płuca, co ostatecznie prowadzi do niedodmy tego obszaru płuca. Zjawisko to występuje u ludzi zdrowych podczas inhalacji czystego O_2 . Zmiany czynnościowe w układzie nerwowym w czasie oddychania O_2 objawiają się zaburzeniami psychicznymi, drgawkami, a nawet śpiączką.

Powodem powyższych objawów związanych z ujemnymi skutkami oddziaływania hiperoksji na ustrój są procesy metaboliczne, głównie unieczynnianie wielu enzymów (zwłaszcza zawierających grupy -SH), zmniejszenie zawartości kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) w tkance mózgowej, upośledzenie wytwarzania DNA i syntezy białka, tworzenie wolnych rodników tlenowych, powodujących uszkodzenie tkanek i in. Zespół objawów obserwowanych podczas oddychania O_2 określa się jako zatrucie tlenowe.

5.7.10

SINICA

Hemoglobina zredukowana ma ciemny kolor i dlatego, gdy jej stężenie (HbH) w kapilarach przekracza 5 g/100 ml krwi, występuje ciemnoniebieskie zabarwienie powłok, zwane sinicą.

Zagadnienia kliniczne

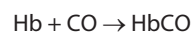
Sinica jest powszechnie uważana za objaw hipoksji. Występowanie sinicy zależy jednak nie tylko od stopnia wysycenia hemoglobiny O_2 , lecz także od stanu krążenia w naczyniach włosowatych. Zużycie O_2 przez skórę jest bardzo małe, dlatego zawartość O_2 we krwi żyłnej odpływającej ze skóry jest podobna do jej zawartości we krwi tętniczej. Oglądanie skóry może więc dostarczyć wskazówek co do zawartości O_2 we krwi tętniczej. Sinica jest najlepiej widoczna na palcach, wargach, płatkach uszu, nosie i błonach śluzowych, czyli tam, gdzie naczynia kapilarne znajdują się blisko powierzchni ciała. Sinica może wystąpić także przy prawidłowej zawartości O_2 we krwi, gdy na skutek skurczu tętniczek (np. z powodu zimna) przepływ krwi przez naczynia kapilarne jest bardzo wolny, a HbO_2 oddaje więcej O_2 , co warunkuje miejscowy wzrost HbH ponad 5%.

Sinica nie pojawia się w hipoksji anemicznej (gdy stężenie Hb jest niskie), w hipoksji histotoksycznej (gdy zawartość tlenu we krwi jest wtedy prawidłowa) ani przy zatruciu CO (ponieważ wiśniowe zabarwienie $HbCO$ maskuje sinicę).

5.7.11

ZWIĄZEK TLENKU WĘGLA Z HEMOGLOBINĄ

CO wiąże się z Hb dokładnie w tym samym miejscu co O_2 . Reakcja:



jest odwracalna i stanowi funkcję P_{CO} . Powinowactwo CO do Hb jest bardzo wysokie (ok. 210 razy większe niż O_2), więc dyfundujący przez błonę pęcherzykowo-kapilarną CO tworzy natychmiast HbCO, a tylko niewielka jego ilość rozpuszcza się fizycznie we krwi. Dlatego P_{CO} we krwi w kapilarach płucnych nie osiąga równowagi dyfuzyjnej z CO w gazie pęcherzykowym, nawet po przebyciu całej długości tych kapilar. Zatem ilość CO przechodząca z gazu pęcherzykowego do krwi jest ograniczona dyfuzją tego gazu przez barierę gaz-krew, a nie przez przepływ krwi przez kapilary w płucach. Natomiast przechodzenie N_2O i, w mniejszym stopniu, O_2 do kapilar płucnych zależy głównie od przepływu krwi przez te kapilary, choć dyfuzja gazu przez błonę pęcherzykowo-kapilarną ma w przypadku O_2 również pewne znaczenie.

Krzywa dysocjacji HbCO jest podobna do krzywej dysocjacji HbO_2 , z tą jednak różnicą, że prężność CO (na osi odciętych) ma wartości ok. 210 razy mniejsze niż prężność O_2 . W związku z tym przy P_{CO} w pęcherzykach płucnych wynoszącym zaledwie 0,5 mm Hg hemoglobina jest już w pełni wysyciona CO. HbCO traci zdolność wiązania i przenoszenia O_2 , a ponadto zmniejsza oddawanie O_2 przez HbO_2 (zob. ryc. 5.42).

Śmierć następuje zwykle przy P_{CO} wynoszącym 0,7 mm Hg. Chorych zatrutych CO leczy się oddychaniem czystym O_2 , który wypiera CO z połączeń HbCO. Równocześnie podaje się do oddychania CO_2 , który pobudza ośrodek oddechowy, wzmacnia wentylację i ułatwia usuwanie CO z ustroju.

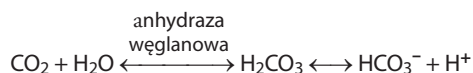
5.7.12

TRANSPORT DWUTLENKU WĘGLA WE KRWI

CO_2 jest transportowany we krwi z tkanek do płuc w trzech postaciach: (1) jako rozpuszczony fizycznie w płynie osocza i krwinek; (2) jako jony wodorowęglanowe; (3) jako związki karbaminowe (karbaminiany), stanowiące połączenie CO_2 z grupami aminowymi Hb i białek osocza.

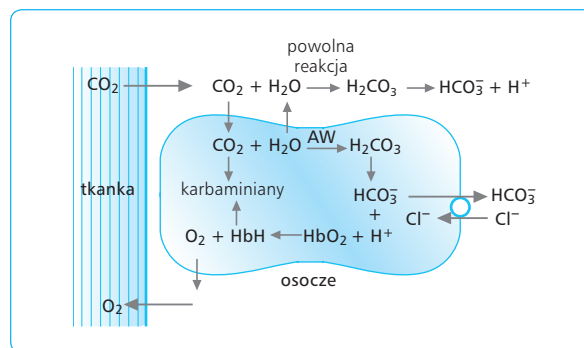
Zawartość CO_2 we krwi tętniczej jest ponad 2 razy większa niż zawartość O_2 i wynosi ok. 48 ml/100 ml krwi; zawartość CO_2 we krwi żyłnej mieszanej to ok. 52 ml/100 ml krwi. W 100 ml krwi tętniczej znajduje się ok. 3 ml CO_2 rozpuszczonego fizycznie, 3 ml CO_2 w postaci karbaminianów i 42 ml wodorowęglanów (ok. 88% całości CO_2). W tkankach do każdego 100 ml krwi tętniczej przechodzi ok. 3,7 ml CO_2 , z czego 0,4 ml stanowi frakcję rozpuszczoną fizycznie, 0,8 ml to frakcja karbaminianów, a 2,5 ml przypada na frakcję HCO_3^- . Jednocześnie pH krwi obniża się z 7,40 do 7,36. W płucach zachodzi proces odwrotny – z każdego 100 ml krwi żyłnej ok. 3,7 ml CO_2 zostaje uwolnione do pęcherzyków.

Główną postacią CO_2 , zarówno w krwinkach, jak i w osoczu, są więc aniony HCO_3^- . Powstający w komórkach CO_2 dyfunduje do krwi, przechodząc do wnętrza erytrocytów, gdzie dzięki anhidrazie węglanowej zostaje szybko uwodniony do H_2CO_3 wg wzoru:



Zaraz potem H_2CO_3 ulega dysocjacji do HCO_3^- (ryc. 5.43). Pomimo dużego stężenia CO_2 w osoczu jego uwodnienie zachodzi tu bardzo powoli. Z osoczowego CO_2 powstaje niewielka ilość HCO_3^- – z powodu braku anhidrazy węglanowej.

Aniony HCO_3^- w osoczu pochodzą głównie z krwinek, a zgodnie z równowagą Donnana w miejsce dyfundujących z krwinek anionów HCO_3^- wnikają do nich z osocza aniony Cl^- . Stosunek stężeń jonów Cl^- wewnątrz i na zewnątrz krwinek czerwonych równa się zatem stosunkowi stężeń jonów HCO_3^- na zewnątrz i wewnątrz krwinek. W związku z przesunięciami elektrolitów i większą aktywnością osmotyczną Cl^- w porównaniu z HCO_3^- podnosi się ciśnienie osmotyczne wewnątrz erytrocytów krwi żyłnej. Mechanizm wy-



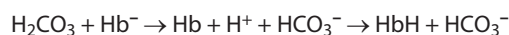
Ryc. 5.43 Reakcje, w które wchodzi CO_2 i O_2 w erytrocytach i w osoczu. AW – anhidraza węglanowa.

równowczy powoduje, że woda przenika z osocza do krwinek i dlatego krwinki we krwi żyłnej mają nieco większą objętość niż we krwi tętniczej.

Około 20% CO_2 jest transportowane z tkanek do płuc w postaci związków karbaminowych. Są to połączenia CO_2 z wolnymi grupami aminowymi aminokwasów zasadowych Hb i białek osocza:



Poza CO_2 , z grupami aminowymi łączą się także jony H^+ , powstające przy dysocjacji powstałego w erytrocytach H_2CO_3 . Ponadto jony H^+ wiążą się z Hb, która w miarę oddysocjowywania O_2 i przechodzenia w postać zredukowaną (HbH) staje się kwasem słabszym i jako jon Hb^- łatwo przyłącza jon H^+ :

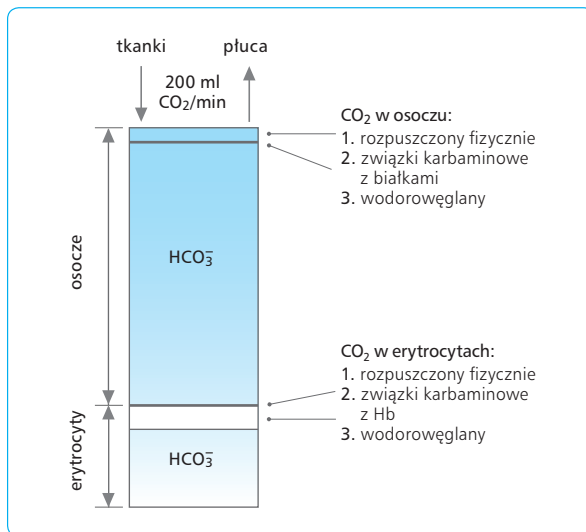


Gdy P_{CO_2} w płucach obniża się, anhidraza węglanowa przyspiesza proces rozkładu H_2CO_3 powstającego z HCO_3^- i w ten sposób ok. 70% CO_2 transportowanego z tkanek do płuc, tj. ok. 2,5 ml na każde 100 ml krwi, zostaje wydalone do pęcherzyków. W płucach z łatwością rozpadają się związki karbaminowe i następuje odszczepienie CO_2 , ułatwione przez kwaśny charakter powstającej HbO₂. Dzięki temu ok. 20% wydalanego w płucach CO_2 pochodzi z rozpadu związków karbaminowych. Reszta, czyli ok. 10%, pochodzi z CO_2 rozpuszczonego fizycznie (ryc. 5.44).

5.7.13

KRZYWA DYSOCJACJI CO_2 , EFEKT HALDANE'A, HIPERKAPNIA I HIPOKAPNIA

Relację między P_{CO_2} a ilością tego gazu, zarówno rozpuszczonego fizycznie, jak i związanego chemicznie we krwi, określa krzywa dysocjacji CO_2 . Wzajemne



Ryc. 5.44 Formy transportu CO_2 w erytrocytach i w osoczu.

stosunki CO_2 i O_2 transportowanego we krwi określa efekt Haldane'a i efekt Bohra.

Efekt Haldane'a polega na tym, że wzrost P_{O_2} ułatwia dyfuzję CO_2 z mieszanej krwi żyłnej do pęcherzyków płucnych, ponieważ HbO_2 jest kwasem silniejszym, ma mniejsze powinowactwo do CO_2 , tworzy mniej związków karbaminowych i słabiej wiąże H^+ , a przez to łatwiej uwalnia CO_2 z krwi do pęcherzyków płucnych. W tkankach natomiast zachodzi zjawisko odwrotne – HbH wiąże więcej CO_2 niż HbO_2 .

Efekt Bohra polega więc na tym, że spadek pH proporcjonalny do wzrostu zawartości CO_2 przesuwa krzywą dysocjacji Hb w prawo i przez to ułatwia oddawanie O_2 tkankom. W płucach z powodu zwiększonego wydalania CO_2 na zewnątrz, wzmagają się zdolność wiązania O_2 przez Hb.

Zawartość CO_2 w płynach ustrojowych zależy od równowagi pomiędzy jego wytwarzaniem i wydalaniem. P_{CO_2} nie jest jednakowe we wszystkich komórkach; najniższe wartości wykazuje w tkankach o mniejszej aktywności metabolicznej i silniejszym ukrwieniu (np. w skórze), a najwyższe w tkankach o wysokiej aktywności metabolicznej w stosunku do perfuzji krwi (np. serce). Stąd P_{CO_2} we krwi żyłnej, odpływającej z różnych tkanek, cechuje się znacznym zróżnicowaniem, a P_{CO_2} mieszanej krwi żyłnej (np. w prawym sercu) stanowi średnią dla organizmu jako całości.

Krew żylna dopływająca do płuc ma ok. 52 vol% CO_2 (52 ml CO_2 na 100 ml krwi) o ciśnieniu parcjalnym 46 mm Hg. Krew opuszczająca kapilary płucne (krew tętnicza) zawiera 48 vol% CO_2 , a P_{CO_2} wynosi 40 mm Hg. Wartość P_{CO_2} krwi przepływającej przez kapilary pęcherzykowe wykazuje podobne wahania jak w gazie pęcherzykowym, a więc obniża się o kilka milimetrów słupa rtęci pod koniec wdechu i wzrasta

pod koniec wydechu. CO_2 nieustannie przechodzi z krwi kapilarnej pęcherzyków do gazu pęcherzykowego, a stąd jest usuwany na zewnątrz dzięki wentylacji płuc i dlatego jego stężenie w pęcherzykach zależy od stosunku transportu do pęcherzyków i wentylacji pęcherzykowej.

W porównaniu z ilością zmagazynowaną w postaci węglanów w kościach lub rozpuszczoną w tłuszczach, płyny ustrojowe zawierają stosunkowo niewiele CO_2 (ok. 500 ml w 1 l). Całkowita ilość CO_2 w ustroju wynosi ok. 120 l. Ustrój nie stanowi pojedynczego przedziału, ale składa się z wielu mniejszych, cechujących się własnymi i chwilowymi zmianami zawartości CO_2 , które następują w odpowiedzi na zmiany wentylacji i P_{CO_2} . Dla uproszczenia można przyjąć trzy główne przedziały: (1) szybki, odpowiadający krwi krążącej, mózgowi i nerkom, w których P_{CO_2} jest zbliżone do wartości w gazie pęcherzykowym; (2) średni, charakterystyczny dla mięśni szkieletowych (w spoczynku), o umiarkowanym przepływie krwi; (3) wolny, w tkance tłuszczowej oraz innych tkankach o słabym przepływie krwi.

Usuwanie CO_2 z ustroju w czasie hiperwentylacji odbywa się głównie kosztem zawartości w przedziale szybkim i, w mniejszym stopniu, w przedziale średnim. Ponieważ jednak wszystkie przedziały pozostają we wzajemnej równowadze i zależności, zmiany w jednym z nich znajdują wcześniej czy później odzwierciedlenie w pozostałych. Nadmiar CO_2 w ustroju prowadzący do wzrostu P_{CO_2} we krwi tętniczej powyżej 45 mm Hg określa się jako hiperkapnię. Już chwilowe zatrzymanie oddechu zwiększa P_{CO_2} we krwi tętniczej z wartości prawidłowej 40 mm Hg do ok. 50 mm Hg, a podczas oddychania mieszkanką gazową wzbogaconą CO_2 P_{CO_2} może wzrosnąć nawet do 80 mm Hg. Wyższe wartości wywołują zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, jak senność, utrata przytomności, śpiączka z upośledzeniem oddychania i w końcu śmierć. U takich chorych występuje ostra kwasica gazowa; zmniejszone wydalanie HCO_3^- z moczem częściowo kompensuje kwasicę. Najczęściej hiperkapnia jest wynikiem upośledzenia wentylacji pęcherzykowej. Blok pęcherzykowo-kapilarny, prowadzący do hipoksji, zwykle nie wywołuje wzrostu P_{CO_2} ze względu na dużą dyfuzyjność CO_2 .

Wdychanie mieszkanki gazowej wzbogaconej w CO_2 znajduje zastosowanie w leczeniu np. stanów niewydolności oddechowej oraz zatrucia CO. W tym ostatnim przypadku wzrost P_{CO_2} nie tylko przyspiesza usuwanie CO, ale także przesuwa krzywą dysocjacji pozostałej HbO_2 na prawo, co prowadzi ostatecznie do podwyższenia P_{O_2} we krwi. Przy podawaniu mieszkanki bogatej w CO_2 należy starannie określić stężenie tego gazu we krwi, aby uniknąć objawów zatrucia.

Spadek P_{CO_2} poniżej 20 mm Hg nosi nazwę hipokapnii. Może ona wystąpić w wyniku hiperwentylacji (np. dowolnej) lub podczas znieczulenia ogólnego, przy zwiększonej sztucznej wentylacji. Ostre objawy hipokapnii obserwuje się po 2–3 min dowolnej hiper-

wentylacji. Następuje wtedy chwilowe zatrzymanie oddychania z powodu spadku zawartości CO_2 w płynach krążących. Ten okres bezdechu prawdziwego (*apnoe vera*), ustępuje stopniowo powracającym oddechom (oddychanie okresowe), kiedy hipoksja pobudza chemoreceptory aortalne i szyjne. Po kilku oddechach podnosi się P_{O_2} i usunięty zostaje bodziec hipoksyczny. Chwilowo znów ustaje oddychanie, aż P_{CO_2} w pęcherzykach i krwi tętniczej podniesie się do poziomu prawidłowego i ośrodek oddechowy wznowi swą zwykłą czynność. Hipokapnia jest zjawiskiem dość rzadkim. Typowo obserwuje się ją u chorych z zaburzeniami psychicznymi, którzy okresowo wykazują hiperwentylację. Do objawów hipokapnii należą: zawroty głowy, senność, ustanie oddychania, utrata przytomności. Objawy te spowodowane są po części spadkiem przepływu krwi przez mózg na skutek skurczu naczyń mózgowych. Hipokapnia wzmacnia akcję serca, ale obniża aktywność ośrodka naczynioruchowego, co w sumie zapobiega większym wahaniom ciśnienia krwi. Hipokapnia jest synonimem alkalozji gazowej, a więc wzrostu pH krwi (powyżej 7,4), któremu towarzyszy obniżenie stężenia wapnia zjonizowanego w osoczu i niekiedy objawy tetanizacyjne (np. dodatni objaw Chwostka).

Zagadnienia kliniczne

Nagle zamknięcie dróg oddechowych, np. przez ciało obce lub ucisk na tchawicę (pętla wisielcza), prowadzi do asfiksji, czyli do ostrej hiperkapnii i hipoksji, rozwijających się jednocześnie. Z powodu nagromadzenia CO_2 w ustroju dochodzi do silnego pobudzenia ośrodka oddechowego i do gwałtownych ruchów oddechowych. Ciśnienie krwi i częstota skurczów serca wzrastają z powodu działania CO_2 na ośrodki układu współczulnego i rdzenia nadnerczy oraz wzmożonego wyrzucania amin katecholowych do krwioobiegu. Przedłużająca się hiperkapnia prowadzi w końcu do osłabienia ruchów oddechowych. Ciśnienie krwi i akcja serca stopniowo się zmniejszają na skutek działania CO_2 , powodującego rozszerzenie naczyń i zmniejszenie kurczliwości serca. Pomocne bywa natychmiastowe zastosowanie sztucznego oddychania, chociaż niekiedy, mimo wentylacji płuc, rozwija się migotanie komór, prawdopodobnie na skutek uszkodzenia mięśnia sercowego przez hipoksję, a także w wyniku nadmiernej pobudliwości serca, spowodowanej działaniem amin katecholowych. Asfiksja przedłużająca się ponad 4–5 min bez wdrożenia sztucznego oddychania prowadzi ostatecznie do ustania akcji serca i zatrzymania oddechu.

5.8

REGULACJA ODDYCHANIA

Główna czynność układu oddechowego sprowadza się do zapewnienia sprawnej wymiany O_2 i CO_2 pomiędzy krwią a gazem pęcherzykowym. To z kolei warunkuje utrzymanie P_{O_2} i P_{CO_2} we krwi tętniczej na względnie stałym poziomie mimo dużych wahań w zużyciu O_2 i wytwarzaniu CO_2 przez poszczególne narządy. Ścisłe dostosowanie wentylacji płuc do potrzeb metabolicznych organizmu jest możliwe dzięki precyzyjnej regulacji oddychania przez złożone mechanizmy nerwowe i chemiczne.

Układ regulujący oddychanie składa się z kilku sprzężonych ze sobą elementów: ośrodek oddechowy pnia mózgu (zwany krótko ośrodkiem oddechowym), zapewniający automatyczne sterowanie oddychaniem, ośrodki korowe, warunkujące dowolną regulację oddychania, a także mechanoreceptory i chemoreceptory ośrodkowe i obwodowe oraz motoneurony oddechowe, wraz z unerwianymi przez nie mięśniami oddechowymi.

5.8.1

OŚRODEK ODDECHOWY

Ośrodek oddechowy jest centralnym generatorem oddechowym. Składa się z sieci neuronalnych w tworze siateczkowatym pnia mózgu, które obejmują dwa rodzaje neuronów: (1) grzbietowe neurony wdechowe (neurony I, *inspiratory neurons*), wykazujące aktywność rytmiczną, synchroniczną z fazą wdechu; (2) brzuszne neurony wydechowe (neurony E, *expiratory neurons*) – o zwiększonej aktywności w fazie wydechu.

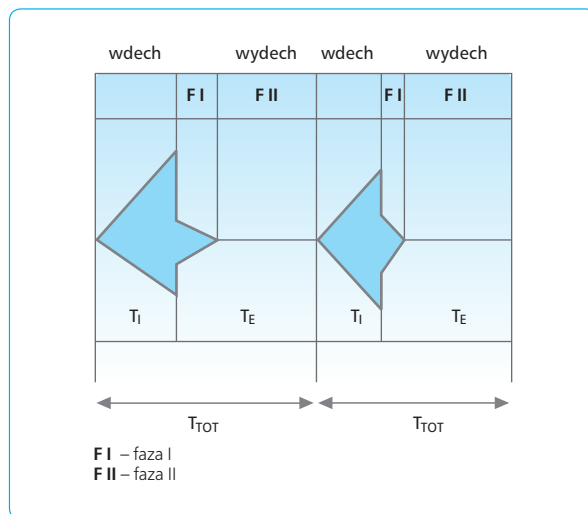
Na pojedynczy cykl oddechowy składa się czynna faza wdechu, możliwa dzięki aktywności mięśni wdechowych, i następująca po niej bierna faza wydechu, możliwa dzięki nagromadzonemu podczas wdechu siłom retrakcji. Fазie wdechu towarzyszy nagle powstała i szybko narastająca, aż do całkowitego wyłączenia, aktywność motoneuronów wdechowych. Podczas pierwszej części fazy wydechowej ponownie pojawia się aktywność mięśni wdechowych. Ta powdechowa aktywność wdechowa (PIIA, *postinspiration inspiratory activity*) równoważy duże początkowo siły retrakcji i zmniejsza początkową szybkość wydechu. W drugiej części wydechu nie obserwuje się już aktywności mięśni wdechowych; co więcej, aktywność mięśni wydechowych jest uruchamiana dopiero po zaniknięciu PIIA. W fazie wydechu można więc wyróżnić podfazę pierwszą, charakteryzującą się obecnością PIIA, i podfazę

drugą, która albo jest „cicha”, albo (w sytuacji zwiększonego napędu wentylacyjnego) wykazuje aktywność mięśni wydechowych (ryc. 5.45).

Ośrodek oddechowy pnia mózgu obejmuje dwie grupy neuronów. Pierwsza położona jest grzbietowo (DRG, *dorsal respiratory group*) i znajduje się w rdzeniu przedłużonym, w okolicy jądra pasma samotnego (NTS, *nucleus tractus solitarius*). Grupa druga położona jest brzusznie (VRG, *ventral respiratory group*) i leży podłużnie w rdzeniu przedłużonym, od górnej do dolnej jego granicy.

Grupa DRG zawiera głównie neurony związane z wdechem (IR, *inspiration-related*), do których należą neurony 1α . Ich aksony po skrzyżowaniu docierają do neuronów ruchowych rdzenia, odpowiedzialnych za skurcze wdechowe przepony i mięśni międzyżebrowych zewnętrznych. Neurony 1β i neurony P otrzymują impulsy z receptorów obwodowych wrażliwych na rozciąganie płuc. W obrębie grupy DRG znajdują się też komórki nerwowe odpowiedzialne za powdechową aktywność wdechową (PIIA).

W obrębie grupy VRG znajdują się trzy główne skupiska komórek nerwowych. Pierwsze to komórki tworzące jądro tylnodwuznaczne (NRA, *nucleus retroambiguus*), odpowiedzialne za wydech (ER, *expiration-related*). Ich aksony po skrzyżowaniu zaopatrują komórki ruchowe rdzenia unerwiające mięśnie wydechowe międzyżebrowe i mięśnie brzuszne. Prawdopodobnie komórki z rejonu NRA biorą też udział w generowaniu rytmu oddechowego. Drugie skupisko

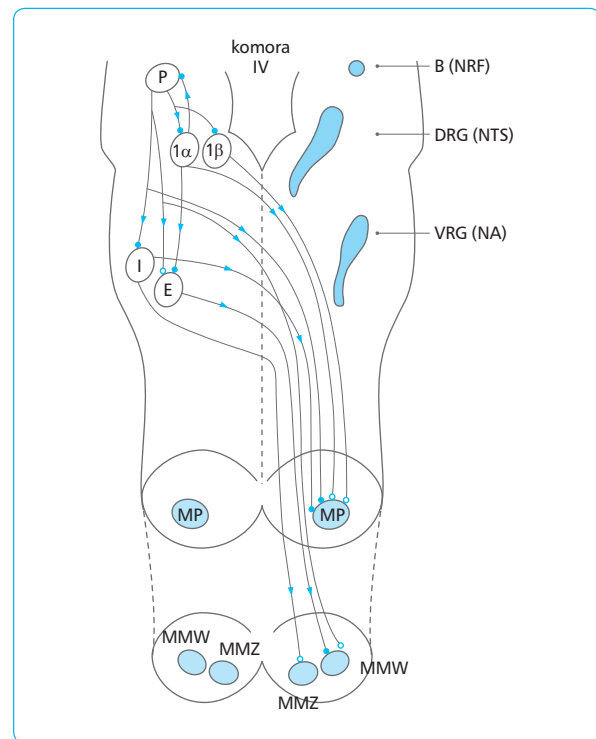


Ryc. 5.45 Fazy cyklu oddechowego. Wdech z nagle pojawiającą się, szybko narastającą i całkowicie zanikającą aktywnością wdechową. Wydech z podziałem na fazę I, której towarzyszy PIIA, i fazę II. T_I – czas trwania wdechu, T_E – czas trwania wydechu, T_{TOT} – czas trwania całego cyklu oddechowego, PIIA (*postinspiration inspiratory activity*) – powdechowa aktywność wdechowa.

stanowią komórki określane jako jądro przydwuznaczne (NPA, *nucleus paraambiguus*) i zawierające głównie neurony IR. Trzecim skupiskiem jest najbardziej dogłębnie położone jądro zatwarzowe (NRF, *nucleus retrofacialis*), obejmujące różne neurony związane z rytmem oddechowym. Gęste zgrupowanie komórek ER tworzy tu kompleks Bötzingera.

Grupa DRG jest czynnościowo odpowiedzialna za ośrodkową kontrolę czasu trwania cyklu oddechowego, natomiast grupa VRG – za kontrolę amplitudy wdechów (ryc. 5.46).

Kompleks oddechowy ma podstawowe znaczenie w automatycznej genezie rytmu oddechowego (rytmogeneza). Sieć neuronów wdechowych wykazuje na początku wdechu narastającą aktywność, przekazując pobudzenie do motoneuronów mięśni wdechowych i do ośrodka pneumatycznego mostu oraz działając hamująco na sieć neuronów wydechowych. Pod koniec wdechu wyładowania grzbietowych neuronów wdechowych zanikają, aby pojawić się ponownie jako



Ryc. 5.46 Trzy grupy neuronów oddechowych w opuszcze (NTS, NA i NRF) oraz schemat połączeń neuronów wdechowych (1α , 1β , P) i wydechowych (E) z motoneuronami mięśnia przepony (MP), mięśni międzyżebrowych zewnętrznych (MMZ) i mięśni międzyżebrowych wewnętrznych (MMW). NRF (*nucleus retrofacialis*) – jądro zatwarzowe, NTS (*nucleus tractus solitarius*) – jądro pasma samotnego, NA (*nucleus ambiguus*) – jądro dwuznaczne, DRG (*dorsal respiratory group*) – grzbietowa grupa neuronów, VRG (*ventral respiratory group*) – brzuszna grupa neuronów, B – kompleks Bötzingera, I – neurony odpowiedzialne za wdech.

PIIA w pierwszej fazie wydechu. Następnie pobudzona zostaje sieć brzusznych neuronów wydechowych.

Zasadnicze znaczenie w powstawaniu rytmu oddechowego ma grupa grzbietowa neuronów – DRG i NTS – oraz grupa brzuszna – VRG. Ich pobudzenia przekazywane są do motoneuronów oddechowych po przeciwnej stronie rdzenia – albo bezpośrednio, albo poprzez interneurony rdzeniowe.

Rytm oddechowy utrzymuje się nawet po całkowitym przecięciu wszystkich włókien nerwowych dochodzących do rdzenia przedłużonego, a także po przecięciu pnia mózgowego powyżej opuszki zawierającej neurony ośrodka oddechowego. Po takich zabiegach zachodzą jednak w rytmie oddechowym pewne zmiany, co wskazuje na modulujący wpływ innych ośrodków, zwłaszcza ośrodka pneumatycznego i apneustycznego w moście, oraz nerwów obwodowych, szczególnie nerwów błędnych.

5.8.2

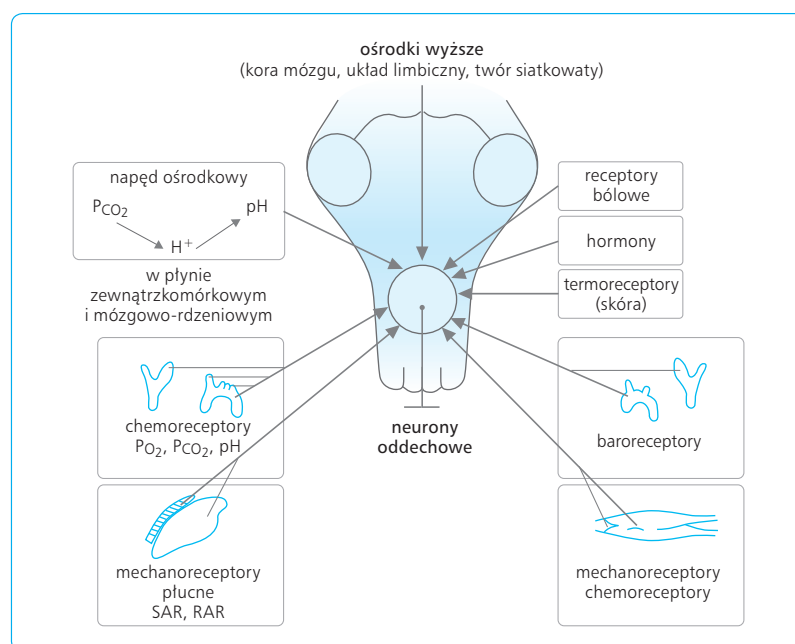
WPŁYW WYŻSZYCH OŚRODKÓW NERWOWYCH

Poza regulacją automatyczną, zależną od spontanicznej i rytmicznej aktywności kompleksu oddechowego pnia mózgu, istnieje także regulacja dowolna, zależna od kory ruchowej mózgu, która przekazuje (poprzez drogi piramidowe) pobudzenia wprost do motoneuronów

mięśni oddechowych rdzenia kręgowego, bez udziału ani pośrednictwa ośrodka oddechowego pnia mózgu. Ta regulacja dowolna znika po utracie świadomości, a więc w czasie snu lub narkozy, oraz w stanach patologicznych, np. po uszkodzeniu szlaków piramidowych. Podczas dowolnego zatrzymania oddechu, a więc po włączeniu regulacji dowolnej (bezdech dowolny), nadal zachowana jest rytmiczna czynność ośrodka oddechowego z towarzyszącą niemiarowością zatokową rytmu serca. Uszkodzenie lub upośledzenie funkcji ośrodka oddechowego zaburza z kolei tylko automatyczną regulację oddychania, bez wpływu na dowolną kontrolę ruchów oddechowych. W takiej sytuacji po wyłączeniu regulacji dowolnej, np. w czasie snu, oddychanie ustaje, zachodzi więc potrzeba zastosowania przyrządowego sztucznego oddychania, czyli odpowiednich respiratorów.

Upośledzenie automatycznej kontroli oddychania przy zachowaniu regulacji dowolnej zdarza się w rzadko występującym zespole Ondyny, którego nazwa pochodzi od kłątwy rzuconej na wiarołomnego kochanka przez nimfę wodną Ondynę, która pozbawiła go w ten sposób wszystkich czynności automatycznych, przy zachowaniu jedynie kontroli dowolnej. Przeklęty kochanek zginął, gdy w wyniku zmęczenia zasnął i ustało dowolne sterowanie oddychania.

Wpływ wyższych ośrodków na oddychanie nie ogranicza się tylko do kory mózgowej. Dotyczy także innych struktur, a zwłaszcza układu limbicznego, podwzgórza i układu siatkowatego. W związku z tym zmiany częstości i głębokości oddychania obserwuje się podczas różnych reakcji emocjonalno-popędowych, obronnych, seksualnych i termoregulacyjnych oraz przy zmianach napięcia psychicznego (ryc. 5.47).



Ryc. 5.47 Ośrodkowe i obwodowe czynniki regulujące czynność ośrodka oddechowego. SAR (*slowly adapting receptors*) – receptory powoli adaptujące, RAR (*rapidly adapting receptors*) – receptory szybko adaptujące.

5.8.3

ROLA RECEPTORÓW PŁUCNYCH

Pobudzenia z receptorów płucnych przekazywane włóknami aferentnymi nerwów błędnych do pnia mózgu modyfikują ruchy oddechowe. Wyróżnia się cztery rodzaje tych receptorów: (1) receptory powoli adaptujące (SAR, *slowly adapting receptors*), znajdujące się w tchawicy i oskrzelach, wrażliwe na rozciąganie płuc (receptory inflacyjne); (2) receptory szybko adaptujące (RAR, *rapidly adapting receptors*), zwane także podnabłonkowymi, wrażliwe na bodźce chemiczne w drogach oddechowych, czyli receptory I (*irritant receptors*); (3) receptory okołokapilarne (receptory J, *juxtacapillary receptors*), zlokalizowane w przegrodach pomiędzy kapilarami pęcherzykowymi a pneumocytami; (4) receptory oskrzelowe włókien aferentnych typu C, obecne w całym drzewie oskrzelowym, wrażliwe na autokoidy płucne (np. histaminę, leukotrieny, tachykininy i kapsaicynę).

Mechanoreceptory SAR, zlokalizowane w obrębie mięśni gładkich tchawicy i większych oskrzeli, są pobudzane rozciąganiem drzewa oskrzelowego w czasie wdechu i przekazują impulsy grubymi zmielinizowanymi włóknami czuciowymi nerwów błędnych typu A. Należą do receptorów inflacyjnych, czyli utrzymują wysoką częstość wyładowań mimo dłuższego rozciągania płuc. Wynikiem pobudzenia receptorów inflacyjnych podczas wdechu jest odruchowe zahamowanie, tzn. skrócenie i spłycenie wdechu, zwiotczenie mięśni wdechowych oraz przyspieszenie rytmu oddechowego. Odruch z udziałem tych mechanoreceptorów, zwany odruchem Heringa-Breuera lub odruchem inflacyjnym, jest najważniejszym czynnikiem regulacji oddychania przez nerwy obwodowe. Po jego wyeliminowaniu przez przecięcie nerwów błędnych wdechy stają się głębsze i dłuższe, wzrasta objętość oddechowca i zwalnia się rytm oddechowy. Pobudzenie receptorów SAR w czasie wdechu powoduje odruchowe zahamowanie i skrócenie wdechu oraz torowanie wydechu, co przyspiesza rytm oddechowy i odruchową akcję serca, rozszerza oskrzela i kurczy naczynia krwionośne. Główną rolą odruchu Heringa-Breuera jest udział w ujemnym sprzężeniu zwrotnym, które ogranicza czas trwania wdechu przez pobudzenie neuronów P w grupie neuronów grzbietowych DRG-NTS, wyłączających wdech. Odruch Heringa-Breuera największą rolę odgrywa u noworodków i u niemowląt. Receptory szybko adaptujące RAR (typu I) reagują na podrażnienia cząstkami zanieczyszczającymi powietrze, pyłami i niektórymi substancjami (jak np. dwutlenek siarki i azotu) oraz na deformację płuc i szybkie zapadanie się tkanki płucnej, np. w wyniku odmy (stąd inna ich nazwa: receptory deflacyjne). Pobudzenie tych receptorów wywołuje odruch pobudzający aktywność oddechową, z pogłębieniem i przyspieszeniem ruchów oddechowych, czyli hiperwentylację. Ponadto pobudzenie receptorów RAR wywołuje odruch kasz-

lu i skurcz oskrzeli. Receptory te są pobudzane przez histaminę i inne autokoidy, uwalniane np. w astmie, więc przypisuje się im także rolę w mechanizmie skurczu oskrzeli. U dorosłych rola fizjologiczna receptorów RAR polega także na odruchowym przeciwdziałaniu spadkowi podatności płuc i gorszemu upowietrznianiu pęcherzyków płucnych. Przykładem odruchu powstającego w wyniku pobudzenia receptorów RAR przez zapadające się pęcherzyki płuc jest głębokie ziewnięcie lub westchnienie, przywracające powietrzną i właściwą podatność płuc.

Receptory typu J to wolne zakończenia w ścianie pęcherzyków płucnych w pobliżu naczyń kapilarnych. Ulegają one pobudzeniu w wyniku odkształcenia śródmiąższowego, wywołanego przez nagromadzenie płynu w przestrzeni okołokapilarnej płuc i obrzęk płuc, mikrokatery płuc i niektóre substancje drażniące (chlorowódór, halotan, serotonina i in.). Efektem odruchów z receptorów J jest krótkotrwały bezdech, a następnie płytkie i częste ruchy oddechowe (*tachypnoe*). Towarzyszy im odruchowe zwężenie oskrzeli i skurcz mięśni zamykających głośnię oraz pobudzenie nerwów błędnych, zwolnienie akcji serca, zmniejszenie napięcia naczyń nerwowych adrenergicznych i rozszerzenie naczyń krwionośnych. Odruchy z receptorów J mają charakter obronny, gdyż ostatecznie zmniejszają napływ czynników szkodliwych do płuc (zamknięcie głośni i skurcz oskrzeli, spłycenie oddechów). Receptory te mają być także odpowiedzialne za uczucie duszności (*dyspnea*), czyli „krótkiego” oddechu, występującego w chorobach płuc.

5.8.4

MOTONEURONY MIĘŚNI ODDECHOWYCH

Motoneurony oddechowe rdzenia, aktywne w cyklu wdechowo-wydechowym, wykazują naprzemienne, powolne potencjały o charakterze depolaryzacji i hiperpolaryzacji. Depolaryzacja jest efektem sumowania postsynaptycznych potencjałów pobudzających, wywołanych przez aksony zstępujące z grzbietowych neuronów wdechowych ośrodka oddechowego i z kory ruchowej (drogami piramidowymi). Hamowanie motoneuronów rdzeniowych mięśni wdechowych jest natomiast wynikiem ich hiperpolaryzacji, która zachodzi podczas wydechu, na skutek sumowania postsynaptycznych potencjałów hamujących. Depolaryzacja i hiperpolaryzacja motoneuronów mięśni wydechowych, zachodzące w czasie wydechu i wdechu, warunkują zmiany aktywności skurczowej mięśni wydechowych.

Motoneurony mięśni oddechowych podlegają odruchowemu pobudzeniu przez rozciąganie wrzecion mięśniowych tych mięśni i aktywację pętli gamma. Rozciągnięcie wrzecion następuje podczas rozciągania mięśni,

np. w wyniku zwiększonych oporów oddechowych, gdy zmniejsza się podatność płuc lub klatki piersiowej albo też wzrasta opór dróg oddechowych. Rozpoczęcie wdechu znamionuje narastające przyspieszenie częstości wyładowań we włóknach ruchowych zaopatrujących mięśnie wdechowe (do 30–40 impulsów), z jednoczesnym hamowaniem we włóknach ruchowych zaopatrujących mięśnie wydechowe. Wydech podzielić można na dwie fazy. Faza I rozpoczyna się niewielką powydechową aktywnością nerwów przeponowych, po czym ustają wyładowania w motoneuronach wdechowych. Faza II cechuje się narastającym wzrostem wyładowań w motoneuronach wydechowych (zob. ryc. 5.45). Równoległe i synchronicznie z pobudzeniem motoneuronów mięśni wdechowych lub wydechowych zwiększa się aktywacja włókien gamma, zaopatrujących wrzeciona mięśniowe tych mięśni, co umożliwia każdorazowe dostosowanie siły skurczu mięśni oddechowych do istniejących oporów oddechowych.

5.8.5

CHEMICZNA REGULACJA ODDYCHANIA

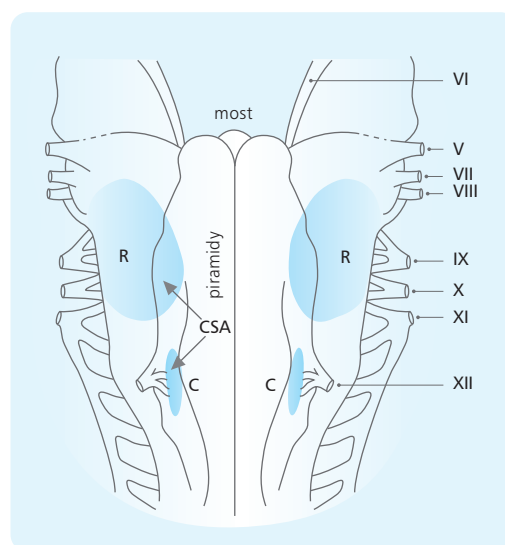
Regulacja ta polega na zmianach ciśnień parcyjnych gazów oddechowych i pH. Wzrost P_{CO_2} i spadek pH stanowią bodźce pobudzające ośrodek oddechowy, działające poprzez strefę chemowrażliwą opuszki rdzenia, natomiast obniżenie PO_2 wpływa głównie na chemoreceptory obwodowe, których impulsy oddziałują pobudzająco na ośrodek oddechowy. Bezpośredni wpływ zmniejszonego PO_2 na ośrodek oddechowy, tak jak na inne struktury mózgowe, jest hamujący.

WPŁYW CO_2 I JONÓW H^+ NA AKTYWNOŚĆ OŚRODKA ODDYCHOWEGO

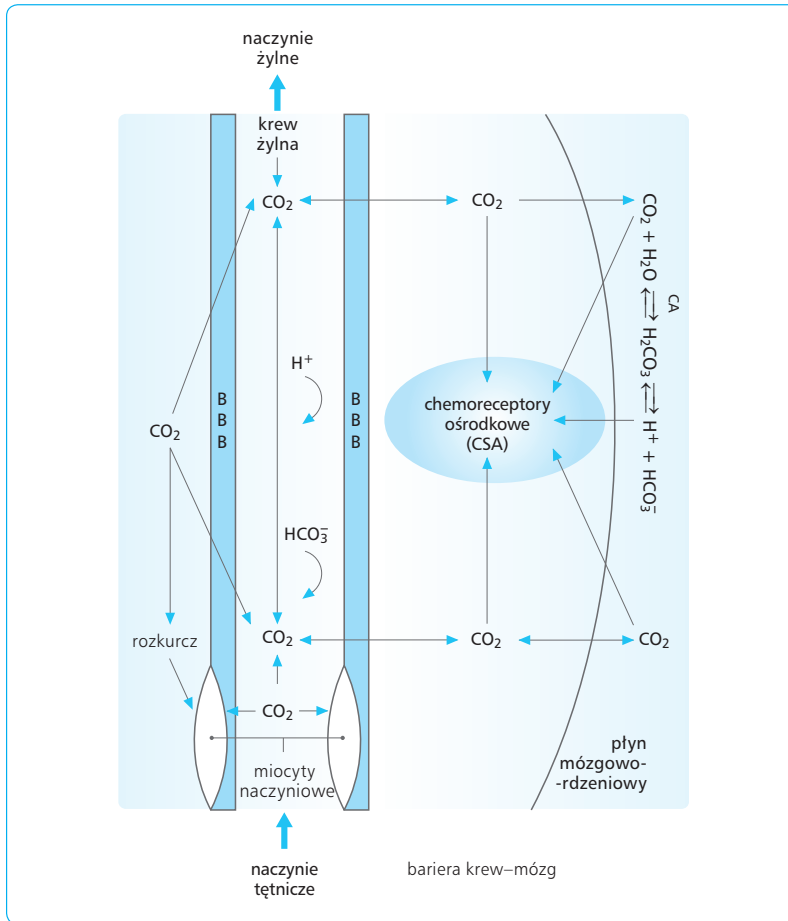
Ośrodek oddechowy jest bardzo wrażliwy na zmiany P_{CO_2} we krwi tętniczej. Wzrost P_{CO_2} w zakresie od wartości prawidłowej (40 mm Hg) do 65 mm Hg zwiększa liniowo wentylację. Przy wzroście P_{CO_2} ponad 65 mm Hg przyrost wentylacji ulega „spłaszczeniu” z powodu nieswoistego działania CO_2 polegającego na obniżaniu pobudliwości ośrodka oddechowego. Odpowiedź wentylacyjna na CO_2 zależy także od PO_2 , stężenia jonów H^+ we krwi tętniczej i aktywności tworzywa siatkowatego, w którym funkcjonuje ośrodek oddechowy. Obniżenie PO_2 oraz wzrost stężenia jonów H^+ wzmagają odpowiedź wentylacyjną dla CO_2 , natomiast osłabienie aktywności układu siatkowatego (sen, narkoza, morfina) hamuje ją. Przy wzroście P_{CO_2} i obniżeniu pH dochodzi do zwiększenia wentylacji przez pogłębienie oddechów i zwiększenie częstości od-

dychania w wyniku pobudzenia ośrodka oddechowego za pośrednictwem strefy chemowrażliwej mózgu (CSA, *chemosensitive area*). Strefa ta znajduje się na brzusznej powierzchni opuszki i dzieli się na strefę dogłową – górną (strefa R) i strefę doogonową – dolną (strefa C). Strefy te rozciągają się do mostu, z boku do korzeni nerwów VII–X, przyśrodkowo do szlaków piramidowych, a doogonowo do korzeni nerwu XII (ryc. 5.48). Neurony obu stref przekazują pobudzenia chemiczne z chemowrażliwych receptorów do opuszkowego ośrodka oddechowego. Strefa chemowrażliwa rejestruje nie tyle zmiany P_{CO_2} , ile zmiany stężenia jonów H^+ w płynie mózgowo-rdzeniowym i w płynie tkankowym mózgu. Jony H^+ nie przechodzą przez barierę krew–mózg, a zmiany pH płynu mózgowo-rdzeniowego powstają w wyniku szybkiej dyfuzji CO_2 z krwi tętniczej. Po uwodnieniu tworzy się H_2CO_3 , który po dysocjacji, uwalnia jony H^+ drażniące miejscowo receptory CSA. Płyn mózgowo-rdzeniowy zawiera niewiele białka i ma niewielką siłę buforowania, dlatego stężenia jonów H^+ i HCO_3^- wzrastają w nim w miarę wzrostu PCO_2 we krwi tętniczej. Z kolei stężenie jonów HCO_3^- w płynie zewnątrzkomórkowym nie zmienia się przy zmianach stężeń HCO_3^- we krwi, gdyż aniony te nie przechodzą przez barierę krew–mózg.

Tak więc informacje o P_{CO_2} we krwi przekazywane są do ośrodka oddechowego za pośrednictwem zmian pH płynu stykającego się bezpośrednio z CSA (ryc. 5.49). Nawet niewielki wzrost P_{CO_2} we krwi tętniczej napływającej do pnia mózgu zostaje natychmiast odzwierciedlony w stężeniu jonów H^+ w płynie tkankowym pnia i w płynie mózgowo-rdzeniowym, co powoduje pobudzenie CSA, a następnie ośrodka oddechowego. Pomiędzy zmianą P_{CO_2} we krwi tętniczej a odpowie-



Ryc. 5.48 Strefa chemowrażliwa (CSA, *chemosensitive area*) górna (R, rostral) i dolna (C, caudal) na brzusznej powierzchni rdzenia przedłużonego.

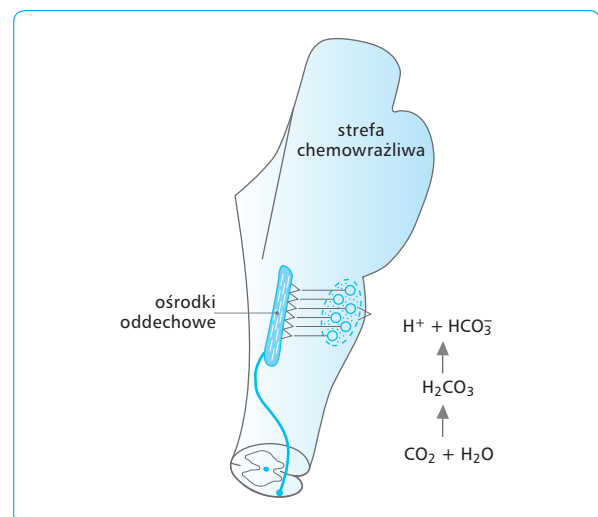


Ryc. 5.49 Chemoreceptory ośrodkowe pnia mózgu są pobudzone przez CO_2 przenikający z krwi do mózgu przez barierę krew-mózg i przez jony H^+ powstające z CO_2 w płynie mózgowo-rdzeniowym. BBB (*barrier blood-brain*) – bariera krew-mózg, CSA (*chemosensitive area*) – strefa chemowrażliwa, CA (*carbon anhydrase*) – anhydraza węglanowa.

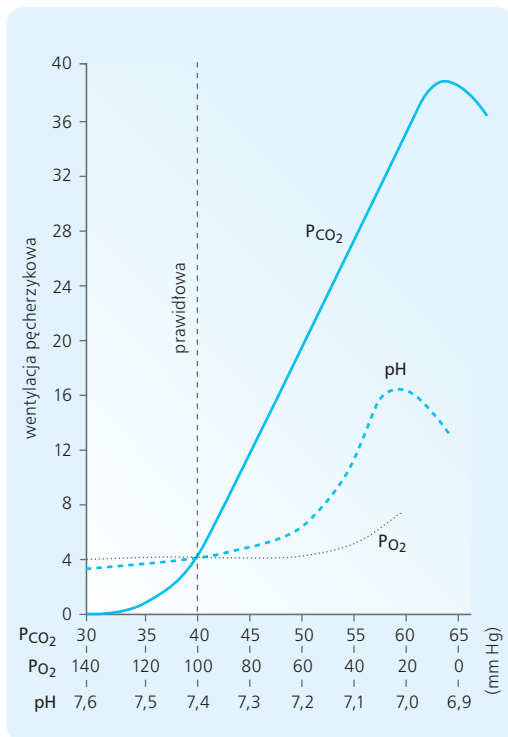
dzią wentylacyjną upływa pewien czas, niezbędny do dyfuzji CO_2 przez barierę krew-mózg, uwodnienia go do H_2CO_3 , dysocjacji i wzrostu stężenia jonów H^+ w CSA i jej pobudzenia, a w końcu do pobudzenia ośrodka oddechowego. CO_2 stanowi więc bodziec pobudzający CSA poprzez wzrost stężenia jonów H^+ w wyniku uwodnienia CO_2 i dysocjacji H_2CO_3 (ryc. 5.50). Wzrost stężenia jonów HCO_3^- w płynie mózgowym działa słabo buforująco na jony H^+ , ale podnosząc pH, osłabia efekt hiperwentylacyjny wysokiego P_{CO_2} we krwi tętniczej. Zatem gdyby nie wzrost stężenia jonów HCO_3^- w płynie mózgowo-rdzeniowym, efekty hiperwentylacji na skutek wzrostu P_{CO_2} we krwi tętniczej byłyby znacznie większe.

Czynnikiem kontrolującym P_{CO_2} w płynach ustrojowych jest wyłącznie wentylacja płuc, która wzrasta proporcjonalnie do wzrostu P_{CO_2} we krwi, chyba że pH i P_{O_2} w osoczu krwi są sztucznie utrzymywane na jednakowym poziomie – kiedy hiperwentylacja w odpowiedzi na wzrastające P_{CO_2} nie jest tak silnie zaznaczona (ryc. 5.51). Wentylacja pęcherzykowa przy wzroście P_{CO_2} we krwi tętniczej może się zwiększyć nawet 10-krotnie w stosunku do prawidłowej – dzieje się tak, gdy P_{CO_2} podniesie się z wartości 40 do 65 mm Hg. Oddychanie mieszaniną gazową bogatą w CO_2 wzmacnia wentylację płuc. Jeżeli zawartość CO_2 w powietrzu wdechowym wzrośnie do 2%, wentylacja jest na tyle

wzmocniona, że P_{CO_2} w tkankach nie zmienia się. Jeśli zawartość CO_2 w powietrzu wdechowym przekroczy 5%, mimo wzmożonej wentylacji podnosi się także P_{CO_2} we krwi i w płynach ustrojowych. Maksymalna



Ryc. 5.50 Wzrost prężności CO_2 we krwi tętniczej pobudza ośrodki oddechowe poprzez jony H^+ działające na strefę chemowrażliwą pnia mózgu.



Ryc. 5.51 Wpływ zwiększenia P_{CO_2} oraz obniżenia P_{O_2} i pH krwi tętniczej na wentylację pęcherzykową.

wentylacja płuc zostaje osiągnięta w czasie oddychania mieszaną gazową zawierającą 10% CO_2 . Wzrost zawartości CO_2 w powietrzu wdechowym powyżej 10% prowadzi do stopniowego obniżania aktywności ośrodka oddechowego z powodu depresyjnego działania CO_2 na mózg. Przy dalszym wzroście do 20–30% dochodzi do śpiączki, a przy 30–40% rozwija się działanie narkotyczne. Przy zawartości CO_2 dochodzącej do 50% może nastąpić śmierć.

Wpływ podwyższonego stężenia jonów H^+ na czynność oddechową w dużym stopniu zależy od jednoczesnych zmian P_{CO_2} i P_{O_2} . Jeżeli P_{O_2} nie jest sztucznie utrzymywane na stałym poziomie, wzrost stężenia jonów H^+ stanowi stosunkowo słaby bodziec dla wentylacji pęcherzykowej (zob. ryc. 5.51). Wynika to z tego, że każdy wzrost stężenia jonów H^+ pociąga za sobą zwiększenie wentylacji płuc, co z kolei podnosi P_{O_2} i obniża P_{CO_2} we krwi, zmniejszając aktywność ośrodka oddechowego. Dopiero gdy spadek pH jest tak duży, że efekty związane z hamującym wpływem zwiększonego P_{O_2} i zmniejszonego P_{CO_2} zostaną przełamane, wzrasta wentylacja. Przy pH obniżonym do wartości 7,1 wentylacja pęcherzykowa może wzrastać 3–5-krotnie. Taka sytuacja występuje w kwasicy metabolicznej, w wyniku nagromadzenia kwaśnych produktów przemiany materii, np. w mocznicy, marskości wątroby lub w niewyrównanej cukrzycy. Obserwuje się wówczas wyraźne pogłębienie oddechów, znane jako oddech Kussmaula.

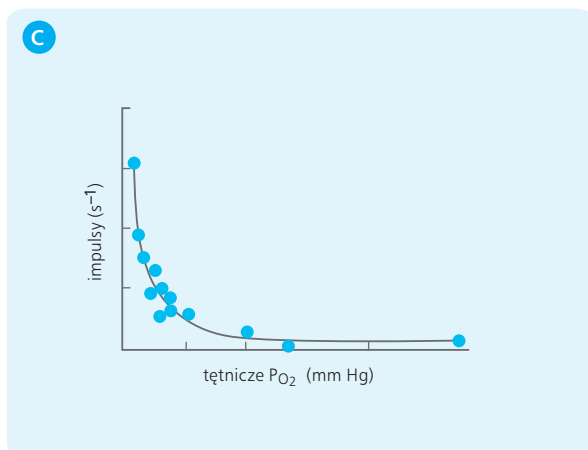
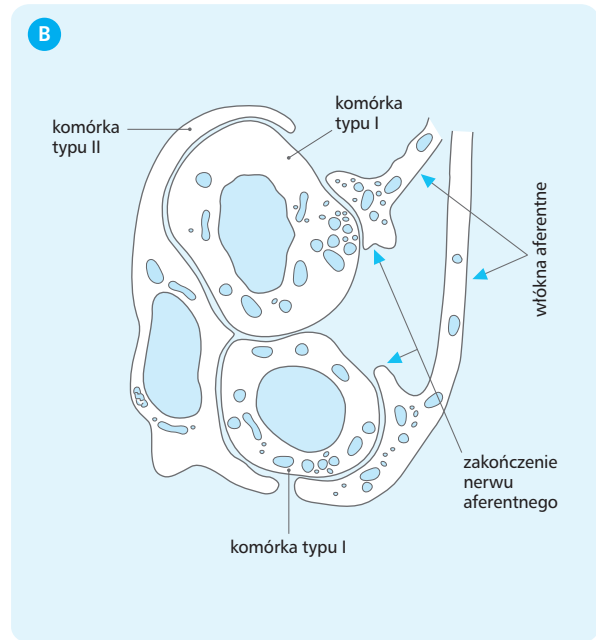
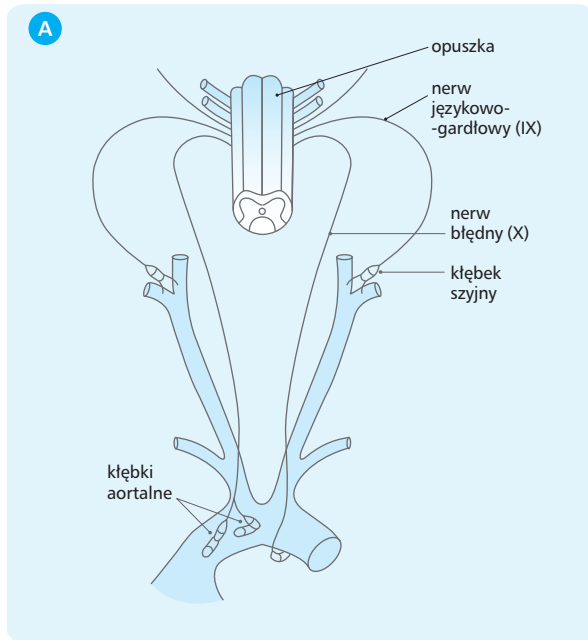
Powoduje on usunięcie z ustroju CO_2 i kompensacyjny spadek stężenia jonów H^+ . W związku z tym pH krwi normalizuje się, chociaż zasób zasad ulega istotnemu uszczupleniu.

W odróżnieniu od wzrostu P_{CO_2} i stężenia jonów H^+ , spadek P_{O_2} we krwi tętniczej nie pobudza bezpośrednio strefy chemowrażliwej, a na same neurony ośrodka oddechowego, podobnie jak na wszystkie inne neurony, działa depresyjnie. Może jednak pośrednio stymulować wentylację przez wzrost stężenia jonów H^+ (z powodu nagromadzenia w mózgu kwasu mlekowego, produktu metabolizmu beztlenowego) oraz przez potęgowanie pobudzającego działania tętniczego CO_2 na oddychanie. Ten ostatni efekt zachodzi jednak głównie za pośrednictwem chemoreceptorów naczyniowych w kłębkach szyjnych i aortalnych.

WPŁYW OBNIŻONEJ PRĘŻNOŚCI O_2 WE KRWI TĘTNICZEJ NA WENTYLACJĘ

Niezależnie od ośrodkowej strefy chemowrażliwej w pobliżu ośrodka oddechowego, istnieją chemoreceptory obwodowe poza ośrodkowym układem nerwowym, które reagują na zmiany ciśnienia parcjalego O_2 i CO_2 oraz na wzrost stężenia jonów H^+ we krwi tętniczej. Ich pobudzenie, występujące przy obniżonym P_{O_2} (hipoksemia), niskim pH (kwasica) i podwyższonym P_{CO_2} (hiperkapnia) we krwi tętniczej, przekazywane jest do ośrodka oddechowego włóknami czuciowymi nerwu IX i X (ryc. 5.52).

Chemoreceptory zgrupowane są w obrębie kłębków umiejscowionych symetrycznie w pobliżu rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej (kłębki szyjne) i w łuku aorty w liczbie 3–4 (kłębki aortalne). Podobne kłębki znaleziono w rozgałęzieniach tętnicy płucnej (kłębki płucne). Są one zbudowane z tzw. kłębuszków, zaopatrzonych w tętniczki, które dzielą się na liczne naczynia włosowate i sinusoidalne, otoczone komórkami kłębkowymi typu nabłonkowego (komórki typu I). Komórki typu I wyposażone są w wypustki stykające się ze ścianami pobliskich naczyń kapilarnych i z sąsiednimi komórkami typu II. Na powierzchni komórek typu I znajdują się zakończenia nerwowe tworzące synapsy, poprzez które komórki te przekazują sygnały do unerwiających je aferentnych włókien nerwów błędnych (kłębki aortalne) i językowo-gardłowych (kłębki szyjne) (zob. ryc. 5.52). Pod wpływem hipoksji, hiperkapnii i spadku pH zwiększa się częstość wyładowań w pojedynczych włóknach aferentnych zaopatrujących komórki kłębkowe. Komórki typu II w kłębkach pełnią funkcje podporowe o charakterze podobnym do funkcji komórek glejowych. Ziarnistości w komórkach typu I gromadzą aminy katecholowe, głównie dopaminę, noradrenalinę i serotoninę oraz substancję P, VIP i enkefalinę. Komórki te embrjonalnie i strukturalnie należą do paraneuronów układu APUD i są zbliżone do komórek chromochłonnych nadnerczy. Uwalnianie



Ryc. 5.52 Chemoreceptory naczyń w kłębkach aortalnych i szyjnych unerwianych przez aferentne włókna nerwów błędnych i językowo-gardłowych (A) oraz składających się z komórek nabłonkowych typu I (wytwarzających neuromediatory) i typu II (podporowych) (B). Częstości impulsów w nerwach aferentnych przy zmianie P_{O_2} (C).

katecholamin, głównie dopaminy, z komórek typu I zachodzi w wyniku ich pobudzenia przez hipoksję i, w mniejszym stopniu, przez hiperkapnię. Właściwymi chemoreceptorami są wolne zakończenia czuciowe w kłębkach szyjnych i aortalnych; dają one początek włóknom aferentnym nerwu zatokowego, który stanowi gałązkę nerwu IX i nerwu aortalnego, należącego do nerwu X. Zakończenia te pozbawione są osłonki mielinowej i tworzą bezpośrednie zespolenia synaptyczne z komórkami kłębkowymi I typu, co umożliwia oddziaływanie tych komórek na zakończenia czuciowe. Impulsacja wysyłana przez podrażnione chemoreceptory do rdzenia przedłużonego pobudza ośrodek oddechowy, przez co oddechy stają się przyspieszone i pogłębione. Zarówno w kłębkach zatokowych, jak i w kłębkach aortalnych znajdują się także odśrodkowe włókna współczulne, które zaopatrują kłębki oraz mogą zmniejszać ich pobudliwość i aktywność, nie dopuszczając do ich hiperstymulacji.

Komórki kłębków szyjnych wykazują najwyższe zużycie O_2 (ok. 9 ml/100 g tkanki/min). Czerpią go

z postaci rozpuszczonej fizycznie w osoczu krwi, która przepływa tu w dużych ilościach (aż ok. 2000 ml/100 g tkanki/min, czyli 40-krotnie więcej niż w mózgu). Chemoreceptory te nie ulegają pobudzeniu w wyniku np. niedokrwistości lub zatrucia CO, gdyż w tych warunkach wartość P_{O_2} we krwi zaopatrującej te receptory jest prawidłowa. Pobudzenie chemoreceptorów występuje jednak zawsze, gdy obniża się P_{O_2} we krwi lub zmniejsza się przepływ krwi przez kłębki. W czasie intensywnego wysiłku, gdy wzrasta stężenie jonów H^+ w osoczu, wzmagają się pobudzenie chemoreceptorów, co powoduje hiperwentylację wysiłkową. Po odnerwieniu kłębków szyjnych i aortalnych nie obserwuje się zmian w oddychaniu w warunkach spoczynkowych, ale zanika hiperwentylacja w odpowiedzi na hipoksję i zmniejsza się (o ok. 30%) wentylacja w odpowiedzi na hiperkapnię.

Poza hipokseją i zmniejszeniem przepływu krwi chemoreceptory kłębkowe zwiększają aktywność pod wpływem podrażnienia zwężających naczynia kłębkowe włókien współczulnych zaopatrujących kłębki.

Ponadto działanie pobudzające mają tu wzrost P_{CO_2} i obniżenie pH we krwi tętniczej. Działanie P_{CO_2} na chemoreceptory obwodowe jest spotęgowane przez jego wpływ na CSA; zaledwie ok. 30% napędu oddechowego wywołanego podwyższonym P_{CO_2} jest pochodzenia obwodowego, 70% stanowi wynik działania na strefę chemowrażliwą pnia mózgu. Działanie P_{CO_2} i jonów H^+ na chemoreceptory obwodowe następuje po znacznie krótszym okresie latencji i opiera się na innym mechanizmie niż działanie hipoksji.

Hiperkapnia wzmacnia odpowiedź wentylacyjną na hipoksję i odwrotnie – hipoksja potęguje wentylację spowodowaną przez hiperkapnię. Jest to zjawisko korzystne, gdyż chroni organizm przed zatrzymywaniem CO_2 .

Nerwy zatokowe (nerw IX) i aortalne (nerw X) zawierają także włókna eferentne, które tonicznie hamują aktywność chemoreceptorów kłębkowych. Pobudzenie tych włókien zachodzi pod wpływem tych samych czynników, które stymulują chemoreceptory, a więc hipoksemii, hiperkapnii, kwasicy. Włókna eferentne stanowią istotny element mechanizmu hamowania chemoreceptorów, opartego na ujemnym sprzężeniu zwrotnym.

Rola chemoreceptorów obwodowych uwidacznia się dopiero w warunkach ostrego głodu tlenowego. Receptory utrzymują swoją aktywność nawet po śmierci klinicznej i dlatego stanowią *ultimum moriens* układu nerwowego. Jeżeli człowiek nagle, bez okresu adaptacji, znajdzie się w rozrzedzonej atmosferze i jeżeli P_{O_2} w pęcherzykach płucnych obniży się do 60 mm Hg, a we krwi tętniczej do 40 mm Hg, w pierwszej fazie wentylacja wzrośnie zaledwie o ok. 15%. Wynika to z obniżenia (przez początkową hiperwentylację) P_{CO_2} i wzrostu pH (czynniki te hamują wtórnie aktywność ośrodka oddechowego). W miarę aklimatyzacji do dłuższej trwającej hipoksji obniżone P_{CO_2} i podwyższone pH przestają hamować aktywność ośrodka oddechowego. W ten sposób w fazie drugiej wentylacja hipoksyjna może wzrosnąć nawet siedmiokrotnie w stosunku do normy. Taka aklimatyzacja rozwija się dopiero po upływie 8–10 godz. ekspozycji na hipoksję. Mechanizm wzrostu wentylacji, jaki obserwuje się u ludzi stopniowo pokonujących wzniesienia powyżej 4000 m n.p.m., nie jest znany. Może on stanowić wynik zwiększonego zakwaszenia płynu mózgowo-rdzeniowego na skutek aktywnego usuwania z niego jonów HCO_3^- lub czynnego transportowania do niego jonów H^+ przez wyściółkę przestrzeni podpajęczynówkowej. Równocześnie następuje podrażnienie strefy chemowrażliwej rdzenia przedłużonego. Po zniknięciu środowiska hipoksyjnego wentylacja płuc wraca do normy dopiero po kilku dniach.

Inną okolicznością, w której obniżenie P_{O_2} stanowi silny bodziec dla czynności oddechowej, jest zapalenie płuc. Dochodzi wówczas do upośledzenia wymiany gazowej w płucach i spadku P_{O_2} we krwi, przy równoczesnym wzroście P_{CO_2} . Wzrost wentylacji wywołany hipoksją i podrażnieniem chemoreceptorów obwodo-

wych jest niewystarczający do całkowitego usunięcia CO_2 , tak jak to ma miejsce przy prawidłowej błonie płucnej. W tych warunkach hipoksja połączona z hiperkapnią może prowadzić nawet do 6–7-krotnego wzrostu wentylacji płuc.

Poza kłębkami szyjnymi i aortalnymi, chemoreceptory znajdują się także w naczyniach krążenia wieńcowego i w naczyniach płucnych. Można je pobudzać farmakologicznie weratryną lub nikotyną, które, wstrzyknięte do krążenia wieńcowego, prowadzą do odruchowego spadku ciśnienia krwi i do bradykardii (odruch Bezolda-Jarisch) (zob. rozdział 4). Mogą także wywoływać bezdech (*apnoe*).

5.9

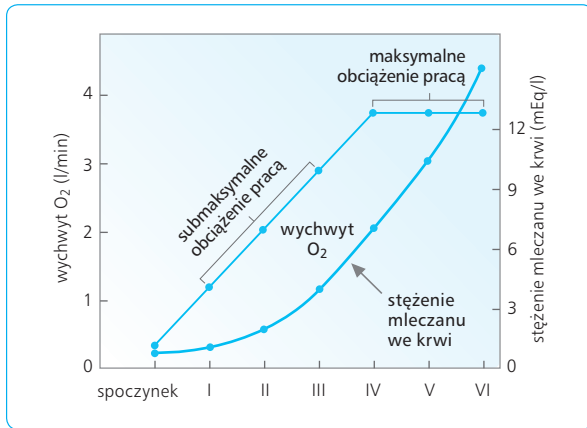
ODDYCHANIE A WYSIŁEK FIZYCZNY

5.9.1

ZUŻYCIE TLENU PODCZAS WYSIŁKU FIZYCZNEGO A WENTYLACJA PŁUC

Wzrost aktywności ruchowej biernej (masaż mięśniowy) lub czynnej prowadzi do odruchowego wzrostu wentylacji. W czasie wysiłku fizycznego wzmacnia się zużycie O_2 , które u młodych, niewytrenowanych osób może wzrosnąć z wartości spoczynkowej 250 ml/min do 3–4 l/min. Mięśnie człowieka, które w spoczynku pobierają ok. 10–15% całości zużywanego O_2 , w czasie dużego wysiłku fizycznego zwiększają zapotrzebowanie nawet 100-krotnie (zużywają wtedy 80–90% tlenu). Istnieje ścisła zależność pomiędzy intensywnością wysiłku a zapotrzebowaniem na O_2 . W miarę wzrostu intensywności wysiłku podnosi się wychwyt O_2 , aż do osiągnięcia pułapu. Wysiłek fizyczny, przy którym pułap zostaje osiągnięty, nosi nazwę wysiłku maksymalnego. Maksymalny pobór O_2 (pułap tlenowy) jest wartością stałą i zarazem miernikiem rozwoju fizycznego (ryc. 5.53). Podczas wysiłku fizycznego większość, bo 80–90% pobieranego O_2 zostaje natychmiast zużyta przez kurczące się mięśnie. W samych mięśniach wyraźnie spada P_{O_2} , które może obniżyć się nawet do 0 mm Hg. Dlatego we krwi żyłnej odpływającej z mięśni P_{O_2} przyjmuje wartości poniżej 40 mm Hg. Wysycenie Hb tlenem, zamiast – jak zwykle – wynosić 70%, obniża się do 16% lub bardziej, a zawartość O_2 we krwi żyłnej – zamiast do 15 ml, spada do 3 ml/100 ml krwi. Podczas intensywnego wysiłku fizycznego tkanki pobierają z każdych 100 ml przepływającej przez nie krwi ponad 15 ml tlenu, a nie, jak w spoczynku, 5 ml.

Proces oddawania zasobów O_2 jest ułatwiony przez niskie P_{O_2} , które spada w kurczących się intensywnie



Ryc. 5.53 Stosunek intensywności pracy fizycznej do zużycia O₂ i stężenia kwasu mlekowego we krwi.

I–VI – stopniowy wzrost intensywności wysiłku wykonywanego na bieżni.

mięśniach znacznie poniżej 40 mm Hg, a więc w zakresie stromej części krzywej dysocjacji HbO₂. Ponadto nagromadzenie CO₂, wzrost stężenia jonów H⁺ i temperatury w wyniku wzmożonego metabolizmu mięśniowego oraz zwiększenie zawartości 2,3-DPG w krwinkach czerwonych powodują przesunięcie krzywej dysocjacji hemoglobiny na prawo, ułatwiając tym samym oddawanie O₂ tkankom. W tych warunkach mięśnie zużywają wielokrotnie więcej O₂ niż w spoczynku. Równocześnie przepływ krwi przez kurczące się mięśnie może wzrosnąć nawet ponad 30 razy w porównaniu z przepływem spoczynkowym, co przy 3–4-krotnym zwiększeniu oddawania O₂ przez każdą jednostkę objętości krwi przepływającej przez mięśnie, umożliwia nawet 100-krotny wzrost przechodzenia O₂ z krwi do mięśni i odpowiedni wzrost metabolizmu mięśniowego. Rozszerzenie dotychczas prawidłowych lub nawet zamkniętych kapilar przybliży przepływającą krew do włókien mięśniowych, ułatwiając ruch O₂ w stronę kurczących się mięśni.

Większy pobór O₂ przez organizm w czasie wysiłku fizycznego jest możliwy dzięki: (1) zwiększeniu wentylacji minutowej, (2) wzrostowi pojemności dyfuzyjnej, (3) wzrostowi objętości minutowej serca i przepływu krwi przez płuca, (4) zwiększeniu transportu O₂ z płuc do tkanek, (5) wzrostowi zużycia O₂ przez pracujące mięśnie.

Pośród czynników warunkujących pułap tlenowy największe ograniczenia są wyznaczone przez transport O₂ z płuc do tkanek i zużycie O₂ przez mięśnie. Z wiekiem wartość pułapu obniża się; po 60 r.ż. jest ona co najmniej dwukrotnie mniejsza niż w 20 r.ż. Wentylacja charakteryzuje się stosunkowo dużymi rezerwami czynnościowymi; może wzrosnąć znacznie powyżej wartości niezbędnej do pokrycia pułapu tlenowego. Dowolna wentylacja maksymalna wynosi zwykle 125–175 l/min,

a może wzrosnąć nawet do 250 l/min. Maksymalna wentylacja w czasie wysiłku osiąga jednak wartości znacznie niższe. Wynosi ona u niewytrenowanych 80–100 l/min, a u wytrenowanych 120–140 l/min. U kobiet maksymalna wentylacja wysiłkowa jest na ogół o 20–30% niższa niż u mężczyzn.

Podczas wysiłku wzrasta także ilość O₂ pobierana w płucach z każdego litra powietrza. W spoczynku z 1 l powietrza przepływającego przez płuca zostaje pobrane do krwi 33–54 ml tlenu. Podczas wysiłku fizycznego ilość ta może wzrosnąć do 60–70 ml. Jest to m.in. wynikiem większego gradientu prężności O₂ poprzez błonę pęcherzykowo-kapilarną. Mieszana krew żylna dopływająca do płuc ma w czasie wysiłku niższą prężność O₂ (P_{O₂} spada z 40 do 25 mm Hg). Zwiększony gradient P_{O₂} przyczynia się do większego transferu O₂ z gazu pęcherzykowego do krwi w kapilarach płucnych. Innym czynnikiem warunkującym zwiększony pobór O₂ w płucach jest wzrost efektywności wentylacji, który podczas wysiłku następuje dzięki: (1) wzrostowi pojemności dyfuzyjnej; (2) podwyższeniu minutowego przepływu krwi przez płuca na skutek wzrostu pojemności minutowej prawej komory; (3) poprawie stosunku \dot{V}/\dot{Q} , zwłaszcza w obszarach szczytowych płuc, gdzie stosunek ten wynosi w spoczynku ok. 3–5, a podczas wysiłku obniża się do 1,0; (4) wspomnianemu wzrostowi gradientu P_{O₂} pomiędzy gazem pęcherzykowym a krwią żylną dopływającą do płuc.

Wzrost wentylacji wysiłkowej jest w pewnym zakresie liniowo proporcjonalny do ilości pobieranego O₂. Przy zużyciu O₂ przekraczającym 70% pułapu tkankowego (przeciętnie 2,5 l/min, ciężka praca fizyczna) zostaje osiągnięty próg metabolizmu beztlenowego. Początkowo w czasie wysiłku wzrasta głównie głębokość oddechów, ale gdy objętość oddechowca sięga 50% pojemności życiowej, dalszy wzrost wentylacji jest możliwy poprzez przyspieszenie ruchów oddechowych. Częstość oddechów wzrasta nawet do 40–50/min. Intensyfikuje się wówczas znacznie praca mięśni oddechowych, zwłaszcza związana z pokonywaniem oporu w drogach oddechowych. Jest to oczywiście zjawisko nieekonomiczne dla organizmu.

Mechanizm wentylacji wysiłkowej nie jest w pełni wyjaśniony. Mogłoby się wydawać, że w czasie wysiłku dochodzi we krwi do takich zmian P_{O₂} i P_{CO₂}, które same powinny zapewnić odpowiednie zwiększenie wentylacji. Okazuje się jednak, że średnie P_{O₂} i P_{CO₂} we krwi tętniczej nie podlegają istotnym zmianom, które mogłyby tłumaczyć wzrost wentylacji wysiłkowej. Natomiast zwiększają się fluktuacje P_{CO₂} i P_{O₂} we krwi tętniczej – to one po części odpowiadają za hiperwentylację wysiłkową, pomimo że w czasie wysiłku ani nie rośnie średnie P_{CO₂}, ani nie maleje średnie P_{O₂}. Ponadto podczas wysiłku wzrasta stężenie jonów H⁺ w osoczu, co pobudza chemoreceptory obwodowe i przyczynia się do wzrostu wentylacji.

Średnie P_{O₂} we krwi tętniczej podczas wysiłku nie obniża się wyraźnie, podczas gdy zużycie O₂ przez tkanki jest proporcjonalne do wzrostu wentylacji płuc.

W związku z tym podczas małego lub średniego wysiłku wartość przeciętna P_{O_2} we krwi tętniczej oraz w gazie pęcherzykowym utrzymuje się na prawie jednakowym poziomie. W czasie bardzo intensywnego wysiłku, gdy istotnie wzrasta wentylacja płuc, ilość O_2 pobieranego przez krew może przekroczyć jego zużycie w tkankach, co paradoksalnie może prowadzić nawet do przejściowego wzrostu P_{O_2} we krwi tętniczej. Oddychanie 100% O_2 obniża wentylację wysiłkową, nie wpływając na ilość zużywanego przez organizm tlenu. Tłumaczy się to zmniejszeniem wrażliwości chemoreceptorów obwodowych na wpływ zmian P_{CO_2} i P_{O_2} we krwi.

Ścisłe dostosowanie wentylacji do zużycia tlenu w tkankach ulega zakłóceniu dopiero w chorobach płuc i serca, gdy zmniejsza się wymiana gazowa w płucach, przepływ krwi przez łożysko naczyń płucnych lub powierzchnia błony płucnej i jej pojemność dyfuzyjna. Dochodzi wówczas do spadku P_{O_2} w czasie wysiłku, a zwiększona wentylacja jest niewątpliwie wynikiem podrażnienia przez hipoksję chemoreceptorów szyjnych i aortalnych.

5.9.2

WZROST P_{CO_2} W CZASIE WYSIŁKU A HIPERWENTYLACJA

Okazuje się, że – podobnie jak w przypadku P_{O_2} – średni poziom P_{CO_2} we krwi tętniczej jest podobny jak w gazie pęcherzykowym i w czasie wysiłku pozostaje także niezmienny. Bezpośrednio po rozpoczęciu wysiłku wzrost wentylacji może być niewspółmierny do wytwarzania CO_2 i obserwuje się nawet przejściowy spadek P_{CO_2} . Przy intensywnym wysiłku, gdy wydalanie CO_2 wzrasta z wartości spoczynkowej 200 ml/min nawet do 8000 ml/min, dochodzi do uwalniania znacznych ilości tego gazu z jonów HCO_3^- przez kwas mlekowy, wytwarzany w nadmiarze w kurczących się mięśniach. Wraz ze zwiększonym wytwarzaniem kwasu mlekowego, przy stopniowo narastającej intensywności wysiłku, powstawanie i wydalanie CO_2 proporcjonalnie się zwiększają. Jednak na skutek hiperwentylacji nie podlega istotnym zmianom ani P_{CO_2} w pęcherzykach płucnych, ani we krwi tętniczej. Zjawisko to nosi nazwę buforowania izokapnicznego. Przy dalszym wzroście wysiłku nagromadzenie kwasu mlekowego i hiperwentylacja przewyższają wytwarzanie CO_2 i zmniejsza się P_{CO_2} w pęcherzykach oraz we krwi tętniczej. Obniżenie P_{CO_2} we krwi tętniczej stanowi kompensację wysiłkowej kwasicy metabolicznej. Zatem sam wzrost P_{CO_2} nie stanowi czynnika pobudzającego wzrost wentylacji podczas wysiłku, a przy bardzo intensywnym wysiłku poziom P_{CO_2} może się nawet obniżyć. Należy zaznaczyć, że choć średnia wartość P_{CO_2} we krwi tętni-

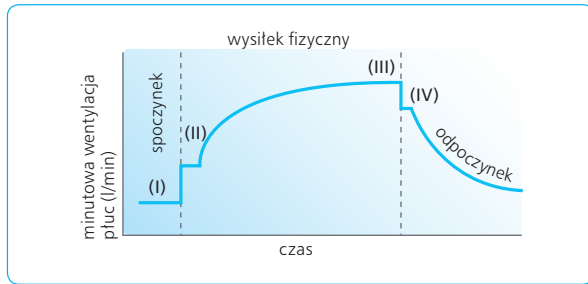
czej przez cały okres wysiłku pozostaje praktycznie niezmienną, to jednak istnieją w tym zakresie znaczne wahania wdechowo-wydechowe. Tej zmienności P_{CO_2} przypisuje się pewne znaczenie w mechanizmie hiperwentylacji wysiłkowej.

5.9.3

WZROST STĘŻENIA JONÓW H^+ A HIPERWENTYLACJA WYSIŁKOWA

Podczas wysiłku do krwi dostają się kwasy organiczne, głównie kwas mlekowy, produkt beztlenowych przemian metabolicznych w mięśniach. Pomimo zwiększonego oddawania O_2 do mięśni dochodzi w nich do obniżenia P_{O_2} . Intensywnie pracujące miocyty, gdy P_{O_2} spada w nich poniżej 1 mm Hg, pokrywają wydatek energetyczny częściowo z glikolizy beztlenowej. Zmniejszają się gwałtownie zapasy glikogenu, a stężenie kwasu mlekowego w mięśniach i we krwi podnosi się z wartości spoczynkowej ok. 1 mmol/l nawet do 15 mmol/l. Równocześnie wzrasta wytwarzanie i wydalanie CO_2 z powodu eliminowania tego gazu przez kwas mlekowy z jonów HCO_3^- , a współczynnik RQ może osiągnąć wartość 1,5–2,0. W ten sposób przekroczony zostaje próg metabolizmu beztlenowego i zaciągnięty zostaje dług tlenowy; wzrasta stężenie kwasu mlekowego we krwi. Spłacanie długu odbywa się już po zakończeniu wysiłku i może trwać nawet do 90 min. Towarzyszy mu podwyższona wentylacja spoczynkowa, która utrzymuje się aż do powrotu stężenia kwasu mlekowego do wartości spoczynkowej. Współczynnik oddechowy obniża się wówczas do wartości 0,5. Około 80% kwasu mlekowego zostaje w wątrobie zamienione na glikogen, a pozostałe 20% podlega przemianie do CO_2 i H_2O .

Kwas mlekowy gromadzący się w czasie wysiłku we krwi prowadzi do wzrostu stężenia jonów H^+ . Obniża się wówczas pH osocza i zmniejsza rezerwa alkaliczna. Jednak i te zmiany nie są na tyle duże, aby można było im przypisać indukowanie hiperwentylacji wysiłkowej. Jony H^+ nie przechodzą przez barierę krew-mózg i wobec tego ich pobudzający wpływ na oddychanie wynika głównie z podrażnienia chemoreceptorów obwodowych w kłębkach naczyniowych. Należy zaznaczyć, że nagromadzenie kwasu mlekowego we krwi, czyli kwasica metaboliczna, prowadzi do wzrostu wentylacji pomimo spadku P_{CO_2} . Kwas mlekowy uwalnia CO_2 z jonów HCO_3^- we krwi i zwiększa wydalanie CO_2 , a to z kolei warunkuje wzrost wartości współczynnika oddechowego RQ i przyczynia się pośrednio do hiperwentylacji wysiłkowej. Poza zmianami P_{O_2} , P_{CO_2} i pH we krwi tętniczej, pewną rolę w powstawaniu hiperwentylacji wysiłkowej przypisuje się wzrostowi stężenia jonów K^+ oraz fosforanów nieorganicznych. Stężenia te



Ryc. 5.54 Trzy etapy wentylacji wysiłkowej.

rosną w wyniku wzmożonych skurczów mięśniowych, a ich wzrost zwiększa aktywność receptorów obwodowych związanych z oddychaniem.

Jak wspomniano, wzrost wentylacji następuje zaraz po rozpoczęciu pracy fizycznej i równie szybko znika po jej przerwaniu. Wyróżnia się trzy etapy hiperwentylacji wysiłkowej: (1) etap I cechuje nagły wzrost wentylacji w chwili rozpoczęcia wysiłku; (2) etap II to stopniowe narastanie wentylacji, zależnie od wielkości wysiłku i zużycia O_2 ; (3) w etapie III wentylacja utrzymuje się na pewnym poziomie w czasie trwania wysiłku (ryc. 5.54). Po przerwaniu wysiłku wentylacja nagle spada, ale niezupełnie do poziomu początkowego. Ta nagła zmiana wentylacji w I i III etapie nie znajduje wytłumaczenia w zmianach chemicznych krwi tętniczej, gdyż te albo nie zdołają się jeszcze rozwinąć (etap I), albo nie zdążą zupełnie zaniknąć (etap III). Hiperwentylacja jest zatem w dużym stopniu pochodzenia nerwowego.

5.9.4

UDZIAŁ INNYCH CZYNNIKÓW W HIPERWENTYLACJI WYSIŁKOWEJ

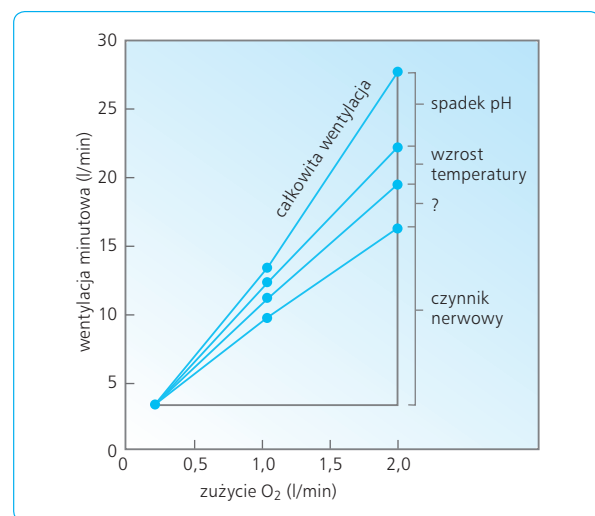
Pewną rolę w powstawaniu hiperwentylacji wysiłkowej przypisywano wzrostowi ciepłoty krwi, który jest proporcjonalny do intensywności wysiłku i stopnia zużycia tlenu. W czasie pracy powodującej zużycie O_2 w ilościach 2 l/min temperatura krwi w żyłę centralnej wzrasta o $0,7^{\circ}C$. Wzrost ciepłoty krwi działa prawdopodobnie bezpośrednio na ośrodek oddechowy w pniu mózgu, a ponadto zwiększa wrażliwość chemoreceptorów obwodowych i chemoreceptorów strefy chemowrażliwej rdzenia przedłużonego na działanie czynników chemicznych. Wzrostowi ciepłoty przypisuje się ok. 10% udziału w powodowaniu hiperwentylacji wysiłkowej.

Duże znaczenie w mechanizmie hiperwentylacji wysiłkowej mają także czynniki nerwowe. Przypisuje się

im ok. 60% wzrostu wentylacji wysiłkowej. Odgrywają tu rolę zarówno impulsy zstępujące z kory ruchowej do motoneuronów mięśni, jak i, co ważniejsze, impulsy wstępujące z proprioreceptorów mięśniowych i hipotetycznych receptorów metabolicznych (wrażliwych na zmiany składu chemicznego mięśni) do kory mózgowej. Impulsy pochodzące ze sfery ruchowej kory mózgowej przepływają przez pień mózgowy i na wysokości rdzenia przedłużonego są przekazywane przez kolaterale do struktur kompleksu oddechowego pnia mózgu. Wzmagają one pobudliwość neuronów wdychowych. Również impulsy aferentne, płynące z samych mięśni do ośrodkowego układu nerwowego, pobudzają ośrodek oddechowy (ryc. 5.55).

Czynniki nerwowe i chemiczne pozostają w ścisłym związku, nawzajem się potęgując lub sumując. Ich udział zmienia się zależnie od charakteru wysiłku, okoliczności, w jakich zostaje on wykonany, stanu psychicznego itd. Dopóki wysiłek odbywa się bez zmęczenia i duszności, utrzymuje się homeostaza w zakresie gazów oddechowych, a napęd nerwowy oddychania jest odpowiedni do zachodzących przemian metabolicznych. Jeżeli dojdzie do zaburzenia tej homeostazy, powstaje duszność i obniża się zdolność do wykonywania wysiłku. Trening fizyczny zwiększa zdolność do pokonywania wysiłku w wyniku wzrostu siły skurczów mięśni, w tym także oddechowych.

Wzrost zużycia tlenu, jaki obserwuje się na skutek treningu, to rezultat zwiększenia objętości wyrzutowej i pojemności minutowej serca oraz objętości krwi i różnicy tętniczo-żylny tlenu, uwarunkowanej wykorzystaniem tlenu przez mięśnie. Wykorzystanie tlenu przez mięśnie staje się efektywniejsze na skutek spadku pH w ich obrębie oraz wzrostu P_{CO_2} , stężenia jonów K^+ i fosforanów nieorganicznych, a także temperatury ciała.



Ryc. 5.55 Czynniki biorące udział w mechanizmie pobudzenia oddychania podczas wysiłku fizycznego.

Do czynników odpowiedzialnych za zmęczenie powysiłkowe można zaliczyć: (1) nagły wzrost zużycia tlenu przez mięśnie, (2) kwasicę metaboliczną i powstały dług tlenowy, (3) wyczerpanie zasobów glikogenu w mięśniach i hipoglikemię, (4) uwalnianie w mięśniach bliżej nieokreślonej substancji bólowej („czynnik P”), (5) zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (motywacja), (6) gwałtowny napływ impulsacji aferentnych z proprioceptorów mięśniowych do układu nerwowego, (7) wzrost stężenia jonów K^+ i fosforanów w osoczu. Uczucie zmęczenia kojarzy się raczej z zużyciem O_2 niż z wielkością wykonywanej pracy mięśniowej.

5.10

ODDYCHANIE W WARUNKACH OBNIŻONEGO CIŚNIENIA ATMOSFERYCZNEGO

Oddychanie w warunkach obniżonego P_{O_2} (z powodu zmniejszonej zawartości O_2 w powietrzu oddechowym lub obniżonego ciśnienia atmosferycznego) prowadzi do hipoksji hipoksycznej. Sytuacja taka może się zdarzyć przy oddychaniu mieszkanką gazową o zmniejszonej zawartości O_2 , podczas wypraw wysokogórskich i w czasie podróży samolotem lub innymi pojazdami na dużych wysokościach, w przypadku rozhermetyzowania kabiny pojazdu. Wtedy, poza hipoksją, mogą działać na organizm także inne czynniki fizyczne, jak niska temperatura otoczenia, promieniowanie ultrafioletowe, siły przyspieszenia itd. Wszystkie one stanowią przedmiot zainteresowania fizjologii wysokogórskiej, lotniczej i kosmicznej.

Wiadomo, że ciśnienie atmosferyczne zmniejsza się w miarę wznoszenia nad poziomem morza. Ten spadek ciśnienia, będący funkcją wykładniczą wysokości nad poziomem morza, stanowi główną przyczynę hipoksji na dużych wysokościach, gdyż wraz z wysokością, mimo niezmięnionej procentowo zawartości tlenu w powietrzu (20,9%), zmniejsza się P_{O_2} . I tak, na wysokości 3000 m P_{O_2} wynosi ok. 110 mm Hg, na wysokości 6000 m – 75 mm Hg, na wysokości 12 000 m – 30 mm Hg, a na wysokości 15 000 m – 19 mm Hg (ryc. 5.56). P_{O_2} w pęcherzykach płucnych jest zawsze niższe niż w otaczającej atmosferze, gdyż tlen jest tu wychwytywany przez przepływającą przez kapilary krew, a ponadto podlega rozcieńczeniu przez parę wodną i wydalany tu CO_2 .

Wielkość P_{O_2} w pęcherzykach płucnych można obliczyć na podstawie wartości ciśnienia atmosferycznego (P_{at}), P_{CO_2} w gazie pęcherzykowym, P_{H_2O} w pęcherzykach (47 mm Hg) oraz $P_{O_{2utr}}$, czyli utraty P_{O_2}

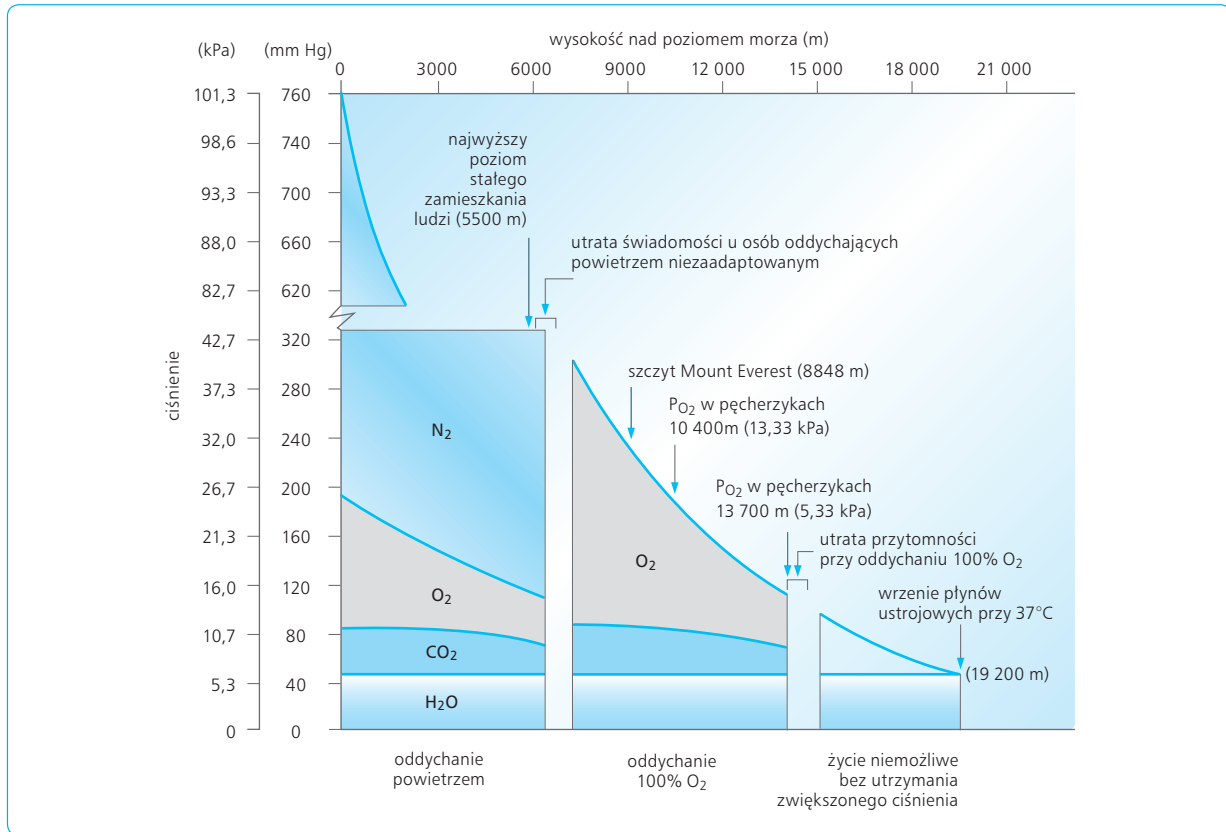
w pęcherzykach z powodu dyfuzji O_2 z pęcherzyków do krwi, wg wzoru:

$$P_{O_2} = \frac{(P_{at} - P_{CO_2}) - 47}{5} - P_{O_{2utr}}$$

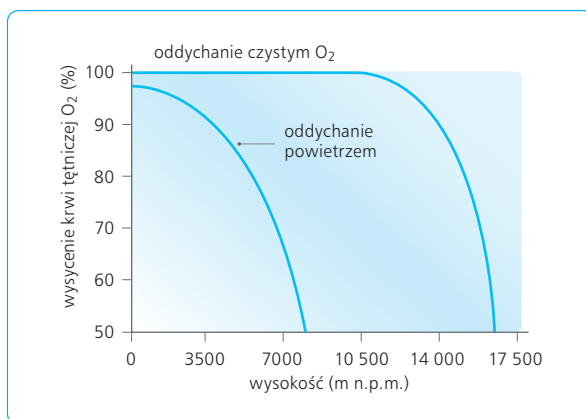
P_{O_2} w gazie pęcherzykowym na poziomie morza wynosi ok. 100 mm Hg, 3000 m n.p.m. – 60 mm Hg, 6000 m n.p.m. – 40 mm Hg, a 10 000 m n.p.m. – 18 mm Hg.

Wytwarzanie CO_2 w organizmie zachodzi niezależnie od wartości P_{O_2} w płucach, a P_{CO_2} w gazie pęcherzykowym tylko nieznacznie maleje ze wzrostem wysokości nad poziom morza. Również P_{H_2O} pozostaje prawie niezmiennione na każdej wysokości, gdyż woda stale odparowuje z powierzchni pęcherzyków, a prężność jej pary w pęcherzykach zależy wyłącznie od ciepłoty ciała. W warunkach obniżonego ciśnienia atmosferycznego zawartość CO_2 i pary wodnej w gazie pęcherzykowym wyraźnie zmniejsza przestrzeń zajmowaną przez O_2 . I tak np. na wysokości 10 000 m, gdzie panuje ciśnienie atmosferyczne ok. 187 mm Hg, suma P_{CO_2} (40 mm Hg) i P_{H_2O} (47 mm Hg) wynosi 87 mm Hg. Na pozostałe gazy (azot + tlen) przypada zatem 100 mm Hg, z czego ok. 20%, czyli 20 mm Hg, na P_{O_2} . Jeżeli uwzględnimy utratę O_2 z gazu pęcherzykowego na skutek dyfuzji do krwi kapilar płucnych, P_{O_2} ma wartość niższą (bo tylko ok. 10 mm Hg). Przy takim ciśnieniu utrata przytomności występuje już po 10–20 s (tyle czasu potrzeba na przepływ krwi z płuc do mózgu), a śmierć – po upływie 5–10 min. Życie w takich warunkach jest niemożliwe, chyba że zastosuje się do oddychania 100% O_2 . Wówczas tlen zajmie przestrzeń N_2 , a P_{O_2} w pęcherzykach wzrośnie do wartości ok. 40 mm Hg, zapewniając ok. 50% wysycenie Hb przez O_2 . Bez specjalnej aklimatyzacji człowiek oddychający czystym O_2 może jedynie na krótko przebywać na wysokości 13 700 m, nie tracąc przytomności. P_{O_2} w gazie pęcherzykowym osiąga wówczas podobną wartość jak przy oddychaniu zwykłym powietrzem na wysokości 6000 m, tzn. ok. 40 mm Hg. Wznoszenie się powyżej 6000 m n.p.m. przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym lub powyżej 13 700 m przy oddychaniu tlenem grozi nagłą utratą przytomności. Dlatego w pierwszym przypadku należy stosować O_2 pod zwykłym ciśnieniem, a w drugim – pod zwiększonym ciśnieniem. Wspomniane wysokości stanowią pułap, po przekroczeniu którego dochodzi do spadku wysycenia krwi tętniczej tlenem poniżej 50%, a więc poniżej wartości krytycznej, przy której następuje utrata przytomności i ostre niedotlenienie (hipoksja) mózgu (ryc. 5.57). Obecnie, gdy możliwe jest wytworzenie sztucznej atmosfery wokół ciała w kabinie lub skafandrze ciśnieniowym wypełnionym 100% O_2 pod ciśnieniem, z jednoczesną absorpcją wydychanego CO_2 , astronauta mogą osiągać każdą wysokość i przebywać w próżni przestrzeni międzyplanetarnej.

Na wysokości 14 000 m i powyżej utrata przytomności zachodzi pomimo oddychania 100% O_2 . Dłuższe



Ryc. 5.56 Skład gazu pęcherzykowego przy oddychaniu powietrzem (0–6000 m n.p.m.) i czystym tlenem (6000–13 700 m n.p.m.). Najmniejsza wartość P_{O_2} , przy której człowiek niezaaklimatyzowany nie traci przytomności, wynosi 35–40 mm Hg.



Ryc. 5.57 Zależność wysycenia krwi tętniczej tlenem od wzniesienia nad poziom morza w warunkach oddychania zwykłym powietrzem oraz czystym tlenem.

przebywanie w warunkach obniżonego ciśnienia atmosferycznego do wartości ok. 380 mm Hg (ok. 5500 m n.p.m.) jest stosunkowo dobrze znoszone przez ludzi młodych i zdrowych, natomiast starsi, zwłaszcza z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub oddechowe-

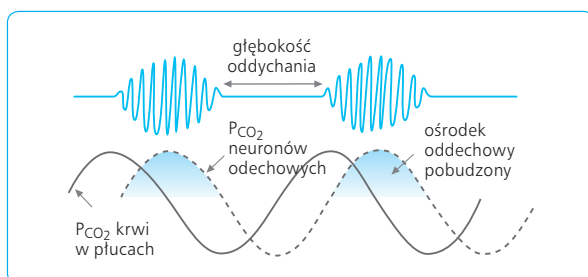
go, wykazują objawy nietolerancji już na wysokościach 2000–2500 m. Dolegliwości nasilają się podczas wysiłku i w czasie snu. Łatwo dochodzi wówczas do zmęczenia i niezdolności do większych wysiłków fizycznych.

Zagadnienia kliniczne

Do wczesnych objawów hipoksji należą zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Szczególnie wrażliwa na hipoksję jest siatkówka, więc niedotlenienie przejawia się zmniejszeniem ostrości widzenia. Wśród innych oznak hipoksji wymienić należy wzrost wentylacji wynikający z pobudzenia chemoreceptorów obwodowych. Wentylacja nie przekracza jednak 50% wartości prawidłowej. Pozostałe objawy to ociężałość, obniżona zdolność do wykonywania pracy fizycznej, zmęczenie fizyczne i umysłowe, bóle głowy, stany euforii na przemian ze stanami przygnębienia i inne objawy psychiczne, bezsenność oraz oddech Cheyne'a-Stokesa. Wstępna hiperwentylacja spowodowana hipoksją jest głównie wynikiem pobudzenia chemoreceptorów obwodowych. Prowadzi ono do wydalania nadmiaru CO_2 i zmniejszenia P_{CO_2} we krwi odpływającej z łożyska naczyń płucnych, co po 6–10 s, gdy krew dopłynie do mózgu, wywołuje chwilowy bezdech. Następnie

w pęcherzykach płucnych gromadzi się CO_2 , a we krwi kapilarnej płucnych stopniowo wzrasta PCO_2 . Wówczas krew bogatsza w CO_2 , po ponownym dopłynięciu z płuc do mózgu, pobudza wentylację i rozpoczyna się nowy cykl oddychania. Ten rodzaj oddychania z okresami bezdechu i wzmagającej się hiperwentylacji nosi nazwę oddechu okresowego Cheyne'a-Stokesa (ryc. 5.58). W mechanizmie oddychania okresowego pewien udział przypisuje się także zmianie PO_2 we krwi tętniczej. Przy spadku PO_2 spowodowanym bezdechem dochodzi do pobudzenia chemoreceptorów i następnego wzrostu wentylacji, przypadającego także na zwiększone PCO_2 we krwi tętniczej dopływającej do mózgu. W ten sposób pobudzenie chemoreceptorów obwodowych przez niskie PO_2 wzmacnia pobudzające działanie CO_2 na CSA opuszki i ośrodka oddechowego. W fazie hiperwentylacji hipoksja zmniejsza się, a stymulacja chemoreceptorów obwodowych zbiega się z zahamowaniem oddychania, wynikającym także ze zmniejszonego PCO_2 krwi tętniczej dopływającej do mózgu. Rola chemoreceptorów obwodowych jest stosunkowo niewielka, gdyż oddychanie okresowe obserwuje się także po odnerwieniu kłębków szyjnych i aortalnych.

Zespół objawów, jaki pojawia się pod wpływem hipoksji na znacznych wysokościach, nazywany jest chorobą górską lub wysokościową. Rozwija się ona w 8–24 godzinie pobytu na dużej wysokości i utrzymuje się przez 4–8 godz.; w tym czasie ustrój przystosowuje się wstępnie do zmienionych warunków. Ciężkie objawy w postaci zaburzeń mózgowych wynikających z obrzęku mózgu i zaburzeń oddechowych powstałych w wyniku obrzęku płuc mogą pojawić się u osób niezaaklimatyzowanych na wysokości ok. 5500 m, a utrata przytomności i śpiączka na wysokości ok. 6000 m. Objawy te występują na dużych wysokościach, zwłaszcza u ludzi, którzy poprzednio podejmowali intensywny wysiłek fizyczny. Obrzęk mózgu jest wynikiem rozszerzenia tętniczek mózgowych przy niskim PO_2 , zaniku autoregulacji w krążeniu mózgowym i wzrostu hydrostatycznego ciśnienia kapilarnego, z następną filtracją płynu do tkanki mózgowej. Obrzęk można zahamować stosując acetazolamid i glikokortykoidy. Obrzęk płuc, obserwowany (zwłaszcza po ciężkim wysiłku fizycznym) już powyżej 2500 m, stanowi rezultat wzrostu ciśnienia płucnego i filtracji płynu osocza do podścieliska płuc. Spokój i leczenie tlenem zwykle przynoszą poprawę. W przypadku obrzęku mózgu lub płuc pobudzenie ośrodka oddechowego ze strony chemoreceptorów obwodowych nadal się utrzymuje, ale wrażliwość ośrodka stopniowo maleje i wreszcie ustaje. Śmierć następuje



Ryc. 5.58 Oddychanie okresowe Cheyne'a-Stokesa z zaznaczonymi wahaniami PCO_2 we krwi w płucach i w ośrodku oddechowym.

wśród objawów śpiączki, w wyniku ustania czynności ośrodka oddechowego, na skutek depresyjnego działania hipoksji na neurony oddechowe. Warto zaznaczyć, że w 1953 r. E. Hillary zdobył Mount Everest (8848 m n.p.m.) bez aparatu tlenowego. PO_2 w atmosferze wynosi tam zaledwie 43 mm Hg, a w pęcherzykach płucnych 35 mm Hg. PO_2 we krwi tętniczej utrzymuje się na poziomie 28 mm Hg, a to dzięki hiperwentylacji hipoksydycznej, usuwającej z pęcherzyków płucnych CO_2 i warunkującej niskie PCO_2 , na poziomie zaledwie 7,5 mm Hg.

Niekiedy człowiek zostaje nagle narażony na działanie ostrej hipoksji. Nastąpić to może np. u lotnika na dużych wysokościach z powodu uszkodzenia aparatu tlenowego lub nagłej dekompresji kabiny pojazdu czy skafandra. Wtedy PO_2 w pęcherzykach ulega nagle zmniejszeniu i po kilku sekundach wyczerpują się zapasy ustrojowe O_2 . Jeśli wypadek nastąpi na wysokości 16 000 m, utrata przytomności zachodzi już po ok. 20 s, a więc po okresie ok. dwukrotnie przekraczającym czas krążenia płuco-mózg. Czas, jaki upływa od chwili odcięcia O_2 do utraty przytomności, nosi nazwę czasu użytecznej przytomności lub rezerwy czasu. Wynosi on na wysokości 8000 m ok. 60 s, a na wysokości 11 000 m – 30 s. Znajomość rezerwy czasu pozwala lotnikowi na zaplanowanie odpowiednich manewrów pojazdem, np. skierowania go na niższe wysokości w celu ratowania życia.

5.11

AKLIMATYZACJA DO NISKIEGO CIŚNIENIA PARCJALNEGO TLENU

Ludzie przystosowani do niskiego PO_2 mogą przebywać i prowadzić normalny tryb życia nawet na wysokości 5000–5500 m. Najwyżej położone osady ludzkie w Himalajach znajdują się powyżej 4000 m n.p.m., a w Andach żyją ludzie nawet na wysokości 5500 m i pracują w kopalniach na wysokości 5800 m. Uczestnicy wypraw wysokogórskich przechodzą odpowiednie okresy aklimatyzacji, pokonując stopniowo coraz wyższe wzniesienia. Powyżej 6000 m powinni oni, w celu uniknięcia niebezpiecznych skutków hipoksji, okresowo stosować oddychanie tlenem, szczególnie w czasie wysiłku fizycznego i podczas snu.

Aklimatyzacji, czyli przystosowaniu do obniżonego PO_2 w powietrzu oddechowym, towarzyszą: (1) wzrost wentylacji płuc i zwiększenie pojemności dyfuzyjnej płuc; (2) wzrost liczby krwinek czerwonych (nadkrwistość), ilości Hb, objętości krwi i hematokrytu; (3) zwiększenie waskularyzacji i przepływu krwi przez niektóre tkanki, zwłaszcza serce, mózg i mięśnie, oraz wzrost zawartości mioglobiny w mięśniach; (4) zwiększenie liczby i wielkości mitochondriów, połączone z lepszym wykorzystaniem O_2 przez komórki, pomimo niskiego PO_2 .

Hiperwentylacja hipoksydyczna ma trzy etapy. Pierwszy rozwija się bezpośrednio po ekspozycji na hipoksję

i jest wynikiem podrażnienia chemoreceptorów obwodowych. Wentylacja podnosi się przejściowo tylko o ok. 50%, gdyż usuwanie CO_2 i wzrost pH (alkaloza oddechowa) obniżają wrażliwość ośrodka oddechowego i zmniejszają napęd oddechowy wywołany hipoksją.

Drugi etap hiperwentylacji aklimatyzacyjnej (reakcja ostra na hipoksję) pojawia się po kilku godzinach i osiąga szczyt po ok. 2–4 dniach. Prowadzi do kilkukrotnego przewlekłego wzrostu wentylacji płuc, nawet pomimo niskiego P_{CO_2} we krwi. Tłumaczy się to: (1) zmniejszeniem zawartości jonów HCO_3^- w osoczu na skutek ich wydalania z moczem; (2) bezpośrednim działaniem pobudzającym hipoksji na neurony oddechowe w wyniku kwasicy mleczanowej mózgu; (3) czynnym transportem jonów H^+ do płynu mózgowego, względnie czynnym transportem jonów HCO_3^- z tego płynu; zjawisko to obniża pH płynu mózgowego i przywraca wrażliwość CSA na działanie CO_2 i jonów H^+ .

Po ok. 4 dniach aklimatyzacji następuje etap trzeci. Wentylacja obniża się nieco, ale nadal utrzymuje się na podwyższonym poziomie (reakcja przewlekła – przez okres pobytu na dużych wzniesieniach). Aklimatyzacja obejmuje także zwiększoną pojemność dyfuzyjną płuc dla O_2 , która może wzrosnąć z wartości prawidłowej 21 nawet do 60 ml O_2 /l/min/mm Hg. Wynika to zarówno ze zwiększonej objętości krwi w kapilarach płucnych i wzmożonego przepływu płucnego krwi, jak i ze wzrostu objętości płuc, który prowadzi do zwiększenia powierzchni ich błony pęcherzykowo-kapilarnej. Ponadto podnosi się ciśnienie w tętnicy płucnej (w wyniku działania hipoksji), co wzmacnia przepływ krwi przez płuca, zwłaszcza w obszarach szczytowych, zwykle słabo ukrwionych.

Układ krążenia w warunkach aklimatyzacji w odpowiedzi na hipoksję podlega też zmianom przystosowawczym: (1) zwiększa się objętość wyrzutowa serca (o 20–30%) oraz przepływ krwi przez mózg, serce i mięśnie, a więc przez narządy, które wymagają większych ilości tlenu; (2) w narządach tych wzmacnia się waskularyzacja, czyli zwiększa liczba i wielkość kapilar (angiogeneza); (3) zmniejsza się przepływ krwi przez skórę i nerki.

Wzrasta także wytwarzanie krwinek czerwonych, których liczba dochodzi do 6–7 mln w 1 mm³ krwi (nadkrwistość). Objętość krwi krążącej zwiększa się o 20–30%, Ht podnosi się z wartości 40–45% do ok. 60–65%, a Hb z 15 do 22 g%. Jest to wynik wzmożonej erytropoezy, która następuje na skutek wzrostu wydzielania erytropoetyny, wkrótce po ekspozycji na dużą wysokość, i zanika po ok. 4 dniach. Zmiany hematologiczne rozwijają się już po 2–3 dniach i utrzymują się przez cały czas pobytu na dużych wysokościach. Dzięki nim zwiększa się transport O_2 we krwi pomimo spadku P_{O_2} we krwi tętnicznej nawet do 40 mm Hg, a wysycenie Hb tlenem osiąga ok. 75%. Ilość tlenu transportowanego z płuc do tkanek podlega tylko niewielkim zmianom.

W ciągu pierwszych godzin działania hipoksji na dużych wysokościach obserwuje się wzmożone wytwarzanie i gromadzenie w krwinkach czerwonych organicz-

nych związków fosforanowych, zwłaszcza 2,3-DPG. Jego obecność zmniejsza powinowactwo Hb do O_2 i ułatwia oddawanie O_2 tkankom, ale jednocześnie utrudnia łączenie O_2 z Hb w płucach, a zatem obniża transport tlenu z płuc do tkanek. Wzmożone wytwarzanie związków fosforanowych ma więc wątpliwą wartość adaptacyjną w przypadku hipoksji.

Ludzie urodzeni i stale żyjący na dużych wysokościach (w Andach lub Himalajach) są lepiej przystosowani do panujących tam warunków niż przybysze z nizin. Proces aklimatyzacji rozpoczyna się u nich już w chwili urodzenia i polega m.in. na silniejszym rozwoju klatki piersiowej i zwiększeniu pojemności płuc w stosunku do masy ciała. Nieco większy mięsień sercowy, zwłaszcza prawej komory, zwiększa wyrzut prawokomorowy i ciśnienie w tętnicy płucnej. Ilość O_2 transportowanego z płuc do tkanek jest wyraźnie zwiększona, przy tym samym P_{O_2} we krwi tętnicznej. Stanowi to wynik wzrostu ilości Hb, zwłaszcza HbO_2 , we krwi, pomimo niskiego P_{O_2} , a także lepszego wykorzystania transportowanego przez krew O_2 . Mieszkańcy gór nie różnią się od mieszkańców nizin pod względem ilości O_2 we krwi żyłnej i tętnicznej, co potwierdza dużą efektywność transportu tego gazu u aklimatyzowanych naturalnie górali. U osób żyjących na dużych wysokościach większa jest liczba mitochondriów i aktywność enzymów utleniających w komórkach, zwłaszcza oksydazy cytochromowej. Mimo mechanizmów adaptacyjnych stali mieszkańcy na dużych wysokościach mogą wykazywać objawy przewlekłej choroby wysokogórskiej (choroba Mongego) w postaci dużej nadkrwistości (polycytemia), skłonności do nadciśnienia płucnego, niedomogi prawego serca, obrzęku płuc i zakrzepów naczyniowych.

Niezależnie od zaburzeń wywołanych hipoksją, nagły spadek ciśnienia barometrycznego prowadzi do zmian fizycznych, spowodowanych uwalnianiem się pęcherzyków gazu we krwi i w tkankach. Rozwijają się wówczas objawy choroby dekompresyjnej, zwanej także dysbarią. Choroba ta występuje najczęściej u nurków powracających zbyt szybko z dużych głębokości na powierzchnię wody, ale może się pojawiać także u lotników odbywających loty z nagłym wzbijaniem się na duże wysokości. W obu przypadkach choroba spowodowana jest nagłym obniżeniem ciśnienia barometrycznego poniżej całkowitego ciśnienia wszystkich gazów rozpuszczonych w płynach ustrojowych. Gazy te uwalniają się w postaci pęcherzyków i mogą wywoływać mikrozatory w naczyniach. U lotników choroba dekompresyjna może wystąpić, gdy w ciągu kilku minut samolot wzniesie się z poziomu morza do wysokości 7000–10 000 m i ciśnienie spadnie z 1 do 0,33 atm. Nagła dekompresja u lotników prowadzi do gwałtownego zwiększenia objętości gazów w komorach powietrznych ustroju, np. w uchu środkowym, zatokach obocznych nosa, żołądku i jelitach. Rozprężające się gazy powodują różne objawy, takie jak bóle ucha, bóle głowy i wzdęcia brzucha.

5.12

WPŁYW PODWYŻSZONEGO CIŚNIENIA NA ORGANIZM

Na działanie wysokich ciśnień narażeni są nurkowie oraz pracownicy kesonów i tuneli podziemnych (np. budowanych pod dnem rzeki lub jeziora, gdzie utrzymuje się wysokie ciśnienie). Wielkość ciśnienia działającego na nurka zależy wyłącznie od głębokości zanurzenia i z każdym metrem głębokości wzrasta o 0,1 atm. Na głębokości 10 m działa więc ciśnienie ok. 2 atm (1 atmosfera ciśnienia atmosferycznego + 1 atmosfera ciśnienia słupa wody), na głębokości 20 m – ciśnienie 3 atm, na głębokości 30 m – 4 atm. itd. Z powodu wzrostu ciśnienia ta sama objętość powietrza, która przy ciśnieniu 1 atm. ma wartość 1 l, na głębokości 10 m zajmuje 0,5 l, na głębokości 30 m – 0,25 l itd. Podczas zbyt szybkiego zanurzenia dochodzi zatem do uszkodzeń narządów wypełnionych powietrzem, głównie płuc.

Najmniejsza objętość, jaką płuca mogą przyjąć bez uchwytynego uszkodzenia, wynosi 1,5 l. Jeżeli nurek przed zanurzeniem wykona nawet głęboki wdech, może się zanurzyć maksymalnie na głębokość 30 m. Poniżej tej głębokości klatka piersiowa ma tendencję do zapadania się i płuca zostają tak ściśnięte, że grozi to ich uszkodzeniem. Nagłe zmniejszenie objętości powietrza zamkniętego w jamie bębenkowej może spowodować jej rozerwanie.

Wysokie ciśnienie działa na ustrój nie tylko mechanicznie, lecz także poprzez ciśnienie parcjalne poszczególnych składników mieszanki gazowej. Oddychanie zwykłym powietrzem pod dużym ciśnieniem powoduje zmiany zależne od działania wysokich ciśnień parcjalnych O_2 , N_2 i CO_2 . Wpływ wysokiego P_{N_2} objawia się zespołem objawów określanym mianem narkozy azotowej. Azot rozpuszcza się łatwo w płynach ustrojowych i w tkance tłuszczowej. Na poziomie morza rozpuszczone jest w całym organizmie ok. 1 l N_2 ; na głębokości 30 m ilość ta wynosi 4 l, a na głębokości 90 m ok. 10 l. Wpływ N_2 uwidacznia się na głębokościach większych niż 30 m. Występują wtedy objawy euforii i obniżonego krytycyzmu, przypominające upojenie alkoholowe (głębokość 30–50 m). Na głębokości 50–70 m nurek staje się senny i z trudem wykonuje pracę fizyczną, a poniżej 100 m, czyli pod ciśnieniem większym niż 11 atm, traci zdolność do wykonywania pracy. Zanurzenie na głębokość 120–130 m może prowadzić do utraty przytomności z powodu narkozy azotowej.

Wpływ wysokiego P_{O_2} zależy od procentowej zawartości tlenu w powietrzu wdechowym i od czasu ekspozycji. Przy oddychaniu 100% tlenem pod zwiększonym ciśnieniem wzrasta objętość tlenu rozpuszczonego fizycznie we krwi. Przy tak wysokim P_{O_2} oddawanie O_2 w tkankach jest takie samo jak przy prawidłowej wartości P_{O_2} . Krew żylna nadal wykazuje wielokrotne zwiększenie P_{O_2} i zanika mechanizm buforujący hemo-

globiny, prawidłowo obecny przy P_{O_2} w tkankach ok. 20–60 mm Hg. Toksyczne działanie O_2 przy podwyższonym ciśnieniu zależy od czasu ekspozycji i może wystąpić już przy ciśnieniu przekraczającym 1 atm. Dłuższe oddziaływanie O_2 pod ciśnieniem np. 2–3 atm ($P_{O_2} = 1520 - 2280$ mm Hg) już po upływie 25–30 min prowadzi do drgawek i śpiączki, często bez objawów zwiastunowych, a nawet do śmierci. Spośród innych ujemnych skutków działania O_2 należy wymienić: nudności, osłabienie, zaburzenia widzenia i niepokój, występujące przy oddychaniu O_2 pod ciśnieniem 4 atm ($P_{O_2} = 3040$ mm Hg). Objawy te pojawiają się wcześniej, jeśli osoba pozostająca pod wpływem wysokiego ciśnienia O_2 wykonuje pracę fizyczną. W przybliżeniu można określić czas bezpiecznego wykonywania umiarkowanej pracy na różnych głębokościach przy oddychaniu 100% O_2 . I tak na głębokości 10 m (2 atm) nurek może maksymalnie pracować 23 min, a na głębokości 6 m – ok. 1,5 godz. Toksyczne działanie zwiększonego ciśnienia O_2 uzależnione jest od powstawania wolnych rodników tlenowych oraz od hamującego wpływu hiperoksji na enzymy cyklu Krebsa, zwłaszcza te, które biorą udział w wytwarzaniu ATP. Zwiększona prędkość O_2 prowadzi do 25–50% zmniejszenia przepływu krwi przez tkanki, zwłaszcza przez mózg. Ponadto nadciśnienie tlenowe drażni błonę śluzową dróg oddechowych, hamuje czynności makrofagów w płucach, zmniejsza wytwarzanie surfaktantu w pęcherzykach i prowadzi do uszkodzenia płuc. U noworodków leczonych tlenem z powodu niewydolności oddechowej dochodzi do zaburzeń płucnych z powstawaniem torbieli i włóknieniem płuc (dysplazja oskrzelowo-płucna) oraz do retinopatii i włóknienia pozasoczewkowego (*fibrosis retrolentalis*), które prowadzą do poważnego upośledzenia widzenia.

Człowiek może oddychać 100% O_2 (stosowanym z użyciem maski lub cewnika wprowadzonego do jamy nosowej) pod zwykłym ciśnieniem (760 mm Hg) nawet przez długi (kilkuletni) okres bez ujemnych następstw. Tlenoterapię stosuje się długotrwale i z dobrym skutkiem w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Tlen podawany pod ciśnieniem 2–3 atm nie wywołuje objawów zatrucia tlenowego, gdy stosuje się go przez 3–5 godz. Przy dłuższej ekspozycji lub przy ciśnieniu 4–6 atm występują objawy zatrucia.

U nurków korzystających z nowoczesnych aparatów praktycznie nie dochodzi do wzrostu P_{CO_2} , gdyż gaz ten, niezależnie od głębokości zanurzenia, stale jest z płuc usuwany i pochłaniany. Przy stosowaniu starszych aparatów P_{CO_2} stopniowo narastało, powodując wzmożoną wentylację. Jeżeli zawartość CO_2 przekroczy 10%, wentylacja wzrasta 6–10-krotnie w porównaniu z normą. Dalsze zwiększenie zawartości CO_2 obniża wrażliwość ośrodka oddechowego i może wywołać opisaną już narkozę.

Zamiast N_2 u nurków stosuje się niekiedy mieszkę zawierającą hel. Gaz ten jest 5-krotnie mniej narkotyczny niż azot, ma też niską masę atomową i dlatego zmniejsza opór w drogach oddechowych. Ma to duże

znaczenie, zwłaszcza przy oddychaniu pod wysokim ciśnieniem. Ponadto hel łatwiej dyfunduje przez tkanki i szybciej zostaje z nich usunięty, dzięki czemu czas dekompresji jest znacznie krótszy. Wadą helu jest to, że zaczyna się uwalniać, gdy jego ciśnienie w płynach ustrojowych jest zaledwie 1,7 raza większe niż w otoczeniu.

Gdy nurk po dłuższym przebywaniu na dużych głębokościach zostanie szybko wydobyty na powierzchnię wody, N_2 rozpuszczony uwalnia się w postaci pęcherzyków, zarówno w płynie wewnątrz- jak i zewnątrzkomórkowym. Wysiłek fizyczny wzmacnia uwalnianie pęcherzyków podczas dekompresji. Azot rozpuszczony fizycznie nie tworzy jednak pęcherzyków, dopóki jego ciśnienie w płynach ustrojowych nie zwiększy się trzykrotnie ponad ciśnienie atmosferyczne. Nurk może więc pracować wiele godzin na głębokości 20 m i powoli powrócić na powierzchnię bez ujemnych skutków. Nagła dekompresja po pracy na większych głębokościach, prowadząca do powstawania w tkankach bąbeczek gazu, może wywołać chorobę dekompresyjną, objawiającą się bólami stawów i mięśni rąk i nóg, osłabieniem, uczuciem duszności, zmęczenia, a nawet zapaścią i utratą przytomności. Najgroźniejszym objawem choroby są zatory gazowe w ośrodkowym układzie nerwowym, które mogą prowadzić do porażeń. Pęcherzyki tworzą się także w krążącej krwi, więc zatkanie kapilar płucnych może doprowadzić do zatorowości płuc (ryc. 5.59).

Objawy choroby dekompresyjnej pojawiają się zwykle po kilku minutach od nagłej dekompresji, ale niekiedy występują dopiero po kilku godzinach. Jeżeli jednak nurk stopniowo wynurza się na powierzchnię, rozpuszczony azot zostaje powoli usunięty przez płuca, co zapobiega chorobie dekompresyjnej. Gdy z jakichś powodów (np. warunków klimatycznych czy zanieczyszczeń wody), istnieje konieczność szybkiego wynu-

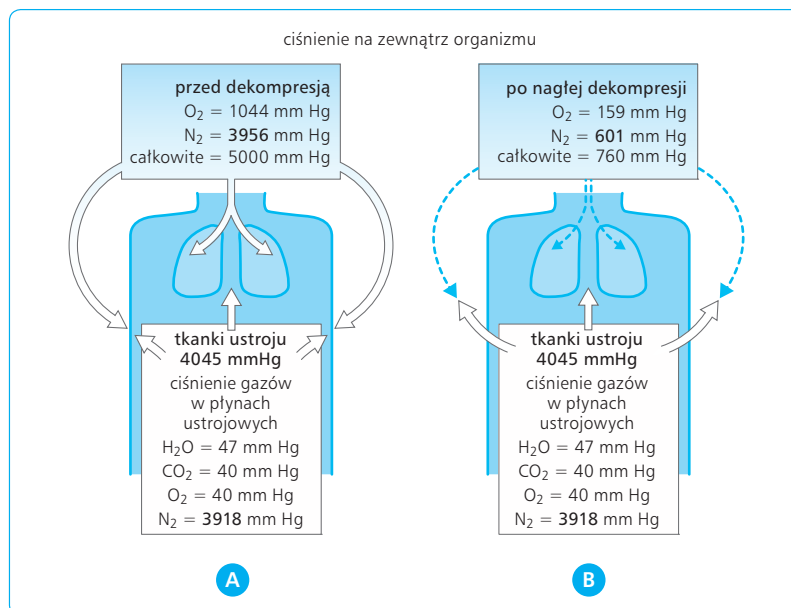
żenia, należy nurka w ciągu 5 min umieścić w komorze kompensacyjnej z nadciśnieniem powoli obniżanym do ciśnienia atmosferycznego. Przy szybkim wynurzeniu dochodzi również do rozprężenia gazów w komorach powietrznych. Nadmierne rozciągnięcie płuc (np. u osób ze skurczem krtani) przez rozprężający się w nich gaz może wywołać wzrost ciśnienia w pęcherzykach do 80–100 mm Hg i rozerwanie tkanki płucnej, z następową odmą lub zatorami naczyń płucnych, prowadzącymi do śmierci. Nagłe rozprężanie gazów w jeliach powoduje silne wzdęcie brzucha.

Podobne objawy jak w chorobie dekompresyjnej rozwijają się u ludzi uciekających z uszkodzonych łodzi podwodnych na dużej głębokości. Ucieczka jest możliwa z głębokości ok. 100 m bez specjalnych urządzeń, ale przy głębokości 180 m konieczny jest specjalny aparat oddechowy z helem lub wodorem. Wówczas głównym problemem staje się embolia powietrzna naczyń płucnych i rozprężanie gazów w płucach, zatokach obocznych nosa lub przewodzie pokarmowym. Ciągłe wydychanie powietrza częściowo łagodzi skutki nagłej dekompresji, gdyż usuwa z ustroju CO_2 , którego stężenie we krwi obniża się, zmniejszając napęd oddechowy.

5.13

ODDYCHANIE WE ŚNIE

W czasie snu znika dowolne sterowanie ruchów oddechowych i jedynym czynnikiem utrzymującym oddychanie jest sterowanie automatyczne ośrodka oddecho-



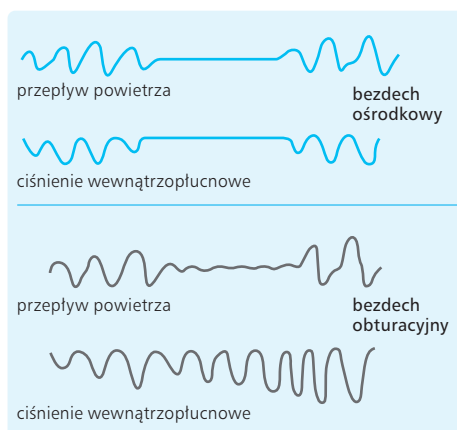
Ryc. 5.59 Ciśnienie gazów odpowiedzialne za tworzenie się pęcherzyków w tkankach po nagłej dekompresji.

wego. Zostają także wyłączone bodźce środowiskowe, które w okresie czuwania potęgują pobudliwość neuronów oddechowych pnia mózgu.

W niektórych okresach snu zwalnia się częstość ruchów oddechowych i zmniejsza wentylacja, powodując obniżenie P_{O_2} i wzrost P_{CO_2} we krwi. Zmniejsza się wówczas reaktywność ośrodków oddechowych na działanie P_{CO_2} . Oddychanie staje się nieregularne, występują okresy bezdechu (*apnea*) trwające kilka sekund. Jeżeli jednak bezdech trwa ponad 10 s, co łączy się ze zmniejszeniem wysycenia Hb tlenem poniżej 90% i ze wzrostem P_{CO_2} i powtarza się kilkanaście razy w ciągu godziny snu, wówczas jest to patologiczny bezdech senny (*sleep apnea*).

Zagadnienia kliniczne

Bezdech senny może być pochodzenia ośrodkowego, towarzyszy mu brak aktywności mięśni oddechowych i wobec tego, brak ruchów oddechowych klatki piersiowej i brzucha lub bezdech pochodzenia obturacyjnego, który spowodowany jest okresowym zatkaniem krtani i gardła zapadającą się podstawą języka na skutek zwiotczenia mięśnia bródkowo-językowego, pociągającego język ku przodowi. Wówczas, pomimo skurczu mięśni wdechowych i zmian ciśnienia wewnątrzopłucnowego, wysiłek oddechowy staje się nieskuteczny (ryc. 5.60). Towarzyszy temu głośne chrapanie, gdy górne drogi oddechowe częściowo się udrożniają. Bezdech w czasie snu prowadzi do powstawania takich objawów, jak utrudniająca życie zawodowe nadmierna senność w ciągu dnia, poranne bóle głowy i nadkrwistość (*polycytemia*), a także poważne powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, jak nadciśnienie tętnicze i nadciśnienie płucne, zaburzenia rytmu serca, choroba niedokrwienna serca.



Ryc. 5.60 Ruchy oddechowe i wahania ciśnienia śródopłucnowego w czasie snu z okresami bezdechu pochodzenia ośrodkowego (u góry) i obturacyjnego (u dołu).

5.14

ODDYCHANIE WSPOMAGANE

Powstawanie niewydolności oddechowej może wynikać z: (1) upośledzenia sprawności wentylacyjnej, (2) zaburzeń przepływu krwi w płucach, (3) zmian stosunku wentylacja–perfuzja, (4) upośledzenia dyfuzji gazów oddechowych przez błonę pęcherzykowo-kapilarną.

Wyróżnia się zaburzenia sprawności wentylacyjnej typu hipodynamicznego, obturacyjnego i restrykcyjnego. W zaburzeniach hipodynamicznych przyczyny hipowentylacji leżą poza układem oskrzelowo-płucnym i wiążą się z osłabieniem pobudliwości ośrodka oddechowego (np. po zatruciu środkami narkotycznymi), uszkodzeniem połączeń między ośrodkiem oddechowym a mięśniowym aparatem oddechowym, uszkodzeniem rdzenia kręgowego, porażeniem mięśni oddechowych (np. choroba Heinego-Medina) lub osłabieniem mięśni oddechowych (np. *myasthenia gravis*). Zaburzenia obturacyjne i restrykcyjne spowodowane są upośledzeniem mechaniki oddychania.

Najczęstszą przyczyną zaburzeń obturacyjnych jest zwężenie oskrzeli wskutek zmian zapalnych błony śluzowej, gromadzenia się wydzieliny w świetle oskrzeli i skurczu drzewa oskrzelowego. Zaburzenia obturacyjne można rozpoznać na podstawie typowego obrazu klinicznego oraz badania spirometrycznego (obniżenie FEV_1 oraz wartości współczynnika Tiffeneau).

Przyczyną zaburzeń restrykcyjnych są zmiany polegające na ubytku czynnego mięszu płuc (zwłóknienia, nacieczenia lub obrzęk mięszu płucnego, zrosty opłucnej). Siły retrakcyjne płuc przeważają wówczas nad siłami odśrodkowymi klatki piersiowej. Zmiany te dają się wykryć badaniem podatności płuc, która zmniejsza się zależnie od zaawansowania zmian w płucach. Na podstawie badania spirometrycznego (obniżenie VC, FEV_1) można jedynie podejrzewać zaburzenia restrykcyjne; potwierdza je badanie pletyzmograficzne (obniżenie TLC).

Nagle rozwijająca się niewydolność oddechowa, spowodowana zaburzeniami typu hipodynamicznego, obturacyjnego lub restrykcyjnego, może prowadzić do groźnej dla życia hipoksemii i hiperkapnii, np. w rozległej niedodmie płuc, odmie opłucnowej lub obniżonej drożności dróg oddechowych, przy ustaniu czynności ośrodka oddechowego lub porażeniu motoneuronów oddechowych (np. choroba Heinego-Medina). Zachodzi wówczas konieczność wspomaganą wentylacji, do której wskazania stanowią: spadek P_{O_2} we krwi tętniczej poniżej 60 mm Hg, wzrost P_{CO_2} we krwi tętniczej powyżej 70 mm Hg, spadek pH osocza krwi poniżej 7,30. W przypadkach wątpliwych wskazania do wszczęcia wspomaganą wentylacji można oprzeć na obserwacjach klinicznych, jak: (1) brak poprawy po oczyszczeniu dróg oddechowych i zastosowaniu inhalacji mieszaniną gazową wzbogaconą w O_2 ; (2) utrzy-

mywanie się sinicy i objawów hiperkapnii oraz wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie tętna.

Zachowana drożność dróg oddechowych to warunek skuteczności sztucznego oddychania. Dlatego wstępnym zabiegiem jest udrożnienie dróg oddechowych, które może być bezprzyrządowe lub przyrządowe. Pierwsze polega na zastosowaniu trzech manewrów: odgięcie głowy do tyłu, wysunięcie żuchwy do przodu i przyciśnięcie jej do szczęki. W przypadku przyrządowego udrażniania dróg oddechowych zakłada się rurkę ustno- lub nosowo-gardłową, rurkę ustno- lub nosowo-tchawiczą lub rurkę tracheotomijną. Zwykle wystarcza założenie rurki ustno-gardłowej, ale najskuteczniejsze udrożnienie zapewnia rurka tracheotomijna. W cza-

nie udrażniania należy usunąć ciała obce z jamy ustnej i gardła oraz odessać zalegającą tam wydzielinę.

Zagadnienia kliniczne

Gdy układ oddechowy przestaje spełniać swe podstawowe funkcje i dochodzi do upośledzenia wymiany gazowej, występuje niewydolność oddechowa, której objawem są zaburzenia transportu O_2 i hipoksja, a dopiero w późniejszym okresie zatrzymanie CO_2 i hiperkapnia.

"This page intentionally left blank"

6

FIZJOLOGIA
UKŁADU POKARMOWEGO

Stanisław J. Konturek

6.1

WSTĘP

Układ pokarmowy obejmuje przewód pokarmowy (jama ustna, przełyk, żołądek, jelito cienkie i jelito grube) i połączone z nim gruczoły trawienne (ślinianki, trzustka i wątroba). Podstawową jego funkcją jest przyswajanie środków odżywczych, witamin, soli mineralnych i wody. Czynność ta podlega złożonej regulacji neurohormonalnej.

W czasie trawienia następuje rozkład enzymatyczny spożytych pokarmów do prostszych składowych, które ulegają wchłonięciu z jelit. Zasadniczą rolę pełni tu autonomiczny układ nerwowy i liczne hormony żołądkowo-jelitowe (enterohormony), które pobudzają gruczoły trawienne do wydzielania bogatych w enzymy soków trawiennych, a ponadto wpływają na zmiany aktywności motorycznej przewodu pokarmowego i dróg żółciowych. Zmiany te umożliwiają przesuwanie miazgi pokarmowej w kierunku obwodowym i mieszanie jej z sokami trawiennymi, ułatwiają procesy trawienia i wchłaniania.

Czynności układu trawiennego można rozpatrywać oddzielnie z punktu widzenia motoryki, wydzielania, trawienia, wchłaniania i wydalania, ale są one ze sobą ściśle zsynchronizowane, co zapewnia optymalne wykorzystanie przez organizm pobieranych składników pokarmowych i wydalanie z kałem niestrawionych resztek.

6.2

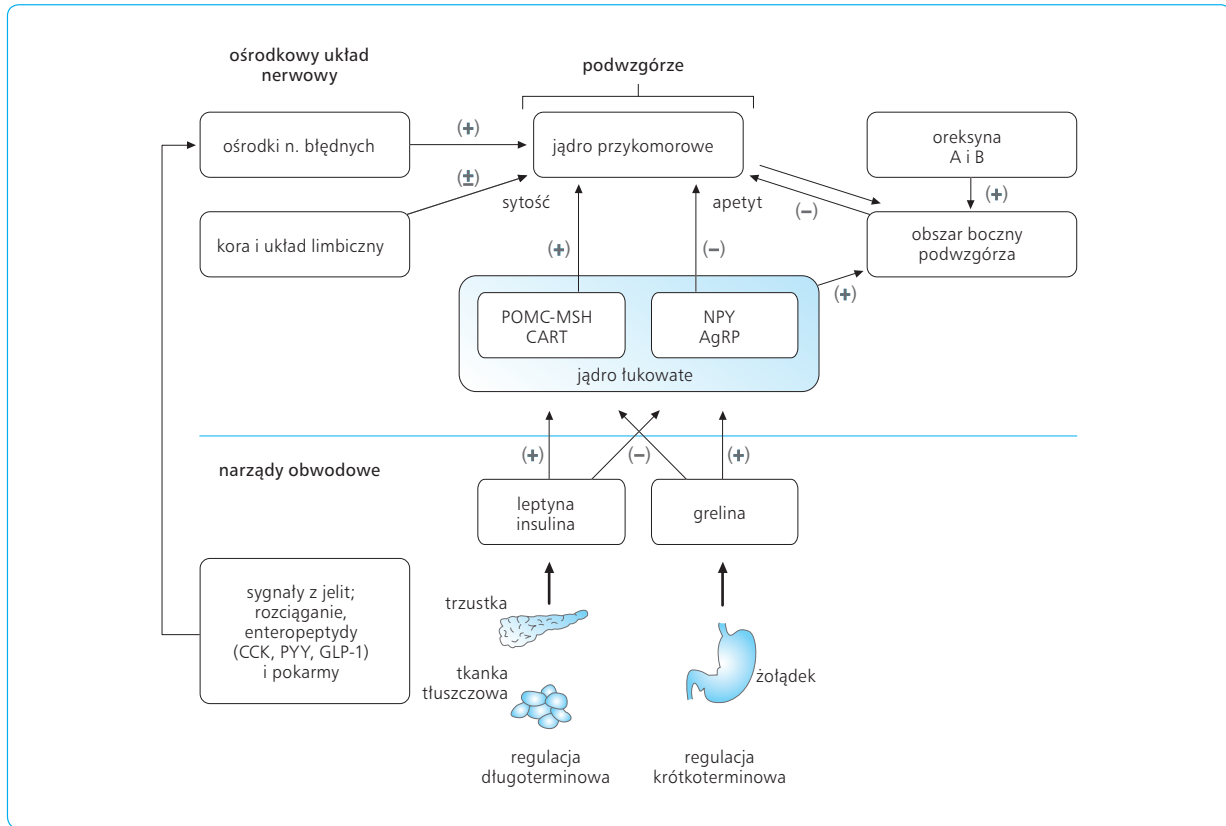
NEUROHORMONALNA REGULACJA
PRZYJMOWANIA POKARMU

Przyjmowanie pokarmów i gospodarka zasobami energetycznymi są w organizmie ściśle regulowane homeostatycznie, pozostając pod kontrolą ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Szczególne znacze-

nie mają tu dwa antagonistycznie działające ośrodki pokarmowe: jeden – ośrodek głodu znajdujący się w jądrach obszaru bocznego podwzgórza (LHA, *lateral hypothalamic area*) – i drugi w jądrach przykomorowych (NPV, *nucleus paraventricularis*) – ośrodek sytości (ryc. 6.1).

Drażnienie elektryczne ośrodka głodu u zwierząt wyzwała „zachowanie apetytywne”, czyli poszukiwanie i przyjmowanie pokarmu, co może z czasem prowadzić do wzrostu masy ciała i otyłości. Natomiast trwałe uszkodzenie ośrodka głodu wywołuje zanik apetytu, czyli jadłowstręt psychiczny. Drażnienie ośrodka sytości prowadzi z kolei do utraty apetytu i unikania pokarmów, a jego uszkodzenie – do wzmożonego przyjmowania pokarmów. Przyjmuje się, że ośrodek głodu utrzymuje się w stałym (tonicznym) napięciu, a jego aktywność wzmacnia się dodatkowo na czczo pod wpływem peptydów oreksygennych, takich jak grelina i oreksyny. W wyniku ich działania w jądrze łukowatym (*nucleus arcuatus*) podwzgórza aktywowaniu ulegają neurony uwalniające w ośrodku łaknienia neuropeptyd Y (NPY) i peptyd pochodzący od agouti (AgRP, *agouti-related peptide*). Substancje te wzmagają łaknienie. Natomiast pod wpływem neuropeptydów anorektycznych, takich jak cholecystokinina (CCK), peptyd YY (PYY) i peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*), pobudzeniu ulegają w jądrze łukowatym neurony uwalniające w ośrodku sytości proopiomeelanokortynę (POMC) i hormon α -melanotropowy (α -MSH, *α -melanotropin stimulating hormone*) oraz układ CART (*cocaine and amphetamine regulated transcript*) – transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą, powodujący uczucie sytości i utratę apetytu.

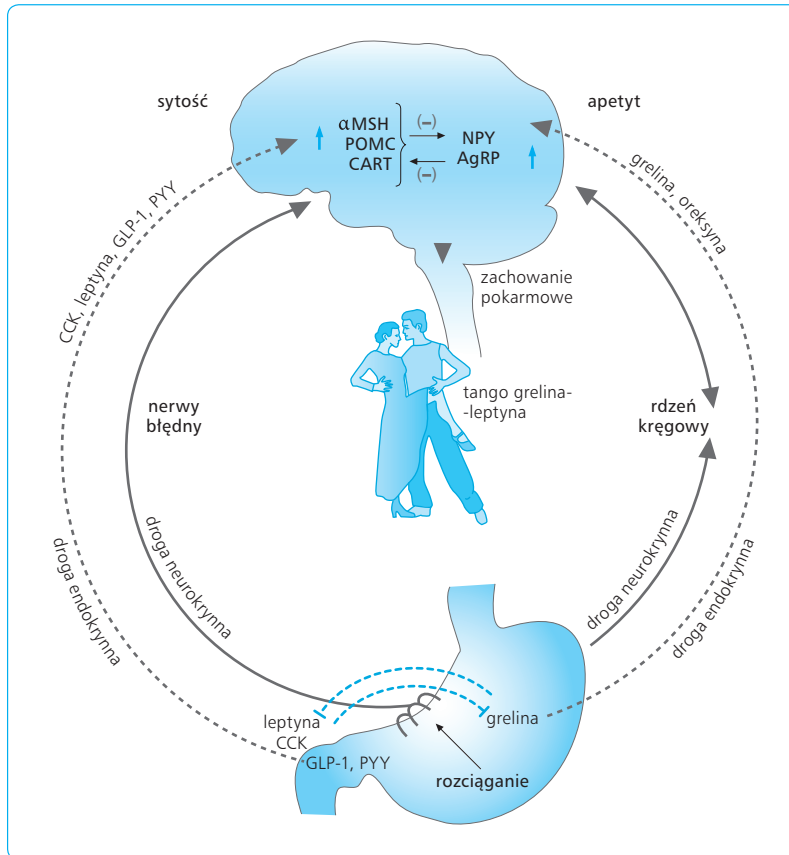
Na czynności ośrodków głodu i sytości wpływa wiele różnych krótkoterminowych sygnałów nerwowych i hormonalnych, związanych szczególnie z żołądkiem i jelitami, np. rozciąganie żołądka przez pokarm stymuluje mechanoreceptory, a obecność w jelicie produktów trawienia węglowodanów, białek lub tłuszczów pobudza chemoreceptory jelitowego układu nerwowego (ENS, *enteric nervous system*), z których sygnały są przekazywane do ośrodków w pniu mózgowym (NTS, *nucleus tractus solitarius*) i dalej do jądra łukowatego, a poprzez neurony POMC i α -MSH do wspomnianego ośrodka sytości. Hormonalne sygnały oreksygenne i anorektyczne uwalniane w jelitach i adipocytach (leptyna) działają na receptory we włóknach aferentnych, głównie nerwów błędnych, a po przejściu przez barierę krew-mózg na receptory położone centralnie w jądrze łukowatym. Tak więc wzrost apetytu jest wynikiem uwalniania hormonów oreksygennych (greliny i oreksyny), które działając bezpośrednio na ośrodki jądra łukowatego w podwzgórzu lub poprzez nerwy aferentne pobudzają neurony uwalniające NPY i AgRP. Natomiast obniżenie apetytu i sytość to wynik działania peptydów anorektycznych, pobudzających receptory w jądrze łukowatym, uwalniających POMC i α -MSH w ośrodku sytości i zarazem zmniejszających działanie greliny, oreksyn, NPY i AgRP w ośrodku głodu.



Ryc. 6.1 Centralne i obwodowe neurohormonalne mechanizmy kontroli przyjmowania pokarmu, z uwzględnieniem organizacji neuralnej ośrodków przyjmowania pokarmu w podwzgórzu (ośrodki sytości i głodu) oraz obwodowej sygnalizacji neurohormonalnej z przewodu pokarmowego. Sygnalizacja ta działa pobudzająco lub hamująco, zarówno bezpośrednio na ośrodki mózgowie (po przejściu neuromediatorów przez barierę krew-mózg, droga endokrynną), jak i pośrednio, poprzez nerwy aferentne osi mózgowo-jelitowej (droga neurokrynną). Bierze ona udział w regulacji krótkoterminowej (głównie z przewodu pokarmowego) oraz długoterminowej (z tkanki tłuszczowej) przyjmowania pokarmu. POMC – proopiomelanokortyna, MSH (*melanotropin stimulating hormone*) – hormon melanotropowy, CART (*cocaine & amphetamine regulated transcript*) – układ regulowany kokainą i amfetaminą, NPY – neuropeptyd Y, AgRP (*agouti-related peptide*) – peptyd pochodzący od agouti, CCK – cholecystokinina, PYY – peptyd YY, GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) – peptyd glukagonopodobny 1.

Poza krótkotrwałą istnieje także długotrwała regulacja przyjmowania pokarmu – poprzez leptynę, uwalnianą z adipocytów, i insulinę, uwalnianą z β -komórek wysp trzustkowych. Leptyna jest 167-aminokwasowym polipeptydem kodowanym przez gen *ob* w adipocytach i uwalnianym przez te komórki. Hamuje przyjmowanie pokarmu poprzez pobudzenie receptorów obwodowych i podwzgórzowych (*db-R*), stanowiąc długoterminowy sygnał sytości. Leptyna występuje także w błonie śluzowej żołądka, tj. w komórkach głównych, i uwalnia się pod wpływem spożywania pokarmu, a także pod działaniem CCK. Służy wtedy jako krótkoterminowy żołądkowy sygnał sytości, hamujący dalsze przyjmowanie pokarmu i działający antagonistycznie na uwalnianie i działanie greliny poprzez wpływ na obwodowe nerwy czuciowe i bezpośrednio na jądro łukowate oraz ośrodek łaknienia w podwzgórzu.

Wzajemne relacje leptyna-grelina oraz innych sygnałów sytości i głodu można obrazowo porównać do „tanga argentyńskiego”. Wiodącą rolę pełni w nim grelina, pobudzająca przyjmowanie pokarmu i hamująca uwalnianie leptyny. Leptyna z kolei hamuje przyjmowanie pokarmu, ale raczej stanowi długoterminowy czynnik kontroli masy ciała (ryc. 6.2). W tym „taniecu” krótkoterminowej regulacji przyjmowania pokarmu działanie pobudzające apetyt mają, poza greliną, także oreksyny A i B oraz wykryte ostatnio endokannabinoidy, czynne komponenty marihuany, antagonizujące działanie leptyny i pobudzające apetyt poprzez receptory CB_1 podwzgórza. Działanie hamujące apetyt ma, poza leptyną, wiele wspomnianych anorektycznych neurohormonów pochodzenia jelitowego oraz produkty działania mikrobów, np. cytokiny i lipopolisacharydy.



Ryc. 6.2 Współdziałanie czynników neurohormonalnych centralnych (w ośrodkach podwzgórzowych) i obwodowych (w przewodzie pokarmowym) w kontroli sytości i apetytu (głodu). „Tango argentyńskie” symbolizuje antagonistyczne współdziałanie czynników centralnych i obwodowych, szczególnie greliny i leptyny, w regulacji przyjmowania pokarmu oraz w kontroli sytości i apetytu na drodze endokrynej (linia przerywana) i na drodze neurokrynej (linia ciągła). CCK – cholecystokina, GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) – peptyd glukagonopodobny 1, PYY – peptyd YY, MSH (*melanotropin stimulating hormone*) – hormon melanotropowy, POMC – proopiomelanokortyna, CART (*cocaine & amphetamine regulated transcript*) – układ regulowany kokainą i amfetaminą, NPY – neuropeptyd Y, AgRP (*agouti-related peptide*) – peptyd pochodzący od agouti.

Zagadnienia kliniczne

Chorobowa otyłość stanowi jeden z wiodących problemów zdrowotnych w krajach zindustrializowanych, takich jak USA i kraje Europy Zachodniej, gdzie otyłość występuje u około 30%, a nadwaga u 50% populacji. W Polsce otyłość występuje u około 15% ludzi i ma tendencję wzrostową; obejmuje także dzieci. Wskaźnikiem tych zaburzeń metabolicznych jest tzw. wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), czyli stosunek masy ciała do kwadratu wzrostu. Otyli mają BMI powyżej 30 kg/m². Mechanizm otyłości wiąże się z nadmiernym łaknieniem, siedzącym trybem życia oraz zaburzeniami dokrewnymi i genetycznymi. Niedobór leptyny lub nieefektywność jej receptorów w połączeniu z nadprodukcją NPY, AGRP i POMC oraz α MSH w podwzgórzu stanowią neurofizjologiczne czynniki wzmagające przyjmowanie pokarmu i prowadzące do nadwagi i otyłości. Nadmiar tłuszczu, szczególnie trzewiowego („otyłość brzuszna”), będący wynikiem wzrostu wielkości adipocytów i masy tłuszczu w organizmie, usposabia do licznych zaburzeń, takich jak cukrzyca typu 2, choroby sercowo-naczyniowe, nadciśnienie tętnicze, choroby tłuszczaczkowe wątroby, żołądkowo-przełykowa choroba refluksowa i nowotwory. Leczenie otyłości to – poza ograniczeniem ilości jedzenia – dieta niskotłuszczowa, aktywny tryb życia, leki hamujące apetyt, np. *silbutramina*, lub hamujące działanie lipazy trzustkowej i wchłanianie tłuszczów z jelit, np. *Orlistat*. Ostatecznie przy ciężkiej chorobowej otyłości z BMI ponad 40 kg/m² zaleca się operacyjne zabiegi bariatryczne, polegające na zmniejszaniu wielkości żołądka przez założenie

nie na niego opaski, wycinanie większości trzonu żołądka, wyłączenie żołądka i jelita cienkiego lub żółciowo-trzustkowe wyłączenie z pasażu żołądkowo-jelitowego.

6.3

MOTORYKA PRZEWODU POKARMOWEGO I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Przewód pokarmowy, z wyjątkiem gardła, górnej części przełyku i zwieracza zewnętrznego odbytu (które są zbudowane z mięśni szkieletowych), zawiera dwie warstwy miocytów: podłużną i okrężną. Warstwa zewnętrzna (podłużna) ciągnie się od przełyku do odbytu, a warstwa wewnętrzna (okrężna), występująca także na całej długości przewodu pokarmowego, tworzy zgrubienia w postaci zwieraczy. Pomiędzy błoną mięśniową a błoną śluzową znajduje się jeszcze cienka blaszka mięśniowa warstwy śluzowej (*tunica muscularis mucosae*).

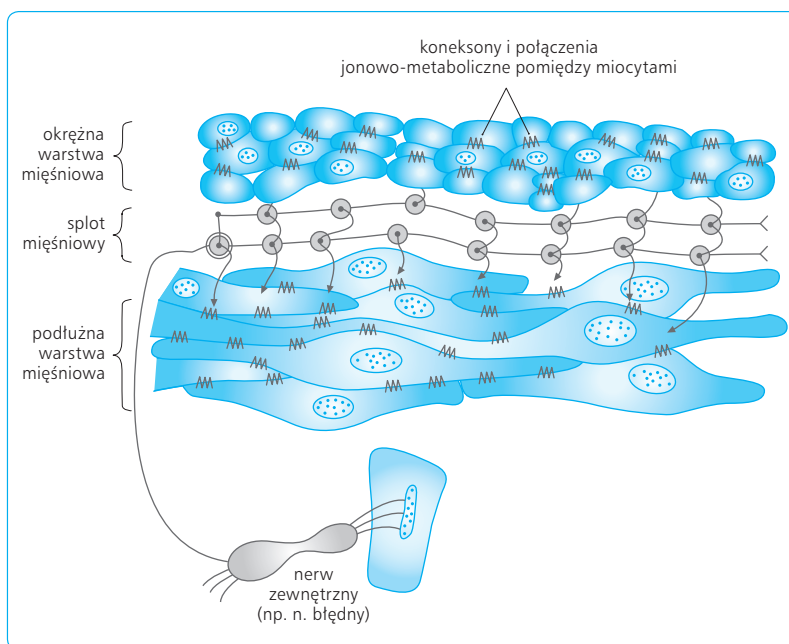
Miocyty przewodu pokarmowego mają charakter „trzewny”, a więc tworzą pęczki ciasno ułożonych komórek, układających się w spirale o rzadkich skrętań w warstwie zewnętrznej (podłużnej) i gęstych

w warstwie wewnętrznej (okrężnej). Przeciętna długość miocytów wynosi ok. 50–200 μm , a grubość 4–10 μm . Sąsiadujące miocyty pozostają ze sobą w ścisłym kontakcie za pośrednictwem niskooporowych płytkowatych złączy w postaci koneksionów i połączeń jonowo-metabolicznych (*gap junctions, nexuses*), przez które z łatwością może przepływać z jednej komórki do drugiej jonowy prąd elektryczny, zwany elektrotonicznym (ryc. 6.3). Błona mięśniowa warstwy podśluzowej też składa się z dwóch cienkich pokładów miocytów, z których zewnętrzny tworzy warstwę podłużną, a wewnętrzny – bardziej zbity warstwę okrężną, z miocytami wnikałymi do kosmków jelitowych. Miocyty przewodu są unerwione przez neurony splotów ENS, głównie splotu mięśniowego (*plexus myentericus*), a te z kolei przez zewnętrzne nerwy autonomiczne. Liczba neuronów w obrębie ENS wynosi ok. 100 milionów, czyli tyle, ile znajduje się w obrębie rdzenia kręgowego. Łączące CNS z ENS nerwy przywspółczulne (błędne i miedniczne), nerwy współczulne przed- i pozawojowe (ryc. 6.4A) oraz organizację i funkcje ENS przedstawia ryc. 6.4B.

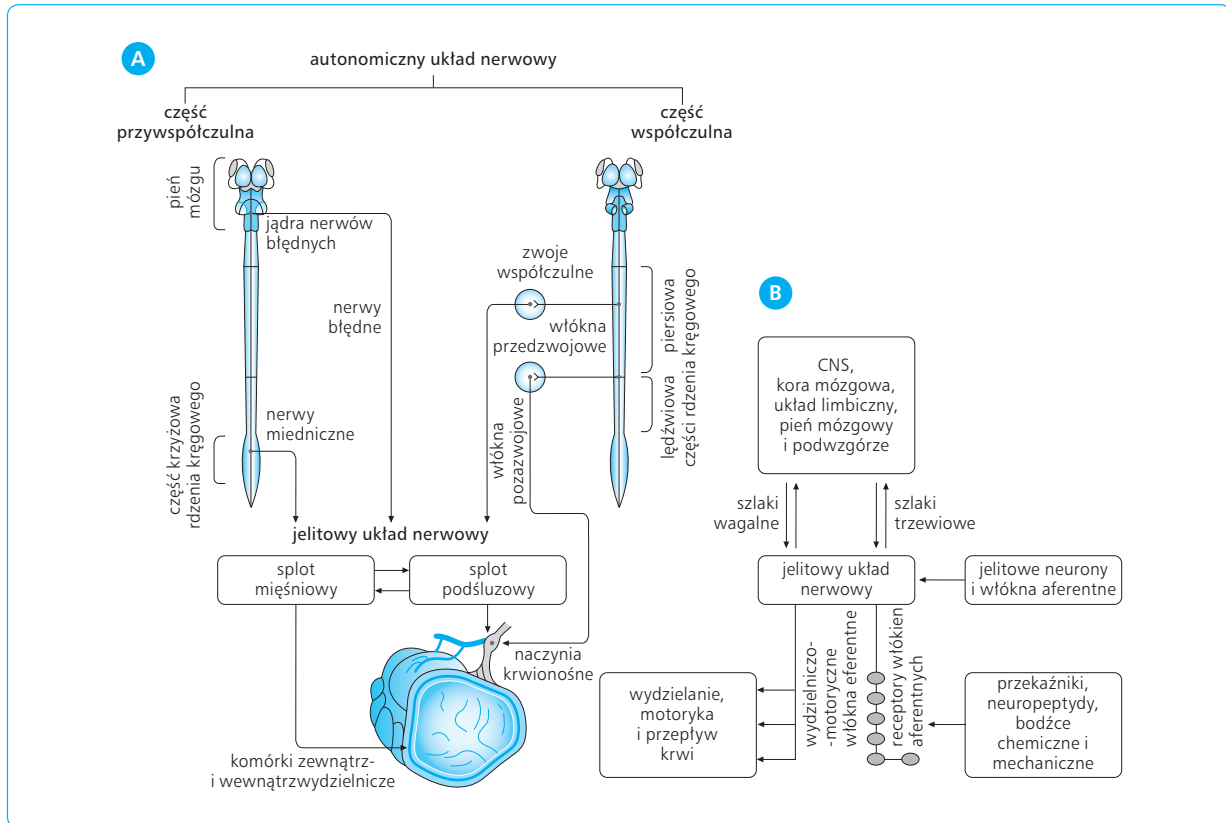
Skurcze i zmiany napięcia warstw mięśniowych przewodu pokarmowego podlegają regulacji przez czynniki miogenne, neurogenne (śródsienne sploty nerwowe i zewnętrzne nerwy autonomiczne), hormonalne i humoralne. Podstawowym mechanizmem kontrolującym skurcze mięśniowe są wahania potencjału błonowego, zwane rytmem podstawowym elektrycznym (BER, *basic electrical rhythm*). Są one wywołane zmianami w transporcie jonów Na^+ przez błonę komórkową miocytów z udziałem pompy $\text{Na}^+\text{-K}^+$, czyli ATP-azy aktywowanej przez Na^+ i K^+ tej błony. BER rozpoczyna się w podłużnej warstwie mięśniowej cyklicznymi wahaniami potencjału membranowego w kierunku depolaryzacji lub hiperpolaryzacji o wartości ok. 5–15 mV. Źródłem BER są śródmiąższowe komórki gwiaździ-

ste Cajala o niestałym potencjale membranowym, stanowiące „rozruszniki” czynności motorycznych żołądka i jelit. BER (fale wolne) wędruje pomiędzy miocytami warstwy podłużnej poprzez wspomniane koneksyony, indukując prądy w wewnętrznej warstwie okrężnej. Częstość BER w żołądku wynosi ~ 3 cykle/min, w dwunastnicy ~ 12 cykli/min, a w jelicie krętym ~ 7 cykli/min (ryc. 6.5). BER samo w sobie nie wywołuje jeszcze skurczów, ale wyznacza ich częstość, gdyż skurcze pojawiają się, gdy towarzysząca BER depolaryzacja osiągnie wartość progową i pojawią się potencjały czynnościowe (*spikes*). Siła skurczu jelit zależy od amplitudy i liczby tych potencjałów, będących wynikiem chwilowego wzrostu przewodności (g) błony miocytów dla jonów Ca^{2+} ($g_{\text{Ca}^{2+}}$) i, w mniejszym stopniu, dla jonów Na^+ (g_{Na^+}) oraz lawinowego wnikania tych jonów do wnętrza miocytów. Do czynników wywołujących potencjały czynnościowe należą: mechaniczne rozciąganie, neuroprzekazniki uwalniane z autonomicznych nerwów zewnętrznych (acetylocholina) i z zakończeń śródściennych neuronów jelitowych (acetylocholina, substancja P, CGRP – *calcitonin gene-related peptide*, peptyd pochodzący od genu kalcytoninowego i inne enterohormony, zwłaszcza gastryna, CCK, grelina i motylina) oraz różne lokalne czynniki humoralne (serotonina, histamina i in.). Hamująco wpływa tu pobudzenie nerwów współczulnych, gdyż uwalniana z ich zakończeń noradrenalina zwiększa potencjał błonowy (hiperpolaryzacja), zmniejszając zarazem częstość potencjałów czynnościowych i napięcie skurczowe, działając poprzez β -receptory adrenergiczne, prowadzące odpowiednio do zwiększonego wypływu jonów Ca^{2+} z miocytów na zewnątrz i do ich śródkomórkowego magazynowania w siateczce sarkoplazmatycznej.

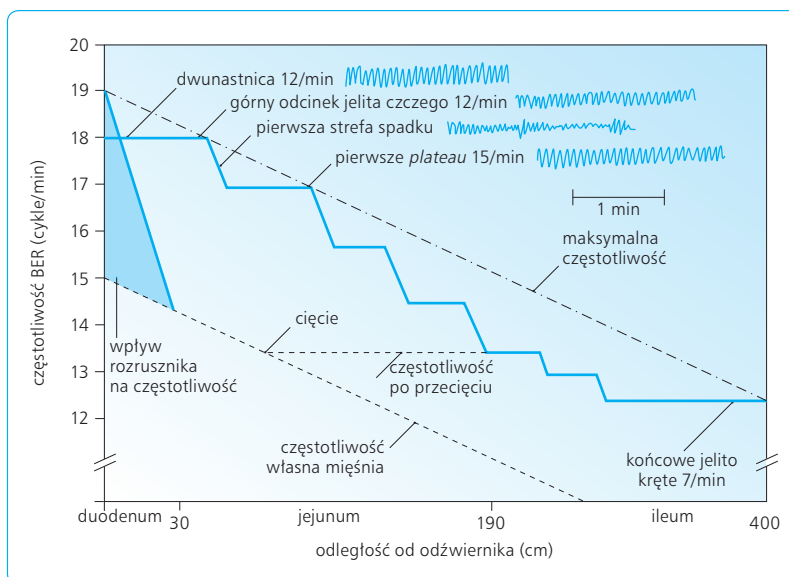
Potencjały czynnościowe mają postać pojedynczych lub mnogich szybkozmiennych wahań potencjału błonowego, z otwieraniem kanałów dla jonów Ca^{2+} i prze-



Ryc. 6.3 Mięśnie gładkie jelit tworzą pokłady warstwy okrężnej i podłużnej, złożonej z komórek połączonych przez koneksyony i połączenia jonowo-metaboliczne oraz unerwionych przez neurony splotu mięśniowego jelita i zewnętrzne nerwy autonomiczne.



Ryc. 6.4 A. Schemat unerwienia autonomicznego przewodu pokarmowego przez nerwy eferentne części przywspółczulnej i współczulnej układu autonomicznego i neurony jelitowego układu nerwowego (ENS), obejmującego śródcienne sploty nerwowe (mięśniowy i podśluzowy), zaopatrującego bezpośrednio efekторы (mięśnie gładkie, naczynia i komórki gruczołowe wydzielania zewnętrznego i wewnętrznego). B. Schemat osi mózgowo-jelitowej, kontrolującej funkcje trawienne (wydzielanie, motorykę i krążenie trzewiowe) i złożonej z nerwów aferentnych (czuciowych) i eferentnych (ruchowo-wydzielniczo-naczyniowych). Zilustrowano jelitowy układ nerwowy oraz jego połączenia przez nerwy zewnętrzne z układem przywspółczulnym i współczulnym ośrodkowego układu nerwowego oraz z receptorami czuciowymi i efektorami wydzielniczo-ruchowymi na obwodzie tj. w przewodzie pokarmowym.

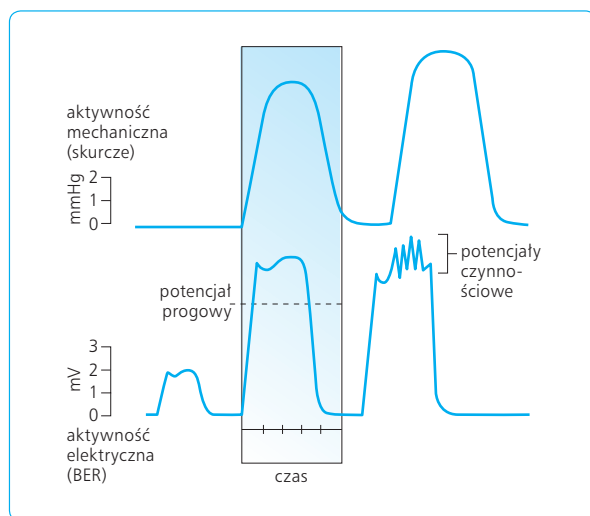


Ryc. 6.5 Spadek częstości fal (wolnych) BER wzdłuż jelita na odcinku pomiędzy dwunastnicą (o najwyższej częstości) a jelitem krętym (o najniższej częstości) (zmodyfikowane wg Diamanta i Bartoffa).

plywem prądu jonowego Ca^{2+} do komórek objętych tymi potencjałami oraz z indukowaniem przepływu prądu elektrotonicznego pomiędzy już zdepolaryzowanymi (przez potencjały czynnościowe) miocytami a sąsiednimi, będącymi jeszcze w spoczynku (spolaryzowanymi). Potencjały czynnościowe miocytów zewnętrznej warstwy podłużnej indukują prądy elektrotoniczne w wewnętrznej warstwie okrężnej, przy czym amplituda tych potencjałów zwiększa się w miarę wzrostu liczby objętych nimi miocytów warstwy zewnętrznej. Następnym potencjałów czynnościowych są skurcze miocytów (ryc. 6.6).

W strefie rozrusznikowej mięśni gładkich znajdują się, na ich powierzchni, komórki Cajala, połączone wypustkami z miocytami i wykazujące powolną depolaryzację spoczynkową, podobną do tej w komórkach układu przewodzącego serca. Z chwilą osiągnięcia potencjału progowego pojawiają się w nich potencjały czynnościowe, przekazywane dalej poprzez wypustki do miocytów warstwy podłużnej. Komórki Cajala są obecne nie tylko na powierzchni, lecz także w obrębie warstwy mięśniowej i podlegają wpływowi neuronów i ich mediatorów o charakterze pobudzającym i hamującym. Obecność tej powolnej depolaryzacji w komórkach Cajala wskazuje na ich automatyzm, czyli zdolność do samopobudzania się i przekazywania tego pobudzenia innym komórkom mięśniowym. Aktywnością komórek rozrusznikowych warunkowana jest częstość BER.

Mięśnie gładkie żołądka i jelit wykazują dwa rodzaje skurczów: toniczne i rytmiczne (fazowe). Pierwsze



Ryc. 6.6 Aktywność elektryczna (BER i potencjały czynnościowe) oraz aktywność mechaniczna (skurcze) żołądka i jelit, powstające pod wpływem potencjałów czynnościowych, które powstają w okresie depolaryzacji miocytów. Brak skurczów w odpowiedzi na samo BER (bez nałożonych potencjałów czynnościowych). BER (*basic electric rhythm*) – podstawowy rytm elektryczny.

dotyczą głównie zwieraczy i polegają na długotrwałe utrzymującym się wzroście napięcia i skurczu, podczas którego zużywane są niewielkie ilości energii (adenozynotrifosforanu – ATP) i tlenu. W zwieraczach utrzymuje się stale strefa podwyższonego ciśnienia, stawiająca opór przesuwanej się treści pokarmowej. Zwieracze rozluźniają się odruchowo w chwili przechodzenia przez nie treści pokarmowej. Drugie, tj. skurcze rytmiczne, występują w obwodowej części żołądka (głównie w części odźwiernikowej) oraz w jelicie cienkim i grubym, mając charakter albo segmentowy, albo perystaltyczny. Te pierwsze polegają na naprzemiennych, krótkotrwałych skurczach w różnych odcinkach jelita i odgrywają rolę w mieszaniu pokarmu z sokami trawiennymi oraz w przesuwanie go do dalszych odcinków jelit. Skurcze perystaltyczne zwane są inaczej robaczkowymi.

Jak wspomniano, skurcze komórek mięśni gładkich są inicjowane przez nagły wzrost stężenia wolnych jonów Ca^{2+} w cytoplazmie miocytów. Jony te wnikają do miocytów z zewnątrz poprzez bramkowane potencjałem elektrycznym kanały wapniowe w błonie tych miocytów, a także są uwalniane w niewielkiej ilości w sarkoplazmie z ich siateczki sarkoplazmatycznej. W sarkoplazmie jony Ca^{2+} łączą się z kalmoduliną w kompleks kalmodulina- Ca^{2+} , który z kolei aktywuje kalmodulinozależną kinazę lekkich łańcuchów miozynowych, uwalniając z ATP wysokoenergetyczne fosforany i fosforylując filamenty miozyny (jeden z komponentów meromiozyny ciężkiej). Tak fosforylowane filamenty miozynowe reagują z aktynowymi, przesuując się względem nich ruchem ślizgowym i wywołując ostatecznie skrócenie (skurcz) miocyta. Gdy obniży się stężenie jonów Ca^{2+} w miocytach z powodu zamykania się kanałów wapniowych i usuwania nadmiaru jonów Ca^{2+} z sarkoplazmy na zewnątrz (z udziałem pompy wapniowej), miozyna podlega defosforylacji przez specjalną miozynową fosfatazę lekkich łańcuchów miozyny. Po defosforylacji lekkich łańcuchów miozyny znika też interakcja pomiędzy filamentami miozyny i aktyny i następuje rozkurcz mięśnia.

6.4

ŻUCIE

Żucie jest procesem polegającym na mechanicznym rozdrabnianiu pokarmu w jamie ustnej, mieszaniu go ze śliną i formowaniu kęsa (bolusa) pokarmowego, który następnie zostaje połknięty w wyniku skurczów żwaczy. Skurcze te powodują naprzemiennie otwieranie i zamykanie szczęk, połączone z ruchami języka i niewielkimi ruchami żuchwy kolejno do przodu, do tyłu i do boku.

W cyklu żucia można wyróżnić następujące fazy: (1) fazę przygotowawczą, (2) fazę zetknięcia szczęk

z kęsem pokarmowym, (3) fazę miażdżenia pokarmu, (4) fazę zetknięcia zębów obu szczęk, (5) fazę rozcięcia pokarmu między zębami i (6) fazę końcowego centralnego zamknięcia szczęk. Na przykład cykl żucia jabłka trwa 0,60 s, a siła docisku szczęk między zębami trzonowymi może osiągać 150 kg (zazwyczaj wynosi ona 50–80 kg, a między zębami siekaczy – 15–40 kg). Gdyby język lub policzki dostały się pomiędzy zęby, uległyby uszkodzeniu; ich wzajemne położenie jest jednak kontrolowane odruchowo, co zapobiega samouszkodzeniu tych narządów przez aparat żucia. Żucie jest regulowane odruchowo, a ośrodek tego odruchu znajduje się w tworze siatkowatym pnia mózgu. Receptory odruchu żucia znajdują się w błonie śluzowej jamy ustnej i w mięśniach (proprioceptory). Ich podrażnienie wywołuje salwę potencjałów czynnościowych w aferentnych nerwach czaszkowych V, IX i X, stanowiących drogę dośrodkową odruchu żucia; drogę odśrodkową stanowią eferentne włókna ruchowe nerwów V, VII, IX i XII. Efektorami są mięśnie żwaczowe, odpowiedzialne za zamykanie i dociskanie szczęk oraz otwieranie jamy ustnej.

Żucie ma duże znaczenie dla procesów trawienia, gdyż rozdrobnienie pokarmu w jamie ustnej ułatwia jego rozpad enzymatyczny, a ponadto umożliwia pobudzenie receptorów smakowych, prowadząc do powstania wrażeń smakowych oraz odruchowego pobudzenia wydzielania soków trawiennych, jak ślina, sok żołądkowy i trzustkowy.

6.5

POŁYKANIE

W połykaniu biorą udział jama ustna, gardło i przełyk. Wyróżnia się w nim trzy fazy: (1) ustną, (2) gardłową i (3) przełykową. Pierwsza ma charakter dowolny, a dwie pozostałe – odruchowy.

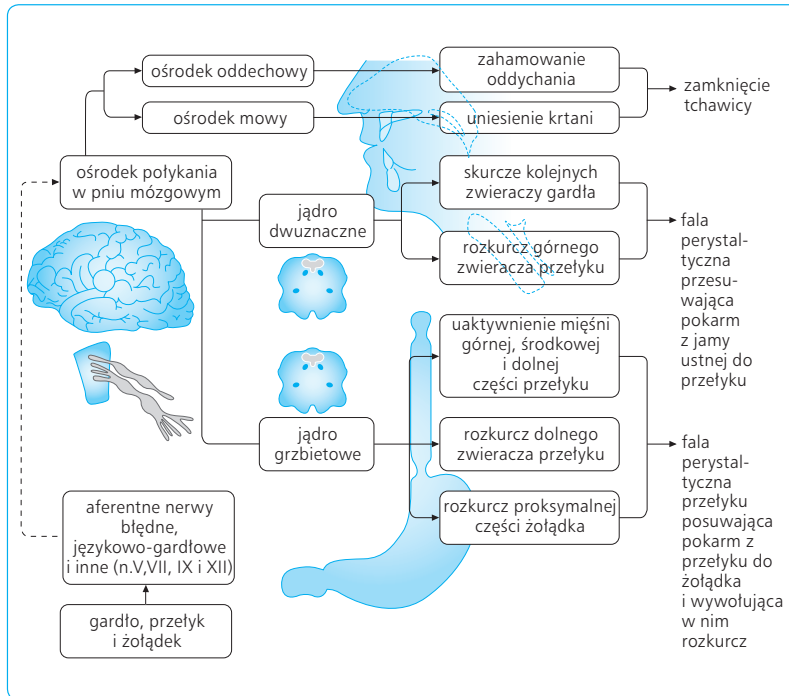
W fazie ustnej pokarm, odpowiednio rozdrobniony i zmieszany ze śliną, zostaje uformowany na języku w postaci jajowatej masy (*bolusa*), która dzięki ruchom języka i policzków zostaje przesunięta ku tyłowi i wciśnięta przez unoszącą się podstawę języka do cieśni gardła, skąd przechodzi dalej do ustnej części gardła. W tym czasie szczęki są zamknięte, podniebienie miękkie uniesione, a podstawa języka włacza kolejne porcje bolusa z jamy ustnej do gardła. W momencie przechodzenia pokarmu przez gardło zostają podrażnione chemo- i mechanoreceptory w jego błonie śluzowej, co prowadzi do: (1) odruchowego skurczu, napięcia i uniesienia podniebienia miękkiego, zamykającego drogę do jamy nosowej; (2) zbliżenia do siebie łuków podniebiennych i oddzielenia gardła od jamy ustnej; (3) uniesienia krtani, przykrycia jej przez nagłośnie, za-

mykając szparę głosową i (4) chwilowego wstrzymania oddychania. W ten sposób przesunięcie bolusa pokarmowego z jamy ustnej do gardła odruchowo zamyka drogi odchodzące od gardła, tj. drogę powrotną do jamy ustnej, do jamy nosowej i do dróg oddechowych. Faza ustna połykania trwa ~ 0,3 s, jest aktem dowolnym i pozostaje pod kontrolą okolic ruchowych kory mózgowej.

W fazie gardłowej, trwającej ~1,5 s, połknięty bolus przesuwa się przez gardło dzięki skurczom zwieraczy gardła górnych, środkowych i dolnych. Równocześnie rozluźnia się zwieracz górny przełyku (UES, *upper esophageal sphincter*), oddzielający światło gardła od przełyku. Zwieracz ten utworzony jest ze szkieletowych mięśni pierścienno-gardłowych, wykazujących toniczny skurcz i wywołujących strefę podwyższonego ciśnienia, wynoszącego ~ 40 cm H₂O. W fazie gardłowej kolejne skurcze zwieraczy gardła połączone są ze wzrostem ciśnienia do ~ 100 cm H₂O i wędrują ku dołowi na kształt fali perystaltycznej z szybkością 5–10 cm/s. Fala ta przesuwa bolus pokarmowy przez gardło; zaraz po przejściu pokarmu do przełyku zamyka się zwieracz gardłowo-przełykowy. Pokarmy stałe przesuują się przez gardło wolniej, natomiast płyny zostają jakby wstrzyknięte przez silnie kurczące się zwieracze gardła wprost do dolnej części przełyku.

Po zakończeniu fazy gardłowej krtani przesuwa się ku dołowi, rozszerza się szpara głośni i otwierają się drogi oddechowe (wraz z przywróceniem wstrzymanego chwilowo oddychania) do jamy nosowej na skutek obniżenia i zwiotczenia podniebienia miękkiego i do jamy ustnej w wyniku oddalenia się łuków podniebiennych. W fazie przełykowej bolus pokarmowy przesuwa się przez część środkową, czyli trzon przełyku, dzięki fali perystaltycznej; fala ta stanowi kontynuację podobnej fali w gardle i ma również charakter odruchu wywołanego podrażnieniem receptorów w błonie śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku. Impulsy aferentne z tych receptorów zdążają przez nerwy V, IX i X do ośrodka połykania, umiejscowionego w tworze siatkowatym pnia mózgu, a stąd poprzez nerwy eferentne V, VII, IX, X i XII do mięśni gardła i przełyku. Ośrodek połykania może być pobudzany lub hamowany przez wyższe ośrodki nerwowe, co sprawia czasem wrażenie, że połykanie jest aktem dowolnym (ryc. 6.7).

W stanie spoczynku trzon przełyku jest rozluźniony, a ciśnienie w jego świetle jest ujemne i wynosi ok. –10 cm H₂O (poniżej atmosferycznego), wykazując niewielkie wahania oddechowe, tj. dalszy spadek w czasie wdechu i wzrost w czasie wydechu. Dolna część przełyku obejmuje zwieracz wpustu, zwany dolnym zwieraczem przełyku (LES, *lower esophageal sphincter*), który znajduje się w stanie tonicznego skurczu. Ciśnienie w LES na odcinku 4–6 cm wynosi 10–20 cm H₂O powyżej atmosferycznego. Poza LES tylko w podprzeponowej części przełyku ciśnienie jest wyższe od atmosferycznego (ciśnienie dodatnie) i wykazuje wahania oddechowe, tj. niewielki wzrost w czasie wdechu, a spadek przy wydechu. Punkt odwrócenia ciśnień w przełyku



Ryc. 6.7 Połykanie pokarmu oraz jego przesuwanie przez gardło i przełyk wymagają skoordynowanej funkcji nerwów obwodowych (tak aferentnych, jak i eferentnych) zaopatrujących mięśniówkę gardła i przełyku oraz ośrodka połykania w pniu mózgu. W czasie połykania występuje zamknięcie wejścia do dróg oddechowych oraz zahamowanie ośrodka oddechowego w pniu mózgowym i ośrodków mowy w korze mózgowej.

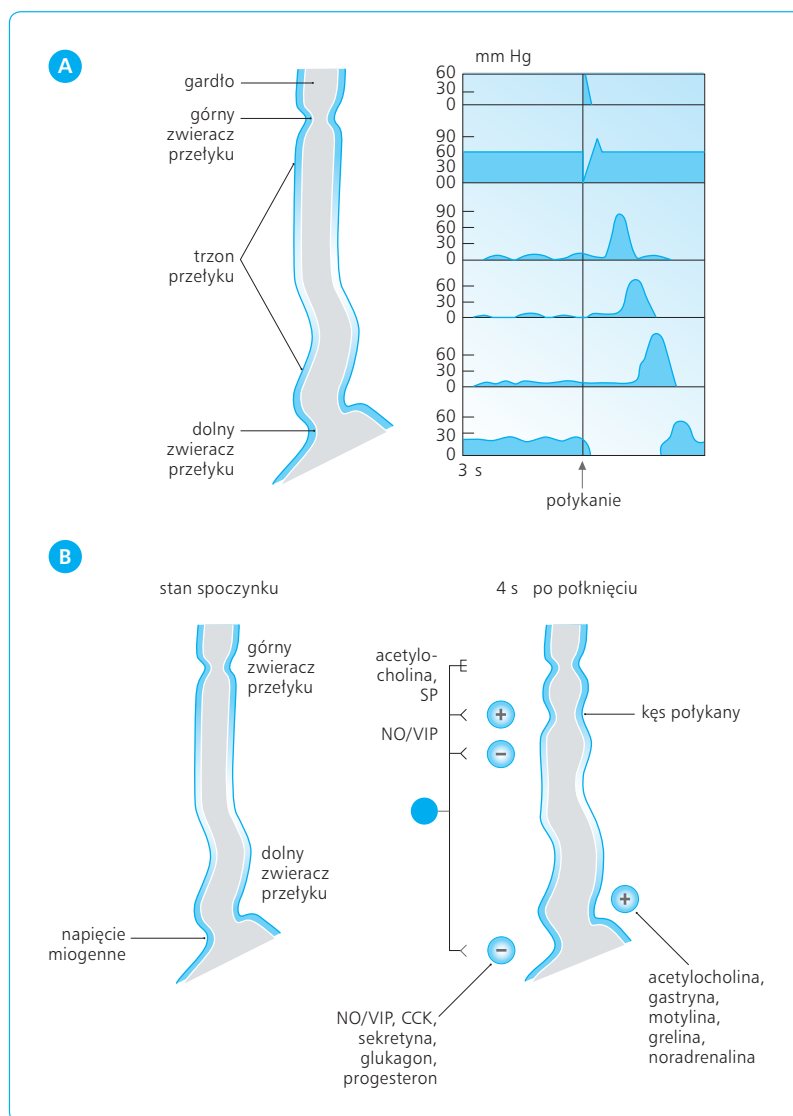
znajduje się dokładnie na wysokości rozwór przelykowego przepony, a wyznaczenie tych ciśnień pozwala na określenie miejsca przechodzenia przełyku przez ten rozwór przeponowy.

Akt połykania jest wywołany pobudzeniem ośrodka połykania w pniu mózgowym. Składa się z kolejnych skurczów mięśni gardła i przełyku, wywołuje zmiany ciśnienia w przełyku i w jego zwieraczach. Rozpoczyna się chwilowym spadkiem ciśnienia w UES, co pozwala na przejście fali perystaltycznej wraz z bolusem z gardła do przełyku. Zaraz potem ciśnienie w tym zwieraczu chwilowo wzrasta ponad wartość wyjściową, a następnie wraca do wartości spoczynkowej. Wtedy z kolei rozpoczyna się fala perystaltyczna przełyku, wędrując wzdłuż jego trzonu i wywołując w nim charakterystyczne zmiany ciśnienia (tzw. zespół połykania). Siła skurczu jest w górnej części przełyku niewielka, ale stopniowo, w miarę przesuwania się w dół przełyku, podnosi się do ~ 120 cm H₂O podczas połykania pokarmu stałego i ~ 50 cm H₂O np. przy połykaniu samej śliny (ryc. 6.8A). Ten wzrost ciśnienia jest wynikiem okrężnego skurczu przełyku, popychającego przed sobą połknięty bolus pokarmowy lub tylko ślinę z szybkością 2–4 cm/s; bolus dociera do obwodowego odcinka przełyku już po upływie 5–10 s. W pozycji pionowej połknięty bolus dociera zwykle do żołądka, zanim jeszcze zawędruje do niego fala perystaltyczna. Przy powtarzających się szybko po sobie ruchach połykowych (tzw. picie duszkiem) przełyk utrzymuje się stale w stanie rozkurczu, a zespół perystaltyczny udaje się zarejestrować tylko przy pierwszym i ostatnim połknięciu.

Wyróżnia się perystaltykę pierwotną przełyku, będącą kontynuacją perystaltyki gardła, i perystaltykę wtór-

ną, która może rozpoczynać się na dowolnej wysokości przełyku i nie jest poprzedzona skurczami w gardle. Perystaltyka wtórna to następstwo podrażnienia miejscowego przełyku przez resztki pokarmowe pozostałe w nim po przejściu perystaltyki pierwotnej. Gdy fala perystaltyczna zbliża się do dolnego odcinka przełyku, LES odruchowo rozkurcza się i ciśnienie w nim się obniża. Spadek ciśnienia w LES utrzymuje się przez okres 5–10 s, aby zaraz po przejściu przez niego pokarmu wzrosnąć do 20–30 cm H₂O, a po dalszych 5–10 s wrócić do wyjściowej wartości spoczynkowej. Zapobiega to zarzucaniu (refluksowi) treści żołądkowej do przełyku i uszkodzeniu peptycznemu jego błony śluzowej.

Szybkość przechodzenia bolusa przez przełyk zależy od właściwości fizycznych pokarmu, działania siły ciężkości i aktywności skurczowej mięśni przełyku. W pozycji pionowej najszybciej przez przełyk przemieszczają się płyny, które zostają jakby wstrzyknięte przez kurczące się mięśnie gardła wprost do dolnej części przełyku, dokąd docierają z jamy ustnej zaledwie w ciągu 1 s, zatem jeszcze przed falą perystaltyczną. Jest to wynikiem działania siły ciężkości; w pozycji pionowej z głową skierowaną w dół, a także w stanie nieważkości (loty kosmiczne) połknięty płyn również przesuwa się przez przełyk, lecz wyłącznie pod działaniem fali perystaltycznej. Pokarm półpłynny lub stały przesuwa się przez przełyk znacznie wolniej niż płynny, a fala perystaltyczna stanowi tu niezbędną siłę napędową, przy czym działanie siły ciężkości tylko pomaga w przesuwaniu pokarmu przez przełyk. Bolus pokarmowy dociera do żołądka z falą perystaltyczną w czasie ~ 5 s.



Ryc. 6.8 A. Połykanie rozpoczyna się od ruchów perystaltycznych gardła, którym towarzyszą zmiany ciśnień w gardle i przełyku (profil tych ciśnień zaznaczono po prawej stronie przełyku). Fala przechodzi w obręb przełyku wraz z rozkurczem początkowo górnego, a następnie dolnego zwieracza przełyku. B. Neuroprzekaźniki neuronów splotu warstwy mięśniowej odpowiedzialne za skurcz okrężny (acetylocholina, SP – substancja P) i rozkurcz przełyku (NO – tlenek azotu i VIP – wazoaktywny peptyd jelitowy) w czasie przesuwania się przez przełyk fali perystaltycznej połykania. Hormony pobudzające (+) oraz hamujące (-) skurcz dolnego zwieracza przełyku i kontrolujące jego „uszczelnienie”, a zarazem zapobiegające (+) rozkurcowi zwieracza i refluksowi żołądkowo-przełykowemu oraz ułatwiające (-) wystąpienie tych zjawisk. CCK – cholecystokinina.

Zagadnienia kliniczne

Najczęstszym objawem dysfunkcji ruchowej przełyku jest zgaga, spowodowana zarzucaniem (refluksem) treści żołądkowej (często zmieszanej z żółcią i sokiem trzustkowym, przedostających się do żołądka z dwunastnicy). Treść żołądkowa może być przesuwana okresowo do przełyku przez nieszczelny LES. Zarzucana kwaśna treść żołądka może podrażniać błonę śluzową przełyku oraz wywoływać w niej zmiany zapalne (esophagitis) i objawy w postaci zgagi lub bólu w śródpiersiu. Jeśli objawy te nasilają się w pozycji leżącej, należy podejrzewać żołądkowo-przełykową chorobę refluksową (GERD, gastro-esophageal reflux disease) lub przełyk Barretta; oba stany wymagają leczenia ze względu na uciążliwe dolegliwości i możliwość rakowacenia (rak Barretta). Refluks i zgaga mogą okresowo występować także u ludzi zdrowych przy wzroście ciśnienia śródbrzusznego, np. po spożyciu zbyt obfitego posiłku, u ludzi otyłych, w czasie ciąży oraz w stanach zaburzeń unerwienia przełyku.

6.6

REGULACJA PERYSTALTYKI PRZEŁYKU

Kontrola skurczów przełyku obejmuje mechanizmy centralne i obwodowe. Skurcze górnej 1/3 części przełyku (mięśnie poprzecznie prążkowane) podlegają kontroli opuszkowego ośrodku połykania poprzez ruchowe nerwy somatyczne, wywodzące się z jądra dwuznacznego i zaopatrujące mięśnie tej części jako α -motoneurony. Aktywność skurczowa 1/3 środkowej i 1/3 obwodowej części przełyku podlega kontroli układu autonomicznego, głównie nerwów błędnych, tworzących synapsy z neuronami splotu mięśniowego (*plexus myentericus*). Dzięki nerwom czuciowym bodźce mechaniczne (rozciąganie) oraz chemiczne (drażnienie błony śluzowej) działające na przełyk zostają przekazane z receptorów błony śluzowej do splotu mięśniowego.

wego przełyku i dalej do CNS włóknami aferentnymi nerwów błędnych. Bodźce te wpływają na ośrodek połykania, inicjując w przełyku perystaltykę wtórną albo są przekazywane lokalnie do interneuronów spłotu mięśniowego, a z niego do neuronów motorycznych, wywołując zmiany aktywności skurczowej poprzez lokalne odruchy śródścienne. Przekaznikami neuronów śródściennych wywołującymi skurcz okrężny przełyku są acetylocholina i substancja P (SP), a wywołującymi rozkurcz – tlenek azotu (NO), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*), adenylozotrifosforan (ATP) i polipeptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylnową (PACAP, *pituitary adenylate cyclase activating polypeptide*) (ryc. 6.8B).

6.7

MECHANIZMY ZAMYKAJĄCE ZWIERACZ WPUSTU

Podczas spokojnego oddychania różnica ciśnień między przełykiem (ciśnienie ujemne) a żołądkiem (ciśnienie dodatnie) wynosi 20–25 cm H₂O przy wdechu i nieco mniej podczas wydechu. Podczas głębokiego wdechu różnice te mogą się znacznie zwiększać, nawet do 80–100 cm H₂O. Przy tak dużej różnicy ciśnień łatwo dochodziłoby do zarzucania treści żołądkowej do przełyku, gdyby nie fizjologiczne mechanizmy zamykające wpust. Zalicza się do nich: (1) toniczny skurcz LES; (2) skurcz zwieracza zewnętrznego przełyku, utworzonego przez połączone ze sobą części żebrów i odnogów przepony oraz przez wiązadło przeponowo-przełykowe; (3) mechanizm „zastawkowy” w postaci ostrego kąta pomiędzy przełykiem a wpustową częścią żołądka (kąta Hisa); (4) bierny ucisk spowodowany dodatnim ciśnieniem śródbrzusznym na podprzeponowy odcinek przełyku. Najważniejszym spośród tych mechanizmów jest toniczny skurcz LES. Stanowi on barierę fizjologiczną pomiędzy przełykiem a żołądkiem i ustępuje tylko chwilowo w czasie przemieszczania się masy pokniętego pokarmu z przełyku do żołądka. Napięcie zwieracza jest wewnątrzpochodne, czyli stanowi właściwość samoistną samego mięśnia zwieracza. Do czynników modyfikujących to napięcie należą nerwy autonomiczne oraz uwalniane neuroprzekazniki i enterohormony. Nerwy błędne działają albo pobudzająco na skurcz LES (uwalniając na swych zakończeniach acetylocholinę), albo hamująco (np. w czasie rozkurczu LES podczas połykania, na skutek uwalniania z neuronów pozazwojowych VIP, SP, NO i ATP). Nerwy współczulne, zapopatrujące zwieracz, wzmagają jego skurcze za pośrednictwem noradrenaliny, która działa na odpowiednie receptory α -adrenergiczne obecne w śródściennych neuronach cholinergicznym. Prostaglandyny (PG) se-

rii E (PGE) obniżają napięcie zwieracza. Napięcie to podlega również wpływom wielu różnych enterohormonów, z których jedne wzmagają skurcze (np. gastryna, motylina, grelina i polipeptyd trzustkowy – PP, *pancreatic polypeptide*), a inne hamują (np. sekretyna, CCK, glukagon). Działaniem hormonów można tłumaczyć np. wzrost napięcia zwieracza obserwowany po pokarmie białkowym (gastryna) i jego rozkurcz po pokarmie tłuszczowym (sekretyna, CCK) lub węglowodanowym (glukagon). Działanie hamujące wywiera też progesteron, który odpowiada za rozluźnienie zwieracza i refluks żołądkowo-przełykowy, często występujący u kobiet ciężarnych (ryc. 6.8B).

Zagadnienia kliniczne

Przełyk i jego dolny zwieracz mogą wykazywać różne zaburzenia motoryczne, utrudniające połykanie i połączone ze zgagą. Rozlany skurcz przełyku jest zaburzeniem motorycznym wynikającym z nieskoordynowanego obkurczania się tego narządu na całej długości (przełyk „korkociągawaty”). Nadmierny skurcz dolnego zwieracza, czyli achalazja (achalosis), wynika z zaburzeń w unerwieniu LES i utrudnia przechodzenie pokarmu przez LES. Przepuklina wślizgowa rozwoju przełykowego przepony może prowadzić do przesunięcia LES w stronę klatki piersiowej i do zapalenia przełyku z powodu zarzucania żołądkowo-przełykowego kwaśnego soku żołądkowego, niekiedy zmieszanego z żółcią i sokiem trzustkowym. Zarzucanie oraz zmiany zapalne i motoryczne przełyku są przyczyną rozwoju GERD.

6.8

MOTORYKA ŻOŁĄDKA

Żołądek jest narządem zmieniającym kształt, wielkość i położenie zależnie od swego napięcia skurczowego, wypełnienia i postawy ciała. Gdy wzrasta jego napięcie skurczowe, żołądek może przybierać kształt rogu, a gdy jego napięcie maleje, może układać się poziomo albo tworzyć rodzaj haka o ułożeniu pionowym, sięgając do spojenia łonowego. W zależności więc od napięcia skurczowego (*tonus*) mięśniówki żołądek przyjmuje różne kształty, o typie hiper-, orto-, hipo- lub atonicznym. Proksymalna część żołądka, przylegająca do wpustu, stanowi część wpustową, największa część (środkowa) to trzon, najwyższa – dno, a część dystalna to część odźwiernikowa.

Błona mięśniowa żołądka utworzona jest z trzech warstw (miocytów): zewnętrznej – podłużnej, środkowej – okrężnej i wewnętrznej – skośnej. Miocyty warstwy podłużnej, stanowiącej przedłużenie podobnej

warstwy przełyku, tworzą większe zgrupowania wzdłuż obu krzywizn żołądka. Brak ich natomiast w ścianie przedniej i tylnej. Warstwa okrężna jest słabo zaznaczona w dnie, a pogrubiała w części obwodowej żołądka. Tworzy dwa pierścieniowate zgrubienia, z których obwodowe stanowi zwieracz odźwiernika (*pyloric sphincter*), oddzielony od mięśniówki dwunastnicy przegrodą łącznotkankową. W ścianie żołądka znajduje się także cienka błona mięśniowa warstwy śluzowej, z której poszczególne komórki mięśniowe wnikają pomiędzy gruczoły żołądkowe.

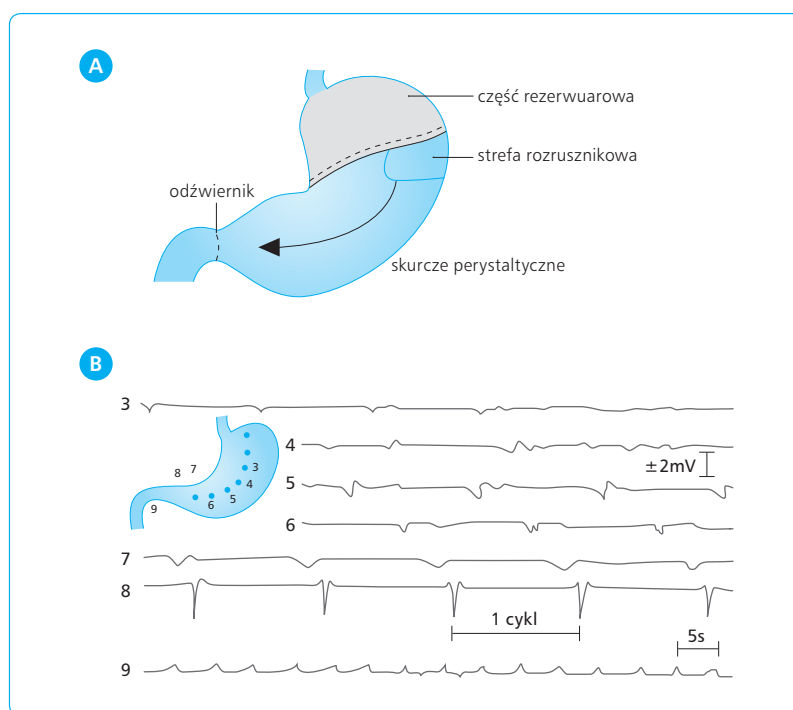
Żołądek jest unerwiony przez włókna przywspółczulne, tj. nerwy błędne i nerwy współczulne, pochodzące z piersiowych nerwów rdzeniowych (Th₆–Th₁₀). Włókna przedzwojowe nerwów błędnych tworzą synapsy z neuronami spłotu mięśniowego i spłotu podśluzowego, tworzącymi w żołądku ENS. Neurony pozazwojowe mają charakter cholinergiczny, peptydergiczny (purynergiczny) lub nitroergiczny, a więc uwalniają na zakończeniach odpowiednio: acetylocholinę, neuropeptydy (VIP, PACAP, SP, somatostatynę, peptyd uwalniający gastrynę GRP, *gastrin releasing peptide*) oraz ATP i NO. Zaopatrują one bezpośrednio mięśnie gładkie, biorąc udział w długich pozażołądkowych i śródściennych odruchach żołądkowo-żołądkowych. Pozazwojowe włókna współczulne rozpoczynają się w neuronach spłotu trzewnego, mają charakter adrenergiczny i docierają do żołądka z naczyniami tętniczymi, unerwiając mięśnie gładkie ściany żołądka i jego naczynia krwionośne za pośrednictwem receptorów α -adrenergicznych. Żołądek ma obfite unerwienie czuciowe, z licznymi receptorami w błonie śluzowej i mięśniowej. Impulsacje docierają stąd do neuronów efektorczych ENS, zamykając łuki odruchów śródściennych, lub

do CNS włóknami aferentnymi, tak współczulnymi, jak i przywspółczulnymi (wagalnymi), biorąc udział w długich, np. wagowagalnych, odruchach. Czuć bólu jest przewodzone włóknami aferentnymi głównie w nerwach współczulnych. Drażnienie nerwów błędnych powoduje albo pobudzenie, albo zahamowanie motoryki żołądka, sugerując istnienie dwóch rodzajów eferentnych włókien wagalnych: pobudzających i hamujących. Włókna pobudzające, łatwiej podlegające aktywacji, działają przede wszystkim na dystalne części żołądka, natomiast włókna hamujące (głównie NO-ergiczne), wywierają wpływ głównie na motorykę proksymalnej części żołądka. Włókna współczulne hamują motorykę żołądka.

6.8.1

AKTYWNOŚĆ ELEKTRYCZNA I SKURCZOWA ŻOŁĄDKA

Wyróżnia się dwa typy aktywności elektrycznej żołądka: rytm podstawowy elektryczny (BER, *basal electrical rhythm*) i potencjały czynnościowe. BER rozpoczyna się w połowie długości trzonu, w okolicy krzywizny większej, w tzw. strefie rozrusznikowej żołądka (ryc. 6.9). Znajdujące się tu rozrusznikowe komórki Cajala, wykazują rytmiczne wahania potencjału błonowego o częstości 3 cykli/min. BER wędruje ze strefy rozrusznikowej do podłużnej warstwy mięśniowej, indukując prądy elektrotoniczne w głębiej położonej warstwie



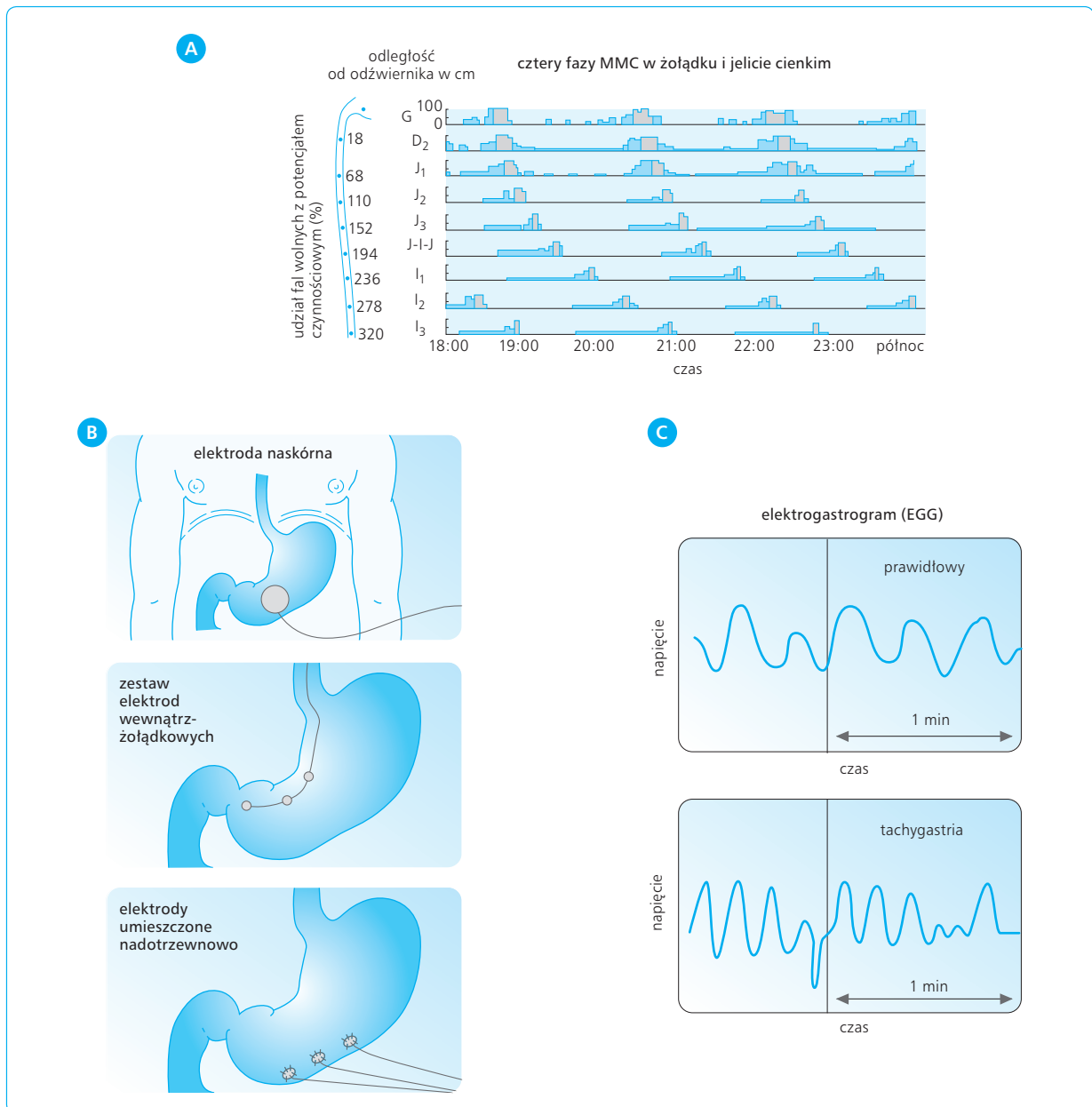
Ryc. 6.9 Żołądek z zaznaczoną częścią rezerwarową, „rozrusznikiem” aktywności mioelektrycznej i częścią dystalną, przez którą przechodzą fale perystaltyczne.

poprzecznej i skośnej żołądka. W okresie największej depolaryzacji BER mogą występować pojedynczo lub grupowo potencjały czynnościowe, mające ścisły związek ze skurczami żołądka. Powstają one pod wpływem takich czynników, jak rozciąganie żołądka, pobudzenie układu przywspółczulnego, działanie neuromediatorów (np. acetylocholina) lub enterohormonów (np. gastryna, motylina, grelina).

W okresie międzytrawiennym aktywacja skurczowa i elektryczna w dystalnej części żołądka i jelit jest słabo zaznaczona, ale można tu okresowo zarejestrować cykle mioelektryczne i motoryczne, zwane także międzytrawiennymi wędrującymi kompleksami mioelektrycznymi lub motorycznymi (MMC, *migrating myoelectric motor complex*) (ryc. 6.10A). Składają się one z czterech faz. Faza I, spoczynkowa, jest najdłuższa (45–60 min)

i nie wykazuje potencjałów czynnościowych. Faza II wykazuje pojedyncze potencjały czynnościowe; trwa 10–15 min. Faza III, zwana „frontem aktywności”, wy-

Ryc. 6.10 A. Zapis MMC z czterema fazami w żołądku i jelitach z naszywanymi na surowicówkę elektrodami. MMC (*migrating myoelectric/motor complex*) – wędrujący kompleks mioelektryczny lub motoryczny. B. Schemat zapisu elektrogastrograficznego (EGG) u człowieka z elektrodami naskórnymi w górnej części powłok brzusznych, elektrodami wewnątrzżołądkowymi lub naszywanymi na powierzchnię żołądka. C. Typowy zapis EGG: prawidłowy na czczo i u chorego z tachygastrią.



kazuje największą częstość potencjałów i najsilniejsze skurcze, tak że na każdą falę BER przypada co najmniej jeden potencjał czynnościowy. Całość cyklu MMC trwa ok. 90–110 min. Każdy cykl rozpoczyna się w połowie żołądka i wędruje obwodowo. Pojedynczy skurcz trwa 5–20 s, a częstość skurczów przesuująca pokarm do dwunastnicy wynosi 3–5/min. Gdy jeden cykl, po przejściu przez całe jelito cienkie, dociera do jelita grubego, w żołądku rozpoczyna się kolejny cykl. Fazy III cyklu odpowiada silny skurcz perystaltyczny, usuwający z żołądka i jelit złuszczone nabłonek, zawarty w nich płyn i resztki pokarmowe.

Powstawanie MMC oraz ich wędrówka przez żołądek i jelita są kontrolowane przez mechanizm rozrusznikowy („zegarowy” lub „oscylatorowy”), prawdopodobnie umiejscowiony w rozrusznikowych komórkach Cajala znajdujących się w śródściennych splotach nerwowych żołądka i jelit. Mechanizm ten podlega nadrzędnej modulacji przez zewnętrzne nerwy autonomiczne, zwłaszcza nerwy błędne, oraz przez niektóre hormony jelitowe, szczególnie motylinę i grelinę. Wstrzykując motylinę lub grelinę w okresie fazy I można wywołać w żołądku przedwczesną fazę III MMC, przechodzącą następnie na jelita. W okresie fazy III MMC w żołądku i dwunastnicy można zarejestrować cykliczne wzrosty stężenia motyliny i greliny we krwi, co przemawiałoby za udziałem tych peptydów w powstawaniu MMC. Wspomnianym zmianom towarzyszą okresowe wzrosty wydzielania żołądkowego, trzustkowego i żółci, które stanowią tzw. wydzielnicze komponenty MMC. Po przyjęciu pokarmu znikają regularne cykle MMC, a pojawiają się nieregularne potencjały czynnościowe i skurcze („pokarmowe”) o częstości nieco niższej niż w fazie III. To blokowanie MMC następujące po spożyciu pokarmu jest wynikiem jego hamowania oraz uwalniania motyliny i greliny przez uwalniane z jelit hormony, zwłaszcza gastrynę, CCK, sekretynę i somatostatynę.

Aktywność mioelektryczną żołądka u człowieka można badać pośrednio, poprzez powłoki brzucha, za pomocą elektrod naskórných umieszczonych w okolicy nadbrzusza – podobnie jak bada się aktywność elektryczną serca za pomocą elektrod EKG (ryc. 6.10B). Rejestruje się wówczas w stanie spoczynku i po spożyciu pokarmu tzw. elektrogastrogram (EGG). Częstość fal EGG w żołądku wynosi u ludzi zdrowych przeciętnie 3/min i nie zmienia się po przyjęciu pokarmu; wzrasta natomiast amplituda EGG, co wynika ze zbliżenia ściany żołądka do powłok brzusznych (ryc. 6.10C).

Aktywność motoryczna żołądka w części wpustowej różni się znacznie od aktywności w części odźwiernikowej. Część wpustowa pełni funkcję rezerwuaru dla pokarmów, podczas gdy część odźwiernikowa służy do mieszania ich z sokiem żołądkowym i przesuwania do dwunastnicy. Pojemność części wpustowej wynosi przeciętnie 1,5 l, ale dzięki odruchowej relaksacji adaptacyjnej może się zwiększać nawet do 6 l, bez wzrostu ciśnienia wewnątrzżołądkowego. To zjawisko adaptacji warunkowane jest odruchem wagowagalnym

z udziałem hamujących (NO-ergiczných i VIP-ergiczných) włókien nerwu błędnego i stanowi kontynuację odruchowego rozkurczu LES przy przechodzeniu fali perystaltycznej przez obwodową część przełyku. Po wgotomii pniowej znika zdolność żołądka do relaksacji adaptacyjnej i wtedy ciśnienie w nim podnosi się już przy niewielkim wzroście objętości pokarmu. W toku trawienia żołądkowego stosunek ilości pokarmu magazynowanego do mieszanego z sokiem i przesuwanego do dwunastnicy maleje.

Pokarm gromadzący się w żołądku układa się warstwami. Kolejno połykane porcje trafiają do środka żołądka, rozsuwając na zewnątrz pokarmy spożyte wcześniej, a zatem te ostatnie nie tracą kontaktu z wydzieliną trawienną błony śluzowej. Płyny przesuują się w kierunku odźwiernika i dalej do dwunastnicy szybciej niż pokarm stały. W miarę opróżniania żołądka stopniowo zmniejsza się wypełnienie części rezerwuarowej i jednocześnie pojawiają się w niej powolne skurcze toniczne. Chociaż ciśnienie w części proksymalnej jest niewielkie, już nieznaczny jego wzrost wystarcza do przesunięcia zgromadzonej miazgi pokarmowej do części odźwiernikowej żołądka.

Wyraźniejsze skurcze perystaltyczne rozpoczynają się od połowy długości trzonu żołądka, tj. poniżej jego strefy „rozsusznikowej”, i przesuują się na obwód w postaci fali perystaltycznej z szybkością ok. 1 cm/s. W miarę zbliżania się do odźwiernika skurcze przybierają na sile i szybkości. Skurcze części odźwiernikowej żołądka i odźwiernika zachodzą szybko po sobie, tworząc tzw. systole odźwiernikowe (ryc. 6.11A). Pod wpływem wielokrotných skurczów perystaltycznych obwodowej części żołądka zawartość pokarmowa ulega rozdrobnieniu, zmieszaniu z sokiem żołądkowym i ostatecznie przesunięciu w małych, kilkumililitrowych porcjach do dwunastnicy.

Aktywność skurczowa żołądka rozpoczyna się już wkrótce po spożyciu pokarmu; początkowo są to skurcze słabe, a następnie stopniowo nasilają się, wykazując trzy rodzaje fal – typu I, II i III (ryc. 6.11B). Fale typu III są skurczami tonicznymi; obejmują szerszy segment żołądka i trwają ok. 1 min. Nakładają się na nie bardziej regularne i rytmiczne fale typu I i II. Częstość skurczów rytmicznych w odźwiernikowej części żołądka wynosi ok. 3 cykle/min. Każdy skurcz perystaltyczny przesuwa miazgę pokarmową w kierunku odźwiernika, włączając jednorazowo niewielką jej porcję do dwunastnicy; reszta zostaje odrzucona do trzonu. Pokarm wielokrotnie przesuwany w żołądku w jedną (propulsja) i drugą stronę (retropulsja) ulega dokładnemu rozdrobnieniu i wymieszaniu z sokiem żołądkowym. W miarę trwania fazy żołądkowej wzrasta się siła skurczów i pogłębiają się fale skurczowe, widoczne w obrazie radiologicznym, ultrasonograficznym lub endoskopowym. W okresie głodu wzrasta częstość i amplituda skurczów – pojawiają się tzw. skurcze głodowe, połączone niekiedy z silnym uczuciem głodu, prawdopodobnie wywołanym przez uwalnianie w pustym żołądku (na czczo) hormon pobudzający łaknienie, grelinę.

6.8.2

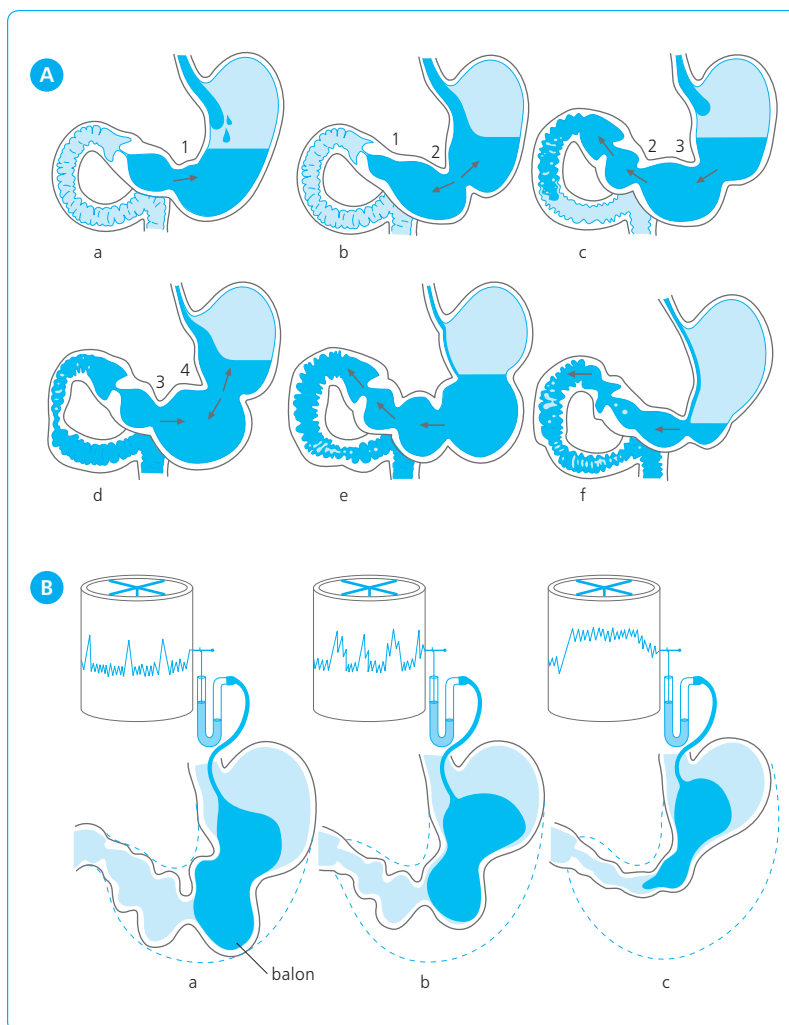
REGULACJA MOTORYKI ŻOŁĄDKOWEJ

Aktywność skurczową żołądka regulują: (1) autonomiczne nerwy zewnętrzne i neurony śródścienne związane z ENS, (2) samoistna aktywność skurczowa mięśni żołądka i (3) czynniki hormonalne i humoralne. Część wpustowa pełni zasadniczo funkcję rezerwuaru i w czasie połykania kolejnych porcji pokarmu utrzymuje się w rozkurczu w wyniku hamującego odruchu wagowagalnego związanego z neuroprzekaznikami w postaci VIP i NO. W toku trawienia stopniowo ubywa miazgi zgromadzonej w części proksymalnej. Dzieje się tak na skutek jej delikatnych odruchowych skurczów tonicznych i stopniowego przechodzenia pokarmu do części odźwiernikowej żołądka, która wykazuje silne skurcze perystaltyczne. Skurcze te warunkują przesuwanie się miazgi w kierunku odźwiernika (propulsja) i dwunastnicy lub jej cofanie się do żołądka przy zamykaniu odźwiernika (retropulsja) (zob. ryc. 6.11A). Na motorykę żołądka, szczególnie jego części dystal-

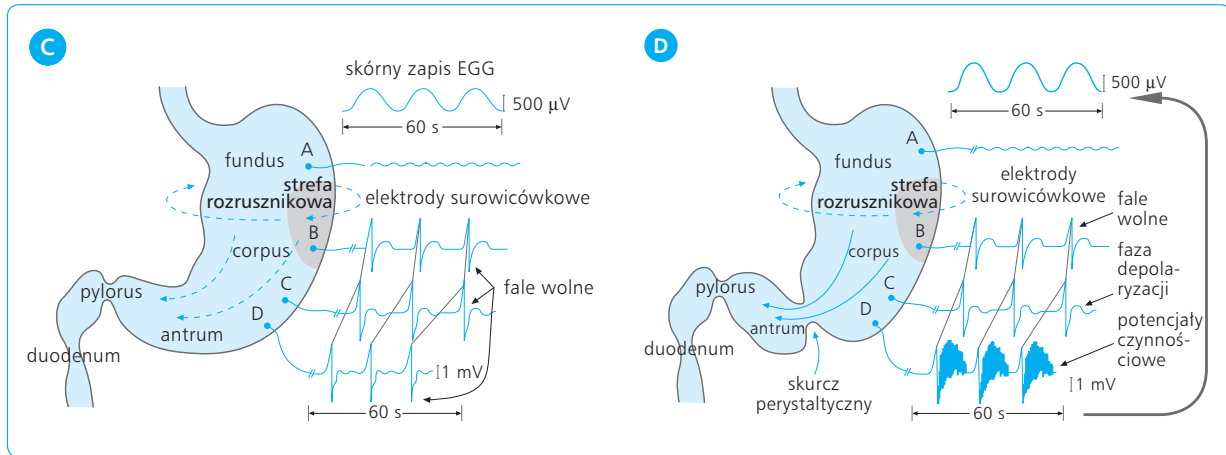
nej, wywierają także wpływ enterohormony, głównie gastryna i CCK, nasilające częstość i siłę skurczów żołądka. CCK wyraźnie hamuje opróżnianie żołądkowe, kurcząc odźwiernik. Sekretyna, glukagon i peptyd hamujący czynność żołądka (GIP, *gastric inhibitory peptide*) hamują potencjały czynnościowe oraz skurcze trzonu i części odźwiernikowej żołądka, wzmagając skurcze zwieracza odźwiernika i hamując opróżnianie żołądka.

Zagadnienia kliniczne

W stanach zaburzeń motorycznych żołądka (np. w dyspepsji niewrzodowej i chorobie wrzodowej) częstość fal BER żołądka może się zwiększać (tachygastria) lub zmniejszać (bradygastria), prowadząc do zmian w opróżnianiu żołądkowym i objawów dyspeptycznych. Wprawdzie EGG przedstawia tylko aktywność elektryczną, ale zmiany w motoryce żołądka są z nią powiązane, a zatem zmiany w oznaczanym EGG mogą pośrednio wskazywać na zaburzenia motoryki żołądkowej.



Ryc. 6.11 A. Skurcze żołądka i dwunastnicy w czasie napełniania i opróżniania żołądka. Schematy a–f przedstawiają kolejne fazy napełniania żołądka i opróżniania go z treści pokarmowej. Liczby 1–4 odnoszą się do kolejnych skurczów żołądka o słabszym lub większym nasileniu, powodujących albo przesuwanie dwukierunkowe treści w żołądku (a, b, c, d), albo przechodzenie tej treści z żołądka do dwunastnicy (c, e i f) (wg Nettera, The CIBA Collection of Medical Illustrations, vol. 3, Digestive System. Pozwolenie na publikację: CIBA-GEYGY Limites, Bazylea). B. Trzy typy (I, II, III) fal skurczowych obwodowej części żołądka, rejestrowane metodą balonikową i przestawione odpowiednio na schematach a, b i c.



Ryc. 6.11 (cd.) C. Elektrogastrogram żołądka w spoczynku. D. Elektrogastrogram żołądka ze skurczem perystaltycznym.

6.8.3

OPRÓŻNIANIE ŻOŁĄDKOWE

Opróżnianie żołądka zależy od właściwości mechanicznych, chemicznych i fizycznych spożywanego pokarmu. Niezależnie jednak od rodzaju pokarmu i czynników regulujących, główna cecha dynamiki opróżniania żołądka jest stała – wzrost zawartości żołądka przyspiesza opróżnianie. Płynny opuszczają żołądek szybciej niż pokarmy stałe. Najszybciej przechodzą przez niego płyny izotoniczne, wolniej płyny hipo- i hipertoniczne. Dodatek tłuszczów i węglowodanów do pokarmu zwalnia opróżnianie żołądkowe. Najkrócej przebywa w żołądku pokarm białkowy. Pokarm dobrze rozdrobniony przechodzi do dwunastnicy szybciej niż zawierający duże cząstki o stałej konsystencji.

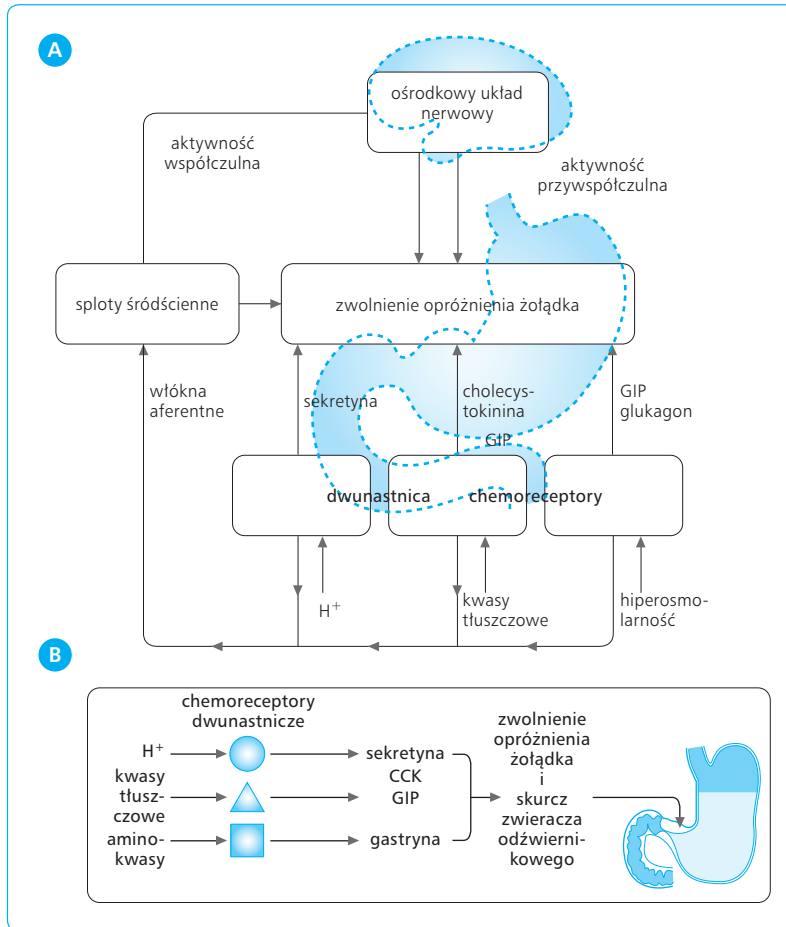
Opróżnianie żołądka jest wynikiem współdziałania żołądka, zwieracza odźwiernika i dwunastnicy, stanowiących razem jednostkę motoryczną. Warunkiem przechodzenia treści żołądkowej do dwunastnicy jest gradient ciśnienia pomiędzy żołądkiem i dwunastnicą a czynnikiem bezpośrednio kontrolującym opróżnianie żołądkowe jest zwieracz odźwiernikowy. Przy tym samym skurczu zwieracza opróżnianie wzmacnia się przy zwiększonym skurczu części wpustowej i przy wzmożonych skurczach trzonu i części dystalnej żołądka. Należy podkreślić, że zwiększenie transportu zawartości żołądka do dwunastnicy zwalnia dalsze opróżnianie żołądkowe z powodu podrażnienia receptorów jej błony śluzowej oraz uwalniania hormonów jelitowych w dwunastnicy. W dwunastnicy wyróżnia się receptory wrażliwe na: (1) jony H^+ , (2) kwasy tłuszczowe i (3) roztwory hiperosmolarne (ryc. 6.12A). Receptory wrażliwe na jony H^+ reagują już na spadek pH pomiędzy 3,5 a 5,0, a najsilniej przy spadku do ok. 2,0. Wpływ tłuszczu pokarmowego zależy nie tyle od sa-

mego tłuszczu, ile raczej od produktów jego hydrolizy, głównie kwasów tłuszczowych o liczbie atomów węgla w cząsteczce większej niż 8–10. Podobnie, hamujący wpływ skrobi występuje tylko po uprzednim jej rozpadzie enzymatycznym do cukrów prostych i wroście osmolarności.

Mechanizmy odpowiedzialne za zwolnienie opróżniania żołądka pod wpływem kwasu, tłuszczu i substancji hiperosmolarnej obejmują: (1) odruchy nerwowe z udziałem nerwów błędnych, (2) odruchy śródściennych z ośrodkami w splotach śródściennych i (3) oddziaływanie hormonów żołądkowo-jelitowych. Dwa pierwsze mechanizmy tworzą odruchy dwunastniczo-żołądkowe, odpowiedzialne za hamowanie żołądkowe w wyniku podrażnienia chemo- i osmoreceptorów dwunastnicy przez składniki pokarmowe. Spośród hormonów najsilniejszy wpływ hamujący na opróżnianie wywiera hormon CCK, uwalniany przez produkty hydrolizy tłuszczów (kwasy tłuszczowe) i białek (peptydy i aminokwasy). CCK hamuje opróżnianie za pośrednictwem swoistych receptorów typu CCK1. Receptory te można zablokować, stosując takie środki, jak loksylglumid lub dewazepid, które przyspieszają opróżnianie żołądka. Inne hormony, np. sekretyna, glukagon, GIP i gastryna, też hamują opróżnianie poprzez swoje receptory dwunastnicze, ale dopiero w większych dawkach (ryc. 6.12B).

Zagadnienia kliniczne

Opróżnianie żołądka ulega znacznemu zwolnieniu po przecięciu nerwów błędnych (wagotomia), które stosowano dawniej np. w leczeniu wrzodu trawiennego dwunastnicy. Zabieg ten (obecnie niewykonywany) łączono z plastyką odźwiernika celem usprawnienia opróżniania żołądka. Przyspieszone



Ryc. 6.12 A. Neurohormonalne mechanizmy opróżnienia żołądkowego. Zaznaczono receptory dwunastnicze i czynniki je pobudzające (H^+ , kwasy tłuszczowe, roztwory hipertoniczne). Opróżnianie jest hamowane na drodze krótkich i długich odruchów dwunastniczo-żołądkowych. **B. Hamowanie opróżnienia żołądkowego przez wymienione powyżej czynniki z udziałem hormonów jelitowych** (sekretyna, CCK, GIP i gastryna), prowadzących do zahamowania motoryki żołądka i do skurczu zwieracza odźwiernikowego. CCK – cholecystokina, GIP (gastric inhibitory peptide) – żołądkowy peptyd hamujący.

opróżnianie opisywano we wrzodzie dwunastnicy, kiedy zwiększona ilość kwasu żołądkowego przechodząca do dwunastnicy jest niedostatecznie neutralizowana przez alkaliczną wydzielinę jej błony śluzowej, soku trzustkowego i żółci; wywołuje to uszkodzenia trawienne i wrzód dwunastnicy głównie u chorych z infekcją *Helicobacter pylori*. Zwolnienie opróżniania występuje typowo w zwężeniu odźwiernika (np. z powodu wrzodu lub raka tej części żołądka) oraz w neuropatii układu autonomicznego, np. w przebiegu cukrzycy, gdy zaburzeniu ulega unerwienie autonomiczne żołądka.

6.9

MOTORYKA JELITA CIENKIEGO

Jelito cienkie stanowi najdłuższy odcinek przewodu pokarmowego. Rozpoczyna się dwunastnicą, długości ok. 20 cm, a całkowita jego długość badana przyżyciowo wynosi ok. 3–4 m (w włókach – ok. 9 m). Na jelito czcze przypadają początkowe 2/5, a na jelito kręte – dalsze 3/5 długości jelita. Jelito cienkie jest oddzielone od żołądka przez zwieracz odźwiernika, a od jelita

grubego – przez zwieracz krętniczo-kątnicy. Pierwszy reguluje opróżnianie żołądka i zapobiega zarzucaniu (reflक्सowi) treści żółciowo-trzustkowej i dwunastniczej do żołądka, a drugi reguluje transport treści z jelita cienkiego do grubego i zapobiega zarzucaniu do jelita krętego zakażonej bakteriami gnilnymi zawartości okrężnicy.

Błona mięśniowa jelita składa się z trzech ściśle przylegających warstw: (1) zewnętrznej, podłużnej, (2) wewnętrznej, okrężnej oraz (3) warstwy mięśniowej błony śluzowej. Jest ona najgrubsza w jelicie proksymalnym, stopniowo ulegając ścięczeniu, w miarę oddalania się od odźwiernika. Unerwienie jelita cienkiego można podzielić na zewnętrzne i wewnętrzne. Unerwienie zewnętrzne obejmuje nerwy autonomiczne, do których należą przedzwojowe włókna nerwu błędnego oraz pozazwojowe włókna współczulne, pochodzące ze splotu trzewnego i kręzowego górnego. Unerwienie wewnętrzne stanowią sploty śródściennie, tj. splot błony mięśniowej (mięśniowy) i splot błony podśluzowej (podśluzowy), których neurony zaopatrują, odpowiednio, warstwy mięśniowe i błonę śluzową. Neurony te tworzą liczne zespolenia między sobą oraz z zakończeniami zewnętrznych nerwów przywspółczulnych i współczulnych, a także synapsy z interneuronami i neuronami czuciowymi, które mają połączenia

z receptorami w błonie śluzowej i mięśniowej, stanowiącymi ramię dośrodkowe odruchów śródściennych. Neurony spłotów śródściennych tworzą ENS, zwany także „mózgiem jelitowym”, ze względu na różnorodność neuronów i ich rolę w regulacji funkcji ruchowych i wydzielniczych jelit. Obok klasycznych włókien cholinergicznym i adrenergicznym, nerwy układu autonomicznego zawierają także włókna peptydergiczne, purynergiczne i nitroergiczne, uwalniające na zakończeniach takie substancje, jak: VIP, somatostatyna, peptyd pochodzący od genu kalcytoninowego (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), opioidy, SP, ATP, NO i inne.

6.9.1

AKTYWNOŚĆ ELEKTRYCZNA I SKURCZOWA JELITA CIENKIEGO ORAZ JEJ REGULACJA

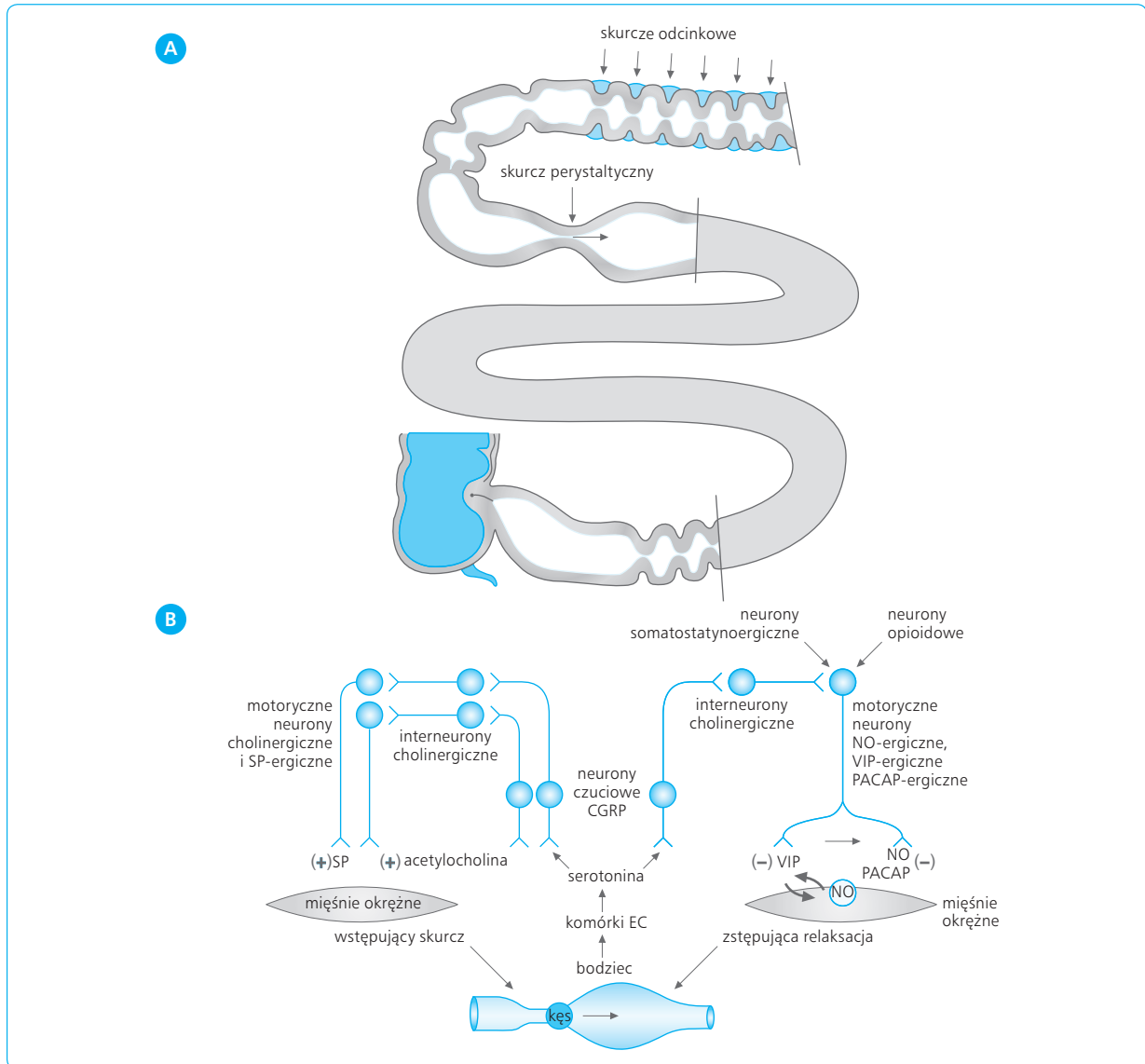
Spoczynkowy transbłonowy potencjał miocytów jelit wynosi ok. -50 mV i wykazuje rytmiczne zmiany, które rozpoczynają się w specjalnych komórkach rozrusznikowych (komórki Cajala) i przenoszą poprzez swoje wypustki na miocyty warstwy mięśniowej w postaci opisanego poprzednio BER. Jak wspomniano powyżej, BER ma najwyższą częstość w dwunastnicy (12/min) i w górnym odcinku jelita czczego (10/min), a w miarę oddalania się od dwunastnicy częstość ta stopniowo spada, osiągając w jelicie krętym wartość ok. 7/min. Opuszka dwunastnicy, bezpośrednio przylegająca do odźwiernika, wykazuje najwyższą częstość fal BER i dlatego stanowi strefę „rozsusznikową” dla dwunastnicy i dalszego odcinka jelita cienkiego. Rozprzestrzenianie fal BER zależy od stopnia sprzężenia elektrycznego pomiędzy sąsiednimi oscylatorami. Oscylatory o wyższej częstości narzucają swoją częstość BER sprzężonym z nimi oscylatorom sąsiednim o niższej częstości, a te przekazują ją dalej zwykłymi miocytom.

Poza BER błona mięśniowa jelita wytwarza także potencjały czynnościowe, pojawiające się w fazie depolaryzacji cyklu BER jako duże zmiany potencjału błonowego. Stanowią one sygnały elektryczne pobudzające komórki mięśniowe do skurczu i skurcz ten poprzedza ją. Potencjały czynnościowe występują tylko w określonej fazie cyklu BER (w fazie największej depolaryzacji) i poprzedzają skurcz mechaniczny, dlatego fale BER w jelitach, podobnie jak w żołądku, wyznaczają częstość skurczów jelit. Na skutek istniejącego gradientu częstości fal BER na odcinku pomiędzy dwunastnicą a jelitem krętym częstość skurczów jelitowych zmniejsza się wraz z odległością od odźwiernika. W okresie międzytrawiennym częstość potencjałów czynnościowych, a w konsekwencji także częstość skurczów jelitowych, wykazują u człowieka i zwierząt charakterystyczną cykliczność w postaci MMC. MMC w jelitach

składa się z czterech faz: fazy I spoczynkowej, niewykazującej w zasadzie potencjałów czynnościowych, fazy II – z narastającą nieco częstością potencjałów, fazy III – z najwyższą, bo 100% (w stosunku do fal BER) częstością potencjałów i fazy IV – przejściowej pomiędzy fazą III poprzedniego MMC a fazą I następnego cyklu (zob. ryc. 10A). Faza III MMC odpowiada fali perystaltycznej, która przesuwa się powoli na obwód jelita w postaci okrężnego skurczu i opróżnia je z resztek pokarmowych, płynów i złuszczonego nabłonka. Po spożyciu pokarmu znikają regularne cykle MMC, a w ich miejsce pojawiają się w jelicie nieregularne potencjały czynnościowe i skurcze lokalne jelit, czyli tzw. aktywność pokarmowa. Przerwanie MMC przez spożycie pokarmu i występowanie motoryki pokarmowej ma zależeć od uwalniania przez składniki pokarmowe hormonów żołądkowo-jelitowych, zwłaszcza gastryny i CCK, przy równoczesnym zahamowaniu uwalniania motyliny i greliny.

Błona mięśniowa jelita cienkiego wykazuje dwa rodzaje skurczów fazowych: skurcze odcinkowe, zwane segmentowymi lub niepropulsywnymi, oraz skurcze perystaltyczne, zwane także robaczkowymi lub propulsywnymi (ryc. 6.13A). Skurcze odcinkowe to okrężne skurcze dzielące jelito na wiele krótkich segmentów. Pojedynczy skurcz obejmuje 1–2 cm jelita i trwa ok. 5 s. Następnie, sąsiednie odcinki pod wpływem okrężnego skurczu dzielą się na połowy, a sąsiadujące ze sobą połowy łączą się w nowe odcinki. Skurcze odcinkowe mieszają dokładnie miazgę pokarmową z sokami trawiennymi, ułatwiając proces trawienia i wchłaniania. Przebiegają one jednocześnie ze skurczami kosmków jelitowych. Skurcze odcinkowe są stacjonarne, jednak ze względu na ich większą częstotliwość i siłę w górnych niż w obwodowych częściach jelit następuje pod ich wpływem nie tylko mieszanie treści pokarmowej z sokami trawiennymi, ale także nieznaczne przesuwanie tej treści – na wzór wahadła – do przodu, potem nieco do tyłu i w końcu znów do przodu. Dlatego noszą one też nazwę ruchów wahadłowych. Ciśnienie w jelicie w momencie skurczów odcinkowych podnosi się do 4–10 cm H₂O.

Ruchy perystaltyczne (robaczkowe) są skurczami propulsywnymi, a więc wędrują wzdłuż jelita naprzód w postaci fali okrężnego skurczu, obejmującego odcinek 2–3 cm, od którego bardziej obwodowo uwidacznia się rozszerzenie jelita, zwane „relaksacją receptywną” lub „relaksacją przyjęcia”. Bayliss i Starling ustalili tzw. prawo jelit, zgodnie z którym podrażnione w jakimś punkcie pokarmem jelito wykazuje odruchowy skurcz powyżej i odruchowy rozkurcz poniżej tego punktu, przesuując się wraz z pokarmem obwodowo, a więc tworząc typową falę perystaltyczną. Prędkość przesuwania fali wynosi przeciętnie 2 cm/s, ale niekiedy zwiększa się do 10–20 cm/s (tzw. „ruchy błyskawiczne”). Skurcze perystaltyczne są wynikiem miejscowego odruchu wywołanego uwalnianiem (przez drażniące śluzówkę działanie bolusa pokarmowego) serotoniny z komórek enterochromafinowych (EC). Serotonina



Ryc. 6.13 A. Skurcze odcinkowe i perystaltyczne jelita cienkiego. Początek strumienia papki pokarmowej dociera z żołądka do zastawki krętniczo-kątniczej w ciągu 3–5 godz. po posiłku (wg Nettera). **B. Odruch perystaltyczny jelit (Baylissa) wywołany podrażnieniem błony śluzowej jelita przez zawartą w nim miazgę pokarmową (bolus).** Uwalnianie z komórek EC serotoniny, która aktywuje neurony czuciowe (CGRP-ergiczne) i dalej interneurony cholinergiczne oraz neurony uwalniające neuroprzebieżniki wywołujące skurcz proksymalny (acetylocholina, SP) i jednocześnie neuroprzebieżniki wywołujące rozkurcz dystalnie od miejsca działania pokarmu (VIP, NO, PACAP). CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) – peptyd pochodzący od genu kalcytoninowego, NO – tlenek azotu, VIP (*vasoactive intestinal polypeptide*) – wazoaktywny peptyd jelitowy, PACAP (*pituitary adenylate cyclase activating polypeptide*) – polipeptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylanową, SP – substancja P, komórki EC – komórki enterochromafinowe.

stymuluje neurony sensoryczne (CGRP-ergiczne) splotów śródściennych, wywołując jednocześnie odruchowe pobudzenie neuronów uwalniających proksymalnie od bolusa acetylocholinę i SP oraz skurcz jelita, a także odruchowe uwalnianie VIP, NO i PACAP, które warunkują rozkurcz dystalnie od miejsca działania bolusa (kęsa) (ryc. 6.13B). Jeśli zachowane są sploty śródściennych, motoryka jelita utrzymuje się nawet po jego zewnętrznym odnerwieniu. W czasie przechodzenia

fali perystaltycznej ciśnienie w miejscu skurczu jelita podnosi się do 5–15 cm H₂O i utrzymuje na tym poziomie przez okres od 10 s do 8 min.

Błona śluzowa jelita tworzy podłużne lub okrężne fałdy – ze względu na skurcze jej warstwy mięśniowej, zachodzące pod wpływem bodźców mechanicznych (rozciąganie, ucisk) lub przebieżników (np. acetylocholina, SP) i hormonów (gastryna, cholecystokinina, sekretyna, VIP). Ruchy błony śluzowej mogą być skoja-

rzony ze skurczami kosmków jelitowych, zachodzącymi pod wpływem niektórych hormonów (gastryna, CCK i wilikina).

Aktywność motoryczna jelit regulowana jest głównie przez zewnętrzne nerwy autonomiczne, śródściennie sploty autonomiczne, tworzące ENS, i hormony żołądkowo-jelitowe, jak opisano powyżej.

Autonomiczne nerwy zewnętrzne modyfikują aktywność motoryczną jelita: nerwy błędne ją pobudzają, a współczulne hamują. Nie dotyczy to jednak zwieraczy, które podlegają rozkurcowi przy pobudzeniu nerwów błędnych, a skurcowi podczas pobudzenia nerwów współczulnych. Zewnętrzne nerwy autonomiczne pośredniczą w długich odruchach trzewnych, takich jak odruch żołądkowo-krętniczy, pobudzający perystaltykę jelita krętego przy rozciąganiu żołądka (np. spożywanym pokarmem), odruch krętniczo-żołądkowy, prowadzący do zahamowania motoryki żołądka w wyniku rozciągania jelita krętego, oraz odruch jelitowo-jelitowy, powstający przy rozciąganiu, ucisku lub uszkodzeniu jelita, np. w czasie zabiegu chirurgicznego w obrębie narządów jamy brzusznej. Pooperacyjny zanik ruchów robaczkowych jelit może być właśnie wynikiem hamującego odruchu jelitowo-jelitowego wywołanego podrażnieniem chirurgicznym jelita lub otrzewnej. Zarówno drogi dośrodkowe, jak i odśrodkowe tego odruchu biegną w nerwach współczulnych.

Na aktywność elektromotoryczną jelita cienkiego wywiera wpływ wiele hormonów jelitowych. Gastryna i CCK wzmagają częstość potencjałów czynnościowych i skurcze jelita, pozostają jednak bez wpływu na fale BER. Z kolei sekretyna i pokrewne chemicznie peptydy (glukagon, VIP, PACAP) zmniejszają częstość potencjałów czynnościowych i aktywność skurczową, również nie wpływając na BER. Motylina i grelina wzmagają aktywność elektryczną i skurcze jelit oraz są odpowiedzialne za okresowy wzrost aktywności mioelektrycznej przemieszczającej się wzdłuż jelit w okresie międzytrawiennym w postaci MMC. Acetylocholina wzmacnia skurcze, gdyż aktywuje receptory muskarynowe M3 błony mięśniowej jelita, natomiast noradrenalina hamuje motorykę, ponieważ pobudza receptory α -adrenergiczne tej błony. Prostaglandyny (PG) typu F (PGF) wzmagają skurcze, a typu E (PGE) i I (PGI) działają hamująco. PGE₂ i PGI₂, które są uwalniane w czasie skurczów perystaltycznych, przyczyniają się do ich wyhamowania.

6.9.2

WYMIOTY

Wymioty (*emesis*) są wynikiem gwałtownych skurczów antyperystaltycznych, kolejno żołądka, jelit i przełyku, oraz forsownego wyrzucania na zewnątrz zawar-

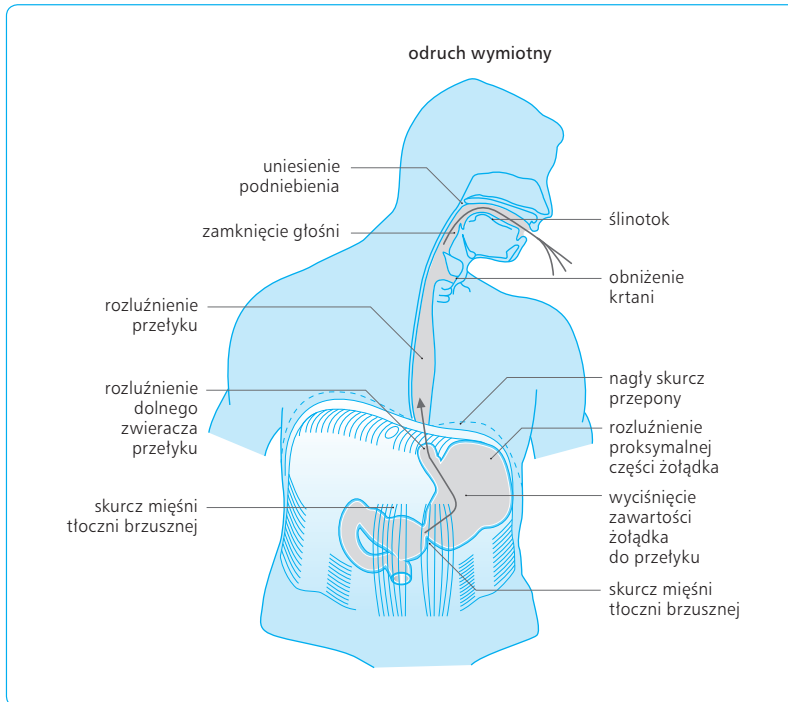
tości żołądka poprzez przełyk, przy otwartym dolnym i górnym zwieraczu przełyku. Poprzedzają je nudności, w czasie których zachodzą już skurcze antyperystaltyczne; zawartość żołądka jest wtedy zarzucana do przełyku, ale brak jeszcze wystarczającej różnicy ciśnień, aby mogła ona zostać wyrzucona na zewnątrz. Dopiero nagle i silne skurcze mięśni brzusznych, przy jednoczesnym zamknięciu głośni i zatrzymaniu wdechu, prowadzą do wzrostu ciśnienia wewnątrzżołądkowego, nawet do 200 mm Hg. Ten wzrost ciśnienia przy rozluźnionym przełyku i jego zwieraczach prowadzi do wyrzucania na zewnątrz treści żołądkowej, czemu towarzyszy obfite ślinienie się, zmiana częstości skurczów serca i błądź twarzy (reakcje układu autonomicznego) (ryc. 6.14).

Wymioty są kontrolowane odruchowo. Ośrodek wymiotny znajduje się w opuszcze rdzenia (*area postrema*) (jego drażnienie u zwierząt, np. elektryczne, wywołuje wymioty). Odruch wymiotny jest bardzo złożony. Jego receptory mieszczą się w przewodzie pokarmowym, szczególnie w błonie śluzowej gardła i aparacie przedślonkowym ucha wewnętrznego. Nudności i wymioty, także towarzyszące np. chorobie morskiej, są wynikiem pobudzenia tego ośrodka. Na dnie komory czwartej mózgu znajduje się chemoreceptorowa strefa aktywująca odruch wymiotny pod wpływem różnych czynników chemicznych (np. apomorfiny) i toksyn chorobowych. Efektorami tego odruchu wymiotnego są, poza błoną mięśniową przełyku, żołądka i jelit, także mięśnie tłoczni brzusznej. Długotrwałe wymioty ze zwężeniem odźwiernika, zwłaszcza u dzieci, mogą prowadzić do odwodnienia, nagromadzenia we krwi ciał ketonowych oraz utraty jonów H⁺ i K⁺ z żołądka z następową metaboliczną alkalozą i hipokaliemią.

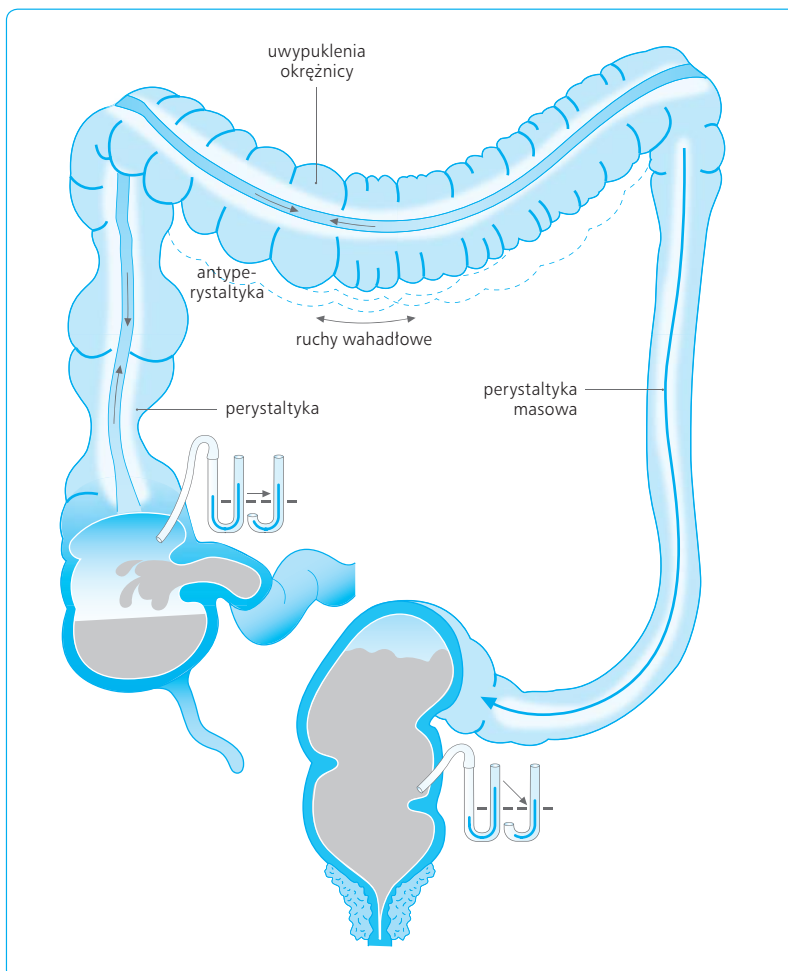
6.9.3

ZWIERACZ KRĘTNICZO-KĄTNICZY

Zwieracz krętniczo-kątniczy jest utworzony przez nieco pogrubiony, końcowy segment jelita krętego. Utrzymuje się on w stanie zamknięcia dzięki tonicznemu skurcowi jego warstwy okrężnej, wytwarzającej na odcinku ok. 4 cm strefę podwyższonego ciśnienia – do ok. 20 cm H₂O. Zwieracz zapobiega zarzucaniu zawartości kątnicy do jelita krętego. Jest to wynik samostnej kurczliwości samego mięśnia zwieracza oraz jego działania jako zastawki, która zaciska się mechanicznie przy wzroście ciśnienia w kątnicy (ryc. 6.15). Po posiłku, gdy żołądek ulega rozciągnięciu, w wyniku odruchu żołądkowo-krętniczego wzmagają się skurcze perystaltyczne jelita krętego, rozkurcza się zwieracz krętniczo-kątniczy i rozkurcza się też kątnica, umożliwiając przesunięcie zawartości jelita krętego do jelita grubego. Natomiast wzrost ciśnienia w kątnicy powoduje odruchowe wzmocnienie skurczu zwieracza i zwią-



Ryc. 6.14 Wymioty i zmiany im towarzyszące.



Ryc. 6.15 Skurcze perystaltyczne (i antyperystaltyczne w okreźnicy wstępującej), odcinkowe, wahadłowe i masowe okreźnicy, prowadzące do przesuwania zawartości kałowej do bańki odbytnicy.

szenie ciśnienia w jego obrębie, co warunkuje działanie zwieracza jako „zastawki”. Gastryna rozluźnia zwieracz, ułatwiając opróżnianie zawartości jelita krętego po przyjęciu pokarmu. Pobudzenie układu współczulnego wzmacnia skurcze zwieracza i jego zastawki.

6.10

MOTORYKA JELITA GRUBEGO

Jelito grube ciągnie się od zwieracza krętniczno-kątniczego do zwieracza odbytu. Wyróżnia się w nim kątnicę (jelito ślepe) z wyrostkiem robaczkowym, okrężnicę wstępującą, poprzeczną i zstępującą z esicą i odbytnicą. Długość jelita grubego wynosi 1,3–1,5 m. Końcowy odcinek odbytnicy stanowi odbyt, w którym znajduje się silny zwieracz odbytu zewnętrzny, zbudowany z mięśni poprzecznie prążkowanych, i zwieracz wewnętrzny, utworzony przez okrężny mięsień gładki. Na skutek skurczu tych zwieraczy światło końcowego odcinka odbytnicy, czyli tzw. kanał odbytniczy, utrzymuje się w stanie zamknięcia i tonicznego skurczu, z wyjątkiem chwili oddawania kału.

Błonę mięśniową jelita grubego tworzą dwie warstwy włókien gładkich: zewnętrzna (podłużna) i wewnętrzna (okrężna). Pierwsza łączy się na przebiegu okrężnicy w trzy podłużne zgrubienia, zwane taśmami (*teniae coli*). Wypuklenia jelita grubego (*haustra*) są wywołane przez skurcze odcinkowe warstwy okrężnej i fałdy błony śluzowej, pomiędzy którymi jelito uwypukla się.

Unerwienie jelita grubego jest podobne do unerwienia jelita cienkiego i składa się z zewnętrznych nerwów autonomicznych oraz splotów śródściennych (ENS). Nerwy błędne unerwiają okrężnicę wstępującą i prawą połowę okrężnicy poprzecznej, natomiast pozostała, obwodowa część okrężnicy oraz odbytnica są unerwione przywspółczulnie przez nerwy miedniczne, biorące początek w krzyżowych segmentach rdzenia kręgowego (S₂–S₄). Unerwienie współczulne proksymalnego odcinka jelita grubego bierze początek w górnym zwoju kręzkowym, a unerwienie odcinka dystalnego – w dolnym splotie podbrzusnym. W splotach śródściennych wyróżnia się neurony czuciowe, interneurony i neurony ruchowe, zaopatrujące komórki miocytów. Neurony ruchowe pobudzane są przez zewnętrzne nerwy autonomiczne oraz interneurony, mające połączenia zarówno z neuronami czuciowymi, jak i z neuronami ruchowymi, zaopatrującymi komórki mięśniowe.

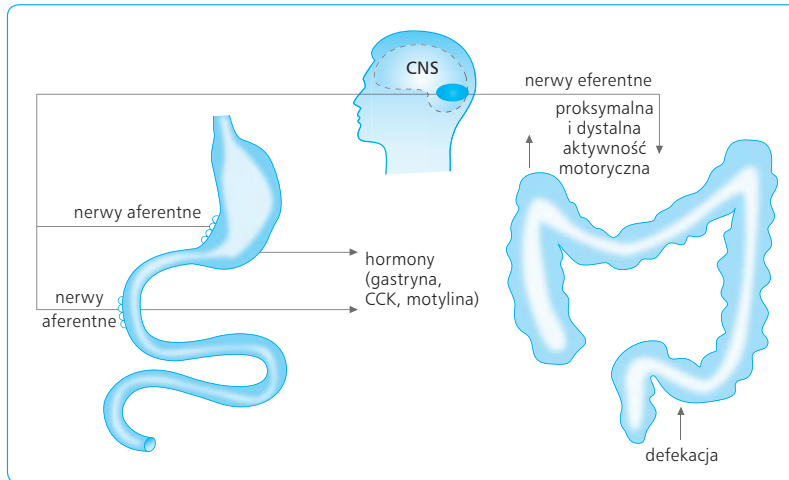
6.10.1

AKTYWNOŚĆ ELEKTRYCZNA I SKURCZOWA JELITA GRUBEGO

Podstawą aktywności motorycznej jelita grubego jest, podobnie jak w przypadku jelita cienkiego, aktywność elektryczna w postaci BER i potencjałów czynnościowych. BER ma w proksymalnej części okrężnicy niższą częstość (2–3 cykle/min) niż w części dystalnej (6–9 cykli/min). BER rozpoczyna się w komórkach Cajala, przechodząc na miocyty warstwy podłużnej, wędrując na obwód i indukując jednocześnie prądy elektrotoneczne w warstwie okrężnej błony mięśniowej. Potencjały czynnościowe (ale nie BER), w następstwie których występują skurcze okrężnicy, mogą być wywołane takimi czynnikami, jak rozciąganie jelita, pobudzenie układu przywspółczulnego i oddziaływanie niektórych hormonów, zwłaszcza gastryny i CCK.

Jelito grube wykazuje kilka rodzajów aktywności skurczowej. Można tu wyróżnić skurcze odcinkowe (segmentowe), skurcze propulsywne (perystaltyczne i antyperystaltyczne) oraz skurcze masowe (zob. ryc. 6.15). Skurcze odcinkowe są najlepiej widoczne w okrężnicy poprzecznej i zstępującej. Warunkują one powstawanie przewężeń okrężnicy, widocznych pomiędzy jej uwypukleniami (haustracje) i nadających jej charakterystyczny wygląd. Skurcze odcinkowe zachodzą jednocześnie w wielu różnych odcinkach okrężnicy, trwają przeciętnie 2 min oraz powodują przewężenie światła okrężnicy i jej podział na oddzielne segmenty. Nie mają tendencji do przesuwania się wzdłuż jelita grubego, ale po objęciu niewielkiego odcinka zanikają, by pojawić się w innym miejscu.

Skurcze propulsywne jelita grubego obejmują krótsze niż w jelicie cienkim segmenty i najczęściej dotyczą uwypukleń okrężnicy, przemieszczając ich zawartość w obu kierunkach. Występują głównie w jelicie ślepy i w okrężnicy wstępującej. Wywołują tzw. ruch wahadłowy zawartości jelit, by ostatecznie przesunąć ją w kierunku odbytniczym. Skurcze perystaltyczne typu opisanego w jelicie cienkim występują więc również w jelicie grubym i składają się z okrężnych skurczów przesuwających się na obwód, ale brak im tzw. relaksacji przyjęcia. Fala perystaltyczna przesuwa się w okrężnicy z prędkością ok. 20 cm/min. Najbardziej typowym rodzajem motoryki okrężnicy są skurcze masowe, które obejmują dłuższe odcinki okrężnicy i występują zazwyczaj kilka razy dziennie. Rozpoczynają się od nagłego zaniku uwypukleń okrężnicy poprzecznej i zstępującej. Obkurczeniu ulega cały segment, zwykle długości 30–40 cm, przesuując zawartość okrężnicy na obwód już w ciągu 30 s. W ten sposób masy kałowe przesuwane są do bańki odbytnicy, a opróżniony odcinek okrężnicy pozostaje obkurczony. Ruchy masowe nasilają się po spożyciu pokarmu, zwłaszcza w godzinach rannych, przypuszczalnie na skutek odruchu żołądkowo-okrężniczego.



Ryc. 6.16 Skurcz jelita grubego w odpowiedzi na obecność pokarmu w żołądku i jelitach jest wynikiem złożonych odruchów z udziałem aferentnych i eferentnych włókien nerwów błędnych oraz działania niektórych enterohormonów (jak gastryna, CCK, motylina). CNS – ośrodkowy układ nerwowy, CCK – cholecystokinina.

Badania radiologiczne wykazały, że pokarm mieszany (zakontrastowany barytem) pojawia się w okrężnicy już po 6 h od spożycia. Po upływie 9–12 h wypełnia okrężnicę poprzeczną, po 13–17 h dociera do okrężnicy esowatej. Odbytnica wypełnia się środkiem cieniującym po 24 h. Środek cieniujący najdłużej przebywa w jelicie ślepym i w okrężnicy esowatej, gdzie jest gromadzony i przesuwany wahadłowo przez skurcze odcinkowe, perystaltyczne i antyperystaltyczne. Po przyjęciu pokarmu motoryka okrężnicy wzmagą się, prowadząc do skurczów wielosegmentowych i perystaltycznych, przechodzących w masowe i przesuujących zawartość kałową do odbytnicy w wyniku uruchomienia wspomnianych odruchów (jak odruch żołądkowo-kątnicy) oraz działania hormonów (szczególnie gastryny i CCK). Zmiany aktywności ruchowej w okrężnicy mogą wystąpić także bez związku ze spożyciem pokarmu, np. z przyczyn emocjonalnych.

Zewnętrzne nerwy autonomiczne zaopatrujące jelito grube stanowią drogi odruchów trzewnych, zwłaszcza takich jak wagowagalne odruchy żołądkowo-okrężnicze i jelitowo-jelitowe (ryc. 6.16). Pierwsze z nich, aktywowane rozciąganiem żołądka, prowadzą do pobudzenia motoryki okrężnicy, drugie powstają przy podrażnieniu otrzewnej i powodują zahamowanie wszelkich skurczów jelit (*atonia*). Hormony, zwłaszcza gastryna i CCK, pobudzają skurcze jelitowe i skracają czas pasażu jelitowego, sekretyna zaś działa odwrotnie. Podobnie noradrenalina hamuje skurcze jelita grubego, a acetylocholina wywołuje efekt pobudzający.

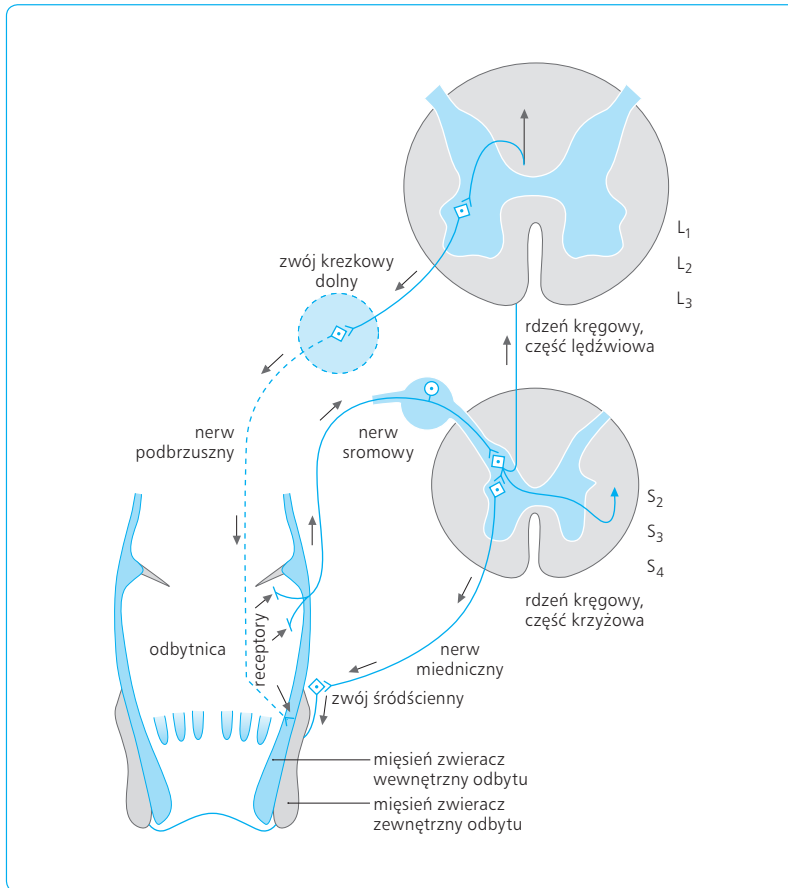
6.10.2

MOTORYCZNE MECHANIZMY ODBYTNICZO-PROSTNICZE

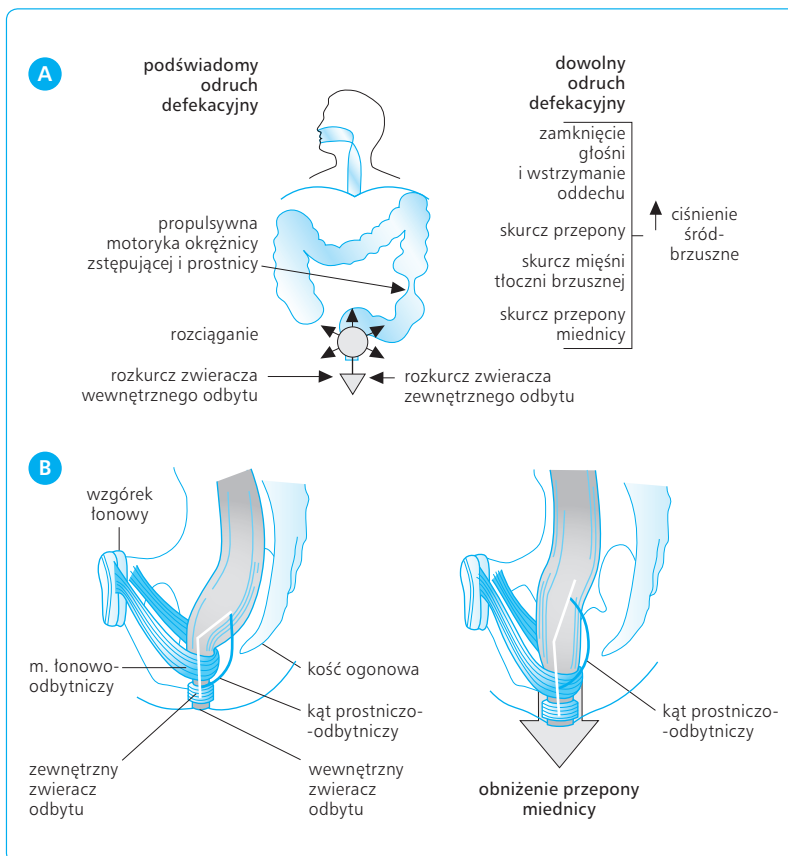
Odbytnica wykazuje własną charakterystyczną aktywność motoryczną. Istnieje też specjalny mechanizm umożliwiający zamykanie i otwieranie kanału odbytni-

czego. Jak wspomniano powyżej, skurcze propulsywne (perystaltyczne i masowe) okrężnicy przesuują zawartość kałową do odbytnicy, gdzie następuje podrażnienie mechanoreceptorów ściany i powstaje uczucie parcia na odbytnicę. Podczas dowolnego tłumienia aktu defekacji następuje zahamowanie ośrodka oddawania kału w rdzeniu krzyżowym, co prowadzi do skurczu zwieraczy odbytu i rozkurczu odbytnicy.

Oddawanie kału jest wynikiem odruchu defekacyjnego. Powstaje on w wyniku podrażnienia mechanoreceptorów okrężnicy i ma charakter odruchu zarówno śródściennego, jak i rdzeniowego (ryc. 6.17). Odruch śródścienny powoduje wzmocnienie skurczów perystaltycznych okrężnicy zstępującej, okrężnicy esowatej i odbytnicy. Gdy fala perystaltyczna osiągnie odbytnicę, ustępuje skurcz zwieracza wewnętrznego odbytu i może nastąpić oddawanie kału. Odruch śródścienny jest dodatkowo wzmacniany przez odruch rdzeniowy z ośrodkiem w części krzyżowej rdzenia. Jego drogę dośrodkową stanowi nerw sromowy, a odśrodkową – nerwy miedniczne. Odruch ten prowadzi do wzmocnienia perystaltyki w obwodowej części jelita grubego i do powstania skurczów masowych, co w konsekwencji powoduje przesuwanie kału z długiego odcinka okrężnicy do bańki odbytnicy. Podczas defekacji dołącza się do tego procesu odruchowy skurcz mięśni tłoczni brzusznej, przepony i przepony miednicy (ryc. 6.18A). Głęboki wdech i skurcz tłoczni brzusznej przy zamkniętej głośni powodują znaczny wzrost ciśnienia śródbrzusznego, ułatwiając przesuwanie kału do odbytnicy i jego wydalanie. W czasie defekacji dochodzi do masowych skurczów całej okrężnicy zstępującej, które prowadzą do zwiększenia ciśnienia wewnątrzjelitowego. Dzięki równoczesnym skurczom mięśni tłoczni brzusznej wzrasta ciśnienie śródbrzuszne; ciśnienie w odbytnicy podnosi się do 250 cm H₂O, a w czasie samej defekacji nawet do 2000 cm H₂O. Ponadto podczas defekacji zwiększa się kąt między prostnicą a odbytnicą (na skutek skurczu mięśnia przepony miednicy), co ułatwia oddawanie kału (ryc. 6.18B). Pod wpływem wytworzonych ciśnień kał łatwiej przechodzi przez odbyt. Wówczas wyzwala się z kanału odbytniczego dodatkowy odruch, któ-



Ryc. 6.17 Udział odruchów rdzeniowych w defekacji (wg Traczyka).



Ryc. 6.18 A. Rozciąganie odbytnicy i prostaty rozpoczyna defekację, obejmującą odruchy podświadome i dowolny. Odruch dowolny wywołuje skurcze mięśni tłoczni brzusznej, skurcz przepony, skurcz przepony miednicy i wstrzymanie oddechu, a także odruchowy rozkurcz zwieraczy odbytu. B. Obniżenie przepony miednicy i wyprostowanie kąta prostniczo-odbytniczego ułatwiają wydalanie kału.

ry podtrzymuje skurcz całej odbytnicy. W ten sposób masy kałowe zalegające w okrężnicy początkowej szybko zostają przesunięte w kierunku okrężnicy esowatej, co powoduje, że wkrótce po defekacji może wystąpić ponowne uczucie parcia na stolec.

Kora mózgowa odgrywa w akcie defekacji szczególnie ważną rolę, gdyż docierają do niej impulsy z mechanoreceptorów okrężnicy zstępującej i odbytnicy. Z kory mózgowej biegną też do ośrodków rdzenia krzyżowego impulsy, które poprzez nerwy miedniczne prowadzą do wzmożenia albo zahamowania skurczów okrężnicy i odbytnicy. Głównym mechanizmem związanym z oddawaniem kału są odruchy z łukami odruchowymi, zamykającymi się w ośrodkach części krzyżowej rdzenia kręgowego, a prowadzącymi do wzrostu aktywności ruchowej okrężnicy i prostnicy oraz do osłabienia skurczu mięśnia przepony miednicy i wyprostowania kąta prostniczo-odbytniczego, co ułatwia defekację.

Zagadnienia kliniczne

Zaburzenia unerwienia okrężnicy, a zwłaszcza brak komórek zwojowych (aganglioza), prowadzą do powstania tzw. olbrzymiej okrężnicy bezzwojowej (megacolon aganglionicum), obserwowanej np. w chorobie Hirschsprunga. Występują wtedy ogromne trudności z oddawaniem kału i konieczne jest wycięcie zajętego odcinka okrężnicy. Zapalenie okrężnicy, wywołane np. przez chorobotwórcze szczepy E. coli lub przez środki przeczyszczające, prowadzi do obfitego wydzielania w okrężnicy wody i jonów Na^+ oraz do powstania ostrej biegunki, która może się stać przyczyną odwodnienia, hipokaliemii, a nawet zaburzeń krążeniowych.

6.11

CZYNNOŚCI WYDZIELNICZE GRUCZOŁÓW TRAWIENNYCH

Układ trawienny jest wyposażony w różne typy komórek gruczołowych, z których jedne wchodzi w skład nabłonka powierzchni błony śluzowej (np. komórki kubkowe), inne tworzą cewki gruczołowe, położone w głębi błony śluzowej (np. gruczoły właściwe żołądka) lub w błonie podśluzowej (np. gruczoły dwunastnicze), a jeszcze inne znajdują się poza przewodem pokarmowym, stanowiąc komponent złożonych narządów gruczołowych (np. ślinianek, wątroby i trzustki).

Wydzielina gruczołów trawiennych ma trzy główne składniki. Są to: (1) woda i elektrolity; (2) białka, stanowiące enzymy trawienne; (3) śluzowielocukrowce, głównie glikolipidy tworzące śluz, który osłania i chro-

ni błonę śluzową przewodu pokarmowego przed uszkodzeniami oraz umożliwia poślizg i przesuwanie cząstek pokarmowych do coraz dalszych odcinków układu.

6.11.1

WYDZIELANIE ŚLINY

Ślina jest wydzieliną trawienną wytwarzaną przez trzy pary głównych gruczołów ślinowych i liczne mniejsze gruczoły, rozsiane w błonie śluzowej jamy ustnej i języka. Spełnia dwie zasadnicze funkcje: ochronną i trawienną. Działanie ochronne śliny wiąże się z „wypłukiwaniem” pozostałych w jamie ustnej resztek pokarmowych, buforowaniem przez mucynę i HCO_3^- kwaśnych i drażniących substancji pokarmowych, działaniem bakteriobójczym oraz stałym nawilgacaniem jamy ustnej (co umożliwia mówienie oraz ochronę i regenerację jej błony śluzowej). Funkcja trawienna śliny polega na zlepianiu cząstek pokarmowych w możliwą do przełknięcia masę pokarmową (bolus lub kęs) i wypłukiwaniu cząstek pokarmowych z powierzchni języka. Ułatwia to kontakt kolejno spożywanych porcji pokarmów z receptorami smakowymi języka, i dzięki czemu możliwe jest powstawanie wrażeń smakowych oraz odruchowe pobudzenie wydzielania śliny, soku żołądkowego i trzustkowego. Ponadto ślina uczestniczy w trawieniu skrobi i lipidów z udziałem odpowiednio: α -amylazy ślinowej, zwanej ptyaliną, wytwarzanej głównie przez ślinianki przyuszne, oraz lipazy językowej, wydzielanej przez gruczoły ślinowe (Ebnera) u podstawy języka.

Istotną rolę w procesach trawiennych zapoczątkowanych w jamie ustnej odgrywają zęby, dzięki którym odbywa się miażdżenie stałych i twardych składników pokarmowych oraz mieszanie ich ze śliną. Zęby, silnie osadzone w kości górnej i dolnej szczęki, pokrywa szkliwo-emalia, najtwardsza tkanka organizmu. Powstaje ona z udziałem specjalnych komórek (ameloblastów), które zanikają po „wyrżnięciu się” zęba.

Zagadnienia kliniczne

Brak szkliwa zbudowanego z pryzmatów hydroksyapatytowych i pokrywającej go warstwą ok. 2 mm zębiny prowadzi do ubytków i próchnicy. Ubytki można sztucznie uzupełnić, aby zapobiec dalszej erozji zębiny do miazgi, która wypełnia komorę i kanał korzeniowy. Czynnikiem ułatwiającym uszkodzenie szkliwa i erozję zębiny są kwasy wytwarzane lokalnie przez bardzo liczne bakterie kolonizujące jamę ustną, szczególnie kieszonki zębowe i dziąsła. Ich rozwój ułatwia odkładający się kamień nazębny. Odpowiednia higiena jamy ustnej, zwłaszcza mycie zębów i usuwanie kamienia nazębnego, zapobiegają rozwojowi bakterii i próchnicy zębów.

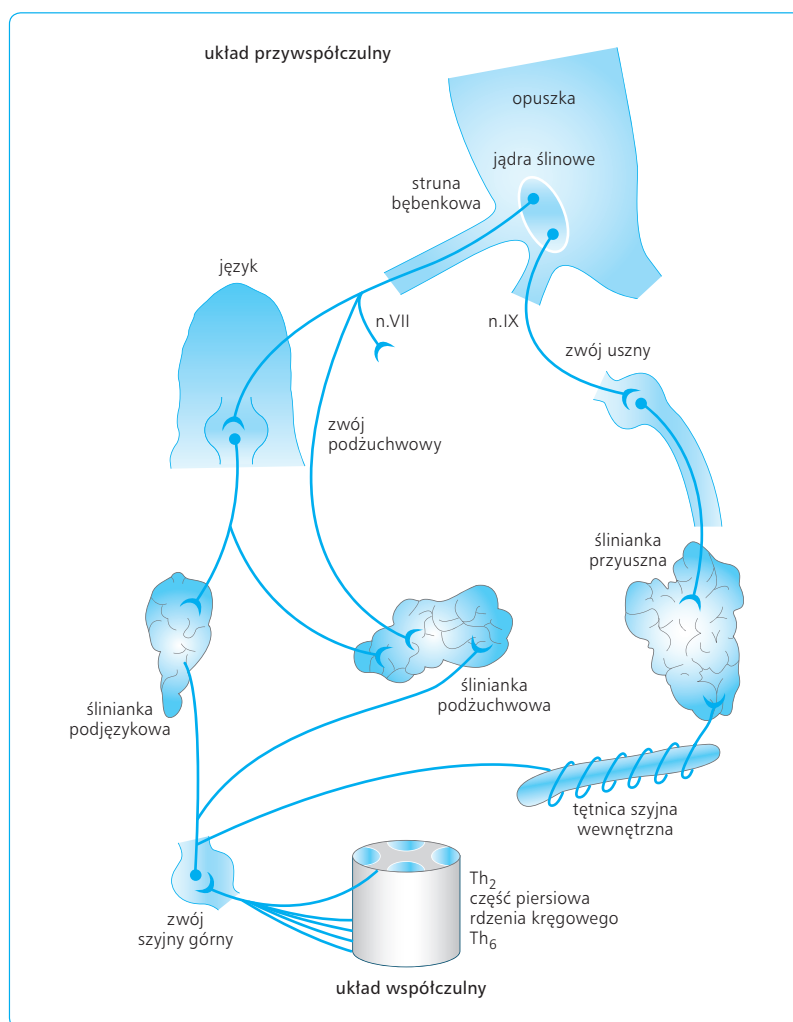
6.11.2

BUDOWA I UNERWIENIE
GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH

Gruczoły ślinowe składają się z pęcherzyków gruczołowych, połączonych z rozgałęzionym układem kanalików, które tworzą drogi wyprowadzające ślinę do jamy ustnej. Pęcherzyki gruczołowe wraz z układem kanalików stanowią jednostki czynnościowe ślinianek, zwane saliwonami. Gruczoły ślinowe można podzielić na: (1) gruczoły śluzowe, zbudowane tylko z komórek śluzowych, wytwarzających prawie wyłącznie śluz (mucynę); (2) gruczoły surowicze, złożone jedynie z komórek surowiczych, wytwarzających ślinę wodnistą z dużą zawartością białka enzymatycznego i (3) gruczoły mieszane, złożone z komórek śluzowych i surowiczych. Komórki śluzowe zawierają w cytoplazmie wiele jasnych kropelek mucynogenu i wytwarzają glikoproteiny, tworzące śluz. Komórki surowicze cechuje obecność w cytoplazmie wielu małych ziarenek wydzielniczych, zymogenów, wykazujących cykliczne zmiany związane z wytwarzaniem enzymów śliny, zwłaszcza amylazy.

Ślinianka przyuszną zbudowana jest prawie wyłącznie z komórek surowiczych, podjęzykowa ze śluzowych, a podżuchwowa zawiera oba typy komórek. Układ wstawek, przewodów prążkowanych i międzyzrazikowych w poszczególnych gruczołach ślinowych wykazuje znaczne zróżnicowanie w zakresie długości.

Gruczoły ślinowe zaopatrywane są przez gałązki nerwów czuciowych i dwa rodzaje nerwów autonomicznych: przywspółczulne i współczulne. Pierwsze biorą początek w opuszkowych jądrach ślinowych górnych i dolnych, a drugie w górnych segmentach piersiowych rdzenia kręgowego (Th₂–Th₆) (ryc. 6.19). Przedzwojowe nerwy przywspółczulne należą do nerwu twarzonego (VII) i gardłowo-językowego (IX). Przedzwojowe nerwy przywspółczulne i współczulne ślinianek mają głównie charakter cholinergiczny, a więc uwalniają na swoich zakończeniach acetylocholinę, pobudzając receptory muskarynowe, głównie M₃, neuronów pozazwojowych. Neurony pozazwojowe należą także do cholinergicznych i peptyderygicznych, uwalniając, obok acetylocholinę, także VIP. Pozazwojowe włókna współczulne są typu adrenergicznego; uwalniają na swoich zakończeniach noradrenalinę i dopaminę, działające na gruczoły za pośrednictwem α - i β -receptorów adrener-



Ryc. 6.19 Unerwienie autonomiczne ślinianek.

gicznych. Należy zaznaczyć, że ta podwójna nerwowa regulacja autonomiczna czynności ślinianek dotyczy nie tylko wydzielania, lecz także metabolizmu oraz proliferacji komórek gruczołowych (trofika) i naczyń krwionośnych w śliniankach. Wyjątkowo w śliniankach obie części układu autonomicznego, przywspółczulna i współczulna, nie działają antagonistycznie, lecz razem pobudzają wydzielanie śliny – jest to jednak ślina o nieco odmiennym charakterze; przywspółczulna pobudza obfite wydzielanie śliny, a współczulna pobudza wydzielanie o małej objętości, ale obfitującej w enzymy i mucynę. Warto podkreślić, że wydzielanie śliny odbywa się wyłącznie pod wpływem nerwów układu autonomicznego i neuroprzekazników, a enterohormony, jeżeli pominąć nadnerczowe mineralokortykoidy, wpływające na wydzielanie jonów Na^+ i K^+ , nie odgrywają w tym wydzielaniu większej roli.

Na powierzchni pęcherzyków i przewodów ślinowych znajdują się gwiaździste mioepitelialne komórki kurczliwe, ułatwiające przy swoim skurczu opróżnianie saliwonu ze śliny. Główne naczynia tętnicze zaopatrujące ślinianki biegną wzdłuż przewodów międzyzrądkowych, docierając do zrazików, gdzie rozpadają się na bogatą siatkę naczyń kapilarnych wokół pęcherzyków, cewek i wstawek. Naczynia krwionośne gruczołów ślinowych tworzą układ wrotny. Składa się on z tętniczek pierwotnych, zaopatrujących w krew układ kanalików i pęcherzyków wydzielniczych, i z tętniczek wtórnych, rozpadających się na sieć kapilar zaopatrujących w krew saliwonu. Krew odpływa ze zrazików drogą żył zaopatrzonych w specjalne urządzenia dławikowe, złożone z poszerzonych naczyń, które stanowią rezerwuuar krwi, utrzymujący wyższe ciśnienie w krążeniu w naczyniach włosowatych. Kapilary zaopatrujące saliwonu mają bardzo dużą przepuszczalność, co pozwala na szybkie przechodzenie dużej ilości wody i elektrolitów przez ich ścianę i szybki wzrost objętości wydzielanej śliny (oba zjawiska następują wkrótce po pobudzeniu wydzielniczym pokarmem). Przepływ krwi przez ślinianki jest wyższy niż np. w mięśniach, co wzmacnia ciśnienie w niezwykle porowatych naczyniach włosowatych, a przez to może wzmacniać w bardzo krótkim czasie (w ciągu kilku sekund) procesy wydzielnicze.

6.11.3

OBJĘTOŚĆ I SKŁAD ŚLINY

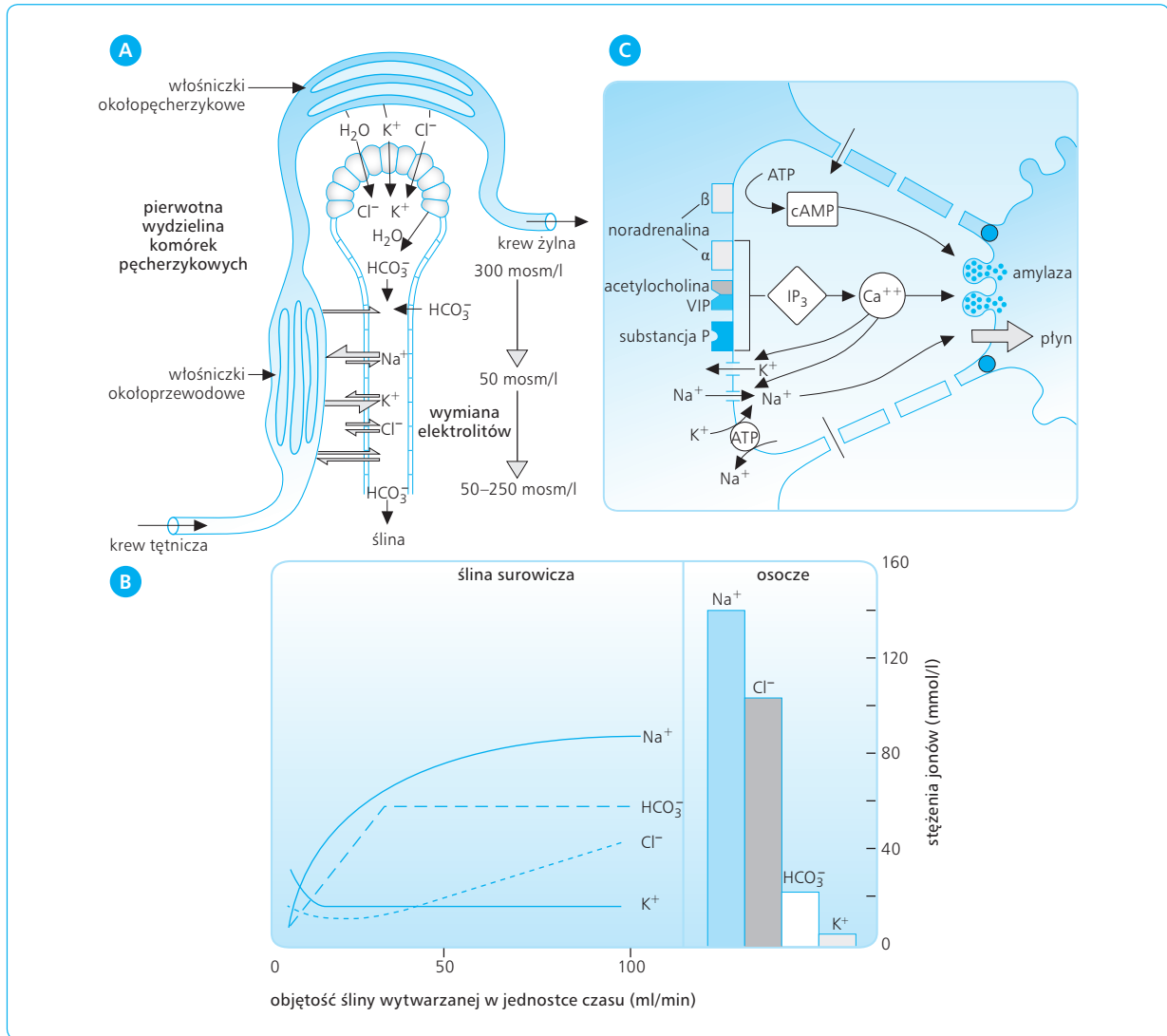
Wydzielanie śliny zachodzi ustawnie (nawet podczas snu – chociaż w zmniejszonych ilościach) i jest wynikiem pobudzenia głównie nerwów przywspółczulnych. Wydzielanie podstawowe śliny wynosi średnio 0,5 ml/min. Po silnym pobudzeniu wydzielniczym (np. przy ssaniu cytryny lub po stymulacji farmakologicznej,

np. pilokarpiną) może wzrosnąć do 5,0 ml/min, co w odniesieniu do masy ślinianek stanowi wartość ok. 50 razy większą niż w przypadku wydzielania podobnie zbudowanej trzustki. Wydzielanie dobowe śliny wynosi przeciętnie 1,5 l, ale może wzrastać nawet do kilku litrów.

Zbierając ślinę z oddzielnych gruczołów ślinowych stwierdzono, że w warunkach podstawowych ok. 70% śliny dostarcza ślinianka podżuchwowa, 20% – przyuszna, a 5% – podjęzykowa. Reszta pochodzi z gruczołów rozrzuconych w błonie śluzowej jamy ustnej i języka. Przy wzroście pobudzenia wydzielniczego względny udział ślinianek podżuchwowych zmniejsza się do ok. 50%, natomiast wydzielanie ślinianek przyusznych wzrasta do ok. 35%.

Badania mikropunkcyjne ślinianek wskazują, że ich pęcherzyki gruczołowe wytwarzają płyn o stężeniu elektrolitów podobnym do obserwowanego w osoczu oraz że podczas przepływu pierwotnej wydzieliny pęcherzykowej (tzw. śliny pierwotnej) przez przewody jony Na^+ i Cl^- są zwrotnie wchłaniane, a jony K^+ i HCO_3^- wydzielane do śliny. Jony K^+ i HCO_3^- przechodzą biernie do śliny pierwotnej. Natomiast w przewodach wyprowadzających jony Na^+ są aktywnie zwrotnie wchłaniane, a jony K^+ aktywnie wydzielane z udziałem ATP-azy aktywowanej przez Na^+ i K^+ (ryc. 6.20A). Przy obfitym wydzielaniu śliny czas wymiany elektrolitów skraca się i dlatego stężenie jonów Na^+ w ślinie ostatecznej (tzw. ślina wtórna) wzrasta – zbliża się do stężenia w ślinie pierwotnej. Jony HCO_3^- są aktywnie wydzielane na drodze wymiany z jonami Cl^- w obrębie przewodów wyprowadzających, co zapewnia wzrost pH śliny wypływającej z przewodów ślinowych. Czynniki pobudzające wydzielanie śliny wzmagają wydzielanie jonów Na^+ , a mineralokortykoidy (aldosteron) wzmagają zwrotne ich wchłanianie oraz pobudzają wydzielanie jonów H^+ w przewodach ślinowych.

Woda jest głównym składnikiem śliny – stanowi ok. 99,5% jej objętości. Reszta to składniki nieorganiczne (jony Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- i HCO_3^-) oraz substancje organiczne (białko i mucyna). Objętość śliny, zawartość w niej substancji nieorganicznych (jonów Na^+ , HCO_3^- , Cl^-) oraz jej osmolarność wzrastają w miarę pobudzania wydzielniczego. Głównymi kationami śliny są jony Na^+ i K^+ . Ich stężenie zmienia się zależnie od objętości śliny: gdy objętość ta rośnie, stężenie jonów Na^+ zwiększa się, a stężenie jonów K^+ maleje. Stężenie jonów Ca^{2+} i Mg^{2+} w ślinie nie podlega większym zmianom (ryc. 6.20B). Największe znaczenie dla utrzymania osmolarności i zdolności buforującej śliny mają, odpowiednio, jony Na^+ i HCO_3^- . Stężenie jonów HCO_3^- i Cl^- podnosi się wraz ze wzrostem objętości śliny. Najwyższa wartość HCO_3^- to 40–60 mmol/l (jest wyższa niż stężenie tego anionu w osoczu). Wzrost zawartości jonów HCO_3^- wiąże się ze wzrostem pH śliny z ok. 5–6 (odczyn słabo kwaśny) podczas wydzielania podstawowego do 8 (odczyn alkaliczny) przy wydzielaniu silnie pobudzonym.



Ryc. 6.20 A. Tworzenie śliny pierwotnej w pęcherzykach gruczołowych ślinianek i wymiana jej elektrolitów z krwią podczas przepływu przez przewody ślinowe (wg Wurgena i Seemana). B. Zmiany składu elektrolitowego śliny w zależności od jej objętości. Dla porównania skład elektrolitowy osocza. C. Receptory błonowe komórek pęcherzykowych gruczołów ślinowych i drugie przekaźniki, biorące udział w pobudzaniu wydzielania amylazy przez komórki pęcherzykowe ślinianek. VIP (*vasoactive intestinal polypeptide*) – wazoaktywny peptyd jelitowy, ATP – adenozynotrifosforan, cAMP – adenozynomonofosforan cykliczny, IP₃ – inozytolotrifosforan.

Gruczoły ślinowe mają wyjątkową zdolność do wychwytu, magazynowania i wydzielania jodków. Ślina zawiera także ślady fluorków, których stężenie, w odróżnieniu od jodków, jest tu mniejsze niż w osoczu.

W skład śliny wchodzi różne związki wielkocząsteczkowe, takie jak enzymy, białka osocza, mucyna, substancje grupowe krwi, lizozym, laktoferyna, kalikreina, czynnik wzrostowy naskórka (EGF, *epidermal growth factor*), PG (głównie serii E) i in. Wśród enzymów śliny najważniejszą rolę pełni α -amylaza ślinowa, zwana pتيالiną. Wykazuje ona optymalną aktywność przy pH 6,9, hydrolizując wewnętrzne wiązania α -1,4-glikozydowe łańcucha skrobi i zamieniając ją na odcinki

2-8-cukrowe, głównie na maltozę, maltotriozę i α -dekstryny. Ulega inaktywacji przy niskim pH w żołądku, ponieważ wraz z zakwaszeniem znaczna ilość pتيالiny zostaje strawiona przez proteazy soku żołądkowego. Drugim enzymem śliny jest lipaza językowa, która rozkłada triglicerydy, zanim nie zostanie, podobnie jak pتيالina, inaktywowana przez jony H⁺ w żołądku. Jej udział w procesie trawienia tłuszczów może dochodzić do 20%, reszta tłuszczów podlega strawieniu przez lipazę żołądkową, a głównie trzustkową.

Do substancji białkowych śliny należy lizozym o działaniu przeciwbakteryjnym, atakujący błonę komórkową mikroorganizmów, oraz immunoglobuliny (Ig), np.

wydzielnicza postać IgA, aktywna immunologicznie przeciwko niektórym bakteriom, np. *Helicobacter pylori*. Laktoferyna ślinowa wiąże żelazo i zapobiega jego wykorzystaniu przez liczne mikroorganizmy śliny.

Ślina wytwarzana przez śliniankę podjęzykową i podzuchwową wykazuje dużą lepkość dzięki mucynie, która składa się z mukopolisacharydów i glikoproteidów. Należą do nich również substancje grupowe krwi, np. A, B i H, których wydzielanie w ślinie jest uwarunkowane genetycznie. Ślinianki wytwarzają też kalikreinę, która przekształca białka osocza w bradykininę, warunkującą wybitny wzrost przepływu krwi w czasie pobudzenia wydzielniczego ślinianek. Białka bogate w prolinę ochraniają emalię zębową przed uszkodzeniami.

6.11.4

MECHANIZMY WYDZIELNICZE ŚLINY

Wzrost aktywności wydzielniczej ślinianek po zadziałaniu bodźców pokarmowych ma charakter odruchowy i wiąże się z aktywnością odpowiednich receptorów w błonie śluzowej jamy ustnej i gardła. Pobudzenie przywspółczulne prowadzi do wzrostu uwalniania acetylocholiny, aktywującej receptory muskarynowe M_3 i zwiększającej tworzenie inozytolotrifosforanu (IP_3), a w konsekwencji prowadzącej do wzrostu uwalniania jonów Ca^{2+} w komórkach pęcherzykowych. To cholinergiczne pobudzenie ślinianek jest dodatkowo wzmacniane przez VIP, uwalniany na zakończeniach pozazwojowych neuronów przywspółczulnych, który też rozszerza naczynia krwionośne ślinianek. Pobudzenie układu współczulnego i uwalnianie amin katecholowych (noradrenalina, adrenalina i dopamina) aktywuje α - i β -receptory adrenergiczne i związaną z nimi cyklazę adenylanową, która prowadzi do wzrostu stężenia cyklicznego cAMP, głównie w komórkach wydzielniczych przewodów wyprowadzających (ryc. 6.20C). Pobudzenie nerwów przywspółczulnych prowadzi do obfitego wydzielania wodnistej śliny, wzrostu metabolizmu ślinianek, rozszerzenia naczyń i zwiększenia przepływu krwi oraz skurczu wspomnianych komórek mioepitelialnych, wyciskających wydzielinę z pęcherzyków ślinianek do przewodów wyprowadzających. Długotrwałe pobudzenie nerwów przywspółczulnych prowadzi do przerostu gruczołu. Pobudzenie współczulne i uwalnianie aminy katecholowe wywołują również wzrost wydzielania śliny, ale gęstszej, a ponadto wzmacniają metabolizm ślinianek i skurcz komórek mioepitelialnych, wyciskających wydzielinę z przewodów wyprowadzających; powodują również zmiany w przepływie krwi przez ślinianki.

6.11.5

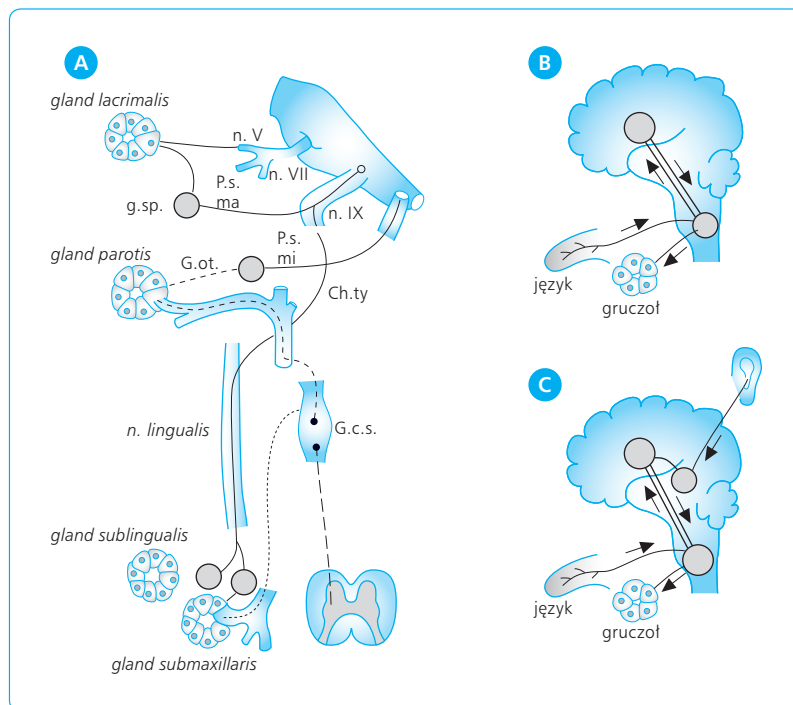
REGULACJA WYDZIELANIA ŚLINY

Ślina jest wydzielana stale, a spośród czynników regulujących jej wydzielanie największe znaczenie mają: autonomiczny układ nerwowy (ryc. 6.21A), niektóre hormony i krążenie krwi. Układ autonomiczny, szczególnie jego część przywspółczulna (nerwy czaszkowe: twarzowy i językowo-gardłowy), odgrywa najważniejszą rolę w odruchowej regulacji czynności wydzielniczej ślinianek. Saliwony są obficie unerwione przez przed- i pozazwojowe włókna przywspółczulne, uwalniające na swych zakończeniach neuromediatory, zwłaszcza acetylocholiny i VIP. Substancje te współdziałają w pobudzaniu saliwonów, decydując także o rozszerzeniu naczyń krwionośnych ślinianek przez uwalniany NO ze śródbłonna przez VIP. Środki blokujące hydrolizę acetylocholiny (np. fizostygmina) wzmagają wydzielanie śliny przez gromadzącą się w śliniance acetylocholiny, natomiast środki blokujące receptor muskarynowy M (np. atropina, w mniejszym stopniu pirenzepina) hamują wydzielanie śliny i wywołują uczucie suchości w jamie ustnej.

Ślinianki mają także obfite unerwienie współczulne, docierające do nich z części piersiowej rdzenia (Th_2 – Th_6) za pośrednictwem górnego zwoju szyjnego i pozazwojowych splotów okołonaczyniowych. Wydzielanie „współczulne” śliny pojawia się po dłuższym okresie utajenia i jest znacznie mniej obfite niż wydzielanie po pobudzeniu przywspółczulnym. Zmiany wydzielnicze po pobudzeniu współczulnym są wynikiem nie tylko zmian aktywności komórek wydzielniczych, lecz także skurczu naczyń krwionośnych oraz elementów mioepitelialnych. U człowieka po pobudzeniu współczulnym, np. w czasie stresu, wydziela się lepka, gęsta ślina, obfita w mucynę, białko oraz jony K^+ i HCO_3^- .

Wydzielanie śliny pod wpływem obecności pokarmu w jamie ustnej oraz drażnienia receptorów dotykowych, smakowych (w jamie ustnej) i węchowych (w błonie śluzowej jamy nosowej) jest wynikiem odruchu bezwarunkowego. Po wielokrotnym czasowym kojarzeniu bodźców bezwarunkowych (np. podawanie pokarmu do jamy ustnej) z obojętnymi (np. światło lampki lub stuk metronomu jako bodźcami wzrokowymi lub słuchowymi) te ostatnie same zaczynają wywoływać reakcję jak po bodźcu bezwarunkowym, a więc wydzielanie śliny. W ten sposób powstają odruchy warunkowe, których poznanie stało się przedmiotem szczególnego zainteresowania Pawłowa (ryc. 6.21B, C).

Odruchy bezwarunkowe odgrywają ważną rolę w regulacji wydzielania śliny. Pobudzenie odpowiednimi bodźcami receptorów smakowych i dotykowych błony śluzowej jamy ustnej wywołuje, za pośrednictwem jąder ślinowych w pniu mózgowym, wydzielanie śliny. Pobudzenie ośrodków ślinowych pozostaje także pod wpływem impulsów z innych części CNS, szczególnie kory mózgowej, podwzgórza i ciała migdałowatego,



Ryc. 6.21 Unerwienie autonomiczne ślinianek (A) oraz udział odruchów bezwarunkowych wywołanych pokarmem (B) i warunkowym kojarzeniem bodźca słuchowego z pokarmem (C) w wydzielaniu śliny. G.sp. – zwój klinowo-podniebieniowy, P.s.ma – nerw przyuszny większy, P.s.mi – nerw przyuszny mniejszy, G.ot. – zwój uszny, Ch.ty – struna bębenkowa, G.c.s. – zwój szyjny górny.

które integrują sygnały aferentne napływające do CNS z różnych receptorów obwodowych (drażnionych przez bodźce pokarmowe) z impulsami z innych ośrodków mózgowych. Prowadzi to do pobudzenia cholinergicznym i peptydergicznym nerwów autonomicznych ślinianek. Wzrost wydzielania łączy się ze zwiększeniem kurczliwości komórek mioepitelialnych, rozszerzeniem naczyń w śliniankach, wzrostem metabolizmu i proliferacji komórek. Pobudzenie układu współczulnego i uwalnianie na zakończeniach nerwów adrenergicznych aminy katecholowe również pobudzają funkcje wydzielnicze, krążeniowe i troficzne ślinianek, ale w znacznie mniejszym stopniu.

Odruchowe pobudzenie wydzielania śliny można wywołać przez żucie substancji pozbawionych smaku, np. wosku, ale najbardziej skutecznymi bodźcami są tu substancje pokarmowe, pobudzające receptory zarówno smakowe (kubki smakowe), jak i węchowe. Odruchy warunkowe wywołane widokiem, zapachem lub samym tylko wyobrażeniem smacznego pokarmu mają duże znaczenie w wydzielaniu samej śliny oraz w pobudzaniu wydzielania żołądkowego i trzustkowego. Czynności wydzielnicze ślinianek, zwłaszcza ich przewodów wyprowadzających, podlegają niewielkim wpływom dokrewnym aldosteronu i kortyzolu, głównie w zakresie wydzielania elektrolitów i białka enzymatycznego. Niewielkie znaczenie modyfikujące mają także hormony przysadki i tarczycy. Działanie to może być krótkotrwałe regulujące i długotrwałe np. troficzne. Hormon wzrostu, tyroksyna i kortyzol mają działanie troficzne i pobudzają wydzielanie białka śliny. Aldosteron hamuje wydzielanie jonów Na^+ , a wzmacnia wydzielanie jonów K^+ .

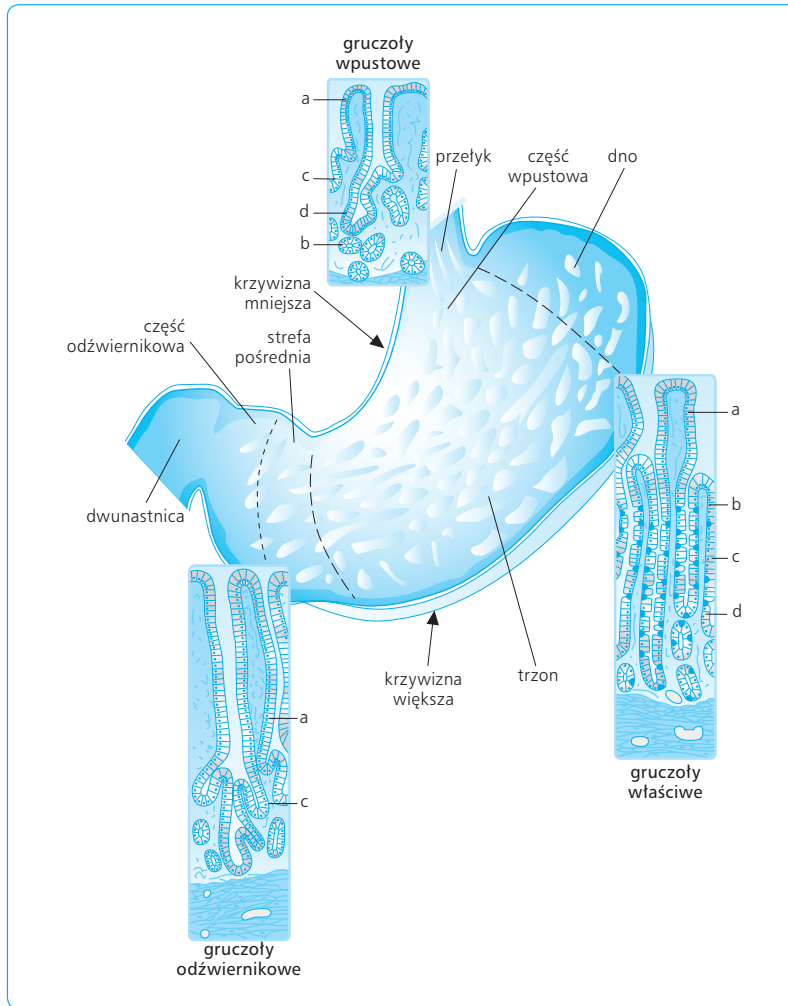
Zagadnienia kliniczne

Upośledzenie wydzielania śliny, np. w wyniku chorób ślinianek lub dłuższego zażywania środków hamujących to wydzielanie (np. antycholinergicznym), prowadzi do suchości w ustach (kserostomia), utrudniającej mówienie oraz powodującej zapalenie błony śluzowej i próchnicę zębów. Po przecięciu nerwów przywspółczulnych zmniejsza się aktywność wydzielnicza ślinianek i zanika tkanka gruczołowa. Ślinianki stają się wówczas nadmiernie wrażliwe na działanie zewnątrzpochodnych neuroprzekaźników układu przywspółczulnego, które podawane do organizmu wywołują obfite wydzielanie śliny, zgodnie z prawem nadwrażliwości podnerwiennej Cannona.

6.11.6

BUDOWA BŁONY ŚLIZOWEJ ŻOŁĄDKA I WYDZIELANIE ŻOŁĄDKOWE

W obrębie błony śluzowej żołądka znajdują się liczne fałdy, drobne wyniosłości i pola z wieloma dołeczkami, do których uchodzą gruczoły żołądkowe. Jej całkowita powierzchnia wynosi ok. 800 cm^2 , a grubość od 0,3 do 1,5 mm. Na jej przekroju można wyróżnić warstwę nabłonka powierzchni, warstwę gruczołową i blaszkę mięśniową. Zależnie od okolicy żołądka warstwa gru-



Ryc. 6.22 Podział żołądka na okolice z uwzględnieniem budowy gruczołów żołądkowych. W gruczołach żołądkowych wyróżnia się komórki śluzowe nabłonka powierzchni (a), komórki okładzinowe (b), komórki szyjki (c) i komórki główne (d) (wg Becka).

czołowa zawiera gruczoły wpustowe (część wpustowa), właściwe (dno i trzon) i odzwiernikowe (część odzwiernikowa) (ryc. 6.22).

Sok żołądkowy jest mieszaniną wydzielin wytwarzanych oddzielnie przez trzy różne rodzaje komórek gruczołowych. Komórki okładzinowe wydzielają kwas solny, wodę i czynnik wewnętrzny wiążący witaminę B₁₂, komórki główne – pepsynogeny oraz niewielką ilość płynu o składzie zbliżonym do płynu pozakomórkowego, a komórki śluzowe – śluz o strukturze żelu, przylegającego do powierzchni komórek nabłonka powierzchni błony śluzowej. Podstawowy udział w wydzielaniu soku żołądkowego mają gruczoły właściwe, które zajmują ok. 80% całego obszaru błony śluzowej, a ich liczba wynosi ok. 30 mln. Gruczoły właściwe, złożone z cieśni, szyjki oraz trzonu z dnem, zbudowane są z pięciu typów komórek. Są to: (1) komórki główne; (2) komórki okładzinowe; (3) komórki niezróżnicowane, w tym także macierzyste; (4) komórki śluzowe szyjki; (5) komórki dokrewne.

Komórki główne, obecne w trzonie i dnie gruczołów właściwych, cechują się obfitą siateczką endoplazmatyczną i silnie rozwiniętym aparatem Golgiego,

dzięki którym tworzą i upakowują ziarna wydzielnicze zawierające enzymy proteolityczne: pepsynogen i podpuszczkę (tylko w okresie niemowlęcym). Ziarna zymogenne są więc utworzone z pepsynogenów zgromadzonych w przyszczytowej części cytoplazmy. Komórki okładzinowe, występujące w trzonie i dnie żołądka, są ułożone obwodowo w stosunku do światła gruczołów. Obejmują liczne mitochondria oraz struktury kanalikowo-pęcherzykowe. Te z kolei zawierają aktywowaną przez jony H⁺ i K⁺ ATP-azę i zlewają się po pobudzeniu komórek z błoną pokrywającą ich kanaliki wewnątrzkomórkowe. Kanaliki wpuklają się do cytoplazmy od strony światła gruczołu i otaczają jądro, otwierając się na szczycie komórek okładzinowych.

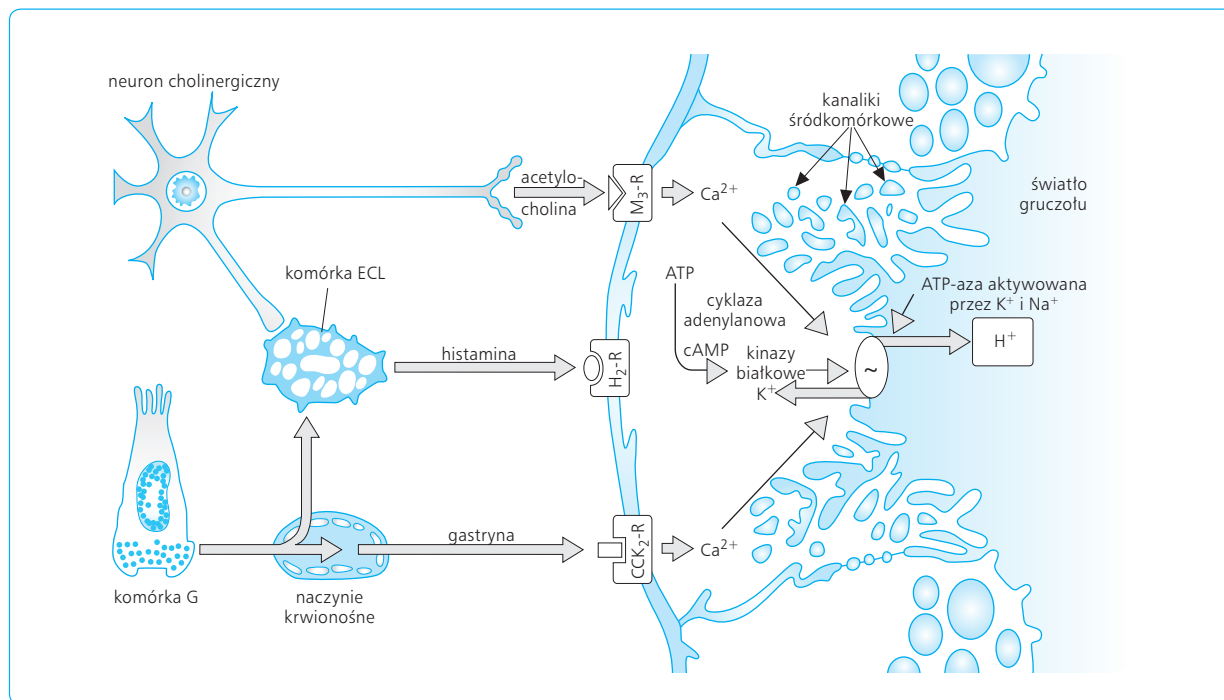
Komórki okładzinowe zawierają w swej cytoplazmie wiele enzymów, m.in. anhidrazę węglanową (II) i liczne kinazy białkowe, niezbędne do aktywacji pomp protonowych, czyli ATP-azy aktywowanej przez H⁺ i K⁺ w kanalikowo-pęcherzykach. Pod wpływem pobudzenia tych komórek przez histaminę (poprzez receptory histaminowe H₂) i gastrynę (poprzez receptory CCK₂) lub acetylocholinę (poprzez receptory muskarynowe M₃) wzrasta stężenie mediatorów śródkomórkowych

(odpowiednio, cAMP i jonów Ca^{2+}), a w ślad za tym także aktywność kinaz białkowych, pobudzających wspomniane pompy protonowe i ich wbudowywanie do błony pokrywającej kanaliki wewnątrzkomórkowe, o powierzchni powiększonej (ponad 10-krotnie) dzięki liczным pofałdowaniom i mikrokosmkom. Wbudowane do tej błony kanaliko-pęcherzykowej aktywne pompy protonowe rozpoczynają aktywny transport („wypompowywanie”) jonów H^+ do kanalików wewnątrzkomórkowych i jonów K^+ w kierunku przeciwnym (ryc. 6.23). Charakterystyczną więc cechą strukturalną komórek okładzinowych jest rozwinięty system kanalikowo-pęcherzykowy z głębokimi kanalikami śródkomórkowymi. Jony H^+ wydzielane do wnętrza kanalików w stężeniu ok. 170 mmol/l (pH 0,87) przedostają się do światła gruczołów właściwych żołądka i dalej po rozcieńczeniu do światła żołądka.

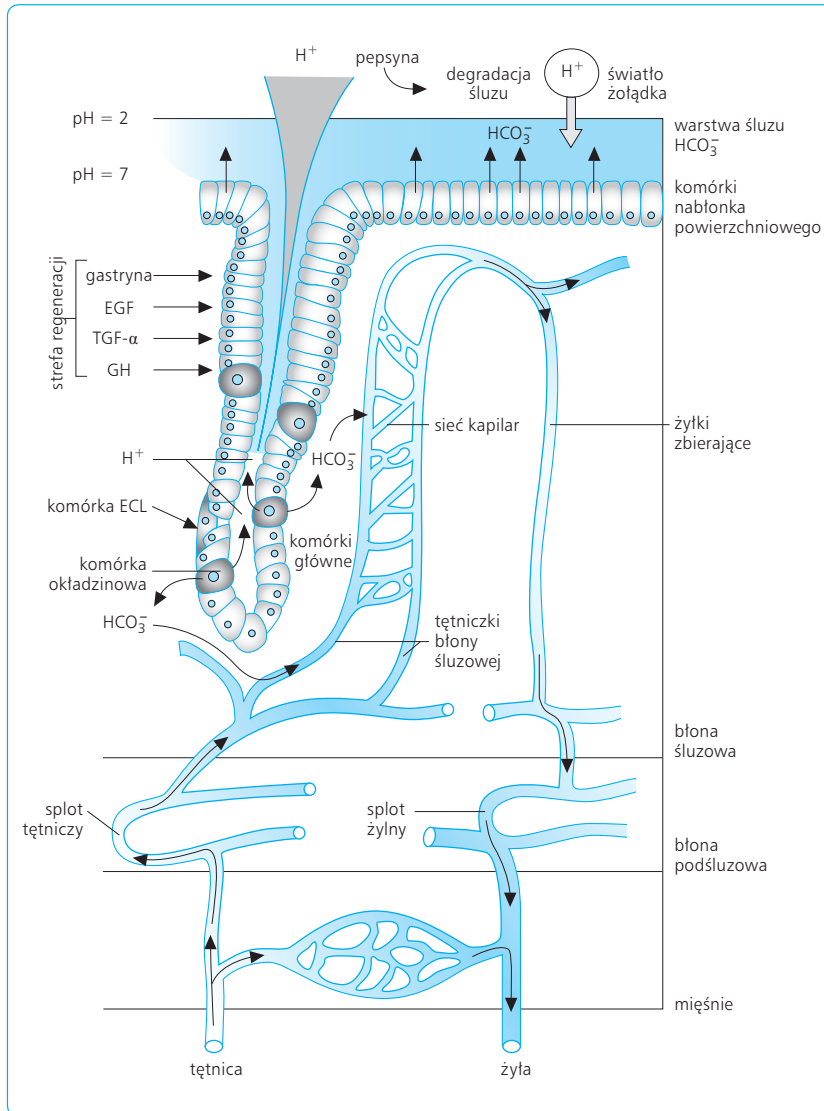
Komórki wewnątrzwydzielnicze żołądka tworzą heterogenną grupę komórek srebrochłonnych (enterochromafinowych, EC), należących do układu APUD. Komórki EC tego układu wytwarzają i wydzielają serotoninę i motylinę, komórki D – somatostatynę, komórki Gr – grelinę, jeszcze inne – substancję P i VIP,

a neurony pozazwojowe uwalniają, poza acetylocholiną, także peptyd uwalniający gastrynę (GRP, *gastrin releasing peptide*). W pobliżu komórek okładzinowych występują liczne komórki enterochromafinopodobne (ECL, *enterochromafin-like*), tworzące z L-histydyny histaminę. Histamina, uwalniana pod wpływem gastryny i acetylocholino w pobliżu komórek okładzinowych, pobudza je do wydzielania na drodze parakrynej poprzez receptory histaminowe H_2 ($\text{H}_2\text{-R}$). W części odźwiernikowej żołądka znajdują się liczne komórki G typu otwartego, z kępką mikrokosmków na szczycie i z licznymi ziarnistościami u podstawy, sięgającej do błony podstawnej i kapilar, do których uwalniają one wydzielinę hormonalną, gastrynę, główny hormon pobudzający wydzielanie żołądkowe jonów H^+ . Gastryna aktywuje receptory CCK_2 ($\text{CCK}_2\text{-R}$) komórek ECL i pobudza uwalnianie z nich histaminy, indukując w nich dekarboksylazę histydynową, przekształcającą histydynę w histaminę. Uwolniona histamina działa poprzez wspomniane receptory H_2 pobudzająco na komórki okładzinowe i na wydzielanie jonów H^+ .

W dolnym odcinku dołączków i w cieśni gruczołów właściwych znajdują się komórki macierzyste (*stem*



Ryc. 6.23 Stymulacja komórek okładzinowych do wydzielania jonów H^+ pod wpływem acetylocholino (uwalnianej z neuronów cholinergicznyc i działającej za pośrednictwem receptorów M_3 ($\text{M}_3\text{-R}$), **histaminy** (uwalnianej z komórek ECL i działającej za pośrednictwem receptorów H_2 ($\text{H}_2\text{-R}$) oraz **gastryny** (uwalnianej z komórek G i działającej za pośrednictwem receptorów CCK_2 ($\text{CCK}_2\text{-R}$)). Pobudzenie tych receptorów prowadzi do wzrostu uwalniania w komórkach okładzinowych mediatorów śródkomórkowych, takich jak cAMP czy jony Ca^{2+} , które poprzez aktywację kinaz białkowych uruchamiają pompy protonowe w kanaliko-pęcherzykach i ich wbudowywanie do błony kanalików śródkomórkowych, rozpoczynając wydzielanie jonów H^+ do światła tych kanalików śródkomórkowych i dalej do światła gruczołu. Komórka ECL (*enterochromafin-like*) – komórka enterochromafinopodobna, ATP – adenylozotriofosforan, cAMP – adenylozomonofosforan cykliczny.



Ryc. 6.24 Budowa gruczołu właściwego żołądka oraz powstawanie bariery śluzowo-alkalicznej i śluzówkowej żołądka, utworzonej ze ściśle przylegających do siebie (dzięki ścisłym złączom) komórek nabłonka powierzchniowego. Zaznaczono strefę regeneracji komórek gruczołowych oraz hormony pobudzające namnażanie komórek macierzystych i odnowę złuszczonego nabłonka gruczołowego. Jony H⁺ oraz pepsyna ze światła żołądka mają utrudniony dostęp do komórek gruczołowych, ponieważ podlegają neutralizacji w obrębie warstwy alkalicznego śluzu. Chroni to komórki nabłonka powierzchniowego przed uszkodzeniem. EGF (*epidermal growth factor*) – czynnik wzrostowy naskórka, TGF-α (*transforming growth factor α*) – transformujący czynnik wzrostowy, GH (*growth hormone*) – hormon wzrostu, ECL (*enterochromafin-like*) – komórka enterochromafinopodobna.

cells) z licznymi mitozami, stanowiące strefę regeneracyjną gruczołów i dające początek nowym komórkom. Nowe komórki przesuwają się w głąb i różnicują w komórki główne i okładzinowe lub wywędrują w górę i różnicują się w komórki nabłonkowe powierzchniowe (ryc. 6.24). Proces wymiany nabłonka powierzchniowego trwa zwykle 2–6 dni, a zastępowanie komórek gruczołowych (okładzinowych i głównych) ponad 50 dni. Proces ten jest pobudzany przez takie czynniki, jak gastryna, hormon wzrostu, transformujący czynnik wzrostowy (TGF-α, *transforming growth factor α*) i czynnik wzrostu naskórka (EGF, *epidermal growth factor*). Przy ich niedoborze lub nieskutecznym działaniu (np. w wyniku zanikowych zmian zapalnych) odnowa słabnie, natomiast przy ich nadmiarze (np. z powodu podrażnienia przez infekcję *H. pylori* lub ze względu na rozplem nowotworowy komórek G – *gastrinoma* – uwalniających nadmiernie gastrynę) proces odnowy ulega przyspieszeniu, a błona śluzowa – przerostowi. W przewlekłym zanikowym zapaleniu żołądka, np.

w wyniku infekcji *H. pylori*, mogą wystąpić zmiany aktywności komórek macierzystych i ich zastępowanie przez komórki macierzyste pochodzenia szpikowego, co może prowadzić do rozplemu w kierunku komórek nowotworowych.

Błona śluzowa żołądka i jej gruczoły mają obfite unerwienie przywspółczulne i współczulne. Unerwienie przywspółczulne tworzą gałązki żołądkowe nerwów błędnych, kończących się synapsami na neuronach splotów śródściennych. Neurony pozazwojowe zaopatrują bezpośrednio komórki gruczołowe, tworząc wokół nich gęstą siatkę zakończeń.

Żołądek jest zaopatrywany w krew przez trzy rozgałęzienia tętnicy trzewnej: lewą tętnicę żołądkową, tętnicę śledzionową i tętnicę wątrobową, które tworzą dwa wieńce naczyniowe, biegnące wzdłuż krzywizny mniejszej i większej żołądka. Krew żylna odpływa z żołądka głównie lewą i prawą żyłą żołądkowo-sięciową do górnej żyły trzewnej i śledzionowej i dalej do układu wrotnego.

6.11.7

BARIERA ŻOŁĄDKOWA

Bariera żołądkowa oznacza zdolność żołądka do zapobiegania szybkiemu przenikaniu jonów H^+ z jego światła do krwi, a jonów Na^+ w kierunku przeciwnym. Jednym z jej elementów jest bariera śluzowa, którą stanowi warstwa śluzu ściśle przylegającego do nabłonka powierzchniowego, o grubości 100–300 μm . Komórki nabłonka powierzchniowego stale wydzielają do śluzu aniony HCO_3^- . Bariera ta, neutralizując jony H^+ , zapobiega ich penetracji ze światła żołądka w głąb błony śluzowej i w ten sposób chroni ją przed uszkodzeniem. Wydzielanie śluzu i HCO_3^- jest pobudzane głównie przez uwalniane lokalnie (w wyniku działania jonów H^+) prostaglandyny (PG) – produktu cyklooksygenazy 1 (COX-1), enzymu obecnego (konstrytutywnego) w nabłonku powierzchniowym i śródbłonku naczyniowym błony śluzowej. Bariera śluzówkowa jest złożona z warstwy komórek nabłonka powierzchniowego oraz ścisłych połączeń (*tight junctions*) międzykomórkowych nabłonka powierzchniowego. Tłuszczowo-białkowa warstwa tej błony jest nieznacznie przepuszczalna dla substancji zjonizowanych, ale z łatwością przepuszcza substancje niezjonizowane i rozpuszczalne w tłuszczach, np. aspirynę. Kolejną warstwę ochronną stanowi obfity przepływ krwi w błonie śluzowej, który zapewnia jej zaopatrzenie w czynniki odżywcze, tlen i ochronnie działające hormony (np. gastrynę), a także umożliwia szybkie usuwanie czynników uszkodzających, które zdołały przeniknąć ze światła żołądka przez tę błonę (zob. ryc. 6.24). Pewne znaczenie w utrzymaniu integralności błony śluzowej i jej bariery żołądkowej mają czynniki wzrostowe (gastryna, EGF, TGF- α , amfiredulina i in.). Są one składnikami śluzu i pobudzają odnowę nabłonka błony śluzowej.

wo błonę śluzową, a częściowo przez swój efekt hamujący na aktywność COX-1 (małe dawki) i COX-2 (duże dawki). Enzymy te są odpowiedzialne za biosyntezę PG, które prawidłowo „chronią” komórki błony śluzowej przed działaniem czynników uszkodzających. Po zniszczeniu bariery śluzówkowej wydzielone do światła żołądka jony H^+ mogą zwrócić dyfundować w głąb błony śluzowej. Następcami tego procesu są: (1) pobudzenie motoryki żołądka przez podrażnienie splotów śródściennych; (2) pobudzenie wydzielania pepsynogenu i jego aktywowanie i trawienie samej już błony śluzowej; (3) pobudzenie komórek ECL i uwalnianie histaminy, która z kolei pobudza wydzielanie jonów H^+ , a ponadto zwiększa przepuszczalność naczyń włosowatych oraz powoduje przesączenie składników osocza do błony śluzowej i wywoływanie w niej obrzęku; (4) powstawanie powierzchniowych wybroczyn śluzówkowych. Uszkodzeniom wywołanym przez różne czynniki drażniące, w tym także NLPZ, można zapobiec, stosując dożołądkowo egzogenną PGE lub jej trwałe analogi, np. mizoprostol. Pod wpływem wielokrotnej ekspozycji na czynniki silnie uszkodzające (np. kwas acetylosalicylowy) błona śluzowa „uodparnia się”. Dochodzi wtedy do zwiększonej ekspresji COX-2 i jej acetylowania przez kwas acetylosalicylowy, a z kwasu arachidonowego, zamiast PG, powstają epilipoksyny A4 o działaniu ochronnym, co warunkuje zjawisko uodpornienia błony śluzowej żołądka na dalsze stosowanie kwasu acetylosalicylowego. Nie dotyczy to natomiast innych NLPZ, np. indometacyny. Uszkodzenie bariery żołądkowej i wzrost ekspresji COX-2 obserwuje się także w błonie śluzowej zakażonej przez *H. pylori*. Drobnoustrój ten doskonale dostosowuje się, kolonizując śluzówkę żołądka wydzielającej HCl, ponieważ wytwarza wokół siebie z mocznika alkaliczny amoniak dzięki swojej ureazie, powodując jednocześnie zmiany zapalne błony śluzowej. Pod wpływem wydzielanych przez bakterię cytotosyn (np. CagA i VacA) dochodzi do uszkodzenia komórek D, spadku uwalniania somatostatyny, a w śluzówce żołądka do wzrostu uwalniania gastryny, co wzmacnia wydzielanie jonów H^+ . Częstość infekcji *H. pylori* u ludzi dorosłych sięga 50–70% populacji. Infekcja ta, obok wpływu NLPZ, jest główną przyczyną zapalenia żołądka, wrzodów trawiennych, a być może także raka żołądka.

Zagadnienia kliniczne

Barierę żołądkową może uszkadzać wiele różnych substancji, np. jony H^+ o wysokim stężeniu (powyżej 200 mmol/l), naturalne detergenty (np. kwasy żółciowe, lizolecytyna), alkohol w stężeniu powyżej 10%, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i inne związki, które dostają się do żołądka. Najczęstszymi lekami przeciwzapalnymi uszkadzającymi barierę żołądka są NLPZ, np. kwas acetylosalicylowy (aspiryna), stosowane np. w chorobie reumatycznej, w zapobieganiu zmian miażdżycowych, w chorobie wieńcowej serca i naczyń mózgowych (udary). Kwas acetylosalicylowy, utrzymując się w środowisku kwaśnym w postaci niezjonizowanej, z łatwością przenika przez barierę śluzową i śluzówkową i dociera w wyniku miejscowej dyfuzji niejonowej do komórek gruczołowych. Tu ulega zjonizowaniu i działa uszkadzająco – częściowo bezpośrednio, drażniąc miejscowo

6.11.8

SKŁAD I WYDZIELANIE SOKU ŻOŁĄDKOWEGO

Sok żołądkowy jest mieszaniną kwaśnej wydzieliny okładzinowej i alkalicznej wydzieliny nieokładzinowej, których wzajemne proporcje i skład elektrolitowy zależą od rodzaju i stopnia pobudzenia wydzielniczego. Komórki okładzinowe wydzielają jony H^+ o stałym i wysokim stężeniu, wynoszącym w samych kanalikach śródkomórkowych tych komórek nawet 170 mmol/l, o pH 0,87. Objętość tej wydzieliny zmienia się jednak zależnie od stopnia pobudzenia komórek. Oba wspomniane komponenty mieszają się bezpośrednio po ich wydzieleniu do światła żołądka. Przy małej objętości

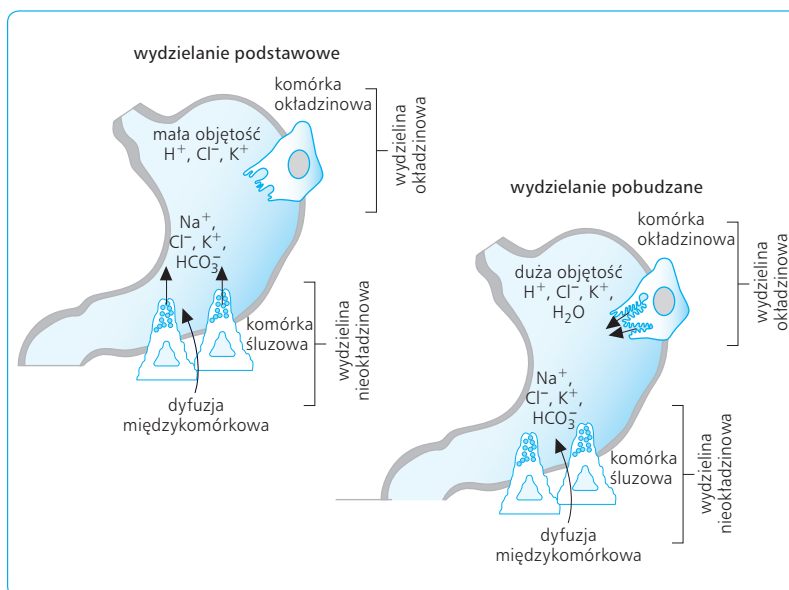
soku przeważa wydzielina nieokładzinowa (jej główne składniki to jony Na^+ , K^+ , Cl^- i HCO_3^-), natomiast przy dużej objętości przeważa wydzielina okładzinowa (o wysokim stężeniu jonów H^+ , K^+ , Cl^-). Zatem przy wzroście objętości wydzieliny okładzinowej spada udział wydzieliny nieokładzinowej i odwrotnie (ryc. 6.25).

Ponieważ pH soku żołądkowego może spadać do ok. 1,0, a pH osocza krwi wynosi 7,4, to gradient stężeń jonów H^+ pomiędzy osoczem a sokiem żołądkowym przekracza 1:1 000 000. Komórki okładzinowe mają więc zdolność do zagęszczania jonów H^+ co najmniej milion razy. W procesie wydzielania jonów H^+ wyróżnić można dwa główne etapy: (1) wytwarzanie jonów H^+ z dysocjacji H_2CO_3 i (2) aktywny transport tych jonów H^+ przez błonę pokrywającą kanaliki śródkomórkowe komórek okładzinowych z udziałem pompy protonowej związanej z ATP-azą aktywowaną przez H^+ i K^+ . Obydwa etapy wymagają odpowiednich substratów i nakładów energetycznych (głównie w postaci ATP), których źródłem są kwasy tłuszczowe i glukoza. Podlegają one przemianom w procesie fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach i dostarczają czterech głównych składników w procesie wydzielania: jonów H^+ , ATP, CO_2 i jonów OH^- (ryc. 6.26A).

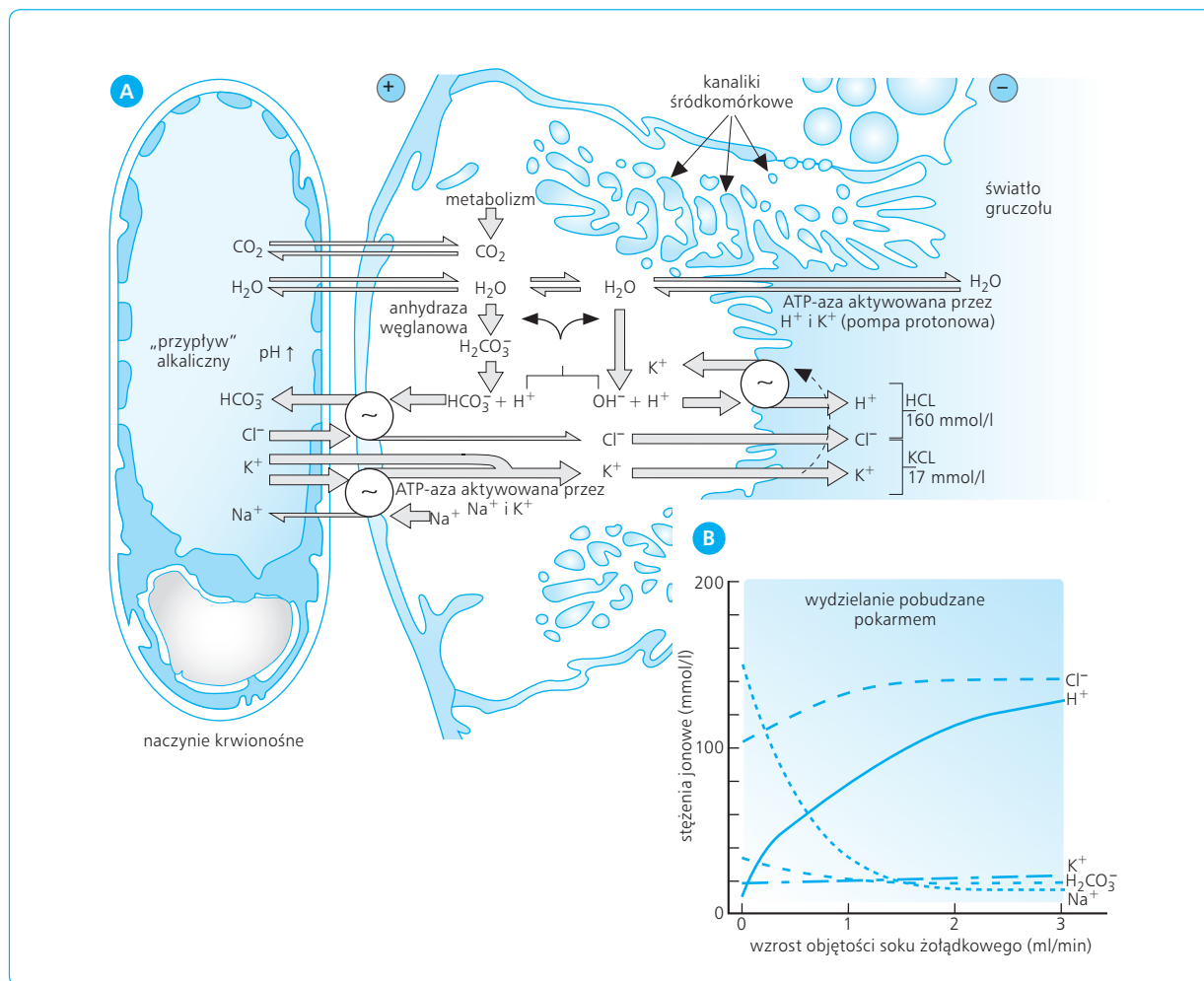
Wytwarzanie jonów H^+ zachodzi w dwóch etapach. Pierwszy to śródkomórkowa hydroliza wody, a drugi to synteza kwasu węglowego, katalizowana przez anhidrazę węglanową (zob. ryc. 6.26A). Aktywny transport jonów H^+ do światła kanalików zachodzi przeciwko dużemu gradientowi elektrochemicznemu, z udziałem transporterów aktywnych pomp protonowych, inkorporowanych do błony kanaliko-pęcherzykowej błony kanalików. Wymaga to energii, której źródłem jest ATP. Zgodnie z przyjętą „teorią ATP-azową” uwolniona przy hydrolizie ATP energia zostaje wykorzystana

do transportu jonów H^+ z cytoplazmy do światła kanalików śródkomórkowych. Odbywa się to z udziałem cząsteczek ATP-azy aktywowanej przez H^+ i K^+ , drugiego (obok anhidrazy węglanowej) enzymu ważnego dla procesu wydzielania jonów H^+ przez komórki okładzinowe. Enzym ten znajduje się wyłącznie w pompach protonowych, do których uaktywnienia wymagana jest, poza ATP, także obecność jonów K^+ i Cl^- . Te ostatnie są czynnie wydzielane przez specjalne układy transportowe, przy czym jony Cl^- wraz z jonami H^+ dostają się ostatecznie do soku żołądkowego, a jony K^+ służą do wymiany za wydzielane jony H^+ . W boczno-przypodstawnej części błony komórek okładzinowych działa także pompa sodowo-potasowa, związana z ATP-azą aktywowaną przez Na^+ i K^+ , usuwająca jony Na^+ z cytoplazmy komórek okładzinowych i czynnie transportująca w ich miejsce jony K^+ . Nadmiar jonów K^+ w tych komórkach wraca do kanalików śródkomórkowych drogą zwykłej dyfuzji.

Pompę protonową można zablokować środkami farmakologicznymi, inhibitorami pompy (np. omeprazolem), które wybiórczo i nieodwracalnie inaktywują ATP-azę aktywowaną przez H^+ i K^+ komórek okładzinowych, prowadząc do zahamowania transportu jonów H^+ do kanalików śródkomórkowych komórek okładzinowych, a nawet do bezkwasu (*achlorhydria*). Blokowanie pompy stosuje się w leczeniu stanów nadkwaśności soku żołądkowego, np. w wrzodzie trawiennym lub refluksie żołądkowo-przełykowym. Podane blokery pompy dostają się do kwaśnego środowiska kanalików śródkomórkowych i łączą nieodwracalnie z aminokwasem cysteiną, podjednostką α -ATP-azy aktywowanej przez H^+ i K^+ w błonie kanalika śródkomórkowego, i zacieśniają kanał transportu dla wytworzonych już jonów H^+ , tak że jony te nie mogą dostać się do światła gruczołu.



Ryc. 6.25 Wydzielina okładzinowa i nieokładzinowa żołądka przy wydzielaniu podstawowym i pobudzonym.



Ryc. 6.26 A. Anhydraza węglanowa (uwodnienie CO_2 do H_2CO_3), kinazy białkowe aktywowane przez cAMP i Ca^{2+} oraz aktywna ATP-aza aktywowana przez K^+ i H^+ (pompa protonowa) odgrywają kluczową rolę w mechanizmie wydzielania jonów H^+ przez komórki okładzinowe. Aniony HCO_3^- , dyfundując do krwi w czasie wydzielania jonów H^+ , powodują przejściową alkalizację krwi („przypływ alkaliczny”). **B.** Profil stężeń jonów w soku żołądkowym zależy od objętości wydzielanego soku i intensywności pobudzenia komórek okładzinowych.

Ta nieodwracalna inaktywacja ATP-azy aktywowanej przez H^+ i K^+ trwa w przypadku omeprazolu ponad 20 godz. po jednorazowej dawce. Zdolność do wytwarzania i wydzielania jonów H^+ pojawia się na nowo dopiero wówczas, gdy zostaną utworzone nowe podjednostki ATP-azy.

W czasie gdy wytwarzane są i wydzielane jony H^+ , pozostające w cytoplazmie aniony HCO_3^- (powstałe w dysocjacji kwasu węglowego) są transportowane na zasadzie wymiany z jonami Cl^- przez boczno-przypodstawną część błony komórek okładzinowych do płynu zewnątrzkomórkowego i dalej do krwi, w ilości identycznej, jak ilość wydzielanych w tym czasie jonów H^+ . W związku z tym krew żylna odpływająca z żołądka w czasie aktywnego wydzielania jonów H^+ jest bar-

dziej alkaliczna niż krew tętnicza, co określa się nazwą „przypływu alkalicznego”. Zjawisko to może pośrednio posłużyć do obliczania ilości wytwarzanych przez żołądek jonów H^+ , gdyż na każdy kation H^+ wydzielony do światła żołądka uwalnia się do krwi jeden anion HCO_3^- (zob. ryc. 6.26A).

Stężenie jonów H^+ w soku żołądkowym rośnie proporcjonalnie do objętości wydzielanej treści. Jednocześnie maleje stężenie jonów Na^+ , a stężenie jonów Cl^- utrzymuje się na mniej więcej stałym, wysokim poziomie. Jak wspomniano, najwyższe stężenie jonów H^+ stwierdza się w kanalikach komórek okładzinowych (170 mmol/l), ale w samym soku żołądkowym jest ono zawsze mniejsze i zależy od stopnia rozcieńczenia soku żołądkowego przez wydzielaną wodę (ryc. 6.26B).

6.11.9

**CZYNNIKI NEUROHORMONALNE
REGULUJĄCE ŻOŁĄDKOWE
WYDZIELANIE HCL**

Wydzielanie żołądkowe podlega regulacji przez autonomiczny układ nerwowy, zwłaszcza jego część przywspółczulną, a także przez hormony enterohormony oraz odpowiedni przepływ krwi przez błonę śluzową. Podwójna kontrola wydzielania, tj. przez nerwy błędne i hormon gastryny, zapewnia optymalne pobudzenie neurohormonalne czynności wydzielniczej żołądka w warunkach fizjologicznych, np. po pokarmie. Do naturalnych substancji obwodowych pobudzających żołądkowe wydzielanie jonów H^+ należą: gastryna, histamina, acetylocholina, GRP i grelina. Wszystkie one współdziałają w pobudzaniu gruczołów żołądkowych. Acetylocholina i gastryna działają częściowo pośrednio poprzez uwalnianie histaminy z komórek ECL, natomiast ich działanie bezpośrednie na te gruczoły jest stosunkowo niewielkie. GRP to neuropeptyd uwalniany przez neurony pozazwojowe nerwów błędnych i pobudzający komórki G do uwalniania gastryny. Grelina, uwalniana przez komórki dokrewne Gr w trzonie i dnie żołądka, działa pobudzająco bezpośrednio na komórki okładzinowe, zwiększając jednocześnie apetyt. Ponadto żołądkowe wydzielanie jonów H^+ pobudzają produkty trawienia białka (aminokwasy i peptydy), alkohol, piwo i kawa (także bezkofeinowa), stymulując uwalnianie gastryny oraz (po wchłonięciu do krwi) pobudzając bezpośrednio komórki okładzinowe.

Gastryna, odkryta ponad 100 lat temu przed Edkin-
sa, jest głównym hormonem wydzielania żołądkowe-
go, występującym w kilku postaciach molekularnych,
charakteryzujących się obecnością tego samego ami-
du C-końcowego tetrapeptydu. Głównym produktem
wydzielniczym komórek G w żołądku jest 17-amino-
kwasowa tzw. mała gastryna (G-17), stanowiąca 90%
zawartości gastryny w błonie śluzowej części odźwierni-
kowej żołądka. Główna postać gastryny w osoczu krwi
na czczo to tzw. duża gastryna (34-aminokwasowa,
G-34), pochodząca głównie z komórek G dwunastni-
cy i, w mniejszym stopniu, żołądka. Reszta tyrozylowa
gastryny w pozycji 6 od C-końca może być zestyfiko-
wana kwasem siarkowym i wtedy występuje jako ga-
stryna I (G-I); może też nie zawierać grupy siarczano-
wej i wtedy występuje jako gastryna II (G-II). Nie ma
jednak różnic w działaniu biologicznym tych postaci
gastryny, jedynie G-34 ma nieco dłuższy okres półtra-
wania (ok. 30 min) niż G-17 (ok. 7 min). Obie postaci
gastryny mają identyczną sekwencję aminokwasową
przy C-końcowym odcinku cząsteczki:

1 2 3 4 5 6-10 11 12 13 14 15 16 17

Glp-Gly-Pro-Trp-Leu-(Glu)₅-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₄

Obie postaci gastryny (G-17 i G-34) pochodzą od oddzielnych prohormonów: pro-G-17 i pro-G-34. Ponadto stwierdzono istnienie peptydu 14-aminokwasowego, zwanego minigastryną (G-14), a także peptydu 4-aminokwasowego (G-4). Wszystkie te postaci molekularne gastryny mają ten sam zakres działania biologicznego, ale różnią się stopniem aktywności w pobudzaniu wydzielania jonów H^+ . W warunkach podstawowych, na czczo, główną uwolnioną frakcją gastryny jest G-34, a po pobudzeniu wydzielniczym, np. w wyniku spożycia pokarmu, uwalnia się głównie gastryna G-17, która też najsilniej pobudza wydzielanie żołądkowe. Syntetycznie otrzymano kilka analogów C-końcowego tetrapeptydu gastryny (G-4); niektóre z nich, np. pentagastryna (Peptavlon) znalazły zastosowanie w testach wydzielniczych żołądka u człowieka (tab. 6.1).

Głównym miejscem wytwarzania, magazynowania i uwalniania gastryny w ustroju są komórki G błony śluzowej części odźwiernikowej żołądka i dwunastnicy. Wzrost stężenia gastryny we krwi następuje w wyniku spadku wydzielania jonów H^+ , np. na skutek dłuższego stosowania inhibitorów jonów H^+ albo z powodu zapalenia zanikowego żołądka (np. przy infekcji *H. pylori*, która hamuje uwalnianie somatostatyny przez komórki D znajdujące się w sąsiedztwie komórek G, prowadząc do hipergastrynemii, oraz zwiększa aktywność pompy protonowej komórek okładzinowych). Wysokie stężenie gastryny obserwuje się też przy rozplenie nowotworowym komórek G (zespół Zollingera-Ellisona, *gastrinoma*) połączonym z hiperchlorhydrią oraz wrzodami żołądka, dwunastnicy, a nawet jelita czczego.

Zakres działania biologicznego gastryny jest szeroki i obejmuje: (1) silne pobudzenie żołądkowego wydzielania jonów H^+ ; (2) pobudzenie proliferacji komórek błony śluzowej proksymalnej części żołądka, w tym także komórek ECL; (3) pobudzenie proliferacji i wzrostu komórek raka żołądka i jelita grubego. Gastryny (G-17 i G-34) z glicyną przy N-końcu, podobnie jak progastryna, 80-aminokwasowy produkt genu gastrynowego, słabo pobudzają wydzielanie jonów H^+ , ale silnie wzmagają proliferację komórek błony śluzowej okrężnicy oraz komórek raka żołądka i jelita grubego. Pod wpływem dużych dawek gastryny zwiększa się także aktywność motoryczna przewodu pokarmowego, szczególnie żołądka, jelita cienkiego, okrężnicy i pęcherzyka żółciowego, a ponadto kurczy się tonicznie dolny zwieracz przełyku, zapobiegając refluksowi żołądkowo-przełykowemu.

Fizjologicznie gastryna uwalnia się stale, także w warunkach podstawowych, ale wyraźny wzrost uwalniania zachodzi już w fazie główowej wydzielania żołądkowego, w czym pośredniczy peptyd GRP uwalniany z zakończeń neuronów peptydergicznych w pobliżu komórek G. Szczytowe uwalnianie gastryny obserwuje się jednak w fazie żołądkowej, w wyniku zarówno uwalniania GRP, jak i bezpośredniego działania pobudzającego na komórki G produktów trawienia białek

Rodzina gastryny			Rodzina sekretyny				Inne peptydy		
CCK 39	gastryna 34	GIP	glukagon	sekretyna	VIP	motylina	SP	GRP	somato- statyna 14
Tyr		Tyr	His	His	His	Phe	Arg	Val	Ala
Ile		Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Pro	Pro	Gly
Gln		Glu	Gln	Asp	Asp	Pro	Lys	Leu	Cys
Gln		Gly	Gly	Gly	Ala	Ile	Pro	Pro	Lys
Ala		Thr	Thr	Thr	Val	Phe	Gln	Ala	Asn
Arg	(pyro)Glu	Phe	Phe	Phe	Phe	Thr	Gln	Gly	S
Lys	Leu	Ile	Thr	Thr	Thr	Tyr	Phe	Gly	Phe
→ Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Asp	Gly	Phe	Gly	Trp
Pro	Pro	Asp	Asp	Glu	Asn	Glu	Gly	Thr	Lys
Ser	Gln	Tyr	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Leu	Val	Thr
Gly	Gly	Ser	Ser	Ser	Thr	Gln	Met-NH ₂	Leu	Phe
									S
Arg	Pro	Ile	Lys	Arg	Arg	Arg		Thr	Thr
Met	Pro	Ala	Tyr	Leu	Leu	Met		Lys	Ser
Ser	His	Met	Leu	Arg	Arg	Gln		Met	Cys
Ile	Leu	Asp	Asp	Glu	Lys	Glu		Tyr	
Val	Val	Lys	Ser	Gly	Gln	Lys		Pro	
Lys	Ala	Ile	Arg	Ala	Met	Glu		Arg	
Asn	Asp	His	Arg	Arg	Ala	Arg		Gly	
Leu	Pro	Gln	Ala	Leu	Val	Asn		Asn	
Gln	Ser	Gln	Gln	Gln	Lys	Lys		His	
Asn	Lys	Asp	Asp	Arg	Lys	Gly		Trp	
Leu	Lys	Phe	Phe	Leu	Tyr	Gln		Ala	
Asp	→ Gln	Val	Val	Leu	Leu			Val	
Pro	Gly	Asn	Gln	Gln	Asn			Gly	
Ser	Pro	Trp	Trp	Gly	Ser			His	
His	→ Trp	Leu	Leu	Leu	Ile			Leu	
Arg	Leu	Leu	Met	Val-NH ₂	Leu			Met-NH ₂	
→ Ile	Glu	Ala	Asn		Asn-NH ₂				
Ser	Glu	Glu	Thr						
Asp	Glu	Lys							
Arg	Glu	Gly							
→ Asp	Glu	Lys							
Tys	Ala	Lys							
Met	Tys	Asn							
Gly	Gly	Asp							
→ Trp	→ Trp	Trp							
Met	Met	Lys							
Asp	Asp	His							
Phe-NH ₂	Phe-NH ₂	Asn							
		Ile							
		Thr							
		Gln							

Tabela 6.1 Skład aminokwasowy aktywnych peptydów wydzielanych przez komórki w przewodzie pokarmowym człowieka. Reszty homologicznych aminokwasów są otoczone liniami, które przechodzą z jednego polipeptydu do drugiego. Strzałki wskazują miejsca hydrolizy polipeptydów do mniejszych ich fragmentów. Tys jest siarczanem tyrozyny (gastryna II). Glicentyna, dodatkowy członek rodziny sekretyny, to C-końcowy polipeptyd pokrewny glukagonowi. CCK – cholecystokinina, GIP (*gastric inhibitory peptide*) – peptyd hamujący czynność żołądka, VIP (*vasoactive intestinal polypeptide*) – wazoaktywny peptyd jelitowy, SP – substancja P, GRP (*gastrin releasing peptide*) – peptyd uwalniający gastrynę

(peptydy i aminokwasy), poliamin, kawy (także bezkofeinowej), wina, piwa i jonów Ca²⁺. Piwo i wino pobudzają uwalnianie gastryny oraz wydzielanie jonów H⁺ poprzez uwalnianą grelinę i zawarte w nich polipeptydy i aminokwasy. Ponadto pewien wpływ ma tu także

rozciąganie żołądka, które aktywuje śródcienne cholinergiczne odruchy pobudzające na drodze odruchowej komórki G. W fazie jelitowej uwalnianie gastryny jest nieznaczne i zachodzi pod wpływem działania produktów trawienia białek na komórki G w dwunastnicy.

Uwalnianie gastryny spada po zakwaszeniu (pH poniżej 4) błony śluzowej żołądka, a całkowite zahamowanie komórek G następuje przy pH 1,0–2,0. Ten wpływ kwasu na uwalnianie gastryny nosi nazwę autoregulacji antralnej i wiąże się ze wzmożonym, pod wpływem jonów H^+ , uwalnianiem z komórek D somatostatyny, z jej hamowaniem parakrynnym komórek G oraz z bezpośrednim działaniem hamującym jonów H^+ na komórki G.

Gastryna jest inaktywowana głównie w nerkach, jelicie cienkim oraz wątrobie, gdzie miejscem jej inaktywacji enzymatycznej są naczynia włosowate. Okres półtrwania gastryny wynosi dla G-34 ok. 30 min, dla G-17 ok. 7 min i dla G-4 ok. 1,75 min.

Poza gastryną wydzielanie żołądkowe pobudza acetylocholina, która jest neuroprzekaznikiem uwalnianym z zakończeń nerwów cholinergicznym w błonie śluzowej żołądka i wzmagającym się po pobudzeniu nerwów błędnych na skutek aktywacji ich ośrodków pod wpływem rzekomego karmienia, odruchów (np. wagowagalnych) wywołanych np. rozciąganiem żołądka, a także 2-deoksy-D-glukozy, greliny i hormonu uwalniającego hormon tyreotropowy (TRH). Działanie acetylocholino, głównego neuroprzekaznika, w wydzielaniu żołądkowym odbywa się poprzez: (1) pobudzenie komórek okładzinowych za pośrednictwem ich receptorów M_3 ; (2) pobudzenie uwalniania histaminy z komórek ECL, również poprzez receptory M_3 ; (3) hamowanie uwalniania somatostatyny przez komórki D.

Istotnym czynnikiem pobudzającym wydzielanie kwasu żołądkowego jest histamina, uwalniana z komórek ECL żołądka pod wpływem acetylocholino i gastryny. Działa ona bezpośrednio na receptory H_2 komórek okładzinowych, pobudzając żołądkowe wydzielanie jonów H^+ za pośrednictwem układu cyklicznego adenylanowa-cAMP i kinazy białkowe aktywujące pompy protonowe i ich inkorporację do błony kanałików wewnątrzkomórkowych. Histamina jest jednym z najsilniejszych bodźców wydzielania HCl, co po raz pierwszy wykazał polski uczonec ze Lwowa L. Popielski. Znajduje się w dużym stężeniu w błonie śluzowej obszaru gruczołów właściwych, gdzie powstaje w obrębie komórek ECL w wyniku dekarboksylacji histydyny z udziałem dekarboksylazy histydynowej (indukowanej przez gastrynę). Działa pobudzająco na komórki okładzinowe. Sokopędny wpływ histaminy nie daje się zahamować zwykłymi środkami przeciwhistaminowymi (blokerami receptorów H_1), ale można to osiągnąć stosowaniem antagonistów receptorów histaminowych H_2 . Znalazły one zastosowanie w hamowaniu wydzielania jonów H^+ , pobudzanego różnymi bodźcami wydzielniczymi (nie tylko histaminą), oraz w leczeniu wrzodu trawiennego połączonego z hiperchlorhydrią żołądkową. W związku z tym przypuszcza się, że histamina spełnia rolę najważniejszego miejscowego końcowego chemostymulatora komórek okładzinowych, pośredniczącego w działaniu innych bodźców wydzielniczych, w tym także gastryny i acetylocholino. Pobudzający wpływ na wydzielanie żołądkowe mają

także jony Ca^{2+} , które ułatwiają uwalnianie gastryny oraz potęgują działanie bodźców bezpośrednio stymulujących gruczoły żołądkowe. Słabe działanie wywiera alkohol etylowy, który od dawna był używany do prób wydzielniczych w obrębie żołądka. Piwo i wino silnie pobudzają wydzielanie jonów H^+ w żołądku w wyniku uwalniania gastryny – głównie przez zawarte w nich peptydy i aminokwasy.

Wydzielanie jonów H^+ u ludzi i zwierząt jest proporcjonalne do liczby (masy) komórek okładzinowych. Obliczono, że na 1 mld maksymalnie pobudzonych komórek okładzinowych wydziela się w czasie 1 godz. ok. 10 mmoli kwasu. Oznaczenie wartości maksymalnego wydzielania HCl pozwala pośrednio na określenie liczby komórek okładzinowych, która jest czynnikiem decydującym o ilości wydzielanego kwasu, niezależnie od rodzaju bodźca wydzielniczego. Zwiększony przepływ śluzówkowy krwi w żołądku wzmagają pobudzone wydzielanie żołądkowe, ale sam w sobie nie wystarcza do rozpoczęcia procesów wydzielniczych. Przepływ śluzówkowy jest regulowany przez układ autonomiczny oraz różne hormony i czynniki humoralne, zwłaszcza histaminę, PG (wytwarzane w błonie śluzowej z kwasu arachidonowego z udziałem COX-1) oraz tlenek azotu (wytwarzany z L-argininy przez syntazę NO). Wytwarzanie PG i NO oraz ich działanie rozszerzające naczynia błony śluzowej (hiperemię) można zahamować stosując, odpowiednio, NLPZ i analogi nitro-L-argininy (np. L-NNA).

6.11.10

FAZY I MECHANIZMY WYDZIELANIA ŻOŁĄDKOWEGO

Wyróżnia się żołądkowe wydzielanie jonów H^+ okresu międzytrawienne, czyli podstawowe, i wydzielanie trawienne, występujące po spożyciu posiłku. Wydzielanie podstawowe zwykle nie przekracza 10% maksymalnego wydzielania pohistaminowego. Jest wynikiem samoistnej aktywności wydzielniczej komórek okładzinowych oraz spontanicznego uwalniania acetylocholino z zakończeń nerwowych, gastryny z komórek G, a także histaminy z komórek ECL błony śluzowej. Wydzielanie popokarmowe jonów H^+ , które wielokrotnie przewyższa wydzielanie podstawowe, składa się z trzech nakładających się na siebie faz: głowowej (nerwowej), żołądkowej i jelitowej (nazwy te wskazują na miejsce, w którym bodziec pokarmowy aktywuje mechanizmy wydzielnicze). Na fazę głowową przypada 40%, na żołądkową 50%, a na jelitową 10% wydzielania po bodźcu pokarmowym.

Faza głowowa (nerwowa) wydzielania żołądkowego powstaje w wyniku pobudzenia przez bodźce pokarmowe działające na receptory okolicy głowy (widok,

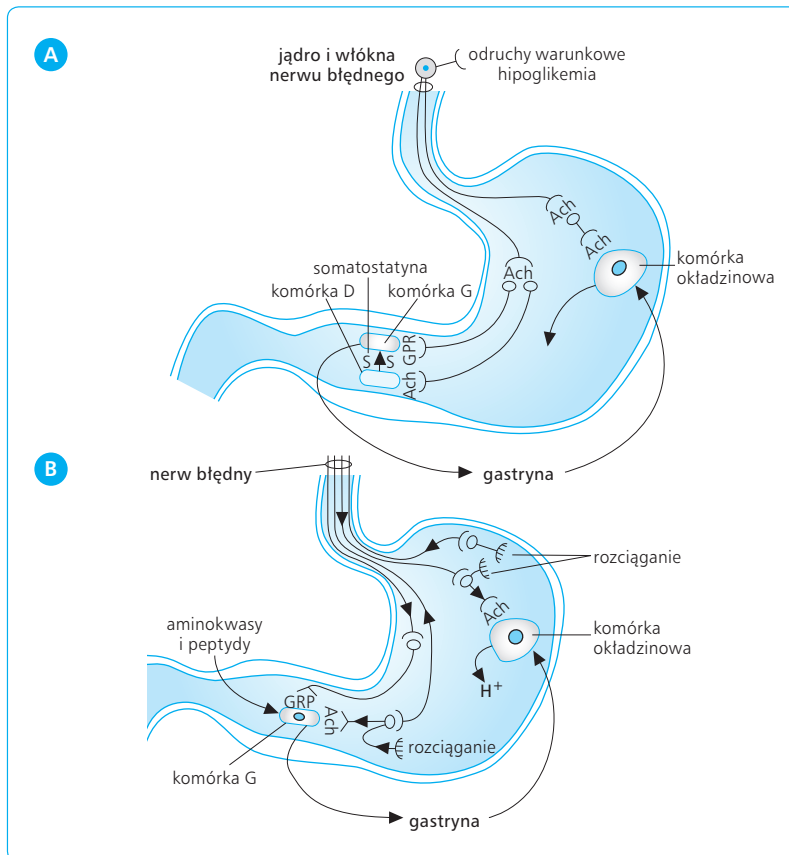
zapach, smak, żucie i połykanie pokarmu). Boddże te uruchamiają bezwarunkowe i warunkowe odruchy pokarmowe, pobudzające wydzielanie gruczołów trawienych żołądka za pośrednictwem nerwów błędnych (ryc. 6.27A). Fazę głowową można wywołać w warunkach doświadczalnych rzekomym karmieniem przez oglądanie, waczenie i żucie (bez połykania) pokarmu, a także pobudzeniem n. błędnych przez hipoglikemię insulinową lub cytoglikopenię uzyskaną przy użyciu analogów glukozy, np. 2-dezoksy-D-glukozy (2-DG), hamującej metabolizm glukozy. Wydzielinę fazy głowowej cechuje wysokie stężenie kwasu żołądkowego i pepsyny.

Faza głowowa wiąże się z pobudzeniem pokarmowych ośrodków korowych i podkorowych (podwzgórze, układ limbiczny i pień mózgowy). Powstaje w wyniku odruchów warunkowych lub hipoglikemii z udziałem pobudzenia nerwów błędnych. Impulsacje eferentne w nerwach błędnych uwalniają acetylocholinę na zakończeniach przed- i pozazwojowych tych nerwów, pobudzając bezpośrednio komórki okładzinowe i główne żołądka do wydzielania kwasu i pepsyny oraz stymulując komórki G do uwalniania gastryny za pośrednictwem GRP (uwalnianego z pozazwojowych nerwów błędnych zaopatrujących te komórki) (ryc. 6.27B).

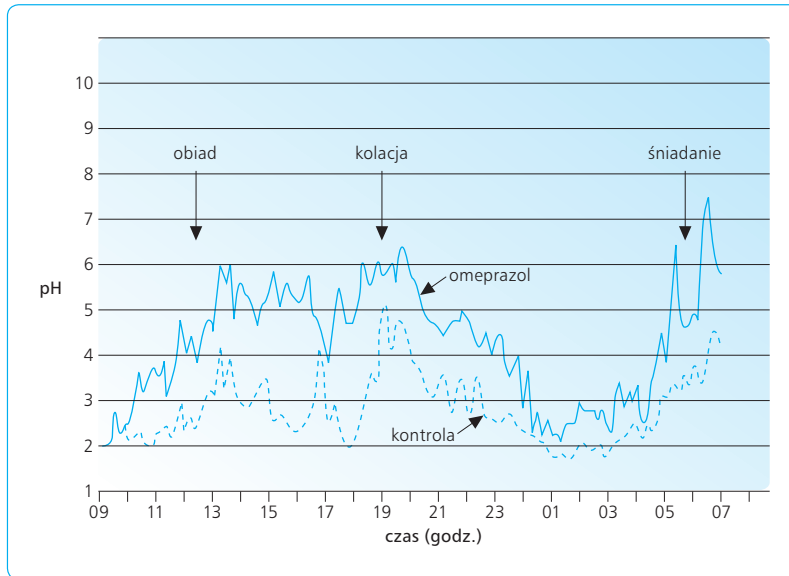
Na działanie bodźców fazy głowowej człowiek reaguje klasycznymi odruchami warunkowymi – wzrostem żołądkowego wydzielania jonów H^+ (do ok. 40% maksymalnego wydzielania histaminowego). Boddże te można wywołać stosując różne sposoby rzekomego

karmienia, np. żucie i odpluwanie smacznego pokarmu czy hipoglikemię insulinową, a także poprzez hipnozę. U ludzi bezpośredni wpływ nerwów błędnych na gruczoły właściwe żołądka jest w fazie głowowej ważniejszy niż uwalnianie gastryny (faza ta zanika po wago-tomii). Do rozpoczęcia tej fazy wystarczy nawet kilkuminutowe karmienie rzekome. Po takim karmieniu wydzielanie utrzymuje się przez 1–2 godz., kiedy nie pamięta się już o pokarmie.

Faza żołądkowa wydzielania żołądkowego rozpoczyna się w momencie dostania się pokarmu do żołądka i utrzymuje przez okres 3–5 godz., a więc przez czas obecności pokarmu w żołądku. Następuje wówczas obfite wydzielanie soku żołądkowego, o wysokiej zawartości jonów H^+ , niemal takiej samej jak obserwowana przy maksymalnym wydzielaniu wywołanym pentagastryną lub histaminą. U człowieka taką maksymalną stymulację można uzyskać przez wprowadzenie do żołądka płynnego pokarmu białkowego; pojawia się wtedy obfite uwalnianie gastryny i występuje znaczny wzrost stężenia tego hormonu w osoczu krwi. Wydzielanie fazy żołądkowej to głównie efekt uwalniania gastryny, w którym pośredniczą trzy mechanizmy: (1) rozciąganie przez pokarm części odźwiernikowej i trzonowej żołądka, aktywujące odpowiednie odruchy śródściennie i długie wagowagalne, które stymulują poprzez GRP komórki G; (2) alkalizacja przez pokarm powierzchni błony śluzowej części odźwiernikowej, potęgująca stymulację komórek G wywołaną odrucho-



Ryc. 6.27 Neurohormonalne mechanizmy żołądkowego wydzielania jonów H^+ w czasie fazy głowowej (A) i żołądkowej (B). S – somatostatyna, GRP (*gastrin releasing peptide*) – peptyd uwalniający gastrynę.



Ryc. 6.28 24-godzinny zapis wewnątrzżołądkowego pH u ludzi zdrowych przed podaniem omeprazolu (inhibitora pompy protonowej) i po uprzednim jego podaniu (w dawce 40 mg przed rozpoczęciem zapisu).

wo przez rozciąganie żołądka; (3) działanie chemiczne swoistych substancji pokarmowych (produkty trawienia białka, wyciągi mięsne, alkohol i kofeina) bezpośrednio pobudzających komórki G (zob. ryc. 6.27B). Rozciąganie żołądka za pośrednictwem odruchów śródściennych i długich wagowagalnych pobudza także bezpośrednio gruczoły żołądkowe z pominięciem uwalniania gastryny, prawdopodobnie dzięki działaniu na nie acetylocholino uwalnianej z zakończeń nerwowych. Faza żołądkowa słabnie po wycięciu części odźwiernikowej żołądka, natomiast przecięcie nerwów błędnych (wagotomia) ma na nią stosunkowo niewielki wpływ. Bezpośrednio po przyjęciu pokarmu pH zawartości żołądka podnosi się, a następnie obniża w miarę wydzielania jonów H^+ (ryc. 6.28).

Faza jelitowa rozpoczyna się z chwilą przejścia pokarmu z żołądka do dwunastnicy i jelita cienkiego. Przypuszcza się, że pośredniczą w niej odruchy krótkie śródściennie i długie wagowagalne, uruchamiane przez rozciąganie dwunastnicy pokarmem i pobudzające wydzielanie gruczołów trawiennych żołądka. Pokarm białkowy w dwunastnicy i w jelicie drażni znajdujące się tam nieliczne komórki G i pobudza je do niewielkiego uwalniania gastryny. Ponadto wchłaniane z jelit aminokwasy działają pobudzająco na wydzielanie żołądkowe, biorąc w ten sposób udział w mechanizmie fazy jelitowej żołądkowego wydzielania jonów H^+ . Badania z użyciem blokerów receptorów H_2 histaminowych wskazują, że histamina uczestniczy także w fazie jelitowej w bezpośredniej stymulacji komórek okładzinowych, stanowiąc (podobnie jak w fazie głowowej i żołądkowej) końcowy chemostymulator komórek okładzinowych.

6.11.11

HAMOWANIE WYDZIELANIA ŻOŁĄDKOWEGO

Wydzielanie żołądkowe kwasu niemal zupełnie ustaje w okresie międzytrawiennym. Wynika to z braku pobudzania i z czynnego hamowania wydzielania, które klasycznie dzieli się na ośrodkowe, odźwiernikowe i dwunastnicze. Hamowanie ośrodkowe jest warunkiem zaniku łaknienia, sterowanego przez ośrodek sytości w podwzgórzcu. Osłabia ono fazę głowową i zmniejsza wydzielanie żołądkowe. Hamowanie odźwiernikowe zachodzi we wszystkich fazach wydzielniczych, gdy błona śluzowa obszaru gruczołów odźwiernikowych ulegnie zakwaszeniu poniżej pH 3,0 przez wydzielone jony H^+ . Wiąże się to z hamującym wpływem jonów H^+ na uwalnianie gastryny z komórek G w *antrum*, zarówno w wyniku bezpośredniego hamowania tych komórek, jak i poprzez wzmożone uwalnianie somatostatyny z komórek D. Somatostatyna hamuje ponadto bezpośrednio gruczoły trawienne, uczestnicząc w mechanizmach autoregulacji wydzielania żołądkowego. Komórki D tworzą wypustki wokół komórek G, komórek ECL oraz gruczołów właściwych, a uwalniana somatostatyna działa na nie hamująco parakrynnie poprzez receptory, głównie typu 2 (SSTR2, *somatostatin receptors 2*). Obniża się wtedy uwalnianie gastryny i histaminy oraz bezpośrednio wydzielanie jonów H^+ z komórek okładzinowych.

Hamowanie dwunastnicze żołądkowego wydzielania jonów H^+ powstaje po zakwaszeniu błony śluzowej dwunastnicy lub po zadziałaniu na nią produktów lipolitycznych oraz roztworów hipertonicznych soli i glukozy (ryc. 6.29). Hamowanie wywołane zakwaszeniem dwunastnicy jest wynikiem hamującego odruchu

miejsce	czynnik hamujący	pośrednik	hamowanie uwalniania gastryny	hamowanie wydzielania HCl
żołądek	H ⁺ →	żaden, bezpośrednio	+	+
jelita	H ⁺ →	odruch dwunastniczo-żołądkowy	+	+
		somatostatyna	+	+
		sekretyna	+	+
		CCK	+	+
kwasy tłuszczowe	→	neurotensyna		+ (?)
		sekretyna		+ (?)
		GIP (?)		+ (?)
roztwory hipertoniczne	→	odruch dwunastniczo-żołądkowy		+

Ryc. 6.29 Hamowanie żołądkowego wydzielania HCl; czynniki hamujące i mechanizm ich działania. CCK – cholecystokina, GIP (*gastric inhibitory peptide*) – peptyd hamujący czynność żołądka.

dwunastniczo-żołądkowego oraz uwalniania z błony śluzowej substancji hormonalnych, takich jak somatostatyna, sekretyna, GIP, CCK, PACAP, galanina i in. Somatostatyna i sekretyna uwalniane są w dwunastnicy pod wpływem żołądkowych jonów H⁺ z dokrewnych komórek, odpowiednio D i S, w błonie śluzowej dwunastnicy. Oba hormony hamują uwalnianie gastryny i bezpośrednio komórki okładzinowe. Tłuszcze i produkty lipolizy wywołują zahamowanie wydzielania żołądkowego, po części odruchowo i poprzez uwalnianie z dwunastnicy hormonów, zwłaszcza sekretyny i CCK. Te ostatnie są substancjami „enterogastrowymi”, odpowiedzialnymi za hamujący wpływ tłuszczów na wydzielanie jonów H⁺ w żołądku. Udział substancji osmotycznie czynnych i rozciągania jelit w hamowaniu wydzielania żołądkowego wiąże się głównie z aktywacją poprzez te czynniki hamującego odruchu jelitowo-żołądkowego. Rola pozostałych czynników hamujących w całości mechanizmów kontrolujących jony H⁺ w żołądku nie została ustalona.

Zagadnienia kliniczne

Żołądkowe wydzielanie jonów H⁺ i pepsyny ulega zaburzeniu w takich chorobach, jak wrzód żołądka i dwunastnicy, zespół Zollingera-Ellisona (*gastrinoma*), zapalenie zanikowe żołądka i rak żołądka. Wrzód trawienny jest wynikiem zachwiania równowagi pomiędzy wydzielaniem czynników agresywnych, jakimi są jony H⁺ i pepsyna, a mechanizmami chroniącymi błonę śluzową przed samostrawieniem. Za główny czynnik patogeny w zapaleniu żołądka i wrzodzie trawiennym uważa się obecnie zakażenie błony śluzowej

przez *Helicobacter (H.) pylori*. We wrzodzie żołądka silniej zaznacza się upośledzenie mechanizmów ochronnych (wydzielanie ochronnego alkalicznego śluzu, przepływ krwi i regeneracja błony śluzowej), np. w wyniku załamania się bariery żołądkowej na skutek działania NLPZ (np. aspiryny) oraz zablokowania aktywności COX-1 i COX-2, a także zahamowania syntezy ochronnie działających PG. We wrzodzie dwunastnicy większą rolę przypisuje się nadmiernemu wydzielaniu jonów H⁺ i pepsyny z powodu hipergastrynemii, wynikającej z infekcji *H. pylori* oraz metaplazji żołądkowej w dwunastnicy, którą kolonizuje i uszkadza *H. pylori*. Do niedawna głównym sposobem przeciwdziałania owrzodzeniom żołądkowym były różne zabiegi operacyjne na żołądku – wagotomia lub resekcja żołądka, resekcja części dystalnej (antrektomia), gastrektomia obejmująca 75% części dokrewną (antralną) i zewnątrzwydzielniczą (obszar trzonu żołądka). Zabiegi te pociągały za sobą powstawanie dolegliwości „małego żołądka”, niekiedy jeszcze dotkliwsze niż same dolegliwości wrzodowe. Obecnie metody te nie są już stosowane. W ich miejsce wykonuje się eradykację farmakologiczną, polegającą na eliminacji bakterii *H. pylori* z użyciem antybiotyków i środków hamujących wydzielanie jonów H⁺. Umożliwia to po usunięciu bakterii zupełne wyleczenie wrzodu. W zespole Zollingera-Ellisona (*gastrinoma*) wzmożone wydzielanie jonów H⁺ i pepsyny jest wynikiem nadmiernej stymulacji gastrynowej, spowodowanej zbyt dużym uwalnianiem gastryny ze względu na nowotworowy rozplam komórek G. Leczenie polega na usunięciu guza lub żołądka w całości.

6.11.12

BADANIE WYDZIELANIA KWASU ŻOŁĄDKOWEGO

Klasyczna metoda badania wydzielania żołądkowego u człowieka polega na wprowadzeniu do żołądka zgłębnika poprzez nos lub usta i stałym odsysaniu, pod ujemnym ciśnieniem, jego zawartości. Dla każdej frakcji otrzymanej treści oznacza się objętość, pH oraz stężenie HCl, pepsyn i elektrolitów. Badanie treści żołądkowej metodą odsysania wykonuje się w warunkach podstawowych oraz po zastosowaniu bodźca wydzielniczego (histamina, pentagastryna, GRP, pokarm, insulina i in.). Ostatnio w badaniach wydzielania jonów H⁺ używa się specjalnej miniaturowej elektrody szklanej, wprowadzanej do żołądka zwykle na okres 24 godz. i połączonej przewodem z urządzeniem rejestrującym w sposób ciągły na taśmie magnetycznej (Digitraper) zmiany pH w świetle żołądka w warunkach podstawowych i po posiłkach. Metoda ta (pH-metria wewnątrzżołądkowa, zob. ryc. 6.28) pozwala na oznaczanie stężenia jonów H⁺ w treści żołądkowej w warunkach fizjologicznych. Wydzielanie podstawowe dotyczy okresu międzytrawiennego. U człowieka bada się je na czczo, zazwyczaj przez okres 1–2 godz. Zawartość jonów H⁺ w wydzielinie podstawowej (BAO, *basal*

acid output) mieści się w granicach 0–5 mmol/godz., przeciętnie wynosi 2 mmol/godz. Oblicza się ją, mnożąc objętość treści odessanej z żołądka w ciągu 1 godz. przez stężenie zawartych w niej jonów H^+ . Bódcze wydzielnicze stosuje się najczęściej w dawkach powodujących maksymalne wydzielanie jonów H^+ . Tak więc histaminę podaje się podskórnie w dawce 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, pentagastrynę (Peptavlon) w dawce 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, insulinę w dawce 0,2 j./kg. Maksymalne wydzielanie (MAO, *maximal acid output*) obserwowane po zadziałaniu każdego z tych bodźców oznacza się w pierwszej godzinie po wstrzyknięciu środka pobudzającego, a całkowitą ilość jonów H^+ wyraża w tzw. wartościach MAO. Wartości MAO wynoszą przeciętnie 20 mmol/godz., wahając się u ludzi zdrowych w zakresie 5–30 mmol/godz.

Próbę wydzielniczą z insuliną stosuje się w badaniach klinicznych celem sprawdzenia doszczętności przeprowadzonej wagotomii chirurgicznej. Zgodnie z metodą Hollandera, wzrost wydzielania jonów H^+ po wstrzyknięciu insuliny wskazuje na zachowane unerwienie wagalne żołądka i niedoszczętne przecięcie nerwów błędnych.

6.11.13

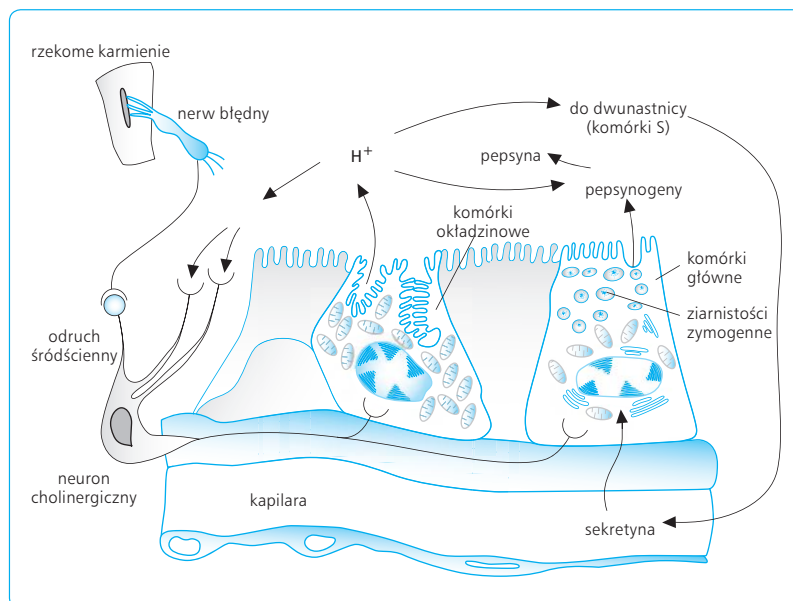
WYDZIELANIE PEPSYNOGENÓW

Wśród enzymów żołądkowych najważniejszą rolę w procesach trawiennych odgrywają proteazy. Komórki główne (peptyczne) gruczołów właściwych trzonu i dna żołądka wydzielają nieczynne zymogeny, zwane pepsynogenami typu I, a komórki śluzowe trzonu i dna oraz części odźwiernikowej i dwunastnicy wydzielają pepsynogeny typu II. W spoczynku pepsynogeny gromadzą się w ziarnistościach zymogennych komórek, a po ich pobudzeniu wydzielają się do światła gruczołów, gdzie zostają aktywowane pod wpływem jonów H^+ do czynnych proteaz soku żołądkowego. Jednocześnie następuje wyrównawcze wzmoczenie syntezy pepsynogenów w komórkach głównych. Cały cykl odnowy ziarnistości zymogennych wynosi ok. 6 godz. W obecności kwasu (przy pH poniżej 5,0) pepsynogeny zarówno grupy I, jak i grupy II przekształcają się w pepsyny. Przy pH poniżej 2,0 proces ten uaktywnia się, a przejście pepsynogenu w pepsynę zachodzi autokatalitycznie pod wpływem pepsyny.

Pepsynogeny grupy I i II różnią się właściwościami immunochemicznymi, optymalną wartością pH dla swojej aktywności oraz siłą trawienną. Pepsynogeny wydzielają się stale, chociaż w warunkach podstawowych tylko w niewielkich ilościach. Do bodźców pobudzających wydzielanie pepsynogenów należą: faza głowowa wydzielania żołądkowego (rzekome karmienie i hipoglikemia insulinowa), obecność pokarmu w żołądku, odruchowe pobudzenie cholinergiczne komó-

rek peptycznych wywołane rozciąganiem żołądka oraz zakwaszenie błony śluzowej lub działanie sekretyny na komórki główne (ryc. 6.30). Blokowanie receptorów muskarynowych przez atropinę hamuje wydzielanie pepsynogenów niezależnie od rodzaju środka pobudzającego. Uszkodzenie bariery śluzówkowej żołądka prowadzi natomiast do wzrostu wydzielania pepsynogenów. Optymalna aktywność pepsyn powstałych z pepsynogenów występuje przy pH 1,6–3,2. Dlatego aktywność peptyczna jest największa w żołądku i w opuszcce dwunastnicy, ale dalej, w dwunastnicy i jelicie czczym, zanika, gdyż wartość pH przewyższa tam 6,5. Poza tym błona śluzowa żołądka wytwarza gelatynazę, rozpuszczającą śluz, a u młodych zwierząt także podpuszczkę (reninę), trawiającą białko mleka.

Jak wspomniano powyżej, błona śluzowa żołądka, podobnie jak innych odcinków przewodu pokarmowego, pokryta jest cienką warstwą (ok. 100–300 μm) ochronnego śluzu, wydzielanego ustawnie przez komórki śluzowe nabłonka powierzchniowego, szyjki gruczołów właściwych oraz gruczołów wpustowych i odźwiernikowych. Wydzielanie śluzu przez komórki śluzowe nabłonka powierzchniowego to efekt miejscowego drażnienia błony śluzowej, np. przez jony H^+ i różne składniki chemiczne pokarmu. Śluz wraz z wydzielanymi do niego jonami HCO_3^- stanowią główne składowe bariery śluzowej żołądka, chroniącej go przed jonami H^+ i innymi czynnikami drażniącymi. Alkaliczny śluzowy żel ściśle przylega do powierzchni błony śluzowej, tworząc warstwę nieruchomą, która ochrania bezpośrednio delikatną strukturę komórek błony śluzowej przed szkodliwym wpływem jonów H^+ . W tej warstwie jony H^+ zostają zneutralizowane przez jony HCO_3^- , w wyniku czego w obrębie warstwy śluzu powstaje gradient pH (od wartości pH ok. 2 przy powierzchni żołądka, do ok. 7 przy powierzchni warstwy komórek śluzowych nabłonka z powodu wydzielania przez komórki powierzchni jonów HCO_3^-). Komórki śluzowe nabłonka powierzchni żołądka i szyjki gruczołów żołądkowych wytwarzają śluz, głównie pod wpływem pobudzenia przez uwalniane miejscowo PG, a także przez nerwy błędne oraz uwalnianą przez nie acetylocholinę i melatoninę. Poza tym część wydzielanego śluzu jest niewidzialna i rozpuszcza się w soku żołądkowym, ułatwiając poślizg składników pokarmowych w żołądku. Mukoproteidy śluzu składają się z komponentu białkowego i węglowodanowego, stanowiącego ok. 80% masy ich cząsteczek oraz nadającego śluzowi właściwości zlepne i poślizgowe. Stanowią ponadto ważne biologicznie związki, takie jak substancje grupowe krwi i czynnik wewnętrzny. U ok. 78% zdrowych ludzi do soku żołądkowego wydzielane są substancje grupowe A, B i H. W śluzie mogą być też obecne różne bakterie, z których większość ulega zniszczeniu przez jony H^+ , z wyjątkiem bakterii *H. pylori*, występującej u 50 do 70% dorosłych. Bakterie te, wykonując ruchy dzięki swym rzęskom, kolonizują powierzchnię błony śluzowej. Są one odporne na działanie jonów H^+ , gdyż wytwarzają z mocznika (dzięki swej ureazie)



Ryc. 6.30 Wydzielanie pepsynogenu zależy od czynników neurohormonalnych i kwasu solnego (kwas ten aktywuje miejscowy odruch śródścienny w obrębie błony śluzowej, pobudzający wydzielanie pepsynogenu). Jony H^+ w dwunastnicy zwiększają uwalnianie sekretyny, która na drodze dokrewnej także pobudza komórki główne do wydzielania pepsynogenu. Pod wpływem jonów H^+ pepsynogen szybko zostaje aktywowany do pepsyny.

alkaliczny amoniak, chroniący je przed uszkodzeniem przez te jony. Zakażenie *H. pylori* może się utrzymywać przez wiele lat, a nawet przez całe życie, prowadząc do zmian zapalnych, wrzodów trawiennych, a nawet raka żołądka.

dla organizmu składnikiem wydzielania żołądkowego, dlatego przy zaniku błony śluzowej pod wpływem np. autoopreciwciań lub po wycięciu żołądka, gdy wchłanianie witaminy B_{12} ustaje z powodu braku tego czynnika, musi być ona podawana w zastrzykach przez całe życie.

6.11.14

CZYNNIK WEWNĘTRZNY (IF, INTRINSIC FACTOR)

IF to glikoproteid o masie cząsteczkowej ok. 49 kDa, wydzielany przez komórki okładzinowe. Jest on niezbędny do prawidłowego wchłaniania witaminy B_{12} z jelit (zob. poniżej). Wiąże witaminę B_{12} w kompleks, który przemieszcza się do końcowego odcinka jelita krętego i tu zostaje wchłonięty w wyniku endocytozy po związaniu się z kubiliną, apolipoproteidem obecnym w receptorach błony śluzowej jelita. IF wydziela się z komórek okładzinowych pod wpływem gastryny, histaminy lub insuliny, na ogół jednocześnie z kwasem żołądkowym, choć szczyt wydzielania IF poprzedza szczyt wydzielania kwasu. Prawidłowo żołądek wydzielą IF w ilości 100–200 razy większej niż potrzeba do wchłonięcia dobowej porcji witaminy B_{12} . W odróżnieniu od samego IF, kompleks IF- B_{12} jest trwały i nie podlega w jelitach trawieniu peptycznemu. Wydzielanie IF zależy od stanu histologicznego błony śluzowej żołądka i może ulec znacznemu upośledzeniu w zapaleniu zanikowym żołądka, które jest wywoływane autoopreciwciałami przeciw komórkom okładzinowym. Stan taki prowadzi do rozwoju niedokrwistości makrocytowej (złośliwej). IF jest jedynym nieodzownym

Zagadnienia kliniczne

Żołądek jest narażony na drażniące i uszkodzające działanie różnych substancji przyjmowanych wraz z pokarmem, takich jak alkohol, nikotyna, leki, zwłaszcza z grupy NLPZ, a także milionów bakterii, stanowiących zanieczyszczenia pokarmów. Większość tych bakterii ulega zniszczeniu przez kwas żołądkowy, który „sterylizuje” przyjmowane pokarmy, zapewniając względną jałowość w obrębie dwunastnicy i jelit. Wyjątkiem są tu bakterie spiralne *H. pylori*, które dzięki zdolności do ruchu chronią się przed uszkodzeniem przez kwas żołądkowy wnikając pod warstwę śluzu i tu znajdują warunki do rozmnażania się dzięki podwyższonemu pH, wyższej prężności CO_2 i niskiej prężności O_2 . Bakterie te wykazują wysoką aktywność ureazową i wytwarzają alkaliczny amoniak, chroniący je przed jonami H^+ oraz zapewniający im przetrwanie nawet przy pH poniżej 6,0. Niektóre szczepy *H. pylori* mają zdolność wytwarzania cytotosyn, jak ta kodowana genem *cagA*, oraz lipopolisacharydów o działaniu toksycznym dla komórek nabłonka błony śluzowej. W ten sposób prowadzą do rozwoju zapalenia żołądka o charakterze ostrym, przewlekłym lub zanikowym i do powstawania wrzodów trawiennych w żołądku lub dwunastnicy, a nawet raka żołądka. Infekcji ograniczonej do części odźwiernikowej żołądka może towarzyszyć wzrost wydzielania jonów H^+ z powodu nadmiernego uwalniania gastryny, a infekcja obejmująca część przywypustową i trzon przebiega ze spadkiem wydzielania jonów H^+ , pomimo wzrostu uwal-

niania gastryny, wywołanego upośledzeniem autoregulacji odźwiernikowej.

Oprócz *H. pylori* działanie uszkodzające mają NLPZ, w tym zwłaszcza aspiryna, prowadzące u blisko 30% leczonych do chemicznego zapalenia żołądka oraz rozwoju nadzerek i owrzodzeń, które dodatkowo może potęgować infekcja *H. pylori*. Z tego względu eradykację bakterii *H. pylori* proponuje się nie tylko we wrzodzie trawiennym, ale także zapobiegawczo przed zastosowaniem NLPZ.

Najpoważniejszą zmianą patologiczną żołądka jest rak, który kojarzy się z zanikowymi zmianami zapalnymi, wywołanymi zwykle długotrwałą infekcją *H. pylori*. Dlatego zaleca się eradykację *H. pylori* we wczesnym stadium tej choroby.

6.11.15

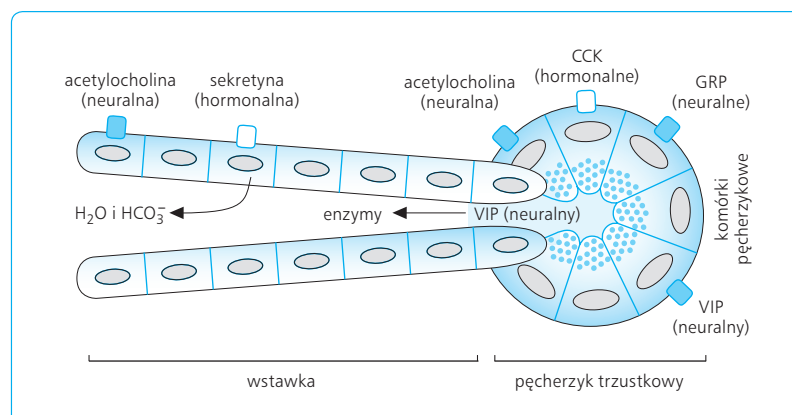
WYDZIELANIE TRZUSTKOWE I BUDOWA TRZUSTKI

Trzustka jest gruczołem wydzielania zewnętrznego i wewnętrznego. Miąższ trzustki ma budowę zrazikową; składa się z pęcherzyków wydzielniczych i przewodów wyprowadzających, tworzących razem jednostki czynnościowe trzustki, zwane pankreotonami (ryc. 6.31). Pęcherzyki wydzielnicze złożone są z komórek pęcherzykowych o kształcie piramidowym ze szczytem skierowanej do środka pęcherzyka, a podstawą – do błony podstawnej otaczającej pęcherzyki. Komórki pęcherzykowe stanowią ok. 80% masy trzustki. Wykazują charakterystyczne zmiany związane z wytwarzaniem, gromadzeniem i wydzielaniem ziarnistości zymogennych, podlegając kontroli nerwowej (acetylocholina, VIP i GRP) i hormonalnej (CCK, gastryna i sekretyna). Przewody wyprowadzające trzustki stanowią ok. 4% masy trzustki i mają postać długich wstawek, rozpoczynających się już we wnętrzu pęcherzyków, gdzie tworzą warstwę płaskich komórek śród-pęcherzykowych na wewnętrznej ich powierzchni. Komórki śród-pęcherzykowe, a także komórki wyścielające

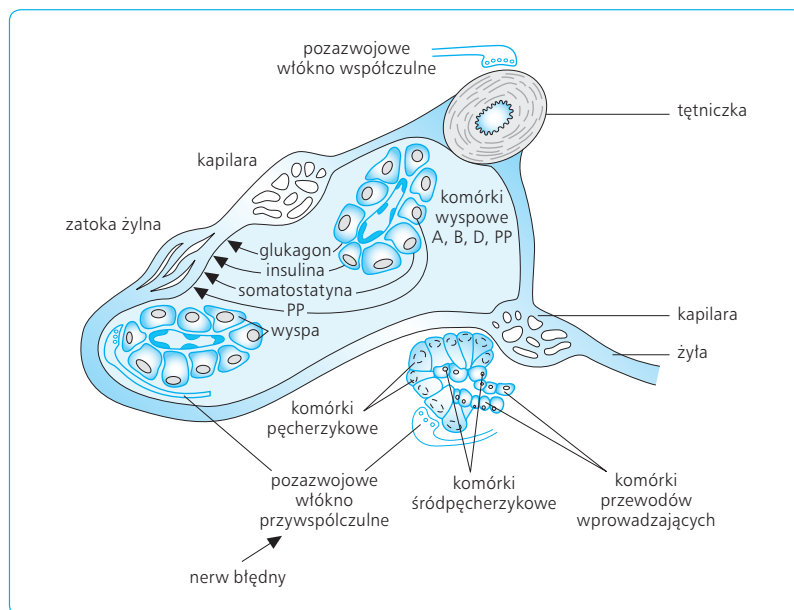
wstawki oraz przewody wydzielają wodę i elektrolity, zwłaszcza HCO_3^- , podlegając regulacji hormonalnej (sekretyna) i nerwowej (acetylocholina i VIP).

Poza częścią zewnątrzwydzielniczą trzustka zawiera wyspy, stanowiące ok. 2% masy tego narządu i złożone z czterech rodzajów komórek dokrewnych, które należą do układu APUD. Są to komórki A, B, PP i D, wydzielające odpowiednio glukagon, insulinę, PP i somatostatynę. Są one rozrzucone w całej trzustce, ale ich największą liczbę stwierdza się w obrębie ogona trzustki (ryc. 6.32).

Trzustka jest obficie ukrwiona przez odgałęzienia tętnicy żołądkowo-dwunastniczej i śledzionowej, przy czym większość zrazików zaopatrują naczynia włosowate, odchodzące bezpośrednio od tętniczek. Oddzielne tętniczki dochodzą do wysp trzustki, gdzie rozdzielają się na sieć naczyń zatokowych, otaczających komórki dokrewne, aby następnie przejść w mniejsze naczynia włosowate, zaopatrujące same zraziki trzustkowe. Dzięki temu „układowi wrotnemu” krew odpływająca z aparatu wyspowego jest bogata w hormony trzustkowe i zaopatruje w nie bezpośrednio część zewnątrzwydzielniczą trzustki i poprzez krążenie wrotne, także wątrobę i wszystkie komórki organizmu. Przywspółczulne unerwienie trzustki pochodzi z nerwów błędnych, które tworzą synapsy z neuronami pozazwojowymi w splocie trzustkowym, znajdującym się w obrębie samej trzustki. Neurony pozazwojowe są typu cholinergicznego, peptydergicznego lub nitroergicznego, uwalniając odpowiednio: acetylocholinę, neuropeptydy GRP, VIP, SP, somatostatynę lub NO, zaopatrujące bezpośrednio komórki gruczołowe. Unerwienie współczulne pochodzi z piersiowych segmentów rdzenia kręgowego (Th_1 – Th_3) i z pozazwojowych neuronów adrenergicznych, wywodzących się ze spłotu trzewnego i kręzkowego górnego, a biegnących w ścianie tętnic do trzustki. Te włókna adrenergiczne zaopatrują komórki gruczołowe, miocyty, wokół przewodów wyprowadzających i naczynia trzustki. Trzustka ma wieloneuronowe połączenia z żołądkiem i jelitami. Połączenia te stanowią podstawę odruchów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych, zapewniających odruchową regulację czynności trzustki w żołądkowej i jelitowej fazie wydzielania.



Ryc. 6.31 Pankreoton i czynniki neurohumoralne biorące udział w jego stymulacji.



Ryc. 6.32 Histologiczna organizacja zewnętrznej i wewnętrznej części trzustki. PP (pancreatic polypeptide) – polipeptyd trzustkowy.

6.11.16

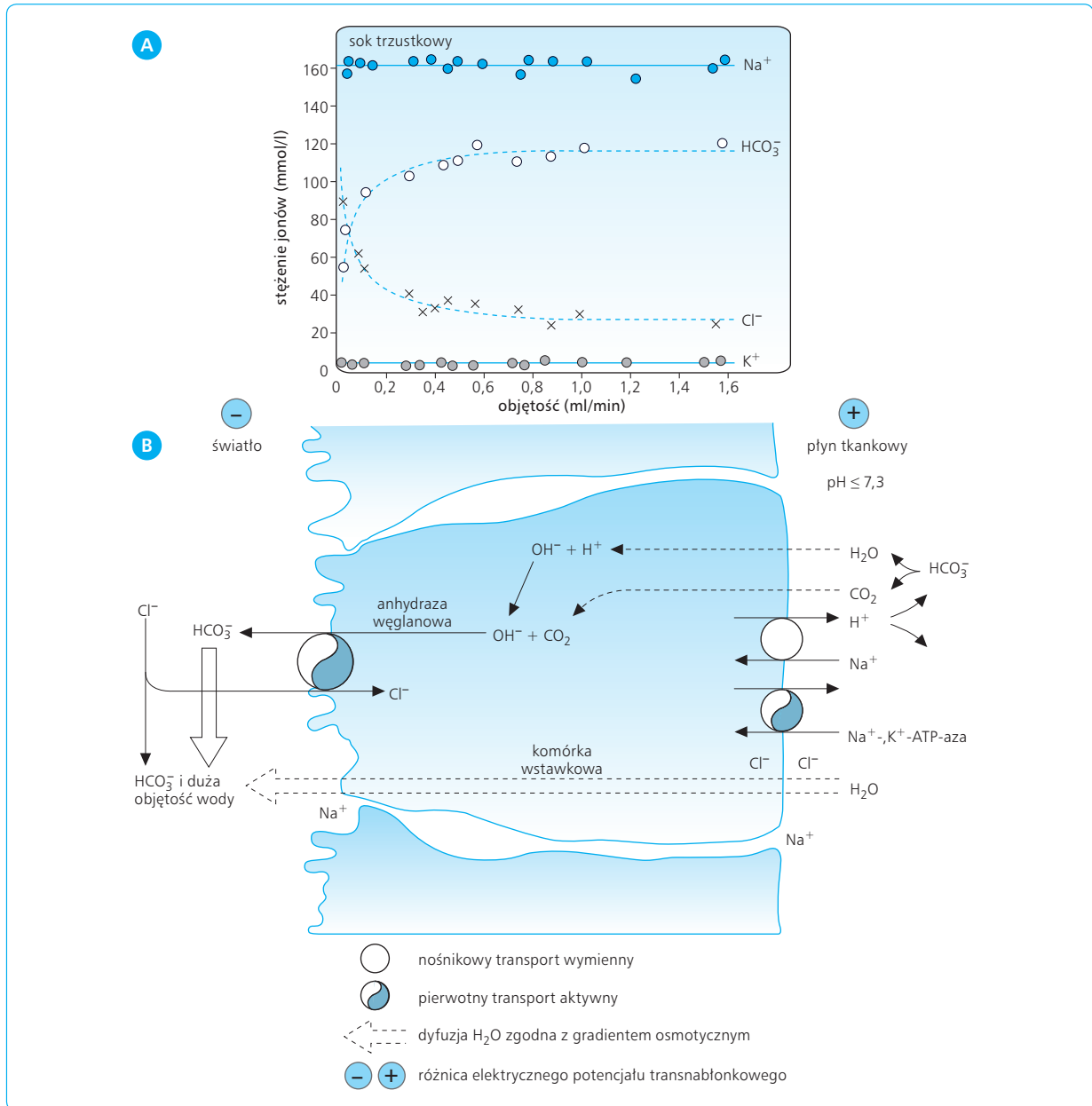
SKŁAD ELEKTROLITOWY SOKU TRZUSTKOWEGO I MECHANIZMY WYDZIELANIA DWUWĘGLANÓW

Charakterystyczną cechą wydzielania trzustkowego pobudzanego pokarmem lub sekretyną jest wzrost objętości soku trzustkowego i wysokie stężenie jonów HCO_3^- , z jednoczesnym spadkiem stężenia jonów Cl^- . Zgodnie z koncepcją dwuskładnikową Hollandera, ostateczna wydzielina trzustkowa stanowi mieszaninę dwóch komponentów: jeden, o dużej objętości i wysokim stężeniu jonów HCO_3^- , wytwarzany jest przez komórki śródpęcherzykowe, wstawkowe i wyścielające przewody trzustkowe, drugi natomiast, o małej objętości, zawiera jony Na^+ i Cl^- oraz enzymy wytwarzane przez komórki pęcherzykowe. Stężenia jonów HCO_3^- i Cl^- w soku ostatecznym zależą od proporcji obu komponentów wydzielania trzustkowego. Według koncepcji wymiany dyfuzyjnej, pierwotna wydzielina w pęcherzykach gruczołowych zawiera, oprócz enzymów, wytwarzanych przez komórki pęcherzykowe, również jony Na^+ i HCO_3^- , wytwarzane przez komórki śródpęcherzykowe. W czasie przepływu wydzieliny przez przewody wyprowadzające następuje aktywna wymiana jonów HCO_3^- i Cl^- , zgodnie z ich gradientem stężeń. W czasie pobudzenia wydzielniczego, gdy zwiększa się przepływ wydzieliny pierwotnej przez przewody i brak jest czasu na wymianę, w wydzielinie ostatecznej występuje wysokie stężenie jonów Na^+ i HCO_3^- . Przy słabym pobudzeniu natomiast wymiana jest intensywna, a w soku trzustkowym występują głównie jony Na^+ i Cl^- (ryc. 6.33A).

Przyjmuje się, że pobudzający wpływ sekretyny na procesy wydzielania jonów HCO_3^- zachodzi za po-

średnictwem receptorów komórek wydzielniczych i aktywacji w nich cykazy adenylanowej. Cyklaza adenylanowa odpowiada za przemianę ATP w cAMP, który ostatecznie, poprzez odpowiednie kinazy białkowe, pobudza czynny transport jonów HCO_3^- do przewodów wyprowadzających. Obserwowany po zadziaaniu sekretyny wzrost stężenia cAMP w komórkach wydzielniczych i w soku trzustkowym, zdolność egzogennej cAMP do stymulacji wydzielania oraz pobudzający wpływ inhibitorów fosfodiesteraz (np. teofiliny) na wydzielanie jonów HCO_3^- – wszystko to przemawia za udziałem cAMP w mechanizmie oddziaływania sekretyny na wydzielanie trzustkowe. Wydzielanie jonów HCO_3^- pod wpływem sekretyny jest także uwarunkowane ich aktywną wymianą z jonami Cl^- i połączone z transportem jonów Cl^- (w błonie przypodstawnej) z płynu zewnątrzkomórkowego do komórek przewodowych. Wymiana jonów Na^+ z jonami H^+ jest tu natomiast transportem wymiennym. Ważną siłą napędową intensywnego wydzielania jonów HCO_3^- przez trzustkę stanowi wysoka aktywność anhidrazy węglanowej w komórkach przewodów trzustkowych. Anhidraza węglanowa uwadnia CO_2 pochodzący z płynu zewnątrzkomórkowego, jak i z metabolizmu komórek przewodów trzustkowych (ryc. 6.33B).

Mechanizmy wytwarzania i wydzielania jonów HCO_3^- przez trzustkę nie zostały w pełni poznane. Zgodnie ze starszym tzw. modelem anhidrazy węglanowej, pierwotnym procesem jest uwodnienie, z udziałem anhidrazy węglanowej, CO_2 pochodzącego z metabolizmu komórkowego lub z krwi. Powstający w komórkach H_2CO_3 szybko dysocjuje do jonów H^+ , wydalanych do krwi, i HCO_3^- , wydzielanych do światła gruczołu. Według tzw. modelu wymiany dyfuzyjnej, pierwotnym procesem jest czynny transport jonów Na^+ i K^+ z udziałem ATP-azy aktywowanej przez Na^+ i K^+ w błonie boczno-przypodstawnej komórek wydziel-

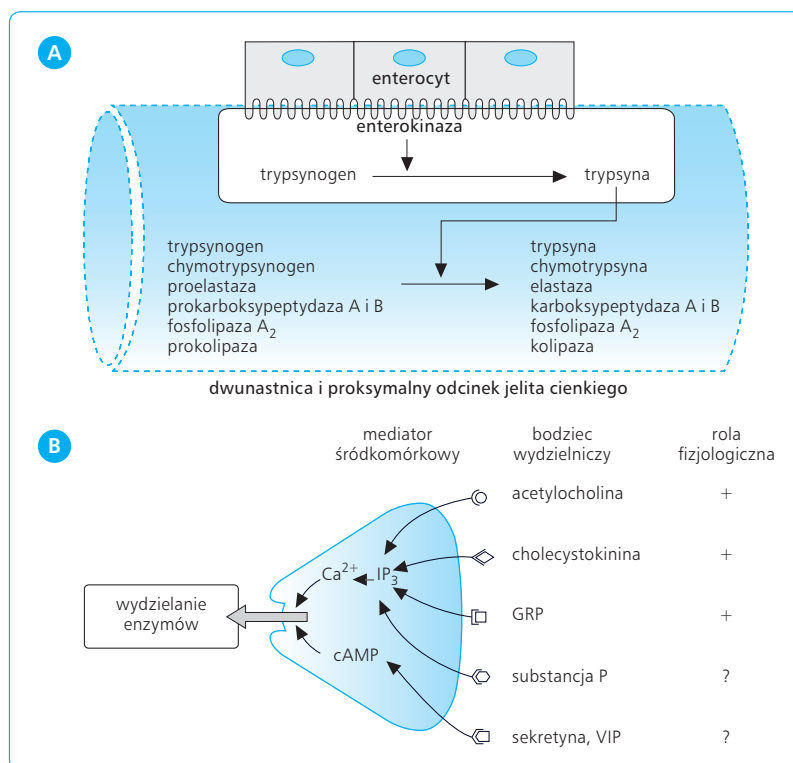


Ryc. 6.33 A. Zmiany składu elektrolitowego soku trzustkowego zachodzące wraz ze wzrostem jego objętości. B. Mechanizmy komórkowe związane z wydzielaniem jonów HCO₃⁻ przez komórki śródpręczykowe i wstawkowe.

nicznych, a powstający gradient elektrochemiczny dla jonów Na⁺ powoduje ich przechodzenie do komórki z jednoczesną wymianą z jonami H⁺. Te ostatnie, dzięki wtórnemu transportowi czynnemu, dostają się do płynu zewnątrzkomórkowego i do krwi i tu, reagując z jonami HCO₃⁻, uwalniają CO₂, który dyfunduje z krwi do komórek wydzielniczych. Tu reaguje z wodą, tworząc (z udziałem anhidrazy) H₂CO₃, który natychmiast dysocjuje do jonów H⁺ i HCO₃⁻. Jony H⁺ opuszczają komórkę przez błonę przypodstawną na zasadzie wymiany z Na⁺, a jony HCO₃⁻ przesuwają się przez błonę przyczynową komórki i są czynnie wydzielane do światła kanalików na zasadzie wymiany

z jonami Cl⁻. W miarę wydzielania jonów HCO₃⁻ do światła kanalików przesuwają się też jony Na⁺ – w celu zachowania obojętności elektrycznej. Jony Na⁺ dyfundują do światła kanalików wraz z wodą, zdążającą, zgodnie z gradientem osmotycznym, głównie szlakiem międzykomórkowym (zob. ryc. 6.33B).

W soku trzustkowym, zarówno na czczo, jak i po spożyciu posiłku, obserwuje się wysokie stężenie białka o charakterze enzymatycznym (ryc. 6.34A). Enzymy soku są wydzielane w postaci proenzymów, które dopiero w dwunastnicy podlegają aktywacji do enzymów – pod wpływem wydzielanej przez błonę śluzową dwunastnicy i jelita czczego enterokinazy lub autoka-



Ryc. 6.34 A. Wydzielanie enzymów trzustkowych i ich aktywacja: przez enterokinazę w dwunastnicy i przez samą trypsynę (aktywacja autokatalityczna). B. Receptory komórek pęcherzykowych i drugie przekaźniki, pośredniczące w pobudzaniu neurohormonalnym tych komórek do wydzielania enzymów trzustkowych. IP₃ – inozytolotrifosforan, cAMP – adenyzyłomonofosforan cykliczny, VIP (*vasoactive intestinal polypeptide*) – wazoaktywny peptyd jelitowy.

talitycznie, dzięki działaniu aktywnej trypsyny. Do enzymów lipolitycznych soku należą niezwykle ważne dla trawienia tłuszczów: lipaza trzustkowa, fosfolipaza i esterazy. Lipaza jest wydzielana w postaci czynnej i hydrolizuje zewnętrzne wiązania estrowe triglicerydów, zamieniając je na kwasy tłuszczowe, monoglicerydy i glicerol. Działa wyłącznie na pograniczu fazy tłuszczowo-wodnej, czyli na powierzchni kropelek tłuszczu. Wymaga współdziałania emulgujących tłuszcz soli żółciowych, które tworzą większe agregaty, zwane micellami, rozpuszczającymi produkty lipolityczne. Ponadto sole żółciowe warunkują łączenie się lipazy z kolipazą w kompleksy o większej aktywności lipolitycznej niż sama lipaza, która nie podlega proteolizie w jelicie. Fosfolipaza jest wydzielana w postaci nieczynnego prekursora, podlegającego aktywacji pod wpływem trypsyny. Fosfolipaza A (lecytynaza) odszczepia resztę kwasu tłuszczowego w pozycji 2 lecytyny, przekształcając ją w lizolecytynę, która ma właściwości detergencyjne i uczestniczy w tworzeniu mieszanych micelli. Fosfolipaza B odszczepia drugą resztę kwasu tłuszczowego, przekształcając lizolecytynę w glicerofosforan cholicy. Esterazy trzustkowe rozszczepiają estry karboksylowe cholesterolu i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a także monoglicerydy. Podobnie jak lipaza, do pełnej aktywności i ochrony przed proteolizą w jelicie wymagają one soli żółciowych.

Głównym enzymem glikolitycznym jest α -amylaza (ptialina), wydzielana w postaci kilku izozymów. Hydrolizuje ona wewnętrzne wiązania α -1,4-glikozydowe skrobi, rozkładając ją, podobnie jak ptialina ślinowa do maltozy, maltotriozy i α -dekstryn. Dalsze trawienie

do cukrów prostych zachodzi pod wpływem enzymów brzeźka szczoteczkowego.

Do enzymów zawartych w soku trzustkowym należy również nukleaza, która hydrolizuje wiązania estrowe kwasów nukleinowych, uwalniając oligo- i mononukleotydy. Tak więc w czasie pobudzenia wydzielniczego trzustki, np. pokarmem lub CCK, zwiększa się stężenie białka i jednocześnie wzrasta aktywność poszczególnych enzymów.

Komórki pęcherzykowe wytwarzają, gromadzą i wydzielają prekursor enzymów trawiennych. Procesy te są pobudzane do wydzielania przez enterohormony (CCK, gastryna) oraz neuromediatory układu cholinergicznego (acetylocholina) i peptydergicznego (GRP), działające poprzez swoiste receptory błonowe i stymulujące zarówno syntezę, jak i wydzielanie białek enzymatycznych (ryc. 6.34B). W stymulacji enzymów trzustkowych przez komórki pęcherzykowe biorą udział acetylocholina lub CCK, a pośredniczy w tym procesie trifosforan inozytolu (IP₃). IP₃ uwalnia jony Ca²⁺ z magazynów wapniowych, powodując wzrost ich stężenia i aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków, prowadzących do wydzielania enzymów trzustkowych przez komórki pęcherzykowe trzustki. Interakcja pomiędzy sekretyną a CCK lub acetylocholiną oraz wzajemne potęgowanie wydzielania enzymów trzustkowych wiąże się z oddziaływaniem mediatorów wewnątrzkomórkowych (cAMP, IP₃ i Ca²⁺) na kinazy komórek pęcherzykowych i dalej na wydzielanie enzymów.

Wydzielanie enzymów trzustkowych odbywa się zgodnie z cyklem wydzielniczym, który można zahamować, stosując inhibitory syntezy białka (cykloheksy-

mid) lub fosforylacji oksydacyjnej (cyjanki i dinitrofenol). Kolejne etapy wytwarzania enzymów obejmują:

1. syntezę proenzymów w polisomach szorstkiej siateczki śródplazmatycznej;
2. przemieszczanie nowo utworzonych białek do cystrern siateczki;
3. przemieszczanie nowo utworzonych białek dalej, do aparatu Golgiego;
4. zagęszczanie ziarnistości zymogennych i wydalenie ich do światła pęcherzyków wydzielniczych;
5. przemieszczanie ziarnistości do błony szczytowej, przez którą, na drodze egzocytozy, zostają one wydzielone do światła przewodu wyprowadzającego sok na zewnątrz.

Etapy 1–3 zachodzą bez udziału bodźca wydzielniczego, natomiast etapy 4 i 5 wymagają jego udziału. Wzajemna zależność ilościowa różnych rodzajów enzymów trzustkowych wydzielanych pod wpływem bodźców pokarmowych nie została dotychczas ustalona, pomimo licznych badań w tym zakresie.

6.11.17

FAZY WYDZIELANIA TRZUSTKOWEGO I JEGO REGULACJA

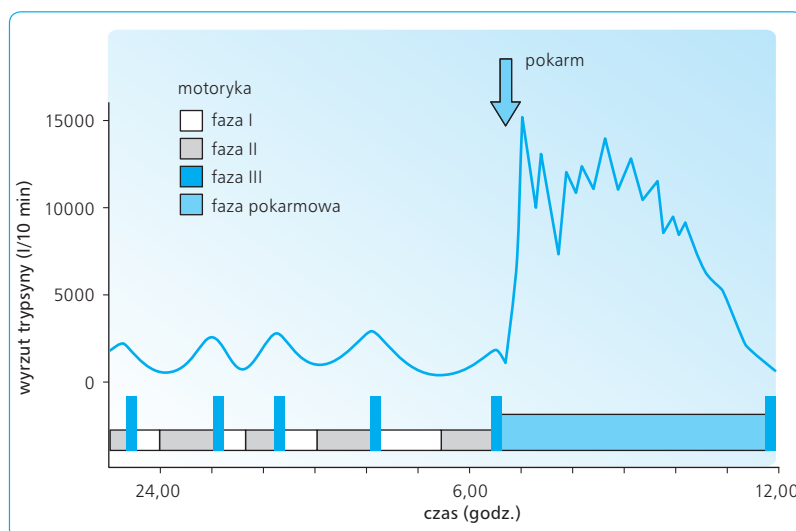
Wyróżnia się dwie zasadnicze fazy wydzielania trzustkowego: fazę międzytrawienną, w której zachodzi wydzielanie podstawowe, i fazę trawienną, w której odbywa się wydzielanie pobudzone.

Wydzielanie podstawowe utrzymuje się, mimo braku bodźców pokarmowych. Odgrywa w nim rolę toniczna aktywność nerwów błędnych i samoistne uwalnia-

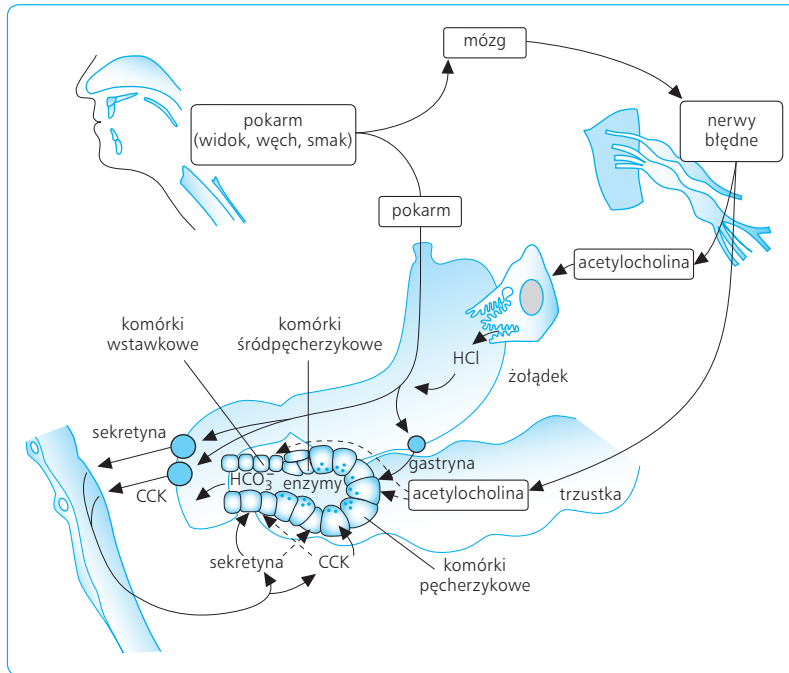
nie niewielkich ilości enterohormonów. Wydzielanie podstawowe wykazuje typową cykliczność, ze szczytem przypadającym na fazę III MMC w dwunastnicy (ryc. 6.35).

Wydzielanie pobudzone dzieli się, zależnie od miejsca działania bodźców pokarmowych, na fazy: głowową, żołądkową i jelitową. Podział ten jest jednak sztuczny, gdyż poszczególne fazy rozpoczynają się niemal jednocześnie, nakładają się na siebie i pozostają pod wpływem złożonego układu neurohormonalnego (ryc. 6.36).

W fazie głowowej widok, zapach, żucie i połykanie pokarmu uruchamiają odruchy wagalne, prowadząc do wydzielania enzymów z ziarnistości zymogennych komórek pęcherzykowych trzustki. Faza głowowa uczestniczy w odpowiedzi wydzielniczej trzustki w ok. 20%. Można w niej wyróżnić dwa główne mechanizmy wydzielnicze: (1) bezpośrednie pobudzenie cholinergiczne (acetylocholina) i peptydergiczne (GRP) komórek pęcherzykowych trzustki; (2) pobudzenie cholinergiczne (acetylocholina) komórek okładzinowych i komórek G, wytwarzających gastrynę, a przez to prowadzących do wzrostu wydzielania w żołądku jonów H^+ , które, transportowane do dwunastnicy, uwalniają z komórek S sekretynę, a ta z kolei pobudza wydzielanie trzustkowe. W fazie żołądkowej, która odpowiada za ok. 10% wydzielania trzustkowego, uczestniczą zasadniczo te same mechanizmy wydzielnicze co w fazie głowowej, z tą jednak różnicą, że bodźce wydzielnicze działają tu na żołądek, pobudzając wydzielanie trzustkowe na drodze żołądkowo-trzustkowych odruchów wago-wagalnych, wywołanych rozciąganiem żołądka, i poprzez gastrynę. Bodźce fazy głowowej i żołądkowej powodują wydzielanie soku trzustkowego o małej objętości i niskiej zawartości jonów HCO_3^- , ale bogatego w enzymy. Największe znaczenie ma faza jelitowa, na którą przypada ok. 70% wydzielania pokarmowego. Główną rolę spełniają tu hormony jelitowe: sekretyna, CCK, a także VIP, neurotensyna i GRP. Uwalniają się one z błony śluzowej dwunastnicy i jelit pod wpływem jonów H^+



Ryc. 6.35 Cykliczne zmiany wydzielania enzymów trzustkowych w warunkach podstawowych z typowym wzrostem w fazie III MMC i po spożyciu pokarmu.



Ryc. 6.36 Kontrola fazy trawiennej (główniej, żołądkowej i jelitowej) wydzielania trzustkowego obejmuje liczne czynniki neurohormonalne związane z przyjmowaniem pokarmu. CCK – cholecystokinin.

pochodzenia żołądkowego (sekretyna) oraz produktów trawienia białek i tłuszczów w jelicie (CCK, GRP, VIP, neurotensyna). Hormony uwolnione z komórek dokrewnych jelit przez produkty trawienia wewnątrzjelitowego, głównie CCK, pobudzają bezpośrednio komórki wydzielnicze trzustki, a także pośrednio, działając na zakończenia czuciowe nerwów aferentnych, wywołując na drodze odruchów krótkich (jelitowo-trzustkowych) i długich (wagowagalnych) odpowiednie wydzielanie trzustkowe (ryc. 6.37A).

W stanach fizjologicznych okresowemu zakwaszeniu podlega tylko opuszka dwunastnicy. Ilość sekretyny uwalnianej endogennie przez jony H^+ jest niewielka, ale CCK silnie potęguje pobudzone przez sekretynę trzustkowe wydzielanie jonów HCO_3^- i na odwrót – sekretyna wzmacnia wydzielanie enzymów trzustkowych pobudzone przez CCK. W wyniku tej interakcji sekretyny i CCK niewielkie ilości każdego z tych hormonów, współdziałając, potęgują wydzielanie jonów HCO_3^- i enzymów przez trzustkę. Podobnie jak sekretyna, choć znacznie słabiej, oddziałuje na trzustkę VIP, uwalniany z zakończeń neuronów peptyderygicznych, a także neurotensyna, uwalniana w jelicie pod wpływem produktów lipolitycznych.

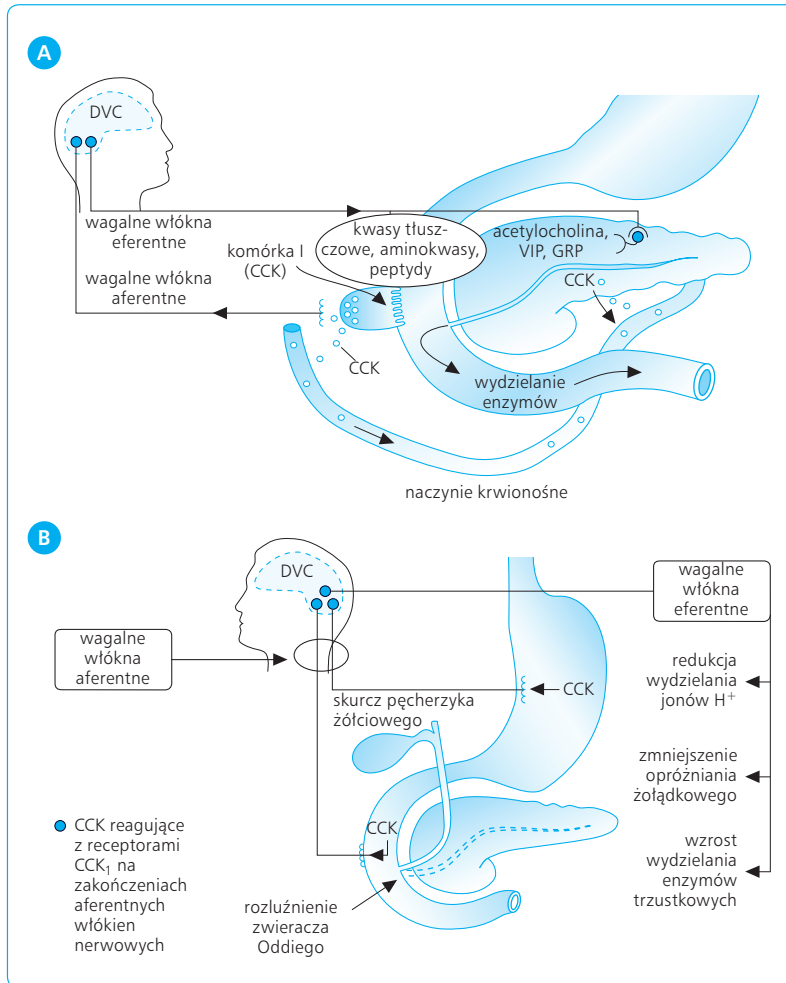
Czynnikami fazy jelitowej pobudzającymi wydzielanie enzymów trzustkowych są hormony (głównie CCK i sekretyna) oraz neuroprzekaźniki (GRP i acetylocholina) uwalniane na zakończeniach neuronów pozazwojowych w trzustce. Wśród czynników uwalniających CCK największą aktywność wykazują L-aminokwasy, zwłaszcza L-feniloalanina i L-tryptofan, oraz polipeptydy, a następnie kwasy tłuszczowe (z liczbą atomów węgla w cząsteczce większą niż 8), jony H^+ i sole żółciowe. GRP jest uwalniany z zakończeń neuronów peptyderygicznych i działa stymulująco, zarówno bezpośred-

nio na komórki pęcherzykowe, jak i poprzez uwalnianą gastrynę i CCK.

Ostatnie badania wskazują, że główny mechanizm stymulującego oddziaływania CCK wiąże się z pobudzającym wpływem tego hormonu na receptory (CCK_1-R) zakończeń czuciowych nerwów aferentnych w żołądku i w jelitach. Nerwy błędne składają się w ponad 80% z włókien aferentnych. W wyniku tego pobudzenia następuje aktywacja nerwów aferentnych i, dalej, jąder grzbietowych nerwów błędnych w opuszczeniu rdzenia kręgowego, a następnie eferentnych włókien nerwów błędnych. Prowadzi to do odruchowego pobudzenia wydzielania enzymów trzustkowych, a także do zwolnienia opróżniania żołądkowego i skurczów pęcherzyka żółciowego. Mniejsze, fizjologiczne dawki CCK stymulują wydzielanie trzustkowe, głównie pobudzając aferentne włókna nerwów błędnych, natomiast dawki większe, farmakologiczne, pobudzają komórki pęcherzykowe trzustki poprzez ich receptory CCK_1 obecne wprost na tych komórkach pęcherzykowych. Tę ostatnią stymulację można prześledzić na izolowanych pęcherzykach *in vitro* (ryc. 6.37B).

U gryzoni pewną rolę w uwalnianiu CCK i wydzielaniu trzustkowym pełnią hormony pochodzenia trzustkowego (tzw. peptyd monitorujący) i jelitowego (tzw. peptyd uwalniający CCK). Ich znaczenie w pobudzaniu wydzielania trzustkowego u człowieka nie zostało jednak dotychczas wyjaśnione.

Wydzielanie trzustkowe podlega wpływowi nie tylko opisanych czynników pobudzających, lecz także czynników hamujących. Do tych ostatnich zalicza się polipeptyd trzustkowy (PP, *pancreatic polypeptide*), działający centralnie na ośrodki nerwów błędnych, i somatostatynę, która wywiera miejscowe działanie hamujące, ograniczając nadmierne wydzielanie trzustkowe.



Ryc. 6.37 A. CCK, uwalniane przez aminokwasy, peptydy i kwasy tłuszczowe z komórek dokrewnych jelita, wpływa na wydzielanie trzustkowe zarówno na drodze hormonalnej, jak i poprzez stymulację nerwów czuciowych i odruchy wagowagalne z uwalnianiem w trzustce neuroprzekazników (acetylocholina, VIP i GRP). B. Działanie CCK zachodzi częściowo poprzez stymulację receptorów CCK_1 na zakończeniach włókien aferentnych i odruchy wagowagalne. DVC (*dorsal vagal complex*) – wagalny kompleks grzbietowy, CCK – cholecystokinina, VIP (*vasoactive intestinal polypeptide*) – wazoaktywny peptyd jelitowy, GRP (*gastrin releasing peptide*) – peptyd uwalniający gastrynę.

PP uwalnia się pod wpływem pobudzenia wagalnego z komórek PP trzustki, a somatostatyna z komórek D wysp trzustkowych.

6.11.18

METODY BADANIA WYDZIELANIA TRZUSTKOWEGO

U człowieka najpewniejszym badaniem wydzielania trzustkowego jest zgłębnikowanie drenujące dwunastnicy z pobudzeniem wydzielania przez sekretynę i CCK lub jego oktapeptyd (CCK-8). W badaniu tym stosuje się dwukanałowy zgłębnik i odsysa osobno zawartość żołądkową i treść dwunastniczą (zapobiegając w ten sposób zarzucaniu zawartości żołądka do dwunastnicy) wraz z wydzielanym sokiem trzustkowym, zwykle niewielką domieszką żółci i wydzieliną dwunastnicy. Można też podczas duodenoskopii wprowadzić zgłębnik wprost do przewodu trzustkowego i pobrać czysty sok trzustkowy przez zwykły drenaż przewodu. Enzymy

zawarte w soku zebrany w dwunastnicy za pomocą drenu są pochodzenia wyłącznie trzustkowego, zaś źródłem jonów HCO_3^- poza trzustką jest w niewielkim tylko stopniu błona śluzowa dwunastnicy, drogi żółciowe i sama żółć.

Trzustkowe wydzielanie jonów HCO_3^- i enzymów bada się w warunkach podstawowych oraz po pobudzeniu wydzielania dożylnym wstrzykiwaniem sekretyny i CCK w dawce 1 j./kg-godz. Sekretyna jest silnym bodźcem wydzielania jonów HCO_3^- i wody, zaś CCK – enzymów trzustkowych. Przyjmuje się, że całkowita ilość jonów HCO_3^- w treści dwunastniczej uzyskanej po stymulacji sekretyną wynosi przeciętnie 10–20 mmol/godz. Do badań nad procesami biochemicznymi wydzielania trzustkowego stosuje się izolowane komórki gruczołowe, zraziki lub pęcherzyki trzustkowe. Otrzymuje się je przez trawienie tkanki trzustkowej kolagenazą i pronazą, które umożliwiają następnie oddzielenie kolejnych frakcji strukturalnych trzustki, tj. pęcherzyków, a po dalszym trawieniu także samych komórek pęcherzykowych trzustki. Komórki te w odpowiedniej zawiesinie płynu odżywczego są zdolne do wydzielania enzymów, co pozwala na ocenę wpływu różnych czynników bezpośrednio stymulujących to wydzielanie.

6.11.19

**INTERAKCJA WEWNĄTRZ-
I ZEWNĄTRZWYDZIELNICZA TRZUSTKI**

Pomiędzy wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczą czynnością trzustki zachodzi ścisła współzależność. Jak wspomniano, krążenie krwi w trzustce wykazuje cechy krążenia wrotnego, w którym krew odpływająca z aparatu wyspowego trzustki przedostaje się następnie przez naczynia włosowate do części zewnątrzwydzielniczej, warunkując wzajemne wpływy części wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczej. Insulina i glukagon docierają do tkanki gruczołowej trzustki w stężeniu wyższym niż do jakiegokolwiek innego narządu. Insulina stanowi silny bodziec pobudzający syntezę enzymów trzustkowych i działa troficznie na część zewnątrzwydzielniczą trzustki. Glukagon natomiast hamuje syntezę oraz wydzielanie enzymów z komórek zewnątrzwydzielniczych.

Uwalnianie insuliny i glukagonu zależy głównie od stężenia cukru we krwi, ale podlega także wpływom różnych hormonów, zwłaszcza sekretyny, VIP, CCK, GIP, enteroglukagonu, gastryny i somatostatyny. Szczególnie silne działanie insulinotropowe wykazują GIP, VIP, CCK i enteroglukagon; ich wpływ określa się jako inkretynowy. Somatostatyna natomiast hamuje uwalnianie insuliny. Pokarm, dostając się do przewodu pokarmowego, uwalnia hormony żołądkowo-jelitowe, co stanowi sygnał do uwalniania insuliny (transmisja hormonalna). Produkty trawienne, np. glukoza (transmisja substratowa), zostają przez to szybciej zdeponowane w komórkach. Ponadto pomiędzy jelitami a wyspami trzustkowymi działają krótkie i długie wagowagalne odruchy jelitowo-trzustkowe (transmisja nerwowa), dzięki którym uwalnia się insulina, zanim jeszcze glukoza zostanie wchłonięta z jelit do krwi.

Wyspy trzustkowe uwalniają także PP, hamujący zewnątrzwydzielniczą czynność trzustki, oraz somatostatynę, hamującą zarówno zewnątrz- jak i wewnątrzwydzielniczą aktywność trzustki.

Zagadnienia kliniczne

W warunkach normalnych wydzielany przez komórki pęcherzykowe inhibitor trypsyny chroni trzustkę przed samostrawieniem przez uaktywnione enzymy trzustkowe jeszcze w obrębie samego narządu. Zamiana w przewodach trzustkowych fosforylasy A₂ na postać czynną, prekursora lecytyny, składnik soku trzustkowego, na lizolecytynę, o działaniu uszkadzającym tkankę trzustkową. Jeśli nastąpi uaktywnienie enzymów trzustkowych w obrębie miąższu trzustki, dochodzi do jej ostrego zapalenia (pancreatitis acuta), prowadzącego w ok. 30% przypadków do śmierci. Leczenie polega na wycięciu zmienionej nekrotycznie trzustki lub zahamowa-

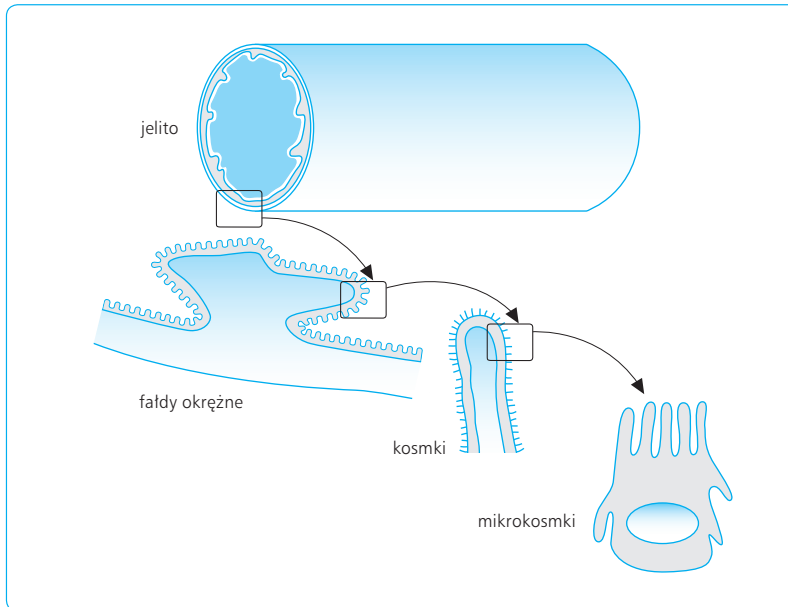
niu wydzielania trzustkowego poprzez zastosowanie somatostatyny lub blokerów receptorów cholecystokininowych (CCK₁-R), np. loksylumidu lub dewazepidu.

6.11.20

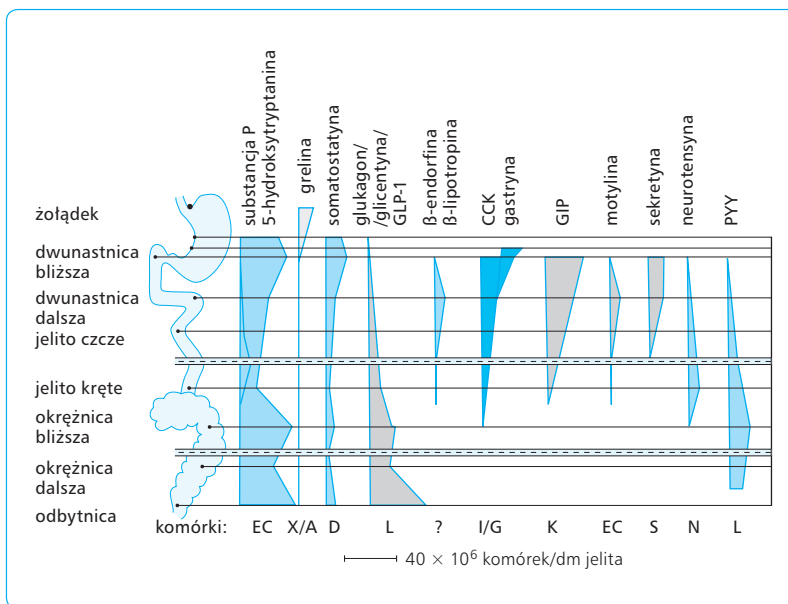
**BUDOWA BŁONY ŚLIZOWEJ
JELITA CIENKIEGO I WYDZIELANIE
JELITOWE**

Jelito cienkie, obejmujące dwunastnicę, jelito czcze i jelito kręte, wyściela błona śluzowa. Ma ona we wszystkich odcinkach podobną budowę, choć w dwunastnicy i jelicie czczym tworzy liczne fałdy okrężne. Całą powierzchnię jelita cienkiego pokrywają palczaste wypuklenia blaszki właściwej błony śluzowej, zwane kosmkami, występujące w liczbie 20–40/mm² w jelicie czczym i 20–30/mm² w jelicie krętym. Wśród komórek pokrywających kosmki można wyróżnić komórki kubkowe, wytwarzające śluz, i komórki chłonne (enterocyty), wykazujące na powierzchni zwróconej do światła jelita drobne i gęsto ułożone mikrokosmki (brzeżek szczoteczki pokryty grubym glikokaliksem). W glikokaliksie zakotwiczone są różne enzymy brzeżka szczoteczki enterocytów, przystosowane do trawienia kontaktowego. Jednocześnie brzeżek szczoteczki ułatwia wchłanianie powstających tu produktów trawienia. Pomiędzy kosmkami występują proste cewki gruczołowe, zwane kryptami jelitowymi (Lieberkühna). W obrębie wysłania nabłonkowego krypt znajdują się szybko dzielące się macierzyste komórki, których komórki siostrzane albo przesuwały się na powierzchnię kosmka, tworząc warstwę enterocytów i komórek kubkowych, albo wypełniają dno i ściany gruczołów jelitowych (ryc. 6.38).

W nabłonku pokrywającym kosmki znajdują się liczne komórki dokrewne, należące do układu APUD. Wyróżnia się tu komórki G (wytwarzające gastrynę), komórki S (wytwarzające sekretynę), komórki I (wytwarzające CCK), komórki EC (wytwarzające motylinę i serotoninę), komórki Gr (wytwarzające grelinę), komórki L (wytwarzające enteroglukagon, GLP-1 i PYY), komórki D (wytwarzające somatostatynę), komórki H₁ (wytwarzające VIP), neurony pozazwojowe (uwalniające GRP), komórki K (wytwarzające GIP) i komórki N (wytwarzające neurotensynę). Ich wspólną cechą jest kontakt z zawartością jelita (tzw. komórki otwarte) poprzez przyszczytowy aparat mikrokosmków, a także liczne ziarnistości cytoplazmatyczne, stanowiące magazyn hormonu. Komórki G, S, I, K i EC są rozmieszczone głównie w dwunastnicy i w początkowym odcinku jelita czczego, komórki D, H i L występują na całej długości jelita cienkiego, a komórki N stwierdza się głównie w jelicie czczym i krętym (ryc. 6.39).



Ryc. 6.38 Struktura jelita zwiększa jego powierzchnię ok. 600 razy – poprzez faldy błony śluzowej (3 razy), kosmki (10 razy) i mikrokosmki na powierzchni enterocytów (20 razy).



Ryc. 6.39 Rozmieszczenie komórek dokrewnych i parakrywnych wydzielających hormony jelitowe w poszczególnych częściach żołądka i jelit. GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) – peptyd glukagonopodobny 1, CCK – cholecystokina, GIP (*gastric inhibitory peptide*) – peptyd hamujący czynność żołądka, PYY – peptyd YY.

Jelito cienkie jest obficie zaopatrzone w krew, która dopływa tu przez 12–20 tętnic, odgałęzień tętnicy kręzkowej górnej. Naczynia śródściennie tworzą gęstą sieć w warstwie podśluzowej, z której pojedyncze tętniczki, o średnicy ok. 20 μm , zdążają do szczytu kosmków, tworząc tam splot okienkowatych naczyń włosowatych tuż pod nabłonkiem jelitowym. Krew odpływa z kosmków żyłkami, przy czym ze względu na bliskość przebiegu żyłek i tętniczek powstają warunki wymiany przeciwną, zwłaszcza w odniesieniu do tlenu, co może w warunkach hipoksemii upośledzać zaopatrzenie kosmka w ten gaz.

Przepływ jelitowy krwi wzrasta się o 100–200% w czasie trawienia i wchłaniania. W procesie tym pośredniczą uwalniane hormony jelitowe (sekretyna,

CCK, VIP i GRP) oraz krótkie śródściennie odruchy cholinergiczne uwalniające acetylocholinę. W środku kosmka znajduje się pęczek miocytów kurczących się ok. 6 razy na minutę i w ten sposób usprawniających krążenie krwi i limfy w kosmkach. Podczas skurczów miocytów zmniejsza się bowiem długość kosmków i działają one wówczas jak pompa ssąco-tłocząca, usprawniająca krążenie oraz kontakt przepływającej krwi z powierzchnią trawienno-chłonną enterocytów.

Ściana jelita jest unerwiona przez zewnętrzne nerwy autonomiczne, które tworzą synapsy z neuronami dwóch splotów śródściennych: podśluzowego i mięśniowego. Neurony tych ostatnich mogą mieć charakter cholinergiczny, adrenergiczny, peptyderygiczny lub nitroergiczny, uwalniając takie neuromediatory, takie

jak VIP, GRP, somatostatyna, NO i in. Ponadto błona śluzowa jelita zaopatrzona jest w liczne receptory, których pobudzenia są przekazywane do neuronów śródściennych albo do włókien aferentnych, aktywując krótkie śródściennie i długie rdzeniowe lub wagowagalne odruchy trzewne.

Nabłonek jelita podlega ustawicznej odnowie i regeneracji, wywędrowując z dna gruczołów na powierzchnię kosmków, aby w końcu ulec apoptozie i złuszczyć się na ich szczycie. Cały ten cykl odnowy nabłonka trwa 1–5 dni. W tym czasie komórki nabłonka (enterocyty) stopniowo dojrzewają i różnicują się, uzyskując kompletny zestaw enzymów i transportery niezbędne do czynności trawienno-chłonnych. Do czynników pobudzających proliferację i dojrzewanie komórek nabłonka jelitowego należą: nerwy autonomiczne, gastryna, CCK, czynniki wzrostowe (np. EGF i TGF- α) uwalniane lokalnie w jelicie oraz inne troficzne czynniki neurohumoralne.

Jelito cienkie jest wyścielone błoną śluzową o nabłonku złożonym z kilku rodzajów komórek. Jedne z nich, w obrębie krypt jelitowych, mają charakter typowo gruczołowy i wydzielają sok jelitowy, inne pokrywają kosmki jelitowe (enterocyty) i są doskonale przystosowane do trawienia kontaktowego (dzięki brzeżkowi na swej usianej mikrokosmkami powierzchni i zakotwiczonym w nim enzymom trzustkowym) oraz do wchłaniania produktów trawienia. Jeszcze inne to komórki kubkowe, które wytwarzają śluz, zapewniający poślizg składników pokarmowych i ochronę nabłonka jelitowego. Kolejny rodzaj komórek to komórki układu APUD, które mają charakter enteroendokryny i wytwarzają oraz wydzielają do krwi (dokrewnie) lub do błony śluzowej (parakrewnie) hormony regulujące funkcje wydzielnicze, krążeniowe i motoryczne jelit.

6.11.21

WYDZIELANIE GRUCZOŁÓW DWUNASTNICZYCH

Gruczoły dwunastnicze (dawna nazwa: gruczoły Brunnera) to rozgałęzione cewkowate twory gruczołowe leżące w błonie podśluzowej górnego odcinka dwunastnicy. Posiadają one przewody wyprowadzające z krypt jelitowych, uchodzących pomiędzy kosmkami jelitowymi. Ich wydzielina jest skąpa, wysoce śluzowata dzięki dużemu stężeniu mukoproteidów i alkaliczna (pH 8,2–9,1) na skutek podwyższonej zawartości jonów HCO_3^- (25–50 mmol/l). W skład cewek gruczołowych wchodzi też komórki wytwarzające EGF, który pobudza lokalnie regenerację gruczołów, działa ochronnie na komórki tych gruczołów i warunkuje szybkie gojenie uszkodzeń błony śluzowej dwunastnicy. Sok dwunastniczy zawiera wiele enzymów trawiennych,

z których większość jest uwalnianych z rozpadających się złuszczonych komórek nabłonka jelitowego. Jedynie pepsynogen II, mucynaza i enterokinaza są czynnie wydzielane przez gruczoły dwunastnicze.

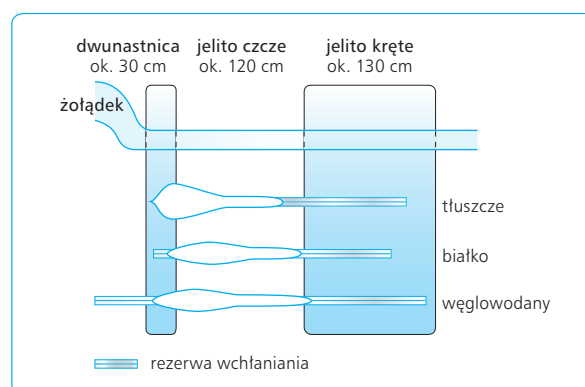
Najsilniejszym bodźcem wydzielniczym dla gruczołów dwunastniczych jest pokarm, który powoduje wzrost objętości wydzieliny bez zmian składu elektrolitowego. Pośredniczą w tym procesie niektóre hormony (gastryna, sekretyna, CCK) oraz nerwy błędne. Dzięki dużej zawartości śluzu i jonów HCO_3^- gruczoły dwunastnicze swoją wydzieliną osłaniają błonę śluzową dwunastnicy i chronią ją przed uszkodzającym wpływem transportowanego tędy z żołądka kwaśnego soku, a także składników pokarmowych, niektórych leków, bakterii i innych czynników.

6.11.22

WYDZIELANIE W OBRĘBIE JELITA CIENKIEGO

Wydzielanie i wchłanianie jelitowe wody i elektrolitów to przeciwstawne, ale ściśle ze sobą sprzężone procesy, przy czym wydzielanie jelitowe jest ich wypadkową (ryc. 6.40). Aktywność enzymatyczna jelit pochodzi głównie od enzymów uwalnianych ze złuszczonych i rozpadłych komórek nabłonka jelit. Za enzymy czynnie wydzielane do soku jelitowego można by uważać jedynie enterokinazę, fosfatazę alkaliczną i sacharazę. Wydzielanie to wzmagają: sekretyna i CCK.

Mechanizm wydzielania jelitowego wiąże się z bezpośrednim pobudzeniem gruczołów jelitowych przez składniki chemiczne pokarmu oraz z rozciąganiem jelita przez pokarm. Bodziec pokarmowy działa poprzez śródściennie odruchy trzewne oraz za pośrednictwem



Ryc. 6.40 Wchłanianie tłuszczów, białek i węglowodanów oraz rezerwa wchłaniania tych substancji w przewodzie pokarmowym.

hormonu zwanego enterokryniną. Dotychczas nie udało się wyodrębnić ani scharakteryzować chemicznie tego hormonu, stwierdzono natomiast, że na wydzielanie jelitowe wpływa pobudzająco także kilka innych znanych hormonów jelitowych, np. VIP, GIP i glukagon oraz w mniejszym stopniu CCK i gastryna. Działanie pobudzające wydzielanie jelitowe wykazują także prostaglandyny (PG), zwłaszcza PGE, natomiast prostacyklina (PGI₂) oddziałuje na to wydzielanie hamująco. Jednym z ubocznych efektów stosowania PGE₂, a zwłaszcza jej trwałych metyloanalogów, takich jak mizoprostol, jest biegunka, spowodowana wzmożonym wydzielaniem jelitowym. Utrudnia to stosowanie PG w celach terapeutycznych, np. przy leczeniu wrzodu trawiennego lub zapobieganiu uszkodzeń żołądkowo-jelitowej błony śluzowej wywołanych np. NLPZ.

Mechanizm wydzielania jelitowego regulowany przez różne czynniki neurohormonalne wiąże się z pobudzeniem receptorów w błonie boczno-podstawowej enterocytów oraz z podwyższeniem stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, IP₃ i Ca²⁺. Sok jelitowy wydzielany jest w ilości ok. 1500 ml/dobę, ale jest wchłaniany w jelicie cienkim i w mniejszym stopniu w jelicie grubym.

Energia niezbędna do wydzielania jelitowego pochodzi z aktywności ATP-azy aktywowanej przez Na⁺ i K⁺, transportującej jony Na⁺ wbrew gradientowi stężeń z enterocytów do płynu zewnątrzkomórkowego i jony K⁺ w kierunku przeciwnym. Od strony światła jelita transport jonów Na⁺ odbywa się przeciw gradientowi stężeń i jest połączony z transportem jonów Cl⁻ wbrew gradientowi stężeń. Pompa Na⁺-K⁺ działa w błonie boczno-podstawowej, natomiast w błonie przyszczytowej enterocytów istnieją także kanały dla jonów Na⁺ i Cl⁻, które w momencie stymulacji tych komórek pozwalają na dyfuzję tych jonów ze światła jelita do enterocytu. Ten transport jonów Na⁺ i Cl⁻ jest połączony z czynnym wydzielaniem jonów Na⁺ z komórek jelita przez błonę boczno-przypodstawną z udziałem wspomnianej pompy lub wymiany jonów Na⁺ z H⁺, transportowanym z enterocytu na zewnątrz. W jelicie krętym i grubym jony HCO₃⁻ są wydzielane do światła jelita w wyniku wymiany z jonami Cl⁻, a jony H⁺ w wyniku wymiany z jonami Na⁺. W błonie boczno-przypodstawnej działa pompa Na⁺-K⁺ i zachodzi wymiana jonów H⁺ za Na⁺.

6.11.23

CZYNNOŚCI DOKREWNE JELITA CIENKIEGO

Hormony wydzielane są przez komórki dokrewne jelit należące do układu APUD i rozrzucone w błonie śluzowej przewodu pokarmowego i trzustki pomiędzy komórkami egzokrynnymi (zob. ryc. 6.39). Regulują czynności trawienne, takie jak wydzielanie, motoryka, wchłanianie, ukrwienie, metabolizm i regeneracja ko-

mórek gruczołowych. Do hormonów najlepiej poznanych pod względem chemicznym i fizjologicznym należą: gastryna, sekretyna, CCK, GIP, motylina, grelina, melatonina i leptyna. Wyodrębniono też wiele innych, np. PP, VIP, somatostatynę, neurotensynę, GRP lub PYY, ale ich rola i znaczenie fizjologiczne nie zostały w pełni wyjaśnione. Kilka hormonów, takich jak duokrynina, enterokrynina, enterogastron, bulbogastron, enteroglukagon, hormon uwalniający CCK lub hormon monitorujący, znanych z efektów biologicznych u zwierząt, wyodrębniono dotychczas w postaci wyciągów jelitowych, ale nie zostały one jeszcze scharakteryzowane chemicznie ani fizjologicznie (zob. tab. 6.1).

Sekretyna została odkryta w 1902 r. przez Baylissa i Starlinga. Występuje w postaci 27-aminokwasowego peptydu o strukturze helisy należącego do rodziny sekretynowej. Hormony z tej rodziny wykazują podobieństwo strukturalne, obejmując także glukagon, GIP i VIP. Do pełnej aktywności sekretyny niezbędne są wszystkie aminokwasy w cząsteczce oraz ich ułożenie w postaci helisy. Brak specjalnego centrum aktywnego w cząsteczce tego hormonu. Sekretyna jest uwalniana przez komórki dokrewne S w błonie śluzowej dwunastnicy i jelit za sprawą jonów H⁺, dostających się tam z sokiem żołądkowym. Ponadto niewielki wpływ pobudzający na uwalnianie sekretyny mają także produkty trawienia białek (peptydy i aminokwasy) oraz tłuszczów (długołańcuchowe kwasy tłuszczowe). Okres półtrwania hormonu wynosi 2–3 min, a głównym miejscem jego katabolizmu są nerki.

Zakres oddziaływania sekretyny obejmuje: (1) pobudzenie wydzielania jonów HCO₃⁻ przez trzustkę, drogi żółciowe i gruczoły dwunastnicze; (2) potęgowanie pobudzania przez CCK wydzielania enzymów trzustkowych; (3) hamowanie motoryki żołądka oraz wydzielania gastryny i jonów H⁺ w żołądku, przy równoczesnym pobudzaniu wydzielania pepsyny; (4) pobudzenie proliferacji komórek trzustki i potęgowanie wpływu troficznego CCK na ten narząd. Ze względu na pobudzenie wydzielania jonów HCO₃⁻ i hamowanie wydzielania jonów H⁺ w żołądku uważano sekretynę za naturalny „antykwasy”, zapewniający redukcję wydzielania kwasu żołądkowego oraz jego neutralizację przez HCO₃⁻ już po wydzieleniu i przedostaniu się do dwunastnicy.

Cholecystokinina (CCK, *cholecystokinin*) występuje w kilku postaciach molekularnych, jako 4-, 8-, 12-, 33-, 39- lub 58-aminokwasowy peptyd. C-końcowy pentapeptyd jest tu identyczny, jak w przypadku gastryny, a tyrozyna w pozycji 7 jest zawsze sulfonowana – dlatego hormony te mają podobny zakres działania biologicznego. CCK-8, CCK-12 i CCK-58 uwalniają się z prepro-CCK w komórkach dwunastnicy i jelita czczego pod wpływem produktów trawienia białek (peptydy i L-aminokwasy) i tłuszczów (kwasy tłuszczowe), a w mniejszym stopniu pod wpływem jonów H⁺ i soli żółciowych – u gryzoni także w wyniku oddziaływania uwalniaczy pochodzenia trzustkowego (peptyd monitorujący) i jelitowego (peptyd uwalniający CCK).

Struktura chemiczna tych postaci CCK, a także ich rola fizjologiczna u człowieka są nadal przedmiotem badań. Okres półtrwania CCK-8, głównej postaci CCK w krążeniu, wynosi ok. 5 min, a głównym miejscem jej katabolizmu, podobnie jak innych peptydów, są nerki. CCK-4, CCK-8 i CCK-58 wykryto także w neuronach mózgu. Jelitowe CCK działa częściowo drogą hormonalną, poprzez układ krążenia, a częściowo lokalnie, poprzez pobudzanie receptorów CCK₁ na zakończeniach nerwów czuciowych żołądka i jelit, warunkując powstawanie odruchów wagowagalnych, które stymulują czynności motoryczne i wydzielnicze układu trawiennego (zob. ryc. 6.37).

Do zakresu działania fizjologicznego CCK należą: (1) pobudzanie wydzielania enzymów trzustkowych, (2) skurcz pęcherzyka żółciowego z równoczesnym rozkurczem zwieracza bańki wątrobowo-trzustkowej, (3) zwiększenie przepływu krwi i metabolizmu w trzustce, (4) skurcz mięśnia zwieracza odźwiernikowego (utrudniający opróżnianie żołądkowe) oraz wzrost motoryki jelita cienkiego, (5) potęgowanie wydzielania jonów HCO₃⁻ w trzustce pobudzonego przez sekretynę i troficznego działania sekretyny na trzustkę, (6) pobudzanie uwalniania glukagonu i (7) pobudzanie ośrodka sytości w podwzgórzu i hamowanie przyjmowania pokarmu.

Polipeptyd trzustkowy (PP, *pancreatic polypeptide*) jest 36-aminokwasowym peptydem uwalnianym przez komórki dokrewne PP trzustki. PP hamuje wydzielanie enzymów i jonów HCO₃⁻ przez trzustkę, działając zarówno lokalnie, drogą hormonalną, poprzez układ krążenia, jak i centralnie, hamując ośrodki nerwów błędnych, które z kolei pobudzają cholinergicznie uwalnianie PP z trzustki. PP hamuje wydzielanie egzokrynne trzustki oraz apetyt i przyjmowanie pokarmów. Uwalnia się także pod wpływem składników pokarmowych w jelitach, głównie produktów trawienia białek i tłuszczów.

Żołądkowy peptyd hamujący (GIP, *gastric inhibitory peptide*) zawiera 43 reszty aminokwasowe i jest uwalniany z błony śluzowej dwunastnicy i jelita czczego pod wpływem tłuszczów, glukozy i aminokwasów przyjmowanych doustnie. Ma następujące działanie: (1) hamuje wydzielanie kwasu i pepsyny żołądkowej; (2) hamuje motorykę żołądka; (3) pobudza wydzielanie jelitowe; (4) działa silnie jako „inkretyna”, wzmagając uwalnianie insuliny przy wzroście stężenia glukozy we krwi. Ze względu na ten ostatni rodzaj oddziaływania GIP powinien nosić nazwę „glukozozależny peptyd insulinotropowy” (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*).

Motylinina jest peptydem złożonym z 22 aminokwasów. Uwalnia się spontanicznie z komórek EC w błonie śluzowej dwunastnicy. Wzmaga motorykę żołądka i jelit, hamuje opróżnianie żołądka, gdyż obkurcza zwieracz odźwiernika. W okresie międzytrawiennym uwalnia się w większych ilościach co ok. 90 min, wyzwalając w żołądku i jelitach MMC, którego faza III przesuwa się w postaci fali perystaltycznej z żołądka do jelit, oczyszczając je z resztek wydzielin pokarmowych.

Grelina to 28-aminokwasowy peptyd przypominający strukturalnie motylinę i także wywołujący MMC. Uwalniana jest przez komórki dokrewne Gr trzonu żołądka na czczo. Grelina działa silnie pobudzająco na apetyt przez swój wpływ na nerwy aferentne i neuroiny podwzgórzowe jądra łukowatego, uwalniające neuropeptyd Y (NPY) i AgRP w ośrodku głodu. Stężenie greliny w osoczu podnosi się na czczo, a obniża po przyjęciu pokarmu. Grelina pobudza także uwalnianie hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) oraz gastryny. Wzmaga motorykę żołądkowo-jelitową i opróżnianie żołądkowe.

Enkefaliny są neuropentapeptydami wyodrębnionymi pierwotnie z mózgu przez naszego rodaka z N. Orleanu A.V. Schally'ego, a obecnymi także w neuronach peptyderygicznych splotów przewodu pokarmowego. Działają za pośrednictwem receptorów opioidowych, wzmagając skurcze zwieraczy przewodu pokarmowego oraz hamując motorykę i wydzielanie jelitowe; działanie podobne do silnego opioidu – morfiny.

Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*) jest 28-aminokwasowym neuropeptydem o składzie zbliżonym do sekretyny. Występuje w błonie śluzowej jelita cienkiego i grubego, uwalniany jest przez zakończenia neuronów jelitowych ENS. Nie zostały dotychczas poznane czynniki uwalniające VIP, z wyjątkiem CGRP, który pobudza jego uwalnianie przez neuron ENS w czasie przechodzenia fali perystaltycznej przez jelita. Zakres działania fizjologicznego VIP obejmuje: (1) rozszerzanie naczyń obwodowych i dodatni wpływ inotropowy na serce, (2) pobudzanie oddychania, (3) słabe pobudzanie wydzielania jelitowego oraz (4) rozkurcz żołądka i udział w chwilowej relaksacji jelit w czasie przesuwania się fali perystaltycznej przez przewód pokarmowy.

Somatostatyna jest 14- lub 28-aminokwasowym peptydem wytwarzanym przez komórki D w błonie śluzowej żołądka i jelit oraz w trzustce. Komórki D znajdują się w bliskim sąsiedztwie komórek dokrewnych i egzokrynnych tych narządów. Działanie somatostatyny jest typowo parakrynne i polega na hamowaniu uwalniania hormonów żołądkowo-jelitowych, zwłaszcza gastryny, CCK i insuliny, a także wydzielania gruczołów trawiennych. Somatostatyna działa za pośrednictwem pięciu różnych receptorów. Najsilniejszy hamujący wpływ wywiera na uwalnianie gastryny z komórek D i histaminy z komórek ECL działając poprzez receptor SSTR2.

Neurotensyna jest 13-aminokwasowym peptydem uwalnianym z komórek N w błonie śluzowej jelita czczego i krętego pod wpływem produktów trawienia tłuszczów i białek. Wzmaga wydzielanie soku trzustkowego i jelitowego, hamuje wydzielanie żołądkowe, wzmaga motorykę jelitową i zwiększa przepływ krwi w krążeniu trzewiowym.

Peptyd uwalniający gastrynę (GRP, *gastrin releasing peptide*) jest 36 aminokwasowym peptydem. Jest podobny strukturalnie do bombezyny wyodrębnionej ze skóry żaby. U ssaków występuje niemal wyłącznie

w neuronach peptydergicznych żołądka i jelit i uwalnia się pod wpływem pobudzenia pozazwojowych nerwów błędnych. Działa pobudzająco na uwalnianie gastryny, CCK i innych peptydów jelitowych.

Peptyd YY (PYY) – 36-aminokwasowy peptyd, podobny strukturalnie do PP, uwalnia się głównie z do-krewnych komórek L śluzówki jelita krętego. Krąży we krwi jako PYY_{3–36}. Hamuje przyjmowanie pokarmu (przez wpływ na ośrodki podwzgórzowe), a także wydziałanie żołądkowe i trzustkowe – jako tzw. hamulec krętnicy (ileal brake). Zwalnia opróżnianie żołądka, motorykę jelitową i przyswajanie tłuszczów w jelitach.

Jak wspomniano, podobny strukturalnie neuropeptyd Y (NPY) jest uwalniany z neuronów podwzgórza w ośrodku głodu. Wspólnie z peptydem AgRP (również uwalnianym w ośrodku głodu) pobudza apetyt i przyjmowanie pokarmu.

Zagadnienia kliniczne

Nadmierne uwalnianie enterohormonów, głównie przez komórki dokrewne typu nowotworowego, powoduje powstanie zespołów objawów klinicznych. Zbyt intensywne uwalnianie gastryn w zespole Zollingera-Ellisona (gastrinoma) wywołuje charakterystyczną hiperchlorhydrię żołądkową, wrzody trawienne dwunastnicy i jelit oraz biegunkę. Nadmierne uwalnianie VIP przez VIP-oma prowadzi do biegunki i hipokaliemii. Przy zaniku błony śluzowej jelita, np. w wyniku autoimmunologicznej choroby trzewnej (choroba glutenowa, celiac sprue gluten enteropathy), biegunki pojawiają się po spożyciu potraw zawierających gluten – białko obecne w pszenicy, ryżu, owsie, ale nie w kukurydzy. Konieczne jest wtedy ograniczenie spożycia pokarmów zawierających gluten. Zespół upośledzonego (złego) wchłaniania (malabsorption syndrome) występuje m.in. po rozległym wycięciu jelit; pozostawiona część jelita może się jednak w dużym stopniu zaadaptować do nowych warunków, zwłaszcza jeśli stanowi ona nie mniej niż 50% długości jelit.

6.11.24

WYDZIELANIE W OBRĘBIE JELITA GRUBEGO

Błona śluzowa jelita grubego wykazuje liczne krypty, sięgające do jej blaszki mięśniowej. Nabłonek jelita grubego jest podobny do nabłonka w jelicie cienkim, zawiera jednak większą liczbę komórek kubkowych. Wydzielina jelita grubego ma stosunkowo niewielką objętość i obfituje w śluz. Jej odczyn jest alkaliczny. Dominują w niej jony K⁺ w stężeniu 150–200 mmol/l, jony HCO₃⁻ w stężeniu 80–155 mmol/l, jony Cl⁻ w stężeniu 60–70 mmol/l i jony Na⁺ w stężeniu 3–

–10 mmol/l. Głównym bodźcem wydzielniczym w obrębie jelita grubego jest ucisk i rozciąganie ściany jelita, a także bezpośrednie działanie drażniące składników pokarmowych i produktów ich rozpadu na gruczoły jelitowe. Pewien wpływ pobudzający ma też drażnienie nerwów błędnych i miednicznych oraz hormony jelitowe, zwłaszcza VIP. Mineralokortykoidy (np. aldosteron) wzmagają resorpcję jonów Na⁺ i wydzielenie jonów K⁺, głównie w jelicie grubym, przez co wpływają na skład elektrolitowy wydzieliny proksymalnego odcinka okrężnicy.

6.12

TRAWIENIE I WCHŁANIANIE JELITOWE

Do głównych czynności jelita cienkiego należy kontynuacja trawienia rozpoczętego w jamie ustnej i żołądka, a także wchłanianie końcowych produktów tego trawienia oraz witamin, wody i elektrolitów. Procesy te mogą zachodzić na całej długości jelita, ale zwykle ograniczają się do dwunastnicy i górnego odcinka jelita czczego (zob. ryc. 6.40). Trawienie odbywa się zarówno w świetle jelita, jak i na powierzchni błony śluzowej (trawienie kontaktowe), gdzie ma też miejsce wchłanianie końcowych produktów trawienia. Powierzchnia jelita, przez którą odbywa się wchłanianie, wynosi ok. 2,5 m², ale wielokrotnie się dzięki fałdom okrężnym, kosmkom i mikrokosmkom. Zwiększają one powierzchnię chłonną (i trawienną) błony śluzowej jelita do ok. 400 m².

6.12.1

STRUKTURALNA PODSTAWA WCHŁANIANIA

Brzeżek szczoteczkowy odgrywa ważną rolę w procesach trawienia przyściennego (kontaktowego) dzięki własnym enzymom wytwarzanym przez enterocyty, a także dzięki enzymom trzustkowym „zakotwiczo-nym” w glikokaliksie na powierzchni mikrokosmków nabłonka jelitowego. Mikrokosmki te są również wyposażone w specjalne receptory, poprzez które produkty trawienne zostają szybko wchłonięte przez enterocyty. Błona enterocytów jest przepuszczalna dla wody i rozpuszczalnych w niej substancji tylko w obrębie kanałków (porów), których średnica w jelicie czczym wynosi ok. 750 pm, w jelicie krętym ok. 340 pm, a w jelicie grubym ok. 210 pm. Pory pozwalają też na przecho-

dzenie niektórych jonów, np. Na^+ (średnica 250 pm), w obrębie jelita czczego, natomiast w mniejszym stopniu w obrębie jelita krętego i grubego.

Substancje organiczne, np. aminokwasy i glukoza, przenikają przez pory z dużą trudnością. Mimo to łatwo się wchłaniają, i to wbrew gradientowi chemicznemu, co wskazuje na czynny charakter omawianych procesów wchłaniania, zachodzących z udziałem odpowiednich transporterów.

6.12.2

PROCESY TRANSPORTU JELITOWEGO

Procesy transportu jelitowego można podzielić na dwa główne typy: transport bierny i czynny. Ważną rolę we wchłanianiu jelitowym odgrywa bierna dyfuzja zgodna z gradientem chemicznym i elektrycznym. Dotyczy ona substancji niskocząsteczkowych, które wraz z wodą przenikają przez pory jelitowe, oraz związków wielocząsteczkowych, ale rozpuszczalnych w warstwie lipidowej błony i przez tę błonę przenikających. Do tych ostatnich należą kwasy tłuszczowe, monoglicerydy, cholesterol i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach.

Wchłanianie elektrolitów odbywa się na drodze albo czynnego, albo biernego transportu drogą przez- i międzykomórkową (ryc. 6.41). W dwunastnicy i w jelicie czczym wchłanianie jonów Na^+ albo jest sprzężone z wchłanianiem glukozy i aminokwasów, albo odbywa się przez pory, gdzie jony te zostają porwane z prądem wody (*solvent drag*), podążającej w celu wyrównania

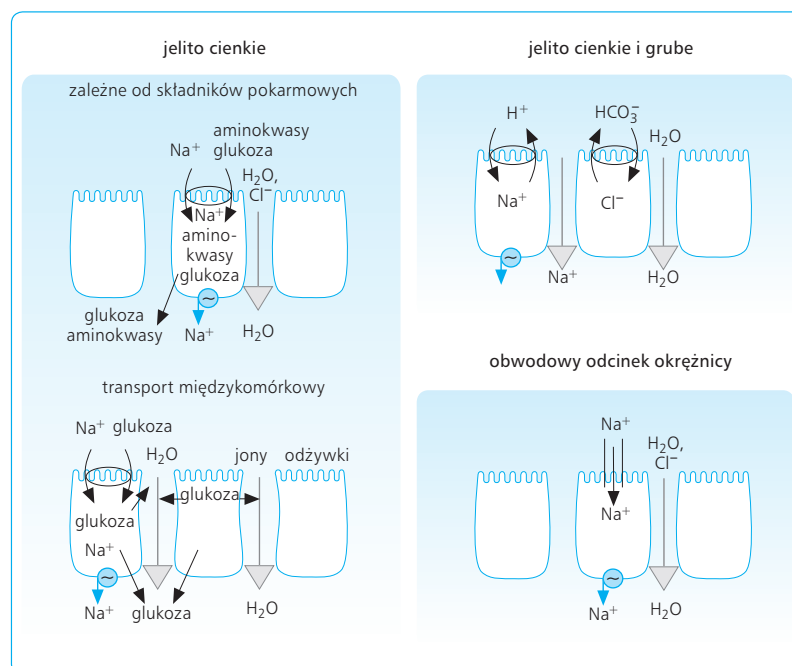
gradientu osmotycznego za substancjami aktywnie wchłanianymi przez enterocyty. W jelicie krętym, gdzie średnica porów jest mniejsza, jony Na^+ przenikają przez enterocyty na drodze transportu czynnego (ryc. 6.42). Niektóre związki są transportowane przez enterocyty na zasadzie dyfuzji ułatwionej, a więc zgodnie z gradientem elektrochemicznym, ale przy wykorzystaniu nośników i bez zużycia energii. W okresie popokarmowym produkty trawienia białek (aminokwasy) i węglowodanów (cukry proste) rozpuszczalne w wodzie wchłaniają się za pośrednictwem wtórnego transportu aktywnego. Transport ten wymaga nakładu energii i obecności swoistych transporterów. Zachodzi wbrew gradientowi elektrochemicznemu, dzięki aktywności ATP-azy aktywowanej przez Na^+ i K^+ w boczo-przypodstawnej części błony komórkowej. Pompa ta pozwala uzyskać elektronegatywność wewnątrz enterocytu i odpowiedni gradient stężeń dla jonów Na^+ , które wraz z aminokwasami i cukrami przedostają się drogą dyfuzji ułatwionej do enterocytu ze światła jelita.

Pinocytoza odgrywa niewielką rolę we wchłanianiu jelitowym, zwłaszcza u dorosłych. U noworodków jednak tą drogą są wchłaniane do ustroju immunoglobuliny i przeciwciała mleka matki.

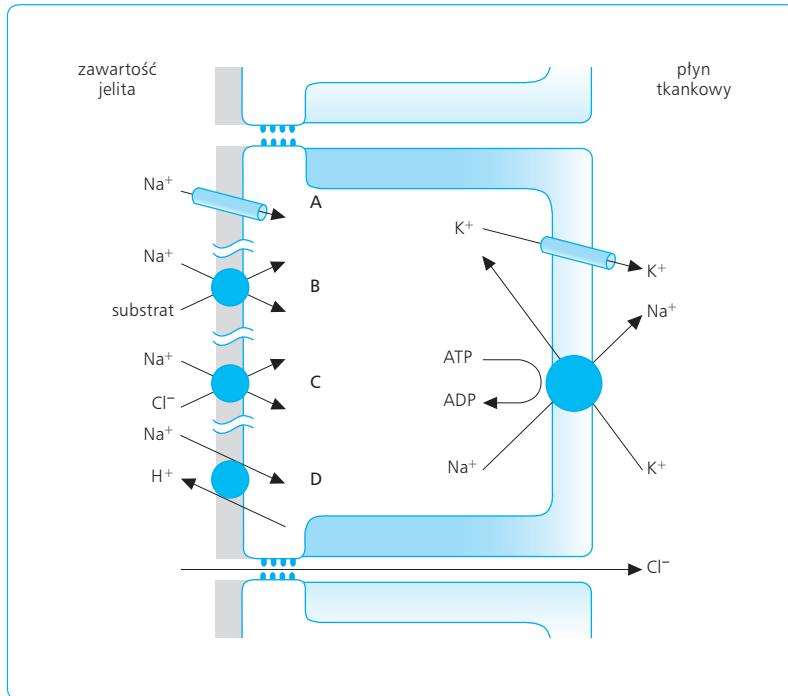
6.12.3

WCHŁANIANIE WODY I ELEKTROLITÓW

Wchłanianie lub wydzielanie wody i elektrolitów jest wypadkową dwóch przeciwstawnych procesów jednocześnie zachodzących w jelicie. Wchłanianie odbywa



Ryc. 6.41 Wchłanianie jonów Na^+ , substancji pokarmowych (glukozy i aminokwasów) oraz wody w jelicie cienkim i grubym.
 ⊕ transport czynny jonów Na^+
 ⊖ transport wymienny.



Ryc. 6.42 Cztery rodzaje transportu jonów Na^+ w jelicie cienkim. ATP – adenozyntrifosforan, ADP – adenozyndifosforan.

się wtedy, gdy ilość substancji przechodzącej ze światła jelita do błony śluzowej (insorpcja) przekracza ilość przedostającą się w kierunku przeciwnym (eksorpcja). O wydzielaniu mówi się, gdy eksorpcja przekracza insorpcję. Wchłanianie wody jest bardzo intensywne. Z całej objętości płynów dostających się w ciągu doby do jelit z pokarmem i sokami trawiennymi (łącznie 8–9 l) ok. 4,5 l wchłania się w jelicie czczym, 3 l w jelicie krętym, a ok. 1,3 l (20–30%) przechodzi przez zastawkę krętniczo-kątniczą do okrężnicy.

Wchłanianie wody z jelit zachodzi wyłącznie poprzez pory w błonie komórkowej i ze względu na różnicę średnicy porów jest większe w jelicie czczym niż w jelicie krętym lub grubym. Kierunek ruchu wody przez błonę śluzową zależy od gradientu osmotycznego wywołanego wchłanianiem elektrolitów i innych substancji osmotycznie czynnych. Transport wody przez błonę śluzową jest zawsze procesem biernym, nawet gdy zachodzi wbrew jej gradientowi stężeń, tj. gdy woda wchłania się z treści jelitowej hipertonicznej w stosunku do osocza. Aby wytłumaczyć to zjawisko, zaproponowano trójprzedziałowy model transportu: pierwszy przedział oddzielony jest od drugiego błoną o małych porach i niewielkiej przepuszczalności (ściśła bariera), a drugi od trzeciego barierą o dużych porach i dużej przepuszczalności (luźna bariera). Nabłonek jelitowy jest łatwo przepuszczalny dla wody, ale wchłanianie jej odbywa się głównie w wyniku transportu jonów Na^+ do przestrzeni międzykomórkowej przez aktywną tam pompę sodową. Za transportem jonów Na^+ podąża woda, która z przestrzeni międzykomórkowej przez szerokie fenestracje w kapilarach dostaje się do krążenia jelitowego. Aktywny transport jonów Na^+ (przez pompę Na^+-K^+) w ścianie bocznej i przypad-

stawnej enterocytów prowadzi więc do nagromadzenia elektrolitu w przestrzeni międzykomórkowej i do powstania w niej gradientu osmotycznego, który z kolei wywołuje trans- i międzykomórkowy ruch osmotyczny wody i w konsekwencji wzrost ciśnienia hydrostatycznego. Ciśnienie to stanowi siłę napędową przechodzenia wody wraz z wchłoniętymi tu składnikami przez luźną barierę błony podstawnej błony śluzowej jelita do płynu tkankowego i, dalej, do układu krążenia wrotnego lub układu chłonnego. Model trójprzedziałowy przewiduje bierne przechodzenie wody nawet z hiperosmotycznej (do ok. 400 mOsm/l) treści jelitowej do izoosmotycznego osocza krwi, ale jeśli osmolarność tej treści stanie się zbyt duża (ponad 400 mOsm/l), może nastąpić odwrócenie kierunku przechodzenia wody i gromadzenie się jej w świetle jelita. Takie zjawisko obserwuje się po doustnym podaniu niewchłanianych roztworów soli, np. siarczanu magnezu, które powodują eksorpcję i biegunkę.

Woda wchłania się łatwo na całej długości jelita cienkiego. W jelicie czczym jej ruch bierny towarzyszy głównie czynnemu transportowi substancji organicznych, takich jak cukry i aminokwasy. W jelicie krętym natomiast, o mniej przepuszczalnej błonie śluzowej, ruch wody jest również bierny, ale towarzyszy głównie czynnemu transportowi jonów Na^+ .

Wchłanianie jonów Na^+ odbywa się dwuetapowo: wnikanie ich do enterocytu zachodzi na drodze dyfuzji ułatwionej z udziałem transportera wspólnego dla aminokwasów lub cukrów, natomiast transport jonów Na^+ przez boczną i przypadkową błonę komórkową enterocytu jest procesem aktywnym, występującym z udziałem pompy związanej z ATP-azą aktywowaną przez Na^+ i K^+ i wymagającym wydatkowania energii

w postaci ATP (zob. ryc. 6.42). Wchłanianie substancji organicznych wymaga obecności jonów Na^+ w świetle jelita, co tłumaczyć można nie tylko użyciem wspólnego układu transporterów, ale także tym, że aktywny transport tych substancji wytwarza odpowiedni gradient osmotyczny, a woda, w celu jego wyrównania, przenika na drodze osmozy przez enterocyt, „porywając” swoim strumieniem (*solvent drag*) jony Na^+ . Dotyczy to szczególnie górnego odcinka jelita cienkiego, gdzie szerokie pory pozwalają na przechodzenie jonów Na^+ . Natomiast w jelicie krętym, o małej średnicy porów, gdzie wchłanianie jonów Na^+ jest procesem czynnym, transport substancji organicznych pozostaje bez wpływu na wchłanianie jonów Na^+ i odwrotnie. Cechą charakterystyczną procesów transportu w jelicie krętym jest sprzężenie insorpcji jonów Na^+ z wydzieleniem jonów K^+ oraz sprzężenie insorpcji jonów Cl^- z wydzieleniem jonów HCO_3^- do światła jelita. Proces wymiany elektrolitowej w jelicie krętym podlega nieznacznej stymulacji przez mineralokortykoidy nadnerczowe, głównie aldosteron.

Przechodzenie jonów K^+ przez błonę śluzową jelita cienkiego i grubego zachodzi zgodnie z gradientem elektrochemicznym i jest procesem biernym. W górnej części jelita cienkiego wysokie stężenie jonów K^+ , pochodzenia głównie pokarmowego, sprzyja ich dyfuzji do enterocytów i dalszej biernej wędrówce – zgodnie z gradientem elektrochemicznym – z enterocytów do płynu zewnątrzkomórkowego, a potem do krwi. W jelicie krętym i grubym jony K^+ są transportowane biernie do światła jelita na zasadzie wymiany z jonami Na^+ . Ten czynny proces wymiany zachodzi z udziałem ATP-azy aktywowanej przez Na^+ i K^+ w błonie boczno-przypodstawnej enterocytów. Pewien wpływ na pobudzenie tej ATP-azy ma aldosteron, szczególnie w jelicie krętym i grubym. Cały ten proces zapewnia wysokie stężenie jonów K^+ w treści jelitowej i w kale. Całkowita ilość jonów K^+ wydalanych z kałem jest jednak niewielka, biorąc pod uwagę, że zawartość wody w kale wynosi zaledwie 100–200 ml/dobę.

Wchłanianie jonów Cl^- odbywa się drogą trans- i międzykomórkową. W pierwszym przypadku proces ten opiera się na wtórnym transporcie czynnym w błonie brzeżka szczoteczki enterocytów i obejmuje mechanizm wymiany wchłanianych jonów Cl^- z wydzielanymi jonami HCO_3^- (antytransport), obecny na całej długości jelita cienkiego. Wchłanianie jonów Cl^- sprzężone z wydzieleniem jonów HCO_3^- jest szczególnie nasilone w jelicie krętym i grubym – dlatego stężenie jonów HCO_3^- w wydzielinie tych jelit oraz w kale jest wielokrotnie wyższe niż we krwi i wynosi ok. 30 mmol/l. Główne aniony organiczne wydalane z kałem to aniony masłowy i propionowy, będące wynikiem fermentacji bakteryjnej w jelicie grubym.

6.12.4

WCHŁANIANIE WAPNIA

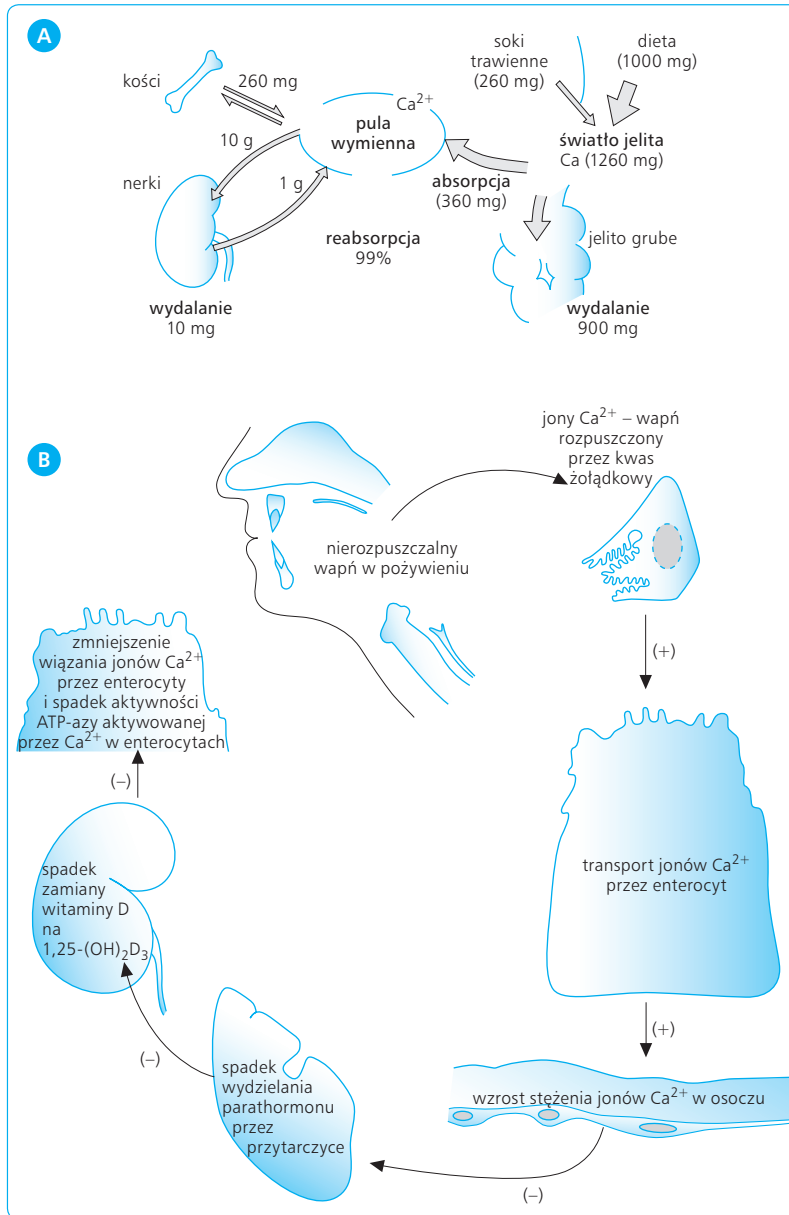
Dobowe zapotrzebowanie na wapń wynosi około 1000 mg, a więc znacznie mniej niż łączna jego zawartość w przeciętnej diecie (1000 mg) i w sokach trawienych (260 mg) (ryc. 6.43A). Wapń jest zgromadzony głównie w kościach (w postaci kryształów apatytowych), w płynach ustrojowych (w postaci jonów Ca^{2+} ; jest tu niezbędny dla procesów krzepnięcia) oraz w płynach wewnątrzkomórkowych (służąc jako wtórny przekaźnik i inicjator skurczów mięśniowych). Wchłanianie wapnia zależy nie tylko od jego zawartości w jelitach, ale także od jego postaci fizykochemicznej. Rozpuszczalne sole wapniowe wchłaniają się szybko, chyba że wytrącają się w jelicie jako nierozpuszczalne sole węglanowe, fosforanowe czy fitowe lub mydła z kwasami tłuszczowymi. Wchłanianie wapnia zachodzi w dwunastnicy i górnej części jelita czczego. Jest to czynny proces, przebiegający w dwóch etapach. Pierwszy to wnikanie wapnia do enterocytów, a drugi – transport do przestrzeni międzykomórkowych. Pierwszy etap jest procesem czynnym, zachodzi z udziałem zależnej od wapnia ATP-azy i prowadzi do nagromadzenia wapnia w enterocytach, drugi ma charakter dyfuzji. Do prawidłowego przebiegu obu etapów wchłaniania niezbędna jest witamina D, która pobudza je za pośrednictwem swych bardziej aktywnych metabolitów nerkowych, takich jak $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$. W enterocytach wzmagają one syntezę białka transportującego i wiążącego wapń. Parathormon pobudza wchłanianie wapnia właśnie za pośrednictwem metabolitów witaminy D (ryc. 6.43B).

Wchłanianie wapnia zależy w dużym stopniu od zapotrzebowania organizmu i opiera się na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. W związku z tym jest ono wzmożone w młodym wieku oraz w czasie ciąży, gdy zapotrzebowanie na ten pierwiastek jest zwiększone. Wchłanianie zależy od zdolności resorpcyjnej enterocytów, kontrolowanej przez stężenie wapnia w osoczu. Po dożylnym wstrzyknięciu soli wapniowych stężenie wapnia we krwi podnosi się, co prowadzi do zahamowania jego wchłaniania przez enterocyty.

6.12.5

WCHŁANIANIE ŻELAZA

Dobowe zapotrzebowanie organizmu człowieka na żelazo waha się od 0,5 do 3,0 mg, zależnie od stopnia wysycenia ustroju tym pierwiastkiem. Żelazo jest niezbędne do syntezy hemoglobiny, mioglobiny, cytochromów i innych enzymów. Całkowita pula ustrojowa żelaza wynosi ok. 4 g, z tego ok. 75% występuje w po-

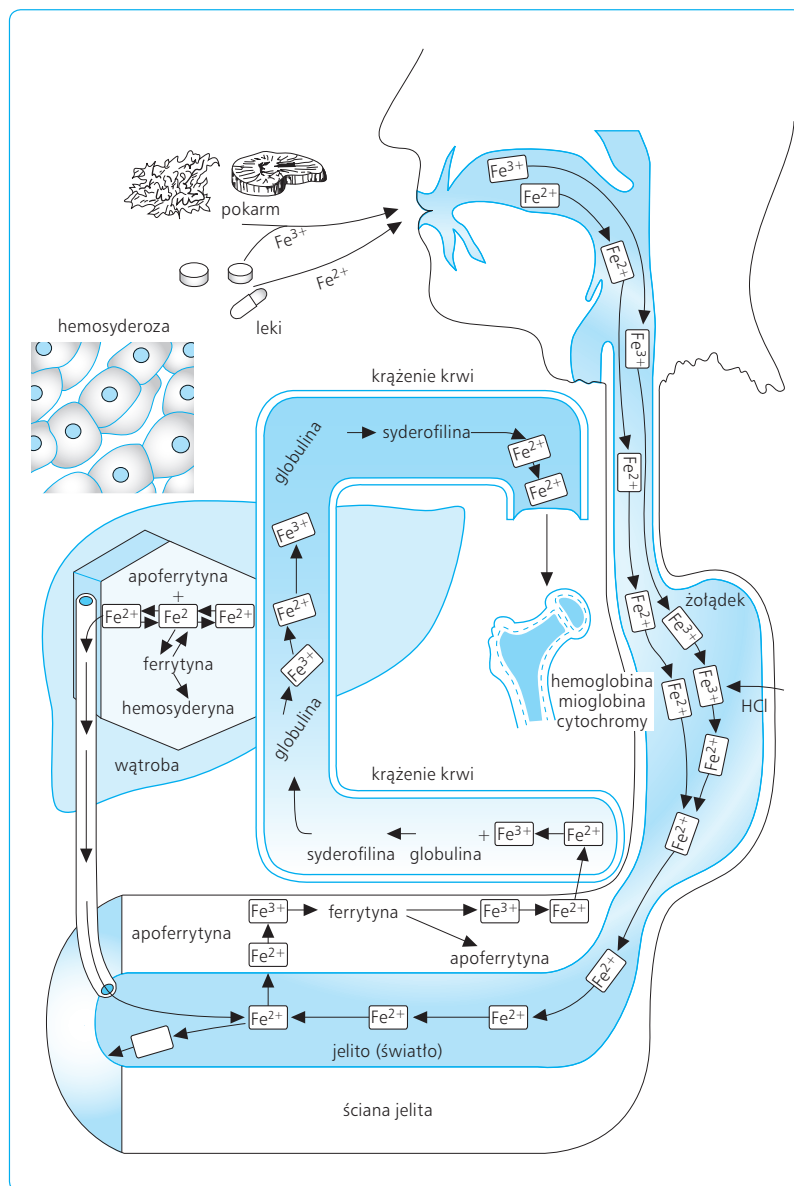


Ryc. 6.43 A. Wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego. B. Wchłanianie wapnia jest powolne i zachodzi na zasadzie mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego.

staci hemoglobiny, 20% jest zmagazynowane głównie jako ferrytyna i hemosyderyna w wątrobie, 4% jako mioglobina i 1% jako składnik enzymów. Organizm traci żelazo w ilości ok. 1 mg/dobę ze złuszczającymi się nabłonkami i naskórkiem, z włosami, a u kobiet nieco więcej, także z krwawieniami miesięcznymi; utrata ta nie podlega mechanizmom kontrolnym. Utrzymanie bilansu w gospodarce żelazowej zależy głównie od aktywnej kontroli procesów wchłaniania. W przeciętnej dobowej diecie podaż żelaza (głównie w mięsie) wynosi 10–20 mg, ale w ponad 90% zostaje ono wydalone z kałem (ryc. 6.44).

Żelazo znajduje się także w enterocytach; przy jego nadmiarze w organizmie i wysokim stężeniu we krwi enterocyty zawierają go więcej i wówczas zmniejsza się ich zdolność do jego dalszego wchłaniania z treści jelitowej. W stanach niedoborów żelaza jego zawartość w enterocytach maleje, co z kolei zwiększa wchłanianie

żelaza pokarmowego na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Żelazo wchłania się głównie w dwunastnicy i początkowej części jelita cienkiego, przy czym proces ten zależy od postaci fizykochemicznej żelaza, pH treści jelitowej oraz obecności wydzielin żołądka i trzustki. Sole żelazowe (Fe^{2+}) łatwiej wchłaniają się z jelit niż sole żelazowe (Fe^{3+}); po wnikięciu do enterocytów sole żelazowe szybko przekształcają się w sole żelazowe, aby następnie połączyć się z apoferrytyną w ferrytynę. Sole żelazowe wchłaniają się trudniej, gdyż w alkalicznej treści jelitowej tworzą niewchłanianalne polimery. Większość żelaza w diecie jest w postaci żelazowej, ale dzięki reduktazie żelazowej w brzeжку szczoteczkowym enterocytów ulega zamianie do postaci żelazowej i jest wchłaniana łatwo przez enterocyty. Żelazo związane z hemoglobina i mioglobina, zwane żelazem „hemowym”, wchłania się stosunkowo łatwo w wyniku endocytozy i w enterocytach zostaje uwolnione przez oksygenazę hemową



Ryc. 6.44 Wchłanianie i przemiany żelaza w organizmie.

w postaci Fe^{2+} . Wolne żelazo w enterocytach albo łączy się z apoferrytiną w ferrytynę, albo jest transportowane przez specjalny nośnik białkowy zwany ferroporciną do płynu zewnątrzkomórkowego, gdzie łączy się z transferyną w Fe-transferynę, rozprowadzaną do narządów spichrzania żelaza (wątroba) lub jego zużycowania (szpik kostny).

W stanach niedoboru żelazo może wchłaniać się i być transportowane przez specjalne białko transportowe wprost z jelit do osocza, z pominięciem etapu łączenia z ferrytiną w enterocytach. Natomiast przy nadmiarze żelaza w ustroju, gdy transferyna jest w pełni wysyciona żelazem w osoczu, żelazo może w ogóle nie wchłaniać się z jelita, gdyż ferrytyna w enterocytach tworzy blok śluzówkowy – wtedy nadmiar żelaza jest wydalany ze złuszczonego nabłonkiem do kału.

Wchłanianie żelaza z jelit wzmagają czynniki zawarte w sokach trawiennych, zwłaszcza w soku żołądkowym. Od dawna znane jest pobudzanie wchłaniania żelaza

przez HCl, czynnik wewnętrzny i specjalny czynnik stabilizujący zawarty w soku żołądkowym. Ten ostatni chroni sole żelazowe przed przekształceniem w sole żelazowe i wytrącaniem w postaci nierozpuszczalnych kompleksów. Wchłanianie żelaza stymulują też enzymy trzustkowe i jelitowe, sprzężone sole żółciowe i niektóre witaminy, zwłaszcza kwas askorbinowy.

6.12.6

WCHŁANIANIE WITAMIN

Witaminy niskocząsteczkowe wchłaniają się z jelit bez trudu. Większość z nich wchłania się w jelitach drogą dyfuzji ułatwionej z udziałem nośników, zgodnie z gra-

dientem chemicznym. Proces ten zachodzi głównie w dwunastnicy i w początkowym odcinku jelita czczego. Jelito kręte również ma zdolność wchłaniania tych substancji, ale (z wyjątkiem witaminy B₁₂) nie odgrywa większej roli fizjologicznej we wchłanianiu witamin.

Witamina B₁ (tiamina) wchłania się w jelicie czczym w wyniku czynnego transportu zależnego od jonów Na⁺, witamina B₂ (ryboflawina) – w wyniku transportu ułatwionego z udziałem soli żółciowych. Witamina B₆ (pirydoksyna) podlega transportowi w jelitach na drodze zwykłej dyfuzji. Witamina C (kwas askorbinoowy) u ludzi wchłania się głównie w jelicie krętym w wyniku czynnego transportu z udziałem jonów Na⁺. Jest ona silnym czynnikiem „wymiatającym” wolne rodniki tlenowe lub azotowe w tkankach. Kwas nikotynowy (niacyna) wchłania się czynnie i również wymaga obecności jonów Na⁺.

Kwas foliowy występuje w pokarmach w postaci polimerów, które przed wchłonięciem zostają rozszczerzone przez enzym koniugazę jelitową. Dobowe zapotrzebowanie organizmu na kwas foliowy wynosi 50 µg i jest pokrywane w nadmiarze przez zwykłą dietę. Wchłanianie kwasu foliowego to czynny proces wymagający transporterów, który zachodzi w dwunastnicy i w jelicie czczym.

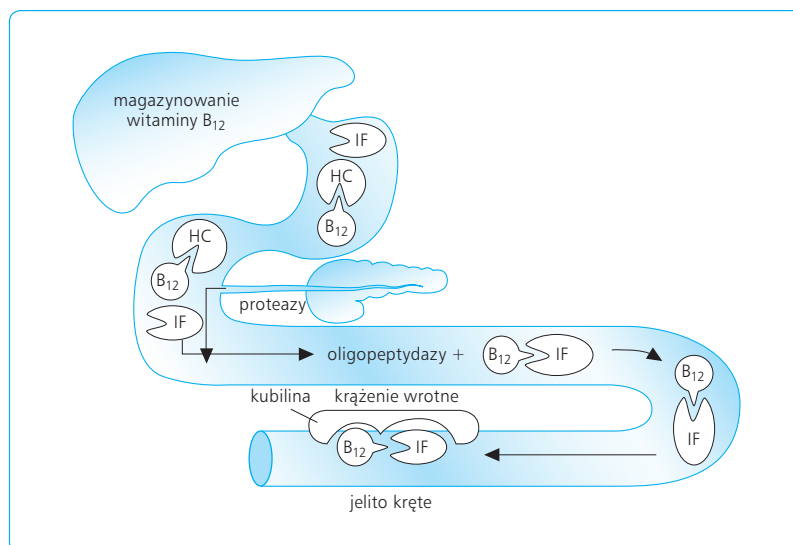
Witamina B₁₂ występuje w „nadmiarze” w przeciętnej diecie dobowej w ilości 5–15 µg, a dobowe zapotrzebowanie wynosi ok. 1 µg. Głównym jej źródłem jest pokarm zawierający białko, z którym tworzy ona połączenia i z którego uwalnia się w żołądku pod wpływem enzymów proteolitycznych działających w środowisku kwaśnym. Dopiero wolna witamina może się wiązać z glikoproteina zwaną haptokoryną lub białkiem R, wydzielaną w ślinie i soku żołądkowym. W dwunastnicy enzymy trzustkowe degradują haptokorynę, a witamina B₁₂ wiąże się z czynnikiem wewnętrznym (IF), wytwarzanym w nadmiarze przez komórki okładzinowe żołądka. Pewna ilość witaminy B₁₂ jest pochodzenia

endogennego (żółć i flora bakteryjna) i ta też wymaga związania z haptokoryną. Receptory dla kompleksu B₁₂-IF znajdują się wyłącznie w jelicie krętym (ryc. 6.45), gdzie obecna kubilina, apolipoproteina, wiąże się z kompleksem B₁₂-IF i przenosi go do erythrocytu jelita krętego.

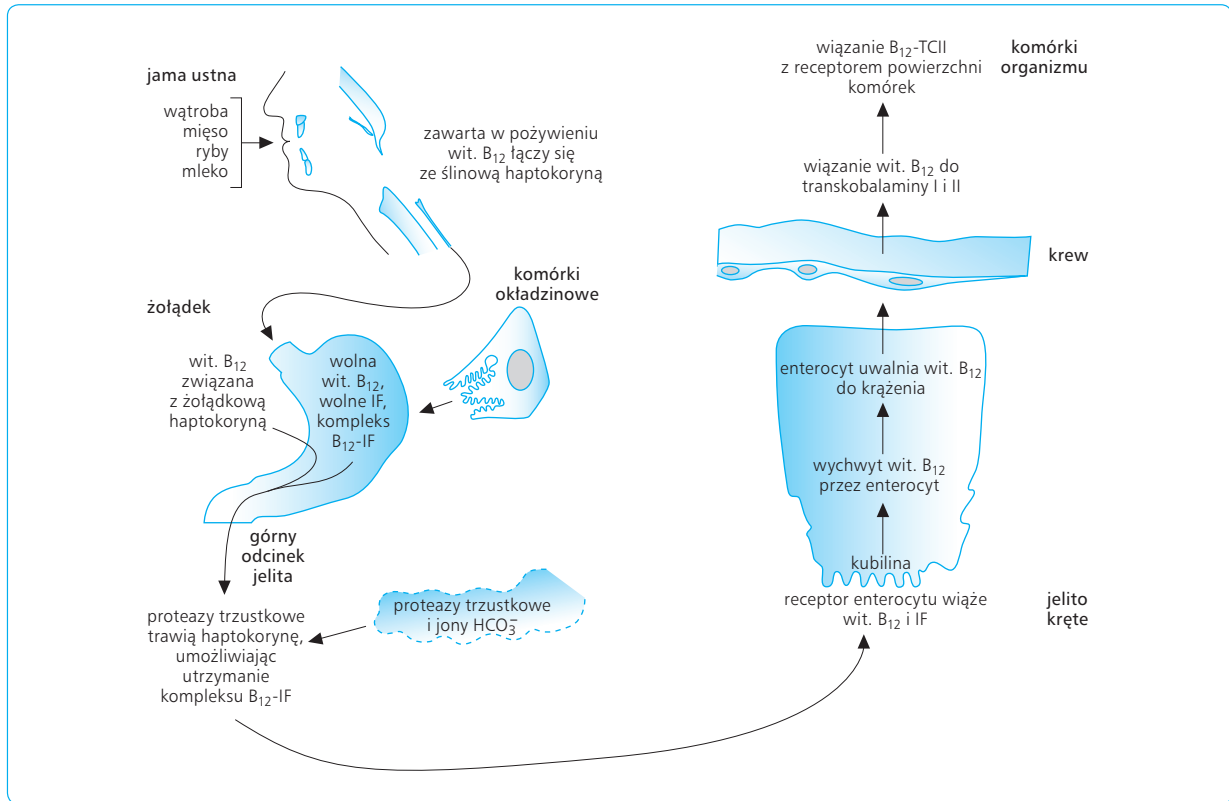
Wchłanianie witaminy B₁₂ przebiega w następujących etapach: (1) wiązanie B₁₂ z IF; (2) tranzyt kompleksu B₁₂-IF przez całą długość jelita cienkiego; (3) wiązanie kompleksu B₁₂-IF do receptorów w brzeżku szczoteczki jelita krętego; i (4) transport B₁₂ z komórek jelita krętego do krążenia wrotnego i dalej do magazynów ustrojowych, głównie wątroby. Kompleks B₁₂-IF jest niezwykle trwały i odporny na trawienie peptyczne czy degradację bakteryjną w jelitach. Jego łączenie z receptorami jelita krętego wymaga obecności jonów Ca²⁺ i pH powyżej 5,5. Witamina B₁₂ w stanie wolnym wchłania się zaledwie w 1–2% dawki, więc stosując jej masywne dawki (1 mg/dobę) można zapobiec niedokrwistości złośliwej. Witamina B₁₂ w enterocytach dostaje się z brzeżka prążkowanego do różnych organelli komórkowych enterocytów, skąd dalszy jej transport do krążenia odbywa się po połączeniu jej ze specjalnymi białkami surowicy, tj. transkobalamina I i II (ryc. 6.46).

Wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witaminy A, D, E i K) wymaga obecności w jelitach mieszanych micelli utworzonych z soli żółciowych i fosfolipidów. W micellach witaminy rozpuszczają się, zostają przetransportowane do powierzchni brzeżka szczoteczki, a następnie na zasadzie dyfuzji wnikają do enterocytów.

Witamina A (retinol) wchłania się biernie w postaci swego prekursora, beta-karotenu, i to niezależnie od stężenia soli żółciowych (co jest sytuacją wyjątkową). Podobnie biernie wchłania się witamina D. Witamina E (tokoferol) wnika do enterocyta za pośrednictwem micelli i następnie w postaci chylomikronów wydziela



Ryc. 6.45 Wchłanianie witaminy B₁₂ z przewodu pokarmowego i jej spichrzanie w wątrobie. IF (internal factor) – czynnik wewnętrzny, HC – haptokoryna.



Ryc. 6.46 Proces wchłaniania witaminy B₁₂ z przewodu pokarmowego. IF (*internal factor*) – czynnik wewnętrzny, TCII – transkobalamina II.

się do przestrzeni międzykomórkowych nabłonka jelitowego, a stąd do naczyń limfatycznych, do limfy i z nią do krwi. Witamina K₁ obecna w pokarmach wchłania się w wyniku transportu wymagającego energii i nośników. Natomiast witamina K₂, pochodzenia bakteryjnego, wchłania się biernie z jelit.

Zagadnienia kliniczne

Każdy etap wchłaniania witaminy B₁₂ może ulec zaburzeniu. Powstają wtedy niedobory tej witaminy i ostatecznie może się rozwinąć niedokrwistość makrocytowa. Niedobór witaminy B₁₂ może być wynikiem braku IF (z powodu zaniku błony śluzowej żołądka, np. na skutek infekcji *Helicobacter pylori* lub wycięcia żołądka), nieprawidłowej flory bakteryjnej (np. pętla zastoinowa; witamina zużywa się wtedy w jelitach przez bakterie, jeszcze zanim ulegnie wchłonięciu w jelicie krętym), zakażenia tasiemcem *Diphyllobotrium latum* (utrudnienie wchłaniania witaminy w jelicie krętym).

6.12.7

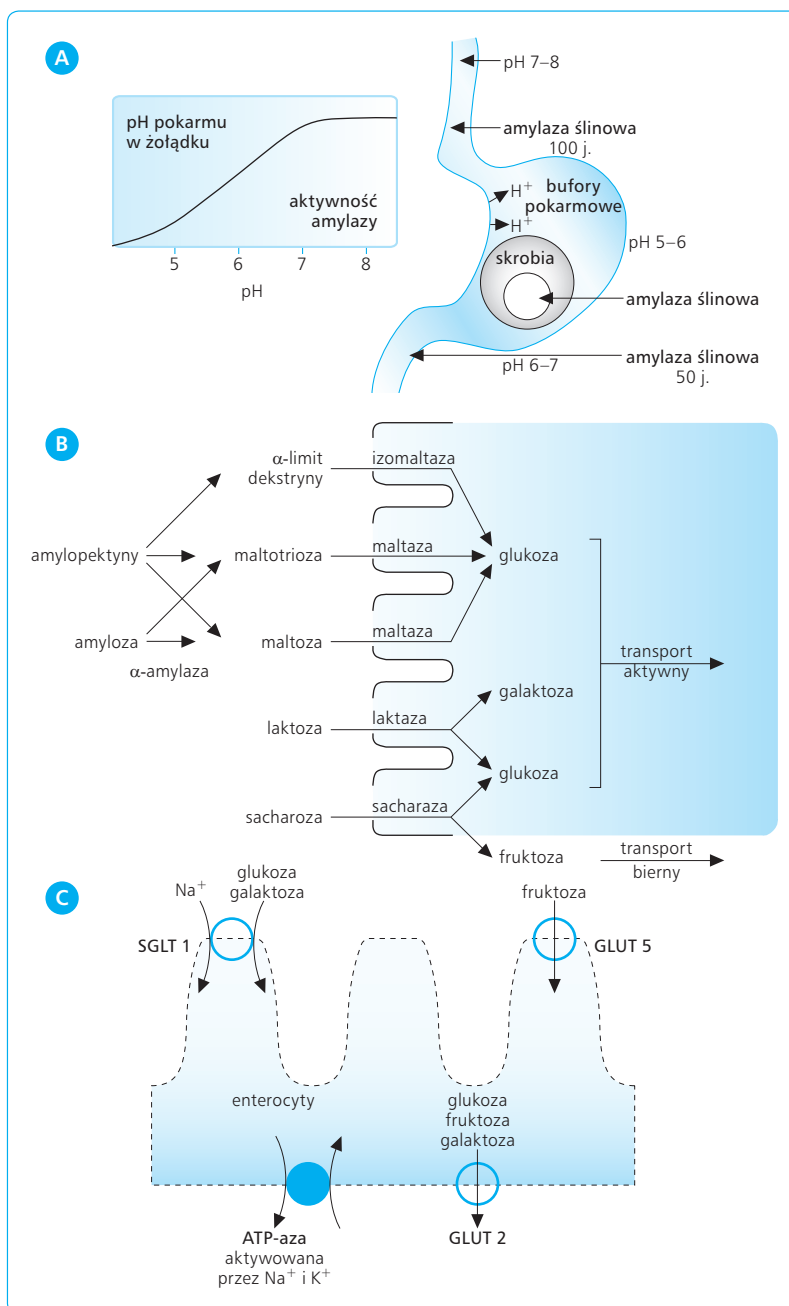
TRAWIENIE I WCHŁANIANIE WĘGLOWODANÓW

Węglowodany są podstawowym składnikiem pokarmowym. W przeciętnej naszej diecie dobowej znajduje się ich 300–500 g, co odpowiada ok. 6000 kJ/dobę i stanowi 60–70% zapotrzebowania kalorycznego. Głównym węglowodanem pokarmowym jest skrobia, mieszanina amylozy (20%) i amylopektyny (80%), złożonych z łańcuchów reszt glukozytowych. Spośród prostych węglowodanów spożywane są: sacharoza (glukoza-fruktoza obecna w trzcinie cukrowej i buraku cukrowym), laktoza (glukoza-galaktoza obecna w mleku), fruktoza (obecna w miodzie i owocach) oraz pentozy (obecne w owocach).

Zabiegi kulinarne, a także samo żucie, ułatwiają trawienie węglowodanów, które rozpoczyna się pod wpływem α -amylazy ślinowej, zwanej ptialiną (optymalne pH wynosi 6,7) już w jamie ustnej i dalej trwa w żołądku, dopóki pH nie spadnie poniżej 4,0. Łącznie w jamie ustnej i żołądku może ulec strawieniu 30–40% skrobi (ryc. 6.47A). Brak ptialiny nie zakłóca trawienia

skrobi, gdyż dalszy proces trawienia odbywa się zarówno w jelitach pod wpływem α -amylazy trzustkowej, jak i na powierzchni brzeźka szczoteczkowego enterocytów (trawienie kontaktowe). Tu również zachodzi trawienie oligocukrów – pod wpływem różnych typów oligosacharydaz, takich jak maltaza, izomaltaza, sacharaza i laktaza, wytwarzanych przez enterocyty i „zakotwiczonych” w warstwie glikokaliksu, pokrywającego mikroosmki enterocytów. Hydroliza oligosacharydów jest tu połączona z natychmiastowym wchłanianiem przez enterocyty produktów trawienia. Ponieważ skrobia stanowi ok. 60% przeciętnej zawartości węglowodanów w diecie, sacharaza – 30%, a laktoza – 10%, końcowym produktem trawienia jest w 80% glukoza, w 15% fruktoza i w 5% galaktoza (ryc. 6.47B).

Amylaza hydrolizuje tylko wewnętrzne wiązania 1,4- α -glikozydowe, prowadząc do rozkładu skrobi na maltozę, maltotriozę i α -dekstryny, które zawierają wiązania 1,6- α -glikozydowe. Wolna glukoza nie jest końcowym produktem hydrolizy amylazy, ani ślinowej, ani trzustkowej, ale jelitowej (brzeźek szczoteczkowy). Hydroliza bowiem wiązań 1,6- α -glikozydowych α -dekstryn zachodzi głównie pod działaniem izomaltazy. Maltaza rozszczepia maltozę i maltotriozę do glukozy. Sacharaza rozszczepia niemal w 100% sacharozę do glukozy i fruktozy i wspomaga trawiące działanie maltazy. Laktaza rozszczepia laktozę do cukrów prostych – glukozy i galaktozy. Żaden z tych enzymów nie atakuje połączeń β -glikozydowych celulozy, ale czynią to bakterie jelitowe. Celuloza jest głównym składni-



Ryc. 6.47 A. Aktywność ślinowej amylazy utrzymuje się w żołądku przy wyższym (powyżej 4,0) pH dzięki ochronnemu działaniu substratu pokarmowego. B. Trawienie i wchłanianie węglowodanów w jelicie cienkim. C. Wchłanianie glukozy ze światła jelita przez enterocyty zachodzi z użyciem tego samego transportu co wchłanianie jonów Na⁺. Dalszy transport glukozy do przestrzeni zewnątrzkomórkowej zachodzi z udziałem transportera GLUT 2, a transport jonów Na⁺ – z udziałem pompy Na⁺-K⁺ w boczno-przypodstawnej błonie komórkowej. SGLT (*sodium-dependent glucose transporter*) – zależny od sodu transporter glukozy, GLUT (*glucose transporter*) – transporter glukozy.

kiem „włókien” w diecie zawierającej trudnostrawne składniki pokarmowe, np. jarzyny, owoce, otręby. Ostateczne procesy trawienne rozszczepiają poli- i oligosacharydy do podstawowych składników, tj. cukrów prostych.

Wchłanianie monosacharydów (glukoza, galaktoza, fruktoza) zachodzi szybko, już w dwunastnicy i w górnym odcinku jelita czczego, kończąc się w zasadzie w obrębie pierwszych 50 cm jelita czczego. Specjalne transportery enterocytów łączą się z powstającymi w wyniku trawienia monosacharydami i transportują je na zasadzie dyfuzji ułatwionej przez warstwę lipidową błony komórkowej. Glukoza i galaktoza wchłaniają się czynnie z udziałem tego samego, zależnego od jonów sodu, transportera glukozy 1 (SGLT 1, *sodium-dependent glucose transporter 1*). Transportuje on cukry o następujących cechach: (1) co najmniej sześć atomów węgla w cząsteczce, (2) konfiguracja z pierścieniem piranozowym, (3) grupa aldehydowa przy pierwszym atomie węgla (C₁) i (4) grupa hydroksylowa (–OH) przy drugim atomie węgla (C₂). Proces wchłaniania wymaga obecności jonów Na⁺, które zwiększają powinowactwo glukozy i galaktozy do wspólnego transportera. Po wchłonięciu do enterocyta glukoza opuszcza go za pośrednictwem transportera 2 (GLUT 2, *glucose transporter 2*), przechodząc zgodnie z gradientem stężeń do płynu zewnątrzkomórkowego i krwi, a jon Na⁺ jest aktywnie wydalany z komórki z udziałem pompy ATP-azy aktywowanej przez Na⁺ i K⁺ w boczno-przypodstawnej błonie enterocyta (ryc. 6.47C). Obniża to elektronegatywność wnętrza enterocyta i stanowi główną siłę napędową dyfuzji ułatwionej następnymi jonów Na⁺ i cząsteczek glukozy ze światła jelita do tego enterocyta. Proces wchłaniania glukozy zachodzi nawet przeciwko gradientowi stężeń i trwa aż do jej pełnego wchłonięcia z treści jelitowej. Wchłanianie fruktozy przebiega ok. dwukrotnie wolniej niż wchłanianie glukozy i odbywa się niezależnie od jonów Na⁺ – z udziałem transportera 5 (GLUT 5) do enterocyta i z udziałem GLUT 2 do płynu zewnątrzkomórkowego. Jeszcze wolniej wchłania się ksyloza, mannoza i sorboza, które po podaniu doustnym gromadzą się w jelitach, wywierając efekt osmotyczny i prowadząc do biegunki.

Wchłanianie monosacharydów podlega regulacji przez czynniki nerwowe i hormonalne. Pobudzenie układu przywspółczulnego wzmacnia wchłanianie, głównie przez zwiększenie perystaltyki jelit. Pobudzenie układu współczulnego działa przeciwnie – hamuje wchłanianie z powodu zwolnienia perystaltyki i zmniejszenia przepływu trzewiowego krwi. Hamująco na wchłanianie wpływają gastryna, sekretyna i prostaglandyny, natomiast insulina, która zwiększa transport glukozy do innych komórek, pozostaje bez wpływu na wchłanianie glukozy w jelitach, podobnie zresztą jak w kanalikach proksymalnych nerek. Glikokortykoidy wzmacniają wchłanianie cukrów z jelit.

Zagadnienia kliniczne

Procesy wchłaniania węglowodanów mogą ulec zaburzeniu najczęściej z powodu wrodzonego lub nabytego niedoboru odpowiednich enzymów. Niestrawione węglowodany pozostają w świetle jelita, wzmagając osmolarność jego zawartości i prowadząc do biegunki. Rozkład bakteryjny tych węglowodanów podrażnia błonę śluzową i wzmacnia biegunkę. Najczęstszym zaburzeniem dotyczącym wchłaniania węglowodanów jest niestrawność laktozy z powodu niedoboru laktazy i związana z nią nietolerancja mleka i jego przetworów zawierających laktozę. Obecność tego zaburzenia można wykazać, podając doustnie laktozę i badając stężenie glukozy we krwi; brak wzrostu stężenia glukozy wskazuje na niedobory laktazy w jelitach i utrudnione trawienie laktozy. Do rzadszych nietolerancji należy zaliczyć niedobory maltazy, sacharazy i izomaltazy. Niedobór kotransportera Na⁺/glukoza (SGLT 1) w enterocytach jest przyczyną złego wchłaniania glukozy i galaktozy, prowadzącego do silnej biegunki.

Poza niedoborami enzymatycznymi, do zaburzeń wchłaniania mogą prowadzić rozległe zmiany zapalne błony śluzowej jelita cienkiego, usunięcie ponad 70% długości jelita i pasożyty jelitowe, utrudniające przyswajanie węglowodanów.

6.12.8

TRAWIENIE I WCHŁANIANIE BIAŁEK

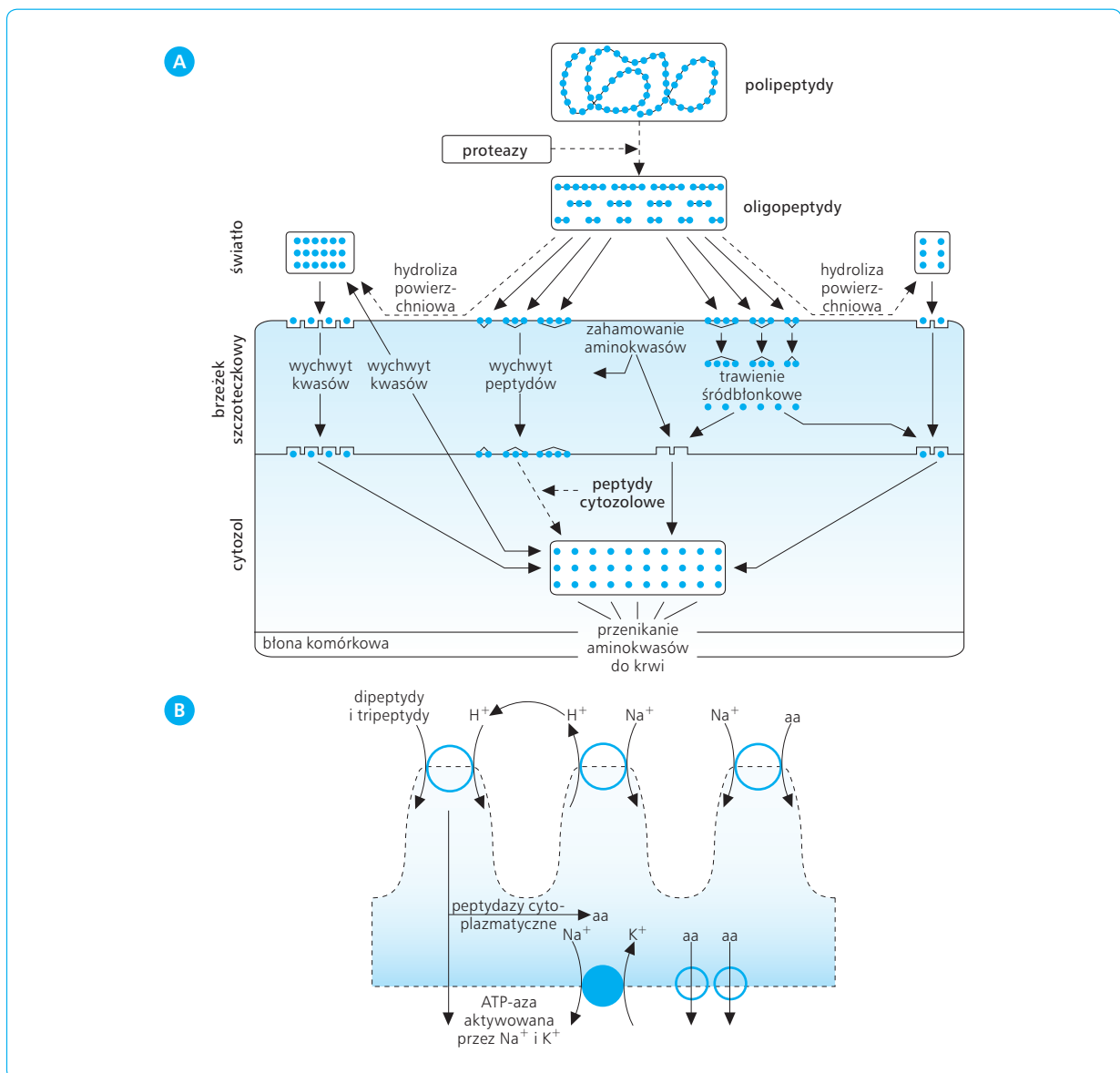
Białko stanowi podstawowy składnik pokarmowy niezbędny do prawidłowego rozwoju organizmu. Dzienny dowóz białka powinien wynosić co najmniej 0,5–0,75 g/kg masy ciała, gdyż tyle właśnie rozpada się go w organizmie. W okresie wzrostu, ciąży i rekonwalescencji zapotrzebowanie na białko zwiększa się do 4 g/kg masy ciała. Białko pokarmowe może być pochodzenia zwierzęcego (mięso, nabiał) lub roślinnego (groch, soja). Jego właściwości odżywcze zależą od składu aminokwasowego, a zwłaszcza od zawartości niezbędnych aminokwasów. Do przewodu pokarmowego dostają się też białka endogenne – wraz z sokami trawiennymi (10–30 g/dobę), a także ze złuszczonego nabłonkiem jelit (25 g/dobę). Stanowią one ok. 70% całości białka przechodzącego przez jelita i wchłaniają się równie łatwo jak białka egzogenne.

Białko niestrawione w zasadzie nie wchłania się z przewodu pokarmowego (z wyjątkiem immunoglobulin u noworodków, wchłanianych drogą pinocytoty), zanim nie ulegnie hydrolizie przez różne proteazy do peptydów i aminokwasów. W trawieniu biorą udział proteazy żołądkowe, trzustkowe i jelitowe, a cały proces kończy się w zasadzie już w początkowym odcinku jelita czczego. Około 10% białka pokarmowego ulega strawieniu już w żołądku. Około 50% białka zostaje

strawione i wchłonięte zanim dotrze do obwodowego odcinka dwunastnicy, a ok. 90% – zanim przejdzie do jelita krętego. Trawienie żołądkowe obejmuje wszystkie rodzaje białek pokarmowych, z wyjątkiem protamin i keratyny. Na skutek trawienia kolagenu, głównego składnika tkanki łącznej zawartej np. w spożywanym mięsie, enzymy trawienne mogą dotrzeć do komórek mięśniowych. Kwaśny sok żołądkowy powoduje ponadto denaturację i pęcznienie białek ciężkostrawnych, np. skleroproteiny, kolagenu, elastyny i keratyny (tkanka łączna), ułatwiając ich trawienie przez proteazy żołądkowe i trzustkowe. Gelatynaza wydzielana w żołądku rozpuszcza i trawi śluz. Chymozyna (rennina) przekształca kazeinogen mleka w nierozpuszczalną parakazeinę. Występuje tylko u niemowląt.

Mieszanina polipeptydów, produktów trawienia białek w żołądku, przechodzi następnie do dwunastnicy i dalej do jelit, gdzie podlega dalszemu rozkładowi na coraz mniejsze peptydy i wolne aminokwasy (ryc. 6.48A). Proces ten zachodzi pod wpływem trzustkowych endopeptydaz (trypsyna, chymotrypsyna i elastaza) i egzopeptydaz (karboksypeptydaza A i B) oraz peptydaz obecnych w brzeżku szczoteczkowym błony śluzowej jelita. Proteazy trzustkowe same są białkami i trawią się nawzajem, co warunkuje ich krótki czas działania w jelicie.

Produkty hydrolizy białka wchłaniają się w jelitach, częściowo w postaci wolnych aminokwasów, a częściowo jako składowe małych peptydów, głównie dipeptydów i tripeptydów. Te ostatnie podlegają dalszej hy-



Ryc. 6.48 A. Procesy trawienia i wchłaniania białka w jelicie (wg Schmidta i Thewsza). B. Wchłanianie aminokwasów (aa), dipeptydów i tripeptydów uzależnione jest od swoistych transporterów w błonie przyszczytowej i boczno-przypodstawnej enterocytów.

drolizie do aminokwasów w samych enterocytach – ok. 75% aminokwasów opuszcza enterocyty, dostając się do krążenia wrotnego jako wolne aminokwasy, a reszta (25%) jako di- i tripeptydy. Wchłanianie aminokwasów zachodzi niemal tak szybko, jak ich uwalnianie z peptydów pod wpływem proteaz. Co ciekawe, transport wolnych aminokwasów z jelita do krwi odbywa się wolniej niż transport di- i tripeptydów. Transportery dla wolnych aminokwasów są inne niż dla oligopeptydów. Wchłanianie aminokwasów i oligopeptydów do enterocytów zachodzi dzięki czynnemu transportowi, który odbywa się wbrew gradientowi chemicznemu i prowadzi do nagromadzenia aminokwasów w enterocytach. Stąd, już w wyniku dyfuzji ułatwionej, zgodnie z gradientem stężeń, przedostają się one do płynu zewnątrzkomórkowego i dalej do krwi. Wchłanianie zachodzi sprawnie, pod warunkiem że aminokwasy są L-izomerami. D-izomery wchłaniają się bardzo powoli.

Wyróżnia się kilka oddzielnych transporterów dla aminokwasów i peptydów w enterocytach: (1) dla aminokwasów obojętnych alifatycznych i aromatycznych (metionina, izoleucyna, walina, fenyloalanina, tryptofan i treonina), korzystających ze wspólnego transportera i wymagających obecności jonów Na^+ ; (2) dla aminokwasów zasadowych (lizyna, arginina, ornityna i cystyna) transportowanych przez specjalny transporter, częściowo hamowany przez aminokwasy obojętne; (3) dla aminokwasów (proliny, hydroksyproliny) i pochodnych metylowych glicyny, mogących także korzystać z transportera dla aminokwasów obojętnych i wymagających bezwzględnie obecności jonów Na^+ ; (4) dla aminokwasów kwaśnych (kwas glutaminowy i asparaginowy), wchłaniających się przez osobny układ transporterów, częściowo niezależnych od jonów Na^+ i (5) dla di- i tripeptydów (ryc. 6.48B).

Wchłanianie aminokwasów zachodzi na zasadzie podobnej do wchłaniania monosacharydów. Dotyczy to zwłaszcza korzystania z transporterów wspólnych z jonami Na^+ . Elektrogeniczna pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ w bocznej ścianie enterocytów związana jest z ATP-azą aktywowaną przez Na^+ i K^+ i nie tylko zapewnia usuwanie jonów Na^+ z ich wnętrza, ale i zwiększa transbłonową różnicę potencjału elektrycznego. Stanowi siłę napędową czynnego transportu aminokwasów i oligopeptydów w przeciwną, zwróconą do światła jelita, błonę komórkowej. Źródłem energii podtrzymującym aktywność tej pompy jest ATP, które, zapewniając utrzymanie odpowiednich gradientów stężeń jonów Na^+ i K^+ , wpływa na wchłanianie aminokwasów.

Zagadnienia kliniczne

Trawienie i wchłanianie białka rzadko ulega zaburzeniu, gdyż enzymy żołądkowe nie są tu niezbędne, a wydzielanie enzymów trzustkowych może ulec redukcji nawet o 90% bez

wyraźnego upośledzenia trawienia i przyswajania białek. Prawdopodobnie 10% białka pokarmowego wydalone jest z kałem, głównie w postaci bakterii i złuszczonego nabłonka jelita. Przy zupełnym braku enzymów trzustkowych udział niewchłoniętego białka może wzrosnąć nawet do 85%. Spadek wydzielania enzymów proteolitycznych w wyniku zapalenia trzustki lub zwłóknienia torbielowatego tego narządu (cystic fibrosis) prowadzi do zaburzenia trawienia białka i upośledzenia jego przyswajania z jelit. Podobne efekty wywołuje wrodzony brak trypsyny, który upośledza wchłanianie białka z powodu braku przekształcania innych proenzymów trzustkowych w aktywne proteazy. Cystynuria jest zaburzeniem wchłaniania jelitowego lub upośledzeniem zwrotnej resorpcji z kanalików nerkowych dwuzasadowych aminokwasów (cystyny, lizyny, argininy i ornityny). U chorych z cystynurią nie obserwuje się jednak niedoborów aminokwasów, gdyż te same aminokwasy mogą być wchłaniane w postaci di- i tripeptydów. Wrodzony brak transporterów dla aminokwasów obojętnych powoduje zaburzenie ich wchłaniania z jelit, noszące nazwę choroby Hartnupa.

6.12.9

TRAWIENIE I WCHŁANIANIE TŁUSZCZÓW

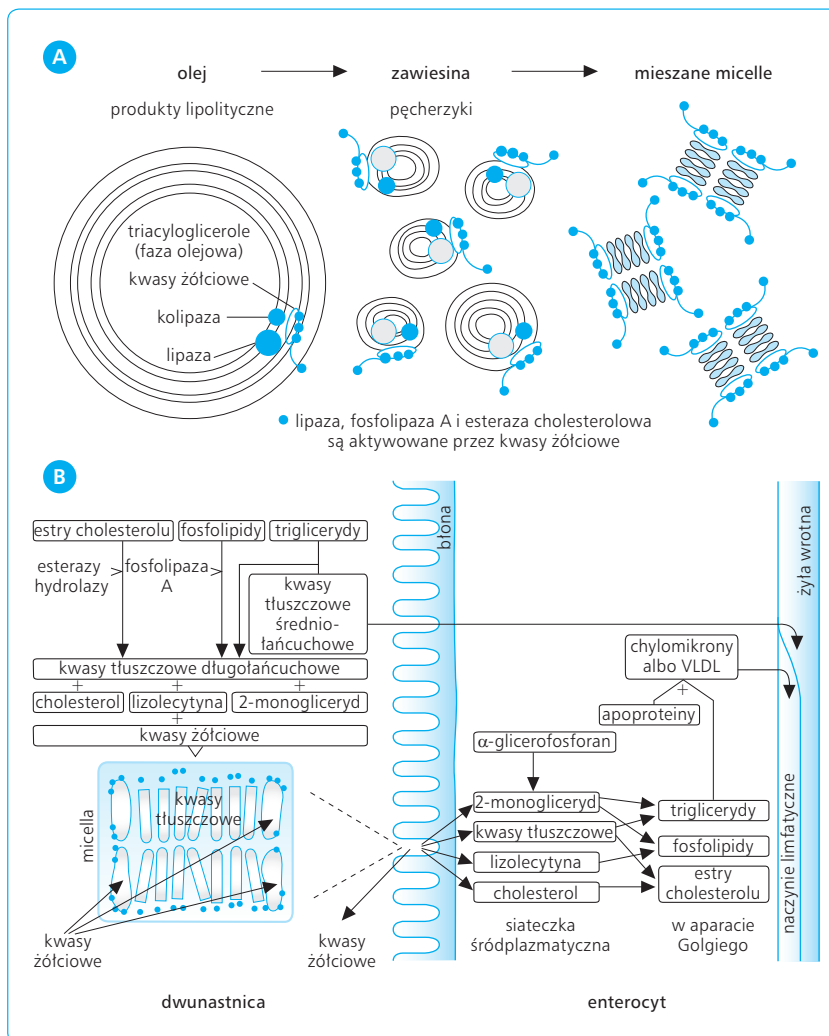
Tłuszcze są ważnym składnikiem pokarmowym, pokrywającym (zależnie od diety, w ilościach od 15 do 150 g/dobę), 10–50% dziennego zapotrzebowania energetycznego organizmu. Prawdopodobnie nie powinny one przekraczać 30% tego zapotrzebowania. Główną postacią są tłuszcze obojętne, będące triglicerydami (Tg). Niewielką ilość stanowią fosfolipidy i cholesterol oraz jego estry z kwasami tłuszczowymi. Tłuszcze jadalne pochodzenia zwierzęcego i roślinnego zawierają kwasy tłuszczowe o różnej długości łańcucha i różnym stopniu nasycenia. Najczęściej spotykane są długołańcuchowe kwasy nasycone, takie jak stearynowy (C-18) czy palmitynowy (C-16), oraz kwasy nienasycone: olejowy, 18-węglowy (C-18) kwas o jednym wiązaniu podwójnym i linolejowy (C-18) o dwóch wiązaniach podwójnych. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe występują w mniejszych ilościach i rzadziej, głównie w mleku i maśle. Średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (od C-10 do C-14) prawie nie występują w diecie, ale są używane w leczeniu dietetycznym stanów upośledzonego przyswajania zwykłych tłuszczów, zawierających długołańcuchowe kwasy tłuszczowe.

Jadalne tłuszcze zwierzęce i oleje roślinne są stosunkowo dobrze przyswajalne przez człowieka, ale w zdrowej diecie powinny dominować te ostatnie. Większość z nich przedostaje się do dwunastnicy w postaci niezmienionej, gdyż trawienie ich w jamie ustnej i w żołądku jest znikome. Właściwy proces trawienia i wchłaniania tłuszczów zachodzi głównie w dwunastnicy i początkowym odcinku jelita czczego, gdzie ulegają one niemal zupełnej resorpcji. Nieznaczną ich ilość,

zwykle 3–6 g/dobę, stwierdza się w kale. O upośledzeniu wchłaniania tłuszczów można mówić, gdy ich ilość w kale przekracza 7 g/dobę. Około połowa tłuszczu znajdującego się w kale jest pochodzenia pokarmowego, reszta związana jest ze złuszczonego nabłonkiem jelitowym i florą bakteryjną.

Trawienie tłuszczów jest poprzedzone ich rozdrabnianiem w procesie zwanym emulsyfikacją. Rozpoczyna się ona już w jamie ustnej w czasie żucia i utrzymuje w żołądku pod wpływem jego silnych skurczów perystaltycznych. Dopiero jednak w jelicie cienkim, przy oddziaływaniu soli żółciowych, fosfolipidów, zwłaszcza lecytyny i produktów lipolizy, tj. samych kwasów tłuszczowych i monoglicerydów, następuje pełna dyspersja tłuszczów do kropelek o średnicy 0,5–1,0 μm . Takie rozdrobnienie tłuszczu ogromnie pomnaża jego całkowitą powierzchnię, ułatwiając oddziaływanie enzymów lipolitycznych, głównie lipazy trzustkowej. Działa ona na triglicerydy wyłącznie na powierzchni kropelek tłuszczowych, hydrolizując estry glicerolu w pozycji 1 i 3 oraz rozkładając te tłuszcze na wolne kwasy tłuszczowe i 2-monoglicerydy.

Trawienie tłuszczów zachodzi pod wpływem enzymów lipolitycznych (ryc. 6.49A), prowadząc do przekształcenia tłuszczu nierozpuszczalnego w wodzie w produkty łatwo rozpuszczalne w micellach żółciowych i przyswajalne w jelicie. Niektóre triglicerydy, np. mleka, ulegają hydrolizie już w jamie ustnej, pod wpływem lipazy językowej, oraz w żołądku, z udziałem lipazy żołądkowej. Zasadnicze jednak znaczenie dla trawienia tłuszczów ma lipaza trzustkowa działająca przy optymalnym pH wynoszącym ok. 8,0. Hydrolizuje ona niemal wszystkie triglicerydy pokarmowe w pozycji 1 i 3 glicerolu, uwalniając kwasy tłuszczowe i 2-monoglicerydy. W obecności soli żółciowych zmniejsza się jej aktywność, ale dzięki kolipazie, wydzielanej przez trzustkę jako prokolipaza (aktywowana przez trypsynę do kolipazy), lipaza odzyskuje pełną zdolność hydrolizy tłuszczów pokarmowych. Powstający kompleks lipaza-kolipaza wykazuje optymalną aktywność przy niższym pH (ok. 6,0) niż sama lipaza i w przeciwieństwie do niej nie podlega strawieniu przez proteazy trzustkowe. Kolipaza adaptuje więc niejako lipazę trzustkową do działania w warunkach, w jakich triglicerydy wy-



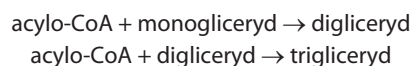
Ryc. 6.49 A. Trawienie i wchłanianie tłuszczów w jelitach z udziałem mieszanych micelli (wg Schmidta i Thewsza). B. Trawienie i wchłanianie tłuszczów; reakcje chemiczne związane z trawieniem i wchłanianiem tłuszczów z jelit do limfy i krążenia wrotnego. K.ż. – kwasy żółciowe, VLDL (very low density lipoproteins) – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości.

stępują w dwunastnicy, tj. w warunkach obniżonego pH, wywołanego okresowo dostającym się tu z żołądka kwasem solnym. Adaptacja ta polega też na odsuwaniu soli żółciowych z powierzchni kropelek tłuszczu i służy jako „kotwica” dla lipazy – umożliwia jej działanie hydrolityczne na wiązania estrowe triglicerydów. Poza enzymami niezbędne w procesie trawienia są sole żółciowe i jony HCO_3^- . Pierwsze emulgują tłuszcze i tworzą z fosfolipidami i innymi spolaryzowanymi lipidami (lizolecytyna) mieszane micelle, rozpuszczające produkty lipolityczne (głównie monoglicerydy i kwasy tłuszczowe) w fazie wodnej jelita, a drugie (HCO_3^-) zapewniają pH środowiska optymalne dla enzymów lipolitycznych. Micelle stanowią rodzaj ruchomego transportera nierozpuszczalnych w soku jelitowym produktów lipolitycznych (kwasy tłuszczowe i monoglicerydy), przenoszącego je z miejsca powstawania na powierzchni kropelek tłuszczowych do powierzchni błony śluzowej jelita. Produkty te zawdzięczają swą rozpuszczalność w wodzie obecności na swej powierzchni cząsteczek amfipatycznych soli żółciowych i fosfolipidów, ze skierowanymi na zewnątrz (do środowiska wodnego) ugrupowaniami spolaryzowanymi, a skierowanymi do wnętrza micelli hydrofobowymi odcinkami produktów lipolitycznych. Micelle mają kształt cylindryczny, średnicę ok. 4–6 μm i czas trwania ok. 10 ms. Rozpadając się, micelle ulegają szybko ponownej agregacji, przy okazji oddając zawarte produkty lipolityczne następnym micellom lub uwalniając je na powierzchni błony śluzowej, skąd drogą zwykłej dyfuzji przedostają się do enterocytów. Główną przeszkodą jest nieruchoma przyścienna warstwa wody, przez którą micelle muszą się przedostać, aby dotrzeć wraz z transportowanymi w ich wnętrzu produktami lipolitycznymi do powierzchni enterocyty. Micelle jednak, jako rozpuszczalne w wodzie agregaty, przedostają się przez tę warstwę wody z łatwością.

Proces wchłaniania produktów lipolitycznych składa się z następujących etapów: (1) dyfuzja produktów do enterocytów, (2) synteza triglicerydów i tworzenie chylomikronów w enterocytach, (3) uwalnianie chylomikronów z enterocytów do naczyń chłonnych (ryc. 6.49B).

Produkty lipolityczne uwolnione na powierzchni błony śluzowej jelita z rozpadających się tu micelli żółciowych, dostają się, głównie drogą dyfuzji, przez błonę komórkową enterocyty do jego wnętrza. Ostatnie badania dowodzą jednak, że niektóre z kwasów tłuszczowych korzystają ze swoistych transportów. Przy niższym pH kwasy tłuszczowe podlegają protonowaniu, co zmniejsza ich micellarną rozpuszczalność a ułatwia absorpcję przez enterocyty. Bezpośrednio po wchłonięciu do enterocyty zostają one szybko zreestryfikowane glicerolem i tworzą ponownie triglicerydy. W procesie syntezy triglicerydów w enterocytach, oprócz kwasów tłuszczowych, używane są także 1- i 2-monoglicerydy. Kwasy tłuszczowe są aktywowane z udziałem syntetazy acetylo-koenzymu A (acetylo-CoA) i wsparciu CoA, ATP oraz jonów Mg^{2+} w enterocytach. W obecności

mono- i diglicerydów powstają triglicerydy pod wpływem odpowiednich transferaz acylowych wg schematu:



Reakcje te zachodzą w gładkiej siateczce śródplazmatycznej, która po spożyciu pokarmu tłuszczowego jest przeładowana tłuszczem.

Nieco mniejsze znaczenie w resyntezie triglicerydów (i fosfolipidów) w enterocytach ma osobny szlak za pośrednictwem kwasu fosfatydowego powstającego z:



Ten ostatni po defosforylacji dostarcza 1,2-diglicerydów, podlegających dalej acylacji przez odpowiednią transferazę acylową do triglicerydów.

Fosfolipidy mogą pochodzić albo z kwasu fosfatydowego, albo bezpośrednio z acylacji wchłoniętych przez enterocyty lizofosfolipidów. Na przykład wchłaniana izolecytyna po takiej acylacji przekształca się w lecytynę, będącą ważnym komponentem fosfolipidowym chylomikronów.

Zresyntetyzowane triglicerydy po przyłączeniu innych lipidów, takich jak fosfolipidy, cholesterol i jego estry z kwasami tłuszczowymi i z białkiem, zwłaszcza apoproteina, tworzą duże kompleksy, wspomniane chylomikrony. Na powierzchni tych ogromnych cylindrowatych kompleksów o średnicy 750–6000 Å znajduje się warstwa fosfolipidów (90% powierzchni) i apoprotein (10% powierzchni). Upakowane chylomikrony zawierają w swoim wnętrzu bardziej hydrofobowe triglicerydy, kwasy tłuszczowe i cholesterol, ale zewnętrzna pokrywa hydrofilna zapewnia im możliwość przemieszczania się przez środowisko wodne cytoplazmy enterocytów i dalej, po uwolnieniu z enterocytów, przez przestrzeń międzykomórkową do kapilarnych naczyń limfatycznych. Chylomikrony są największe ze znanych lipoprotein przenoszących tłuszcze, zawierając ok. 90% triglicerydów, 5–9% fosfolipidów, 0,5–1,0% białka, 0,7–1,5% cholesterolu i jego estrów oraz 1–7% wolnych kwasów tłuszczowych.

Warto wspomnieć, że niezbędne do powstawania lipoprotein są apoproteiny, wytwarzane przez enterocyty na własny użytek. Ich niedostatek może prowadzić do abetalipoproteinemii, z upośledzeniem tworzenia chylomikronów i ich uwalniania z enterocytów. Inne apoproteiny są pochodzenia wątrobowego, a jelita wychwytyują je z krążenia i zużywają do tworzenia chylomikronów. Poza chylomikronami, limfa może zawierać także inne lipoproteiny, takie jak lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*), lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*) oraz lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoproteins*). VLDL ma mniejszą cząsteczkę niż chylomikron i jest lipoproteina syntetyzowaną na czczo, w 10–50% w jelicie, i to niezależnie od syntezy chylomikronów. HDL jest wytwarzane bezpośrednio w jelicie cienkim i pochodzi z katabolizmu VLDL

poza wątrobą. Jak wspomniano, chylomikrony i inne lipoproteiny zostają wydzielone przez boczną ścianę enterocytów, skąd przedostają się do przestrzeni chłonnych i dalej, wraz z chłonką, przewodem piersiowym, do krążącej krwi. Po przyjęciu pokarmu o dużej zawartości tłuszczów wchłanianie chylomikronów w chłonce nadaje jej mleczne zabarwienie. Dzięki wspomaganemu działaniu skurczów kosmków i ruchów jelit (tzw. pompy limfatycznej) chłonka przeładowana lipoproteinami przepływa układem chłonnym i wlewa się do krwi w kącie żylnym, powodując przejściowy wzrost zawartości chylomikronów we krwi i zmętnienie (zmętnienie) osocza. W ten sposób transportowane jest ok. 95% tłuszczów zawierających długołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Triglicerydy zawierające krótko- i średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe również ulegają hydrolicy w świetle jelita, pod wpływem lipazy trzustkowej, ale uwolnione z nich kwasy tłuszczowe są rozpuszczalne w wodzie i łatwo (bez pośrednictwa micelli czy chylomikronów) wchłaniają się z jelit wprost do krążenia wrotnego. Triglicerydy zawierające krótko- i średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe znalazły zastosowanie jako źródło kalorii w leczeniu upośledzonego wchłaniania jelitowego tłuszczów. W tych stanach wchłanianie triglicerydów z kwasami krótko- i średniołańcuchowymi jest niezaburzone, dzięki czemu, stosując te tłuszcze, można poprawić bilans kaloryczny.

Zagadnienia kliniczne

Zaburzenia przyswajania tłuszczów z przewodu pokarmowego mogą być wynikiem upośledzenia ich trawienia, wchłaniania lub obu tych procesów jednocześnie. Najczęstszą przyczyną upośledzonego trawienia jest niedobór lipazy trzustkowej lub soli żółciowych. Ponieważ kwas hamuje aktywność lipazy, więc przy nadkwaśności żołądkowej i dwunastniczej, np. w zespole Zollingera-Ellisona (gastri-noma) również może wystąpić upośledzenie aktywności lipazy trzustkowej. Biegunka tłuszczowa (steatorrhea), spowodowana niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki, pojawia się tylko w ciężkich chorobach trzustki, takich jak zejściowe ciężkie zapalenie tego narządu, włókniejące torbielowate zapalenie trzustki, wycięcie trzustki (np. z powodu nowotworu) obejmujące więcej niż 90% jej masy. Niedobór soli żółciowych może być wynikiem zaburzeń ich krążenia jelitowo-wątrobowego (np. w wyniku utraty tych soli z powodu zewnętrznej przetoki żółciowej lub wycięcia jelita krętego – miejsca ich aktywnego wchłaniania) albo zmian ich właściwości fizykochemicznych w jelitach (np. dekoniugacja bakteryjna) sprzężonych z glicyną lub tauryną soli żółciowych. Przy braku soli żółciowych w jelitach wchłanianie tłuszczu zmniejsza się o ok. 50%, a niewchłonięty tłuszcz pojawia się w kale, głównie w postaci kwasów tłuszczowych. Nie wchłaniają się wtedy także witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, co może prowadzić do rozwoju objawów ich niedoboru.

6.12.10

WCHŁANIANIE CHOLESTEROLU I WITAMIN ROZPUSZCZALNYCH W TŁUSZCZACH

Cholesterol jest składnikiem wszystkich diet. Występuje w nich w postaci wolnej i estrowej. Zwykła dieta do-bowa zawiera ok. 0,5–1,0 g cholesterolu; obfitym jego źródłem są żółtka jaj.

Wchłanianie cholesterolu odbywa się głównie w obrębie górnego odcinka jelita cienkiego. Po cholesterolu egzogennym pochodzenia pokarmowego do jelit dostaje się także cholesterol endogenny, którego źródłem jest żółć i złuszczone komórki nabłonka jelit. W ciągu doby do jelit wraz z żółcią dostaje się ok. 2 g, a ze złuszczonym nabłonkiem 0,5 g cholesterolu. Cholesterol endogenny stanowi ponad połowę cholesterolu wchłanianego z jelit. Reszta jest pochodzenia egzogenne-go. Cholesterol jest nierozpuszczalny w wodzie, a w treści jelitowej utrzymuje się w roztworze dzięki rozpuszczalności w micellach mieszanych utworzonych przez kwasy żółciowe.

Z jelit cholesterol wchłania się po uwolnieniu z micelli. W stanie wolnym, po wchłonięciu, dostaje się do enterocytów, gdzie szybko podlega estryfikacji z kwasami tłuszczowymi i zostaje włączony do puli cholesterolu endogennego. Około 70% wchłoniętego cholesterolu dostaje się do krwi wraz z chłonką jako składnik chylomikronów, reszta przez krążenie wrotne. Cholesterol, podobnie jak sole żółciowe, odbywa stałe krążenie wątrobowo-jelitowe. Obecność soli żółciowych i ich micelli jest niezbędna do utrzymania cholesterolu w roztworze żółci oraz do jego wchłaniania z jelit.

Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (A, D, E, K) nie są rozpuszczalne w wodzie ani w postaci wolnej, ani estrowej. Mogą one wchłaniać się z jelit jedynie dzięki rozpuszczalności w micellach soli żółciowych, które transportują je do enterocytów. Wchłanianie tych witamin ustaje, gdy żółć nie dopływa do jelit lub gdy tworzenie micelli soli żółciowych jest niedostateczne.

6.12.11

WCHŁANIANIE W JELICIE GRUBYM

Poza gromadzeniem i wydalaniem kału, jelito grube odgrywa ważną rolę we wchłanianiu wody i elektrolitów, a zatem uczestniczy w gospodarce wodno-elektrolitowej ustroju.

Długość jelita grubego wynosi 90–150 cm, a całkowita jego powierzchnia – 630–1600 cm². Jego błona śluzowa wykazuje obecność niewielkich porów o średnicy ok. 210 pm (2,1 Å), co czyni ją stosunkowo małą

przepuszczalną. Transśluzówkowa różnica potencjałów elektrycznych wynosi $-30-40$ mV. Od strony światła jelita nabłonek naładowany jest ujemnie względem powierzchni zewnętrznej, co stanowi ważny czynnik w przechodzeniu elektrolitów przez błonę śluzową jelita grubego.

Do jelita grubego wlewa się dobowo przez zastawkę krętniczo-kątniczą ok. 1,5 l treści zawierającej jony Na^+ w stężeniu ok. 200 mmol/l, jony Cl^- w stężeniu ok. 100 mmol/l i jony K^+ w stężeniu ok. 10 mmol/l. Z tego ok. 90% wody i elektrolitów wchłania się w jelicie grubym, które ma dużą pojemność resorpcyjną i bez trudu może wchłaniać dziennie nawet dwukrotnie większą ilość wody oraz jonów Na^+ i Cl^- niż w warunkach prawidłowych. W jelicie grubym najintensywniej wchłaniają się jony Na^+ , których insorpcja zachodzi wbrew gradientowi elektrochemicznemu. Stężenie jonów Na^+ w kale wynosi ok. 40 mmol/l, a więc jest mniejsze niż w osoczu. Aktywny transport tych jonów odbywa się głównie w proksymalnym odcinku okrężnicy i jest tu odpowiedzialny za transnabłonkową różnicę potencjału elektrycznego. Ponadto jelito grube wydziela jony K^+ , których eksorpcja uważana jest za proces bierny, zachodzący zgodnie z gradientem elektrochemicznym, wytworzonym przez aktywny transport jonów Na^+ , ale skierowany w przeciwnym kierunku. Stężenie jonów K^+ w stolcu może przekraczać 100 mmol/l, co dowodzi ich aktywnego wydzielenia w odcinku dystalnym okrężnicy.

Woda wchłania się w jelicie grubym wyłącznie biernie, przechodząc przez błonę śluzową zgodnie z gradientem osmotycznym, wytworzonym przez transport elektrolitów, głównie jonów Na^+ . Większość wody i elektrolitów wchłania się w proksymalnym odcinku okrężnicy. Istnieje pewna rezerwa pojemności chłonnej okrężnicy (ok. 2–3 l/dobę), po przekroczeniu której nadmiar elektrolitów i wody zostaje wydany na zewnątrz w postaci płynnej biegunki.

Jelito grube jest także zdolne do wchłaniania niewielkich ilości amoniaku, glukozy, aminokwasów i kwasów tłuszczowych oraz niektórych witamin.

Wchłanianie jelitowe podlega wpływom różnych czynników, takich jak perystaltyka jelitowa, przepływ krwi oraz hormony, zwłaszcza aldosteron, który wzmacnia wchłanianie jonów Na^+ i wydzielenie jonów K^+ w proksymalnym odcinku okrężnicy. W przeciwieństwie do mineralokortykoidów, wazopresyna (ADH, *antidiuretic hormone*) obniża wchłanianie jonów Na^+ i Cl^- oraz wody w okrężnicy. Przypisać to można szybszemu przechodzeniu treści jelitowej przez okrężnicę na skutek wzmożonej pod wpływem wazopresyny perystaltyki jelitowej.

W jelitach występuje ponad 500 różnych gatunków bakterii, których ilość zwiększa się w miarę oddalania od odźwiernika. Jelito czcze jest względnie „sterylnie”, dzięki „resztkowemu” działaniu kwasu żołądkowego w jego obrębie i szybkiemu pasażowi jelitowemu. Nieco więcej bakterii obserwuje się w jelicie krętym, duża zaś ich liczba występuje w jelicie grubym. Stwierdza

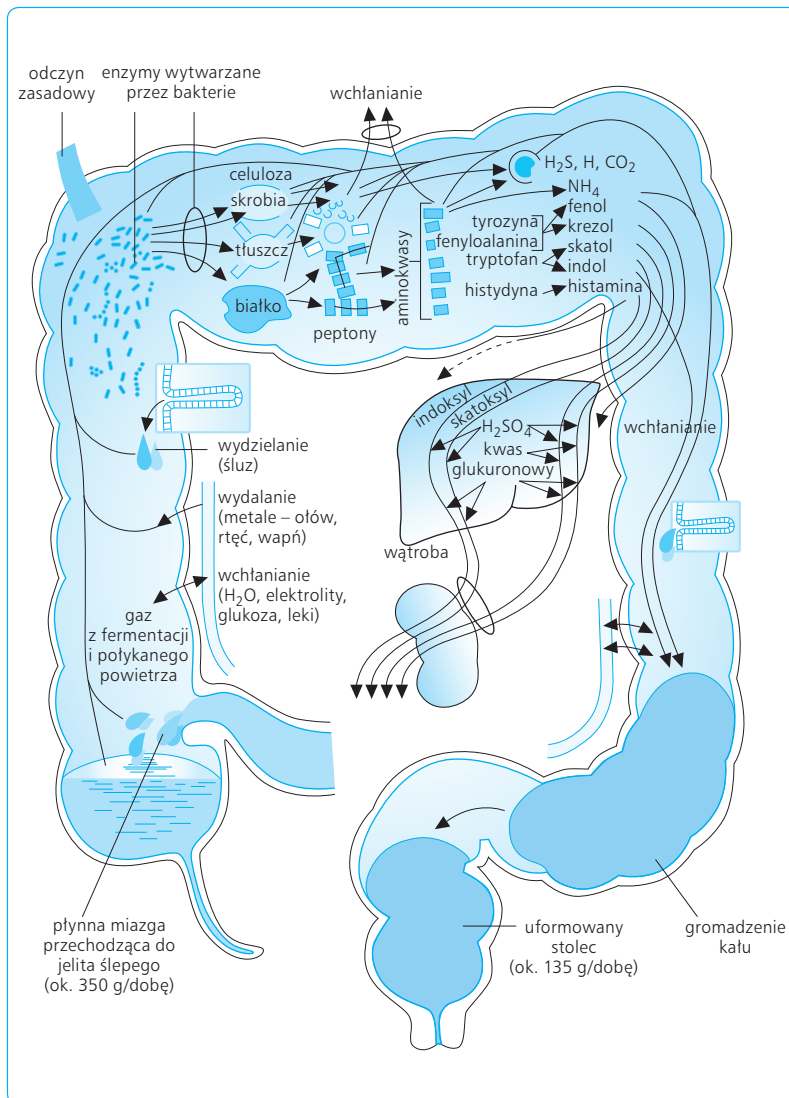
się tam obecność takich bakterii, jak *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Lactobacillus bifidus*, *Clostridium welchii* i in. Liczba bakterii wydalanych z kałem może stanowić aż 30% masy jego stałych składników.

W jelicie grubym pod wpływem bakterii odbywają się procesy gnilne i fermentacyjne. Węglowodany w wyniku procesów fermentacji podlegają rozpadowi do kwasów organicznych, zwłaszcza masłowego, propionowego, bursztynowego i mlekowego. Powstają tu także takie gazy, jak metan, wodór i dwutlenek węgla, głównie w wyniku neutralizacji kwasu. Około 50% gazów pochodzi z połykanego powietrza. Gazy te wydalane są na zewnątrz w ilości ok. 150 ml/dobę lub wchłaniane z jelit do krwi. Proces gnicia zachodzi głównie dzięki takim bakteriom, jak *Streptococcus faecalis* i *Clostridium welchii*. Pod wpływem enzymów bakteryjnych następuje rozpad niestrawionego białka (pokarmowego i endogennego) do peptydów i aminokwasów, które z kolei ulegają dekarboksylacji i dezaminacji. Tryptofan przekształca się w indol, skatol i tryptaminę (które nadają kałowi charakterystyczną woń), histydyna w histaminę, lizyna w kadawerynę, ornityna w putrescynę, arginina w agmatynę, fenyloalanina w kwas benzoosowy, tyrozyna w tyraminę i parakrezol, a cysteina w siarkowodór (ryc. 6.50).

Zagadnienia kliniczne

Jelito grube, a często także jelito cienkie, ulegają zmianom zapalnym z powodu rozplemu bakterii chorobotwórczych. Mogą wtedy powstawać uszkodzenia błony śluzowej, owrzodzenia (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego – colitis ulcerosa) lub tylko zmiany czynnościowe o typie zespołu jelita drażliwego (IBS, irritable bowel syndrome). Zmieniając ekosystem bakteryjny jelit przez wprowadzenie do przewodu pokarmowego żywych, ale niechorobotwórczych bakterii, można zmniejszyć zakres lub zapobiec rozwojowi zmian zapalnych jelit i zmniejszyć ryzyko rozwoju nowotworów, zwłaszcza gruczolaka jelita grubego. Te dobroczynne bakterie (obecne np. w jogurcie), zwane probiotykami, wypierają bakterie istniejące w jelicie i mogą mieć znaczenie lecznicze.

Nie ustalono dotąd, czy bakterie przebywające w przewodzie pokarmowym mają ostatecznie wpływ korzystny czy szkodliwy na organizm. Przyjmuje się, że niektóre drobnoustroje jelita grubego tworzą witaminy, np. biotyne, kwas pantotenowy, inozytol, kwas foliowy, kwas nikotynowy, witaminę B₁₂ i witaminę K. Z kolei jednak podawanie antybiotyków, hamujących rozwój flory bakteryjnej, wzmacnia np. wzrost organizmu, co prawdopodobnie wynika z lepszego wykorzystania przez ustrój witamin C i B₁₂, aminokwasów oraz innych składników pokarmowych, pochłanianych częściowo przez bakterie jelitowe. Nadmierny rozrost flory bakteryjnej, np. na skutek gromadzenia się bakterii w uchyłku jelitowym i ślepej pętli jelitowej, upośledza procesy trawienne i sprzyja rozwojowi zmian zapalnych jelita. Podawanie nie-



Ryc. 6.50 Procesy zachodzące w jelicie grubym (wg Nettera).

chorobotwórczych bakterii tzw. probiotyków, np. *Lactobacillus*, przywraca prawidłową równowagę mikrobiologiczną w przewodzie pokarmowym na skutek antagonistycznego i adhezyjnego działania tych bakterii względem innych, potencjalnie lub faktycznie chorobotwórczych, np. *H. pylori*, *Salmonella*, *Escherichia coli* i in. Szczepy *Lactobacillus bifidus* i *rhamnosus* stosuje się w celu pełniejszej eradykacji *H. pylori* i zwiększenia bakteriowrażliwości tej bakterii na antybiotyki.

W jelitach pod wpływem bakterii powstaje znaczna ilość amoniaku, który, podobnie jak inne produkty działania bakterii na aminokwasy, wchłania się z przewodu pokarmowego i w wątrobie przekształca się w mocznik. Jeśli wątroba jest uszkodzona czynnościowo (np. w marskości wątroby), detoksykacja amoniaku i innych substancji wchłanianych z jelit jest upośledzona i może rozwinąć się zespół objawów neurologicznych, do śpiączki wątrobowej włącznie.

6.12.12

FORMOWANIE KAŁU

W jelicie grubym formowany jest kał. Składa się on w 75% z wody (ok. 100 ml/dobę) i w 25% ze składników stałych, przy czym 30% ich masy stanowią bakterie. Reszta składników stałych to substancje nieorganiczne, głównie wapń i fosforany (15%), ciała tłuszczowe (5%), niestrawione części pokarmów, zwłaszcza celuloza (40%), oraz trudniej strawne białko roślinne i białko zruszczonego nabłonka jelitowego (10%). Do jelita grubego przez błonę śluzową wydalone są składniki mineralne, zwłaszcza sole metali ciężkich, takie jak fosforany wapnia i magnezu, oraz częściowo żelazo i inne pierwiastki. Odczyn kału jest zwykle od zewnątrz alkaliczny (ze względu na wodorowęglany zawarte w śluzie wydzielanym przez śluzówkę okrężnicy), a od wewnątrz kwaśny (na skutek fermentacji bakteryjnej).

6.13

CZYNNOŚCI WĄTROBY

Wątroba jest narządem wieloczynnościowym, ściśle związanym z przewodem pokarmowym i metabolizmem organizmu. Do podstawowych jej czynności należą: (1) tworzenie i wydzielanie żółci; (2) udział w podstawowych przemianach metabolicznych ustroju, zwłaszcza węglowodanów, białek i lipidów, głównie cholesterolu; (3) przekształcanie amoniaku w mocznik; (4) degradacja i sprzężanie hormonów steroidowych oraz inaktywacja hormonów polipeptydowych; (5) funkcje krążeniowe związane z gromadzeniem i filtracją krwi odpływającej z przewodu pokarmowego.

6.13.1

BUDOWA WĄTROBY

Wątroba jest narządem mięsowym, zbudowanym z sześciokątnych zrazików. Zraziki złożone są z komórek wątrobowych (hepatocytów), które częścią swej powierzchni przylegają do siebie, a częścią łączą się ze ścianą naczyń zatokowych (sinusoid), przez które przepływa krew krążenia wrotnego w kierunku środka zrazików. Powierzchnia stykania się wszystkich hepatocytów z zatokami wynosi ok. 400 m² i stanowi strefę pobierania (resorpcyjną) różnych związków z krwi z żyły wrotnej. W śródbłonku zatok znajduje się wiele makrofagów, tzw. komórek siateczkowo-śródbłonkowych lub gwiaździstych Browicza-Kupffera. Przeciwnie do powierzchni hepatocytów, stanowiąca ich strefę wydzielniczą, wykazuje rynienkowate zagłębienia, dające początek kanalikom żółciowym, którymi żółć odpływa ze zrazików do przewodników międzyzrazikowych. Dzięki licznym mikrokosmkom powierzchnia tych kanalików wynosi łącznie ok. 10 m². Na skutek ścisłego przylegania hepatocytów, kanaliki żółciowe są szczelnie oddzielone od przestrzeni między ich powierzchnią resorpcyjną a ścianą zatok (przestrzenie okołozatokowe Dissego), dlatego żółć nie może przedostawać się do krwi krążenia wątrobowego. Kanaliki żółciowe tworzą siatkę na powierzchni wydzielniczej hepatocytów i przechodzą na obwodzie zrazika (w przestrzeni wrotnej) w przewodniki mające własną ścianę. Żółć płynie w kanalikach żółciowych w kierunku obwodu zrazika, natomiast krew żylna z rozgałęzień żyły wrotnej, a także krew z rozgałęzień tętnicy wątrobowej – w kierunku przeciwnym, tj. do środka zrazika. Te dwa przeciwnie skierowane przepływy tworzą układy przeciwprądowe, które na skutek wymiany składników znacznie zmniejszają różnicę stężeń tych składników pomiędzy krwią a żółcią, oddzielonych od siebie tylko jednym rzędem

hepatocytów i komórek śródbłonka zatok (ryc. 6.51). Przewodniki żółciowe łączą się dalej w przewodniki międzyzrazikowe, które biegną w układzie triad wątrobowych, aby w końcu przejść w przewody wątrobowe i ostatecznie w przewód wątrobowy wspólny. Ten ostatni łączy się z przewodem pęcherzykowym w przewód żółciowy wspólny, uchodzący do dwunastnicy w obrębie jej brodawki większej (dawniej zwanej brodawką Vatera – *papilla Vateri*) – albo razem z przewodem trzustkowym (w 70%), albo osobno (w 30%). Ściany pozawątrobowych przewodów żółciowych zawierają mięśnie gładkie i tkankę łączną, zaś wyścielająca je błona śluzowa wyposażona jest w liczne gruczoły śluzowe z warstwą komórek walcowatych na powierzchni wewnętrznej przewodów. Przewód żółciowy wspólny uchodzi do dwunastnicy, gdzie otacza go zwieracz bańki wątrobowo-trzustkowej (Oddiego).

6.13.2

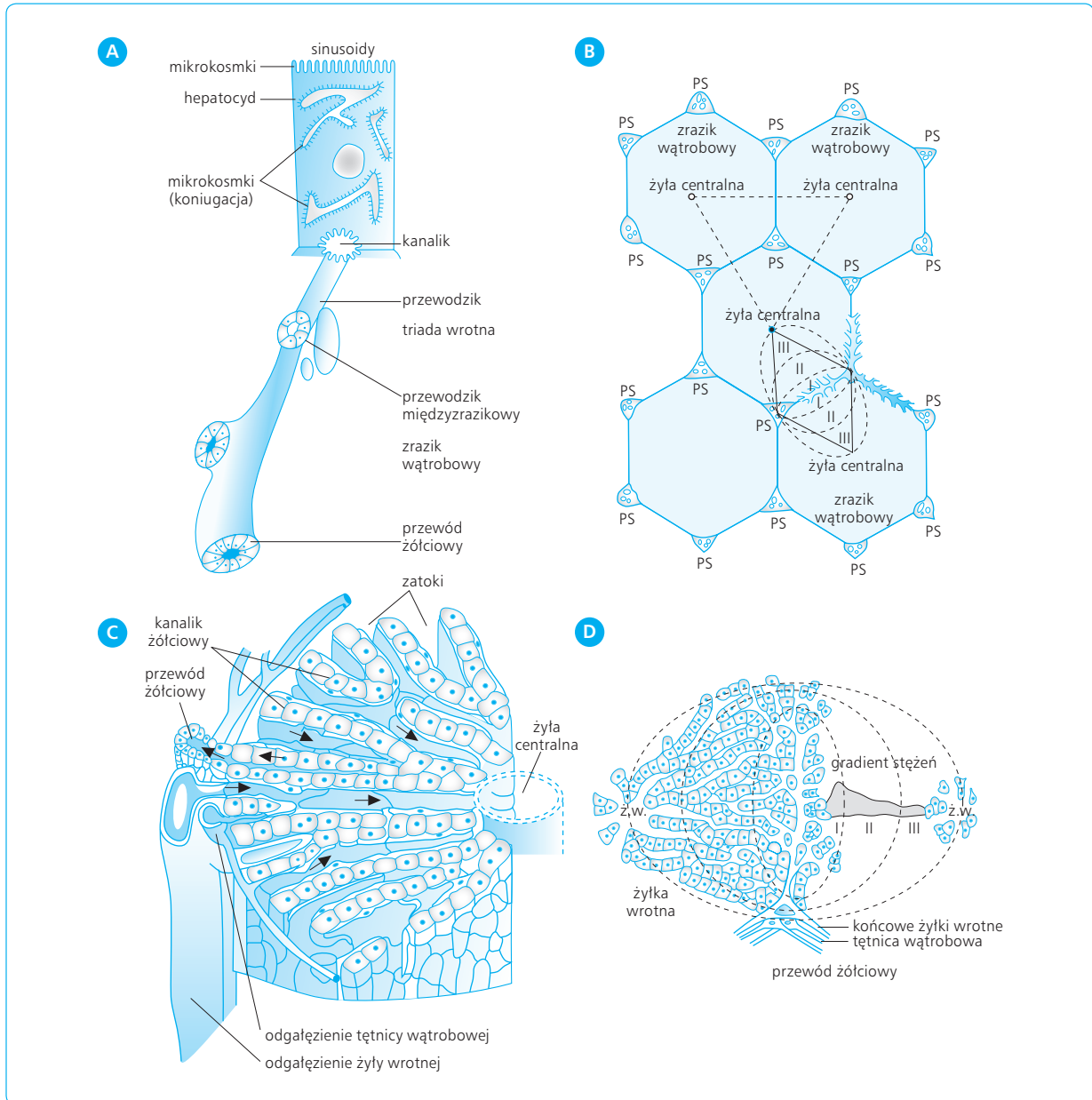
BUDOWA PĘCHERZYKA ŻÓŁCIOWEGO

Pęcherzyk żółciowy ma kształt gruszkowaty, jego pojemność wynosi ok. 50 ml. Wyściela go obficie pokryta nabłonkiem walcowatym, który w spoczynku wyściela skąpa warstwa śluzu, złożona z glikoproteidów i śluzowielocukrowców. W czasie zwrotnego wchłaniania składników żółci przez tę błonę zwiększa się liczba mikrokosmków na jej powierzchni, co zwiększa powierzchnię i pojemność chłonną pęcherzyka. Równocześnie dochodzi do rozszerzenia przestrzeni między sąsiadującymi komórkami nabłonka z powodu przejściowego gromadzenia się tam wchłanianej wody i elektrolitów. Proces wchłaniania ułatwia gęsta sieć naczyń włosowatych, leżąca bezpośrednio pod nabłonkiem powierzchni błony śluzowej. Błona mięśniowa złożona jest z luźno ułożonych miocytów, których skurcz, zachodzący pod wpływem CCK i pobudzonych przez ten hormon nerwów cholinergicznym, powoduje koncentryczne zmniejszenie objętości pęcherzyka. CCK rozluźnia także zwieracz bańki wątrobowo-trzustkowej, umożliwiając wypływ żółci z pęcherzyka do dwunastnicy.

6.13.3

WYDZIELANIE ŻÓŁCI

Żółć odpowiada za funkcje trawienne wątroby. Jest lepkiem żółtym płynem złożonym z wody (w ok. 97% w przypadku żółci wątrobowej i w 89% w przypadku żółci pęcherzykowej) oraz ze składników stałych



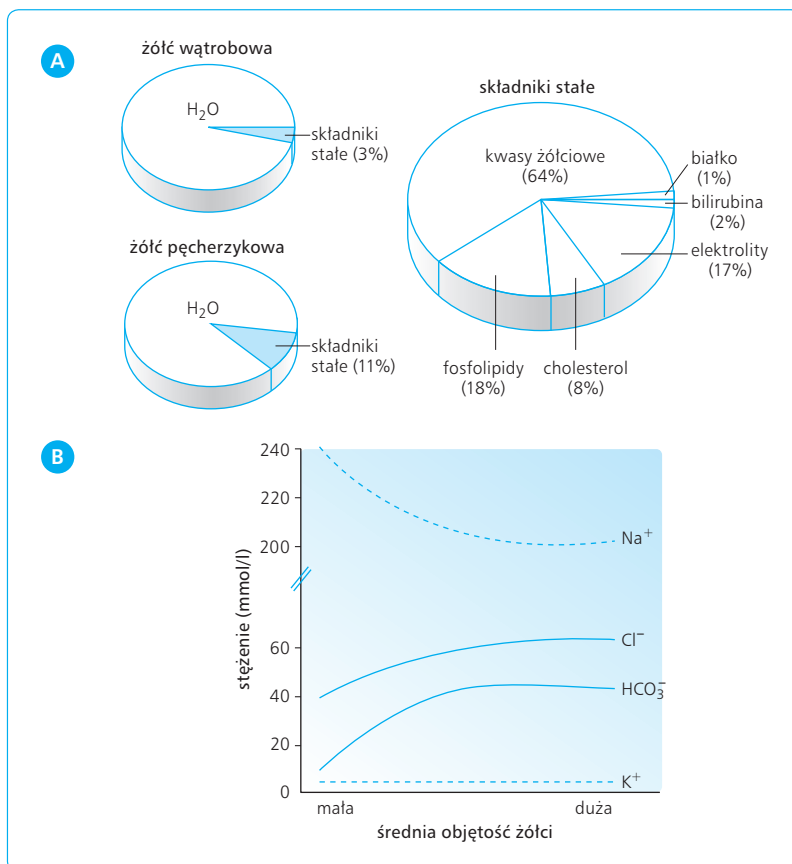
Ryc. 6.51 A. Hepatocyt z zaznaczoną strefą resorpcyjną od strony zatokowego naczynia włosowatego (sinusoidy) i strefą wydzielniczą z przewodami wyprowadzającymi (wg Sherlocka). B. Struktura zrazika wątrobowego z zaznaczonym zrazikiem wrotnym. C. Struktura zrazika wątrobowego ze strefami ukrwienia. D. Struktura zrazika wątrobowego z układem przeciwprądowego przepływu krwi i żółci. PS (*perilobular space*) – przestrzeń okołozrazikowa (wrotna), ż.w. – żyłka wrotna.

(3–11%). Wśród składników stałych kwasy żółciowe stanowią ok. 64%, fosfolipidy 18%, cholesterol 8%, tłuszcze i kwasy tłuszczowe 3%, bilirubina 2%, inne 5% (ryc. 6.52A).

Żółć jest w zasadzie izotoniczna z osoczem krwi, przy czym jej osmolarność zmienia się nieco w zależności od tempa jej wydzielania przez wątrobę oraz od stopnia zagęszczenia w pęcherzyku żółciowym. Osmolarność żółci nie podlega jednak modyfikacji proporcjonalnie do zmian w stężeniu elektrolitów, co tłumaczy się ad-

sorpcją elektrolitów na powierzchni wielkocząsteczkowych agregatów (micelli) tworzonych z soli kwasów żółciowych i fosfolipidów, głównie lecytyny. Stężenie jonów Na^+ może osiągnąć wartość ok. 230 mmol/l w żółci wątrobowej i 330 mmol/l w żółci pęcherzykowej. Pomiędzy stężeniem wszystkich kationów i soli żółciowych zachodzi współzależność wyrażająca się równaniem (ryc. 6.52B):

$$\text{stężenie soli żółciowych} = 2,03 [\text{Na}^+ + \text{K}^+] - 302$$



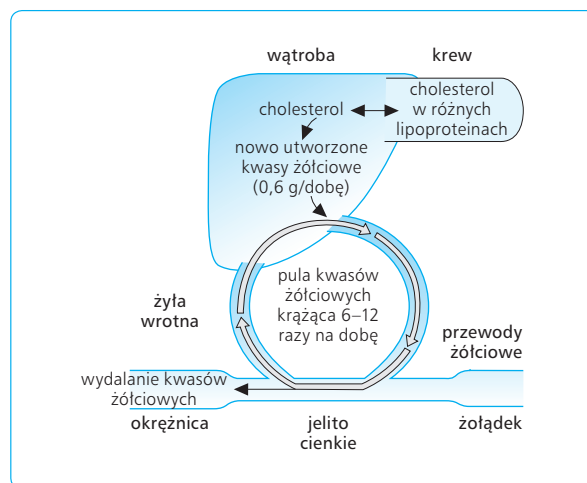
Ryc. 6.52 A. Kwasy żółciowe jako najważniejsze komponenty żółci. B. Zmiana składu elektrolitowego żółci jest zależna od jej objętości.

Główne aniony żółci to Cl⁻ i HCO₃⁻. Ich stężenie jest tu często niższe niż w osoczu. Wynika to z tego, że sole żółciowe występują w żółci jako aniony. Stężenie jonów Cl⁻ w żółci wątrobowej jest znacznie wyższe (80–120 mmol/l) niż w żółci pęcherzykowej (1–5 mmol/l). Podobnie stężenie jonów HCO₃⁻ w żółci wątrobowej jest znacznie wyższe (27–65 mmol/l) niż w żółci pęcherzykowej (1–2 mmol/l). W żółci otrzymanej po stymulacji sekretyną lub pokarmem stężenie jonów HCO₃⁻ wzrasta, a jonów Cl⁻ maleje.

Kwasy żółciowe są wytwarzane i koniugowane z glicyną lub tauryną w hepatocytach i aktywnie wydzielane przez nie do żółci. Następnie podlegają zagęszczeniu w pęcherzyku żółciowym i wydaleniu do dwunastnicy. W przewodzie pokarmowym mieszają się z wydzielinami innych gruczołów trawiennych i pokarmem, wchłaniając się czynnie, głównie (w 95%) w obwodowym odcinku jelita krętego. Z krążeniem wrotnym docierają do wątroby, która wybiórczo wchłania je w ponad 90% z krwi przepływającej przez zraziki wątrobowe i wydziela z powrotem do żółci. Kwasy żółciowe stale krążą więc między wątrobą a jelitem, zwykle 6–12 razy na dobę. Cała ich pula (4–8 g, 16–32 mmol/dobę) jest względnie stała, ponieważ wydalanie ich z organizmu (0,2 g – 3,2 mmol/dobę) jest wciąż uzupełniane nową syntezą wątrobową. W stanach upośledzonego wchłaniania soli żółciowych z jelit (np. wycięcie jelita krętego), a także przy istnieniu zewnętrznej przetoki żółciowej wątroba wzmacnia syntezę kwasów żółciowych nawet 10–20-

-krotnie w stosunku do warunków prawidłowych – do wartości 14–28 mmol/dobę (ryc. 6.53).

Synteza wątrobowa kwasów żółciowych jest złożonym procesem enzymatycznym, w czasie którego cholesterol przekształca się w wolny kwas żółciowy, a ten z kolei podlega sprzężeniu z udziałem ATP i CoA z glicyną lub tauryną. Ponieważ kwasy żółciowe istnieją w żółci jako sole różnych kationów, mówi się o nich



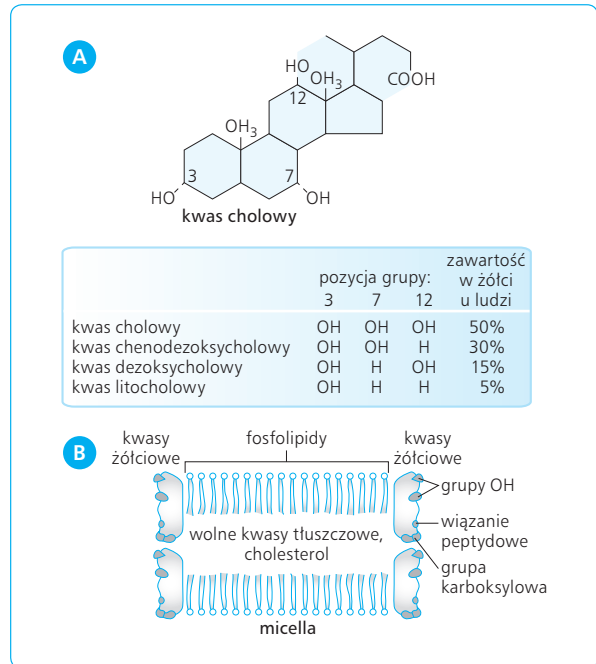
Ryc. 6.53 Powstawanie i krążenie kwasów żółciowych.

też jako o solach kwasów żółciowych. Proces syntezy kwasów żółciowych jest regulowany przez mechanizmy homeostatyczne, zależne od ilości tych kwasów wchłanianych do krążenia wrotnego z jelit i obecnych w hepatocytach. Im więcej soli żółciowych dopływa z krwią wrotną z jelit do wątroby, tym bardziej zahamowana jest ich synteza w wątrobie i odwrotnie – im mniejszy ich dopływ z jelit do wątroby, tym większa ich synteza w hepatocytach.

Żółć zawiera cztery rodzaje kwasów żółciowych: cholowy, chenodezoksycholowy (zwany także chenuwym), dezoksycholowy i lithocholowy. Wzajemny ich stosunek w żółci wynosi 4:2:1:0,1. Są one skoniugowane częściowo z glicyną (70%) i częściowo z tauryną (30%). Kwasy cholowy i chenodezoksycholowy należą do pierwotnych kwasów żółciowych i powstają wyłącznie w hepatocytach. W jelicie, zwłaszcza grubym, pod wpływem bakterii kwasy te podlegają dehydroksylacji zamieniając się na wtórne kwasy żółciowe. Kwas lithocholowy jest słabo rozpuszczalny w wodzie i w większości wydalany z kałem. Kwas dezoksycholowy wchłania się częściowo z jelit i wraca krążeniem wrotnym do wątroby, gdzie jest przez hepatocyty pobierany z przepływającej krwi wrotnej i po koniugacji z glicyną lub tauryną z powrotem wydzielany do żółci. Część wchłoniętego z jelit kwasu lithocholowego także podlega w wątrobie koniugacji z glicyną i wydziela się do żółci jako sulfolithocholan. Niektóre wtórne kwasy żółciowe przekształcają się pod wpływem bakterii jelitowych lub w wątrobie na tzw. trzeciorzędowe kwasy żółciowe, których głównym przedstawicielem jest kwas ursodezoksycholowy, powstający z kwasu chenodezoksycholowego. Należy zaznaczyć, że chociaż wątroba pobiera z krążenia wrotnego ponad 90% kwasów żółciowych wchłoniętych w jelicie, niewielkie ich ilości omijają wątrobę i przedostają się do krążenia ogólnego. Tu ich stężenie wykazuje wahania, osiągając szczyt w 2–4 godz. po posiłku i obniżając się nieco w okresie międzytrawicznym. Po wycięciu pęcherzyka żółciowego, gdy wypływ żółci wątrobowej do dwunastnicy ma bardziej ciągły charakter, brak jest typowych wahań stężeń kwasów żółciowych we krwi.

Koniugacja kwasów żółciowych z glicyną i tauryną w wątrobie zwiększa ich polarność i rozpuszczalność w wodzie. Stają się one amfipatyczne, tzn. posiadają zarówno domenę hydrofilną (tzw. głowę), jak i hydrofobową (tzw. ogon). Występują w jelitach jako związki całkowicie zjonizowane (pK_a dla kwasów sprzężonych z glicyną wynosi ok. 3,7, a dla kwasów sprzężonych z tauryną ok. 1,5). Nie wchłaniają się w jelitach, z wyjątkiem końcowego odcinka jelita krętego, gdzie znajdują się receptory przeznaczone do ich aktywnego wychwytu. Natomiast wolne (niesprężone) kwasy żółciowe (ich pK_a wynosi 6) nie rozpuszczają się w wodzie. W postaci niezjonizowanej wchłaniają się na całej długości jelita cienkiego i grubego na zasadzie dyfuzji niejonowej. Częściowo wydalane są z kałem.

Cząsteczki sprzężonych kwasów żółciowych, dzięki amfipatyczności, tworzą w stężeniach przekraczają-



Ryc. 6.54 A. Kwasy żółciowe u człowieka. Liczby we wzorze kwasu cholowego odnoszą się do pozycji C w pierścieniu steroidowym. **B. Przekrój micelli w kształcie tarczki.** W jej skład wchodzi kwas żółciowy i lipidy oraz wolne kwasy tłuszczowe i cholesterol, rozpuszczone w hydrofobowym wnętrzu tej micelli.

cych ich krytyczne stężenie micellarne (wynoszące ok. 2 mmol/l) tzw. micelle, w których hydrofilne „głowy” skierowane są na zewnątrz, a hydrofobowe „ogony”, złożone z kwasów tłuszczowych – do środka tych micelli (ryc. 6.54). Dzięki zewnętrznym grupom hydrofilnym micelle utrzymują się w roztworze wodnym, a hydrofobowe wnętrze umożliwia im rozpuszczanie produktów lipolitycznych, cholesterolu i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Pozwala to na transport tych nierozpuszczalnych w wodzie związków z płynnej zawartości jelitowej do powierzchni błony śluzowej jelit, gdzie wchłaniają się drogą zwykłej dyfuzji poprzez enterocyty.

Żółć zawiera wolny i zestryfikowany cholesterol w stężeniu ok. 1,6–4,4 mmol/l (0,6–1,7 g/l). Wątroba odgrywa główną rolę w syntezie endogennego cholesterolu z octanów, jego magazynowaniu, estryfikowaniu, przeprowadzaniu w kwasy żółciowe i wydzieleniu do żółci. Całkowita pula cholesterolu wynosi ok. 364 mmol (140 g), przy czym w ciągu doby wytwarza się *de novo* w wątrobie ok. 6,7 mmol (3 g), czyli ok. 2% całkowitej puli i tyle jest wydalane z żółcią do jelit. Biosyntezę cholesterolu kontrolują mechanizmy homeostatyczne, zależne od ilości kwasów żółciowych i cholesterolu powracających w krwi żyły wrotnej z jelit do wątroby. Przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych prowadzi do wzrostu syntezy

tych kwasów z cholesterolu i spadku stężenia cholesterolu w hepatocytach, co wtórnie wymaga jego syntezy w wątrobie. Zwiększenie dopływu kwasów żółciowych z jelit do wątroby hamuje z kolei biosyntezę tych kwasów w hepatocytach. Cholesterol wydziela się czynnie do żółci, w której utrzymuje się w roztworze dzięki swej rozpuszczalności w mieszanych micellach, utworzonych z kwasów żółciowych i fosfolipidów, zwłaszcza lecytyny. Stosunek cholesterolu i kwasów żółciowych waha się w zakresie od 1:20 do 1:30, co zapewnia utrzymywanie się cholesterolu w żółci w stanie rozpuszczonym.

Zagadnienia kliniczne

Spadek stosunku cholesterolu do kwasów żółciowych w żółci poniżej 1 : 13 usposabia do wytrącania cholesterolu w postaci mikrokryształów i powstawania kamieni (złogów) cholesterolowych. W żółci mogą też powstawać kamienie wapniowo-bilirubinowe, złożone z soli wapnia, bilirubiny, białka, złączonego nabłonka itp. Wzmocniona skłonność do wytworzenia mikrokryształów cholesterolowych jest wynikiem albo zmniejszenia puli kwasów żółciowych, albo wzrostu stężenia cholesterolu w żółci, czyli jej przesyconia cholesterolem. U chorych z kamicą cholesterolową wydzielana żółć jest na ogół przesycona cholesterolem, a ponadto obserwuje się zwolniony przepływ żółci przez pęcherzyk (zastój); warunki te sprzyjają wytrącaniu się złogów cholesterolowych.

Powstawanie kamieni żółciowych sprzyja obecności tzw. zarodków krystalizacji – głównie glikoproteidów, które pochodzą ze śluzu pokrywającego błonę śluzową pęcherzyka i ze złączonego nabłonka tej błony. Długotrwałe stosowanie kwasu chenodezoksycholowego lub ursodezoksycholowego zmniejsza skłonność do wydzielania żółci przesyconej cholesterolem oraz do wytrącania mikrokryształów i kamieni cholesterolowych. Kwasy te są obecnie używane leczniczo do „rozpuszczania” kamieni cholesterolowych i zapobiegania ich powstawaniu.

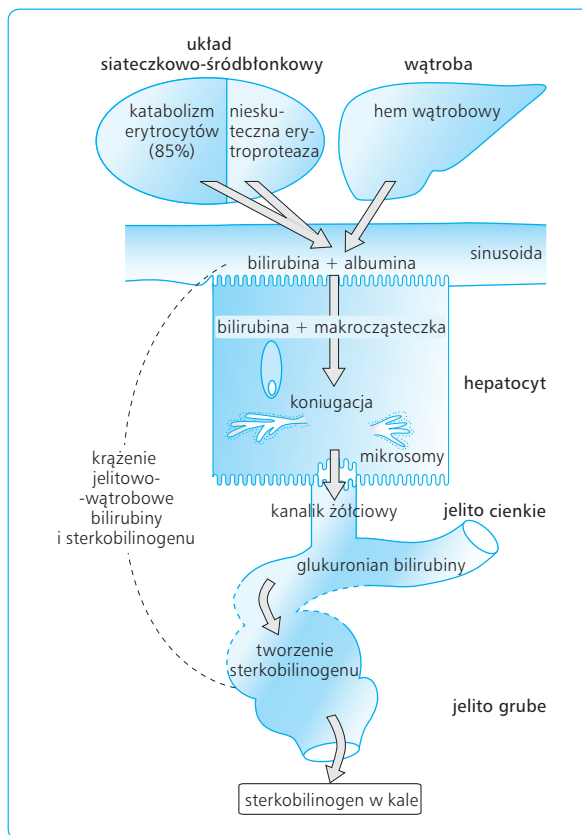
Obecność złogów żółciowych w pęcherzyku żółciowym lub drogach żółciowych połączona jest z rozwojem zmian zapalnych i niekiedy wymaga interwencji chirurgicznej – usunięcia pęcherzyka (cholecystektomia). Po usunięciu pęcherzyka znika okresowy (np. pojawiający się po spożyciu pokarmu) wypływ żółci do dwunastnicy, ale utrzymuje się on stale, zwłaszcza jeżeli wykonana się jednocześnie przecięcie zwieracza Oddiego (sfinkterektomia). Ten ostatni zabieg można przeprowadzić w czasie endoskopii dwunastnicy, gdy poszerzone drogi żółciowe wskazują na obecność złogu żółciowego zatykającego je tuż przed zwieraczem. Chorzy po cholecystektomii lub sfinkterektomii w zasadzie nie odczuwają dolegliwości – procesy trawienia przebiegają bez zaburzeń, nawet po przyjęciu potraw smażonych, po których przed zabiegiem pojawiała się kolka żółciowa.

Fosfolipidy są słabo rozpuszczalne w wodzie. Występując w żółci głównie w postaci lecytyny i wspólnie z solami żółciowymi tworzą mieszane micelle, ułatwiające rozpuszczenie substancji hydrofobowych, takich jak cholesterol i inne lipidy. Zawartość fosfolipidów w żółci, podobnie jak w przypadku cholesterolu, nie zależy od ich stężenia w osoczu. Fosfolipidy wchodziły w skład niektórych pokarmów, np. żółtek

jaj, i podlegają w jelitach hydrolizie pod wpływem fosfolipazy soku trzustkowego i nabłonka jelitowego.

Barwniki żółciowe nadają żółci charakterystyczny żółty kolor. Składają się one głównie z bilirubiny, produktu metabolizmu hemu w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego różnych narządów (szczególnie wątroby i śledziony). Utworzona w tych komórkach bilirubina jest nierozpuszczalna w wodzie i przedostaje się do krwi, w której jest dalej transportowana w ścisłym połączeniu z albuminami, w stężeniu do ok. 17,1 mmol/l (ok. 1 mg%). Podczas przepływu krwi przez zatoki wątroby bilirubina jest szybko wychwytywana przez bieżący resorpcyjny hepatocytów, w czym pośredniczą ich zasadowe białka cytoplazmatyczne, określane jako białka XY.

W hepatocytach bilirubina jest aktywnie transportowana do mikrosomów, gdzie zostaje sprzężona z kwasem glukuronowym pod wpływem enzymu transferazy glukuronowej, zlokalizowanej w siateczce śródplazmatycznej. Bilirubina w postaci diglukuronoidu jest dobrze rozpuszczalna w wodzie i aktywnie wydzielana przez hepatocyty do żółci w stężeniu ok. 140 razy większym niż to obserwowane w osoczu. Dalszy wzrost stężenia bilirubiny w żółci następuje po jej zagęszczeniu w pęcherzyku i drogach żółciowych. Dobowe wydzielanie bilirubiny wynosi 8,5–34,2 mmol (0,5–2,0 g). Do krwi przedostaje się niewielka ilość glukozydów bilirubiny, który wiąże się z albuminą znacznie słabiej niż wolna bilirubina (ryc. 6.55).



Ryc. 6.55 Powstawanie, krążenie żółciowo-wątrobowe i wydalanie barwników żółciowych (wg Sherlocka).

Nabłonek pokrywający drogi żółciowe wykazuje własności wydzielnicze – wydziela frakcję żółci niezależną od kwasów żółciowych, ale bogatą w jony HCO_3^- . Dzięki niej zwiększa się nieznacznie objętość żółci oraz wzrasta stężenie zawartych w niej jonów HCO_3^- , np. po stymulacji nabłonka przez sekretynę, VIP czy glukagon. Główną siłą napędową wydzielania jonów HCO_3^- i Na^+ są odpowiednie pompy dla tych jonów, znajdujące się w komórkach nabłonka wyściełającego pęcherzyki, przewodniki i przewody żółciowe.

Żółć, przechodząc przez obwodowe odcinki dróg żółciowych, podlega dalszym modyfikacjom, związanym ze zwrotnym wchłanianiem wody i elektrolitów (ryc. 6.57). Proces ten zachodzi jednak nie tyle w przewodach wyprowadzających, co głównie w pęcherzyku żółciowym. Tutaj żółć jest magazynowana i 5–20-krotnie zagęszczana, a adaptacyjnemu rozluźnieniu ściany pęcherzyka, które zachodzi dzięki uwalnianym neuroprzekaznikom (np. VIP czy NO), towarzyszy skurcz zwieracza bańki wątrobowo-trzustkowej, hamujący wpływ żółci do dwunastnicy. Resorpcja składników żółci w pęcherzyku przebiega stosunkowo szybko i dotyczy jonów Na^+ , Cl^- i HCO_3^- oraz wody. Niewchłaniane sole żółciowe, barwniki żółciowe i cholesterol mogą podlegać tu 5–20-krotnemu zagęszczeniu. Zagęszczanie żółci w pęcherzyku jest uwarunkowane aktywnym transportem jonów Na^+ oraz bierną dyfuzją jonów Cl^- i HCO_3^- przez komórki nabłonka pokrywającego błonę śluzową pęcherzyka żółciowego do przestrzeni międzykomórkowej. Woda przemieszcza się przez błonę śluzową do przestrzeni międzykomórkowej śladem aktywnie transportowanego NaCl i w miarę gromadzenia się tam powoduje wzrost ciśnienia hydrostatycznego, co z kolei warunkuje przesuwanie się zawartości przestrzeni międzykomórkowej przez błonę podstawną do płynu tkankowego i dalej do krwi. Wchłanianie wody z pęcherzyka odbywa się, pomimo braku różnic w ciśnieniu osmotycznym po dwóch stronach jego błony śluzowej (wchłanianie izoosmotyczne).

6.13.5

REGULACJA WYDZIELANIA ŻÓŁCI

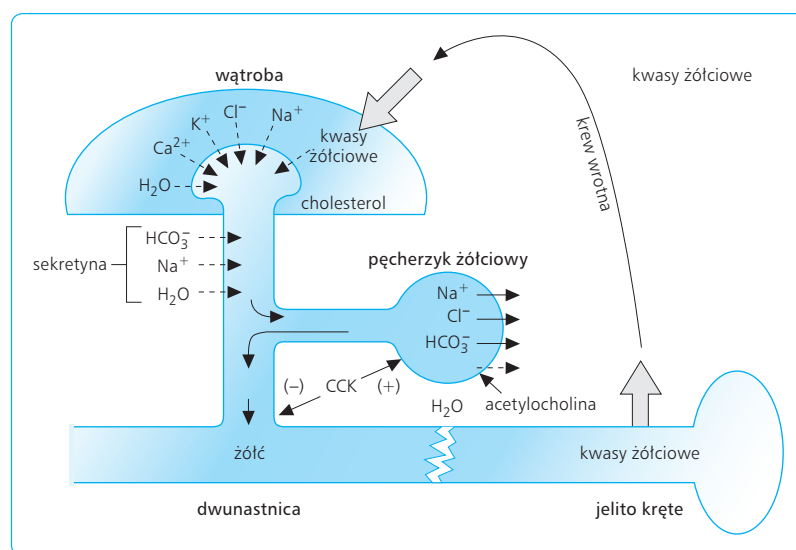
Wydzielanie żółci, wynoszące u człowieka 250–1100 ml/dobę, regulowane jest przez różne czynniki, z których najważniejsze to sole żółciowe, krążenie wątrobowe, unerwienie autonomiczne i czynniki hormonalne.

Jak wspomniano powyżej, wydzielanie żółci przez hepatocyty zależy głównie od kwasów żółciowych, aktywnie wydzielanych przez te komórki do kanalików żółciowych i wytwarzających tam wysoki gradient osmotyczny, który pociąga za sobą ruch wody i elektrolitów. Dodatkowym źródłem żółci jest komponent alkaliczny, wydzielany przez komórki nabłonka wyściełającego przewody żółciowe. Jest to frakcja alkaliczna żółci, niezależna od kwasów żółciowych, stymulowana przez hormony (głównie sekretynę i glukagon). Tak więc czynnikami choleretycznymi (choleretykami), czyli pobudzającymi wydzielanie żółci w zakresie frakcji zależnej od kwasów żółciowych i frakcji alkalicznej, niezależnej od tych kwasów, są odpowiednio kwasy żółciowe i niektóre enterohormony.

Zmiany przepływu krwi mają stosunkowo niewielkie znaczenie w wydzielaniu żółci, pod warunkiem że utrzymane jest odpowiednie zaopatrzenie wątroby w tlen. Wyraźne zmniejszenie przepływu wątrobowego krwi prowadzi do znacznej hipoksji wątroby i spadku wydzielania żółci.

Wydzielanie żółci podlega regulacji ze strony układu autonomicznego, którego część przywspółczulna (nerwy błędne) wpływa pobudzająco, zwiększając objętość żółci i stężenie zawartych w niej składników stałych.

Spośród czynników hormonalnych znaczny wpływ na wydzielanie i skład żółci wywierają: sekretyna, glukagon i VIP oraz gastryna, CCK i histamina. Cechą charakterystyczną stymulacji wydzielania żółci, czyli



Ryc. 6.57 Krążenie jelitowo-wątrobowe kwasów żółciowych oraz działanie sekretyny i CCK na wydzielanie żółci. CCK – cholecystokina.

cholerezy, wywołanej hormonami sekretynopodobnymi, jest wzrost objętości żółci oraz stężenia zawartych w niej jonów HCO_3^- i Cl^- , przy równoczesnym spadku stężenia kwasów żółciowych. Gastryna, CCK i histamina wykazują znacznie słabszy wpływ na wydzielanie żółci niż sekretyna i jej homologi.

W warunkach prawidłowych żółć jest wydzielana przez wątrobę nieustannie. Gdy wątrobowy koniec dróg żółciowych jest uciśnięty od zewnątrz np. przez rozwijający się guz lub zatkany, np. przez tkwiące w nim złoże żółciowe, ciśnienie w drogach żółciowych podnosi się do 1,3–2,6 kPa (10–20 mm Hg). Jeśli przekroczy ono 3,2 kPa (25 mm Hg), ustaje proces wydzielania żółci. W okresie międzytrawiennym wydzielana przez wątrobę żółć gromadzi się w pęcherzyku żółciowym i tylko okresowo (co 90–110 min); gdy przez dwunastnicę przesuwa się faza II i III MMC, niewielka ilość żółci zostaje wstrzyknięta do dwunastnicy. Znaczne opróżnianie pęcherzyka, do 50–80% objętości wyjściowej, następuje 30 min po posiłku. Głównym bodźcem opróżniania pęcherzyka jest aktywność nerwów błędnych i CCK, uwalnianej przez produkty trawienia białka i tłuszczów w jelicie i działającej poprzez receptory CCK1 na zakończeniach nerwów aferentnych i bezpośrednio w miocytach błony mięśniowej pęcherzyka żółciowego. Wraz ze skurczami pęcherzyka pod wpływem pobudzenia wagalnego i przez CCK rozkurcza się także zwieracz bańki wątrobowo-trzustkowej (zwieracz Oddiego), umożliwiając wypływ żółci do dwunastnicy. Jest to główny czynnik niezbędny w procesie trawienia i wchłaniania tłuszczów. Adaptacja pęcherzyka do na-

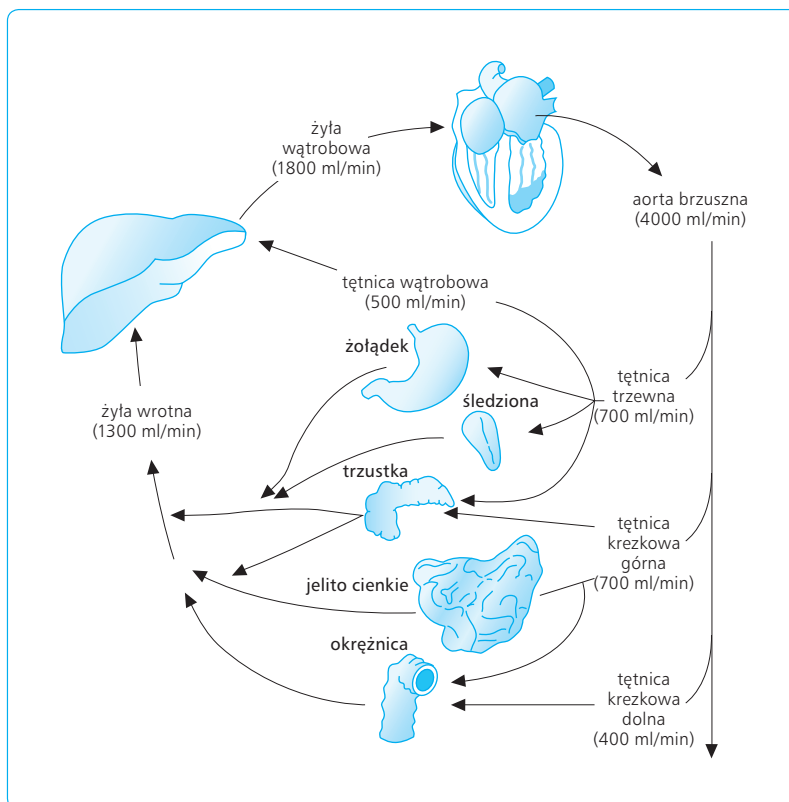
plywającej z wątroby żółci stanowi wynik uwalniania z zakończeń nerwowych głównie NO i VIP, które powodują rozkurcz pęcherzyka.

6.13.6

CZYNNOŚCI WĄTROBOWEGO UKŁADU KRAŻENIA

Wątroba jest zaopatrywana w krew z dwóch źródeł: z żyły wrotnej i z tętnicy wątrobowej. Przez żyłę wrotną dopływa do wątroby ok. 70% krwi, a przez tętnicę wątrobową – pozostałe 30%. Biorąc pod uwagę to, że krew w żyłę wątrobowej jest wysyciona tlenem w 85%, a w tętnicy wątrobowej w 95%, przyjmuje się, że żyła wrotna pokrywa ok. 60%, a tętnica wątrobową ok. 40% zapotrzebowania wątroby na tlen. Całkowita objętość krwi przepływającej przez wątrobę wynosi u człowieka w spoczynku średnio ok. 1800 ml/min, co stanowi ok. 35% pojemności minutowej serca. Zapewnia to stosunkowo dużą perfuzję wątrobową (ryc. 6.58).

Ciśnienie krwi w łożysku krążenia wrotnego wykazuje stosunkowo niskie wartości: wynosi ono w żyłę wrotną 0,8–1,6 kPa (6–12 mm Hg), w zatokach wątrobowych 0,4–0,5 kPa (3–4 mm Hg), a w żyłę wątrobowej 0,13–0,26 kPa (1–2 mm Hg). Ciśnienia te są więc znacznie niższe niż ciśnienie onkotyczne osocza.



Ryc. 6.58 Dystrybucja i przepływ krwi przez narządy trawienne i wątrobę.

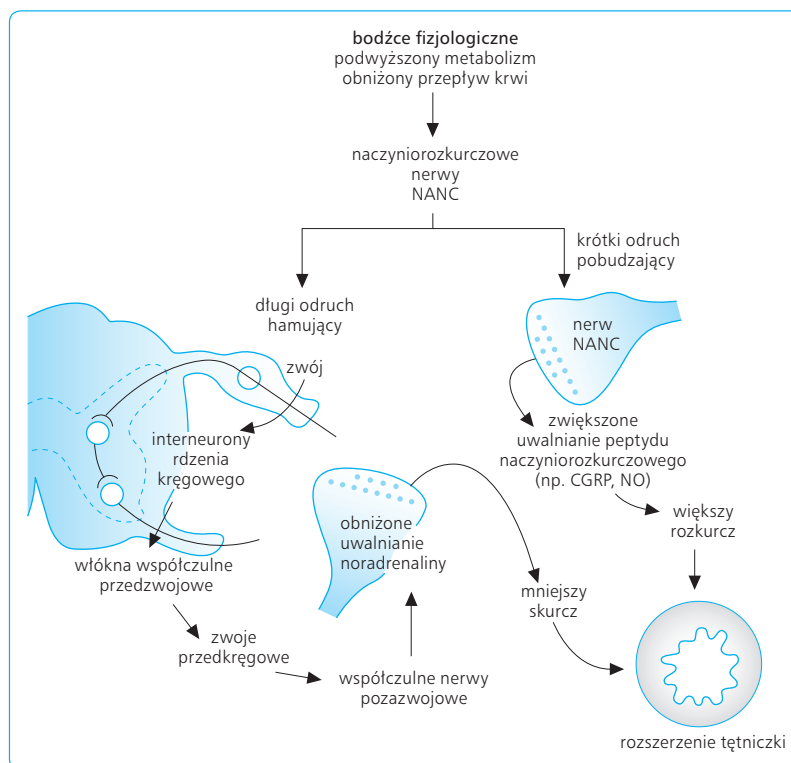
Mogłoby to utrudniać ultrafiltrację na poziomie zatok wątrobowych, jednak zatoki te wykazują liczne i duże okienkowane otwory, o średnicy 50 nm, warunkujące ich dużą przepuszczalność dla wszystkich składników osocza, z wyjątkiem białek osocza. Dzięki takiej ultrastrukturze zatok w zrazikach wątrobowych osocze krwi ma niemal bezpośredni kontakt z powierzchnią hepatocytów, co stwarza doskonałe warunki wymiany metabolitów pomiędzy krwią a wątrobą.

Zagadnienia kliniczne

Krążenie wrotne jest ważnym niskociśnieniowym rezerwarem krwi. Może się w nim pomieścić dodatkowe 200–400 ml krwi przy wzroście ciśnienia w żyłę wątrobową zaledwie o 0,5–1,0 kPa (4–8 mm Hg). Z kolei w stanach naglących, np. przy wstrząsie krążeniowym, w wyniku odruchowego pobudzenia układu współczulnego i działania noradrenaliny na naczynia, może nastąpić przepompowanie ok. 1 l krwi z krążenia wrotnego do systemowego w celu uzupełnienia niedoboru krwi w krążeniu systemowym. Utrudnienie przepływu krwi przez żyłę wątrobową, naczynia samej wątroby lub żyłę wrotną prowadzi do wzrostu ciśnienia w krążeniu wrotnym (nadciśnienie wrotne) do 1,0–1,5 kPa (20–30 mm Hg), co z kolei powoduje wyrównawcze powiększenie śledziony i rozwój krążenia obocznego (żylaki przełyku, żyły przypępkowe i żylaki odbytnicy). Równocześnie następuje upośledzenie czynności wątroby i zmniejszenie syntezy białka, a w konsekwencji powstają obrzęki i wodobrzusze.

Objętość krwi i jej przepływ przez łożysko naczyniowe wątroby podlegają dużym wahaniom w różnych stanach fizjologicznych, zależnie od oporów w tętniczkach krezkowych i naczyniach wewnątrzwątrobowych. Wzrost oporu w tętniczkach krezkowych, występujący np. w czasie wysiłku fizycznego w wyniku pobudzenia odruchowego współczulnych włókien naczyniowych, zmniejsza dopływ krwi do układu wrotnego, a zmniejszenie oporów w tych tętniczkach, np. na skutek uwalniania hormonów żołądkowo-jelitowych i neurohormonów np. podczas trawienia (hormony: gastryna, CCK i sekretyna; neurohormony: VIP, GRP, CGRP i NO), zwiększa dopływ krwi do łożyska wrotnego. Naczynia wewnątrzwątrobowe są zaopatrzone w zwieracze naczyniowe, które regulują objętość krwi przepływającej przez wątrobę.

Wewnątrzwątrobowe rozgałęzienia żyły wrotnej wyposażone są w mięśniówkę gładką i podlegają wpływowi noradrenergicznych (współczulnych) nerwów naczynioskurczowych. Brak tu natomiast cholinergicznym (przywspółczulnych) nerwów naczyniorozkurczowych. Te ostatnie są zastąpione przez nerwy nieadrenergiczne niecholinergiczne (NANC, nonadrenergic noncholinergic), uwalniające na swoich zakończeniach neuroprzekazniki rozkurczowe, takie jak VIP, CGRP, NO, PACAP, adenozylna i in. (ryc. 6.59). W spoczynku przepływ krwi przez krążenie wrotne jest powolny. Gdy wzrasta systemowe ciśnienie żyłne, odruchowemu rozszerzeniu podlegają rozgałęzienia żyły wrotnej, co prowadzi do wzrostu przepływu krwi przez wątrobę. Natomiast przy pobudzeniu układu współczulnego, np. w wyniku obniżenia ciśnienia systemowego, dochodzi do skurczu rozgałęzień wrotnych w wątrobie i spadku przepływu krwi przez ten narząd. Skurcz tętniczek wątrobowych zmniejsza przepływ krwi tętniczej przez wątrobę, a skurcz tętnic krezkowych wywołuje redukcję krążenia



Ryc. 6.59 Nieadrenergiczne niecholinergiczne nerwy naczyniorozkurczowe typu NANC (nonadrenergic noncholinergic) działają poprzez dwa typy odruchów. CGRP (calcitonin gene-related peptide) – peptyd pochodzący od genu kalcytoninowego, NO – tlenek azotu.

wrotnego. Przepływ krwi w tętnicach wątrobowych i przepływ krwi w żyłę wrotną to wielkości odwrotnie proporcjonalne. Zależność ta jest utrzymywana po części przez adenozyne, stale wytwarzaną przez komórki śródbłonka naczyniowego. Gdy zmniejsza się przepływ w krążeniu wrotnym, adenozyne jest powoli wyplukiwana, a jej lokalne wytwarzanie prowadzi do rozszerzenia końcowych tętniczek. Hipoksja wzmacnia też uwalnianie NO z arginy z powodu pobudzenia konstytutywnej syntazy NO w śródbłonku naczyniowym. Przy zwiększonym krążeniu wrotnym i wzmożonym wyplukiwaniu adenozyne dochodzi do skurczu tętniczek końcowych.

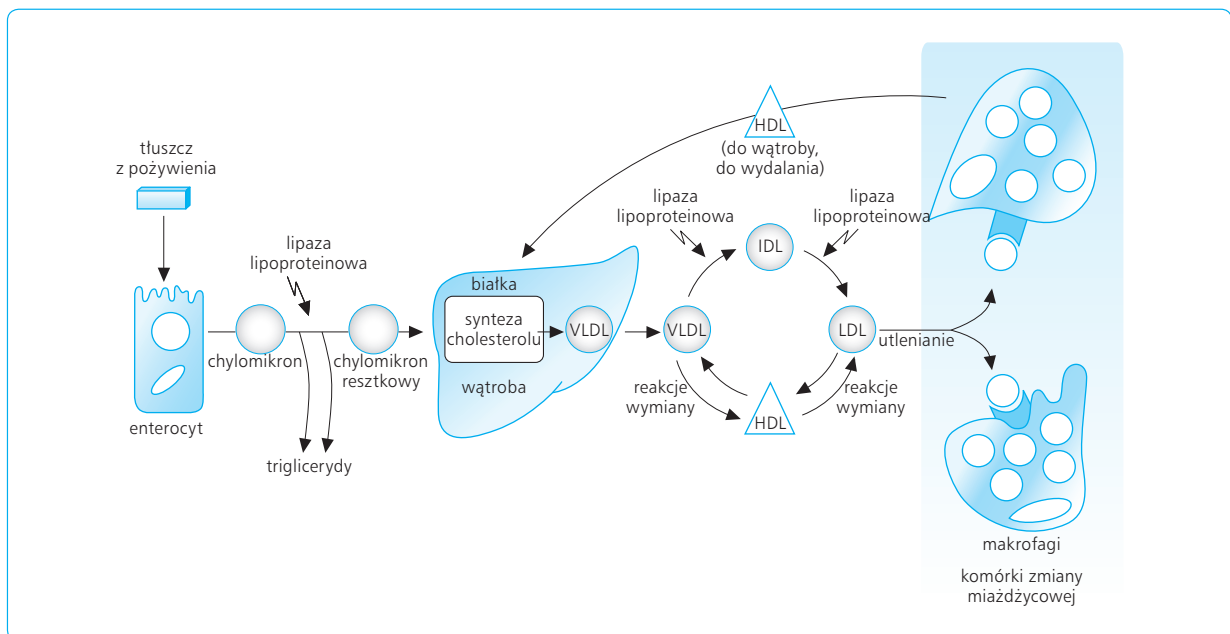
Krążenie wątrobowe podlega także wpływowi wielu różnych czynników humoralnych. Adrenalina uwalniana z rdzenia nadnerczy w małych dawkach rozszerza naczynia wątrobowe, a w dużych powoduje ich gwałtowny skurcz. Skurcz naczyń trzewiowych w wyniku oddziaływania amin katecholowych zachodzi za pośrednictwem α_2 -receptorów; biorą w nim też udział jony Ca^{2+} uwalniane w cytozolu mio-cytów naczyniowych. Noradrenalina uwalniana na zakończeniach nerwów współczulnych w wątrobie zawsze obkurcza łożysko naczyniowe wątroby. Histamina rozszerza całe łożysko trzewiowe, obniża ciśnienie i zwiększa przepływ krwi przez wątrobę. Insulina wzmacnia przepływ wątrobowy, prawdopodobnie przez uwalnianie adrenaliny. Hormony układu trawiennego, takie jak gastryna, CCK, VIP oraz, w mniejszym stopniu, glukagon i sekretyna, powodują rozszerzenie naczyń krążenia trzewnego i wątrobowego, wzmagają też zużycie tlenu przez wątrobę i narządy trzewne. Duże znaczenie dla przepływu krwi w naczyniach kręgowych mają także czynniki jak autoregulacja, czyli zdolność do rozszerzania naczyń, gdy wzrasta metabolizm, oraz ich kurczenia, gdy spada przepływ krwi przez to krążenie.

6.13.7

CZYNNOŚCI METABOLICZNE WĄTROBY

Wątroba odgrywa istotną rolę w przemianie materii, zwłaszcza węglowodanów, białek i tłuszczów. Spełnia ona m.in. następujące funkcje w metabolizmie węglowodanów: (1) magazynowanie glikogenu (glikogeneza) lub rozkład glikogenu (glikogenoliza); (2) przekształcanie galaktozy i fruktozy w glukozę; (3) glukoneogeneza; (4) tworzenie wielu ważnych związków z pośrednich produktów metabolizmu cukrów; (5) buforowanie stężenia glukozy we krwi, czyli zapobieganie znaczącym jego odchyleniom w okresie trawiennym (zapobieganie wzrostowi) i międzytrawiennym (zapobieganie spadkowi); (6) mocznikogeneza – wątroba jest jedynym narządem wychwytyjącym amoniak z przepływającej krwi, który w cyklu mocznikowym zostaje przekształcony w mocznik.

Wątrobowy wychwyt glukozy jest niezależny od działania bodźców nerwowych i hormonalnych; zachodzi zawsze, gdy stężenie glukozy w płynie zewnątrzkomórkowym przewyższa stężenie w hepatocytach. W czasie wchłaniania węglowodanów z jelit, gdy wzrasta stężenie glukozy we krwi, wątroba magazynuje jej nadmiar w postaci glikogenu, który w okresie międzytrawiennym służy jako źródło glukozy, zapobiegając hipoglikemii. Ponadto glukoza może być wytwarzana w wątrobie drogą glukoneogenezy, która wzmacnia się w miarę spadku stężenia glukozy poniżej prawidłowego.



Ryc. 6.60 Rola wątroby w przemianach tłuszczów. Odkładanie tłuszczów w zmienionej miażdżycowo ścianie naczyniowej. VLDL (very low density lipoproteins) – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości, HDL (high density lipoproteins) – lipoproteiny o wysokiej gęstości, LDL (low density lipoproteins) – lipoproteiny o niskiej gęstości.

Udział wątroby w metabolizmie tłuszczów wiąże się z takimi procesami, jak: (1) beta-oksydacja kwasów tłuszczowych i tworzenie ciał ketonowych; (2) synteza lipoprotein, szczególnie LDL i HDL; (3) synteza cholesterolu i fosfolipidów; (4) przemiana cukrów i białek w tłuszcze (ryc. 6.60). Wątrobie przypisuje się szczególne znaczenie w procesach hydrolizy tłuszczów obojętnych do kwasów tłuszczowych, ich beta-oksydacji i tworzenia acetylo-CoA. Ten ostatni związek podlega w wątrobie kondensacji do kwasu acetooctowego, a w tkankach pozawątrobowych przekształca się z powrotem w acetylo-CoA i może być ponownie zużyty w cyklu Krebsa jako bogate źródło energii w postaci ATP. W wątrobie następuje też wbudowanie kwasów tłuszczowych do fosfolipidów i łączenie z cholesterolem bądź też ich utlenianie do CO₂. Wątroba uczestniczy w syntezie cholesterolu i w przemianie znaczącej jego części (ok. 80%) w kwasy żółciowe. Reszta cholesterolu opuszcza wątrobę i, podobnie jak fosfolipidy (lecytyna), zostaje włączona do powstających tu lipoproteidów, które służą komórkom ustroju do budowy struktur błonowych.

Najważniejszą funkcją metaboliczną wątroby, której nie może zastąpić żaden inny narząd, jest przemiana białek. Polega ona na: (1) dezaminacji oksydatywnej aminokwasów z tworzeniem ketokwasów i amoniaku; (2) transaminacji, która umożliwia wejście aminokwasów do cyklu Krebsa; (3) tworzeniu mocznika z amoniaku, wychwytywanego przez hepatocyty z krwi; (4) syntezie ok. 85% białek osocza (zwłaszcza albumin, alfa- i beta-globulin oraz fibrynogenu, a więc wszystkich białek z wyjątkiem immunoglobulin); (5) wzajemnych zamianach aminokwasów; (6) syntezie niektórych aminokwasów i substancji od nich pochodzących (glutamina, tauryna). Wątroba stanowi główne miejsce przemian aminokwasów, jest też jedynym narządem syntezy mocznika i wytwarzania oraz wydalania bilirubiny. Ponieważ wątroba wychwytyuje toksyczny amoniak z krwi i przekształca go w obojętny mocznik, w stanach zaawansowanego jej uszkodzenia obserwuje się wzrost stężenia amoniaku we krwi, a w konsekwencji upośledzenie funkcji mózgu (encefalopatia).

tych czynników, z wyjątkiem fibrynogenu, niezbędne jest prawidłowe zaopatrzenie w witaminę K.

Wątroba spichrza znaczne ilości żelaza w postaci ferrytyny, czyli związku żelaza z białkiem (apoferrytyną). Ferrytyna oddaje żelazo do płynów krążących, gdy jego stężenie ulega w nich obniżeniu, i na odwrót – gromadzi je, gdy jego stężenie przekracza wartość prawidłową. W ten sposób układ apoferrytyna-ferrytyna w obrębie wątroby działa jako bufor żelaza osoczewego.

Wątroba jest głównym narządem odtruwającym ustrój z toksyn pochodzenia endogennego i egzogenne. Czynność ta polega na rozkładzie enzymatycznym toksyn, na ich koniugacji z kwasem glukuronowym, kwasem glutaminowym, kwasem siarkowym, glikokolem czy cysteiną albo też na wydalaniu wraz z żółcią uprzednio zubożonych substancji toksycznych z organizmu. Detoksykacja wątrobowa może zachodzić na drodze inaktywacji metabolicznej poprzez reakcje utleniania, redukcji, hydroksylacji (leki) lub też proteolizy i dezaminacji (hormony białkowe).

Wątroba inaktywuje wiele hormonów, np. steroidowe (kortykosteroidy, estrogeny), a niektóre rozkłada do nieaktywnych związków, np. hormony peptydowe (insulina i glukagon).

Wątroba odgrywa też rolę w termoregulacji, jako narząd o najwyższej temperaturze. Krew odpływająca z wątroby ma temperaturę o 1,5°C wyższą niż krew żyły wrotnej.

Zagadnienia kliniczne

Wątroba jest narządem nieodzownym do życia, ze względu na liczne funkcje metaboliczne w organizmie. Jej rozległe uszkodzenie, do marskości włącznie, gdy cały narząd przekształca się w „kłąb” tkanki łącznej, wymaga interwencji chirurgicznej w postaci usunięcia chorej wątroby i zastąpienia jej narządem przeszczepionym, który przejmie jej funkcje. Zabieg taki stosuje się obecnie także w pojedynczym pierwotnym raku wątroby; jeśli nowotwór nie dał jeszcze przerzutów, przeszczep daje duże szanse na przeżycie pacjenta.

6.13.8

INNE CZYNNOCI WĄTROBY

Wątroba magazynuje witaminy, zwłaszcza A, D i B₁₂. Zapasy wątrobowe witaminy A wystarczają na pokrycie zapotrzebowania organizmu przez okres 1–2 lat, zapasy witaminy D – przez okres 3–12 mies., a witaminy B₁₂ – przez okres 3–6 lat.

Wątroba wytwarza czynniki krzepnięcia krwi, do których należą: fibrynogen, protrombina, a także czynniki VII, IX i X. Do syntezy wątrobowej wszystkich

6.13.9

PRÓBY CZYNNOCIOWE WĄTROBY

Próby czynnościowe wątroby mają zwykle charakter jakościowy i mogą się opierać na: (1) badaniu metabolizmu barwników żółciowych; (2) oznaczaniu enzymów, np. transaminazy, dehydrogenazy, cholinestazy; (3) określaniu zawartości białka i przeprowadzaniu prób kłaczkujących surowicy krwi; (4) badaniu wydzielania wątrobowego; (5) badaniu krążenia wrotnego; (6) próbach bioptycznych; (7) próbach radiologicznych

i ultrasonograficznych uwidaczniających drogi żółciowe i krążenie wrotne; (8) oglądaniu wątroby w czasie laparoskopii endoskopowej.

Badanie przemiany barwników żółciowych polega na oznaczaniu stężenia bilirubiny w surowicy krwi z uwzględnieniem odczynu Van der Bergha, a także na oznaczaniu bilirubiny i urobilinogenu w moczu. Z prób enzymatycznych zwykle wykonuje się badania transaminazy glutaminowo-szczawiooctowej (SGOT, *serum glutamic oxaloacetic transaminase*) i transaminazy glutaminowo-pirogronowej (SGPT, *serum glutamic pyruvic transaminase*). Wzrost aktywności tych transaminaz powyżej 20 j./l przemawia za procesami zapalnymi i martwiczymi w mięszu wątroby.

Badania elektroforetyczne białek surowicy wykazują w stanach zapalnych oraz w marskości wątroby spadek zawartości białek wytwarzanych w wątrobie, a więc albumin oraz alfa₁-, alfa₂- i beta-globulin, a jednocześnie wzrost zawartości gamma-globulin, jako wynik zwiększonej aktywności aparatu immunologicznego ustroju. W tych warunkach dodatni wynik uzyskuje się także w próbach kłaczujących, takich jak tymolowa lub kefalinowa.

Badanie czynności wydzielniczej wątroby opiera się na określaniu jej zdolności do pobierania z krwi, metabolizowania lub wydzielania do żółci pewnych substancji oraz na określaniu oczyszczania wątrobowego tych substancji. W próbach tych bada się albo metabolizm niektórych związków, np. laktozy, lewulozy i amoniaku, albo wydzielanie czy wydalanie, stosując takie substancje, jak bromosulfoftaleina (BSF), róż bengalski i bilirubina. Spośród tych prób najszerzej przyjęło się badanie czynności wydzielniczej wątroby z użyciem BSP. Stan histologiczny wątroby można ocenić na podstawie mikroskopowego skrawka wątroby pobranego podczas biopsji.

Cholecystografia doustna, cholangiografia dożylna oraz ultrasonografia pozwalają na uwidocznienie przewodów żółciowych i pęcherzyka żółciowego oraz na

określenie kurczliwości pęcherzyka i jego frakcji wyrzutowej pod wpływem odpowiedniego posiłku tłuszczowego albo podawania CCK.

6.13.10

PĘCZERZYK ŻÓŁCIOWY I DROGI ŻÓŁCIOWE

Żółć wytwarzana stale przez wątrobę gromadzi się w okresie międzytrawiennym w pęcherzyku, który może zagęszczać ją 5–20 razy, głównie poprzez wchłanianie wody i elektrolitów. Zwiększa się tu również lepkość żółci na skutek wydzielania śluzu przez błonę śluzową pęcherzyka.

Do opróżniania pęcherzyka z żółci niezbędne są: (1) rozkurcz zwieracza bańki wątrobowo-trzustkowej, umożliwiający przepływ żółci do dwunastnicy; (2) skurcz pęcherzyka żółciowego, dostarczający siły potrzebnej do przesunięcia żółci z pęcherzyka przez przewód wątrobowy wspólny do jelita.

Bodźcem fizjologicznym powodującym opróżnienie pęcherzyka jest obecność w jelitach pokarmu, zwłaszcza duża zawartość tłuszczów. Wydalanie żółci po posiłku jest wynikiem: (1) działania CCK, silnie obkurczającego pęcherzyk żółciowy i rozluźniającego zwieracz bańki wątrobowo-trzustkowej za pośrednictwem receptorów CCK1 w samej jego mięśniówce, jak i na zakończeniach nerwów czuciowych (i uruchomienie odruchów wagowagalnych); (2) pobudzenia nerwu błędnego obkurczającego pęcherzyk i ułatwiającego jego opróżnienie z żółci; (3) okresowych skurczów perystaltycznych (MMC) dwunastnicy, połączonych z uwalnianiem do krwi motyliny i greliny, które powodują chwilowy rozkurcz zwieracza bańki wątrobowo-trzustkowej, a przez to ułatwiają przepływ żółci na czczo z przewodów żółciowych do dwunastnicy.

7

FIZJOLOGIA NEREK

Ewa Szczepańska-Sadowska

7.1

FUNKCJE NEREK

Nerki odgrywają zasadniczą rolę w wydalaniu wody i elektrolitów, zbędnych produktów przemiany materii i związków toksycznych. Nie tylko pełnią funkcję narządów efektorowych w regulacji objętości i osmolalności płynów ustrojowych, gospodarki kwasowo-zasadowej i gospodarki wapniowo-fosforanowej, ale także wytwarzają związki hormonalne i humoralne wywierające działanie miejscowe i ogólnoustrojowe. Dzięki aferentnemu i eferentnemu unerwieniu oraz wydzielaniu związków układu renina-angiotensyna odgrywają zasadniczą rolę w regulacji ciśnienia tętniczego. Choroby nerek i nieprawidłowa regulacja ich funkcji wiążą się z zaburzeniami wydalania elektrolitów i płynów, związków azotowych, z kwasicą metaboliczną, a w krańcowych przypadkach z mocznicą. Zmiany patologiczne w nerkach mogą być przyczyną lub powikłaniem nadciśnienia tętniczego.

7.1.1

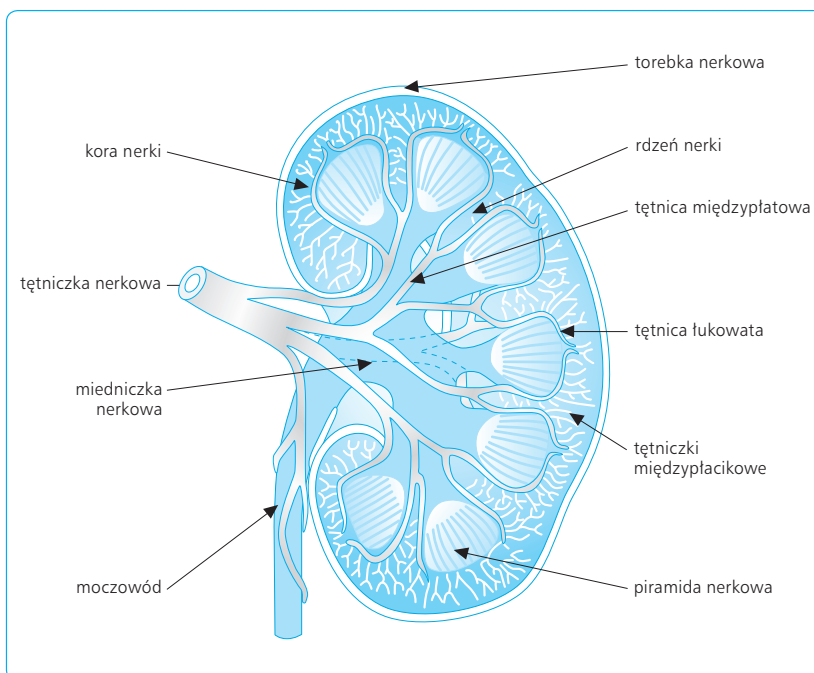
DOPŁYW KRWI DO NEREK

Główne zaopatrzenie nerki w krew pochodzi z tętnicy nerkowej, odchodzącej od brzusznej części aorty. Niewielka część krwi dopływa do krążenia nerkowego przez bezpośrednie połączenie naczyniowe z naczyniami nadnerczy, tworzące nadnerczowo-nerkowe krążenie wrotne. Od tętnicy nerkowej odchodzi pięć głównych gałęzi, z których powstają tętnice międzypłatowe (ryc. 7.1). Te dzielą się na tętnice łukowate, od których odchodzą tętnice międzypłacikowe, a od nich tętniczki doprowadzające (aferentne). Przez te tętniczki krew dopływa do kłębuszków nerkowych. Naczynia kłębuszka dają początek tętnicom odprowadzającym (eferentnym) krew z kłębuszków.

7.1.2

GŁÓWNE CZYNNIKI DECYDUJĄCE O PRAWDŁOWEJ FUNKCJI NEREK

Aby nerka mogła spełniać swoje funkcje, konieczna jest prawidłowa budowa anatomiczna i histologiczna nefronów, naczyń i mięszu nerek oraz prawidłowa regulacja nerwowa i hormonalna przepływu krwi, zaopatrzenia w tlen i substraty. W ciągu doby przez obie nerki przepływa 1700 l krwi, co odpowiada 400 ml/min/100 g masy nerki. Tak wysoki przepływ jest koniecznym



Ryc. 7.1 Główne rozgałęzienia tętnicy nerkowej.

warunkiem prawidłowej funkcji wydalniczo-resorpcyjnej nefronów. Objętość osocza przesączanego przez kłębuszki nerkowe wynosi 125 ml/min (180 l/dobę), a objętość moczu ostatecznego – jedynie 1,04 ml/min (1,5 l/dobę). Warto zwrócić uwagę, że tak duża redukcja objętości płynu, której towarzyszy bardzo precyzyjna regulacja składu wydalanego ostatecznie moczu, odbywa się przy stosunkowo niewielkim zużyciu energii, ponieważ pochłanianie tlenu przez nerki wynosi jedynie 1,5 ml/min/100 g masy nerki. Jest to możliwe dzięki specyficznej budowie nefronów i układu naczyniowego nerek oraz odpowiedniemu rozmieszczeniu i regulacji układów transportujących jony i wodę. Ostateczna objętość i skład moczu wydalanego przez nerki zależy od: 1) tempa filtracji kłębuszkowej, 2) efektywności mechanizmów odpowiedzialnych za resorpcję i wydzielanie w kanalikach nerkowych oraz 3) możliwości odprowadzania płynu wchłoniętego w kanalikach przez towarzyszące im naczynia do krążenia ogólnego.

7.2

MECHANIZM WYTWARZANIA MOCZU

7.2.1

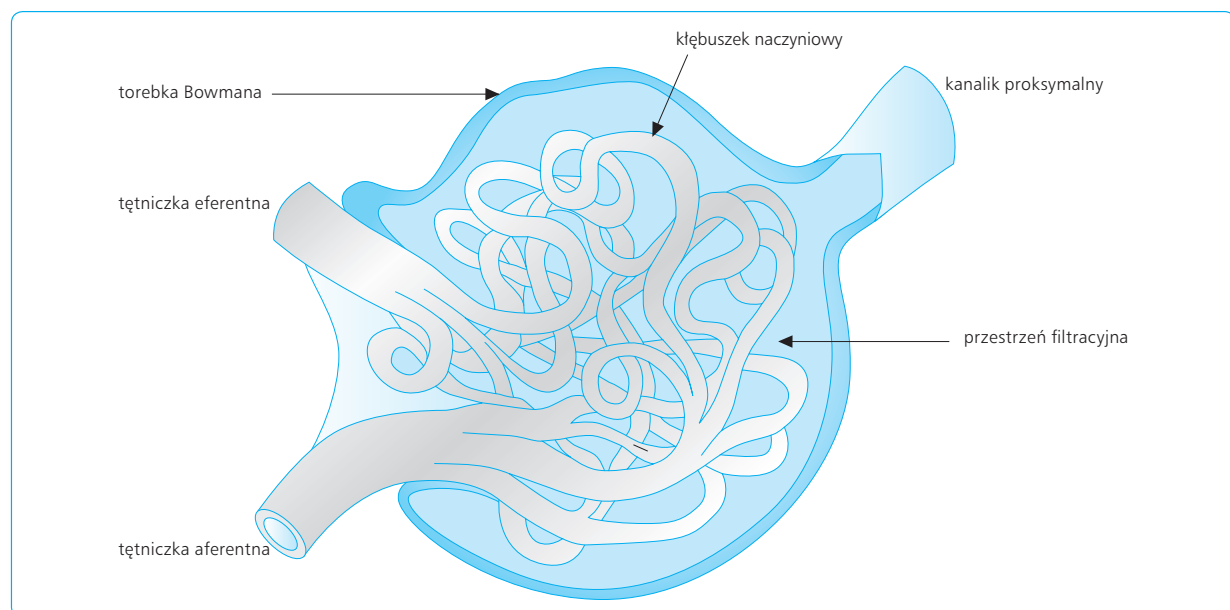
NEFRON JAKO PODSTAWOWA JEDNOSTKA FUNKCJONALNA

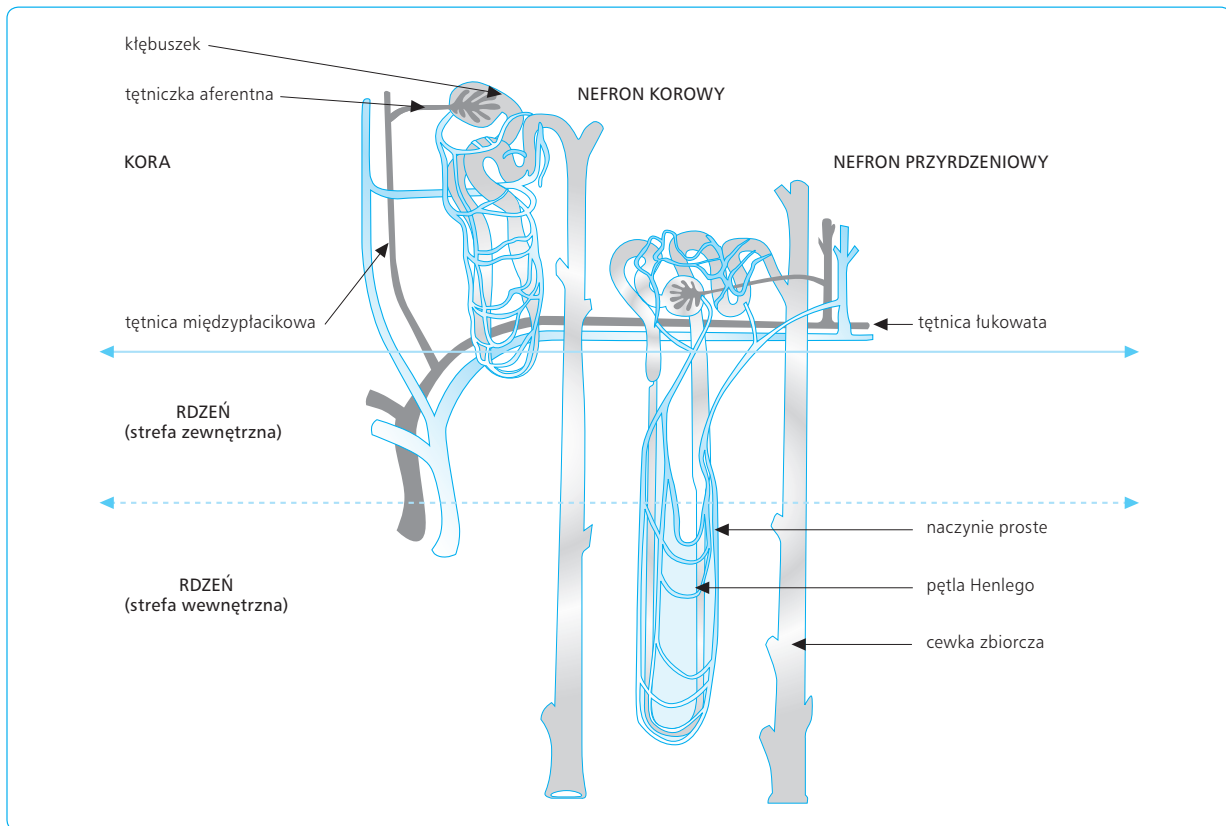
Zasadniczą rolę w wytwarzaniu i wydalaniu moczu odgrywają nefrony. Są one zbudowane z ciała nerkowego (ciałka Malpighiego) (ryc. 7.2), kanalika nerkowego

bliższego (proksymalnego), pętli nefronu (pętli Henlego), kanalika dalszego (dystalnego) i kanalika łączącego, uchodzącego do cewki zbiorczej (ryc. 7.3). Pętla Henlego ma ramię zstępujące i wstępujące, które składa się z części cienkiej i grubej. Zasadniczymi elementami ciała nerkowego są: kłębuszek naczyniowy (kłębuszek nerkowy) i torebka kłębuszka (torebka Bowmana). Między nimi znajduje się przestrzeń filtracyjna, która przechodzi w światło kanalika. Kłębuszek naczyniowy jest zbudowany z 20–40 pętli naczyń włosowatych, między którymi znajdują się komórki mezangialne i macierz. Komórki mezangialne mają właściwości kurczliwe. Wydzielają one również związki biologicznie czynne, regulujące przepływ krwi w kłębuszku i budowę ciała nerkowego. Naczynia włosowate pokryte są listkiem trzewnym torebki, którego głównymi elementami są podocyty. Pod podocytami znajduje się błona podstawna, która otacza komórki śródbłonka, oddzielone od siebie fenestracjami. Główne składniki błony podstawnej to kolagen typu IV, laminina, fibronektyna i siarczan heparanu. Podocyty przylegają do błony podstawnej dzięki wypustkom. Między wypustkami znajdują się przestrzenie filtracyjne, przez które mogą przechodzić cząsteczki o masie nieprzekraczającej 5 kDa.

Ciała nerkowe znajdują się w korze nerek. W zależności od ich położenia i od długości pętli nefronu wyróżnia się nefrony korowe (80–85%) i przyrdzeniowe (15–20%). Nefrony korowe mają kłębuszki w zewnętrznej warstwie kory (zob. ryc. 7.3), a nefrony przyrdzeniowe – w warstwie wewnętrznej. Pętla Hen-

Ryc. 7.2 Ciało nerkowe. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Patofizjologia nadciśnienia nerkowego. [W:] Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe. Patogeneza, diagnostyka, leczenie. Januszewicz A., Szmidt J. (red.). PWN, Warszawa 1999.





Ryc. 7.3 Układ kanalików nerkowych w korze i rdzeniu nerek. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Patofizjologia nadciśnienia nerkowego. [W:] Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe. Patogeneza, diagnostyka, leczenie. Januszewicz A., Szmidt J. (red.). PWN, Warszawa 1999.

lego nefronów korowych są krótkie i zstępują jedynie do strefy zewnętrznej rdzenia nerki. Część cienka pętli nefronów przyrdzeniowych jest znacznie dłuższa i dochodzi aż do brodawki nerkowej. Budowa i właściwości funkcjonalne komórek nabłonkowych poszczególnych elementów kanalikowej części nefronów są zróżnicowane.

W kłębuszkach nerkowych dochodzi do odsączenia do kanalików nerkowych pewnej części (20%) pozbawionego białek osocza, stanowiącego tzw. mocz pierwotny. Stosunek ilości osocza przesączonego w kłębuszkach do całkowitej ilości osocza przepływającego przez nerkę stanowi frakcję filtracyjną, która wynosi przeciętnie 20%. Mocz ostateczny powstaje podczas przepływu przesącza kłębuszkowego przez nefron. Wytwarzanie moczu ostatecznego jest procesem złożonym, zależnym od sprawnego transportu jonów i związków organicznych przez komórki nabłonka kanalików i od precyzyjnej regulacji przepływu krwi przez nerkę. Regulacja ta zapewnia nie tylko właściwe tempo przesączenia osocza w kłębuszkach i zaopatrzenie komórek kanalików w tlen, ale i zwrotne wchłanianie wody, jonów i innych składników z nefronów do naczyń okołokanalikowych.

Zarówno redukcja przepływu nerkowego, jak i zaburzenia funkcji kanalików mogą być przyczyną nadciśnienia tętniczego, a w krańcowych sytuacjach niewydolności nerek, utraty białka, obrzęków, gromadzenia się toksycznych produktów przemiany materii. Objawy te składają się na obraz kliniczny mocznicy (uremii).

7.2.2

MECHANIZM POWSTAWANIA MOCZU PIERWOTNEGO

CZYNNIKI DECYDUJĄCE O WIELKOŚCI FILTRACJI W KŁĘBUSZKACH NERKOWYCH

Szybkość filtracji w kłębuszkach (GFR, *glomerular filtration rate*) zależy od ciśnienia filtracyjnego (FP, *filtration pressure*) oraz przewodności hydraulicznej

i powierzchni filtracji, wspólnie nazywanych współczynnikiem filtracji (K_f):

$$GFR = FP \times K_f$$

Parametry wyznaczające wysokość ciśnienia filtracyjnego przedstawiono na ryc. 7.4. Ciśnienie filtracyjne jest odpowiednikiem efektywnego ciśnienia filtracyjnego w naczyniach włosowatych innych łożysk naczyniowych i stanowi różnicę między sumą ciśnień wywołujących filtrację i ciśnień przeciwstawiających się jej. W kłębuszkach nerkowych jest to różnica między sumą ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach włosowatych kłębuszków ($P_c = 59$ mm Hg) i ciśnienia onkotycznego płynu w torebce Bowmana ($P_{onkB} = 0$ mm Hg) a sumą ciśnienia onkotycznego osocza ($P_{onkPI} = 32$ mm Hg) i ciśnienia hydrostatycznego w torebce Bowmana ($P_B = 15$ mm Hg). W warunkach prawidłowych płyn torebki Bowmana (P_B) nie zawiera białek i jego ciśnienie onkotyczne jest bliskie 0. W związku z tym:

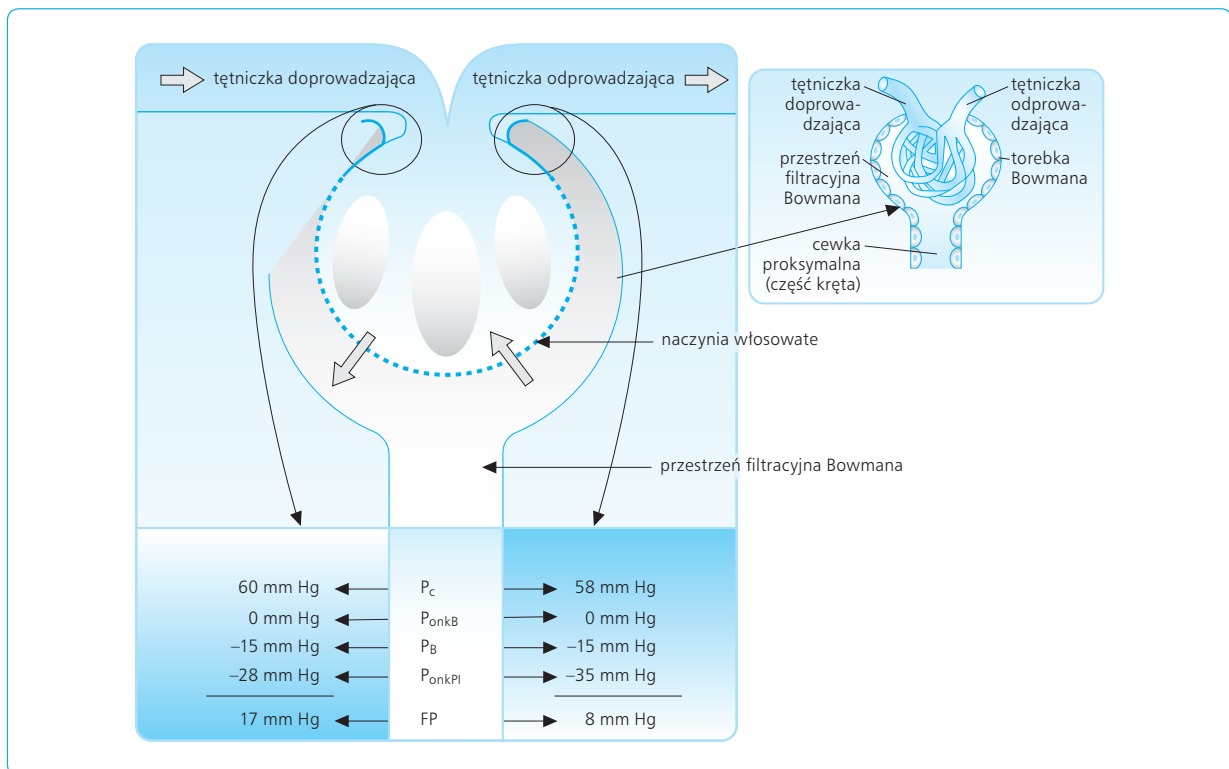
$$FP = P_c - (P_{onkB} + P_B)$$

$$FP = (59 \text{ mm Hg} + 0 \text{ mm Hg}) - (32 \text{ mm Hg} + 15 \text{ mm Hg}) = 8 \text{ mm Hg}$$

W indywidualnych ciałkach nerkowych ciśnienie hydrostatyczne i onkotyczne w początkowym i końcowym odcinku naczyń włosowatych kłębuszka różnią

się. Ciśnienie hydrostatyczne jest najwyższe w początkowym odcinku naczyń kłębuszka, a następnie obniża się nieznacznie w miarę przepływu krwi przez naczynia (zob. ryc. 7.4). Redukcja ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach kłębuszka może wzrosnąć podczas skurczu komórek mezangialnych otaczających naczynia, a skurcz ten może spowodować zwiększenie oporu dla przepływu krwi. Naczynia włosowate kłębuszków są nieprzepuszczalne dla cząsteczek białek. Ujemnie naładowane proteoglikany znajdujące się w błonie podstawnej ściany naczyń włosowatych kłębuszków. Przesączanie białek jest w większym stopniu utrudnione niż przesączanie dodatnio naładowanych cząsteczek tej samej wielkości. Ciśnienie onkotyczne jest najwyższe w końcowym odcinku naczyń. Wynika to z odfiltrowania części osocza pozbawionego białek (zob. ryc. 7.4). W związku z tym efektywne ciśnienie filtracyjne i filtracja są najwyższe w początkowym odcinku naczyń włosowatych kłębuszka.

Wielkość całkowitej filtracji kłębuszkowej jest sumą przesączania we wszystkich czynnych kłębuszkach nerkowych i zależy w zasadniczy sposób od liczby czynnych nefronów. Czynnikiem decydującym o wahanich filtracji kłębuszkowej są wahania ciśnienia hydrostatycznego we wszystkich czynnych kłębuszkach nerkowych, które zależą od chwilowych lub utrwalonych zmian



Ryc. 7.4 Czynniki decydujące o szybkości przesączania płynu w kłębuszkach nerkowych. FP – ciśnienie filtracyjne, P_c – ciśnienie hydrostatyczne krwi w naczyniach włosowatych kłębuszka, P_{onkB} – ciśnienie onkotyczne płynu w przestrzeni filtracyjnej Bowmana, P_B – ciśnienie płynu w przestrzeni filtracyjnej Bowmana, P_{onkPI} – ciśnienie onkotyczne osocza krwi.

oporu pozawłośniczkowego i przedwłośniczkowego. Całkowita filtracja kłębuszkowa jest proporcjonalna do liczby nefronów i przepuszczalności naczyń włosowatych kłębuszków. Wzrost ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach kłębuszka podwyższa filtrację kłębuszkową. Następuje to wówczas, gdy dochodzi do zwężenia tętniczki eferentnej np. pod wpływem związków wazokonstrykcyjnych. Jednak silne (ponad trzykrotne) zwężenie tętniczek odprowadzających redukuje filtrację. Jest to spowodowane zmniejszeniem przepływu krwi przez nerkę i wzrostem ciśnienia onkotycznego w kłębuszkach. Wzrost ciśnienia onkotycznego osocza krwi przepływającej przez kłębuszki oraz wzrost ciśnienia hydrostatycznego płynu w torebce Bowmana wywołują obniżenie GFR.

CZYNNIKI POWODUJĄCE ZABURZENIA FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ

Zwiększona przepuszczalność naczyń kłębuszka

W stanach patologicznych przesączenie białek do torebki Bowmana może znacznie podwyższyć ciśnienie onkotyczne w torebce i obniżyć wartość FP. Zwiększona przepuszczalność ściany naczyń jest spowodowana uszkodzeniem kłębuszków, które występuje w zapaleniu kłębuszków, zespole nercycowym, nefropatii cukrzycowej, amyloidozie, podocytopatiach, nadciśnieniu tętniczym i glomerulopatiach o podłożu immunologicznym.

Wzrost ciśnienia hydrostatycznego w torebce Bowmana

Ciśnienie hydrostatyczne w torebce Bowmana może znacznie wzrosnąć podczas zastojów moczu w drogach moczowych (np. w kamicy nerkowej). W krańcowych sytuacjach powstaje wodonercze i może dochodzić nawet do zrównoważenia ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach włosowatych i całkowitego zahamowania filtracji (stan nerki niefiltrującej).

Obniżenie ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach kłębuszka

Do najczęstszych przyczyn obniżenia ciśnienia hydrostatycznego w kłębuszkach nerkowych należą krwotok, zapaść ortostatyczna, wstrząs endotoksyczny, zwężenie tętnicy nerkowej, zawał, miażdżyca naczyń wewnątrznerkowych.

Utrwalony wzrost oporu naczyniowego nerek

Najczęstszą przyczyną zwiększonego oporu naczyniowego w nerkach jest nadciśnienie tętnicze, które może doprowadzić do wzrostu ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach nerek i hiperperfuzji kłębuszków. Zmiany te mogą wtórnie wywołać zaburzenia funkcji śród-

łonka i wzrost przepuszczalności ściany naczyń kłębuszków, prowadzący do białkomoczu.

Zbyt mała liczba nefronów

Zmniejszenie liczby nefronów może być wrodzone (występuje m.in. u przedwcześnie urodzonych dzieci) lub wywołane czynnikami patologicznymi, które powodują znaczną redukcję czynnej masy nerek. Początkowo całkowita filtracja kłębuszkowa może się utrzymywać na właściwym poziomie dzięki kompensacyjnemu zwiększeniu filtracji w czynnych kłębuszkach. Przy znacznych ubytkach liczby nefronów dochodzi do przeciążenia pozostałych czynnych nefronów. Rozwijają się w nich zmiany patologiczne podobne do występujących w nadciśnieniu tętniczym.

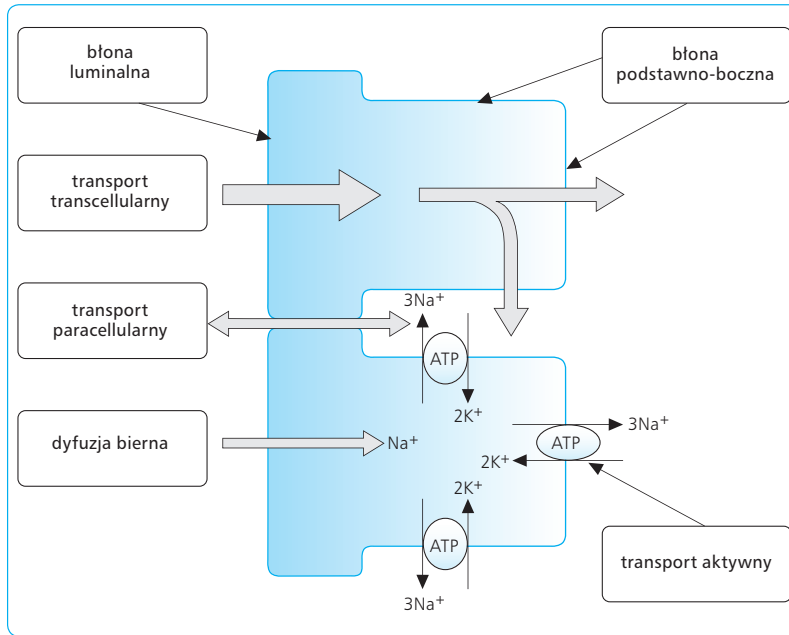
7.2.3

POWSTAWANIE MOCZU OSTATECZNEGO Z MOCZU PIERWOTNEGO

TRANSPORT KANALIKOWY

Mocz pierwotny zostaje przetworzony w mocz ostateczny w kanalikach nerkowych. Zasadniczą rolę w zmniejszaniu objętości moczu i zmianach jego składu odgrywa transport kanalikowy. Podczas przesuwania się moczu przez nefron dochodzi do redukcji objętości moczu aż o 98% i do znacznej modyfikacji jego składu. Jest to możliwe dzięki ciągłej wymianie składników między płynem kanalikowym, komórkami kanalików, przestrzenią śródmiąższową i towarzyszącymi im naczyniami włosowatymi. W procesach tych zasadniczą rolę odgrywają procesy transportu czynnego i biernego (zob. rozdz. *Gospodarka wodno-elektrolitowa*).

Do najważniejszych czynników odpowiedzialnych za transport aktywny w kanalikach nerkowych należą: ATP-aza aktywowana przez Na^+ i K^+ , ATP-aza aktywowana przez H^+ i ATP-aza aktywowana przez Ca^{2+} . Transport aktywny jest procesem energochłonnym pochłaniającym znaczną ilość tlenu zużywanego przez nerkę. Zmniejszenie pochłaniania tlenu przez nerki sygnalizuje zaburzenia transportu kanalikowego. Podstawą transportu biernego, który polega na dyfuzji zgodnie z gradientem elektrochemicznym, jest obecność w komórkach ściany kanalików specyficznych kanałów jonowych oraz współtransporterów lub przeciwtransporterów, ułatwiających przejście przez błonę komórkową innych jonów lub związków organicznych. W kanalikach proksymalnych występuje również zjawisko endocytozy, umożliwiające transport białek i innych makrocząstek. Energia dla procesu endocytozy również pochodzi z rozpadu adenozyntrifosforanu (ATP). Poszczególne odcinki kanalików nerkowych wykazują



Ryc. 7.5 Czynniki wyznaczające kierunek przepływu płynu przez ścianę kanalików nerkowych.

zróznicowaną aktywność różnych form transportu aktywnego i biernego. Kierunek transportu między światłem kanalików, otaczającą je przestrzenią śródmiąższową i naczyniami krwionośnymi jest wyznaczany przez rozmieszczenie aktywnych i biernych transporterów w błonie luminalnej (skierowanej do światła kanalika) i w błonie podstawno-bocznej (otoczonej przez przestrzeń śródmiąższową nerki) (ryc. 7.5).

Między komórkami otaczającymi kanaliki nerkowe występują połączenia ściśle (*tight junctions*), które jednocześnie oddzielają błonę luminalną od podstawno-bocznej (ryc. 7.6B). Jony i związki chemiczne mogą być transportowane przezkomórkowo (transcellularnie) lub międzykomórkowo (paracellularnie). Transport przezkomórkowy polega na wchodzeniu jonu lub związku do komórki przez błonę podstawno-boczną lub luminalną i wychodzeniu w przeciwnym kierunku. Jest to mechanizm transportu wielu jonów i związków organicznych. W kanalikach proksymalnych drogą międzykomórkową jest transportowana znaczna część wody i rozpuszczonych w niej jonów na zasadzie „wciągania rozpuszczalnika” (*solvent drag*).

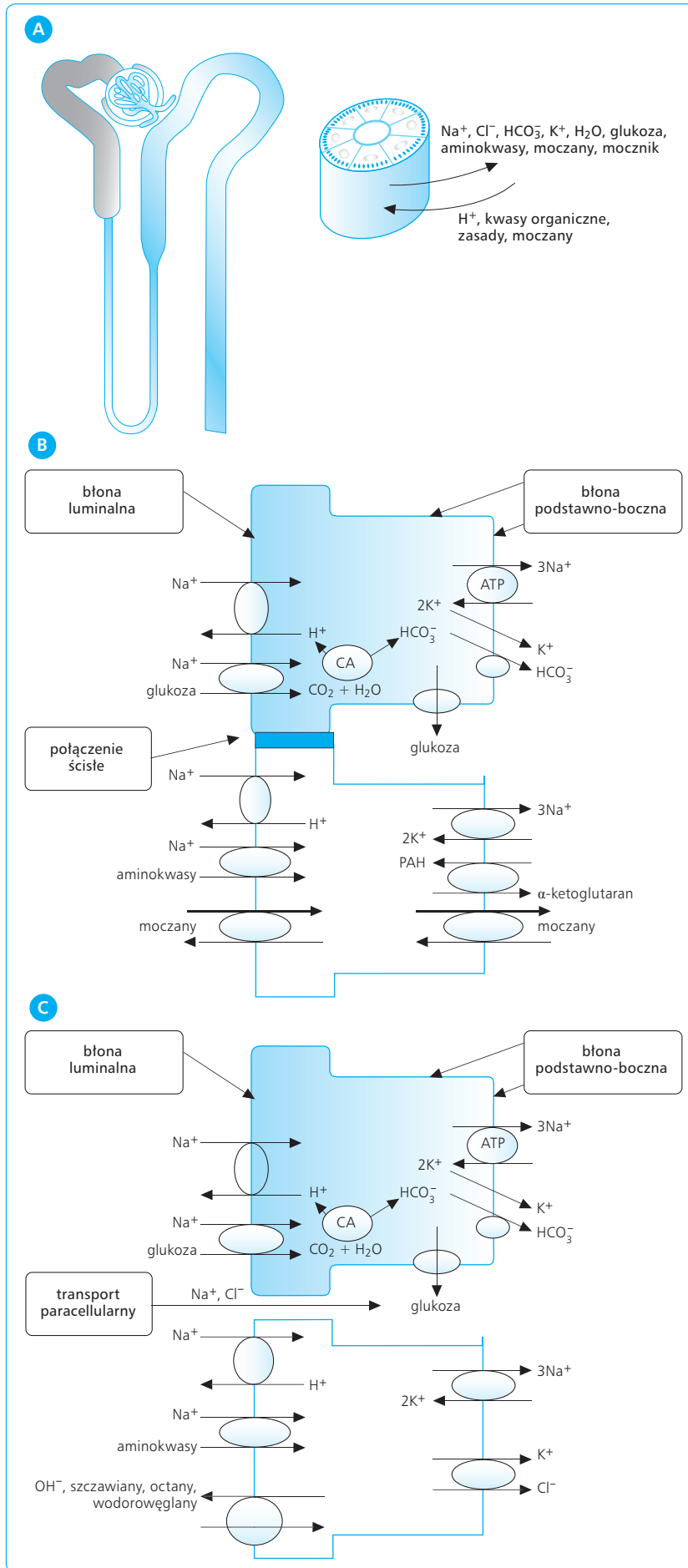
KANALIK PROKSYMALNY

Głównym miejscem wchłaniania sodu, wody i innych składników moczu jest proksymalna część nefronu. Następuje tu resorpcja 67% wody, sodu i potasu oraz całkowita resorpcja aminokwasów i glukozy (ryc. 7.6A). W początkowej części kanalika proksymalnego sód jest wchłaniany głównie poprzez transport przezkomórkowy. Zasadnicze znaczenie w tym procesie ma znajdująca się w błonie podstawno-bocznej ATP-aza aktywowana przez Na^+ i K^+ , która usuwając każde 3 jony

Na^+ z komórki do płynu śródmiąższowego wprowadza na ich miejsce 2 jony K^+ (ryc. 7.6B, C). Powoduje to obniżenie stężenia sodu w komórkach kanalika proksymalnego i zwiększenie gradientu dla tego jonu między nimi a płynem kanalikowym. Stężenie sodu w moczu pierwotnym jest równe jego stężeniu w osoczu i wynosi 144 mmol/l, natomiast w cytoplazmie wynosi ono jedynie 12–14 mmol/l. Stwarza to duży gradient elektrochemiczny, stanowiący siłę napędową dla biernej dyfuzji jonów Na^+ przez błonę luminalną. Od aktywnego transportu sodu zależy wtórny transport bierny innych jonów, wody i wielu innych związków.

W początkowym odcinku kanalika proksymalnego jon Na^+ dyfunduje przez błonę luminalną przy współudziale współ- lub przeciwtransporterów. Wraz z sodem wnikają tu do komórek wodorowęglany, glukoza, aminokwasy i mleczały. We wchłanianiu sodu, któremu towarzyszy usuwanie z komórki jonów H^+ , bierze udział przeciwtransport Na^+/H^+ (zob. ryc. 7.6B). Jony Na^+ , które wniknęły do komórki, aktywują ATP-azę, która usuwa je do płynu śródmiąższowego, natomiast glukoza, aminokwasy i mleczały są transportowane przez błonę luminalną z wykorzystaniem odpowiednich nośników. Razem z jonami i osmotycznie czynnymi cząsteczkami organicznymi wnika do komórek związana z nimi osmotycznie woda. Woda jest resorbowana za pośrednictwem kanałów wodnych nazywanych akwaporynami (AQP) w kanaliku proksymalnym, głównie AQP1.

W dalszym odcinku kanalika proksymalnego jony Na^+ są wchłaniane razem z jonami Cl^- . Te ostatnie są w początkowym odcinku wchłaniane tylko w niewielkim stopniu, przez co ich stężenie w dalszej części kanalika proksymalnego jest podwyższone. Jony Na^+ i Cl^- są tu częściowo wchłaniane przez transport międzykomórkowy, a częściowo przez transport przezko-



Ryc. 7.6 A. Transport najważniejszych składników przez ścianę proksymalnej części kanaliczka nerkowego. B. Procesy zachodzące w początkowej części kanaliczka proksymalnego. C. Procesy zachodzące w dalszym odcinku kanaliczka proksymalnego. Opis w tekście. CA – anhidraza węglanowa.

mórkowy. Siłą napędową dla dokomórkowego transportu sodu jest w dalszym ciągu gradient wytwarzany przez pompę sodowo-potasową. Jony Na^+ dyfundują do komórki głównie z wymianą na jony H^+ , natomiast jony Cl^- są wymieniane na inne aniony (OH^- , szczyawiany, octany, wodorowęglany) wychodzące z komórki do płynu kanalikowego (zob. ryc. 7.6C). Jony Cl^- , które wniknęły do komórki, są z niej usuwane przez błonę podstawno-boczną razem z jonami K^+ przez współtransport K^+-Cl^- . Część jonów Na^+ i Cl^- jest resorbowana razem z cząsteczkami wody na drodze transportu międzykomórkowego.

Resorpcja białek, które zdołały przeniknąć przez ścianę naczyń włosowatych kłębuszków nerkowych, zachodzi w jednym tylko miejscu nefronu – w kanaliku proksymalnym. W warunkach prawidłowych ilość białka przesączonego w kłębuszkach nerkowych nie przekracza 40 mg/l, co odpowiada 7,2 g/dobę. Cząsteczki białka są wstępnie rozkładane przez enzymy znajdujące się na powierzchni błony luminalnej kanalików. Następnie są wchłaniane w wyniku endocytozy do komórek, gdzie zostają rozłożone na aminokwasy. W stanach patologicznych, w których występuje uszkodzenie naczyń włosowatych kłębuszków, ilość białka pojawiającego się w moczu pierwotnym przekracza znacznie możliwość jego resorpcji w kanalikach, co prowadzi do znacznej utraty białek z moczem (proteinurii).

Kanalik proksymalny jest głównym miejscem wchłaniania kwasu moczowego. Kwas moczowy – związek powstający w wyniku metabolizmu puryn – jest usuwany głównie przez nerki (60–70% kwasu moczowego wytwarzanego w ciągu doby jest usuwane przez nerki, a reszta przez przewód pokarmowy). Moczan sodu, łatwo przesącany w kłębuszkach nerkowych, stanowi 98% wydalanych moczanów. W kanaliku proksymalnym odbywa się wchłanianie i wydalanie kwasu moczowego; przeważa jednak proces resorpcji, dlatego jedynie 10% przesącanych moczanów ukazuje się w moczu ostatecznym. Wchłanianie moczanów jest modyfikowane przez rozmaite związki endo- i egzogenne. Do związków endogennych hamujących wydalanie moczanów należą mleczany i związki ketonowe (kwas acetoctowy i beta-hydroksymasłowy). Ich wytwarzanie wzrasta podczas głodzenia i w źle kontrolowanej cukrzycy. Wydalanie kwasu moczowego wzrasta pod wpływem losartanu (związku blokującego receptory AT1 angiotensyny II) i związków farmakologicznych stosowanych w leczeniu hiperurykemii (dny moczanowej).

W proksymalnej części kanalików wydzielane są kationy i aniony organiczne konkurujące o ten sam przenośnik (zob. ryc. 7.6C). Do anionów organicznych należą m.in. niektóre antybiotyki (penicylina) i kwas paraaminohipurowy (PAH, *paraaminohippuric acid*) – związek używany do pomiaru przepływu osocza przez nerki i transportu kanalikowego (zob. podrozdz. 7.3). PAH przechodzi z naczyń okołokanalikowych do płynu śródmiąższowego, a następnie do komórek kanalików przez błonę podstawno-boczną z wymianą na kwas al-

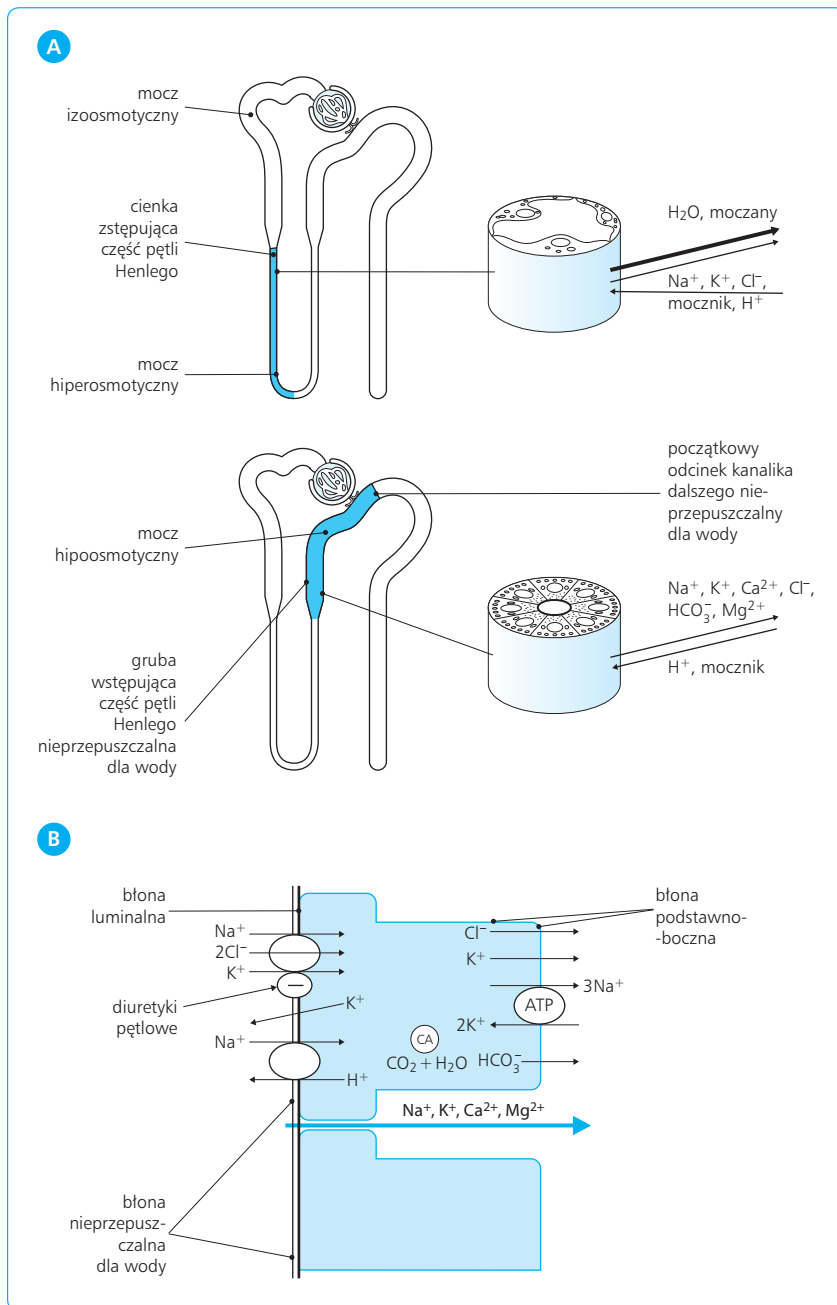
fa-ketoglutazarowy. Siłą napędową transportu PAH jest gradient elektrochemiczny kwasu alfa-ketoglutazarowego, wytwarzanego w komórce podczas metabolizmu glutaminy. Usuwanie z komórek kwasu alfa-ketoglutazarowego jest również sprzężone z odwrotnie skierowanym transportem jonów Na^+ , które z kolei wnikają do komórki dzięki gradientowi elektrochemicznemu wytwarzanemu przez ATP-azę aktywowaną przez Na^+ i K^+ . Z komórki kanalika PAH przenika do jego światła na drodze dyfuzji biernej, zgodnie z gradientem stężeń. Kationy organiczne wnikają przez błonę podstawno-boczną zgodnie z gradientem elektrycznym, z wymianą na jony H^+ .

Transport z użyciem transporterów organicznych jest wykorzystywany w mechanizmie działania niektórych leków. W przypadku dwóch leków konkurujących o ten sam przenośnik może dojść do wysycenia transportu – wtedy usuwanie obu leków przez nerki zachodzi znacznie wolniej.

PĘTLA HENLEGO

Kanalik proksymalny przechodzi w pętlę Henlego, która odgrywa ważną rolę w procesach zagęszczania i rozcieńczenia moczu. Mechanizmy transportu w zstępującym i wstępującym ramieniu pętli Henlego znacznie się różnią. Odmienna jest również funkcja cienkiej i grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego (ryc. 7.7). W całej pętli Henlego następuje resorpcja 25% przefiltrowanych jonów Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} i HCO_3^- .

1. W części zstępującej pętli Henlego przesunięcia jonów i cząsteczek wody odbywają się głównie zgodnie z gradientem elektrochemicznym oraz z różnicą stężeń osmotycznych między płynem w pętli i w przestrzeni śródmiąższowej sąsiadującej z błoną podstawno-boczną zstępującego ramienia pętli (zob. ryc. 7.7A). Odbywa się tu również wchłanianie i wydzielanie pewnej ilości moczanów. Podobnie jak w kanaliku proksymalnym, przeważa tu proces wchłaniania tych związków. Wchłanianie moczanów w zstępującej części pętli Henlego odgrywa jednak znacznie mniejszą rolę niż w kanaliku proksymalnym.
2. Ramię wstępujące pętli Henlego, a zwłaszcza jego gruba część, jest głównym miejscem resorpcji jonów wchłanianych w pętli Henlego (zob. ryc. 7.7B). Resorpcja tych składników zachodzi przez i międzykomórkowo. Bierna resorpcja jonów Na^+ w pętli Henlego jest uwarunkowana aktywnym transportem sodu przez ATP-azę aktywowaną przez 3Na^+ i 2K^+ w błonie podstawno-bocznej. Podobnie jak w kanaliku proksymalnym, transport jonów Na^+ z komórki przez błonę podstawno-boczną wytwarza gradient elektrochemiczny, warunkujący wniknięcie innych jonów przez błonę luminalną. W grubej części ramienia wstępu-



Ryc. 7.7 A. Transport najważniejszych składników przez ścianę ramienia zstępującego pętli Henlego, w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego i początkowym odcinku kanalika dalszego nefronu. **B.** Procesy umożliwiające rozcieńczenie moczu w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego. CA – anhydraza węglanowa.

jącego pętli Henlego głównymi układami transportującym biernie jony do komórki ze światła kanalika są współtransport $1Na^+-1K^+-2Cl^-$ (białko NKCC2) i przeciwtransport Na^+-H^+ (białko NHE2). Wprowadzone do komórki jony Na^+ są z niej usuwane do płynu śródmiąższowego przez pompę sodowo-potasową, a inne jony przechodzą przez błonę podstawno-boczną za pomocą kanałów i wymienników jonowych (zob. ryc. 7.7B). Podobnie jak w kanaliku proksymalnym, usuwaniu jonów H^+ do światła kanalika towarzyszy resorpcja jonów HCO_3^- . Współtransport $1Na^+-1K^+-2Cl^-$ i przeciwtransport Na^+-H^+ wytwarzają wtórnie gradienty dla transportu wielu innych jonów w tej części pętli Henlego. Efektywność

współtransportu $1Na^+-1K^+-2Cl^-$ zależy także od tempa usuwania z komórki jonów potasu przez kanał potasowy ROMK znajdujący się w błonie luminalnej oraz jonów Cl^- przez błonę podstawnoboczną do płynu śródmiąższowego. Jony chloru dyfundują tu przez kanał CLCNKB.

3. Pętla Henlego jest miejscem uchwytu dla związków blokujących współtransport $1Na^+-1K^+-2Cl^-$, nazywanych diuretykami pętlowymi. Należy do nich m.in. furosemid. Duża skuteczność moczopędna tych związków wynika ze zwiększenia nie tylko wydalania jonów Na^+ , K^+ i Cl^- wraz z towarzyszącymi im cząsteczkami wody, ale również innych transportowanych wtórnie jonów. Gruba część ramienia wstępującego pętli Henlego jest

nieprzepuszczalna dla wody (zob. ryc. 7.7B). W związku z tym ciągle wchłanianie jonów bez wody powoduje tu obniżenie osmolarności mocz do 150 mOsm/kg H₂O.

KANALIK DALSZY I CEWKA ZBIORCZA

W kanaliku dalszym i w cewce zbiorczej odbywa się resorpcja 7% całkowitej ilości przesączonego NaCl. Przepuszczalność dla wody w tej części nefronu jest zróżnicowana.

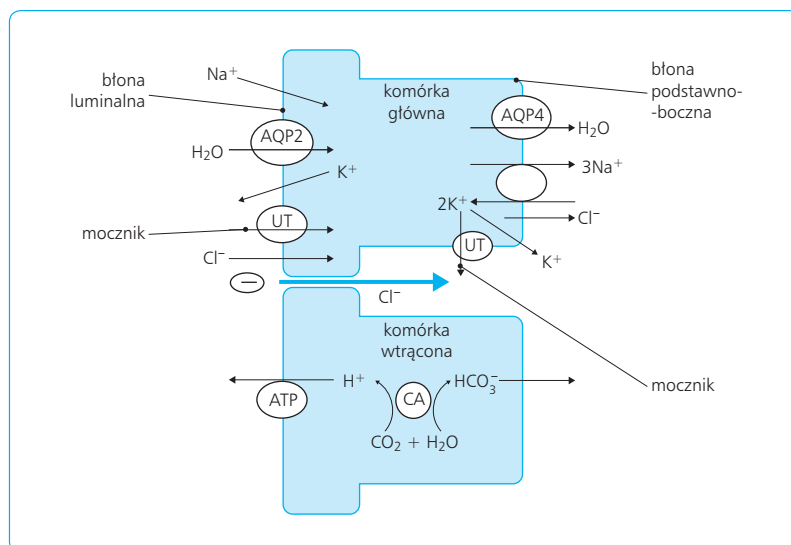
Początkowy odcinek kanalika dalszego jest nieprzepuszczalny dla wody (zob. ryc. 7.7A), podobnie jak gruba część ramienia wstępującego pętli Henlego. Są tu natomiast resorbowane jony Na⁺, Cl⁻ i Ca²⁺, a wydalone jony K⁺. Siłą napędową resorpcji jonów Na⁺ jest tu również ATP-aza aktywowana przez Na⁺ i K⁺. W dyfuzji przez błonę luminalną jony Na⁺ są wprowadzane do komórki przez współtransport Na⁺-Cl⁻ (białko NCC), który jest blokowany przez związki moczopędne (diuretyki) z grupy tiazydów. Ponieważ błona luminalna tej części nefronu nie jest przepuszczalna dla wody, osmolarność mocz podlega tu dalszemu obniżeniu – do 80–100 mOsm/kg H₂O.

Ściany obwodowego odcinka kanalika dalszego oraz cewki zbiorczej są zbudowane z komórek głównych i komórek wtrąconych (ryc. 7.8). Zasadnicza rola komórek głównych polega na wchłanianiu jonów Na⁺ i Cl⁻, wydzielaniu jonów K⁺ oraz wchłanianiu mocznika i wody (w obecności wazopresyny). Siłą napędową resorpcji sodu jest wytwarzana przez pompę sodowo-potasową. Transport jonów Na⁺ ze światła nefronów do komórek wywołuje obniżenie pH płynu kanalikowego, co umożliwia wniknięcie jonów Cl⁻ do komórki. Wytwarzana przez resorpcję jonów Na⁺ elektroujemność płynu kanalikowego umożliwia również przepływ jonów Cl⁻ z płynu kanalikowego do płynu

śródmiaższowego drogą międzykomórkową. Wydzielenie jonów K⁺ w tej części kanalika jest związane z pracą pompy sodowo-potasowej, która transportuje potas do komórki, dzięki czemu możliwa jest następnie jego bierna dyfuzja do światła cewki. Woda jest wchłaniana ze światła kanalika do komórek za pośrednictwem aktywowanej przez wazopresynę AQP2, znajdującej się w błonie luminalnej, a z komórek przechodzi do płynu śródmiaższowego poprzez AQP3 i AQP4, które są aktywne konstytutywnie.

Komórki wtrącone biorą udział przede wszystkim w regulacji gospodarki kwasowo-zasadowej, transportując jony H⁺ i HCO₃⁻. Kierunek tego transportu zależy od bieżącego pH komórki. Komórki wtrącone uczestniczą również w regulacji transportu potasu, który jest przez nie wchłaniany dzięki pracy ATP-azy aktywowanej przez K⁺ i H⁺.

Transport kanalikowy ulega zaburzeniu w nefropatii kanalikowo-śródmiaższowej (np. zespół dolnego nefronu, zespół zmiążdżenia), nefropatii spowodowanej nadużywaniem leków analgetycznych, nefropatii cukrzycowej, chorobach mięszu nerek, odmiedniczkowym zapaleniu nerek, wodonerczu. Rzadszą przyczyną są mutacje genów, których transkrypcja jest konieczna do syntezy białek kanałów jonowych lub enzymów regulujących ich aktywność. Należą do nich mutacje skutkujące syntezą nieprawidłowych białek NKCC2, ROMK i CLCNKB. Może się wówczas rozwinąć m.in. zespół Bartera charakteryzujący się poliurią, białkomoczem, utratą jonów wapnia i potasu (hipokalemia), podwyższeniem pH krwi i niskim ciśnieniem tętniczym. Mutacja powodująca syntezę nieaktywnego białka NCC jest przyczyną zespołu Gitlmana charakteryzującego się zasadowicą, hipokalemia i obniżonym ciśnieniem tętniczym. Zbyt wysoka aktywność tego transportera występuje w zespole Gordona (psuedohi-poadosteronizm typu II), w którym następuje mutacja kinaz WNK zwiększających aktywność współtransportera NCC. Występuje wówczas nadmierna resorpcja



Ryc. 7.8 Komórki główne i komórki wtrącone obwodowego odcinka kanalika dalszego i cewki zbiorczej. AQP2 i AQP4 – akwaporyny, UT – transporter mocznika, CA – anhidraza węglanowa.

sodu i rozwija się nadciśnienie tętnicze. Synteza nieprawidłowego białka ENaC o zwiększonej aktywności powoduje nadmierną resorpcję sodu, hipokaliemię i nadciśnienie tętnicze w zespole Liddle'a.

7.3

REGULACJA PRZEPŁYWU KRWI W NERCIE I TRANSPORTU KANALIKOWEGO

7.3.1

UNACZYNIENIE KORY I RDZENIA NEREK

Naczynia włosowate kłębuszków łączą się w tętniczkę odprowadzającą (eferentną). Z tętniczek eferentnych powstaje wtórna sieć naczyń włosowatych. Kłębuszek i kanalik nerkowy wraz z towarzyszącymi mu naczyniami tworzą jednostkę funkcjonalną. Zakłócenie przepływu przez naczynia krążenia nerkowego uniemożliwia właściwą resorpcję płynu z kanalików nerkowych do przestrzeni śródmiąższowej i naczyń. Aby procesy wytwarzania moczu w nefronach i zwrotnego wchłaniania płynu do naczyń nerkowych mogły przebiegać prawidłowo, konieczne jest utrzymanie na odpowiednim poziomie przepływu krwi w nerce. Nadmierny wzrost przepływu i ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach okołokanalikowych hamuje wchłanianie płynu z kanalików. Naczynia towarzyszące nefronom korowym i przyrdzeniowym mają inną budowę i przebieg. Odmierna jest również regulacja przepływu krwi przez te naczynia.

Tętniczki odprowadzające krew z kłębuszków nefronów korowych rozgałęziają się na 20–30 naczyń tworzących pęczki nacyniowe. Powstaje z nich sieć naczyń włosowatych oplatających kanaliki (ryc. 7.9). W sąsiedztwie naczyń włosowatych znajdują się perycyty mające właściwości kurczliwe.

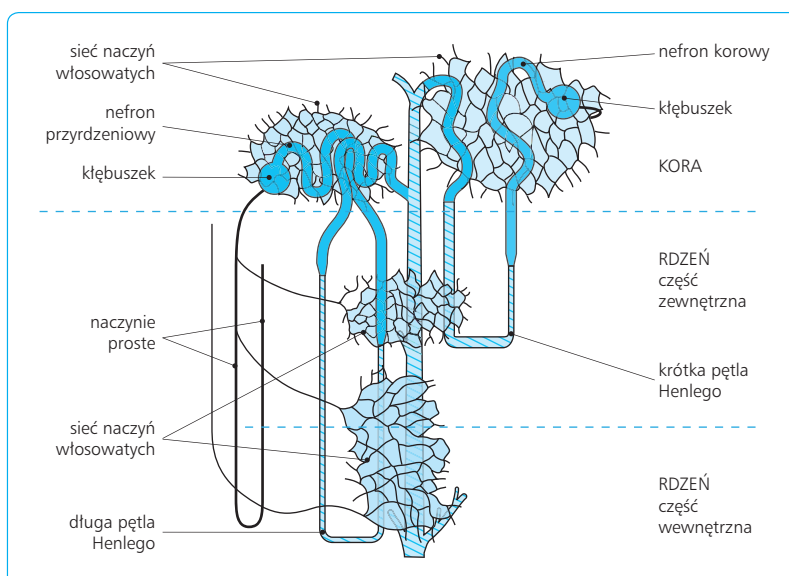
Z tętniczek eferentnych nefronów przyrdzeniowych powstają długie naczynia proste, zstępujące do brodawki nerkowej. Naczynia włosowate nefronów przyrdzeniowych otoczone są również perycytami, a w ich początkowym odcinku znajdują się dodatkowo zgrupowania miocytów. W ścianie tych komórek obecne są liczne receptory dla związków zwięzających naczynia (angiotensyna II, endotelina, wazopresyna) i rozszerzających naczynia (peptydy natriuretyczne, tlenek azotu, kininy) (ryc. 7.10). Skurcz i rozkurcz tych komórek pod wpływem związków naczynioaktywnych umożliwia regulację przepływu krwi przez naczynia proste.

Zarówno całkowity przepływ krwi przez nerkę, jak i przepływ przez poszczególne kłębuszki nerkowe są regulowane: (1) odruchowo – poprzez zmiany impulsacji we współczulnych włóknach nerwowych unerwiających nerkę, (2) w wyniku regulacji hormonalnej – przez hormony dopływające do nerek z krwią, (3) lokalnie – przez związki parakrynne i zmiany środowiska wewnętrznego.

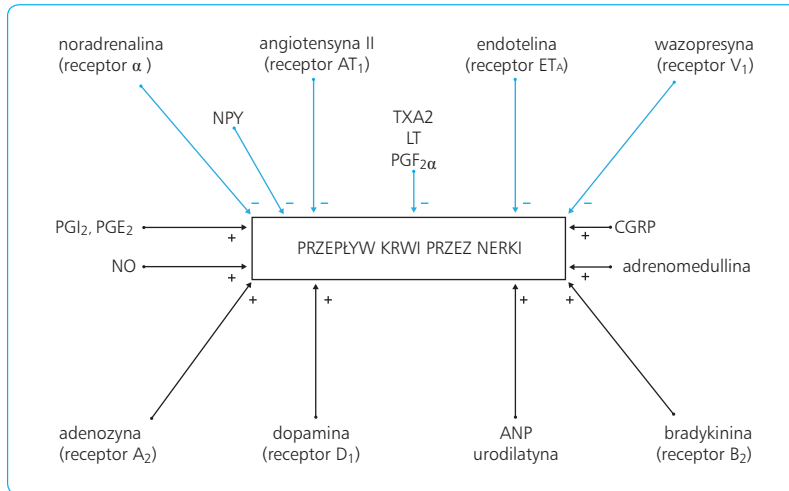
7.3.2

AUTOREGULACJA PRZEPŁYWU KRWI I FILTRACJI W KŁĘBUSZKACH NERKOWYCH

Utrzymywanie stabilnego przepływu krwi w nerce odgrywa ważną rolę w zapewnianiu stałej wartości filtracji kłębuszkowej. Całkowity przepływ krwi w nerce pozo-



Ryc. 7.9 Naczynia włosowate towarzyszące nefronom korowym i nefronom przyrdzeniowym. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Patofizjologia nadciśnienia nerkowego. [W:] Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe. Patogeneza, diagnostyka, leczenie. Januszewicz A., Szmidt J. (red.). PWN, Warszawa 1999.



Ryc. 7.10 Związki regulujące przepływ krwi przez naczynia nerek. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Zwolińska-Bernat A., Regulacja przepływu krwi w krążeniu nerkowym. [W:] Nadciśnienie tętnicze. Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). Medycyna Praktyczna, 2005, wyd. 2.

staje stały przy zakresie zmian ciśnienia tętniczego od 75 do 160 mm Hg. Zjawisko to nie zależy od oddziaływania na nerkę czynników zewnętrznych i w związku z tym jest nazywane autoregulacją przepływu nerkowego.

AUTOREGULACJA FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ

Dzięki mechanizmowi autoregulacji przepływu krwi na stałym poziomie jest również utrzymywane przesączanie kłębuszkowe. Autoregulacja filtracji kłębuszkowej odgrywa zasadniczą rolę w regulacji objętości wydalanego moczu. Gdyby przesączanie kłębuszkowe nie było chronione przez mechanizm autoregulacji, przy zachowaniu stałego tempa resorpcji płynu w kanałkach nerkowych wzrost ciśnienia hydrostatycznego w kłębuszkach o 25% mógłby spowodować proporcjonalne zwiększenie diurezy z 1,5 do ponad 40 l/dobę, co w krótkim czasie prowadziłoby do znacznej hipowolemii. U osób z nadciśnieniem tętniczym zarówno dolna, jak i górna granica zakresu autoregulacji przesunięta jest w kierunku wyższych wartości. W mechanizmie autoregulacji przepływu odgrywają rolę zarówno właściwości samej ściany naczyń i znajdujących się w niej kanałów jonowych, jak i czynniki parakryne.

Mechanizm autoregulacji filtracji kłębuszkowej

Przy zbyt niskim ciśnieniu transmuralnym w tętnicach łukowatych, międzyplacikowych i aferentnych wzrasta wydzielanie reniny przez komórki aparatu przykłębuszkowego (zob. podrozdz. 7.5.1). Zapoczątkowuje to aktywację wewnątrz- i zewnątrznerkowego układu renina-angiotensyna, co z kolei prowadzi do wzrostu stężenia angiotensyny II we krwi. Angiotensyna II wywiera silny wpływ zwężający na naczynia krążenia nerkowego. Szczególnie podatne na działanie naczynioskurczowe angiotensyny II są tętniczki eferentne,

co wiąże się z obecnością dużej liczby receptorów AT1 w ich ścianie. Tętniczki odprowadzające odgrywają strategiczną rolę w regulacji ciśnienia hydrostatycznego w kłębuszkach nerkowych oraz w regulacji przepływu krwi przez naczynia włosowate towarzyszące kanalikom nerkowym. Skurcz tych naczyń zwiększa stosunek oporu pozawłośniczkowego do przedwłośniczkowego i umożliwia utrzymanie odpowiednio wysokiego ciśnienia hydrostatycznego w kłębuszkach pomimo obniżenia ciśnienia w tętniczkach doprowadzających.

Gdy ciśnienie transmuralne w naczyniach międzyplacikowych i aferentnych przekroczy 80–90 mmHg, uwalnianie reniny przez komórki przykłębuszkowe i powstawanie angiotensyny II zostają zahamowane. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II wywołuje obniżenie ciśnienia hydrostatycznego i filtracyjnego w kłębuszkach. Wzrost szybkości przepływu krwi w naczyniach międzyplacikowych i aferentnych powoduje uwolnienie tlenu azotu, który rozszerza te naczynia, obniżając w nich ciśnienie hydrostatyczne i zapobiegając hiperperfuzji kłębuszków, uważanej za jeden z czynników wywierających działanie destrukcyjne. Hiperfiltracja kłębuszkowa spowodowałaby również napływ zbyt dużej ilości moczu pierwotnego do kanałków proksymalnych i zbyt szybki przepływ moczu połączony z zaburzeniami procesów wchłaniania i wydalania.

AUTOREGULACJA W NACZYNIACH KORY I RDZENIA NEREK

Naczynia kory nerek mają znacznie większe możliwości autoregulacyjne niż naczynia rdzenia. W naczyniach rdzenia nerki, zwłaszcza jego wewnętrznej warstwy, zjawisko autoregulacji jest znacznie słabiej wyrażone. Wiąże się to z różnicami w unerwieniu i gęstości receptorów dla związków naczyniozwężających i naczyniorozszerzających w naczyniach kory i rdzenia nerek. Dzięki temu przepływ korowy i rdzeniowy mogą być

regulowane w sposób niezależny. Często przy znacznej redukcji przepływu krwi przez korę nerek przepływ przez rdzeń nerki utrzymuje się na stałym poziomie lub jest nieznacznie zredukowany.

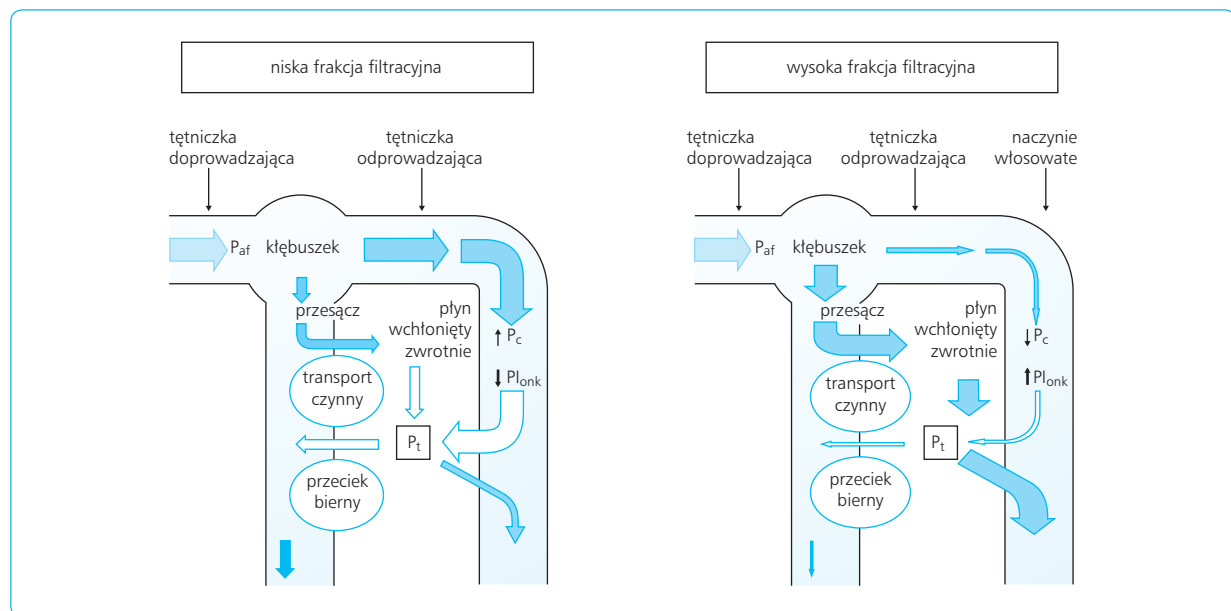
7.3.3

RÓWNOWAGA KŁĘBUSZKOWO-KANALIKOWA

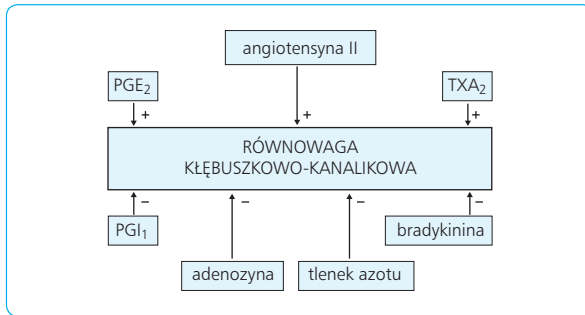
Równowaga kłębuszkowo-kanalikowa wspomaga proces autoregulacji przepływu krwi przez nerkę i regulację objętości wydalanego moczu. Polega ona na utrzymaniu na stałym poziomie przepływu moczu i zawartości w nim sodu przez dystalną część nefronu (ryc. 7.11). Zapobiega to przeciążeniu tej części nefronu, które utrudniłoby optymalny przebieg zachodzących tu procesów resorpcji i wydzielania. Mechanizm równowagi kłębuszkowo-kanalikowej jest oparty na współdziałaniu komórek aparatu przykłębuszkowego, znajdujących się w ścianie tętniczki doprowadzającej i odprowadzającej, oraz nabłonkowych komórek płamki gęstej dystalnej części kanalik znajdujących się w bliskim sąsiedztwie komórek przykłębuszkowych.

W przypadku obniżenia GFR zmniejsza się szybkość przepływu moczu przez proksymalną część nefronu, co umożliwia wchłonięcie proporcjonalnie większej liczby jonów Na^+ w stosunku do objętości moczu. W związku z tym maleje stężenie sodu w płynie kanalikowym dopływającym do płamki gęstej i w komórkach płamki. W wyniku interakcji między komórkami płamki gęstej i komórkami przykłębuszkowymi w tych ostatnich wzrasta wydzielanie proreniny i reniny, a w konsekwencji aktywność całego układu renina-angiotensyna (zob. podrozdz. 7.5.1). Ostatecznie wzrasta wytwarzanie angiotensyny II. Angiotensyna II wywiera silniejszy wpływ zwężający na naczynia odprowadzające niż na doprowadzające, co wywołuje wzrost GFR.

Farmakologiczne zablokowanie działania układu renina-angiotensyna powoduje wyłączenie tego ochronnego mechanizmu. W związku z tym podawanie leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) nie jest wskazane w przypadku nadciśnienia naczyniowo-nerkowego spowodowanego zwężeniem tętnicy nerkowej, któremu towarzyszy obniżenie przesączania kłębuszkowego. W przypadku wzrostu przesączania kłębuszkowego szybkość przepływu moczu przez kanalik wzrasta. Uważa się, że dochodzi wówczas do aktywacji syntazy tlenku azotu (NO), znajdującej się w komórkach nabłonkowych kanalik (zob. podrozdz. 7.5.8 *Wytwarzanie tlenku azotu w nerkach*). Wzrasta wtedy wydzielanie NO,



Ryc. 7.11 Równowaga kłębuszkowo-kanalikowa. Lewa część ryciny przedstawia zwiększony zwrotny przepływ płynu z eferentnych naczyń okołokanalikowych poprzez przestrzeń śródmiąższową i przestrzenie międzykomórkowe do światła kanalik nerkowego. Zwiększenie tego przepływu spowodowane jest rozszerzeniem tętniczki eferentnej (obniżeniem oporu pozawłośniczkowego) i zmniejszeniem frakcji filtracyjnej w kłębuszkach nerkowych. Prawa część ryciny przedstawia zwiększone wchłanianie zwrotnego płynu w kanalikach nerkowych, spowodowane zwężeniem tętniczki eferentnej i zwiększeniem frakcji filtracyjnej w kłębuszkach nerkowych. Paf – ciśnienie krwi w tętniczce doprowadzającej kłębuszka, P_c – ciśnienie hydrostatyczne w naczyniach włosowatych, P_{onk} – ciśnienie onkotyczne osocza, P_t – ciśnienie płynu w przestrzeniach międzykomórkowych.



Ryc. 7.12 Czynniki modyfikujące efektywność równowagi kłębuszkowo-kanalikowej. PG – prostaglandyny, TXA₂ – tromboksan A₂, +/- – wzmocnienie/osłabienie efektywności równowagi kłębuszkowo-kanalikowej.

który dyfunduje do komórek znajdującej się w pobliżu tętniczki aferentnej, wywołując rozkurcz jej mięśni gładkich i zwiększenie dopływu krwi do kłębuszków. Niezależnie od tego NO hamuje wydzielanie reniny, co powoduje następnie obniżenie stężenia angiotensyny II i zahamowanie jej zwężającego działania na tętniczkę aferentną i eferentną.

W mechanizmie równowagi kłębuszkowo-kanalikowej uczestniczy również adenozyzna. Uważa się, że jest ona łącznikiem między wzrostem tempa metabolizmu w kanalikach i zwiększeniem przepływu krwi. Zintensyfikowanie przemian energetycznych w kanalikach nasila rozpad ATP i powstawanie adenozyzny, która, działając na receptory A₁, zwiększa napływ jonów Ca²⁺ do komórek tętniczek aferentnych wytwarzających reninę. Powoduje to zahamowanie wydzielania związków układu renina-angiotensyna, rozszerzenie naczyń i poprawę przepływu krwi przez kłębuszki nerkowe.

Do związków modyfikujących równowagę kłębuszkowo-kanalikową należą również prostaglandyny (PGE₂ i PGI₂) oraz tromboksan A₂ (ryc. 7.12).

7.3.4

DIUREZA PRESYJNA

Zmiany ciśnienia tętniczego w zakresie od 60 do 200 mm Hg wywołują proporcjonalne zwiększenie wydalania sodu i moczu. Zjawisko to nosi nazwę diurezy presyjnej. Przyczyną diurezy presyjnej są zmiany przepływu krwi w rdzeniu nerek oraz hamowanie resorpcji zwrotnej sodu i wody w kanalikach nerkowych, spowodowane zmianami wydzielania angiotensyny II i tlenku azotu. Utrzymywanie diurezy na niskim poziomie w niskim zakresie ciśnień jest wywoływane przez

angiotensynę II i wzrost aktywności układu współczulnego.

Zależność między zmianami ciśnienia tętniczego a wydzielaniem angiotensyny II i zmianami diurezy można opisać następująco:

1. Przy niskim ciśnieniu perfuzyjnym w tętnicy nerkowej wzrasta wydzielanie reniny i wytwarzanie angiotensyny II, która wywołuje skurcz mięśni gładkich tętniczek odprowadzających i zwężenie początkowych odcinków naczyń prostych.
2. Powyższe zmiany wywołują obniżenie ciśnienia hydrostatycznego w bardziej obwodowych odcinkach naczyń prostych i przesunięcie płynu śródmiąższowego do tych naczyń. Ułatwia to resorpcję płynu z kanalików nerkowych.
3. Angiotensyna II zwiększa jednocześnie resorpcję sodu z kanalików nerkowych, działając na receptory AT₁. Razem z sodem resorbowana jest woda.
4. Obniżenie ciśnienia tętniczego wywołuje również odbarczenie baroreceptorów i receptorów sercowo-naczyniowych. Prowadzi to do wzrostu aktywności neuronów układu współczulnego unerwiających naczynia i kanalik nerkowe (zob. podrozdz. 7.4.1). Wpływ układu współczulnego na przepływ krwi przez naczynia nerek i wchłanianie sodu w kanalikach jest podobny do działania angiotensyny II. Niezależnie od tego pobudzenie układu współczulnego współuczestniczy w zwiększaniu aktywności układu renina-angiotensyna (zob. podrozdz. 7.5.1).

Wzrost diurezy i wydalania moczu podczas wzrostu ciśnienia tętniczego spowodowany jest kilkoma mechanizmami:

1. Wzrost ciśnienia tętniczego prowadzi do zahamowania wydzielania reniny i do zmniejszenia wytwarzania angiotensyny II. Z tego powodu maleje wpływ angiotensyny II na wydalanie moczu.
2. W miarę narastania ciśnienia tętniczego i szybkości przepływu krwi przez tętnicę nerkową zwiększa się siła ścinająca działająca na ścianę tętniczek doprowadzających, co powoduje wzrost uwalniania tlenku azotu.
3. Tlenek azotu dyfunduje do komórek kanalka, hamując w nich wymianę jonów Na⁺ i H⁺ oraz współtransport 2Na⁺-K⁺-Cl⁻. Prowadzi to do zmniejszenia resorpcji sodu w kanalikach nerkowych.
4. Tlenek azotu rozszerza również tętniczki eferentne i naczynia okołokanalikowe, zwiększając w nich przepływ i ciśnienie hydrostatyczne. Utrudnia to przepływ płynu z przestrzeni śródmiąższowej do światła naczyń i wtórnie z kanalików do przestrzeni śródmiąższowej poprzez przestrzenie międzykomórkowe. Działanie podobne do tlenku azotu wywiera prostaglandyna I₂.

Zjawisko diurezy presyjnej jest uważane za jeden z mechanizmów chroniących przed chronicznym wzrostem ciśnienia tętniczego. Wzrost diurezy prowadzi bowiem do zmniejszenia objętości krwi i – wtórnie – do powrotu ciśnienia tętniczego do prawidłowych wartości. W nadciśnieniu tętniczym mechanizm ten jest zakłócony. Charakterystyczną cechą nadciśnienia tętniczego stanowi przesunięcie krzywej opisującej zależność między ciśnieniem tętniczym a wydalaniem moczu w prawo. Jest to spowodowane wzrostem aktywności układu renina-angiotensyna i układu współczulnego, jak również zmniejszeniem wytwarzania tlenu azotu.

7.3.5

INNE PRZYCZYNY ZMIAN DIUREZY

Wśród czynników zwiększających przesączanie kłębuszkowe należy wymienić dietę bogatobiałkową i bogatowęglowodanową. Najbardziej prawdopodobną przyczyną szybkiego wzrostu filtracji kłębuszkowej w tych warunkach jest zwiększone wchłanianie aminokwasów i glukozy, przesączonych w kłębuszkach nerkowych w zwiększonej ilości do kanalików. Zjawisko to prowadzi do zwiększonego wchłaniania tych związków razem z sodem drogą współtransportu sód-aminokwasu i sód-glukoza. W takiej sytuacji stężenie sodu w moczu dopływającym do płamki gęstej maleje, podobnie jak podczas redukcji filtracji kłębuszkowej. Powoduje to uruchomienie omówionych wyżej mechanizmów równowagi kłębuszkowo-kanalikowej. Niezależnie od tego dieta bogatobiałkowa zwiększa wydzielanie w nerkach dopaminy, która także ma działanie rozszerzające naczynia. Długotrwała dieta bogatobiałkowa wywołuje ponadto zwiększone wydzielanie czynników wzrostowych, głównie czynnika wzrostowego insulinopodobnego 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), co prowadzi do przerostu nerki i wtórnie do zwiększenia filtracji kłębuszkowej oraz przepływu nerkowego.

7.4

NEUROGENNA REGULACJA PRZEPŁYWU NERKOWEGO I TRANSPORTU KANALIKOWEGO

7.4.1

UNERWIENIE NEREK

Nerki są unerwione przez włókna eferentne i aferentne. Unerwienie eferentne pochodzi z układu współczulnego i jest utworzone przez współczulne włókna ad-

renergiczne będące odgałęzieniami splotu trzewnego, nerwów trzewnych piersiowych i zwoju kręzkowego górnego. Zakończenia włókien współczulnych znajdują się w ścianie naczyń kory i rdzenia nerek oraz w ścianie kanalików proksymalnych, w zstępującym i wstępującym ramieniu pętli Henlego, aparacie przykłębuszkowym, kanalikach dystalnych i cewkach zbiorczych. Głównym neuroprzekaźnikiem tych włókien jest noradrenalina. Zakończenia włókien współczulnych tworzą z unerwianymi komórkami zakończenia typu złączy. Uwalnianie noradrenaliny z zakończeń jest regulowane przez docierającą do nich impulsację z neuronów nadrzędnych. Moduluje je również miejscowo znaczna grupa związków mających receptory w błonie zakończenia. Do neuromodulatorów o działaniu pobudzającym należą: sama noradrenalina (przez receptory β_2), angiotensyna II (receptory AT_1) i bradykinina (receptory B_2). Do neuromodulatorów hamujących uwalnianie noradrenaliny należą: dopamina (receptory D_2), neuropeptyd Y (receptory NPY_2), tlenek azotu, prostaglandyny, adenozyne i peptydy natriuretyczne.

Unerwienie aferentne przekazuje z nerek do rdzenia kręgowego i wyższych piętér ośrodkowego układu nerwowego informacje o zmianach ciśnienia krwi w naczyniach, ciśnienia płynu śródmiąższowego oraz środowiska wewnętrznego nerek. Zmiany te są rejestrowane przez mechanoreceptory i chemoreceptory znajdujące się w samych nerkach. Mechanoreceptory odbierają informacje o zmianach ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach, kanalikach nerkowych i drogach moczowych. Impulsacja we włóknach aferentnych z tych receptorów zaczyna wzrastać po podwyższeniu ciśnienia hydrostatycznego w drogach moczowych o 5 mm Hg. Do dużych wzrostów ciśnienia hydrostatycznego w drogach moczowych i wstecznie w kanalikach nerkowych dochodzi w kamicy nerkowej. Chemoreceptory reagują na zmiany pH i inne zakłócenia środowiska wewnętrznego. Informacje z receptorów nerki zostają przekazane do rdzenia kręgowego drogą włókien aferentnych, w których neuroprzekaźnikami są substancja P i peptyd związany genem kalcytoninowym (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*).

DZIAŁANIE NORADRENALINY

Noradrenalina obniża przepływ krwi w nerkach, zwężając naczynia za pośrednictwem receptorów α_1 , które znajdują się w ścianie większości naczyń. W komórkach kłębuszków nerkowych obecne są również receptory β_1 . Z zakończeń włókien współczulnych razem z noradrenalina uwalniane są kotransmitery (współprzekaźniki): neuropeptyd Y (NPY), naczynioruchowy peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) i substancja P (SP). Neuropeptyd Y działa naczyniozężyzające, pobudzając receptory Y_1 . Potęguje również naczyniozężyzające działanie noradrenaliny. Znaczna liczba wolnych zakończeń włókien adrenergicznych znajduje

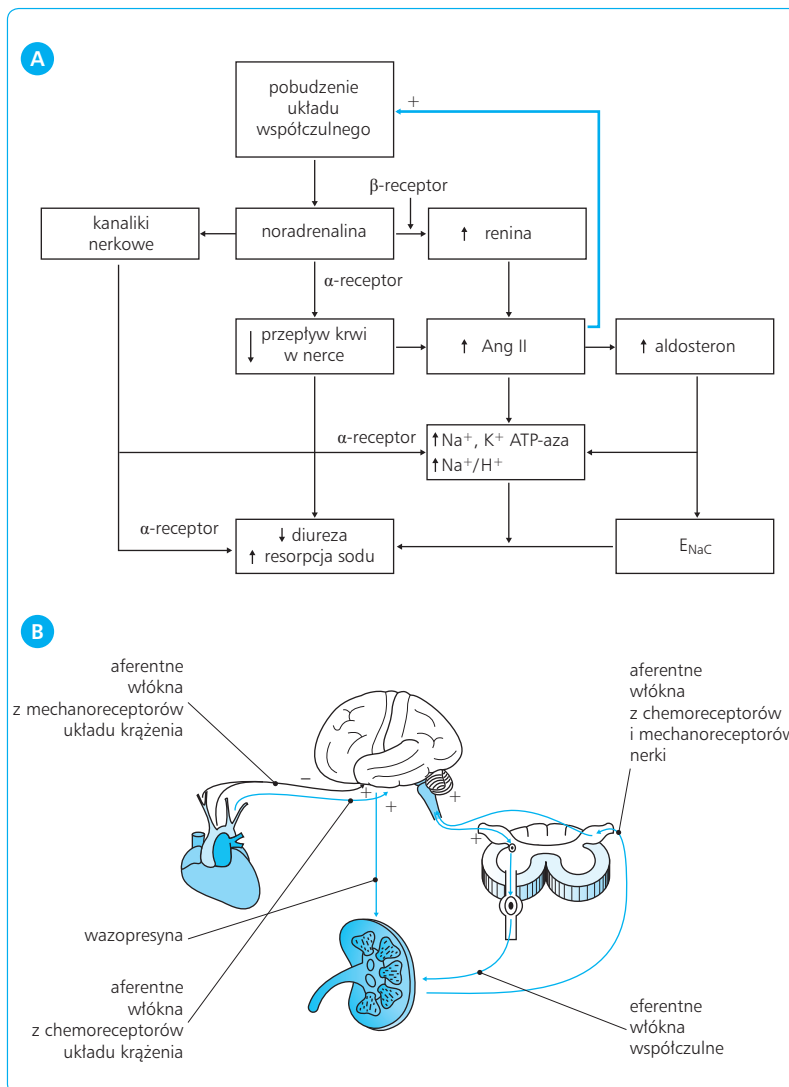
się w bezpośrednim sąsiedztwie ściany kanalików nerkowych. Uwalniana z nich noradrenalina bierze udział w regulacji transportu kanalikowego sodu, pobudzając receptory adrenergiczne α w ścianie kanalików (ryc. 7.13). Pobudzenie receptorów adrenergicznych w ścianie podstawno-bocznej prowadzi do aktywacji ATP-azy $\text{Na}^+\text{-K}^+$, natomiast w ścianie luminalnej – do pobudzenia przeciwtransportu $\text{Na}^+\text{-H}^+$. Zwiększone wchłanianie sodu i towarzyszących mu cząsteczek wody prowadzi do redukcji diurezy i zatrzymywania sodu. Do ważnych działań noradrenaliny w nerce wywieranych za pośrednictwem receptorów β należy stymulacja wydzielania reniny i zwiększania aktywności układu renina-angiotensyna.

Silna aktywacja układu współczulnego może spowodować znaczące zahamowanie diurezy i wydalania sodu. Odnerwienie nerek lub zahamowanie aktywności układu współczulnego za pomocą związków farmakologicznych wywołuje początkowo wzrost diurezy i wydalania sodu. Po pewnym czasie pojawia się tzw.

nadwrażliwość podnerwieniowa, charakteryzująca się silniejszą reakcją presyjną na podanie noradrenaliny. Jest ona spowodowana zwiększeniem liczby receptorów adrenergicznych. W rozkładaniu noradrenaliny w nerkach ważną rolę odgrywa oksydaza aminowa – renalaza. Jej aktywność wzrasta podczas stosowania diety bogatej w sód.

INNE NEUROPRZEKAŹNIKI

W ścianie tętnic międzypłatkowych, międzypłacikowych i tętniczek aferentnych znajdują się również zakończenia włókien dopaminergicznych. Uwalniona z nich dopamina wywiera na naczynia działanie rozszerzające za pośrednictwem receptorów D_1 . Naczynia nerek są również unerwione przez włókna purynergiczne, uwalniające ATP lub adenozyne, i włókna nitrergiczne, uwalniające tlenek azotu.



Ryc. 7.13 Neurogenna regulacja funkcji nerek. **A.** Wpływ pobudzenia układu współczulnego na przepływ krwi w nerce oraz wydalanie moczu i sodu. Ang II – angiotensyna II, ENaC – nabłonkowy kanał sodowy. **B.** Odruchowa regulacja czynności nerek przez układ współczulny i wazopresynę.

7.4.2

ODRUCHOWA REGULACJA FUNKCJI NEREK

Unerwiający nerkę neurony współczulne pozostają pod stałym wpływem hamującym impulsacji z baroreceptorów i receptorów obszaru sercowo-płucnego (zob. ryc. 7.13B). Sygnały przekazywane z tych receptorów są integrowane przez neurony jądra pasma samotnego (NTS, *nucleus tractus solitarius*) z informacjami docierającymi tu z chemoreceptorów i innych receptorów obwodowych. Do pobudzenia nerwów współczulnych unerwiających naczynia nerkowe dochodzi podczas odbarczenia receptorów obszaru sercowo-płucnego i baroreceptorów oraz podczas pobudzenia chemoreceptorów kłębków szyjnych lub aortalnych albo stref chemowrażliwych. Hipoksja wywołująca pobudzenie chemoreceptorów wywołuje silną aktywację neuronów NTS, które wywierają przeciwny wpływ na aktywność układu współczulnego w stosunku do baroreceptorów.

W odruchowej regulacji czynności nerek przez układ współczulny ważną rolę odgrywają również mechanoreceptory i chemoreceptory nerek. Impulsacja powstająca w tych receptorach zostaje przekazana do neuronów wstępujących szlaku rdzeniowo-siatkowatego i rdzeniowo-wzgorzowego, a następnie, poprzez połączenia, do neuronów NTS, które odgrywają główną rolę w integrowaniu informacji z receptorów obwodowych. Zintegrowany sygnał jest następnie przekazywany do neuronów jądra przykomorowego podwzgórza (PVN, *paraventricular nucleus*) i brzuszno-bocznego obszaru rdzenia przedłużonego (RVLM, *rostral ventrolateral medulla*). Unerwienie aferentne umożliwia szybkie przekazywanie do układu nerwowego informacji o stanie czynnościowym nerek oraz odpowiednie modyfikowanie aktywności układu współczulnego i wydzielania wazopresyny (zob. ryc. 7.13B). Unerwienie aferentne nerek uczestniczy w odruchach nerkowo-nerkowych i nerkowo-wątrobowych. Odruch nerkowo-nerkowy polega na wzajemnym hamowaniu przez impulsację aferentną pobudzenia eferentnych neuronów współczulnych w przeciwległej nerce. Znaczenie tego odruchu ujawnia się po jednostronnym odnerwieniu nerki. Dochodzi wówczas do odhamowania unerwienia współczulnego w nieodnerwionej nerce, w której wzrasta wchłanianie sodu i wody. W ten sposób całkowite wydalanie moczu i sodu nie zmienia się.

7.4.3

REGULACJA PRZEZ NEURONY OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Aktywność neuronów współczulnych unerwiających nerki jest kontrolowana przez impulsację z wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego. Nadrzędną

rolę odgrywają zgrupowania neuronów znajdujące się w brzuszno-bocznym obszarze rdzenia przedłużonego, regionie noradrenergicznym A5 rdzenia przedłużonego, jądrze przykomorowym podwzgórza oraz w jądrach szwu mostu i rdzenia przedłużonego. Neurony te nazywane są neuronami przedwspółczulnymi. Impulsacja z tych neuronów dociera do neuronów przedwojowych rdzenia kręgowego i wywiera działanie pobudzające (RVLM, PVN) lub częściowo pobudzające, a częściowo hamujące (jądra szwu). Neurony przedwspółczulne otrzymują informacje z obszarów recepcyjnych układu krążenia (baroreceptorów zatok szyjnych i łuku aorty, receptorów obszaru sercowo-płucnego), receptorów nerek i przewodu pokarmowego oraz pośrednio z ekstero- i telereceptorów i struktur ośrodkowego układu nerwowego regulujących wyższe czynności intelektualne, emocje, rytmikę snu i czuwania. Z neuronów przedwspółczulnych informacja pobudzająca lub hamująca jest przekazywana do neuronów przedwojowych układu współczulnego w rdzeniu kręgowym, a za ich pośrednictwem do włókien pozawojowych dochodzących do naczyń, kanalików nerkowych i komórek miąższu nerek.

7.4.4

WZROST AKTYWNOŚCI NEURONÓW WSPÓLCZULNYCH UNERWIAJĄCYCH NERKI W STANACH FIZJOLOGICZNYCH I PATOLOGICZNYCH

Do przewagi pobudzenia układu współczulnego nad hamującym wpływem impulsacji z baroreceptorów i receptorów obszaru sercowo-płucnego dochodzi podczas wysiłku fizycznego i reakcji emocjonalno-obronnych. W reakcjach emocjonalno-obronnych zaangażowane są neurony ciała migdałowego, przegrody i kory mózgowej. W niektórych sytuacjach, określanych umownie jako reakcje typu zamierania (*playing dead*), występuje silne zahamowanie aktywności neuronów układu współczulnego.

W wyniku pobudzenia układu współczulnego dochodzi do redukcji i redystrybucji przepływu krwi w nerkach. Przepływ krwi w naczyniach kory jest wówczas zredukowany w większym stopniu niż w naczyniach rdzenia nerki. Unerwienie współczulne nerek odgrywa ważną rolę w regulacji zawartości sodu w organizmie. W warunkach prawidłowych znaczenie układu współczulnego ujawnia się jedynie podczas stosowania diety o małej zawartości sodu, kiedy maksymalnie wzrasta aktywność mechanizmów odpowiedzialnych za zatrzymywanie sodu w organizmie. Odnerwienie nerek może wówczas spowodować wyraźny wzrost wydalania sodu, który nie występuje podczas stosowania diety bogatosodowej, kiedy to układy regu-

lacyjne odpowiedzialne za zatrzymywanie sodu (w tym unerwienie współczulne) mają niską aktywność. Aktywność unerwienia współczulnego nerek znacznie wzrasta w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca. Jest to w dużym stopniu przyczyną zatrzymywania sodu w organizmie w tych stanach chorobowych. Odnerwienie nerek w nadciśnieniu tętniczym wywołuje natriurezę i redukcję ciśnienia tętniczego.

Do czynników pobudzających neurony układu współczulnego unerwiającego nerki należą również niektóre leki i środki używane do narkozy.

7.5

HORMONALNA I HUMORALNA REGULACJA PRZEPIYWU NERKOWEGO I TRANSPORTU KANALIKOWEGO

Zarówno czynność kanalików, jak i przepływ krwi w krążeniu nerkowym są regulowane przez dużą grupę związków hormonalnych i humoralnych.

7.5.1

UKŁAD RENINA-ANGIOTENSYNA

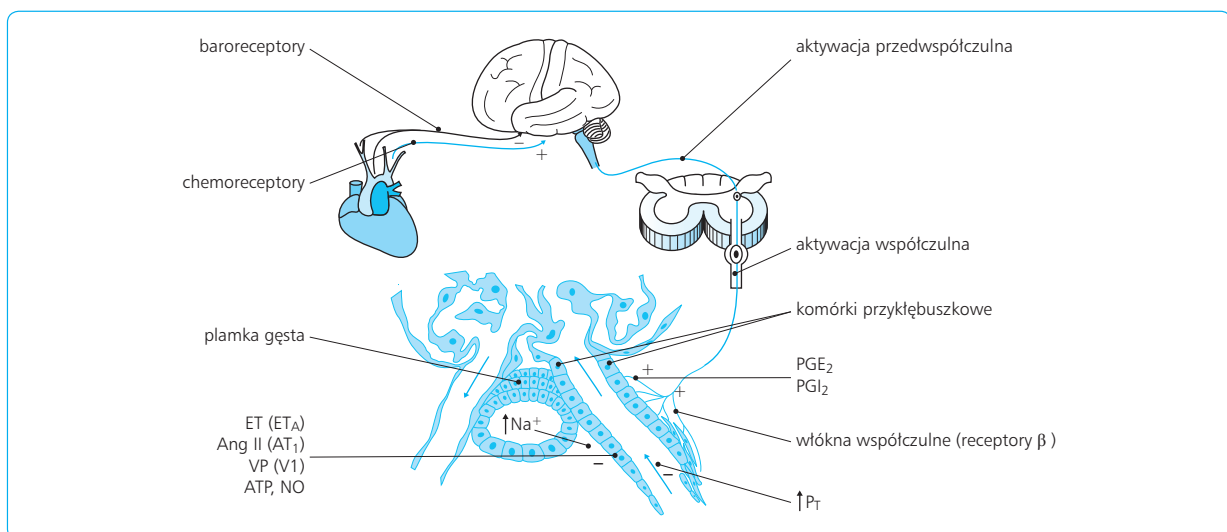
Nerki stanowią najważniejsze źródło krążącej we krwi proreniny i reniny, które są pierwszymi ogniwami układu renina-angiotensyna (RA). Peptydy angiotensynowe

zaliczane są do najistotniejszych związków regulujących przepływ krwi i wchłanianie sodu w nerce. Głównym przedstawicielem tej grupy jest angiotensyna II, która dopływa do nerki wraz z krwią, a niezależnie od tego jest w niej wytwarzana przez lokalny wewnątrznerkowy układ renina-angiotensyna.

REGULACJA WYDZIELANIA RENINY I JEJ DZIAŁANIE

W nerce renina jest syntetyzowana w komórkach aparatu przykłębuszkowego (główne miejsce syntezy reniny uwalnianej do krwi), kanalików krętych drugiego rzędu i cewek zbiorczych. Regulację wydzielania reniny przez komórki przykłębuszkowe przedstawiono na ryc. 7.14. Do czynników odgrywających najważniejszą rolę w regulacji wydzielania reniny należą: obniżenie ciśnienia transmuralnego w tętniczkach aferentnych kłębuszków nerkowych, wzrost aktywności układu współczulno-nadnerczowego oraz stymulacja przez adrenalinę i noradrenalinę receptorów adrenergicznych. Stężenie reniny we krwi zaczyna wzrastać, gdy ciśnienie transmuralne w tętniczkach doprowadzających osiąga wartość poniżej 90 mm Hg, a ulega podwojeniu przy każdym kolejnym obniżeniu o 5 mm Hg. Wzrost

Ryc. 7.14 Regulacja wydzielania reniny. Ang II – angiotensyna II, AT1 – receptor angiotensyny II, ET – endoteliny, ETA – receptor endotelin, PGE₂ i PGI₂ – prostaglandyny, PT – ciśnienie transmuralne, VP – wazopresyna. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Cudnoch-Jędrzejewska A., Fizjologia i patofizjologia układu renina-angiotensyna. [W:] Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyło W. (red.). Medycyna Praktyczna, 2005.



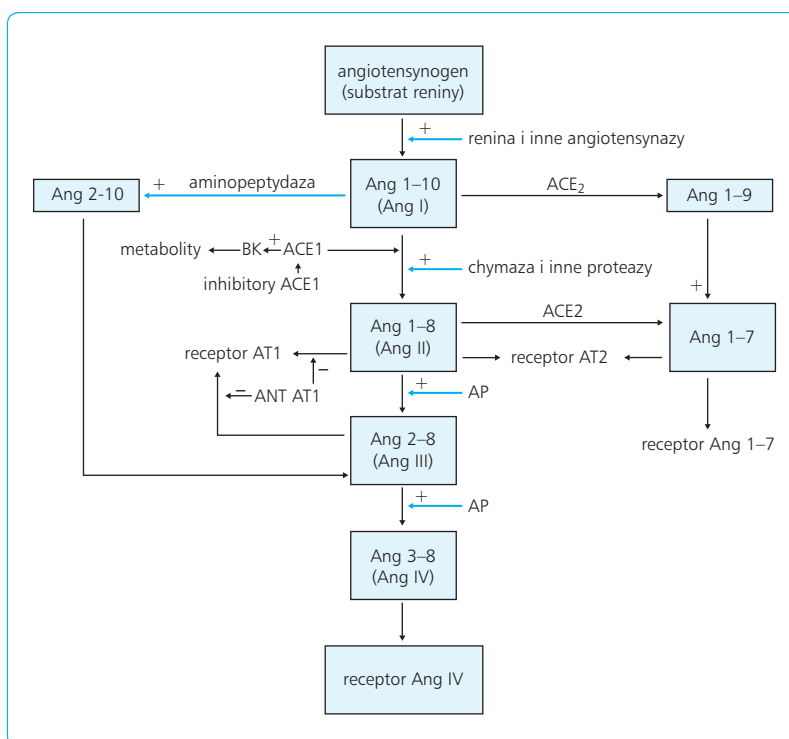
ciśnienia transmuralnego powyżej tej krytycznej wartości hamuje wydzielanie reniny. Ponieważ ciśnienie transmuralne stanowi różnicę między wewnątrz- i zewnątrznaczyniowym ciśnieniem hydrostatycznym, do wzrostu wydzielania reniny dochodzi również podczas wzrostu ciśnienia śródmiąższowego w nerkach, np. w kamicy nerkowej i innych stanach patologicznych powodujących nadmierne gromadzenie się płynu w przestrzeni śródmiąższowej nerek. Nerka jest narządem otorbionym, co powoduje, że ciśnienie płynu śródmiąższowego narasta w niej szybko. Wydzielanie reniny zwiększa się również podczas stosowania diety ubogosodowej lub przyjmowania leków hamujących transport jonów Na^+ do komórek płamki gęstej. Należą do nich leki diuretyczne hamujące przeciwtransport Na^+-H^+ . Ważną rolę w regulacji wydzielania reniny odgrywają jony Ca^{2+} . W odróżnieniu od innych komórek wydzielniczych, komórki aparatu przykłębuszkowego zmniejszają wydzielanie reniny w odpowiedzi na wzrost stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie. Związki zwiększające napływ jonów Ca^{2+} do komórki, takie jak angiotensyna II (przez receptory AT_1) czy wazopresyna (receptory V_1), hamują wydzielanie reniny. W ścianach kanalików proksymalnych znajdują się wszystkie najważniejsze składniki układu renina-angiotensyna (renina, angiotensynogen, enzym konwertujący). Prorenina i renina działają poprzez wewnątrzkomórkowy receptor (P)RR. Główne ich działanie polega na odszczepianiu angiotensyny I od angiotensynogenu, ale wywierają również bezpośrednie działania na układ sercowo-naczyniowy, w tym również działanie troficzne na naczynia nerek.

PEPTYDY ANGIOTENSYNOWE

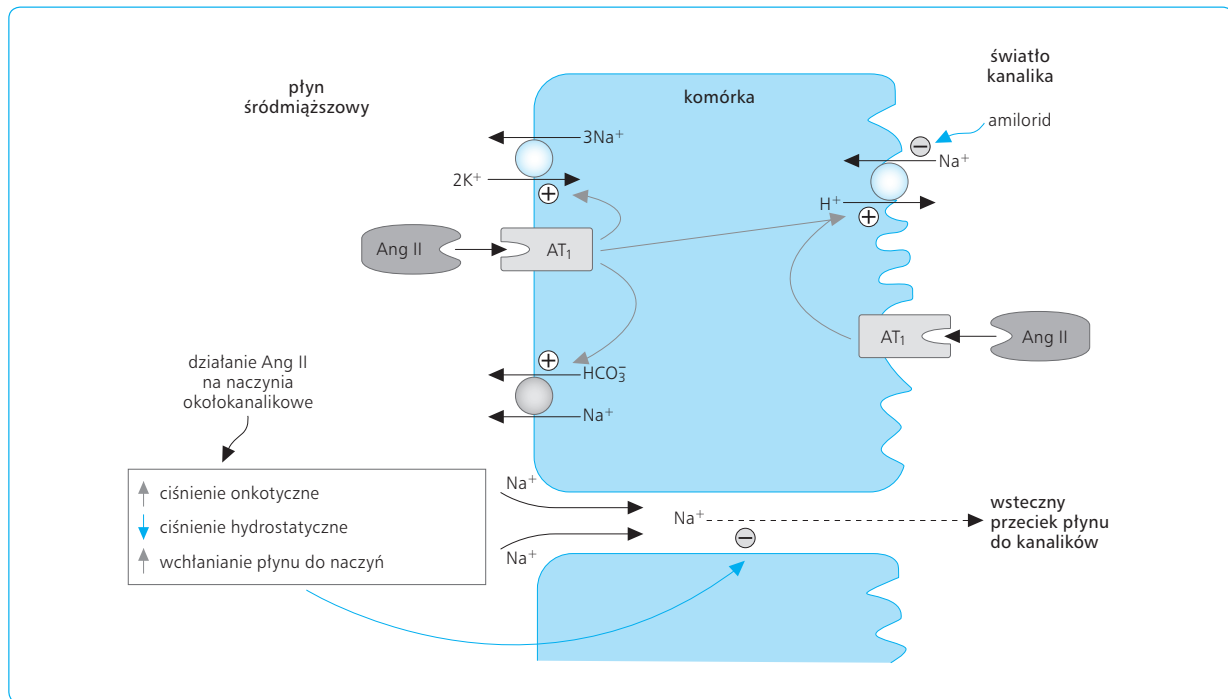
Substratem reniny jest angiotensynogen. W wyniku enzymatycznego przetwarzania angiotensynogenu i innych peptydów angiotensynowych (ryc. 7.15) powstaje kilka związków o silnym działaniu biologicznym. W odniesieniu do funkcji nerek najważniejsze działanie wywierają angiotensyna II i angiotensyna-(1-7). Angiotensyna II powstaje w wyniku działania na angiotensynę I enzymu konwertującego 1 (ACE1, *angiotensin-converting enzyme 1*), a angiotensyna-(1-7) powstaje pod wpływem ACE2.

RECEPTORY I DZIAŁANIE ANGIOTENSYNY II W NERKACH

Angiotensyna II działa w nerkach za pośrednictwem receptorów AT_1 i AT_2 . Receptory AT_1 występują we wszystkich naczyniach krążenia nerkowego i na całej długości kanalików nerkowych. Receptory AT_2 są również powszechnie obecne w nerce, nie ma ich jednak w kłębuszkach nerkowych i grubym segmencie wstępującego ramienia pętli Henlego. Główną rolę w regulacji przepływu krwi w naczyniach nerkowych i transportu kanalikowego przypisuje się receptorom AT_1 . Działając na błonę podstawno-boczną, angiotensyna II aktywuje ATP-azę Na^+-K^+ i współtransport $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$, które transportują jony Na^+ z komórek do przestrzeni śródmiąższowej (ryc. 7.16). Dzięki temu zwiększa się



Ryc. 7.15 Powstawanie peptydów angiotensynowych. ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – enzymy konwertujące, Ang – angiotensyna, Ant – antagonisty receptorów angiotensyn, ACE – enzym konwertujący, AP – aminopeptydaza, Bk – bradykinina. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Cudnoch-Jędrzejewska A., Fizjologia i patofizjologia układu renina-angiotensyna. [W:] Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Medycyna Praktyczna, 2005.



Ryc. 7.16 Działanie angiotensyny II (Ang) na wchłanianie sodu w kanalikach nerkowych i wchłanianie płynu do naczyń okołokanalikowych. AT – receptory angiotensyn. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Rola nerek w rozwoju nadciśnienia tętniczego. [W:] Nadciśnienie tętnicze. Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). Medycyna Praktyczna, 2005, wyd. 2.

gradient stężeń dla jonów Na⁺ między płynem kanalikowym i komórkami kanalików nerkowych, co umożliwia przejście tych jonów do komórek. Wniknięcie jonów Na⁺ do komórek jest dodatkowo ułatwiane przez stymulację przeciwtransportu Na⁺-H⁺ w błonie luminalnej (zob. ryc. 7.16). Dlatego ostatecznym efektem działania angiotensyny II na komórki ścian nefronu jest przekomórkowe przesunięcie jonów Na⁺ ze światła kanalików do przestrzeni śródmiąższowej. Z przestrzeni śródmiąższowej jony te, wraz z towarzyszącymi im wodorowęglanami i wodą, przechodzą do naczyń włosowatych otaczających kanaliki. Ten ostatni proces jest ułatwiany przez naczynioskurczowe działanie angiotensyny II na receptory AT₁ w naczyniach odprowadzających kłębuszków nerkowych, które powoduje obniżenie ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach włosowatych sąsiadujących z kanalikami. W naczyniach odprowadzających i naczyniach prostych znajduje się szczególnie dużo receptorów AT₁. Obniżenie ciśnienia hydrostatycznego i zwolnienie przepływu krwi w naczyniach okołokanalikowych, a zwłaszcza w naczyniach prostych biegnących równoległe do pętli Henlego i cewek zbiorczych, znacznie ułatwiają przesunięcie płynu z przestrzeni śródmiąższowej do naczyń oraz zwrotne wchłanianie sodu i wody w kanalikach.

Oprócz bezpośredniego wpływu na kanaliki nerkowe angiotensyna II reguluje również w sposób pośredni gospodarkę wodno-elektrolitową, ponieważ: (1) zwiększa

wydzielanie aldosteronu; (2) zwiększa wydzielanie wazopresyny; (3) aktywuje układ współczulny, pobudzając neurony przedwspółczulne PVN i RVLM (zob. powyżej); (4) hamuje odruch z baroreceptorów. Wszystkie te działania wywierane są za pośrednictwem receptorów AT₁.

Wzrost wydzielania aldosteronu spowodowany jest zwiększeniem jego syntezy przez angiotensynę II i angiotensynę III. Stymulują one 18-oksydazę, nazywaną syntazą aldosteronu, która katalizuje przekształcenie 18-hydroksykortykosteronu w aldosteron. Angiotensyna II stymuluje również wcześniejszy etap syntezy, tzn. przekształcanie kortykosteronu w 18-hydroksykortykosteron. Dlatego często mówi się o układzie renina-angiotensyna-aldosteron. Angiotensyna II wywiera też silne działanie pobudzające na wydzielanie wazopresyny przez neurony jądra przykomorowego podwzgórza. W nerkach oba związki działają synergistycznie w regulacji wchłaniania sodu i przepływu krwi. W wielu sytuacjach dochodzi jednocześnie do wzrostu wydzielania angiotensyny II, aldosteronu i wazopresyny (np. podczas krwotoku, w niewydolności serca, w nadciśnieniu tętniczym), co umożliwia ich współdziałanie. Wzrost aktywności układu współczulnego pod wpływem angiotensyny II jest spowodowany aktywacją neuronów przedwspółczulnych w ośrodkowym układzie nerwowym (głównie w PVN i RVLM), zwiększeniem transmisji w zwojach współczulnych i zwiększeniem

uwalniania noradrenaliny z zakończeń nerwów współczulnych. Podobne działanie wywiera angiotensyna III. Warto przypomnieć, że pobudzany przez angiotensynę II układ współczulny pobudza wydzielanie reniny, co powoduje dalszą aktywację układu renina--angiotensyna.

INNE ANGIOTENSYNY

Działanie angiotensyny-(1-7) jest przeciwstawne do pobudzania receptorów AT1 przez angiotensynę II, podobne zaś do niektórych działań angiotensyny II przez receptory AT2. Angiotensyna-(7) zwiększa wydzielanie NO i bradykininy w nerce; za ich pośrednictwem wywiera działanie rozszerzające na naczynia nerek oraz hamuje wchłanianie sodu.

UKŁAD RENINA-ANGIOTENSYNA W PATOLOGII NEREK

Podwyższona aktywność układu RA jest cechą charakterystyczną nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca i chorób nerek. U pacjentów z chronicznymi schorzeniami nerek i u chorych na cukrzycę typu 2, u których rozwinęła się nefropatia, częściej występuje allel DD enzymu konwertującego ACE1. Udział angiotensyny II w regulacji transportu kanalikowego i przepływu krwi przez nerki jest znacznie większy w nadciśnieniu tętniczym, zwłaszcza naczyniowo-nerkowym i samoistnym, oraz w niewydolności układu krążenia. Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe jest najczęściej spowodowane przez patologiczne zwężenie tętnicy nerkowej, które wywołuje obniżenie ciśnienia transmuralnego w tętniczkach doprowadzających i zwiększenie wydzielania reniny. W nadciśnieniu samoistnym i w niewydolności układu krążenia głównymi przyczynami wzrostu aktywności układu renina-angiotensyna są: nadmierne pobudzenie układu współczulnego oraz obniżenie przepływu krwi przez nerkę. Zwiększone wydzielanie angiotensyny II, podwyższając ciśnienie tętnicze, prowadzi wprawdzie w początkowym okresie do poprawy przepływu krwi w nerce, ale długotrwałe działanie angiotensyny II ma skutki ujemne – w postaci nadmiernego zatrzymania płynu w ustroju i niekorzystnych zmian strukturalnych (hiperplazja i hipertrofia komórek ściany naczyń i macierzy śródmiąższu nerek), wtórnie pogarszających perfuzję nerek przez krew i zaopatrzenie komórek w tlen. Zwiększone jest również wytwarzanie wolnych rodników, a zwłaszcza supertlenku ($O_2^{\cdot-}$), co potęguje stres oksydacyjny. Powstające wówczas wolne rodniki zwiększają wytwarzanie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i czynnika indukowanego przez hipoksję (HIF-1, *hypoxia-inducible factor*), które częściowo ograniczają negatywne działanie angiotensyny II w stresie oksydacyjnym.

Obniżenie ciśnienia transmuralnego w tętniczkach doprowadzających i nadmierne wydzielanie reniny występują również w kamicy nerkowej. Wzrasta wówczas ciśnienie płynu w kanalikach nerkowych i jego przepływ do przestrzeni śródmiąższowej, co wywołuje wzrost ciśnienia tkankowego i obniżenie ciśnienia transmuralnego w tętniczkach nerkowych. Hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna za pomocą środków farmakologicznych (inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę I lub blokerów receptorów AT1) wywiera korzystny wpływ w leczeniu nadciśnienia i niewydolności układu krążenia oraz zapobiega ujemnym skutkom niedokrwienia nerek. Zmniejsza się wówczas ekspresja białka chemoatrakcyjnego MCP-1 w nerkach, gromadzenie monocytów i leukocytów, wytwarzanie kolagenu i fibryny, natomiast wzrasta przepływ krwi przez naczynia mikrokrążenia.

7.5.2

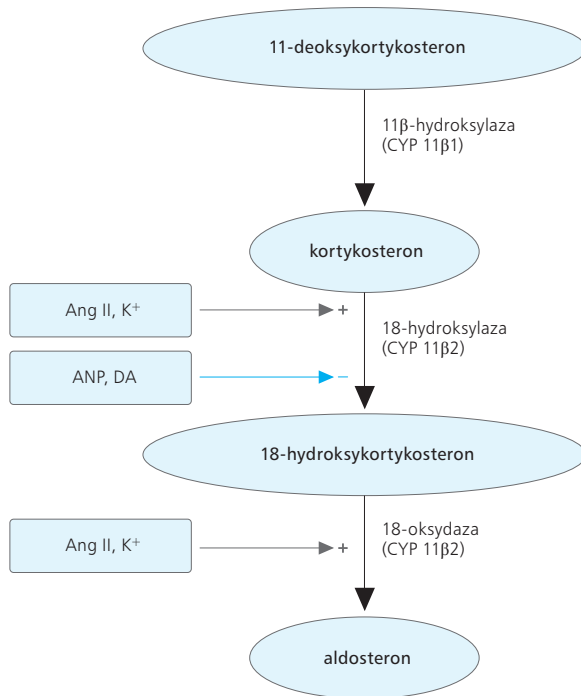
ALDOSTERON

Aldosteron jest jednym z najważniejszych hormonów regulujących wchłanianie sodu i wydalanie potasu przez nerki. Główne stymulatory syntezy i wydzielania aldosteronu to angiotensyna II i angiotensyna III oraz wzrost stężenia potasu we krwi (ryc. 7.17). Słabsze działanie pobudzające wydzielanie aldosteronu wywierają hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) i beta-endorfina. Najważniejszymi związkami hamującymi wydzielanie aldosteronu są przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*) i NO (zob. ryc. 7.17).

DZIAŁANIE ALDOSTERONU

Główne działanie aldosteronu polega na pobudzeniu receptorów jądrowych (MR, *mineralocorticoid receptors*), które są czynnikami transkrypcyjnymi regulującymi tempo transkrypcji genów (m.in. ATP-azy aktywowanej przez $3Na^+$ i $2K^+$) (ryc. 7.18). Zarówno aldosteron, jak i inne mineralokortykosteroidy mogą pobudzać własne receptory MR oraz receptory glikokortykosteroidów (GR, *glucocorticoid receptors*). Oba typy receptorów występują w nerkach, układzie krążenia i mózgu. W nerkach receptory MR są obecne głównie w dystalnej części nefronu: w kanaliku dystalnym i cewce zbiorczej.

Aldosteron działa również na receptory błonowe znajdujące się w błonie komórkowej, które są głównie odpowiedzialne za regulację transportu błonowego i pośrednio (poprzez wzrost stężenia jonów Ca^{2+} w komórce oraz aktywację kinazy białkowej C i czynników



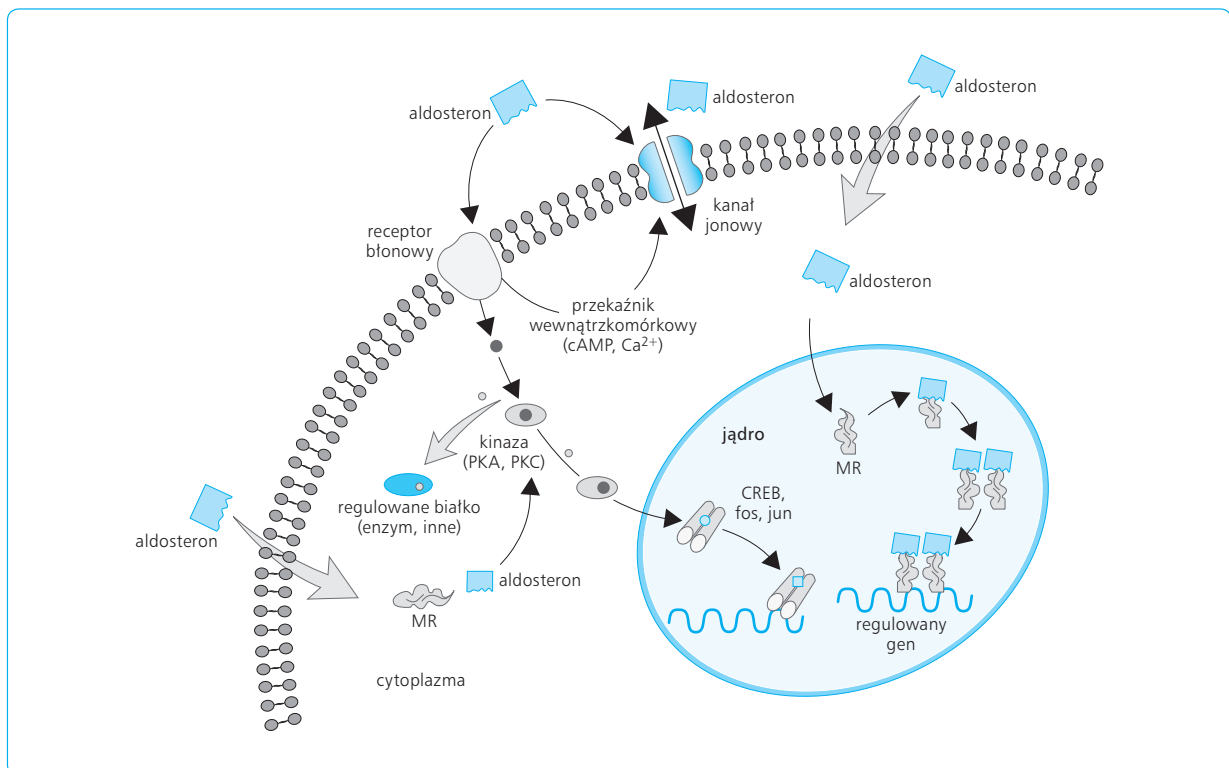
Ryc. 7.17 Regulacja syntezy aldosteronu przez angiotensynę II (Ang II), przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP) i dopaminę (DA). Zmodyfikowano wg: Układ renina-angiotensyna-aldosteron. [W:] Nadciśnienie tętnicze. Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. Medycyna Praktyczna, 2005, wyd. 2.

transkrypcyjnych) za regulację tempa transkrypcji niektórych genów (zob. ryc. 7.18).

Działanie aldosteronu w kanalikach nerkowych

Na skutek działania aldosteronu wzrasta synteza podjednostek ATP-azy aktywowanej przez Na^+ i K^+ w błonie podstawno-bocznej oraz jej aktywność (zob. ryc.7.15). Dzięki temu możliwy jest transport jonów Na^+ z komórki do przestrzeni śródmiąższowej i przeciwnie skierowany transport jonów K^+ . Jednocześnie aldosteron zwiększa syntezę i aktywność kanałów nabłonkowych E_{Na} . Jest to główny kanał dla jonów Na^+ błony luminalnej w dystalnej części nefronu, ułatwiający bierny transport sodu ze światła kanalików do komórek, zgodnie z gradientem stężeń. Pod wpływem aldosteronu wzrasta również aktywność przeciwtransportu $\text{Na}^+\text{-H}^+$ w ścianie luminalnej. Jednoczesne działanie aldosteronu na transport jonów przez błonę podstawno-boczną i luminalną umożliwia przepływ jonów Na^+ ze światła

Ryc. 7.18 Mechanizm działania aldosteronu na komórkę. MR (mineralocorticoid receptor) – receptor mineralokortykosteroidów, CREB (cyclic AMP response element binding protein) – białko wiążące element regulacyjny genu regulowany przez cAMP, fos i jun – czynniki transkrypcyjne, cAMP – adenyzydomonofosforan cykliczny, PKA i PKC (protein kinase A, C) – kinazy białkowe A i C.



kanalików nerkowych do przestrzeni śródmiąższowej. Razem z sodem wchłaniana jest woda – w ten sposób aldosteron odgrywa również rolę w regulacji objętości płynów ustrojowych. Wywiera on również pośredni wpływ na funkcję nerek, pobudzając układ współczulny za pośrednictwem receptorów MR znajdujących się w mózgu.

Aldosteron reguluje także równowagę kwasowo-zasadową. Poza stymulacją przeciwtransportu $\text{Na}^+\text{-H}^+$ zwiększa on aktywność ATP-azy H^+ , transportującej jony H^+ z komórek do światła kanalika.

UJEMNE SKUTKI NADMIERNEJ ORAZ NIEDOSTATECZNEJ STYMULACJI RECEPTORÓW MR

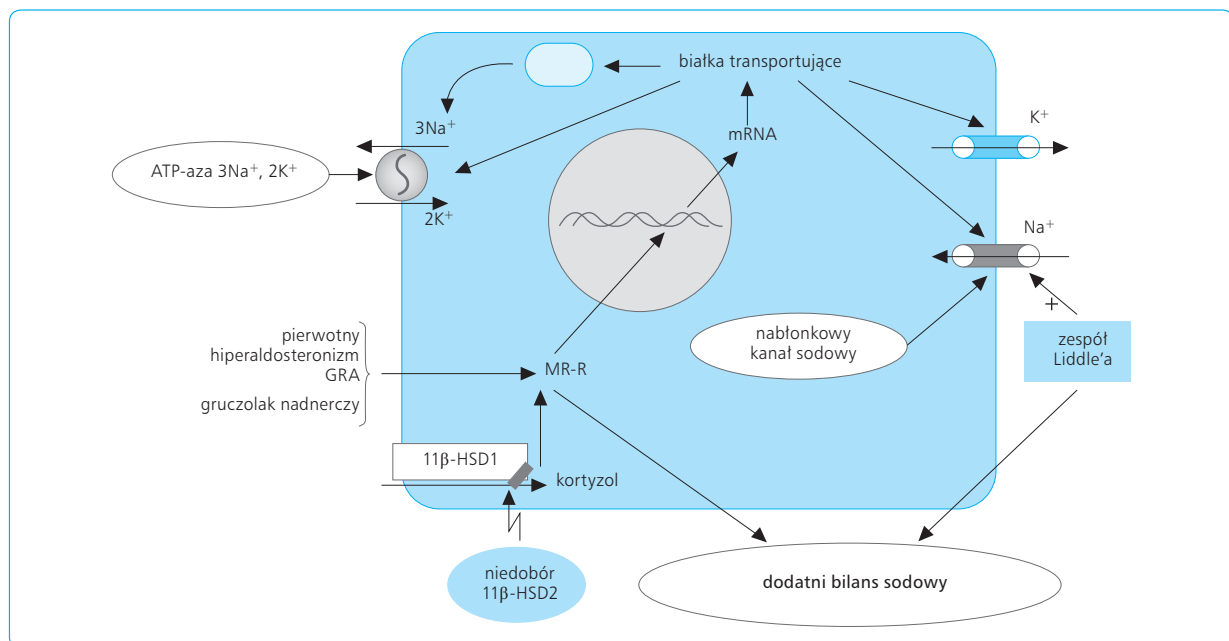
Długotrwałe nadmierne pobudzenie receptorów aldosteronu, które jest przyczyną wielu powikłań, może być spowodowane zwiększonym wydzielaniem aldosteronu, zaburzeniami jego metabolizmu lub nadmierną wrażliwością receptorów MR na aldosteron (ryc. 7.19).

Zwiększone wydzielanie aldosteronu

Podwyższone stężenie aldosteronu (aldosteronizm) obserwuje się w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca. Towarzyszy ono przerostowi kory nadnerczy

i gruczolakom wydzielającym aldosteron (zespół Conna). Przyczyną nadmiernego wydzielania aldosteronu może być również błąd genetyczny spowodowany rekombinacją genu *CYP11B1*, kodującego 11β -hydroksylazę i decydującego o syntezie kortyzolu, oraz genu *CYP11B2*, kodującego syntazę aldosteronu (zespół hiperaldosteronizmu podatny na leczenie glikokortykosteroidami – GRA, *glucocorticoid-remediable aldosteronism*). Transkrypcja utworzonego w wyniku rekombinacji genu chimerycznego jest regulowana zarówno przez związki kontrolujące syntezę glikokortykosteroidów, jak i aldosteronu, co prowadzi do hiperaldosteronizmu.

Podwyższone stężenie aldosteronu we krwi spowodowane upośledzoną inaktywacją występuje w chorobach wątroby (marskość, nowotwory). Pojawia się ono również w genetycznie uwarunkowanym zespole pozornego hiperaldosteronizmu (AME, *apparent mineralocorticoid excess*). Zespół ten polega na braku występującej w nerkach i w łożysku dehydrogenazy 11β -OHSD2, która przekształca kortyzol w nieczynny kortyzon. W innych narządach występuje enzym 11β -OHSD1, który może również zwrotnie przekształcać kortyzon w kortyzol. Kortyzol pobudza wówczas receptory MR w nerkach, co może powodować objawy hiperaldosteronizmu. Brak 11β -OHSD2 w nerkach i zastąpienie jej przez 11β -OHSD1 wywołuje objawy pozornego nadmiaru mineralokortykosteroidów. Aktywność 11β -OHSD2 maleje pod wpływem hipoksji i niektórych czynników wzrostu oraz w marskości wątroby.



Ryc. 7.19 Zaburzenia wydalenia sodu spowodowane nieprawidłowościami wydzielania lub działania aldosteronu. GRA (*glucocorticoid-remediable aldosteronism*) – zespół hiperaldosteronizmu podatny na leczenie glikokortykosteroidami, 11β -HSD – dehydrogenaza 11β -hydroksysteroidów, MR-R – receptor aldosteronu.

Nadmierna aktywacja receptorów nabłonkowych E_{NaC} przez aldosteron

Zjawisko to występuje w zespole Liddle'a, który jest spowodowany mutacją podjednostki β lub γ kanału nabłonkowego E_{NaC} , aktywowanego przez aldosteron. Kanał ten jest wówczas w sposób ciągły (konstytutywnie) aktywny i nadmiernie wrażliwy na bardzo niskie stężenia aldosteronu.

Nadmierna stymulacja receptorów MR zwiększa zatrzymywanie sodu, a także objętość krwi i pojemność minutową serca. Zmianom tym towarzyszy autoregulacyjny wzrost oporu naczyniowego. Czynniki te sprzyjają rozwojowi nadciśnienia tętniczego, a przy niewydolności serca – tworzeniu obrzęków. W nerkach dochodzi do zwłóknienia średnich i małych tętniczek oraz do rozwoju nefropatii. Związki blokujące receptory aldosteronu zmniejszają proteinurię w nadciśnieniu tętniczym i cukrzycy.

Brak lub niedobór aldosteronu we krwi

Przy braku lub niedoborze aldosteronu we krwi powstaje ujemny bilans sodowy i wzrasta stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia). Może również dojść do zmniejszenia objętości krwi (hipowolemia) i spadku ciśnienia tętniczego. Podobne objawy mogą wystąpić w wyniku jednej z mutacji podjednostki γ kanału E_{NaC} . Mutacja ta powoduje zmniejszenie wrażliwości kanału na aldosteron (inaczej niż w zespole Liddle'a). Rozwija się wówczas pseudohipoaldosteronizm typu I i występują objawy niedoboru aldosteronu.

7.5.3

WAZOPRESYNA

Wazopresyna jest wydzielana do krwiobiegu przez zakończenia neuronów jądra przykomorowego (PVN) i nadwzrokowego (SON, *supraoptic nucleus*) w tylnym płacie przysadki. Ponadto jest uwalniana w wielu regionach mózgu przez zakończenia neuronów wazopresynnergicznych zgrupowanych w PVN i innych neuronach przodomózgowia (m.in. jądro nad skrzyżowaniem). Krążąca we krwi wazopresyna działa w nerkach na receptory V2 w ścianie kanalików dalszych i cewek zbiorczych oraz na receptory V1 w ścianie naczyń. Do czynników zwiększających wydzielanie wazopresyny należą: (1) efektywny wzrost osmolalności płynów ustrojowych, który powoduje odwodnienie neuronów syntetyzujących wazopresynę; (2) redukcja impulsacji z baroreceptorów i receptorów obszaru sercowo-płucnego, tonicznie hamującej wydzielanie wazopresyny; (3) stymulacja neuronów wydzielających wazopresynę przez angiotensynę II; (4) hipoksja.

DZIAŁANIE WAZOPRESYNY W NERKACH

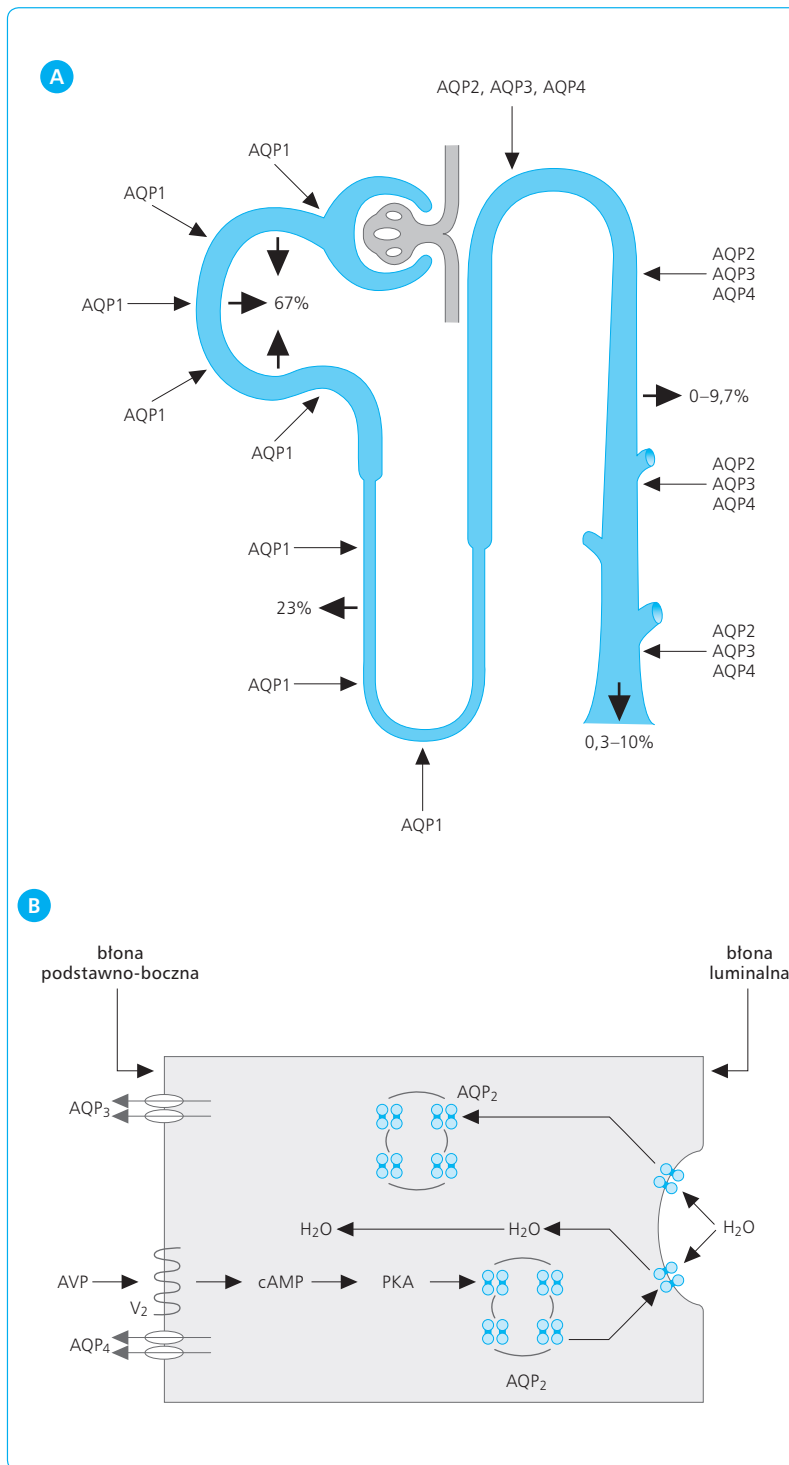
Najważniejsze działanie wazopresyny w nerkach polega na zwiększaniu biernego transportu wody. Ma ono podstawowe znaczenie dla procesu wytwarzania przez nerkę hipertonicznego moczu ostatecznego. Na ryc. 7.20A pokazano rozmieszczenie akwaporyn w ścianie kanalików nerkowych. Mechanizm stymulacji receptorów V2 polega na wbudowywaniu białka kanału wodnego, zwanego akwaporyną 2 (AQP2), do ściany luminalnej kanalik dalszego i cewki zbiorczej (ryc. 7.20B). W pozostałych częściach nefronu transport wody nie jest zależny od wazopresyny i uczestniczą w nim inne akwaporyny (zob. wyżej). Proces aktywacji AQP2 przebiega w następujących etapach (zob. ryc. 7.20B): (1) w stanie niepobudzonym AQP2 znajduje się w pęcherzykach cytoplazmy wewnątrz komórek kanalik dalszego i cewki zbiorczej; (2) stymulacja receptorów V2 przez wazopresynę zwiększa aktywność cykazy adenylanowej i stężenie cAMP; (3) cAMP pobudza kinazę białkową A, która fosforyluje AQP2, zmieniając jej właściwości; (4) ufosforylowana AQP2 wchodzi w interakcję z innymi białkami cytoplazmy, które umożliwiają mu transport i wbudowanie do błony luminalnej.

Wazopresyna zwiększa jedynie bierny transport wody, zależny od gradientu stężeń osmotycznych. Gradient ten z kolei ściśle zależy od ilości związków osmotycznie czynnych nagromadzonych w rdzeniu nerki. Wielkość gradientu osmotycznego jest w znaczącym stopniu regulowana przez wazopresynę, która wywiera następujące działania: (1) zwiększa współtransport $Na^+K^+-2Cl^-$ w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego; (2) działa synergistycznie z aldosteronem, zwiększając syntezę i aktywność nabłonkowego kanału sodowego E_{NaC} ; (3) ułatwia dyfuzję mocznika, zwiększając aktywność transporterów mocznika: UT-A2 w naczyniach prostych i ramieniu zstępującym pętli Henlego oraz UT-A1 w cewce zbiorczej (zob. również podrozdz. 7.6); (4) zwiększa wytwarzanie osmoli organicznych w rdzeniu nerek, zwiększając syntezę sorbitolu; (5) zmniejsza przepływ krwi przez naczynia proste nerek, utrudniając rozpraszanie gradientu osmotycznego.

Wazopresyna zwiększa również wrażliwość układu pragnienia na bodźce osmotyczne (zob. rozdz. 8).

ZABURZENIA WYDZIELANIA LUB DZIAŁANIA WAZOPRESYNY

Nadmierne wydzielanie wazopresyny występuje w nadciśnieniu tętniczym, niewydolności układu krążenia i zespole niewłaściwego wydzielania wazopresyny (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*). Dochodzi wówczas do nadmiernego zatrzymywania wody przez nerki, obniżenia osmolalności płynów



Ryc. 7.20 A. Rozmieszczenie akwaporyn (AQP) w ścianie kanalików nerkowych. B. Mechanizm pobudzenia akwaporyny 2 (AQP2) przez wazopresynę. cAMP – adenylozynomonofosforan cykliczny, PKA (*protein kinase A*) – kinaza białkowa A. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Hormonalna regulacja transportu jonów przez błony biologiczne. [W:] Fizjologiczne podstawy endokrynologii. Akademia Medyczna w Warszawie, Warszawa 1999.

ustrojowych i hiponatremii. Osmolalność osocza może się obniżyć do 260 mOsm/kg wody, a stężenie sodu do 126 mmol/l. Objawy SIADH mogą również wystąpić w marskości wątroby (która jest głównym narządem metabolizującym wazopresynę) oraz w nowotworach, których komórki wytwarzają peptyd podobny do wazopresyny (szczególnie często SIADH towarzyszy rakuwi odoskrzelowemu płuc).

Przy braku lub niedostatecznym wydzielaniu wazopresyny (zniszczenie neuronów PVN i SON podwzgó-

rza, usunięcie przysadki, genetycznie uwarunkowany defekt syntezy wazopresyny) rozwija się moczówka prosta pochodzenia ośrodkowego. Nerki wydalają wówczas duże ilości (15–18 l/dobę) moczu o niskiej osmolalności (60–100 mOsm/kg H₂O).

Rzadziej występuje genetycznie uwarunkowana moczówka prosta pochodzenia nerkowego (nefrogenna), która może być spowodowana defektem syntezy receptorów V₂ (część) lub AQP2 (bardzo rzadko).

7.5.4

ENDOTELINY

REGULACJA WYDZIELANIA I DZIAŁANIE ENDOTELIN

Endoteliny (ET1, ET2 i ET3) dopływają do nerek drogą krwi lub są syntetyzowane przez komórki ściany naczyń i kanalików nerkowych. W mięśniach gładkich i śródbłonku naczyń nerkowych znajdują się również receptory endoteliny: ETA (głównie tętniczki aferentne i eferentne oraz komórki mezangialne) i ETB (mięśnie gładkie i śródbłonek tętniczek oraz ściana pętli Henle-go). Głównymi czynnikami zwiększającymi wydzielanie endoteliny są cytokiny: czynnik martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) i czynnik wzrostowy transformujący β (TGF- β , *transforming growth factor β*), hipoksja, katecholaminy, angiotensyna II, wazopresyna, trombina. W warunkach prawidłowych endoteliny nie odgrywają prawdopodobnie ważnej roli w regulacji transportu kanalikowego i przepływu nerkowego, a ich zadanie polega głównie na lokalnej modulacji działania innych związków regulacyjnych. W niskich stężeniach endoteliny pobudzają przede wszystkim receptory ETB i za ich pośrednictwem zwiększają wydzielanie tlenu azotu (NO) oraz prostaglandyn rozszerzających naczynia, co powoduje zwiększenie przepływu krwi w nerce. W wyższych stężeniach podwyższają poziom angiotensyny II, aldosteronu, katecholamin i wazopresyny we krwi, wywierają działanie zwężające na naczynia krążenia nerkowego i zwiększają resorpcję sodu w kanalikach nerkowych za pośrednictwem receptorów ETA. Prowadzi to do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, przepływu krwi w nerkach i wydalania sodu.

UJEMNE SKUTKI NADMIERNEGO WYDZIELANIA ENDOTELIN W NERKACH

W stanach patologicznych (hipoksja, ischemia, stany zapalne, wzrost stężenia cytokin) wydzielanie endoteliny wzrasta do poziomu, przy którym pobudzane są receptory ETA. Za ich pośrednictwem endoteliny wywierają silne działanie zwężające naczynia. Wzrasta wówczas również liczba receptorów ETA. Długotrwały wzrost stężenia endoteliny w nerkach wywołuje niekorzystne zmiany, prowadząc do proliferacji i hiperplazji komórek ściany naczyń. Uważa się, że nadmierne wydzielanie endoteliny w chorobach nerek jest przyczyną potęgowania niedokrwienia, zwłóknienia, zmian zapalnych i przerostowych w nerkach. Są one powodowane bezpośrednio wpływem endoteliny, ale również pobudzeniem przez nie wydzielania cytokin (interleukina 1 β , TNF- α , interleukina 6) i innych związków o podobnym działa-

niu. Wydzielanie endoteliny znacznie wzrasta w zapaleniu kłębuszków nerkowych, niedokrwieniu, po urazach i w chorobie nowotworowej.

7.5.5

ENDOGENNE INHIBITORY ATP-AZY 3NA⁺-2K⁺

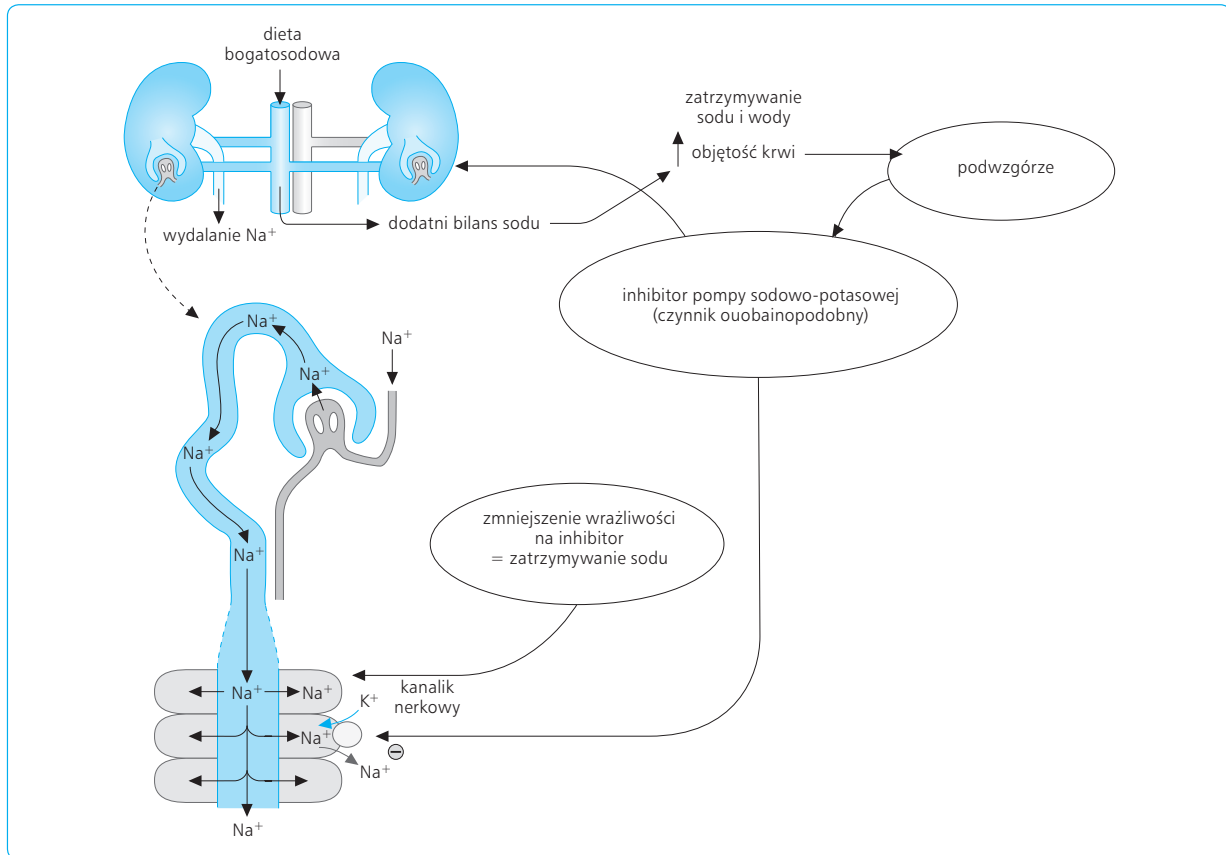
Wśród endogennych związków hamujących aktywność ATP-azy 3Na⁺-2K⁺, nazywanych inhibitorami pompy sodowo-potasowej, najważniejszą rolę odgrywają sterydy kardiotoniczne, do których zalicza się kardenolidy (ouobaina, digoksyna) oraz bufadenolidy (marinobufagenina, bufalina) będące pochodnymi cholesterolu. Ich wydzielanie wzrasta w odpowiedzi na wzrost stężenia objętości płynu wewnątrznaczyniowego.

REGULACJA WYDZIELANIA I DZIAŁANIE INHIBITORÓW ATP-AZY AKTYWOWANEJ PRZEZ 3NA⁺ I 2K⁺

Głównymi miejscami wytwarzania kardenolidów są neurony podwzgórza i sąsiadującej z nim brzuszno-przedniej okolicy trzeciej komory mózgu oraz kora nadnerczy. W warunkach prawidłowych sygnałem do zwiększenia wytwarzania tego czynnika jest wzrost stężenia sodu i zwiększenie objętości krwi. Główne działanie endogennych inhibitorów ATP-azy sodowo-potasowej polega na zwiększaniu wydalania sodu (ryc. 7.21). Jednocześnie czynnik ouobainopodobny hamuje ATP-azę 3Na⁺-2K⁺ w komórkach serca i mięśniach gładkich naczyń oraz w neuronach współczulnych. Wywołuje to wtórnie wzrost stężenia jonów Ca²⁺ w komórce, zwiększenie kurczliwości komórek układu sercowo-naczyniowego i zwiększenie uwalniania katecholamin przez neurony układu współczulnego. Ostatecznym efektem pozanerkowego działania tych związków jest więc wzrost ciśnienia tętniczego, który może wywołać diurezę presyjną. Diureza presyjna i zwiększone wydalanie sodu przez nerki przyczyniają się do powrotu stężenia sodu we krwi oraz objętości krwi i ciśnienia tętniczego do wartości prawidłowych.

INHIBITOR ATP-AZY 3NA⁺-2K⁺ W STANACH PATOLOGICZNYCH

Z badań doświadczalnych wynika, że w niektórych postaciach nadciśnienia tętniczego (tzw. nadciśnienie zależne od sodu) wrażliwość komórek kanalików nerkowych na działanie kardenolidów jest osłabiona,



Ryc. 7.21 Udział endogennego inhibitora ATP-azy aktywowanej przez 3Na^+ i 2K^+ (czynnika ouobainopodobnego) w regulacji wydalania sodu. Zwiększenie zasobów sodu w organizmie zwiększa wydzielanie czynnika ouobainopodobnego, który hamuje aktywność pompy sodowo-potasowej w kanalikach nerkowych. Zmniejszenie wrażliwości kanalików na działanie inhibitora spowodowane działaniem czynników patologicznych powoduje nadmierne zatrzymywanie sodu w organizmie. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Rola nerek w rozwoju nadciśnienia tętniczego. [W:] Nadciśnienie tętnicze. Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. Medycyna Praktyczna 2005, wyd. 2.

zachowane jest natomiast jego działanie na komórki układu sercowo-naczyniowego. Wydalanie sodu podczas hiperwolemii lub wzrostu ciśnienia tętniczego jest wówczas upośledzone, co przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego zależnego od sodu. U chorych na nadciśnienie tętnicze występuje nadwrażliwość na działanie kardenolidów, przejawiająca się wzrostem ciśnienia tętniczego po podaniu ouabainy, który nie występuje u osób zdrowych.

7.5.6

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

Ważną rolę w regulacji wydalania jonów Na^+ przez nerki odgrywa grupa związków nazywana peptydami natriuretycznymi: przedsionkowy peptyd natriuretyczny

(ANP, *atrial natriuretic peptide*) – pierwotnie wykryty w przedsionku serca, mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*) – pierwotnie wykryty w mózgu, długo działający peptyd natriuretyczny (LANP), peptyd natriuretyczny C, peptyd rozszerzający naczynia, peptyd kaliuretyczny, uroguanilina, urodylatyna, urotensyna. L-ANP, ANP, peptyd rozszerzający naczynia i peptyd kaliuretyczny powstają z tego samego prohormonu. ANP i BNP wytwarzane są głównie w sercu i dopływają do nerek wraz z krwią, natomiast peptyd C, urodylatyna i urotensyna powstają również miejscowo w nerkach, jako związki działające parakrynnie. Uroguanilina wytwarzana jest przez komórki ściany jelit pod wpływem zwiększonego stężenia sodu w treści pokarmowej. Z krwią dociera ona do nerek, gdzie zwiększa filtrację kłębuszkową i wydalanie sodu. Wszystkie peptydy natriuretyczne wywierają w nerkach działanie naczyniorozszerzające i natriuretyczne. Spośród miejscowo działających peptydów natriuretycznych głównym związkiem regulującym przepływ krwi i przesączanie kłębuszkowe jest urodylatyna.

MECHANIZM DZIAŁANIA PEPTYDÓW NATRIURETYCZNYCH

Działanie peptydów natriuretycznych polega na aktywacji receptora NPR1 (*natriuretic peptide receptor 1*). Funkcję tego receptora pełni cząsteczkowa cyklaza guanylanowa (CG), która występuje w trzech postaciach izoformicznych: CGA, CGB i CGC, nazywanych receptorami NPR1a (RA), NPR1b(RB) i NPR1c (RC). Głównym wewnątrzkomórkowym przekaźnikiem peptydów natriuretycznych jest guanozynomonofosforan cykliczny (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*). W niektórych komórkach peptydy te aktywują również cyklazę adenylanową i działają za pośrednictwem cAMP.

DZIAŁANIE PEPTYDÓW NATRIURETYCZNYCH W NERKACH

Najważniejsza rola peptydów natriuretycznych w nerkach polega na zwiększaniu przepływu krwi. Wzrost przepływu krwi jest spowodowany: (1) zwężeniem naczynia odprowadzającego i rozszerzeniem naczynia doprowadzającego, dzięki czemu wzrasta ciśnienie hydrostatyczne w naczyniach włosowatych kłębuszków, filtracja kłębuszkowa i wytwarzanie moczu pierwotnego; działanie to dotyczy głównie nefronów korowych; (2) zwiększeniem przepływu krwi w naczyniach prostych towarzyszących nefronom o długiej pętli Henlego; zjawisko to utrudnia resorpcję płynu z kanalików i ułatwia rozproszenie gradientu osmotycznego w rdzeniu nerki; jest to ważny komponent diuretycznego działania peptydów natriuretycznych, ułatwiający wydalanie zwiększonych ilości sodu i wody; (3) osłabianiem zwężającego działania wazopresyny, angiotensyny II, noradrenaliny i endoteliny na naczynia proste nerek.

Receptory peptydów natriuretycznych występują również w ścianie kanalików nerkowych, głównie w kanaliku proksymalnym i cewce zbiorczej. Działając na te receptory peptydy natriuretyczne, hamują resorpcję sodu i osłabiają równowagę kłębuszkowo-kanalikową, w wyniku czego wzrasta diureza i wydalanie sodu.

PEPTYDY NATRIURETYCZNE W STANACH PATOLOGICZNYCH

Wydzielanie ANP, BNP, LANP i peptydu kaliuretycznego wzrasta w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca. Jednocześnie rozwija się jednak oporność na natriuretyczne działanie tych peptydów. Jest to spowodowane szybszym ich rozkładaniem przez obojętne endopeptydazy, zmniejszeniem liczby receptorów NPR oraz wzrostem wydzielania związków o działaniu przeciwnym (angiotensyna II, wazopresyna i endoteli-

ny). W stanach ostrego niedokrwienia nerek peptydy natriuretyczne zapobiegają uszkodzeniu kłębuszków nerkowych i nabłonka szczoteczkowego kanalików proksymalnych.

7.5.7

DOPAMINA

Dopamina jest wydzielana w nerce zarówno z zakończeń neuronów dopaminergicznych, jak i przez komórki kanalików i śródmiąższu nerek. Jej wydzielanie wzrasta podczas diety bogatosodowej i bogatobiałkowej. Najważniejsze działanie dopaminy w nerkach polega na hamowaniu aktywności pompy sodowo-potasowej za pośrednictwem receptorów znajdujących się w kanaliku proksymalnym, we wstępującej części pętli Henlego i w cewce zbiorczej. W kanaliku proksymalnym dopamina zwiększa również aktywność wymiany $\text{Na}^+\text{-H}^+$. Mechanizm hamowania aktywności ATP-azy $3\text{Na}^+\text{-2K}^+$ polega na fosforylacji cząsteczek pompy i jednoczesnym hamowaniu ich defosforylacji. Działanie to jest wywierane częściowo bezpośrednio przez dopaminę i jej wewnątrzkomórkowe przekaźniki (cAMP, kinaza białkowa A, fosfoproteina DARPP-32P), a częściowo pośrednio przez produkty metabolizmu kwasu arachidonowego (zob. podrozdz. 7.5.11).

7.5.8

TLENEK AZOTU

WYTWARZANIE TLENKU AZOTU W NERKACH

W komórkach śródbłonka naczyń i nabłonka kanalików nerkowych tlenek azotu powstaje w wyniku działania syntazy śródbłonkowej (NOS3). Jest on również wytwarzany przez syntazę neuronalną (NOS1) w neuronach unerwiających nerki oraz w komórkach mezangialnych, w płamce gęstej i w ramieniu wstępującym pętli Henlego, a w stanach patologicznych (zapalenie, niedokrwienie) – przez syntazę indukowaną NOS2. Wydzielanie NO przez komórki śródbłonka naczyń nerkowych wzrasta przy zwiększeniu prędkości przepływu krwi, a w komórkach kanalików przy wzroście prędkości przepływu moczu. Wzrost prędkości przepływu zwiększa siłę ścinającą (*shear stress*), aktywując syntazę śródbłonkową. Wydzielanie tlenku azotu w rdzeniu nerek zwiększa się również pod wpływem angiotensyny II i wazopresyny.

DZIAŁANIE TLENKU AZOTU W NERKACH

Tlenek azotu zwiększa przepływ krwi w nerkach. Szczególnie podatne na rozszerzające działanie NO są naczynia rdzenia nerki. Tlenek azotu odgrywa również ważną rolę w mechanizmie autoregulacji przepływu nerkowego i zjawisku diurezy presyjnej (zob. podrozdz. 7.3.3 i 7.3.4).

Wiele związków rozszerzających naczynia (adrenomedullina, angiotensyna-(1-7), kininy) zwiększa przepływ nerkowy za pośrednictwem NO, co ma szczególnie duże znaczenie w niedokrwieniu nerek. Tlenek azotu ogranicza również zwężające działanie angiotensyny II i wazopresyny na naczynia nerek.

TLENEK AZOTU W NERKACH W STANACH PATOLOGICZNYCH

Tlenek azotu ogranicza stres oksydacyjny towarzyszący zaburzeniom ukrwienia nerek poprzez hamowanie wpływu pojawiających się wówczas w zwiększonej ilości wolnych rodników H_2O_2 i supertlenku ($O_2^{\bullet-}$) na naczynia nerek. Buforujące działanie NO jest jednak hamowane przez nadmierne ilości $O_2^{\bullet-}$.

7.5.9

ADRENOMEDULINA

Silne działanie rozszerzające na naczynia kory i rdzenia nerek wywiera adrenomedulina i jej prekursor proadrenomedulina. Może ona dopływać do nerek drogą krwi, ale jest w nich również wytwarzana miejscowo. Zwiększa również wydalanie moczu i sodu. W naczyniorozszerzającym działaniu adrenomedulliny w nerkach pośredniczy tlenek azotu.

7.5.10

KININY

W nerkach wytwarzana jest bradykinina, która powstaje z kininogenu, syntetyzowanego przez komórki główne cewek zbiorczych. W przekształcaniu kininogenu w bradykininę uczestniczy kalikreina, obecna w cewkach zbiorczych i w kanalikule dystalnym. Bradykinina działa w nerce za pośrednictwem receptorów B1 i B2, które znajdują się w kłębuszkach nerkowych, ścianie

kanalików i tętniczkach nerek. Najważniejsza rola bradykininy w nerkach polega na rozszerzeniu tętniczek aferentnych i eferentnych oraz naczyń prostych rdzenia nerki i w konsekwencji zwiększaniu filtracji kłębuszkowej i przepływu krwi przez rdzeń nerki. W wyniku stymulacji receptorów B2 wzrasta synteza NO i prostaglandyn – związki te pośredniczą w naczyniorozszerzającym działaniu bradykininy. Bradykinina ogranicza również naczyniozweżające działanie angiotensyny II.

Bradykinina jest rozkładana przez ten sam enzym konwertujący, który przekształca angiotensynę I w angiotensynę II. W związku z tym inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) (kaptopryl, enalapryl) stosowane w leczeniu nadciśnienia zwiększają stężenie bradykininy i jej udział w regulacji przepływu krwi w nerkach.

7.5.11

EIKOZANOIDY

W komórkach nerek syntetyzowane są wszystkie główne eikozanoidy: prostaglandyny, tromboksan A_2 , lipoksyny, leukotrieny, związki eikozatrienowe, związki epoksyekozatrienowe i związki dihydroksyeikozatrienowe. Ich działanie regulacyjne jest zróżnicowane. Główne związki rozszerzające naczynia nerek to prostaglandyny PGI_2 i PGE_2 . Przepływ nerkowy i filtracja kłębuszkowa wzrastają również pod wpływem lipoksyn i pochodnych kwasu epoksyekozatrienowego, które wytwarzane są głównie w korze nerki. Przeciwnie działanie wywierają leukotrieny LTC_4 i LTD_4 oraz związki eikozatrienowe.

7.5.12

ZWIĄZKI PURYNOWE

Znaczenie związków purynowych w regulacji funkcji nerek polega przede wszystkim na regulacji przepływu krwi w krążeniu nerkowym. Jest to działanie miejscowe, w zasadniczy sposób zależne od intensywności metabolizmu i tempa przemian energetycznych w nerce, jak również od rozmieszczenia i możliwości aktywacji specyficznych receptorów purynergicznych. Głównymi związkami purynowymi regulującymi przepływ krwi w nerkach są ATP i adenozyne. W naczyniach nerkowych znajdują się zarówno receptory A_1 , A_2 i A_3 dla adenozyne, jak i receptory P_2x i P_2y dla ATP. Stymulacja receptorów A_1 i P_2x wywołuje skurcz naczyń nerkowych i retencję sodu przez nerki, natomiast po-

budzenie receptorów A2 i P2y prowadzi do rozkurczu naczyń. W rozszerzaniu naczyń nerkowych przez ATP i adenozyne pośredniczą odpowiednio tlenek azotu i prostaglandyny. Naczyniozwiązujące działanie adenozyne jest potęgowane przez angiotensynę II, a osłabiane przez tlenek azotu. Podczas diety bogatosodowej stężenie adenozyne w nerkach i jej działanie natriuretyczne wzrastają. Skurcz naczyń wywołany przez stymulację receptorów P2x spowodowany jest zamknięciem kanałów potasowych regulowanych przez ATP (KATP). Przy prawidłowym zaopatrzeniu w tlen generowana jest stała liczba cząsteczek ATP, wytwarzanych w cyklu kwasów trikarboksylowych, natomiast podczas niedotlenienia wzrasta liczba cząsteczek adenozyne, która zaczyna wówczas odgrywać większą rolę, rozszerzając naczynia nerek i poprawiając przez to dopływ tlenu.

CYTOKINY

W warunkach prawidłowych cytokiny nie odgrywają prawdopodobnie ważnej roli w regulacji przepływu krwi i transportu kanalikowego w nerkach, a ich działanie sprowadza się do modulacji tych procesów. W stanach patologicznych, takich jak niedokrwienie, niedotlenienie, urazy, wytwarzanie cytokin w nerkach wzrasta. Uzyskują one stężenia, w których wywierają duży wpływ na przebudowę kłębuszków, kanalików, naczyń oraz mięszu nerek. Szczególnie duże znaczenie przypisywane jest TNF- α , interleukinie 1 β , TGF- β i VEGF. Wytwarzanie tych związków wzrasta pod wpływem lipopolisacharydu podczas zapalenia kłębuszków nerkowych, w chorobach autoimmunologicznych i w ostrym niedokrwieniu nerek. TNF- α redukuje przepływ krwi przez kłębuszki i filtrację kłębuszkową oraz zwiększa przepuszczalność błony filtracyjnej kłębuszków dla albumin. Procesy te są wynikiem uruchomienia przez TNF- α całej kaskady zjawisk. Najważniejsze z nich to: (1) wytwarzanie reaktywnych związków tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) i stymulacja wytwarzania innych cytokin w komórkach mezangialnych kłębuszków; (2) zwiększanie syntezy cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1, *intercellular adhesive molecule-1*) w komórkach kłębuszka; (3) zwiększanie napływu granulocytów obojętnochłonnych i monocytów do nerek i ich adhezji do komórek kłębuszka; (4) wzrost wydzielania przez TNF- α i interleukinę-1 β selektyn, które zapoczątkowują łańcuch procesów adhezyjnych umożliwiających przechodzenie granulocytów obojętnochłonnych i monocytów przez ścianę naczyń. Ochronne działanie łagodzące uszkadzający wpływ cytokin i wolnych rodników w niedokrwieniu wywierają czynniki indukujące hipoksję (HIF), zwłaszcza HIF-1 α . Wydzielanie tych czynników wzrasta w nerce w stanach patologicznych pod wpływem TNF- α i VEGF.

7.6

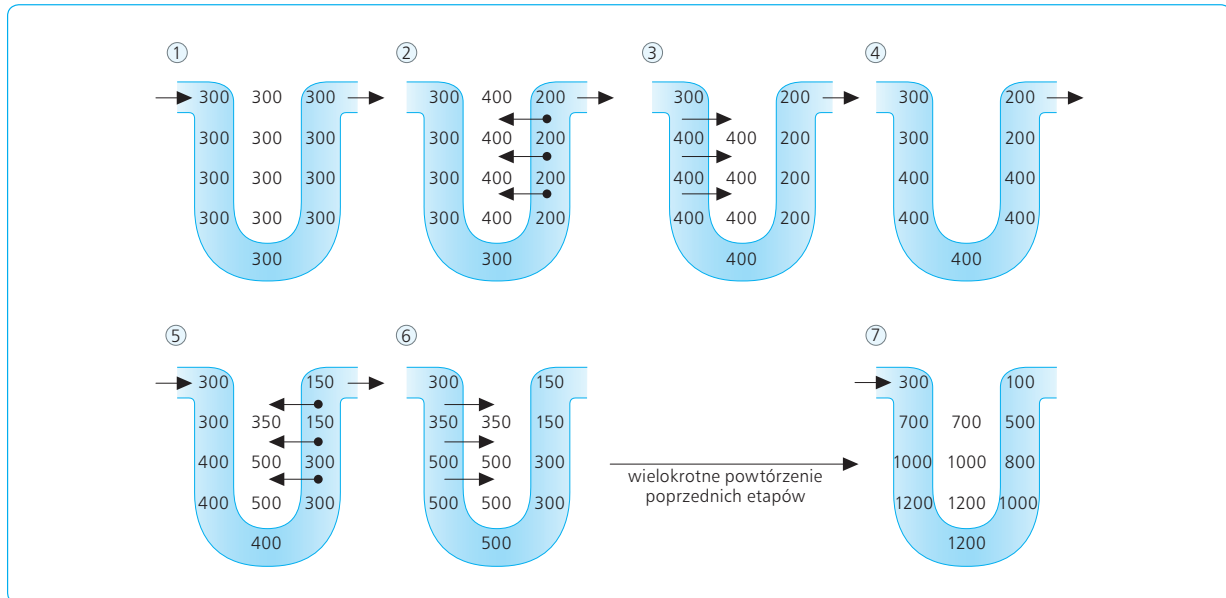
MECHANIZMY ZAGĘSZCZANIA I ROZCIEŃCZANIA MOCZU

Jedną z najważniejszych funkcji nerek jest regulacja objętości i osmolalności płynów ustrojowych, ściśle związana z regulacją wydalania sodu i innych związków osmotycznie czynnych. Zasadnicze znaczenie dla obu tych procesów ma opisany wyżej specyficzny wzajemny układ kanalików i naczyń włosowatych nerek, który umożliwia przepływ osmotycznie czynnych składników moczu i związanych z nimi cząsteczek wody w odpowiednim kierunku, oraz regulacja przepuszczalności ściany dystalnej części kanalika dalszego i cewki zbiorczej przez wazopresynę. Nadmierna zawartość wody w organizmie wywołuje diurezę wodną, umożliwiającą wydalanie 20 l/dobę maksymalnie rozcieńczonego moczu o osmolalności 50 mOsm/l. W odwrotnej sytuacji, kiedy stężenie płynów ustrojowych jest podwyższone, stężenie osmotyczne moczu wzrasta do 1200–1400 mOsm/l, a jego objętość maleje do 0,5 l/dobę.

7.6.1

ZMIANY OSMOLARNOŚCI MOCZU PODCZAS PRZEPŁYWU PRZEZ NEFRON

W podrozdz. 7.2 wspomniano już, że przepuszczalność komórek tworzących ściany kanalika dla wody i jonów jest różna w różnych częściach nefronu. Płyn przefiltrowany do proksymalnej części kanalików nerkowych jest izosmotyczny w stosunku do osocza, a jego osmolarność zbliża się do 300 mOsm/l. Ponieważ kanalik proksymalny położony jest w korze nerki, w której płyn śródmiąższowy ma również stężenie izosmotyczne, wymiana składników osmotycznych i wody nie prowadzi tu do znaczących zmian osmolalności. W związku z tym płyn wchodzący do pętli Henlego ma również osmolarność 300 mOsm/l. Ściana ramienia zstępującego pętli Henlego wnika w głąb rdzenia nerki, przechodząc przez otoczenie o coraz wyższej osmolalności (ryc. 7.22). Ponieważ ściany tej części nefronu swobodnie przepuszczają cząsteczki wody, przenika ona zgodnie z gradientem stężeń do płynu śródmiąższowego, co powoduje, że stężenie moczu w nefronie coraz bardziej narasta, osiągając maksymalną wartość w zagięciu pętli. W nefronach o tzw. krótkiej pętli Henlego osmolarność moczu wynosi 600 mOsm/l, natomiast w nefronach o długiej pętli, zstępującej aż do brodawki nerki, osmolarność moczu wzrasta do 1200 mOsm/l. Ponieważ ramię wstępujące zmierza w odwrotnym kierunku, tzn. do kory nerek, przechodzi ono przez płyn



Ryc. 7.22 Zasada działania wzmacniacza przeciwprądowego, wyjaśniająca stopniowy wzrost osmolarności moczu przepływającego przez ramię zstępujące pętli Henlego i obniżanie się osmolarności moczu płynącego przez ramię wstępujące pętli w kierunku kory nerek. Dotyczy to nefronów z długą pętlą Henlego, które odgrywają podstawową rolę w procesie zagęszczania moczu. U podstaw tego zjawiska leżą różnice w przepuszczalności błony luminalnej w ramieniu zstępującym i wstępującym pętli. Przez błonę luminalną ramienia zstępującego przechodzą zarówno jony, jak i woda, podczas gdy ściana ramienia wstępującego jest przepuszczalna tylko dla jonów. Dzięki stopniowemu przesuwaniu się płynu w zstępującym i wstępującym ramieniu w przeciwnych kierunkach możliwa jest ciągła wymiana jonów na wszystkich poziomach pętli (wymiana przeciwprądowa), natomiast przesunięcia wody występują jedynie między moczem w ramieniu zstępującym, ścianą ramienia zstępującego i płynem śródmiąższowym. Transport jonów bez wody w ramieniu wstępującym z moczu do komórek kanalika, a następnie do płynu śródmiąższowego wywołuje postępujące obniżanie się osmolarności moczu w ramieniu wstępującym pętli Henlego i jednocześnie postępujący wzrost osmolalności płynu śródmiąższowego otaczającego pętlę Henlego i cewkę zbiorczą oraz moczu w zstępującym ramieniu pętli Henlego w kierunku od kory do brodawki nerkowej. Rycina przedstawia hipotetyczną sytuację, w której zablokowanie przejścia wody przez ramię wstępujące, przy zachowaniu transportu jonów (strzałka zakończona grotem), prowadzi podczas kolejnych przesunięć płynu przez pętlę (etapy 1–7) do coraz większego wzrostu osmolalności na szczycie pętli, pomimo że płyn wpływający do ramienia zstępującego pętli ma zawsze tę samą osmolalność (300 mOsm/l). Mechanizm wzmacniania przeciwprądowego umożliwia wytwarzanie dużego wzrostu osmolarności w rdzeniu nerki (od 300 do 1200 mOsm/l), pomimo że na tym samym poziomie przekroju podłużnego przez rdzeń nerki różnice osmolarności między moczem w ramieniu zstępującym, płynem śródmiąższowym, moczem w ramieniu wstępującym, naczyniami prostymi i moczem w cewce zbiorczej są bardzo niewielkie.

śródmiąższowy o malejącym stężeniu, co sprzyja wydostawaniu się związków osmotycznie czynnych zgodnie z gradientem stężeń na zewnątrz i stopniowemu rozcieńczaniu moczu. Rozcieńczanie moczu jest tym bardziej efektywne, że wstępujące ramię pętli Henlego nie wykazuje przepuszczalności dla wody. Ze względu na rozmieszczenie kanałów jonowych w początkowej, cienkiej części ramienia wstępującego pętli Henlego głównymi składnikami wydostającymi się na zewnątrz są tu jony Na^+ i Cl^- . Podczas przechodzenia przez cienką część pętli Henlego stężenie moczu obniża się do 400 mOsm/l. W grubej części ramienia wstępującego w dalszym ciągu odbywa się usuwanie jonów do płynu śródmiąższowego. Szczególnie duże znaczenie ma tu

współtransport jonów $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ (1Na^+ , 1K^+ , 2Cl^-). Ta część nefronu odgrywa kluczową rolę w rozcieńczaniu moczu, ponieważ jest całkowicie nieprzepuszczalna dla wody (komórki grubej części wstępującego ramienia pętli Henlego nie syntetyzują akwaporyn, niezbędnych do transportu wody). W związku z tym stężenie osmotyczne moczu przechodzącego z grubego ramienia pętli Henlego do kanalika dystalnego wynosi 250–200 mOsm/l. W kanaliku dystalnym i w cewce zbiorczej odbywa się w dalszym ciągu usuwanie jonów Na^+ i Cl^- . Początkowa część kanalika dystalnego również nie jest przepuszczalna dla wody, co powoduje dalsze obniżanie osmolarności – do 200–150 mOsm/l. W dystalnej części kanalika dystalnego i w cewce zbior-

czej przepuszczalność dla wody jest regulowana przez wazopresynę. Ponieważ sód, chlor i inne jony są tu w dalszym ciągu wchłaniane przy niskich stężeniach wazopresyny lub przy jej całkowitym braku, stężenie osmotyczne moczu wciąż się obniża i może osiągnąć krańcowo niską wartość 50 mOsm/l. Pod wpływem wazopresyny dochodzi do aktywacji akwaporyny 2 (zob. powyżej i rozdz. *Gospodarka wodno-elektrolitowa*) i wzrostu biernej przepuszczalności ściany tej części nefronu dla wody. Ponieważ cewka zbiorcza ponownie przenika przez miąższ nerki o narastającym stężeniu osmotycznym w obecności wazopresyny, osmolalność moczu wzrasta stopniowo w miarę przesuwania się w kierunku brodawki nerkowej, osiągając na jej poziomie maksymalną wartość 1200–1400 mOsm/l.

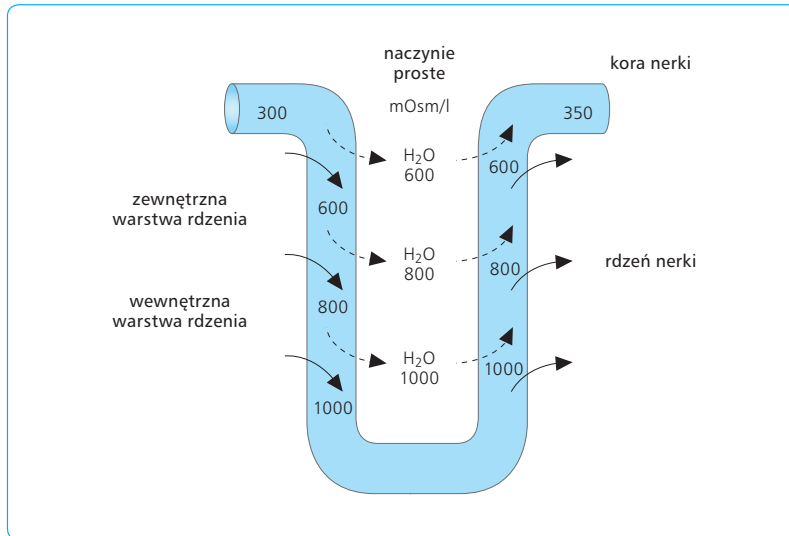
PĘTLA HENLEGO JAKO WZMACNIACZ PRZECIWPŁĄDOWY

Równoległe ułożenie względem siebie ramienia zstępującego i wstępującego pętli Henlego umożliwia funkcjonowanie pętli jako wzmacniacza przeciwprądowego, dzięki czemu duże zmiany osmolalności moczu mogą zostać osiągnięte kosztem niewielkiego wydatku energetycznego. Zasadę działania wzmacniacza i jego rolę w wytwarzaniu gradientu osmotycznego w rdzeniu nerki wyjaśniono na ryc. 7.22. Wskazuje ona, w jaki sposób stopniowy przepływ płynu przez pętlę, w której tylko jedno ramię ma zdolność transportowania jonów w jednym kierunku, a jednocześnie nie ma ono możliwości transportowania wody, prowadzi do coraz większego wzrostu osmolalności na szczycie pętli. Aktywną część wzmacniacza stanowi ramię wstępujące, w którym jony usuwane są ze światła kanalika do komórek kanalika, a następnie do płynu śródmiąższowego. Podobnie jak w innych częściach nefronu, pompa sodowo-potasowa znajdująca się w błonie podstawno-bocznej usuwa z komórek jony sodu, co ułatwia ich bierną dyfuzję do komórki przez błonę luminalną ze światła kanalika. Szczególnie efektywnym transportem jonów sodu znajdującym się w błonie luminalnej grubej części pętli Henlego jest współtransport $1\text{Na}^+ - 1\text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$. Umożliwia on przejście ze światła kanalika aż czterech jonów, którym nie towarzyszą cząsteczki wody, co stwarza możliwość wytworzenia gradientu 200 mOsm/l między płynem kanalikowym i śródmiąższowym (zob. ryc. 7.22). Jony Na^+ są następnie usuwane do płynu śródmiąższowego przez ATP-azę aktywowaną przez 3Na^+ i 2K^+ , podwyższając jego osmolalność. Dzięki temu możliwe jest bierne przesunięcie do płynu śródmiąższowego wody ze znajdującego się na tym samym poziomie ramienia zstępującego pętli Henlego. W wyniku tego stężenie osmotyczne płynu kanalikowego przesuwającego się do dalszych części ramienia zstępującego pętli wzrasta, co jeszcze bardziej ułatwia transport wody do komórek, a następnie z komórek ka-

nalika do płynu śródmiąższowego. Powtarzanie się tych procesów podczas przesuwania się moczu przez nefron prowadzi stopniowo do coraz większego gromadzenia się związków osmotycznie czynnych w rdzeniu nerki, przy jednoczesnym wytwarzaniu znacznej różnicy stężeń (gradientu osmotycznego) między korą i brodawką nerkową i zachowaniu niewielkich różnic stężeń między płynem w kanaliku a otaczającym kanalik płynem śródmiąższowym na tym samym poziomie rdzenia (zob. ryc. 7.22). Końcowy proces zagęszczania moczu w cewce zbiorczej zależy od wazopresyny (zob. wyżej).

ROLA NACZYŃ PROSTYCH NERKI W PROCESIE ZAGĘSZCZANIA I ROZCIĘCZANIA MOCZU

Aby opisane wyżej mechanizmy mogły sprawnie funkcjonować, konieczne jest utrzymanie odpowiedniego gradientu osmotycznego w rdzeniu nerki, zapewniającego przepływ jonów i wody we właściwym kierunku. Jest to możliwe dzięki specyficznemu układowi naczyń włosowatych rdzenia nerki względem kanalików nerkowych, nazywanemu wymiennikiem przeciwprądowym. Zapobiega on rozproszeniu nagromadzonych w nerce związków osmotycznie czynnych. Naczynia proste ułożone są równoległe do pętli Henlego i cewek zbiorczych (ryc. 7.23). Część tętnicza naczyń przenika przez środowisko o narastającej osmolalności, oddając do niego wodę i pobierając związki osmotycznie czynne zgodnie z gradientem stężeń. W wyniku tych przemieszczeń stężenie osmotyczne krwi płynącej w zagięciu pętli naczyń prostych na poziomie brodawki jest zbliżone do stężenia płynu w zagięciu pętli Henlego i wynosi 1200 mOsm/l. Część wstępująca naczyń proste przebiega w odwrotnym kierunku, tzn. przez środowisko o malejącej osmolalności. Dzięki temu woda może być tu resorbowana do naczyń, a związki osmotycznie czynne oddawane do rdzenia nerki. Naczynia proste tworzą razem z pętlą Henlego i cewką zbiorczą wspólny układ funkcjonalny, zapobiegający rozproszeniu gradientu osmotycznego i zwiększający efektywność zagęszczania moczu. Dodatkowym czynnikiem zapobiegającym rozproszeniu gradientu osmotycznego w nerce jest niewielki udział przepływu krwi przez rdzeń (1–2%) w stosunku do całkowitego przepływu krwi przez nerkę. Krew płynie przez rdzeń nerki bardzo wolno, co ułatwia przeciwprądową wymianę składników. Ruch krwi może być ponadto regulowany przez związki zwężające i rozszerzające naczynia. Zwężenie naczyń okołokanalikowych przez wazopresynę dodatkowo zwalnia przepływ krwi w rdzeniu, ułatwia gromadzenie związków osmotycznie czynnych i potęguje zdolność zagęszczania moczu przez nerkę. Rozszerzenie naczyń, np. przez tlenek azotu, ułatwia wypłukiwanie gradientu osmotycznego z rdzenia nerki i pogarsza zdolność nerki do zagęszczania moczu. Zmniejszenie



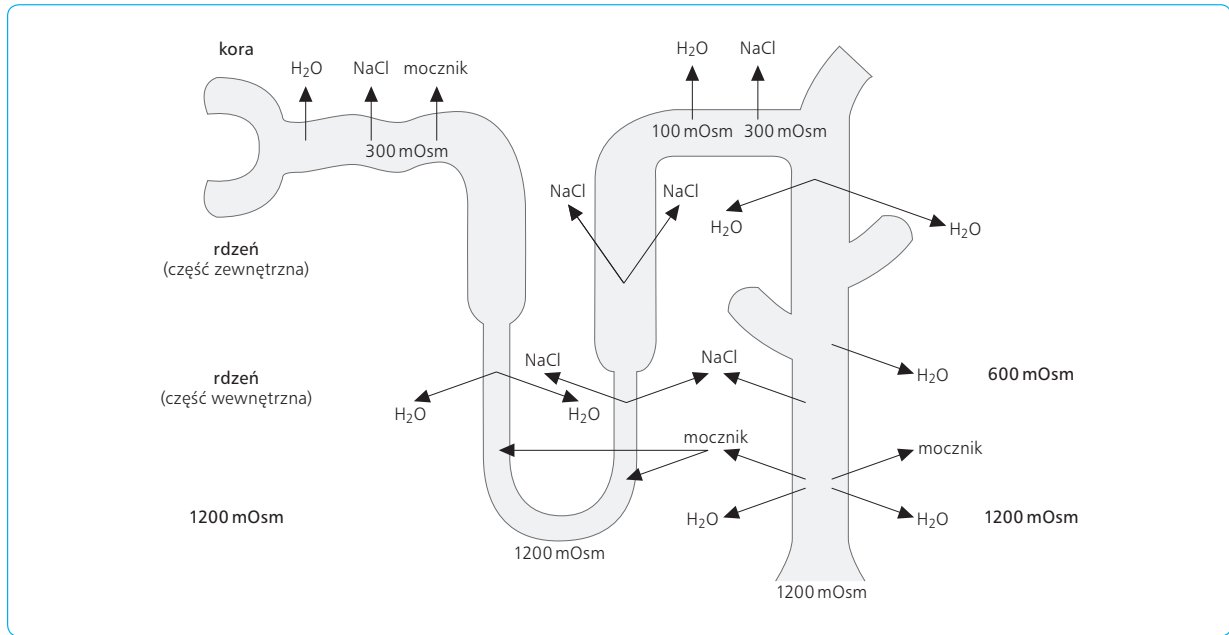
Ryc. 7.23 Udział naczyń prostych w utrzymaniu wysokiego stężenia osmotycznego w rdzeniu nerki. Naczynia proste tworzą pętle przebiegające równoległe do pętli Henlego i pełniące rolę wymiennika przeciwwprądowego. Zstępując od kory do brodawki nerkowej, naczynia proste pobierają składniki osmotyczne z płynu śródmiąższowego rdzenia nerki i oddają wodę. Następnie, wstępując od brodawki w kierunku kory nerek, oddają składniki osmotyczne i pobierają wodę. Dzięki temu nie dochodzi do wypłukiwania przez krew związków osmotycznych nagromadzonych w rdzeniu nerki.

zdolności zagęszczania moczu przez rdzeń nerki występuje również w przypadku niedoboru wazopresyny (np. u pacjentów z moczówką prostą), a także u osób z polidypsją, u których doszło do chronicznego obniżenia osmolalności płynów ustrojowych. Charakterystyczną cechą zaburzeń zdolności zagęszczania moczu jest wówczas osłabiona zdolność zagęszczania moczu po podaniu egzogennej wazopresyny.

ROLA KRĄŻENIA MOCZNIKA W WYTWARZANIU MOCZU HIPEROSMOTYCZNEGO

Jak wspomniano wyżej, w wytwarzaniu gradientu osmotycznego między korą a rdzeniem nerek ważną rolę odgrywa transport jonów Na^+ i Cl^- przez ścianę nefronu i gromadzenie się chlorku sodu w płynie śródmiąższowym. Na poziomie brodawki nerkowej stężenie osmotyczne NaCl wynosi 600 mOsm/kg H_2O . Drugim ważnym związkiem odpowiedzialnym za hipertoniczność rdzenia nerki jest mocznik, którego stężenie osmotyczne również wynosi 600 mOsm/kg H_2O . Mocznik przedostaje się do moczu pierwotnego podczas przesączania osocza w kłębuszkach nerkowych. Ściana nefronu między kłębuszkiem a rdzeniową częścią cewki zbiorczej jest słabo przepuszczalna dla mocznika. W związku z tym w miarę przesuwania się moczu przez nefron i wchłaniania wody stężenie mocznika stopniowo wzrasta. W ścianie rdzeniowej części nefronu znajdują się transportery mocznika UT-A1, które umożliwiają proces biernej dyfuzji mocznika zgodnie z gradientem stężeń. Dyfuzja może się odbywać w obu kierunkach, w zależności od bieżącej różnicy stężeń. Aktywność transportera i przepuszczalność ściany ka-

nalika wzrastają intensywnie pod wpływem wazopresyny. W obecności wazopresyny transport mocznika jest tak szybki, że dochodzi do wyrównania jego stężeń między światłem cewki zbiorczej a płynem śródmiąższowym. Nagromadzony w płynie śródmiąższowym rdzenia nerki mocznik przechodzi do naczyń prostych i jest odprowadzany z krwią. Wypłukiwanie mocznika z rdzenia nerki wzrasta podczas zwiększenia przepływu krwi przez tę część krążenia nerkowego. Znaczna ilość mocznika dyfunduje z naczyń, wnikając z powrotem do kanalika nerkowego w dolnej części ramienia zstępującego i wstępującego pętli Henlego, zgodnie z gradientem stężeń (ryc. 7.24). W dalszej części ramienia wstępującego, w kanaliku dalszym i w górnej części cewki zbiorczej mocznik jest ponownie zagęszczany, a następnie z powrotem wchłaniany w cewce zbiorczej (zob. ryc. 7.24). Proces ten określa się jako krążenie mocznika (lub pułpkę mocznika); odgrywa on ważną rolę w wytwarzaniu moczu hiperosmotycznego. Przy braku wazopresyny wchłanianie mocznika w cewce zbiorczej jest mniej efektywne; jest on również łatwiej wypłukiwany przez rozszerzone naczynia rdzenia nerki. Powoduje to zmniejszenie stężenia osmotycznego płynu w rdzeniu nerki i wydalanie moczu. Podobna sytuacja występuje podczas stosowania diety ubogobiałkowej, która powoduje zmniejszenie wytwarzania mocznika. Dieta bogatobiałkowa poprawia natomiast zdolność wytwarzania moczu hiperosmotycznego.



Ryc. 7.24 Wchłanianie mocznika w nefronie i jego krążenie między dolnym odcinkiem cewki zbiorczej a dolną częścią ramienia zstępującego i wstępującego pętli Henlego. Opis w tekście.

7.7

UDZIAŁ NEREK W REGULACJI GOSPODARKI KWASOWO-ZASADOWEJ

7.7.1

NERKI JAKO TRZECIA LINIA OBRONY W REGULACJI GOSPODARKI KWASOWO-ZASADOWEJ

Rola nerek w regulacji pH płynów ustrojowych polega na wchłanianiu wodorowęglanów w kanalikach nerkowych. Umożliwia to ich odzyskiwanie (regenerację) i utrzymywanie na stałym poziomie zasobów buforu węglanowego w organizmie. Jednocześnie wydalanie jonów H^+ i kwaśnych produktów przemiany materii przez nerki chroni przed nadmiernym obniżeniem pH.

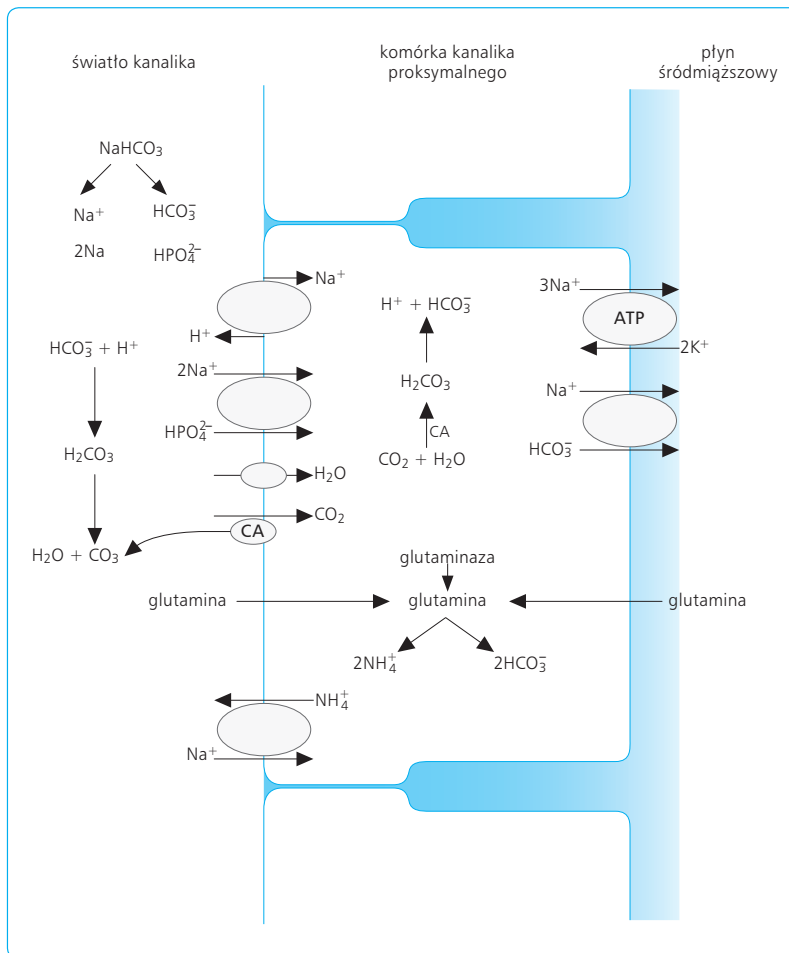
WCHŁANIANIE I WYDALANIE WODOROWĘGLANÓW

Podczas przesączania osocza przez kłębuszki nerkowe do moczu pierwotnego przechodzi 4500 milimoli jonów HCO_3^- . W komórkach kanalika bliższego zwrot-

nemu wchłonięciu podlega 80–90% jonów HCO_3^- , a w pętli Henlego 10–15%. Jedynie niewielka część tych jonów jest wchłaniana w kanaliku dalszym i cewce zbiorczej. Ponieważ jony HCO_3^- są łatwo przesączalne przez naczynia włosowate kłębuszków, ich wydalanie pozostaje proporcjonalne do stężenia w osoczu i do prędkości filtracji kłębuszkowej. Zasadniczym czynnikiem regulującym ilość wchłanianych przez nerki jonów HCO_3^- są zmiany pH krwi – wchłanianie to wzrasta w kwasicy, a maleje w zasadowicy. Wchłanianie jonów HCO_3^- wzrasta również pod wpływem związków nasilających wchłanianie jonów Na^+ w kanalikach nerkowych. Ważną rolę odgrywa tu zwłaszcza aldosteron i angiotensyna II. Do związków zwiększających wydalanie jonów HCO_3^- należy parathormon.

Proces wchłaniania jonów HCO_3^- przebiega następująco (ryc. 7.25):

1. Po przesączeniu $NaHCO_3$ do kanalika proksymalnego związek ten dysocjuje do jonów Na^+ i HCO_3^- . Jony Na^+ są wchłaniane przez błonę luminalną komórek z wymianą na jony H^+ , które przechodzą z komórek do światła kanalika. Uczestniczy w tym przeciwtransport Na^+-H^+ .
2. W świetle kanalika jony H^+ łączą się z jonami HCO_3^- , tworząc H_2CO_3 , który natychmiast dysocjuje do cząsteczek H_2O i CO_2 przy współudziale anhidrazy węglanowej, umiejscowionej w luminalnej błonie kanalika proksymalnego (zob. ryc. 7.25). Woda jest częściowo resorbowana, a częściowo wydalana. W komórkach kanalika CO_2 i H_2O łączą się ponownie, tworząc

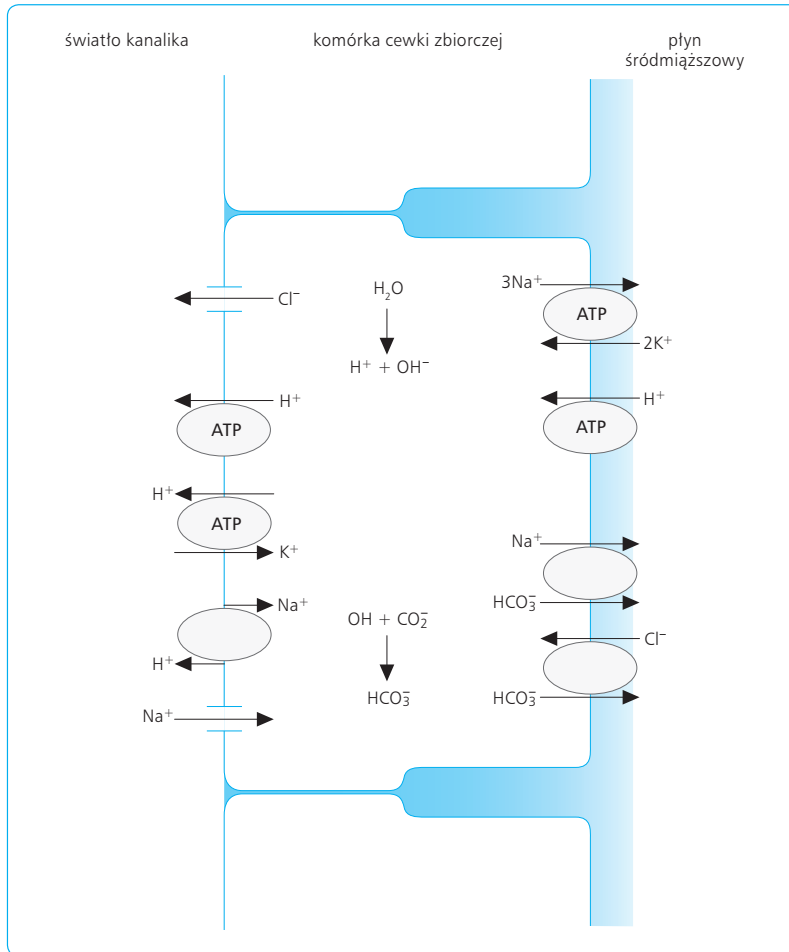


Ryc. 7.25 Wchłanianie zwrotne (regeneracja) jonów HCO_3^- i wydalanie jonów amonowych przez komórki kanalika bliższego. Opis w tekście. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Budzikowski A., Regulacja równowagi kwasowo-zasadowej. [W:] Seminarium z fizjologii. Akademia Medyczna w Warszawie, Warszawa 2001.

- H_2CO_3 , który dysocjuje do jonów H^+ i HCO_3^- . Większość jonów HCO_3^- przedostaje się razem z jonami Na^+ i Cl^- przez błonę podstawno-boczną kanalika do płynu śródmiąższowego. Uczestniczą w tym współtransport $1\text{Na}^+-3\text{HCO}_3^-$ oraz wymiennik $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Razem z jonami Na^+ i HCO_3^- przez błonę podstawno-boczną przenikają do płynu śródmiąższowego cząsteczki wody.
3. Nie wszystkie jony H^+ wydalone z komórek do światła kanalika łączą się w kanaliku proksymalnym z jonami HCO_3^- . Pozostała ich część przechodzi do dalszych części nefronu. Ze względu na wchłanianie dużej objętości płynu w kanaliku proksymalnym stężenie jonów H^+ w końcowej części kanalika proksymalnego wzrasta 3–4-krotnie. W kanaliku proksymalnym dochodzi do wydalenia 80–90% całkowitej ilości wydalaných jonów H^+ . Proces wchłaniania jonów HCO_3^- i wydalenia jonów H^+ w kanaliku proksymalnym oraz w części wstępującej pętli Henlego w zasadniczym stopniu zależy od aktywności anhidrazy węglanowej (zob. ryc. 7.25). Zahamowanie aktywności tego enzymu może spowodować pięciokrotne zwolnienie tempa wchłaniania jonów HCO_3^- w tej części nefronu. W dystalnej części nefronu anhidraza węglanowa nie jest obecna, co

spawia, że wchłanianie jonów HCO_3^- odbywa się tu znacznie wolniej.

4. W komórkach kanalika proksymalnego, pętli Henlego i kanalika dalszego jony HCO_3^- mogą również powstawać podczas metabolizmu glutaminy. Glutamina jest rozkładana do jonów 2NH_4^+ i 2HCO_3^- . Jony amonowe są wówczas wydalone do światła kanalika z wymianą na jony Na^+ , a jony HCO_3^- przedostają się przez błonę podstawno-boczną do płynu śródmiąższowego nerek wraz z jonami Na^+ (zob. ryc. 7.25).
5. W cewce zbiorczej ważną rolę w resorpcji wodorowęglanów odgrywa przeciwtransport $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ w błonie podstawno-bocznej (ryc. 7.26). W stanie równowagi kwasowo-zasadowej i podczas kwasicy umożliwia on przejście wodorowęglanów z komórek kanalika do płynu śródmiąższowego. W zasadowicy dochodzi do uaktywnienia przeciwtransportu $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ znajdującego się w ścianie błony luminalnej komórek wtrąconych od strony światła nefronu. W wyniku działania tego przeciwtransportu wodorowęglany są usuwane z komórek do światła kanalika. W ścianie podstawno-bocznej tych komórek znajduje się ATP-aza H^+ , która transportuje jony H^+ do płynu śródmiąższowego (nie pokazano na ryc. 7.26).



Ryc. 7.26 Wydalanie jonów H⁺ przez komórki kanalikula dalszego i cewki zbiorczej. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Budzikowski A., Regulacja równowagi kwasowo-zasadowej. [W:] Seminarium z fizjologii, cz. 2. Akademia Medyczna w Warszawie, Warszawa 2001.

Dzięki usuwaniu wodorowęglanów i wchłanianiu jonów H⁺ możliwe jest obniżenie pH płynów ustrojowych.

WYDALANIE JONÓW H⁺

Usuwanie jonów H⁺ z komórek do światła nefronu odbywa się w kanaliku proksymalnym, w grubej części pętli Henlego i w kanaliku dalszym. Opiera się ono zarówno na transporcie aktywnym, jak i na transporcie biernym. Jony H⁺ powstają w komórkach kanalikula na skutek dysocjacji cząsteczek wody do jonów H⁺ i OH⁻; mogą być też transportowane do komórek kanalikula przez ATP-azę aktywowaną przez H⁺ (pompę protonową), znajdującą się w błonie podstawno-bocznej większości komórek wtrąconych (zob. ryc. 7.26). Do wydalania jonów H⁺ z komórek do płynu kanalikowego dochodzi w wyniku działania przeciwtransportu Na⁺-H⁺ lub aktywnego transportu przez ATP-azę aktywowaną przez H⁺ znajdującą się w błonie luminalnej (zob. wyżej). Dzięki działaniu pompy protonowej błony luminalnej stężenie jonów H⁺ w dystalnej części kanalikula może znacznie wzrosnąć, jednak ze względu na małą objętość moczu przepływającego przez tę część

nefronu udział tej pompy w usuwaniu jonów H⁺ nie przekracza 5%. W usuwaniu jonów H⁺ do światła tej części kanalikula bierze również udział ATP-aza aktywowana przez K⁺ i H⁺, która uczestniczy w aktywnym usuwaniu z komórek jonów H⁺ powstających podczas dysocjacji kwasu węglowego.

Transport aktywny jonów H⁺ może zostać poważnie zaburzony w chorobach nerek związanych z zaburzeniami metabolizmu komórek kanalikula (np. w chronicznym odmiedniczkowym zapaleniu nerek).

7.7.2

REGULACJA PH MOCZU

Wydalanie jonów H⁺ do światła kanalikula powoduje obniżenie pH moczu. Obecność całkowitej liczby wydanych jonów H⁺ mogłaby spowodować wzrost ich stężenia w świetle kanalikula do wartości 1000 razy wyższej od stężenia w cytoplazmie i doprowadzić do obniżenia pH płynu kanalikowego do 4,4. Wywołałoby to

poważne zaburzenia funkcji kanalików. Nadmiernemu obniżeniu pH moczu przeciwdziała buforowanie przez bufor fosforanowy i amonowy.

BUFOR FOSFORANOWY

W skład buforu fosforanowego wchodzi Na_2HPO_4 i NaH_2PO_4 . Powstawanie i działanie buforu fosforanowego w moczu wyjaśniono na ryc. 7.27. W jego działaniu można wyróżnić następujące etapy:

1. W kłębuszkach nerkowych przesączone są do moczu pierwotnego fosforany. Większość z nich (80–90%) zostaje wchłonięta w kanaliku bliższym.
2. W komórce kanalika z kwasu węglowego powstają jony H^+ i HCO_3^- , tak jak to opisano w podrozdz. 7.7.1 *Wchłanianie i wydalanie wodorowęglanów*.
3. Wodorowęglany przenikają do płynu śródmiąższowego przez błonę podstawno-boczną, a jony H^+ do światła kanalika na drodze wymiany Na^+-H^+ i transportu aktywnego przez ATP-azę aktywowaną przez H^+ lub ATP-azę aktywowaną przez K^+ i H^+ . Jednocześnie od Na_2HPO_4 zostaje odłączony jon Na^+ , który uczestniczy w wymianie Na^+-H^+ , wnikając do komórki. Na jego miejsce jon NaHPO_4^- wiąże usunięty z komórki do światła kanalika jon H^+ , tworząc NaH_2PO_4 .

4. NaH_2PO_4 zostaje wydany z moczem jako tzw. kwasota miareczkowa (liczbę jonów H^+ wydanych w cząsteczce NaH_2PO_4 można oznaczyć za pomocą miareczkowania).

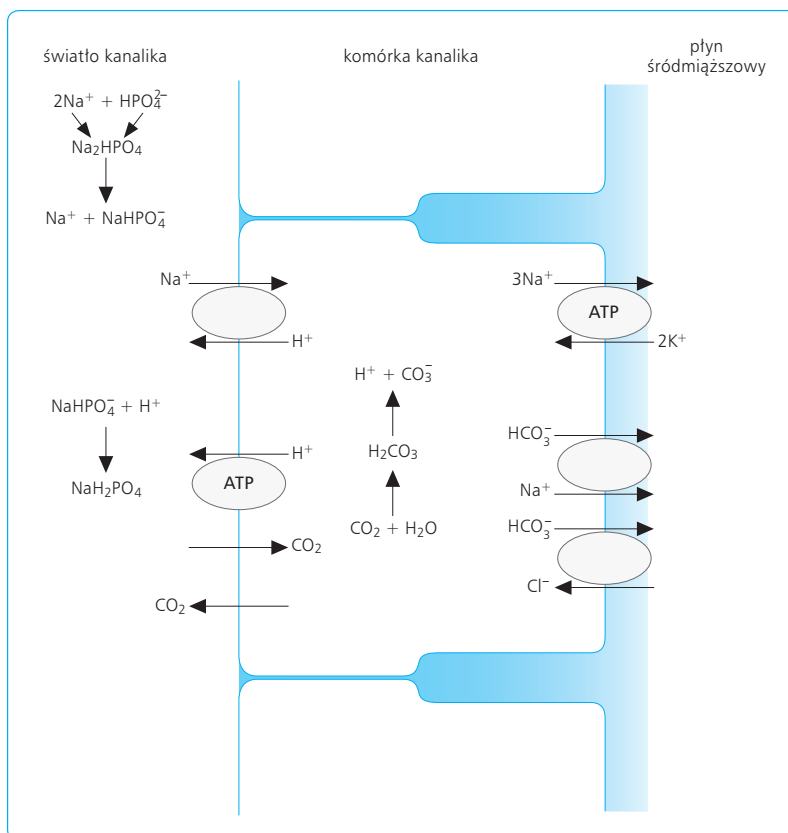
W buforowaniu jonów H^+ w moczu mogą uczestniczyć również sole innych kwasów, jednak ich znaczenie jest znacznie mniejsze.

BUFOR AMONOWY

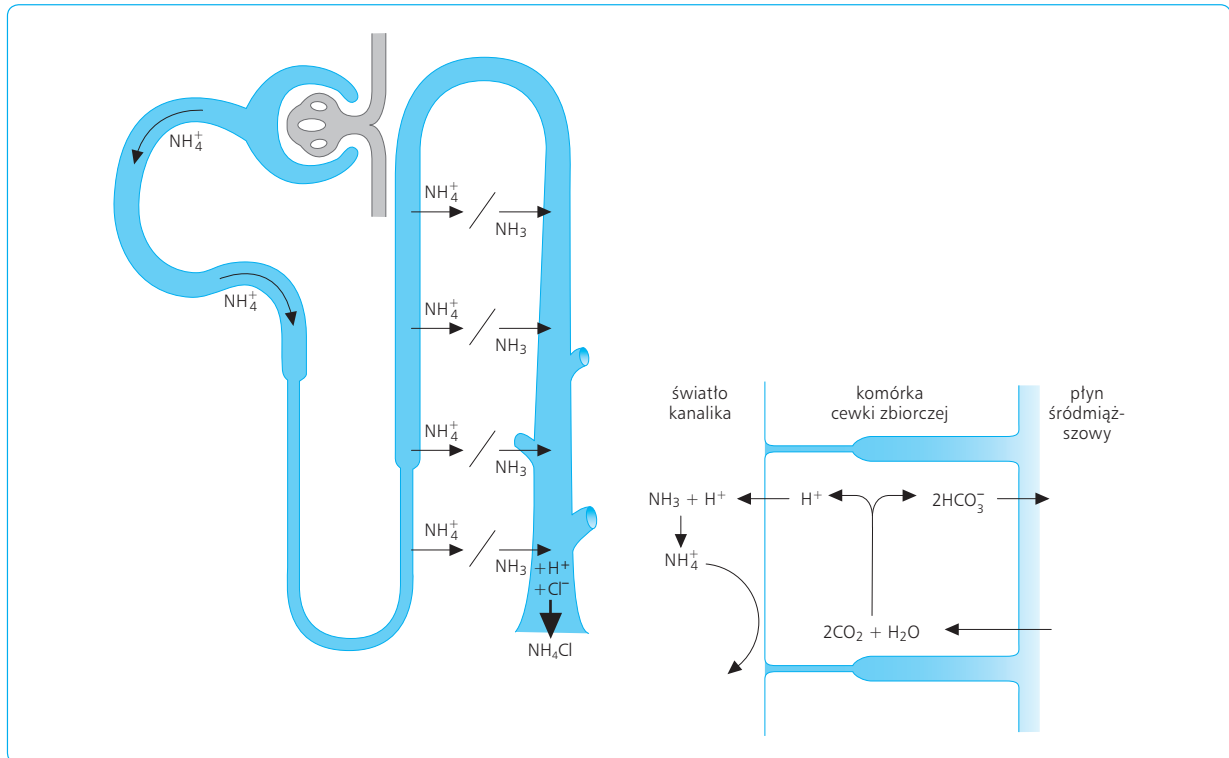
Bufor amonowy składa się z amoniaku i jonu amonowego (NH_4^+). Jon NH_4^+ powstaje w sposób ciągły z glutaminy w komórkach kanalika bliższego, pętli Henlego i cewki zbiorczej. Zasadnicza część (60%) tych jonów zostaje utworzona podczas dezaminacji glutaminy przez glutaminazę. Pozostałe jony NH_4^+ powstają w wyniku dezaminacji oksydatywnej innych aminokwasów. Z jednej cząsteczki glutaminy powstają dwa jony NH_4^+ i dwa jony HCO_3^- (ryc. 7.25). Aktywność glutaminazy wzrasta podczas kwasicy. Proces ten rozwija się powoli i osiąga pełną sprawność po 48 godz. od obniżenia pH. Obniżenie pH prowadzi również do zwiększonego wytwarzania glutaminy przez wątrobę.

Zasada działania buforu amonowego jest następująca (ryc. 7.28):

1. Jon NH_4^+ jest usuwany z komórki do światła kanalika proksymalnego z wymianą na jon H^+ . Proces



Ryc. 7.27 Buforowanie jonów H^+ w moczu przez bufor fosforanowy. Opis w tekście. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Budzikowski A., Regulacja równowagi kwasowo-zasadowej. [W:] Seminarium z fizjologii, cz. 2. Akademia Medyczna w Warszawie, Warszawa 2001.



Ryc. 7.28 Powstawanie, transport i wydalanie NH_3 przez nerkę. Zmodyfikowano wg: Szczepańska-Sadowska E., Budzikowski A., Regulacja równowagi kwasowo-zasadowej. [W:] Seminarium z fizjologii, cz. 2. Akademia Medyczna w Warszawie, Warszawa 2001.

- ten polega na podstawianiu jonu NH_4^+ w miejsce jonu H^+ w przeciwtransporcie Na^+-H^+ .
2. Część wydzielonych w kanalicie proksymalnym jonów NH_4^+ jest wchłaniana zwrótnie w grubej części pętli Henlego, gdzie jon NH_4^+ zajmuje miejsce jonu K^+ we współtransporcie $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$.
 3. Jony NH_4^+ , które zostały zwrótnie zresorbowane, przenikają do płynu śródmiąższowego, gdzie pozostają w równowadze z cząsteczkami amoniaku (NH_3). Amoniak jest w nerkach wytwarzany w sposób ciągły przez komórki kanalików nerkowych, a następnie dyfunduje do płynu śródmiąższowego i do światła nefronu przez stosunkowo łatwo przepuszczalną dla niego błonę luminalną cewki zbiorczej.
 4. W świetle cewki zbiorczej amoniak łączy się z jonami H^+ , tworząc jony NH_4^+ , które z kolei łączą się z jonami Cl^- , tworząc NH_4Cl . Jest to związek o niskiej kwasności, wydalany z moczem. Obniżenie pH moczu powoduje zwiększenie liczby jonów NH_4^+ w moczu. W przypadku kwasicy wzrasta ilość glutaminy wytwarzanej przez komórki wątroby. Zwiększa się również jej wychwytywanie przez komórki kanalików nerkowych i aktywność glutaminazy.

7.8

INNE FUNKCJE NEREK

7.8.1

REGULACJA GOSPODARKI WAPNIOWO-FOSFORANOWEJ

WYDALANIE WAPNIA PRZEZ NERKI

W ciągu doby w kłębuszkach nerkowych przesączone zostaje 10 g wapnia, natomiast ostateczna ilość wapnia wydalonego z moczem wynosi jedynie 200 mg, co stanowi 2% całkowitej przesączonej ilości. Resorpcja jonów Ca^{2+} polega przede wszystkim na: (1) biernej dyfuzji przez błonę luminalną zgodnie z gradientem stężeń, spowodowanym przez stopniowy wzrost stężenia jonów Ca^{2+} podczas przepływu moczu przez nefron; (2) transporcie aktywnym przez ATP-azę aktywowaną przez Ca^{2+} . Zasadniczym hormonem nasilającym

wchłanianie jonów Ca^{2+} w nerkach i zapobiegającym w ten sposób obniżeniu stężenia wapnia we krwi (hipokalcemii) jest parathormon (PTH). Wydzielanie parathormonu wzrasta pod wpływem hipokalcemii. Dzięki jego działaniu zwiększa się wchłanianie jonów Ca^{2+} w dystalnej części nefronu. W kanalikach nerkowych parathormon aktywuje również 1α -hydroksylazę odpowiedzialną za powstawanie $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ – tzw. czynnej postaci witaminy D_3 (zob. rozdz. 10 i 8).

WYDALANIE FOSFORANÓW PRZEZ NERKI

Wydalanie fosforanów przez nerki jest regulowane przez parathormon i kalcytoninę. Parathormon stanowi silny inhibitor resorpcji jonów fosforanowych w kanaliku proksymalnym, co umożliwia usunięcie nadmiaru fosforanów uwolnionych z tkanki kostnej pod wpływem PTH (zob. rozdz. 10). Niewielki wzrost wydalania fosforanów wywołuje również kalcytonina.

7.8.2

HORMONALNA FUNKCJA NEREK

Nerki są miejscem wytwarzania związków odgrywających ważną rolę w miejscowej i ogólnoustrojowej regulacji hormonalnej. Do związków wywierających działanie ogólnoustrojowe należą: renina, niektóre peptydy natriuretyczne, czynna postać witaminy D_3 (zob. wyżej) i erytropoetyna.

Erytropoetyna to cytokina, której głównym źródłem są komórki śródmiąższowe nerek. Wydzielanie erytropoetyny wzrasta podczas hipoksji pod wpływem czynnika transkrypcyjnego indukowanego przez hipoksję (HIF) oraz niektórych cytokin. Jej zasadnicze działanie polega na zwiększaniu liczby krążących erytrocytów poprzez hamowanie apoptozy erytroidalnych komórek progenitorowych (zob. rozdz. 3). Erytropoetynie przypisuje się także działanie cytoprotekcyjne w innych narządach (serce, mózg, nerki). W nerkach erytropoetyna ogranicza uszkodzenie komórek wywołane niedokrwieniem oraz zapobiega zmniejszeniu liczby akwaporyn i transporterów sodu podczas reperfuzji po niedokrwieniu.

"This page intentionally left blank"

8

GOSPODARKA WODNO-ELEKTROLITOWA

Ewa Szczepańska-Sadowska

Prawidłowa regulacja gospodarki wodno-elektrolitowej warunkuje stałość środowiska wewnętrznego, utrzymanie odpowiedniej objętości płynów ustrojowych i ich rozmieszczenia w poszczególnych przestrzeniach płynowych oraz prawidłowy przebieg reakcji fizykochemicznych.

8.1

ROZMIESZCZENIE WODY I ELEKTROLITÓW

8.1.1

PRZESTRZENIE WODNE

WODA CAŁKOWITA

Dzięki swoim cechom fizykochemicznym woda stanowi niezastąpione środowisko dla przebiegu procesów warunkujących życie. U człowieka przeciętna zawartość wody, czyli tzw. woda całkowita (TBW, *total body water*), wynosi 60%. Procentowa zawartość wody w poszczególnych tkankach i narządach znacznie się różni (krew 83%, nerki 83%, płuca (79%). Szczególnie mało wody mają tkanka tłuszczowa (10%) i kość (22%). W przeliczeniu na beztłuszczową masę ciała procentowa zawartość wody wykazuje niewielkie wahania osobnicze i u dorosłych osób w wieku 20–30 lat stanowi 73,2% masy ciała, jednak u kobiet jest niższa (58,5%) niż u mężczyzn (87,1%), co jest spowodowane większą masą tkanki tłuszczowej i mniejszą mięśni szkieletowych w stosunku do całkowitej masy ciała. U ciężarnych kobiet zawartość wody wynosi 50,2%. Z wiekiem dochodzi stopniowo do zmniejszenia ilości wody w organizmie. U noworodków woda stanowi 76%, pod koniec 1 r.ż. 65%, w 10 r.ż. 62%, a w 60 r.ż. jedynie 50% masy ciała.

ROZMIESZCZENIE WODY W PRZESTRZENIACH PŁYNOWYCH

Objętość i wzajemny stosunek przestrzeni wodnych są utrzymywane na stałym poziomie i wynoszą: przestrzeń wewnątrzkomórkowa (ICF, *intracellular fluid compartment*) – 40% masy ciała, a przestrzeń zewnątrzkomórkowa (ECF, *extracellular fluid compartment*) – 22% masy ciała. Głównymi jonami odpowiedzialnymi za utrzymywanie stałej objętości przestrzeni zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej są odpowiednio jony sodu i jony potasu. W skład przestrzeni zewnątrzkomórkowej wchodzi: (1) przestrzeń wewnątrznaczyniowa, którą stanowi osocze krwi; (2) płyn zewnątrznaczyniowy (płyn śródmiąższowy, nazywany tkankowym, oraz chłonka); (3) płyn transkomórkowy (płyn znajdujący się wewnątrz przewodu pokarmowego i innych przewodów, płyn mózgowo-rdzeniowy, ciecz wodnista gałek ocznych, płyn maziowy torebek i jam stawowych). Objętości poszczególnych przestrzeni u dorosłego człowieka w przeliczeniu na 1 kg masy ciała przedstawia tab. 8.1.

8.1.2

STĘŻENIE JONÓW W PŁYNACH USTROJOWYCH

Stężenie jonów w płynach ustrojowych przedstawiono w tab. 8.2. O różnicach zawartości jonów w poszczególnych przedziałach decydują głównie różnice w liczbie i aktywności białek transportujących jony w sposób czynny lub bierny przez błonę komórkową oraz w ilości anionów białczanowych w przestrzeni wewnątrz- i ze-

Przeźren	Objętość przestrzeni wyrażona w litrach i procentach całkowitej objętości płynu	
	l	%
Płyn wewnątrzkomórkowy	24,0	60
Płyn zewnątrzkomórkowy	16,0	40
Płyn śródmiąższowy	11,2	28
Osocze	3,2	8
Płyn transkomórkowy	1,6	4
Całkowita objętość płynu	40,0	100

Tabela 8.1 Rozmieszczenie płynów w poszczególnych przestrzeniach płynowych u dorosłego człowieka o masie ciała 70 kg.

Elektrolity	Osocze mEq/l płynu	Osocze mEq/l wody	Płyn śródmiąższowy mEq/l płynu	Komórki mięśni* mEq/l wody
Na ⁺	140,0	151,0	145,5	12,0
K ⁺	4,5	5,0	4,8	150,0
Ca ²⁺	5,0	5,5	2,8	0,0000001
Mg ²⁺	1,7	1,8	1,0	7,0
Cl ⁻	104,0	112,0	116,6	3,0
HCO ₃ ⁻	24,0	26,0	27,4	10,0
SO ₄ ²⁻	1,0	1,1	1,2	-
Fosforany	2,0	2,2	2,3	116,0
Białczany	15,0	16,0	8,0	40,0
Aniony organiczne	5,0	5,3	5,6	-
pH	7,4#			7,0#

* Uwaga: stężenie elektrolitów w płynie komórkowym jest różne w różnych tkankach w zależności od spoczynkowego potencjału błony komórkowej; np. w mięśniach szkieletowych, w których potencjał spoczynkowy wynosi -90 mV stężenie Cl⁻ jest znacznie niższe (3 mEq/l) niż w krwinkach czerwonych (78 mEq/l), w których potencjał błonowy wynosi -7 mV.

Podczas maksymalnego wysiłku fizycznego pH osocza może obniżyć się do 6,8 a w mięśniach szkieletowych do 6,4.
„-” oznacza wartość niemierzalną.

Tabela 8.2 Stężenie elektrolitów w płynie zewnątrzkomórkowym, wewnątrzkomórkowym i osoczu krwi oraz zawartość wody w komórkach mięśni (wg Carroll HJ, Man S.Oh Water, Electrolyte and Acid-Base Metabolism. Diagnosis and Management. JB Lippincott Co, Philadelphia 1989).

wnątrzkomórkowej, w osoczu krwi i w płynie śródmiąższowym. W warunkach ambulatoryjnych i klinicznych mierzy się na ogół stężenie jonów w osoczu. Jest ono wyrażane albo w przeliczeniu na 1 l osocza, albo na 1 kg wody. W tym drugim przypadku jest ono o 7% wyższe, co wynika z obecności w osoczu składników stałych. Wartości zaprezentowane w tab. 8.2 wskazują na istnienie różnic między stężeniem elektrolitów w osoczu i w przestrzeni śródmiąższowej. Różnice te są spowodowane obecnością w osoczu większej ilości ujemnie naładowanych białek. Ze względu na zachowanie równowagi elektrochemicznej między osoczem i płynem śródmiąższowym w płynie śródmiąższowym znajduje się większa ilość niebiałczanowych anionów (głównie Cl⁻), a w osoczu większa ilość kationów (zjawisko Gibbsa-Donnana).

8.1.3

STĘŻENIE OSMOTYCZNE I CIŚNIENIE OSMOTYCZNE

Obecność znacznej liczby kanałów wodnych w błonach komórkowych większości komórek umożliwia szybkie przejście na drodze dyfuzji znacznej liczby cząsteczek wody. Składniki, które nie mogą swobodnie przenikać przez błony biologiczne, są nazywane składnika-

mi aktywnymi osmotycznie, a ich stężenie w płynach ustrojowych to stężenie osmotyczne. Stężenie osmotyczne roztworów jest wyrażane w osmolach (Osm) na 1 l roztworu lub 1 kg wody. Jeden osmol odpowiada jednej gramocząsteczce składnika niedyfundującego. W przypadku związków dysocjujących każdy jon posiada własną aktywność osmotyczną. Stężenie osmotyczne płynów ustrojowych jest wyrażane w miliosmolach na 1 l płynu (mOsm/l) (osmolarność) lub na 1 kg wody (mOsm/kg H₂O) (osmolalność). Woda nie jest transportowana przez błony komórkowe aktywnie, lecz wyłącznie w sposób bierny, zgodnie z gradientem stężeń. Ponieważ stężenie wody jest wyższe w środowisku zawierającym mniejsze stężenie składników osmotycznie efektywnych, przechodzi ona zgodnie ze swoim gradientem chemicznym ze środowiska o niższym do środowiska o wyższym stężeniu osmotycznym. Ruch wody zgodny z gradientem stężeń może być zahamowany przez działanie na błonę biologiczną (od strony roztworu o wyższym stężeniu osmotycznym) odpowiednio wysokiego ciśnienia hydrostatycznego. Ciśnienie równoważące osmotyczny ruch wody nazywane jest efektywnym ciśnieniem osmotycznym. Do zrównoważenia przesunięcia wody przez błonę biologiczną pod wpływem różnicy stężeń 1 mOsm konieczne jest ciśnienie osmotyczne równe 19,3 mm Hg. Przez większość błon komórkowych woda przechodzi pod wpływem różnicy ciśnień osmotycznych równej 2–5 mm Hg, co odpowiada różnicy stężeń osmotycznych 0,1–0,3 mOsm. W związku z tym już bardzo niewielki wzrost osmolalności w jednej z przestrzeni wodnych

organizmu wywołuje powstanie znacznego gradientu ciśnienia osmotycznego, który prowadzi do szybkiego przesunięcia odpowiedniej liczby cząsteczek wody i prawie natychmiastowego wyrównania stężeń osmotycznych. Roztwory o takiej samej osmolalności nazywane są roztworami izosmolalnymi. Roztwór o niższej osmolalności to roztwór hipoosmolalny, a o wyższej osmolalności – hiperosmolalny. W przypadku płynów ustrojowych za roztwór izosmolalny uważa się roztwór o stężeniu osmotycznym równym prawidłowemu stężeniu osmotycznemu osocza krwi. Osmolalność płynów ustrojowych wyliczona na podstawie stężenia molarnego poszczególnych składników jest bliska 300 mOsm/kg H₂O. Ze względu na interakcję między poszczególnymi cząsteczkami w roztworach rzeczywista osmolalność okazuje się niższa i wynosi 300 mOsm/kg H₂O × 0,93 = 279 mOsm/kg H₂O. Ciśnienie osmotyczne wywierane przez koloidy (np. białka) nazywane jest ciśnieniem onkotycznym (koloidoosmotycznym).

8.2

REGULACJA TRANSPORTU JONÓW I WODY PRZEZ BŁONY BIOLOGICZNE

Ważną rolę w utrzymywaniu właściwego bilansu wodno-elektrolitowego odgrywa aktywny i bierny transport jonów, warunkowany obecnością odpowiedniej liczby aktywnych transporterów (pomp jonowych) oraz kanałów jonowych w błonie komórki i struktur subkomórkowych. Na właściwości tych cząsteczek mają wpływ czynniki genetyczne, zmiany środowiska jonowego, osmotycznego, hormonalnego i humoralnego oraz czynniki mechaniczne. Transport pojedynczych jonów i związków może również zachodzić za pomocą połączeń szczelinowatych (*gap junctions*), będących pojedynczymi kanałami jonowymi lub zgrupowaniami kanałów zbudowanymi z koneksonów. Połączenia szczelinowate umożliwiają przepływ większych cząsteczek (do 1000 kDa). Aktywny transport jonów przez błony biologiczne odbywa się wbrew gradientowi elektrochemicznemu i wymaga nakładu energii, która pochodzi z hydrolizy adenozyntrifosforanu (ATP). Do transportów aktywnych należą: (1) ATP-aza 3Na⁺-2K⁺; (2) ATP-aza Ca²⁺-H⁺, znajdująca się w błonie komórki; (3) ATP-aza Ca²⁺, występująca w błonie struktur subkomórkowych; (4) ATP-aza K⁺-H⁺; (5) ATP-aza H⁺. W biernym transporcie jonów uczestniczy duża grupa mniej lub bardziej selektywnych kanałów jonowych. Białka biorące udział w aktywnym lub biernym transporcie jonów występują w kilku (kilkunastu) postaciach izoformicznych, różniących się budową podjednostek lub miejsc regulacyjnych i właściwościami.

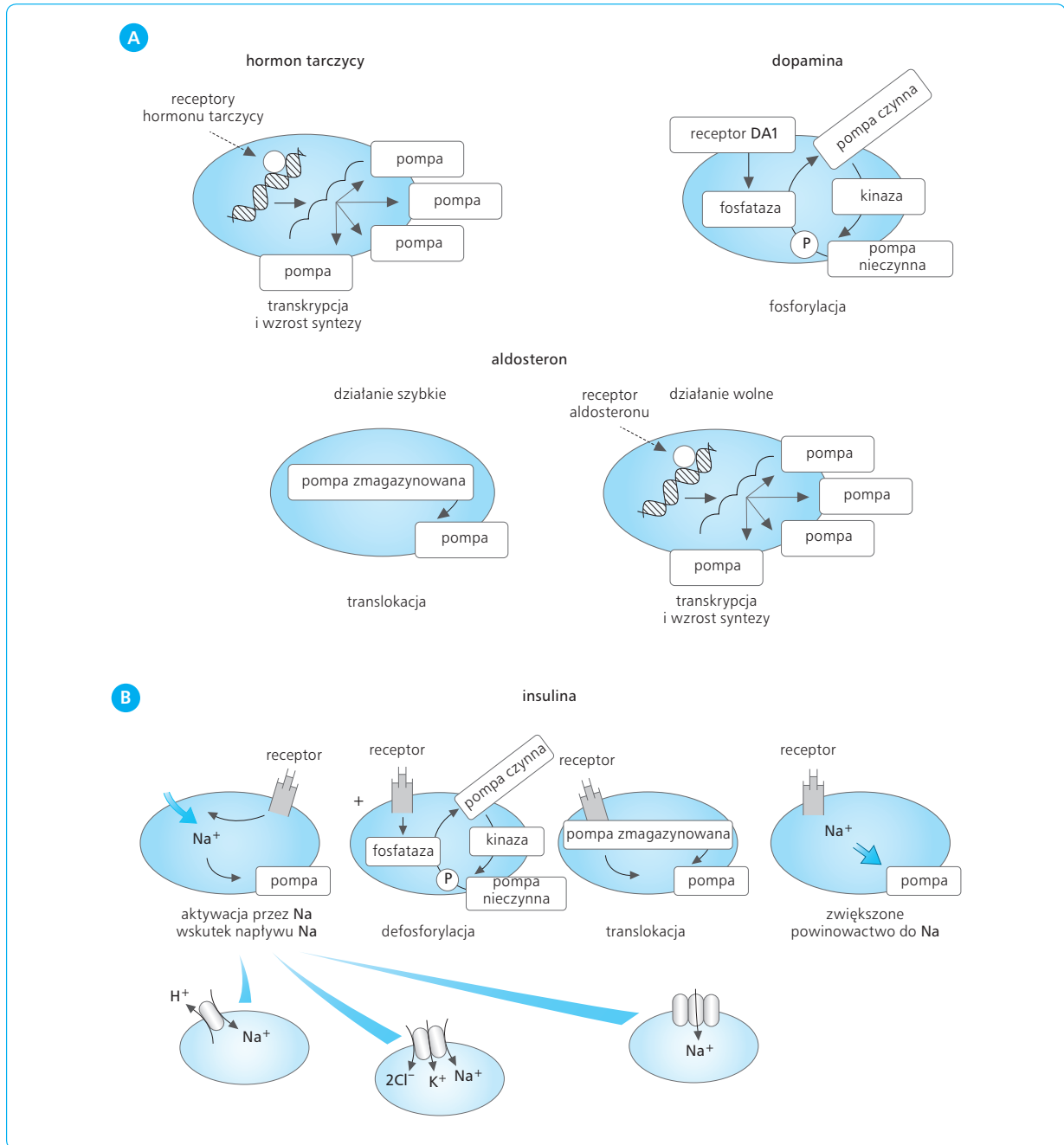
8.2.1

TRANSPORTY AKTYWNE

ATP-AZA 3NA⁺-2K⁺

ATP-aza 3Na⁺-2K⁺ (nazywana pompą sodowo-potasową) to jedyny układ transportujący w sposób aktywny jony sodu przez błonę komórkową. Jej aktywność jest uzależniona od obecności jonów Mg²⁺. Transport jonów sodu odbywa się wbrew gradientowi chemicznemu oraz gradientowi elektrycznemu. W czasie każdego cyklu pracy pompy dochodzi do hydrolizy jednej cząsteczki ATP, transportu trzech jonów sodu z komórki do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i wprowadzenia dwóch jonów potasu do komórki. Powoduje to asymetryczne rozmieszczenie jonów Na⁺ i K⁺ po obu stronach błony komórkowej i pogłębienie różnicy potencjałów elektrycznych. W związku z tym wzrost aktywności pompy sodowo-potasowej prowadzi do hiperpolaryzacji, a zahamowanie jej aktywności – do depolaryzacji błony komórkowej. Wywołane przez pompę sodowo-potasową zmiany potencjału elektrochemicznego błony wpływają na energię dyfuzji innych jonów.

Najważniejszą rolę w regulacji aktywności pompy sodowo-potasowej odgrywają zmiany stężenia sodu i potasu. Aktywność ATP-azy 3Na⁺-2K⁺ wzrasta w wyniku podwyższenia stężenia sodu w komórce i obniżenia stężenia potasu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz pod wpływem wielu związków, w tym również regulujących gospodarkę wodno-elektrolitową. Do czynników aktywujących pompę sodowo-potasową należą: aldosteron, trijodotyronina, insulina, czynnik wzrostowy insulinopodobny (IGF-1), adrenomedullina, amylna, kalcytonina, peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP), angiotensyna II, wazopresyna i glikokortykosteroidy. Działanie hamujące wywierają: endogenne inhibitory ATP-azy 3Na⁺-2K⁺ (kardiotoniny), dopamina, hipokalcemia, hipokaliemia, glikozydy nasercowe. Synteza podjednostek ATP-azy 3Na⁺-2K⁺ wzrasta pod wpływem aldosteronu i trijodotyroniny (ryc. 8.1). Zahamowanie syntezy ATP towarzyszące zaburzeniom fosforylacji oksydacyjnej redukuje aktywność ATP-azy 3Na⁺-2K⁺. Dzieje się tak w hipoksji, kwasicy, niedokrwieniu i wstrząsie hipowolemicznym. Do zmniejszenia aktywnego transportu sodu dochodzi również w czasie głodzenia, w niedoczynności tarczycy i hipokaliemii (np. podczas stosowania leków diuretycznych). Zaburzenia funkcji pompy sodowo-potasowej prowadzą do zakłócenia wielu funkcji komórek. Najważniejsze przykłady to zaburzenia regulacji potencjału błonowego, napięcia mięśni gładkich i objętości komórki (zob. podrozdz. 8.5.2).



Ryc. 8.1 Regulacja aktywności pompy sodowo-potasowej przez hormony. **A.** Ujodowane hormony tarczycy i aldosteron zwiększają syntezę cząsteczek pompy. Aldosteron powoduje również przemieszczenie cząsteczek pompy z cytoplazmy do błony komórkowej. Dopamina poprzez receptor DA1 aktywuje fosfatazę DARP-1, która defosforyluje cząsteczkę pompy. **B.** Insulina zwiększa napływ jonów sodu do komórki, defosforyluje cząsteczki pompy, zwiększa ich przejście do błony komórkowej i ich powinowactwo do jonów sodu. Poszczególne mechanizmy działania różnią się w zależności od rodzaju komórek.

AKTYWNY TRANSPORT JONÓW WAPNIA

Prawidłowe stężenie jonów wapnia w komórce ma kluczowe znaczenie dla wielu procesów życiowych komórki. Jony wapnia pełnią funkcję drugiego przekaźnika

informacji z receptora do regulacyjnych układów wewnątrzkomórkowych, uczestniczą w regulacji napięcia mięśni gładkich, skurczu komórek mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego, a także w sprzężeniu elektromechanicznym i elektrowydzielniczym oraz w regulacji aktywności białek enzymatycznych i kanałów jono-

wych. Stężenie jonów wapnia w cytoplazmie wzrasta podczas pobudzenia komórek dzięki otwarciu kanałów wapniowych w błonie komórkowej i strukturach subkomórkowych. Podczas przywracania stanu spoczynkowego (repolaryzacji, rozkurczu) jest on usuwany aktywnie przez wyspecjalizowane ATP-azy wapniowe.

Za aktywny transport jonów wapnia jest odpowiedzialna ATP-aza $\text{Ca}^{2+}\text{-H}^+$, nazywana pompą wapniową, która w obecności jonów Mg^{2+} usuwa z komórki jon Ca^{2+} w wymianie na jon H^+ . Jest ona aktywowana przez wzrost stężenia jonów wapnia i obniżenie stężenia jonów wodoru w komórce oraz kalmodulinę. Hormony, przekaźniki i inne czynniki zwiększające stężenie jonów wapnia w cytoplazmie lub wywołujące wzrost pH (alkalizację) komórki wtórnie zwiększają aktywność ATP-azy $\text{Ca}^{2+}\text{-H}^+$. Główna rola ATP-azy $\text{Ca}^{2+}\text{-H}^+$ polega na zapobieganiu przeładowaniu wapniem i alkalizacji komórek. W błonie siateczki śródplazmatycznej i sarkoplazmatycznej znajdują się ATP-azy Ca^{2+} SERCA (*sarcoplasmic or endoplasmic reticulum calcium*), transportujące jony Ca^{2+} z cytoplazmy do siateczek.

AKTYWNY TRANSPORT POTASU

Główną rolę w aktywnym transporcie jonów potasu odgrywa opisana powyżej pompa sodowo-potasowa. W niektórych komórkach ważną rolę odgrywa ATP-aza $\text{K}^+\text{-H}^+$, która transportuje jony K^+ do komórek, usuwając jednocześnie jony H^+ . W niepobudzonych komórkach okładzinowych ściany żołądka ATP-aza $\text{K}^+\text{-H}^+$ jest przechowywana w pęcherzykach. Podczas pobudzenia zawierające ją pęcherzyki łączą się z układem kanalikowym poprzez fuzję i transportują wodór do światła żołądka wymieniając go na potas. Aktywność ATP-azy $\text{K}^+\text{-H}^+$ wzrasta pod wpływem związków podwyższających stężenie jonów Ca^{2+} (acetylocholina, gastryna) lub cAMP w komórce (histamina). Do związków hamujących ATP-azę $\text{K}^+\text{-H}^+$ należą somatostatyna i prostaglandyna E2; hamowanie powoduje też obniżenie pH.

AKTYWNY TRANSPORT WODURU

W mitochondriach oraz w innych strukturach subkomórkowych ważną rolę odgrywają ATP-azy H^+ , dzięki którym możliwe jest wytworzenie wysokiego gradientu stężeń dla jonów H^+ , a w mitochondriach również dużej różnicy potencjałów.

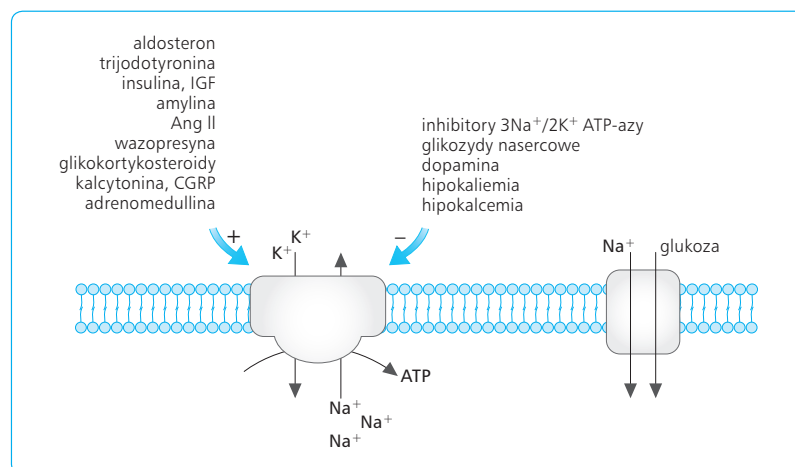
8.2.2

BIERNE TRANSPORTY JONÓW

BIERNY TRANSPORT JONÓW SODU

Aktywny transport jonów sodu przez pompę sodowo-potasową obniża stężenie tych jonów w komórce, co stwarza siłę napędową dla dokomórkowej dyfuzji tych jonów. Do najważniejszych biernych transportów sodu, ważnych dla regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej, należą: (1) przeciwtransport (kontrtransport, wymiennik, antyport) Na^+/H^+ ; (2) przeciwtransport $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$; (3) współtransport (symport) Na^+ , K^+ , 2Cl^- ; (4) współtransport Na^+ , Cl^- ; (5) dyfuzja jonów sodu przez kanały prostej dyfuzji (przeciekowe – leak channels) i nieselektywne kanały kationowe, (6) dyfuzja przez kanały regulowane zmianami potencjału błony komórkowej oraz (7) współtransport jonów sodu z cząsteczkami organicznymi (ryc. 8.2).

Przeciwtransport Na^+/H^+ wprowadza do komórki 1 jon sodu w wymianie na 1 jon wodoru. Występuje on powszechnie w błonach komórkowych i w błonie mitochondriów, odgrywając ważną rolę w regulacji stężenia sodu i pH komórki. Obniżenie pH lub stężenia jonów sodu wewnątrz komórki aktywują wymianę Na^+/H^+ . Transport ten ma istotne znaczenie dla wchłaniania sodu w kanalikach nerkowych (zob. rozdz. 7) i regulacji objętości komórek (zob. niżej). Poprzez blo-



Ryc. 8.2 Regulacja aktywności ATP-azy przez czynniki pobudzające i hamujące.

Usuwanie jonów sodu przez cząsteczki pompy powoduje wtórne zwiększenie siły napędowej dla dyfuzji jonów sodu, a wraz z nimi i innych jonów lub związków (na rycinie przedstawiono przykładowo współtransport jonu sodu z glukozą).

kowanie przeciwtransportu Na^+/H^+ działają niektóre leki diuretyczne (np. amilorid).

Przeciwtransport $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ reguluje zawartość sodu i wapnia w komórce i może się odbywać dwukierunkowo, w zależności od bieżącego stężenia jonów sodu i wapnia w komórce. Istnieją dwie grupy przeciwtransportów sód/wapń: wymienniki niezależne od potasu (NCX) i zależne od K^+ (NCKX). Wymiennik NCKX wymienia jony wapnia i potasu na jony sodu. W komórkach niepobudzonych jony sodu są wprowadzane do komórki, a jony wapnia (lub wapnia i potasu) są usuwane na zewnątrz. Aktywność tego transportu wzrasta w wyniku zmniejszenia stężenia jonów sodu lub zwiększenia stężenia jonów wapnia w komórce oraz pod wpływem związków podwyższających stężenie jonów wapnia w komórce (angiotensyna II, wazopresyna, endotelina). Wzrost stężenia jonów sodu w cytoplazmie lub obniżenie stężenia jonów wapnia wywołują odwrócenie kierunku transportu tych jonów. Ma to szczególnie duże znaczenie w komórkach mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych, gdzie prawidłowa funkcja wymiennika sód/wapń zapobiega przeładowaniu komórek sodem i wapniem. Wymiennik sód/wapń znajduje się również w błonie mitochondriów, gdzie transportuje jony Ca^{2+} do mitochondriów, uczestnicząc w regulacji ich funkcji oddechowej. Odgrywa on ważną rolę w buforowaniu stężenia jonów wapnia w cytoplazmie i ich usuwaniu z cytoplazmy podczas repolaryzacji. Pojemność transportowa przeciwtransportu sód-wapń jest znacznie większa niż pojemność transportowa pompy wapniowej, jednak jego powinowactwo do jonów wapnia jest mniejsze. Wymiana sód-wapń zostaje zahamowana podczas niedotlenienia komórki, które prowadzi do zmniejszenia aktywności pompy sodowo-potasowej, a w konsekwencji do zwiększenia stężenia sodu w cytoplazmie (przeładowanie sodem). Zahamowanie wymiany $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ wywołuje również gromadzenie jonów wapnia w komórce (przeładowanie wapniem), co powoduje osłabienie zdolności rozkurczowej mięśnia sercowego.

Współtransport $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ (NKCC) występuje powszechnie w błonach komórkowych. Jest on aktywowany przez obniżenie stężenia sodu w komórce i zmniejszenie objętości komórki, jednak jego kierunek zależy od bieżącego stężenia wszystkich transportowanych jonów. Transport ten występuje w dwóch postaciach izoformicznych: NKCC1 i NKCC2. NKCC2 odgrywa ważną rolę w transporcie jonów w kanalikach nerkowych, zwłaszcza w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego. Na blokowaniu współtransportu NKCC2 polega mechanizm działania niektórych leków moczopędnych (tzw. diuretyków pętlowych). Ze względu na dużą liczbę transportowanych jednocześnie jonów współtransport ten odgrywa ważną rolę w regulacji objętości komórki w czasie odwodnienia (zob. podrozdz. 8.5.2). Mutacja genu kodującego białko NKCC2 może być przyczyną zespołu Barttera, w którym dochodzi do dużej utraty sodu, chloru i potasu.

Współtransport Na^+ , Cl^- (NCC) jest również transportem elektroobojętym. Najlepiej poznana jest jego funkcja w nerkach. Bierze on udział we wchłanianiu jonów sodu i chloru w kanalikach nerkowych (zob. rozdział 7).

Kanały nabłonkowe dla jonów sodu (E_{NaC}) biorą udział we wchłanianiu jonów sodu przez komórki nabłonka. Występują w nabłonku kanalików nerkowych, przewodu pokarmowego i pęcherzyków płucnych. W nabłonku jelit i kanalików nerkowych ich aktywność wzrasta pod wpływem aldosteronu. Mutacja genu kodującego białko kanału E_{NaC} powoduje powstanie zespołu Liddle'a (zob. rozdz. 7).

KANAŁY PRZECIEKOWE DLA JONÓW SODU

Kanały przeciekowe dla jonów sodu są kanałami, przez które w sposób ciągły przechodzi zgodnie z gradientem elektrochemicznym pewna liczba jonów sodu. Liczba kanałów przeciekowych decyduje o oporze błony komórkowej w spoczynku. Na drożność tych kanałów ma wpływ stopień rozciągnięcia błony komórkowej. W komórkach pobudliwych odgrywają one rolę w zamykaniu obwodu prądu podczas szerzenia się fali depolaryzacji (zob. rozdz. 12).

Ważną grupę kanałów odpowiedzialnych za bierną dyfuzję jonów sodu stanowią kanały regulowane przez potencjał błony komórkowej. Odgrywają one istotną rolę w procesach pobudzenia komórek. W niepobudzonej komórce kanały zależne od potencjału są zamknięte. Po osiągnięciu przez potencjał błonowy wartości progowej charakterystycznej dla danego rodzaju kanału dochodzi do jego otwarcia i do masywnego napływu jonów sodu. W okresie repolaryzacji oraz między pobudzeniami prawidłowe stężenie jonów sodu w komórce jest przywracane przez pompę sodowo-potasową i transporty wtórnie aktywne.

Współtransport jonu sodu wraz z cząsteczkami organicznymi (SLC5) stanowi ważną drogę wchłaniania zarówno dla sodu, jak i dla cząsteczek związków organicznych i nieorganicznych, takich jak osmolity, neurotransmittery, glukoza, aminokwasy, witaminy. Cząsteczki towarzyszące jonom sodu są często transportowane wbrew ich gradientowi stężeń. Zasady działania tego transportu zostały najlepiej poznane w przypadku współtransportera sodu i glukozy (SGLT1). Jony sodu są w tym przypadku aktywatorami białka kanału, przez który odbywa się transport. Po ich przyłączeniu do ujemnie naładowanych reszt białczanowych w ścianie skierowanej do światła kanału kanał zostaje otwarty, co umożliwia przejście cząsteczek glukozy, za którymi podążają uwolnione jony sodu.

ZABURZENIA SYNTEZY KANAŁÓW SODOWYCH

Mutacje genów kodujących podjednostki kanału nabłonkowego ENaC i współtransportera NKCC2 wywołują zespół Liddle'a i zespół Barttera. W zespole Liddle'a mutacje prowadzą do nadmiernej aktywności kanału nabłonkowego i wchłaniania w kanalikach nerkowych zbyt dużej ilości sodu pomimo prawidłowego stężenia aldosteronu. W zespole Barttera wzrasta nadmiernie wydalanie sodu. Prowadzi to wtórnie do zwiększonego wydzielania aldosteronu (zob. rozdz. 7). Mutacja genu SCN5A, kodującego białko kanału sodowego, zależnego od potencjału w komórkach mięśnia sercowego jest przyczyną powstawania jednego z zespołów wydłużonego QT (LQT3). W zależności od miejsca mutacji może wystąpić zmiana czasu aktywacji lub inaktywacji kanału sodowego. W obu przypadkach pojawiają się zaburzenia rytmu serca. Synteza nieprawidłowych kanałów sodowych na skutek jedno- lub kilkupunktowych mutacji występuje w niektórych chorobach neurologicznych (choroba Gamstorp, choroba Eulberga, atypowa miotonia).

BIERNY TRANSPORT JONÓW WAPNIA

Dyfuzja jonów wapnia do komórki zachodzi kanałami, których przewodność jest regulowana przez: (1) zmiany potencjału, (2) neuroprzekaźniki i hormony oraz (3) mechaniczne odkształcenie błony komórkowej. W usuwaniu jonów wapnia na drodze biernego transportu największe znaczenie ma omówiony powyżej przeciwtransport 3Na^+ , Ca^{2+} , a w niektórych strukturach subkomórkowych przeciwtransport Ca^{2+} , H^+ . Wśród kanałów regulowanych przez potencjał błony komórkowej wyróżnia się kilka podtypów (L, T, N, P, Q i R), otwieranych przy różnych wartościach potencjału, z różną szybkością i na różne długi czas. Dużą liczbę tych kanałów stwierdzono zwłaszcza w komórkach pobudliwych (neurony, komórki mięśni szkieletowych, komórki mięśnia sercowego). Aktywność kanałów zależnych od potencjałów jest również regulowana przez neuroprzekaźniki i hormony. W komórkach niepobudliwych w regulacji stężenia jonów wapnia w cytoplazmie główną rolę odgrywają przekaźniki, hormony i inne związki biologiczne czynne. Powstające w komórce pod wpływem tych związków drugie przekaźniki – adenylozomonofosforan cykliczny (cAMP), cykliczna ADP-ryboza (cADPR), trifosforan i czterofosforan inozytolu (IP_3 , *inositol triphosphate*; IP_4 , *inositol tetrakisphosphate*) – otwierają kanały wapniowe w błonie komórkowej (cAMP, cGMP – cykliczny guanozynomonofosforan, IP_4) w siateczce śródplazmatycznej (IP_3 , cADPR) lub sarkoplazmatycznej, umożliwiając napływ jonów wapnia do cytoplazmy.

Kanały regulowane przez zmiany naprężenia błony komórkowej

Mechaniczne odkształcenie błony komórkowej wpływa na drożność niektórych kanałów kationowych, przez które do komórki wchodzi głównie jony wapnia. Większość z nich otwiera się podczas rozciągnięcia błony komórkowej (np. podczas obrzęku komórek) – są to tzw. kanały SA (*stretch activated*). Niektóre jednak kanały kationowe, nazywane kanałami SI (*stretch inactivated*) lub SIC, mogą być zamykane podczas rozciągnięcia błony komórkowej (np. podczas odwodnienia).

Pojemnościowa regulacja stężenia jonów wapnia w komórce

Napływ jonów wapnia do komórki zależy w specyficzny sposób od bieżącego stężenia tych jonów w cytoplazmie. Zjawisko to, nazywane pojemnościową regulacją stężenia jonów wapnia, polega na tym, że niewielki wzrost stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie ułatwia dyfuzję następnym jonów wapnia do komórki przez tzw. kanał CRAC (*calcium release activated calcium channel*), natomiast przy dużym wzroście stężenia dyfuzja jonów Ca^{2+} do komórki maleje. Regulacja pojemnościowa zapobiega nadmiernym wahaniom stężenia jonów wapnia w cytoplazmie. W niektórych komórkach ważną rolę w modulowaniu napływu jonów Ca^{2+} odgrywają wolne kwasy tłuszczowe i pochodne przemiany kwasu arachidonowego (kanały ARC).

Rola mitochondriów w regulacji stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie

Wapń jest transportowany do mitochondriów przez jednokierunkowy transporter, zgodnie z gradientem elektrycznym wytwarzanym przez aktywny transport jonów wodoru na zewnątrz mitochondriów za pomocą ATP-azy H^+ . Natychmiast po wejściu do mitochondriów wapń zostaje związany przez białka. Dzięki temu stężenie wolnych jonów Ca^{2+} w mitochondriach jest bardzo niskie a nadmiar jest usuwany przez znajdujący się w błonie mitochondrialnej przeciwtransport 3Na^+ - Ca^{2+} i przeciwtransport Ca^{2+} - H^+ . Dzięki możliwości gromadzenia jonów wapnia w mitochondriach oraz ich ciągłemu przepływowi między mitochondriami, siateczką śród- lub sarkoplazmatyczną i cytoplazmą oraz przez błonę komórkową możliwa jest precyzyjna regulacja stężenia jonów wapnia w przedziałach międzykomórkowych i cytoplazmie.

Kanały TRP

Kanały TRP (*transient receptor potential*) stanowią niedawno opisaną nadrodzinę kanałów wapniowych znajdujących się w błonie komórkowej i w strukturach subkomórkowych. Umożliwiają one przepływ jonów wapnia (tzw. przemijające prądy wapniowe) ze światła przewodów do komórek, między komórkami oraz we-

wnątrzkomórkowo między endosomami i lizosomami. Odgrywają ważną rolę w procesach adhezji i migracji komórek, wewnątrzkomórkowego transportu neurotransmitterów, omso- i glukorecepcji, transportu białek z aparatu Golgiego do cytoplazmy, wnikania patogenów do komórek oraz prezentacji antygeny. Wyróżnia się obecnie 7 rodzin kanałów TRP (TRPC, TRPV, TRPM, TRPN, TRPA, TRPML, TRPP).

8.2.3

BIERNY TRANSPORT JONÓW POTASU

W biernym transporcie potasu uczestniczy kilka grup kanałów potasowych, wśród których można wyróżnić cztery zasadnicze kategorie: (1) kanały zależne od potencjału błonowego, (2) kanały regulowane przez ligandy, (3) kanały regulowane przez ATP, (4) kanały regulowane przez jony Ca^{2+} .

Kanały potasowe regulowane przez potencjał błonowy komórkowej odgrywają ważną rolę w repolaryzacji komórek pobudliwych. Wśród zasadniczych podgrup tych kanałów znajdują się kanały odpowiedzialne za opóźniony prąd potasowy I_K (I_{Ks} i I_{Kr}), kanały Ito, przez które przepływa wczesny prąd repolaryzacyjny, oraz kanały odpowiedzialne za dokomórkowy potasowy prąd prostowniczy (I_R), które są otwierane podczas hiperpolaryzacji, a zamykane podczas depolaryzacji błony komórkowej oraz kanały prądu I_{K1} .

Do kanałów potasowych regulowanych przez ligandy należą kanały regulowane przez neuroprzekazniki i hormony, które mogą otwierać lub zamykać kanały potasowe. Do tej pierwszej grupy należą np. kanały regulowane przez acetylocholinę (kanał K_{ACh} oraz receptory M_2 i M_4), serotoninę (receptory $5-HT_{1A}$, $5-HT_2$) i angiotensynę II, natomiast do drugiej kanały regulowane przez histaminę (receptory H_1).

Kanały potasowe regulowane przez ATP (K_{ATP}) są kanałami zamykanymi przez ATP i otwieranymi przez adenozyne i adenozyndifosforan (ADP). Znajdują się one w błonie komórkowej i wewnętrznej błonie mitochondriów. Wzrost stężenia ATP podczas nasilenia procesów metabolicznych prowadzi do zamknięcia tych kanałów. Skutkiem tego jest depolaryzacja, która może z kolei doprowadzić do otwarcia kanałów wapniowych zależnych od potencjału, napływu jonów wapnia do komórki i aktywacji procesów wewnątrzkomórkowych zależnych od wapnia. Podczas niedotlenienia, kiedy wytwarzanie ATP maleje, a wzrasta stężenie ADP i adenozyne w komórce, kanały K_{ATP} są otwierane. Kanały K_{ATP} są również otwierane pod wpływem tlenu azotu i acetylocholino. Umożliwia to wypływ jonów potasu na zewnątrz i przesunięcie potencjału błonowego w kierunku wartości bardziej ujemnych. W komórkach pobudliwych otwarcie tych kanałów powoduje skrócenie potencjału czynnościowego. Otwarcie kanałów

K_{ATP} odgrywa rolę w regulacji przepływu krwi opartej na mechanizmie warunkowania przez niedokrwienie w narządach narażonych na niedokrwienie (np. mózg, serce). Zamknięcie kanałów K_{ATP} odgrywa również ważną rolę w regulacji wydzielania insuliny przez komórki beta trzustki.

Kanały potasowe zależne od wapnia. Wzrost stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie aktywuje kanały K_{Ca} . Otwarcie tych kanałów wywołuje wypływ jonów potasu z komórki, powodując przesunięcie potencjału błonowego w kierunku wartości bardziej ujemnych, a to z kolei prowadzi do zamknięcia kanałów wapniowych zależnych od potencjału i zapobiega gromadzeniu się wapnia w komórce.

8.2.4

ZABURZENIA TRANSPORTU JONÓW POTASU

Zaburzenia transportu jonów potasu mogą być spowodowane opisanymi wyżej zaburzeniami aktywności ATP-azy sodowo-potasowej lub kanałów potasowych. Przykładem tych ostatnich jest mutacja genu *ROMK*, który koduje kanał K_{ATP} znajdujący się w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego kanalikula nerkowego. Mutacja ta powoduje ograniczenie resorpcji potasu z kanalików nerkowych i wtórnie hamuje współtransport $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$. Jest ona przyczyną jednej z odmian zespołu Barttera (zob. wyżej), w którym występuje hipokalemia, zasadowica i niskie ciśnienie tętnicze. Jedno- lub kilkupunktowe mutacje genów *KCNQ1* (białko kanału I_{Ks}), *KCNH2* (białko kanału I_{Kr}), *KCNE1* i *KCNE2*, kodujących białka kanałów potasowych regulowanych przez potencjał błonowy i odpowiedzialnych za przepływ prądów potasowych I_{Kw} , I_{Kr} i I_{Ks} , prowadzą do zaburzeń rytmu serca (w tym migotania komór) i innych objawów występujących w zespołach wydłużonego QT: Jervella i Langego, LQT2, Romano i Warda, LQT5 oraz LQT6. Mutacja genu kodującego białko kanału dla prądu I_K w neuronach jest przyczyną niedowładów i drgawek podczas wysiłku fizycznego lub napięcia emocjonalnego

8.2.5

TRANSPORT JONÓW CHLORU

Nie stwierdzono do tej pory istnienia aktywnego transportu jonów chloru. Transport tych jonów odbywa się zgodnie z gradientem elektrochemicznym, pod wpływem czynników otwierających kanały chlorowe. Należą do nich: (1) depolaryzacja błony komór-

kowej; (2) wzrost stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie; (3) działanie neuroprzekazników (GABA – kwas gamma-aminomasłowy, glicyna); (4) rozciągnięcie błony komórkowej (kanał ClC-2 otwierany podczas obrzęku komórek); (5) ATP i ADP. Transport jonów chloru może być również sprzężony z transportem innych jonów. Dzieje się tak np. w przypadku przeciwtransportu chlor-wodorowęglany, który w nerkach jest aktywowany razem z przeciwtransportem Na^+-H^+ (zob. rozdz. 7). Przeważnie $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ odgrywa ważną rolę w regulacji stężenia jonów chloru i pH w komórce oraz w regulacji objętości komórki. Do kanałów regulowanych przez ATP i ADP należy kanał CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*). Mutacja genu kodującego białko tego kanału stanowi przyczynę zwłóknienia torbielowatego nerek. Zaburzenia syntezy kanałów chlorowych w mięśniach szkieletowych mogą spowodować miotonie monodystroficzne występujące pod postacią choroby Beckera lub choroby Thomsona.

50 różnych kanałów wodnych, różniących się od siebie właściwościami. Odmienna jest też ich reprezentacja w poszczególnych typach komórek i narządach. Niektóre z nich transportują również inne związki o podobnej cząsteczce (np. glicerol). Rozmieszczenie ładunków elektrycznych świetle kanału wodnego (ładunki dodatnie od strony cytoplazmy i ładunki ujemne od strony powierzchni zewnątrzkomórkowej) uniemożliwia transport jonów przez akwaporyny. Najbardziej rozpowszechniona jest AQP1, występująca we wszystkich komórkach, których błony odznaczają się dużą przepuszczalnością dla wody. Wśród akwaporyn wyróżnia się AQP2, ponieważ jest jedynym kanałem wodnym regulowanym przez ligand (wazopresynę) (zob. rozdz. 7). Ekspresja AQP2 wzrasta podczas odwodnienia, a maleje pod wpływem związków litu. Mutacja genu AQP2 jest przyczyną jednej z postaci moczówki prostej nefrogennej.

8.2.6

TRANSPORT MAGNEZU

Znaczna część magnezu wchodzi do komórki podczas wymiany na sód. Aktywność tej wymiany zależy więc pośrednio od aktywności ATP-azy $3\text{Na}^+-2\text{K}^+$ oraz wymiany $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Kanały, przez które transportowane są do komórki jony magnezu, to kanały TRPM6 i TRPM7 należące do nadrodziny białek TRP (zob. wyżej). Białka kanałów TRPM6 i TRPM7 wykryto w komórkach ściany jelit i kanalików nerkowych oraz mięśni gładkich naczyń. Mogą one wchodzić ze sobą w interakcję tworząc heterodimery o zwiększonej aktywności. W kanalikach nerkowych istnieje również paracellularny (międzykomórkowy) transporter magnezu: paracelina-1. Magnez jest aktywatorem wielu ważnych enzymów (m.in. ATP-azy Na^+ , K^+) i procesów wewnątrzkomórkowych. Mutacja genów kanałów TRPM6 i TRPM7 może doprowadzić do hipomagnezemu wymagającej dożywności suplementacji Mg^{2+} .

8.2.7

TRANSPORT WODY

Woda przechodzi przez błony komórkowe w sposób bierny, zgodnie z gradientem chemicznym. Warunkiem biernego transportu wody jest obecność w błonie komórkowej kanałów wodnych, nazywanych akwaporynami (AQP). Do tej pory zidentyfikowano ponad

8.3

REGULACJA BILANSU WODY

8.3.1

PRAWIDŁOWY BILANS WODY

Bilans wody u zdrowego człowieka na zwykłej diecie i nienarażonego na ekstremalne warunki termiczne jest idealnie zrównoważony (tab. 8.3). Ważną rolę w zapobieganiu nadmiernej utracie wody z powierzchni ciała pełni zrogowaciała warstwa skóry. Dzięki niej znaczna utrata wody przez skórę może nastąpić jedynie w procesie pocenia, który jest ściśle kontrolowany przez układ termoregulacji. Woda stanowi główny składnik płynów i pokarmów. Jedynie niewielka jej ilość jest wytwarzana podczas przemian energetycznych zachodzących w organizmie. Podczas spalania 1 g tłuszczów powstaje 1 ml wody, spalaniu 1 g węglowodanów towarzyszy powstanie 0,6 ml wody, a spalaniu 1 g białek jedynie 0,4 ml wody. Dieta bogatotołuszczowa przyczynia się więc w największym stopniu do powstawania wody metabolicznej. Metabolizmowi tłuszczów i węglowodanów towarzyszy powstawanie dwutlenku węgla i wody, które są wydalane przez płuca i nerki, natomiast związki azotowe, wytwarzane podczas przemiany białek, muszą być wydalone w odpowiedniej ilości wody (przekraczającej ilość powstającą podczas metabolizmu białek). Minimalna objętość moczu konieczna do wydalania związków azotowych nazywana jest obowiązkowym wydalaniem moczu. Główną drogą usuwania wody z organizmu są nerki. Całkowita utrata wody (na drodze parowania niewidocznego z powierzchni ciała

Przyjmowanie wody		Wydalanie wody	
	ml/24 godz.		ml/24 godz.
Płyny	1200	Parowanie niewidoczne	800
Pokarm stały	1000	skóra (100)	
Woda metaboliczna	300	układ oddechowy (700)	
		Nerki	1500
		Przewód pokarmowy	200
Razem	2500	Razem	2500

Tabela 8.3 Przyjmowanie i wydalenie wody w ciągu doby u dorosłego człowieka

i układu oddechowego oraz wydalana z moczem) stanowi tzw. obowiązkową utratę wody. U człowieka na przeciętnej diecie wynosi ona 1,4 l/dobę i musi być zrównoważona przez przyjęcie tej samej objętości wody w płynach i pokarmach. Optymalne tempo przyjmowania i wydalenia wody jest jednak znacznie szybsze. U dorosłego człowieka wynosi ono 3–4% masy ciała/dobę (odpowiada to 2,4 l) a u noworodka 10% masy ciała/dobę.

Czynnikami, które najbardziej wpływają na utratę wody z organizmu, są warunki termiczne, aktywność fizyczna i tempo przemiany materii. Podczas wysiłku fizycznego woda jest tracona zarówno w wyniku pocenia, jak i zwiększonego parowania z dróg oddechowych. Wykonywanie wysiłku fizycznego w wysokiej temperaturze otoczenia może spowodować zwiększenie utraty wody do 1–2 l w ciągu 1 godz. Zwiększona utrata wody na drodze pocenia i przyspieszonej wentylacji towarzyszy też gorączce, zwłaszcza fazy oddawania ciepła. Przyczyną odwodnienia może być także utrata wody w wyniku parowania z powierzchni rozległych oparzeń.

mórkową, zawarta w komórkach woda przemieszcza się do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, zgodnie z gradientem stężeń. Odwodnieniu komórek towarzyszy więc jednocześnie zwiększenie przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Podczas odwodnienia wywołanego brakiem dostępu do wody dochodzi do zmniejszenia jej zawartości zarówno w przestrzeni wewnątrzkomórkowej, jak i zewnątrzkomórkowej. Woda jest wówczas tracona w nadmiarze w stosunku do składników osmotycznych, przez co stężenie osmotyczne płynów ustrojowych wzrasta. Podczas krwotoku, wymiotów i biegunki tracony płyn może być płynem izosmotycznym. Zmniejsza się wówczas objętość płynu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, podczas gdy objętość przestrzeni wewnątrzkomórkowej się nie zmienia. Powstające w takich warunkach odwodnienie nazywane jest izosmotycznym lub zewnątrzkomórkowym. Utrzymywanie prawidłowego stężenia osmotycznego płynów ustrojowych jest możliwe dzięki skoordynowanemu działaniu dwóch podstawowych mechanizmów: układu pragnienia i wazopresyny.

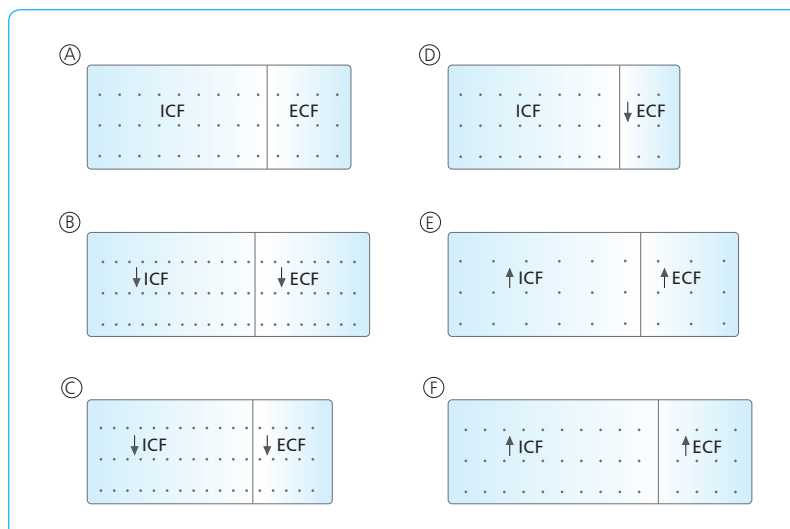
ODWODNIENIE ZEWNĄTRZ- I WEWNĄTRZKOMÓRKOWE

W większości przypadków utracie płynów towarzyszy zmniejszenie objętości wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej. Przy odwodnieniu spowodowanym poceniem się utrata wody jest znacznie większa niż utrata elektrolitów (osmolarność potu jest bardzo niska). Powoduje to znaczne odwodnienie komórek i większą redukcję objętości przestrzeni wewnątrzkomórkowej niż zewnątrzkomórkowej. Jest to tzw. odwodnienie hiperosmotyczne (ryc. 8.3). Odwodnienie hiperosmotyczne komórek w czystej postaci powstaje po przetoczeniu roztworu hiperosmotycznego chlorku sodu lub innych roztworów (np. mannitolu) powodujących wytworzenie efektywnego ciśnienia osmotycznego między przestrzenią zewnątrz- i wewnątrzkomórkową. Ponieważ składniki osmotycznie czynne tych roztworów nie przenikają przez błonę ko-

8.3.2

REGULACJA PRZYJMOWANIA WODY

Podstawowym mechanizmem odpowiedzialnym za utrzymywanie prawidłowej zawartości wody w organizmie jest układ pragnienia. Pod tym pojęciem rozumie się kompleks neuronalny odpowiedzialny za: (1) wykrywanie zmian osmolalności i objętości płynów ustrojowych; (2) subiektywne odczuwanie intensywności pragnienia (determinacja, napęd do picia wody); (3) funkcje motoryczne związane z wypijaniem wody. Samo pragnienie jest niezwykle silnym napędem, warunkującym utrzymanie życia i motywującym do zdobycia wody za wszelką cenę w przypadku dużego odwodnienia. Zdrowy człowiek przebywający w warunkach komfortu termicznego i niewykonyjący intensywnej pracy fizycznej rzadko odczuwa intensywne pragnienie. Dzieje się tak dzięki odpowiedniej diecie,



Ryc. 8.3 Zmiany objętości i stężenia osmotycznego płynu w przestrzeni wewnątrzkomórkowej (ICF), zewnątrzkomórkowej (ECF) w różnych stanach. A. Prawidłowa zawartość i stężenie osmotyczne płynu w ICF i ECF. B. Zmniejszenie objętości ICF i zwiększenie objętości ECF bezpośrednio po dożylnym przetoczeniu hiperosmotycznego roztworu NaCl lub mannitolu, ze zwiększeniem stężenia osmotycznego w obu przestrzeniach. C. Zmniejszenie objętości ICF i ECF podczas odwodnienia, ze wzrostem stężenia osmotycznego w obu przestrzeniach. D. Zmniejszenie objętości ECF po krwotoku. E. Zwiększenie objętości ICF i ECF z obniżeniem stężenia osmotycznego w obu przestrzeniach w zespole niewłaściwego wydzielania wazopresyny. F. Zwiększenie objętości ICF i ECF bez zmian stężenia osmotycznego na skutek nadmiernego zatrzymywania sodu razem z wodą.

w której zgodnie z doświadczeniem i upodobaniami kulinarnymi składnikom osmotycznym towarzyszy odpowiednia ilość wody. Głównymi czynnikami regulującymi pragnienie są: (1) odwodnienie neuronów osmowrażliwych układu pragnienia, nazywanych osmoreceptorami; (2) impulsacja z receptorów układu krążenia i receptorów przewodu pokarmowego; (3) hormony i inne związki biologicznie czynne.

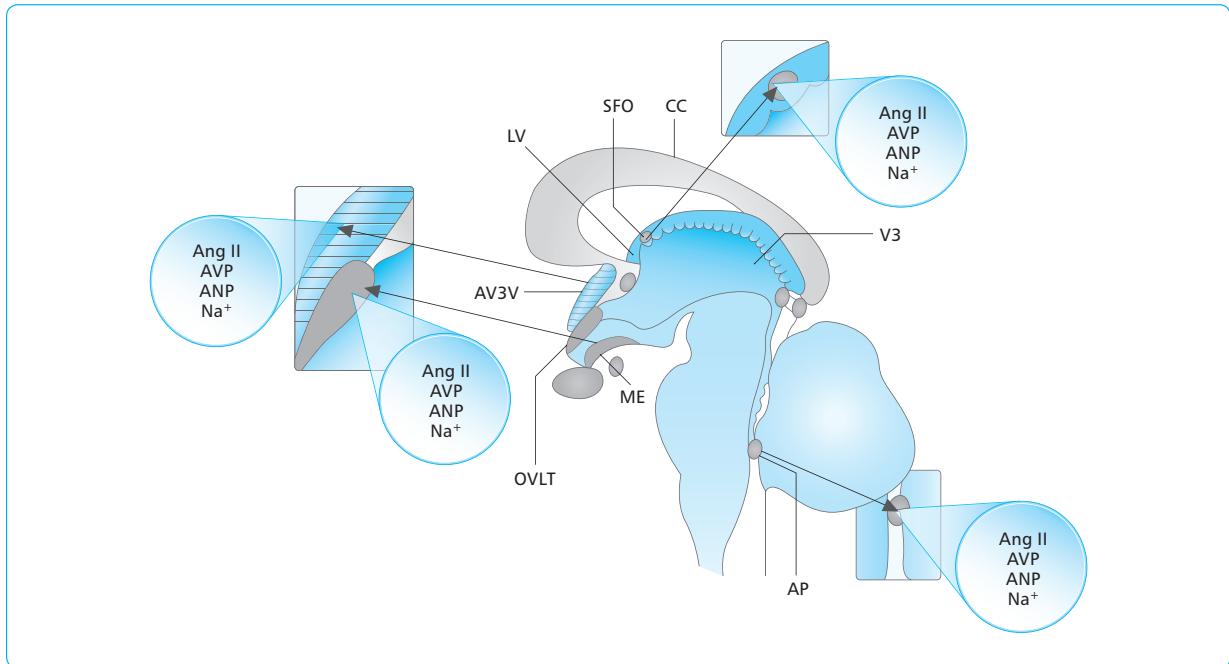
OSMORECEPTORY I REGULACJA OSMOTYCZNA

Pragnienie zaczyna być odczuwane, gdy osmolalność płynów ustrojowych wzrasta o 2–4%. Wykrywanie tak nieznacznych zmian osmolalności jest możliwe dzięki obecności w układzie nerwowym wyspecjalizowanych neuronów o właściwościach osmoreceptyjnych (nazywanych również osmodetektorami). Osmoreceptory znajdują się głównie w okolicy otaczającej z przodu i brzusznie trzecią komorę mózgu (okolica AV3V), w przegrodzie i w podwzgórzu (w jądrze przykomorowym i nadwzrokowym oraz między nimi) (ryc. 8.4). Z okolicą AV3V pozostają w ścisłym związku osmowrażliwe neurony trzech narządów okołokomorowych: narządu podsklepieniowego (SFO, *subfornical organ*), narządu naczyńnówkowego blaszki krańcowej (OVL, *organum vasculosum laminae terminalis*) i pola najdal-

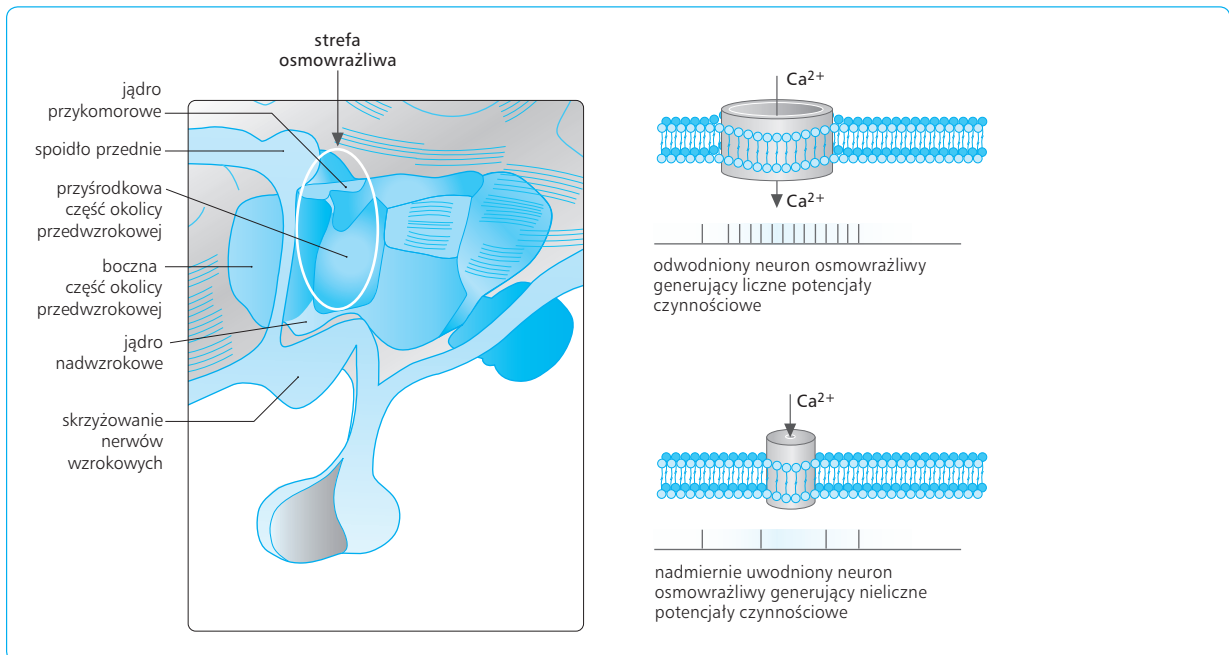
szego (AP, *area postrema*). Aktywność neuronów o właściwościach osmoreceptyjnych wzrasta pod wpływem zwiększenia osmolalności płynu zewnątrzkomórkowego, które powoduje zmianę struktury błony komórkowej tych neuronów, prowadząc do otwarcia nieselektywnych kanałów kationowych, SIC (zob. wyżej). W procesie pobudzenia neuronów osmowrażliwych bierze również udział otwarcie kanałów TRPV1. Jest to jedna z grup rodziny receptorów waniloidowych należących do nadrodziny TRP (zob. wyżej). Napływ kationów (głównie jonów wapnia) powoduje depolaryzację błony neuronów i ich pobudzenie (ryc. 8.5). Zniszczenie okolic mózgu, w których znajdują się neurony osmoreceptyjne, powoduje całkowity brak (adypsja) lub upośledzenie (hipodypsja) pragnienia. Obniżenie osmolalności płynu zewnątrzkomórkowego prowadzi do zwiększenia objętości komórek osmoreceptyjnych, naprężenia ich błony komórkowej i zamknięcia kanałów SIC.

REGULACJA PRAGNIENIA PRZEZ RECEPTORY UKŁADU KRĄŻENIA I CZYNNIKI HORMONALNE

Wrażliwość osmoreceptorów na odwodnienie jest regulowana przez wiele czynników. Niektóre z nich pozostają pod stałym wpływem hamującym impulsacji



Ryc. 8.4 Pozbawione bariery krew-mózg narządy okołokomorowe – narząd naczyńiówkowy blaszki krańcowej (OVLT), narząd podsklepieniowy (SFO), wyniosłość pośrodkowa (ME), pole najdalsze (AP) – uczestniczące w regulacji osmolalności płynów ustrojowych. Angiotensyna II (Ang II), wazopresyna (AVP), przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP) i jony sodu dopływające drogą krwi (w powiększeniu pokazano naczynia narządów) regulują aktywność neuronów OVLT, SFO i AP, które z kolei regulują aktywność neuronów osmowrażliwych przednio-brzuszej ściany trzeciej komory mózgu (AV3V). CC – ciało modzelowate, LV – komora boczna, ME – wyniosłość pośrodkowa, V3 – komora trzecia mózgu.



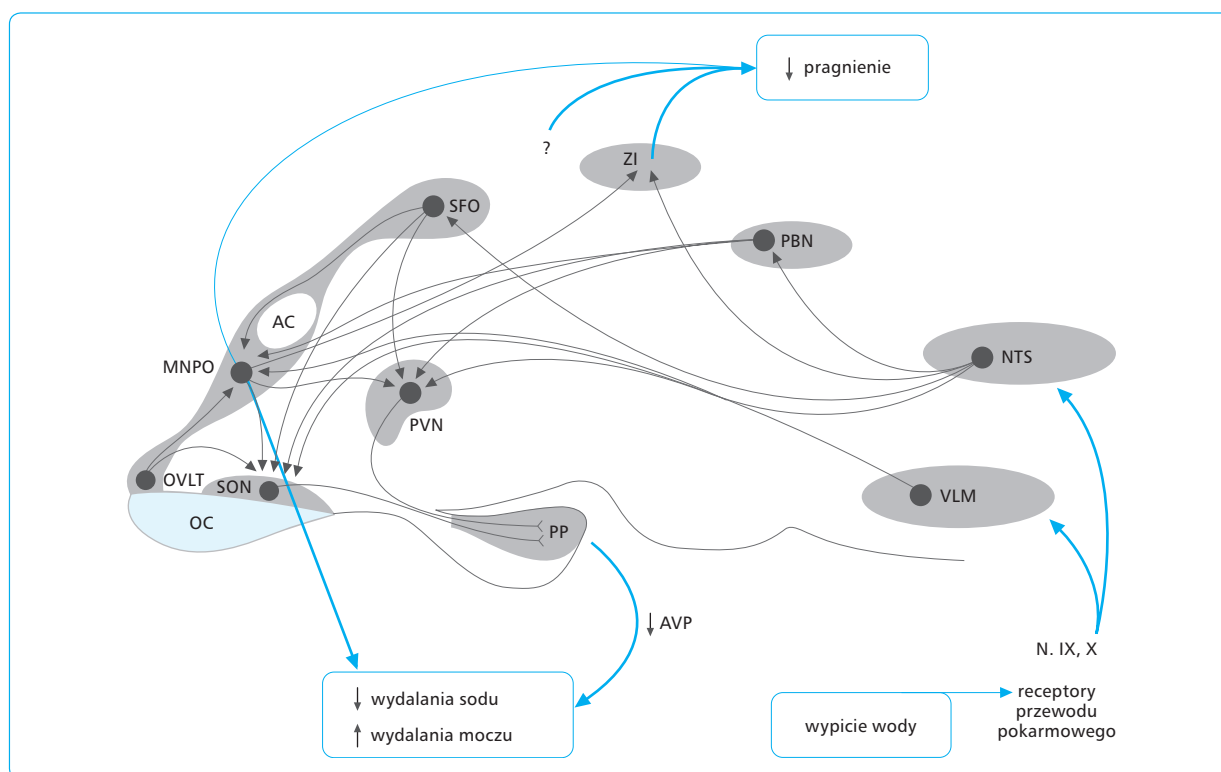
Ryc. 8.5 Lewa strona przedstawia przekrój strzałkowy przez międzymózgowie. Pole objęte elipsą zawiera główne skupienia neuronów osmowrażliwych. Prawa część ryciny przedstawia zasadę pobudzenia neuronu osmoreceptyjnego. Odwodnienie komórki powoduje otwarcie kanałów wapniowych i depolaryzację błony komórkowej przez prąd wapniowy. Obniżenie osmolalności i towarzyszące mu zmiany struktury błony komórkowej powodują zamknięcie kanałów wapniowych i zahamowanie pobudzenia neuronów.

z neuronów odbierających pobudzenie z receptorów układu sercowo-naczyniowego. Odbarczenie baroreceptorów tętniczych i receptorów obszaru sercowo-płucnego, np. podczas krwotoku, zwiększa wrażliwość układu pragnienia na bodźce osmotyczne. Pragnienie wzrasta również pod wpływem angiotensyny II, wazopresyny i relaksyny. Zwiększone wydzielanie angiotensyny II i wazopresyny w połączeniu z zaburzeniami tonicznego wpływu hamującego z receptorów układu sercowo-naczyniowego jest prawdopodobnie przyczyną wzmożonego pragnienia w niewydolności serca. Angiotensyna II stymuluje spontaniczne przyjmowanie wody, natomiast wazopresyna i relaksyna zwiększają wrażliwość układu pragnienia na bodźce osmotyczne. Wydzielanie relaksyny wzrasta w czasie ciąży. Osmolalność płynów ustrojowych jest wtedy obniżona, a mimo to przyjmowanie wody nie zostaje zahamowane – uważa się, że jest to spowodowane zwiększonym wydzielaniem relaksyny. Do związków zmniejszających wrażliwość układu pragnienia na bodźce osmotyczne należą: peptydy natriuretyczne, cytokiny, prostaglandyny i tlenek azotu. Peptydy natriuretyczne wydzielane są w zwiększonej ilości w stanach, w których wzrasta objętość płynów w organizmie lub ciśnienie tętnicze (nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca). Ich działa-

nie hipodipsyjne zapobiega prawdopodobnie nadmiernemu przewodnieniu organizmu. Cytokiny uważane są za związki hamujące pragnienie podczas gorączki w fazie narastania temperatury (w fazie oddawania ciepła poprzez pocenie dochodzi do odwodnienia i pragnienie może być wzmożone). Podczas gorączki czynnikiem hamującym pragnienie jest również sam wzrost temperatury wewnętrznej.

REGULACJA PRAGNIENIA PRZEZ RECEPTORY PRZEWODU POKARMOWEGO I WĄTROBY

W jamie ustnej, przewodzie pokarmowym i krążeniu wrotnym wątroby znajdują się receptory, nazywane receptorami antycypacyjnymi, które wysyłają do układu pragnienia wstępną informację o objętości i składzie przyjmowanego pokarmu i płynu. Sygnały z tych receptorów są przekazywane drogą dośrodkowych włókien nerwu błędnego i językowo-gardłowego do jądra pasma samotnego, a stamtąd do neuronów układu pragnienia (ryc. 8.6). Dzięki temu po wypiciu wody jest możliwe bardzo szybkie zahamowanie aktywności neuronów układu pragnienia, które wyprzedza wchłó-



Ryc. 8.6 Przekazywanie informacji po wypiciu wody z receptorów przewodu pokarmowego i wątroby do neuronów mózgu biorących udział w hamowaniu pragnienia, wydalania sodu i wydzielania wazopresyny (AVP). AC – spoidło przednie, MNPO – przyśrodkowa część okolicy przedwzrokowej, NTS – jądro pasma samotnego, OVLT – narząd naczyniówkowy blaszki krańcowej, OC – skrzyżowanie nerwów wzrokowych, PBN – jądro okołoramieniowe, PVN – jądro przykomorowe, SFO – narząd podsklepieniowy, SON – jądro nadwzrokowe, VLM – obszar brzuszno-boczny, ZI – strefa niepewna (*zona incerta*).

nięcie wody z przewodu pokarmowego. Po wchłonięciu wody impulsacja z przewodu pokarmowego maleje, a jeżeli wypita ilość wody nie była wystarczająca do przywrócenia prawidłowej osmolalności, dochodzi ponownie do pobudzenia neuronów układu pragnienia. Rola receptorów antycypacyjnych polega na zapobieganiu nadmiernym wahaniom osmolalności płynów ustrojowych, które mogłyby wystąpić przy braku takiej sygnalizacji, ponieważ wchłanianie wypitej wody do krwiobiegu trwa 30–60 min.

INNE CZYNNIKI REGULUJĄCE PRZYJMOWANIE WODY

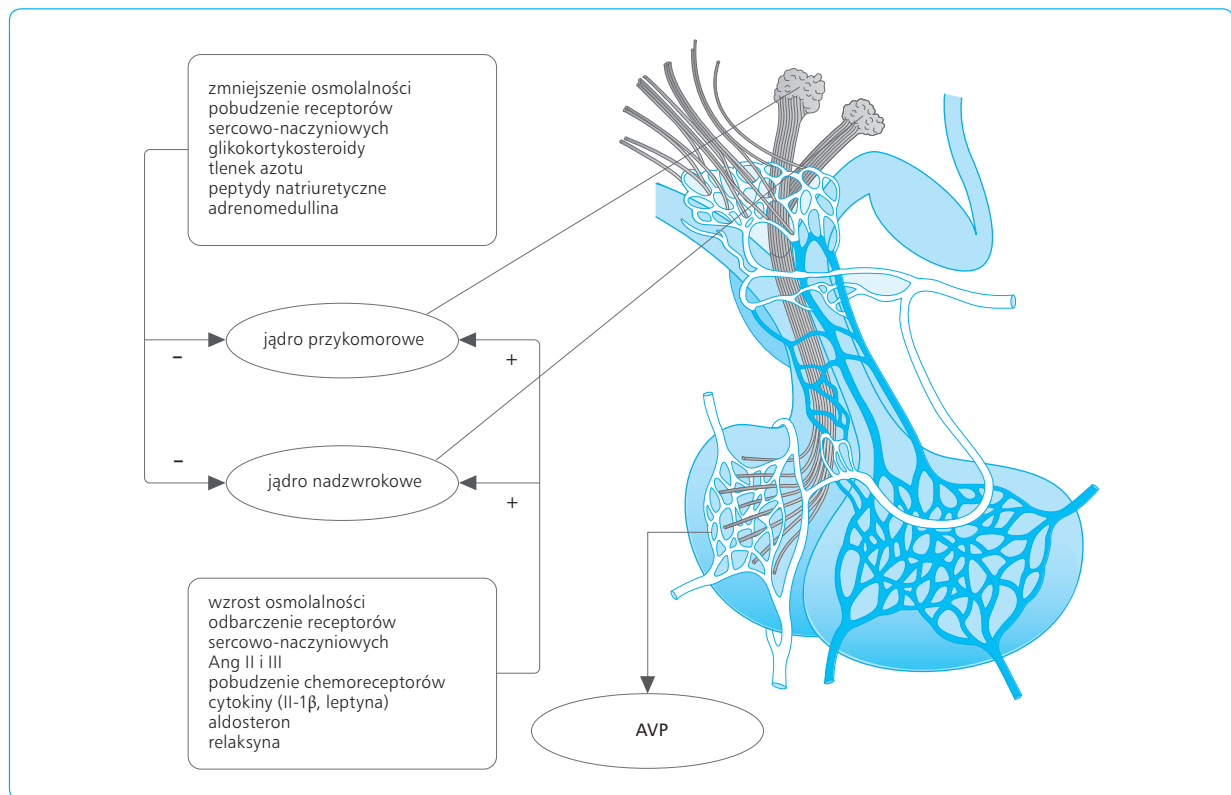
W regulacji pragnienia uczestniczą też neurony nie wykazujące cech osmowrażliwości. Są to interneurony, które odbierają pobudzenia z osmoreceptorów, znajdujące się w wymienionych powyżej obszarach osmoreceptyjnych oraz w korze układu limbicznego (zakręt wyspy, ciało migdałowate, przegroda), jądrach podkorowych (gałka biała, istota czarna), istocie szarej okołowodociągowej, jądrze okołoramieniowym i jądrze pasma samotnego. Są one odpowiedzialne za przekazywanie sygnałów hamowania z receptorów układu sercowo-naczyniowego, za realizację aktu ruchowego picia wody oraz za motywacyjny aspekt pragnienia – o którym decyduje bieżący stan emocjonalny, wyznaczający

twz. napęd psychogeny, a także czynniki zwyczajowe i kulturowe. Uszkodzenie tych okolic może być przyczyną zaburzeń pragnienia, są one jednak mniej intensywne niż po uszkodzeniu AV3V lub PVN i SON podwzórza.

8.3.3

REGULACJA WYDALANIA WODY

Woda jest wydalana z organizmu głównie przez nerki. Wydalanie wody zależy od wielu czynników (zob. rozdz. 7). Zasadniczą rolę w regulacji wydalania wody odgrywa wazopresyna, która jest syntetyzowana w neuronach wielkokomórkowych i drobnokomórkowych jądra przykomorowego (PVN, *paraventricular nucleus*) i nadwzrokowego (SON, *supraoptic nucleus*), w jądrze nad skrzyżowaniem (SChN, *suprachiasmatic nucleus*) i w neuronach niektórych struktur układu limbicznego (ciało migdałowate, jądro prążka krańcowego). Regulacja wydzielania wazopresyny i jej wpływ na wydalanie wody zostały omówione w rozdz. 10 i 7. Zasadnicze mechanizmy regulujące wydzielanie wazopresyny są podobne do mechanizmów regulujących pragnienie. Wydzielanie wazopresyny wzrasta pod wpływem bar-



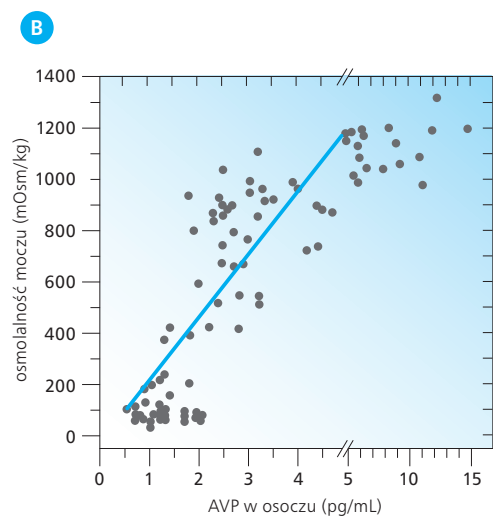
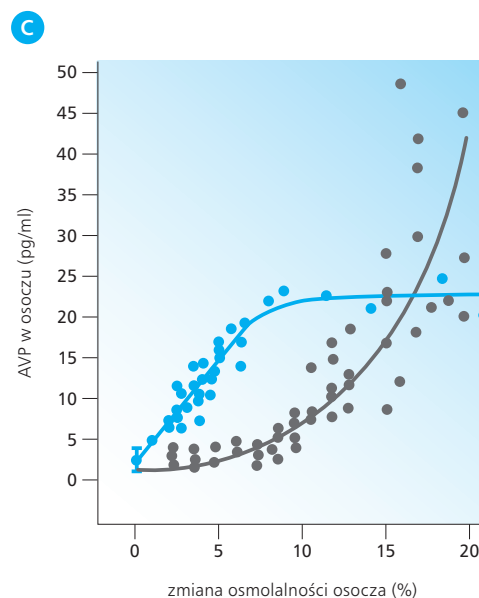
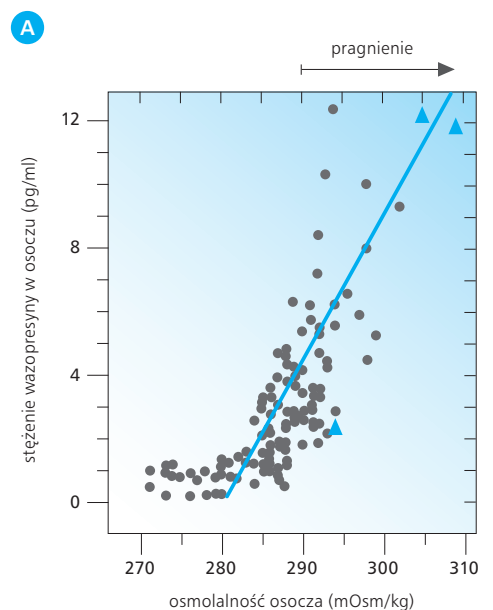
Ryc. 8.7 Regulacja wydzielania wazopresyny przez neurony jądra przykomorowego i nadwzrokowego. Ang – angiotensyna.

dzo niewielkiego (1–2%) zwiększenia osmolalności płynu zewnątrzkomórkowego, odbarczenia receptorów układu sercowo-naczyniowego, hipoksji, angiotensyny II i cytokin, natomiast hamowane jest przez obniżenie osmolalności, impulsację z receptorów układu krążenia i peptydy natriuretyczne (ryc. 8.7). Neurony wytwarzające wazopresynę unerwiają większość struktur mózgu zaliczanych do układu pragnienia.

OSMORECEPTORY I REGULACJA OSMOTYCZNA WYDZIELANIA WAZOPRESYNY

Podobnie jak w regulacji pragnienia, duże znaczenie w regulacji wydzielania wazopresyny odgrywają neurony osmoreceptyjne mózgu. Osmowrażliwością odznaczają się same neurony wytwarzające wazopresynę.

W błonie komórkowej tych neuronów stwierdzono obecność kanałów SIC. Zniszczenie neuronów w okolicy trzeciej komory mózgu oraz narządów okołokomorowych SFO i OVLT wywołuje adyipsję oraz znosi wydzielanie wazopresyny w odpowiedzi na wzrost osmolalności. W prawidłowych warunkach podwyższenie osmolalności powoduje zwiększenie syntezy wazopresyny i jej uwalniania do krwi. Stężenie wazopresyny we krwi wzrasta proporcjonalnie do zmian stężenia osmotycznego osocza, jednak tylko w ograniczonym zakresie – od 280 mOsm/l do 320 mOsm/l (ryc. 8.8). Dalszy wzrost osmolalności nie powoduje narastania stężenia wazopresyny we krwi. Chroniczne odwodnienie prowadzi do pewnej adaptacji neuronów wytwarzających wazopresynę, a także do zwiększenia efektywności jej działania antydiuretycznego w nerkach. Jest to spowodowane zwiększonym zatrzymywaniem jonów sodu i związków osmotycznie czynnych w rdzeniu nerki.

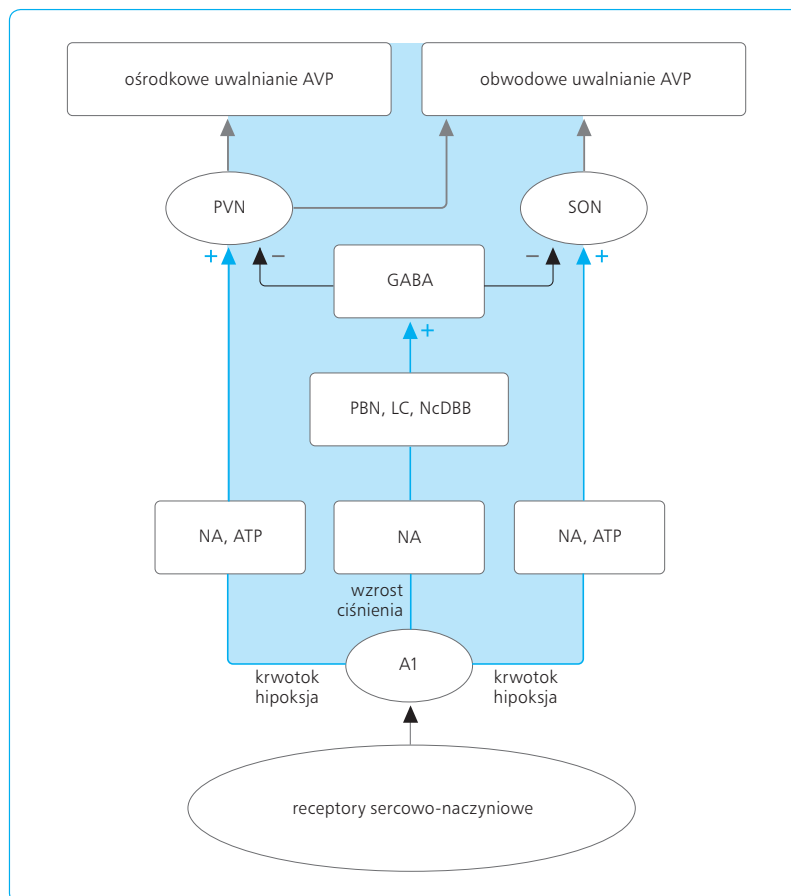


Ryc. 8.8. A. Zależność między osmolalnością osocza i stężeniem wazopresyny we krwi. Pragnienie jest aktywowane przy wzroście osmolalności przewyższającym próg osmotyczny dla wydzielania wazopresyny. B. Zależność między stężeniem wazopresyny w osoczu i osmolalnością moczu u osób zdrowych. C. Zależność między zmianami osmolalności osocza a stężeniem wazopresyny w osoczu u osób zdrowych (kolorowe kółka) i u osób z hipertensją samoistną (czarne kółka).

RECEPTORY SERCOWO-NACZYNIOWE I CHEMORECEPTORY

Przy prawidłowym wypełnieniu łożyska naczyniowego krwią i prawidłowym ciśnieniu tętniczym aktywność neuronów wazopresynergicznych jest tonicznie hamowana. Wielosynaptyczna droga neuronalna przekazująca informacje z receptorów sercowo-naczyniowych do neuronów wydzielających wazopresynę jest stosunkowo dobrze poznana (ryc. 8.9). Składa się ona z co najmniej pięciu etapów: (1) neuronów przekazujących impulsację z receptorów sercowo-naczyniowych do jądra NTS (*nucleus tractus solitarius*); (2) neuronów obszaru noradrenergicznego A1, unerwiających równoległe trzy jądra: jądro okołoramienne (PBN, *nucleus parabrachialis*), miejsce sinawe (LC, *locus coeruleus*) i jądro pasma przekątnego Broki (NcDB, *nucleus tractus diagonalis Broca*); (3) neuronów GABA-ergicznyc, znajdujących się w podwzgórzach w strefie między jądrami SON i PVN; (4) neuronów PVN i SON, syntetyzujących wazopresynę i unerwianych przez neurony GABA-ergiczne (zob. ryc. 8.9). Odbarczenie receptorów sercowo-naczyniowych spowodowane zmniejszeniem objętości krwi w centralnej części układu krążenia lub spadkiem ciśnienia tętniczego

znosi hamowanie neuronów wydzielających wazopresynę. Podczas krwotoku hipotensyjnego stężenie wazopresyny we krwi wzrasta w stopniu znacznie większym niż podczas odwodnienia – do kilkudziesięciu pg/ml. Jest to stężenie, przy którym wazopresyna wywołuje skurcz mięśni gładkich naczyń i wywiera działanie presyjne. Neurony wydzielające wazopresynę są również pobudzane przez hipoksję. Droga neuronalna tej reakcji rozpoczyna się w chemoreceptorach kłębków szyjnych i aortalnych. Impulsacja jest przekazywana do NTS, a następnie do obszaru A1; stamtąd za pośrednictwem włókien noradrenergicznych pobudzenie zostanie przekazane bezpośrednio do neuronów PVN i SON (zob. ryc. 8.9). Reakcja neuronów wydzielających wazopresynę na hipoksję jest bardzo silna. Stężenie wazopresyny we krwi może wówczas wzrosnąć do kilkuset pg/ml. Bardzo silne pobudzenie neuronów wydzielających wazopresynę i wysokie stężenie tego hormonu we krwi stwierdza się również podczas niedokrwienia mózgu spowodowanego znacznym spadkiem ciśnienia tętniczego lub dużym wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Masywny wzrost wydzielania wazopresyny pod wpływem hipoksji jest widoczny w czasie życia płodowego i jest przyczyną bradykardii towarzyszącej niedotlenieniu płodu.



Ryc. 8.9. Drogi przekazywania pobudzenia z receptorów sercowo-naczyniowych i chemoreceptorów do neuronów jądra przykomorowego (PVN) i nadwzrokowego (SON). A1 – obszar noradrenergiczny A1, ATP – trifosforan adenozy, AVP – wazopresyna, GABA – neurony GABA-ergiczne, LC – miejsce sinawe, NA – noradrenalina, NcDBB – jądro pasma przekątnego Broki, PBN – jądro okołoramienne.

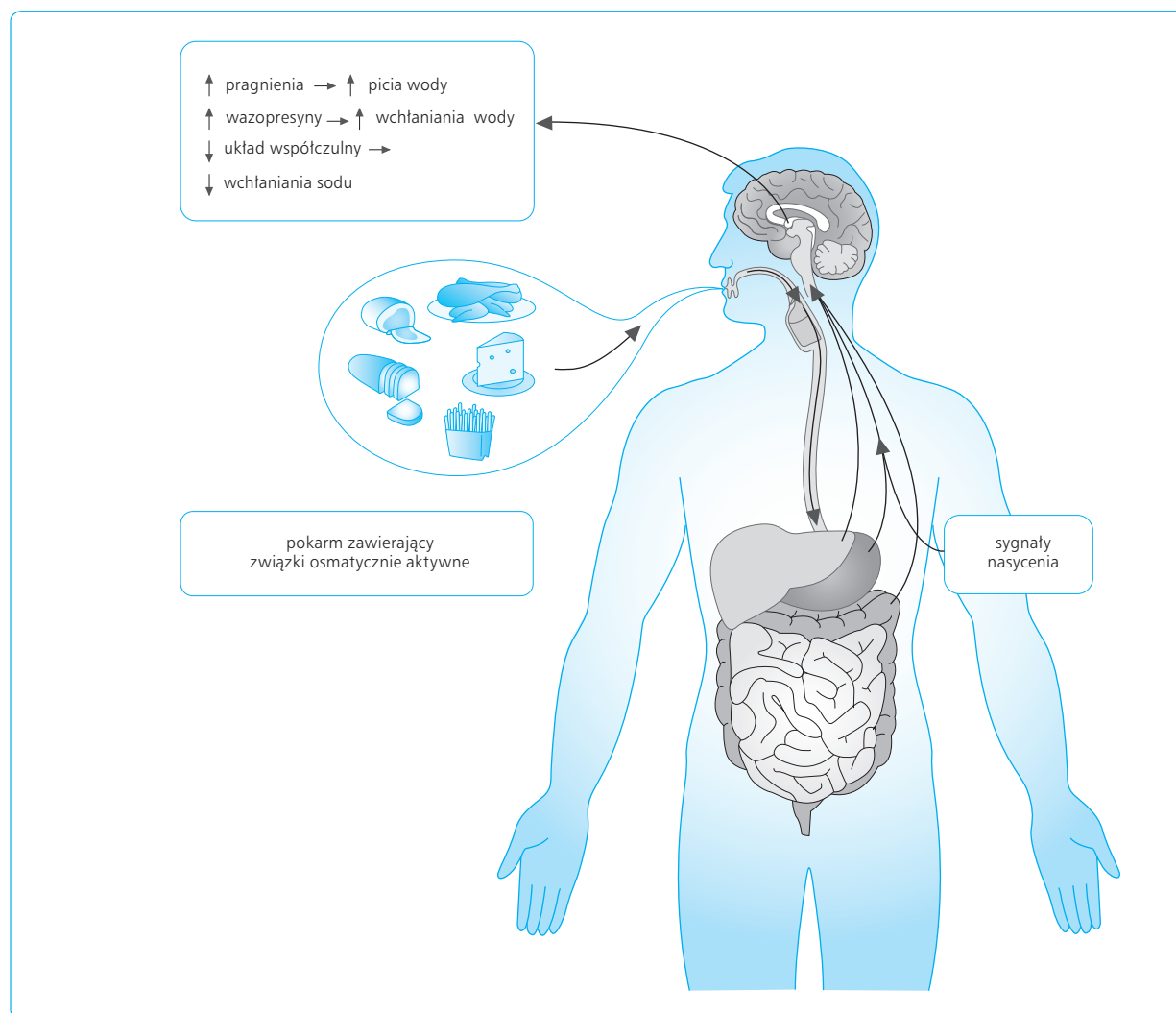
REGULACJA WYDZIELANIA WAZOPRESYNY PRZEZ IMPULSACJĘ Z RECEPTORÓW PRZEWODU POKARMOWEGO I WĄTROBY

Natychmiast po wypiciu wody dochodzi do zahamowania aktywności neuronów SON i PVN, syntetyzujących wazopresynę, i do zahamowania wydzielania wazopresyny do krwiobiegu (zob. ryc. 8.6). Odwrotne zjawisko, tzn. szybki wzrost wydzielania wazopresyny, występuje po spożyciu posiłku lub wypiciu hiperosmotycznego roztworu NaCl. Jest to tzw. krótkoterminowa regulacja wydzielania wazopresyny, w której uczestniczą receptory antycypacyjne znajdujące się w obszarze krążenia wrotnego wątroby (ryc. 8.10). Impulsacja z tych receptorów przekazywana jest do ośrodkowego układu nerwowego drogą dośrodkowych włókien nerwu

błędnego. Regulacja antycypacyjna umożliwia szybkie dostosowanie wydzielania wazopresyny do mających nastąpić zmian osmolalności płynów ustrojowych po wchłonięciu spożytego pokarmu lub wypitego płynu.

INNE CZYNNIKI REGULUJĄCE WYDZIELANIE WAZOPRESYNY

Silnym stymulatorem wydzielania wazopresyny jest angiotensyna II, która zamyka kanały potasowe neuronów SON i PVN, wywołując ich depolaryzację. Neurony wytwarzające angiotensynę II unerwiają neurony wydzielające wazopresynę. Wydzielanie wazopresyny może być również regulowane przez angiotensynę II, krążącą we krwi i oddziałującą na neurony narządów



Ryc. 8.10. Przekazywanie informacji o spożyciu posiłku zawierającego związki aktywnie osmotycznie z receptorów przewodu pokarmowego i wątroby do neuronów mózgu biorących udział w stymulacji pragnienia i wydzielania wazopresyny oraz w hamowaniu aktywności neuronów współczulnych unerwiających nerki.

okołokomorowych. Do czynników zwiększających wydzielanie wazopresyny należą także: endotelina, mineralokortykosteroidy, estrogeny i cytokiny (interleukina 1β – IL- 1β ; czynnik hamujący białaczkę – LIF, *leukemia inhibitory factor*; leptyna), lipopolisacharyd i relaksyna (zob. ryc. 8.7). W hamowaniu wydzielania wazopresyny uczestniczą glikokortykosteroidy, tlenek azotu, przedsiomkowy peptyd natriuretyczny, adrenomedullina i apelina.

8.3.4

SKOORDYNOWANA REGULACJA OSMALNOŚCI PŁYNÓW USTROJOWYCH PRZEZ WAZOPRESYNĘ I UKŁAD PRAGNIENIA

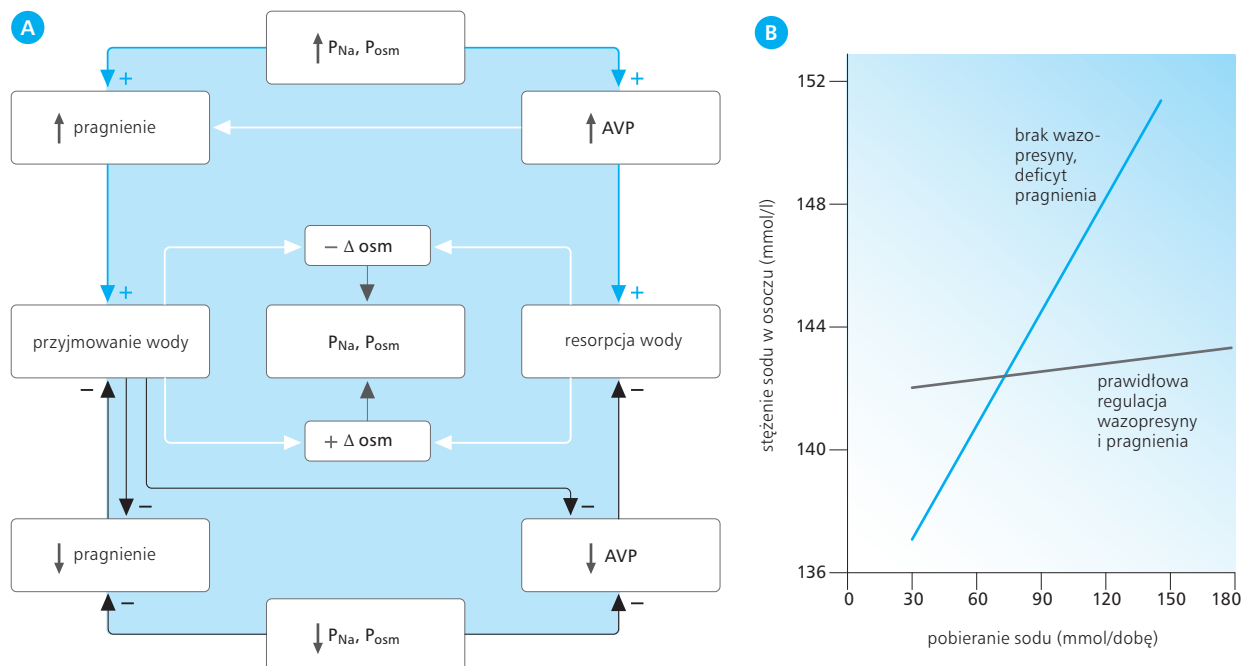
Podwyższenie osmolalności osocza o 1–2% wywołuje wzrost wydzielania wazopresyny, która zwiększa wchłanianie wody w nerkach (zob. rozdz. 7). Nieco wyższy przyrost osmolalności, o 2–4%, pobudza pragnienie, co pozwala na wyrównywanie zaistniałego już deficytu i przywrócenie prawidłowej osmolalności. Skoordy-

nowana regulacja wydzielania wazopresyny i działania układu pragnienia przez te same mechanizmy leży u podstaw utrzymywania stałego stężenia sodu i osmolalności płynów ustrojowych. Stężenie osmotyczne płynów ustrojowych i stężenie sodu powracają dzięki temu do prawidłowych wartości, zmniejsza się wydzielanie wazopresyny, a układ pragnienia przestaje być pobudzony (ryc. 8.11). Po wypiciu nadmiernej ilości wody lub innego płynu hipoosmotycznego wydzielanie wazopresyny i odczuwanie pragnienia zostają zahamowane, a nadmiar płynu może być wydalony przez nerki.

8.3.5

ZABURZENIA OSMALNOŚCI I STĘŻENIA SODU W PŁYNACH USTROJOWYCH

Zaburzenia pragnienia lub wydzielania wazopresyny uniemożliwiają prawidłową regulację osmolalności i stężenia sodu w osoczu. Brak lub niedobór wazopresyny jest przyczyną moczówki prostej pochodzenia ośrodkowego, a niewrażliwość kanalików nerkowych na jej działanie powoduje moczówkę prostą nefrogen-



Ryc. 8.11 A. Współdziałanie układu pragnienia i wazopresyny w regulacji stężenia osmotycznego i stężenia sodu w płynach ustrojowych. AVP – wazopresyna. B. Zależność między dobowym spożyciem sodu i stężeniem sodu w osoczu w warunkach prawidłowych oraz u osób z jednoczesnym brakiem lub niedoborem wazopresyny i niedostateczną aktywacją układu pragnienia.

ną (zob. rozdz. 7). Objętość wydalanego moczu (a wraz z nim wody) może wówczas wynosić nawet kilkanaście litrów na dobę. Jeżeli układ pragnienia funkcjonuje prawidłowo, nadmierne wydalanie wody może zostać całkowicie skompensowane przez odpowiednio zwiększone przyjmowanie wody. Niektórym postaciom moczówki prostej pochodzenia ośrodkowego (tzw. moczówka prosta częściowa) towarzyszą zaburzenia funkcji osmoreceptorów odpowiedzialnych za pobudzenie pragnienia. Wzrost osmolalności nie powoduje wówczas ani zwiększonego wydzielania wazopresyny, ani pobudzenia pragnienia, wydzielanie wazopresyny może jednak wzrosnąć pod wpływem innych czynników (zmniejszenia objętości krwi, angiotensyny II). U pacjentów wykazujących zaburzenie tego typu występuje chronicznie hipernatremia i podwyższona osmolalność osocza. Stężenie sodu w osoczu może wynosić wówczas 160–170 mmol/l, a stężenie osmotyczne osocza 330–340 mOsm/l. Wysoka osmolalność osocza i hipernatremia są również obecne w zespole hipernatremii samoistnej, w której wydzielanie wazopresyny i pobudzenie pragnienia przez wzrost osmolalności jest niewystarczające, nie można jednak znaleźć uchwytnej przyczyny tego zjawiska. Hipernatremia spowodowana niedostateczną stymulacją układu pragnienia przez bodźce osmotyczne występuje również u niektórych osób w starszym wieku. Hipodypsję stwierdzono u około 1% osób powyżej 60 r.ż. Towarzyszy ona również tzw. częściowej moczówce prostej.

Zjawiskiem odwrotnym do hipernatremii jest zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*). W zespole tym dochodzi do chronicznego zwiększenia wydzielania wazopresyny, któremu nie towarzyszy zahamowanie układu pragnienia. Często obserwuje się nawet wzmożone pragnienie (hiperdypsję). Występuje wówczas chroniczne obniżenie osmolalności (do 260–270 mOsm/l) i stężenia sodu w osoczu (poniżej 130 mmol/l). Zespół ten towarzyszy wielu schorzeniom. Najczęściej jest spotykany w niewydolności serca, niedoczynności tarczycy i niektórych schorzeniach nowotworowych (zwłaszcza rak odoskrzelowy płuc). W chorobach nowotworowych może być on spowodowany niekontrolowanym wytwarzaniem przez komórki nowotworowe związku o właściwościach podobnych do wazopresyny. Zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny może również towarzyszyć podawaniu leków zwiększających wydzielanie wazopresyny. Hiperdypsja występuje czasami samoistnie i nazywana jest wówczas polidypsją psychogenną. Objaw ten pojawia się też w niektórych chorobach psychicznych (np. w schizofrenii). Zarówno w chronicznej hipernatremii, jak i hiponatremii występują poważne zakłócenia funkcji układu nerwowego. W hipernatremii najbardziej charakterystyczne są zaburzenia świadomości. W hiponatremii poza zaburzeniami świadomości może dojść do obniżenia progu drgawkowego, neuropatii i zespołu demielinizacji włókien nerwowych.

8.4

REGULACJA BILANSU ELEKTROLITÓW

8.4.1

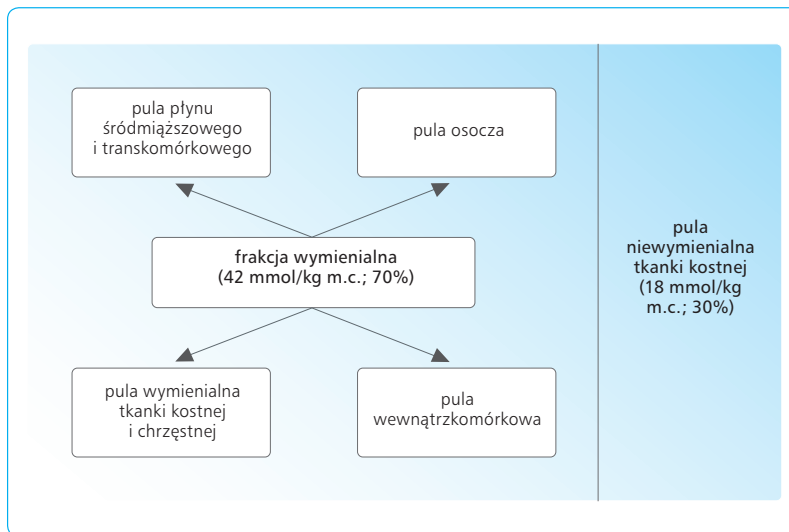
REGULACJA BILANSU SODU

BILANS SODU

Mimo że ilość sodu spożywanego w ciągu doby może się wahać w szerokich granicach (od 100 do 300 mmol), jego zawartość w organizmie utrzymywana jest na prawidłowym poziomie i przeciętnie wynosi 60 mmol/kg masy ciała. Sód w osoczu oraz znaczna część sodu w przestrzeni wewnątrzkomórkowej i śródmiąższowej podlegają szybkiej wymianie dyfuzyjnej, tworząc frakcję wymienialną. Frakcja wymienialna to 42 mmol/kg masy ciała, co stanowi 70% całkowitej ilości sodu (ryc. 8.12). Frakcja niewymienialna sodu jest wbudowana w strukturę hydroksyapatytów kości. Bardzo dużą część (42–45%) całkowitej ilości sodu stanowi sód tkanki kostnej. Pula tkanki kostnej jest głównym rezerwuarem sodu w warunkach jego chronicznego niedoboru. Sód tkanki kostnej odgrywa również rolę w buforowaniu pH krwi w kwasicy, w której jest on wymieniany na wodór, wchodzący na jego miejsce z przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

SPOŻYWANIE SODU

Przeciętna dieta człowieka zawiera nadmierną ilość chlorku sodu w stosunku do zapotrzebowania. Uważa się, że zapotrzebowanie człowieka na sód w pokarmie nie przekracza 0,4–0,7 g na dobę i nie powinno być wyższe niż 2,2 g na dobę. Tendencja do nadmiernego przyjmowania sodu, związana ze smakowymi cechami pokarmu i przyzwyczajeniami nabytymi już we wczesnym dzieciństwie, powoduje, że człowiek nie musi uzupełniać deficytu sodu w organizmie. W krajach Europy i w Ameryce Północnej, w których spożywa się dużą ilość produktów przetworzonych konserwowanych solą, przeciętne spożycie sodu wielokrotnie przekracza zapotrzebowanie i wynosi 10 g na dobę. Wzmożony apetyt na pokarmy zawierające sód jest widoczny podczas drastycznego ograniczenia sodu w diecie lub w przypadku nadmiernej utraty sodu, np. w niewydolności kory nadnerczy. Neurony odpowiedzialne za odczuwanie apetytu na sód znajdują się w podwzgórzu, w otoczeniu trzeciej komory mózgu i w przegrodzie. Do czynników zwiększających apetyt na sód należą angiotensyna II i aldosteron, natomiast działanie hamujące wywiera przedsiorkowy peptyd natriuretyczny (ANP).



Ryc. 8.12 Rozmieszczenie jonów sodu w poszczególnych przedziałach płynów ustrojowych.

REGULACJA WYDALANIA SODU

Sód jest głównym jonem wiążącym wodę w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, przez co odgrywa on zasadniczą rolę w regulacji objętości tej przestrzeni, a pośrednio również objętości krwi. Utrzymywanie stałej zawartości jonów sodu w organizmie jest możliwe dzięki regulacji wydalania sodu przez nerki, w której uczestniczą omówione wyżej mechanizmy aktywnego i biernego transportu sodu oraz mechanizmy nerwowe i hormonalne, omówione w rozdz. 7. Wydalanie sodu przez nerki zależy nie tylko od jego transportu przez komórki ściany kanalików, ale również od regulacji przepływu krwi w nerkach. Do zakłóceń w bilansie sodu mogą doprowadzić wszelkie sytuacje, w których dochodzi do zaburzenia filtracji kłębuszkowej i przepływu krwi przez nerki (krwotok, hipowolemia, niedokrwienie nerek, hiperwolemia, nadciśnienie) lub do dysproporcji między szybkością przepływu moczu przez kanalik nerkowy i czasem koniecznym do resorpcji zwrotnej jego składników (np. podczas diurezy osmotycznej). Zatrzymywanie sodu w organizmie przez nerki wzrasta w wyniku zwiększenia aktywności neuronów współczulnych unerwiających naczynia i kanaliki nerkowe, działania mineralokortykosteroidów, angiotensyny II i wazopresyny na komórki kanalików nerkowych oraz angiotensyny II, wazopresyny i endoteliny na naczynia nerek. W stanach patologicznych długotrwałe działanie noradrenaliny, angiotensyny II, aldosteronu, endoteliny i cytokin może spowodować niekorzystną przebudowę ściany naczyń, kanalików i śródmiąższu nerkowego, która także przyczynia się do zwiększonej retencji sodu w organizmie. Aktywność układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz wydzielanie wazopresyny wzrastają przy zmniejszeniu objętości krwi krążącej i ciśnienia tętniczego na skutek odbarczenia receptorów obszaru sercowo-płucnego i baroreceptorów. Zwiększona resorpcja sodu, wraz

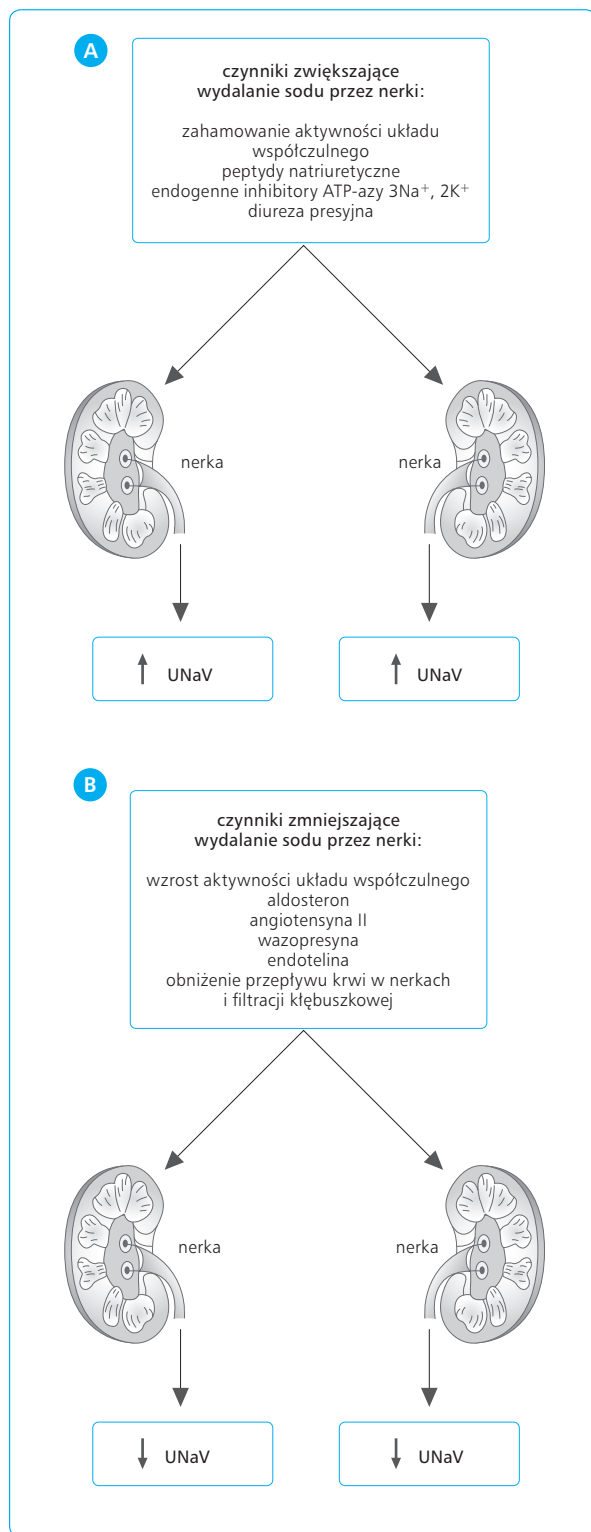
z którym zatrzymywana jest woda, umożliwia wówczas szybsze wyrównanie objętości krwi i ciśnienia tętniczego. Nadmierne zatrzymanie sodu w organizmie powoduje zatrzymywanie związanej z nim wody, co prowadzi do powiększenia objętości krwi i przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz powstawania obrzęków.

Wzrost stężenia sodu w osoczu, jak również powiększenie objętości krwi i pobudzenie receptorów sercowo-naczyniowych uruchamiają mechanizmy o działaniu natriuretycznym (sodopędnym). Do mechanizmów tych należą: (1) zahamowanie aktywności układu współczulnego, (2) zwiększenie wydzielania peptydów natriuretycznych, (3) zwiększenie wydzielania endogennych inhibitorów ATP-azy $3\text{Na}^+-2\text{K}^+$, (4) zwiększenie wydzielania w nerkach dopaminy, tlenu azotu i kinin.

W warunkach prawidłowych istnieje równowaga między działaniem czynników zwiększających i hamujących wydalanie sodu (ryc. 8.13), dzięki czemu bilans sodu jest utrzymywany na stałym, zrównoważonym poziomie.

ZABURZENIA BILANSU SODU

Szczególnie ważną rolę w utrzymywaniu bilansu sodowego odgrywa aldosteron. Przy prawidłowej regulacji wydzielania i działania tego hormonu zawartość sodu w organizmie jest utrzymywana na prawidłowym poziomie, pomimo znacznych wahań zawartości sodu w pożywieniu. Dieta niskosodowa zwiększa wydzielanie aldosteronu i zatrzymywanie sodu, natomiast dieta wysokosodowa hamuje wydzielanie aldosteronu i zwiększa wydalanie sodu. Niedobór aldosteronu lub zablokowanie jego działania wywołuje ujemny bilans sodowy i może doprowadzić do znacznej hipowolemii oraz spadku ciśnienia tętniczego. Nadmierne wydzielanie tego hormonu lub nadmierna wrażliwość kanalików



Ryc. 8.13 Czynniki zwiększające (A) i zmniejszające (B) wydalanie sodu przez nerki.

nerkowych na jego działanie mogą się stać przyczyną zbytowego zatrzymywania sodu w organizmie, wzrostu objętości płynu zewnątrzkomórkowego i hiperwolemii. Czynniki te przyczyniają się do rozwoju nadciśnienia

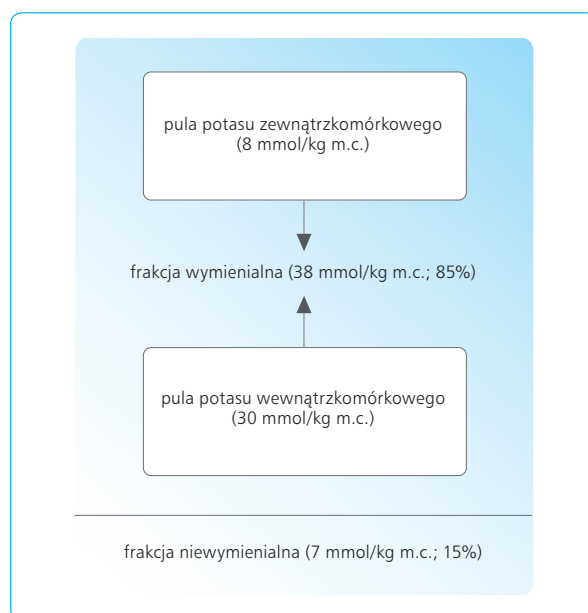
tętniczego i niewydolności serca (zob. rozdz. 7). Powodem nadmiernego zatrzymywania sodu w organizmie mogą być również wszelkie stany chorobowe prowadzące do niewydolności nerek, znacznego ograniczenia filtracji kłębuszkowej i przepływu krwi w nerkach, redukcji masy nerek lub liczby czynnych nefronów.

8.4.2

REGULACJA BILANSU POTASOWEGO

BILANS POTASOWY

Utrzymanie zasobów potasu w organizmie i jego stężenia w przestrzeni zewnątrzkomórkowej ma zasadnicze znaczenie dla prawidłowej funkcji komórek, zwłaszcza pobudliwych. Ilość potasu spożywanego w przeciętnej diecie w ciągu doby wynosi 80 mmol. Całkowita ilość potasu w organizmie to 45 mmol/kg masy ciała. Potas jest głównym jodem przestrzeni wewnątrzkomórkowej (ryc. 8.14). Znaczna jego część (85%) wchodzi w skład frakcji wymiennej. Potas przemieszcza się stosunkowo łatwo między przestrzenią wewnątrz- i zewnątrzkomórkową, co umożliwia utrzymanie prawidłowego stężenia tego jonu w osoczu. Dzięki temu do hipokalemii dochodzi dopiero przy znacznym zmniejszeniu zasobów potasu w organizmie (powyżej 25%). Nie udało się do tej pory wykazać żadnych mechanizmów regulujących przyjmowanie potasu analogicznych do apetytu



Ryc. 8.14 Rozmieszczenie jonów potasu w przestrzeniach płynowych.

na sód. Bilans potasu jest utrzymywany dzięki regulacji wydalania przez nerki i jest ściśle powiązany z bilansem sodu. Zwiększenie zawartości potasu w diecie (dieta DASH) wywiera działanie hipotensyjne i zapobiega występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

WYDALANIE POTASU

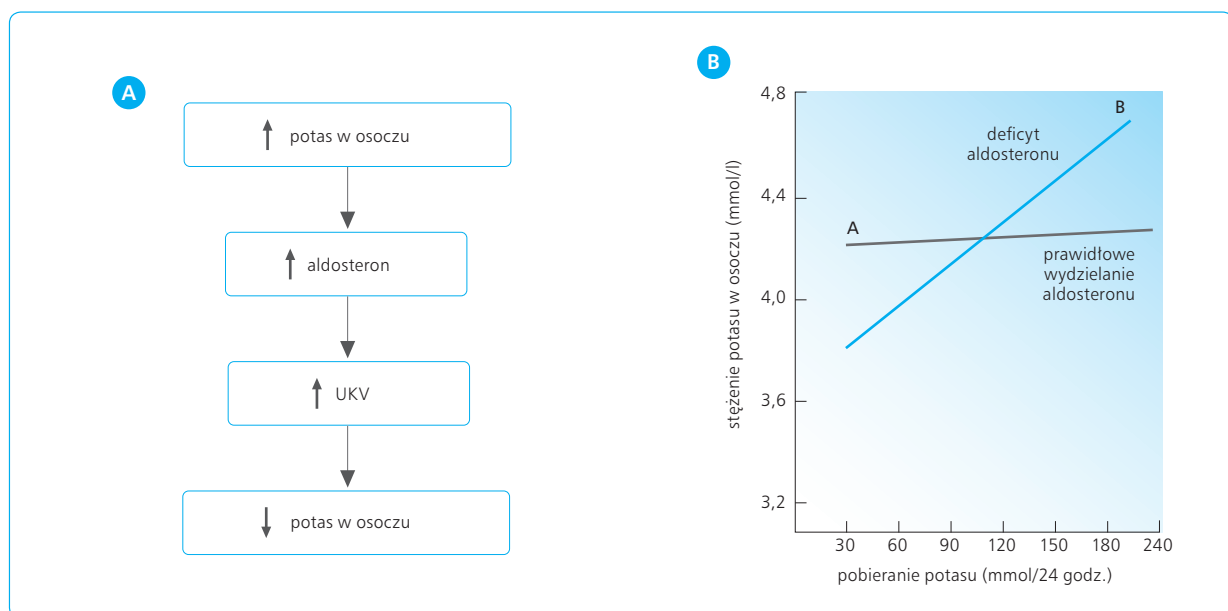
W utrzymywaniu bilansu potasu na stałym poziomie główną rolę odgrywa jego wydalanie przez nerki (wydalają one 20% potasu przesączonego w kłębuszkach nerkowych). Wydalanie potasu zależy od jego stężenia w osoczu (wzrasta podczas hiperkaliemii), od wielkości filtracji kłębuszkowej i od sprawności transportu w kanalikach nerkowych. W części proksymalnej kanalik nerkowego na transport potasu wpływa efektywność pompy sodowo-potasowej i zależnych od niej biernych transportów, natomiast w części dystalnej o wydalaniu potasu decyduje regulacja hormonalna. Główną rolę w zwiększaniu wydalania potasu odgrywa aldosteron. Między stężeniem potasu we krwi a wydzielaniem aldosteronu istnieje ujemne sprzężenie zwrotne. Podwyższone stężenie potasu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej pobudza komórki kory nadnerczy do wydzielania aldosteronu, natomiast aldosteron zwiększa wydalanie potasu (ryc. 8.15). Nadmierne wydzielanie aldosteronu prowadzi do redukcji zasobów potasu w organizmie, natomiast zahamowanie wydzielania lub działania aldosteronu powoduje wzrost stężenia potasu we krwi (hiperkaliemię). Do związków regulujących wydalanie potasu należą rów-

nież peptydy natriuretyczne. Ich bezpośrednie działanie polega na zwiększaniu filtracji kłębuszkowej i rdzeniowego przepływu krwi przez nerki, co prowadzi do wzrostu wydalania potasu. Działanie pośrednie (którego efekt pojawia się później) polega na hamowaniu wydzielania aldosteronu i dzięki temu zapobieganiu nadmiernej utracie potasu. W pętli Henlego resorpcja potasu wzrasta pod wpływem wazopresyny, która aktywuje współtransport $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$. Udział wazopresyny w regulacji bilansu potasowego jest jednak niewielki. Większe znaczenie ma insulina, która obniża stężenie potasu we krwi, co wtórnie prowadzi do zmniejszenia jego filtracji i wydalania. Obniżanie stężenia potasu we krwi przez insulinę jest spowodowane dwoma czynnikami: (1) zwiększeniem liczby czynnych pomp sodowo-potasowych w błonie komórkowej mięśni szkieletowych i mięśni sercowego, dzięki czemu dochodzi do nasilenia transportu potasu do komórek; (2) wzrostem syntezy glikogenu, którego cząsteczki absorbują pewną liczbę jonów potasu (0,33 mmol jonów K^+ /g glikogenu).

8.4.3

REGULACJA BILANSU WAPNIA I FOSFORANÓW

W każdej komórce jony wapnia uczestniczą w regulacji podstawowych procesów życiowych, wpływając na aktywność enzymów, pobudliwość komórek, aktyw-



Ryc. 8.15. A. Zależności między wydzielaniem aldosteronu i stężeniem potasu w osoczu. B. Zależność między dobowym spożyciem potasu i stężeniem potasu w osoczu w warunkach prawidłowych oraz przy niedostatecznym wydzielaniu aldosteronu.

ność białek kurczliwych, sekrecję neurotransmiterów, hormonów i innych biologicznie czynnych związków. Fosforany są natomiast niezbędne do tworzenia związków wysokoenergetycznych i fosforylacji białek enzymatycznych. Wapń i fosforany są również głównymi składnikami tkanki kostnej (zob. również rozdziały 7 i 10).

BILANS WAPNIA I FOSFORANÓW

Regulacja bilansu wapnia i fosforanów zależy w znacznym stopniu od wieku. Przed zakończeniem wzrostu organizmu bilans ten jest dodatni. W wieku dojrzałym bilans obu jonów, choć jest utrzymywany na względnie stałym poziomie, może wykazywać dość znaczne wahania w zależności od diety i stopnia aktywności ruchowej. U dorosłego człowieka całkowita ilość wapnia w organizmie wynosi 90 mmol/kg masy ciała, z czego 99% znajduje się w tkance kostnej. W starszym wieku dochodzi do coraz większej utraty wapnia i fosforanów drogą nerek i zmniejszenia ich wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Zmienia się również dystrybucja tych jonów. Zmiany te dotyczą zwłaszcza tkanki kostnej. Zmniejszenie wraz z wiekiem zasobów wapnia i fosforanów oraz ich redystrybucja wykazują duże zróżnicowanie indywidualne, na które ma wpływ wydzielanie hormonów i czynników wzrostowych, dieta i aktywność ruchowa.

W osoczu krwi wapń znajduje się w trzech frakcjach. Wapń zjonizowany tworzy frakcję wymiennalną, która stanowi 45%. Jony Ca^{2+} wchodzące w skład tej frakcji mogą być transportowane przez błony komórkowe i uczestniczyć w regulacji procesów wewnątrzkomórkowych. Na wielkość tej frakcji wpływa pH krwi – obniżenie pH zwiększa frakcję wapnia zjonizowanego. Niewielka ilość jonów wapnia (5%) tworzy połączenia z cytrynianami i fosforanami. Jony tej frakcji mogą dyfundować przez ściany naczyń włosowatych, nie mogą być jednak transportowane przez błony komórkowe.

W utrzymywaniu prawidłowego bilansu jonów wapnia i fosforanów główną rolę odgrywają: prawidłowa zawartość związków wapnia i fosforu w diecie oraz współdziałanie witaminy D_3 i parathormonu (zob. rozdz. 10).

WCHŁANIANIE WAPNIA I FOSFORANÓW W PRZEWODZIE POKARMOWYM

Zawartość wapnia i fosforanów w pokarmach oraz ich wchłanianie w przewodzie pokarmowym wahają się w dość szerokim zakresie, zależnie od rodzaju diety. Wchłonięte zostaje 25–70% całkowitej ilości wapnia zawartego w pokarmach. Wapń jest wchłaniany w jelitach na drodze: (1) transportu przezkomórkowego, (2) transportu międzykomórkowego, (3) transportu pę-

cherzykowego. Główny czynnik regulujący wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego to $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (witamina D_3), która zwiększa przede wszystkim transport przezkomórkowy i pęcherzykowy. Transport przezkomórkowy polega na wejściu jonów wapnia ze światła jelit do enterocytów, przejściu przez komórkę i wyjściu przez błonę podstawno-boczną. Pod wpływem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w enterocytach wzrasta synteza kalbindyny (białka wiążącego wapń) i ATP-azy Ca^{2+} oraz aktywność wymiany $3\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$. Kalbindyna buforuje stężenie wolnych jonów wapnia oraz ułatwia ich transport wzdłuż mikrotubuli a ATP-aza Ca^{2+} i wymiennik $3\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ zwiększają transport jonów Ca^{2+} przez błonę podstawno-boczną.

Wchłanianie jonów wapnia w jelitach jest upośledzone przy niedoborze soli kwasów żółciowych, przy zaburzeniach wchłaniania wolnych kwasów tłuszczowych, w zespołach upośledzonego wchłaniania oraz podczas stosowania diety bogatej we włókno. Dieta bogatowapniowa zmniejsza efektywność wchłaniania wapnia. Odwrotne działanie wywiera dieta ubogowapniowa. Pewna ilość wapnia (0,4–6,0 mmol/dobę) zostaje wydalona do przewodu pokarmowego i usunięta z kałem (tzw. endogenne wapń kału).

Fosforany są wchłaniane w jelitach w 65%. Wchłanianie fosforanów wzrasta pod wpływem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

WYDALANIE WAPNIA

U osoby dorosłej do moczu pierwotnego przechodzi w ciągu doby 10 g wapnia. Dynamika wydalania jonów wapnia z moczem zależy od czynników regulujących filtrację kłębuszkową i wydalanie sodu. Zwiększenie filtracji kłębuszkowej i przepływu moczu w nefronie prowadzi do zahamowania resorpcji zwrotnej sodu i wapnia w kanalik bliższym poprzez osłabianie mechanizmu równowagi kłębuszkowo-kanalikowej (zob. rozdz. 7). W warunkach zrównoważonego bilansu wapniowego 65% wapnia podlega wchłonięciu w proksymalnej części kanalik, 20% w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego, a 13% w kanalik dalszym i cewce zbiorczej. Wapń wydalony w moczu ostatecznym stanowi więc jedynie 2% całej ilości wapnia przesączonego w kłębuszkach nerkowych. W kanalikach proksymalnych i w znacznym stopniu (50%) w pętli Henlego wapń jest wchłaniany na drodze transportu międzykomórkowego. Pozostałe jony wapnia wchodzą do komórek kanalików zgodnie z gradientem elektrochemicznym, a następnie są usuwane z komórek przez błonę podstawno-boczną na drodze transportu aktywnego przez ATP-azę Ca^{2+} oraz przez wymiennik $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

WYDALANIE FOSFORANÓW

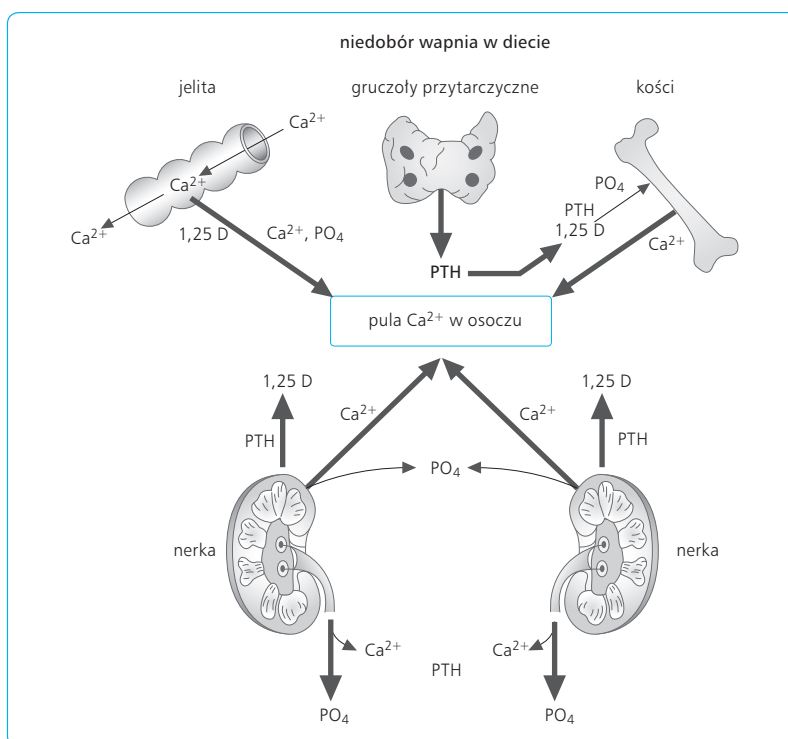
Wchłanianie fosforanów następuje głównie w kanalikach proksymalnych (80%) i, w mniejszym stopniu, w kanalikach dystalnych (8–10%), przy współdziałaniu współtransportera $\text{Na}^+\text{-PO}_4^-$. Siłą napędową tego transportu stanowi gradient elektrochemiczny dla jonów sodu, wytwarzany przez ATP-azę $\text{Na}^+\text{-K}^+$. Resorpcja fosforanów jest hamowana przez parathormon (PTH), który zmniejsza liczbę współtransporterów $\text{Na}^+\text{-PO}_4^-$ w błonie komórek kanalików. Na wchłanianie fosforanów w kanalikach nerkowych ma również wpływ zawartość fosforanów w diecie. Dieta ubogofosforanowa zwiększa wchłanianie fosforanów, nawet przy prawidłowych stężeniach PTH.

ZABURZENIA BILANSU WAPNIA I FOSFORANÓW

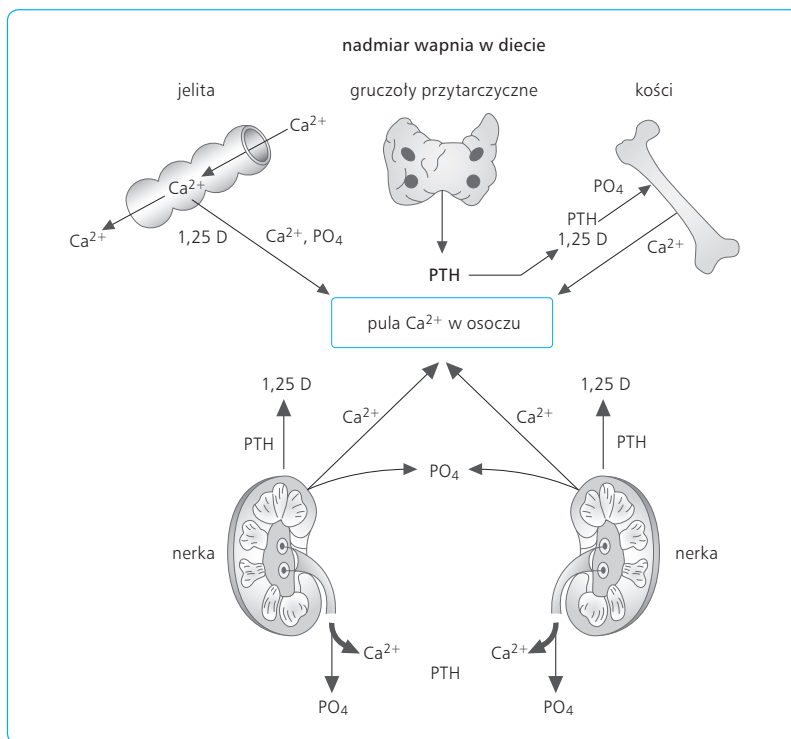
Przeciętnie zawartość wapnia w pokarmie wynosi 1,0 g/dobę. Chroniczne zmniejszenie zawartości wapnia w diecie może początkowo spowodować obniżenie stężenia jonów wapnia, jednak hipokalcemia stymuluje zwiększone wydzielanie parathormonu, który z kolei zwiększa syntezę witaminy D_3 w kanalikach nerkowych, aktywując $1\text{-}\alpha\text{-hydroksylazę}$. W wyniku działania witaminy D_3 wzrasta wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym, natomiast parathormon powoduje uwolnienie wapnia z tkanki kostnej oraz zwiększa jego wchłanianie w kanalikach nerkowych (ryc. 8.16). Dzię-

ki współdziałaniu PTH i witaminy D_3 stężenie wapnia w płynie zewnątrzkomórkowym powraca do wartości prawidłowych. W wyniku działania parathormonu na tkankę kostną razem z wapniem uwalniane są również fosforany. Do wzrostu stężenia fosforanów w płynie zewnątrzkomórkowym dochodzi również pod wpływem witaminy D_3 , która zwiększa ich wchłanianie z przewodu pokarmowego. Nadmierne podwyższenie stężenia fosforanów w przestrzeni zewnątrzkomórkowej nie byłoby korzystne, ponieważ mogłyby one związać zbyt dużą liczbę jonów wapnia. Ponadto fosforany hamują powstawanie aktywnej witaminy D_3 w nerkach. Jednak dzięki zwiększonemu wydzielaniu PTH, który hamuje ich resorpcję w kanaliku proksymalnym, fosforany są równocześnie wydalone przez nerki, przez co ich stężenie w osoczu nie wzrasta nadmiernie (zob. ryc. 8.16). Dzięki współdziałaniu witaminy D_3 i parathormonu stężenie wapnia we krwi może być utrzymane w prawidłowych granicach nawet przy znacznych niedoborach wapnia w diecie. Odbywa się to jednak kosztem demineralizacji tkanki kostnej. Na wydalanie wapnia mają także wpływ zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Podczas kwasicy metabolicznej wydalanie jonów wapnia wzrasta, ponieważ dochodzi do redukcji ich wchłaniania w kanaliku dalszym.

Spożywanie nadmiernych ilości wapnia prowadzi do zahamowania wydzielania PTH i syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (ryc. 8.17). Wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym maleje, a jego wydalanie przez nerki wzrasta. Jednocześnie zwiększa się wchłanianie fosforanów w nerkach oraz odkładanie wapnia i fosforanów w tkance kostnej. Zmniejszenie wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym stanowi główny mecha-



Ryc. 8.16 Mechanizmy odpowiedzialne za utrzymywanie stałego stężenia wapnia w osoczu w warunkach niskiej zawartości wapnia w pokarmie. PTH – parathormon, $1,25\text{D}$ – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Pozostałe objaśnienia w tekście.



Ryc. 8.17 Mechanizmy odpowiedzialne za utrzymanie stałego stężenia wapnia w osoczu w warunkach nadmiernego spożywania wapnia. PTH – parathormon, 1,25D – 1,25(OH)2D. Pozostałe objaśnienia w tekście.

nizm zabezpieczający przed hiperkalcemią podczas diety bogatowapniowej, natomiast po przetoczeniu płynu zawierającego wapń lub w przypadku długotrwałego unieruchomienia czy nowotworów tkanki kostnej (są to sytuacje, w których stężenie jonów wapnia może wzrosnąć w sposób niezależny od PTH i witaminy D₃) przed nadmiernym wzrostem stężenia wapnia we krwi chroni głównie zwiększone wydalanie wapnia przez nerki. Najbardziej drastycznym objawem redukcji stężenia wapnia we krwi jest wystąpienie tężyczki, w której pojawiają się spontaniczne skurcze spastyczne mięśni oraz napady drgawkowe spowodowane obniżeniem progu pobudzenia kanałów sodowych na skutek braku buforującego działania jonów wapnia. Tężyczka pojawia się po obniżeniu stężenia jonów wapnia w osoczu do 6 mg/dl. W hiperkalcemii pobudliwość układu nerwowego ulega obniżeniu, dochodzi do zaburzeń perystaltyki (zaparcia) i zaburzeń rytmu serca.

Zaburzenia uwapnienia tkanki kostnej towarzyszące niedoborom lub nadmiarowi witaminy D₃ i parathormonu są opisane w rozdziale 10.

8.4.4

REGULACJA BILANSU CHLORU

Całkowita zawartość chloru w organizmie wynosi 33 mmol/kg masy ciała. Chlor znajduje się przede wszystkim w przestrzeni zewnątrzkomórkowej (głów-

nie w osoczu, płynie śródmiąższowym i chłonce) i stanowi frakcję wymiennalną. Frakcja niewymiennalna (5 mmol/kg) wchodzi w skład tkanki kostnej. Uważa się, że regulacja bilansu chloru jest dostosowana do regulacji bilansu sodu, potasu, wapnia i fosforanów. O rozmieszczeniu jonów chloru w poszczególnych przestrzeniach decydują opisane wyżej mechanizmy transportu biernego.

8.5

REGULACJA OBJĘTOŚCI PŁYNU W PRZESTRZENI ZEWNĄTRZKOMÓRKOWEJ I W KOMÓRKACH

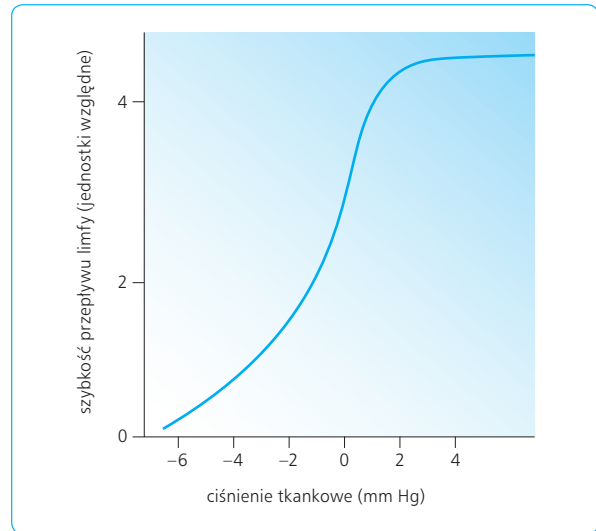
8.5.1

REGULACJA OBJĘTOŚCI PŁYNU WEWNĄTRZACZYNIOWEGO I ŚRÓDMIĄSZOWEGO

Regulacja wymiany płynu między przestrzenią wewnątrz- i zewnątrznaczyniową została szerzej omówiona w rozdz. 4. O przesączaniu płynu z naczyń do przestrzeni śródmiąższowej i w kierunku odwrotnym decydują: (1) powierzchnia wymiany naczyń włos-

watych; (2) ciśnienie hydrostatyczne w naczyniach włosowatych mikrokrążenia i w przestrzeni zewnątrz-naczyniowej; (3) ciśnienie onkotyczne w naczyniach włosowatych i w przestrzeni śródmiąższowej; (4) przepuszczalność ściany naczyń, określająca ich przewodność hydrauliczną. Płyn zewnątrz-naczyniowy przestrzeni zewnątrzkomórkowej wypełnia przestrzenie między komórkami. Jest on w sposób luźny powiązany z elementami stałymi tej przestrzeni, do których należą głównie włókna kolagenu i filamenty proteoglikanowe, zbudowane z kwasu hialuronowego (98%) i białka (2%), oraz mukopolisacharydy. Elementy stałe tworzą delikatną siatkę, w której zawarty jest płyn śródmiąższowy. Woda, elektrolity, składniki odżywcze i metabolity przemieszczają się w płynie śródmiąższowym na drodze dyfuzji. Cząsteczki proteoglikanów, które są naładowane ujemnie, wiążą dość znaczną liczbę jonów sodu. W stanach patologicznych (zbyt niskie stężenie białek we krwi, zbyt wysokie ciśnienie filtracyjne w naczyniach, zwiększona przepuszczalność ściany naczyń, zwiększona synteza stałych elementów przestrzeni śródmiąższowej) ilość płynu w przestrzeni śródmiąższowej wzrasta. Tworzy się wówczas obrzęk, który ma najczęściej postać luźnego, łatwo przemieszczającego się płynu. Długotrwały obrzęk prowadzi jednak do przebudowy przestrzeni śródmiąższowej i zwiększenia liczby składników stałych, które wiążą większą liczbę cząsteczek wody. Powstaje wtedy nieprzemieszczający się obrzęk przestrzeni śródmiąższowej, nazywany obrzękiem utrwalonym. Obrzęk utrwalony powstaje również w stanach patologicznych, którym towarzyszy nadmierne gromadzenie w przestrzeni wewnątrz-naczyniowej mukopolisacharydów i innych elementów tkanki łącznej absorbujących wodę (niedoczynność tarczycy, stany zapalne). Do mechanizmów zapobiegających tworzeniu się obrzęku należą: (1) mała podatność przestrzeni śródmiąższowej, (2) odprowadzanie płynu naczyniami limfatycznymi, (3) obniżanie się ciśnienia onkotycznego płynu zewnątrz-naczyniowego w miarę gromadzenia się płynu w przestrzeni śródmiąższowej.

Dzięki małej podatności przestrzeni śródmiąższowej przesączanie płynu z naczyń powoduje jednocześnie szybki wzrost ciśnienia śródmiąższowego (dotyczy to zwłaszcza mózgu, znajdującego się w jamie czaszki i narządów otorbionych, takich jak nerka). Już niewielki wzrost ciśnienia płynu śródmiąższowego ułatwia jego wnikanie do naczyń limfatycznych i przyspieszenie odpływu limfy do naczyń żylnych (ryc. 8.18). Wraz z limfą odprowadzana jest z przestrzeni śródmiąższowej pewna ilość białek. Powoduje to obniżenie zewnątrz-naczyniowego ciśnienia onkotycznego i efektywnego ciśnienia filtracyjnego. Naczynia limfatyczne mają jednak ograniczoną pojemność i przy szybkim przechodzeniu płynu z naczyń obrzęk narasta. Czynnikiem ograniczającym tworzenie obrzęku jest wówczas jedynie wzrost ciśnienia tkankowego, ograniczający filtrację w naczyniach włosowatych. W przypadku nagromadzenia się nadmiernej ilości płynu w przestrzeni zewnątrz-naczy-



Ryc. 8.18 Zależność między ciśnieniem tkankowym i szybkością przepływu limfy w naczyniach limfatycznych.

niowej duży wzrost ciśnienia wpływa destrukcyjnie na elementy łącznotkankowe, utrzymujące jej strukturę. Łączy się to ze wzrostem podatności i dalszym gromadzeniem się płynu. W mózgu, w którym nie ma naczyń limfatycznych, odprowadzanie płynu śródmiąższowego jest w pewnym stopniu ułatwione przez jego przemieszczanie się wzdłuż naczyń krwionośnych.

8.5.2

REGULACJA OBJĘTOŚCI KOMÓREK

Utrzymywanie objętości komórki w prawidłowych granicach umożliwia zachowanie odpowiedniej konfiguracji białek cytoszkieletu i przestrzennego rozmieszczenia białek błony komórkowej, co jest konieczne do właściwego funkcjonowania komórki.

ZMIANY OBJĘTOŚCI KOMÓREK W WARUNKACH IZOOSMOTYCZNYCH

Aktywny transport sodu na zewnątrz komórki przez ATP-azę $\text{Na}^+\text{-K}^+$ oraz transport związanych z sodem cząsteczek wody umożliwiają utrzymanie optymalnej objętości komórki. Zablockowanie aktywności pompy powoduje zwiększenie liczby jonów sodu i zmniejszenie liczby jonów potasu w komórce oraz wywołuje wtórne

zmiany transportu biernego innych jonów. Liczba cząsteczek wody wnikających do komórki razem z jonami jest wówczas większa niż liczba cząsteczek opuszczających komórkę. Prowadzi to do zwiększenia objętości komórki (ryc. 8.19) i powstania tzw. obrzęku izoosmotycznego. Towarzyszy on zaburzeniom funkcji pompy, np. podczas hipoksji komórek.

ADAPTACJA KOMÓREK DO DŁUGOTRWAŁYCH ZMIAN OSMOLARNOŚCI W ŚRODOWISKU

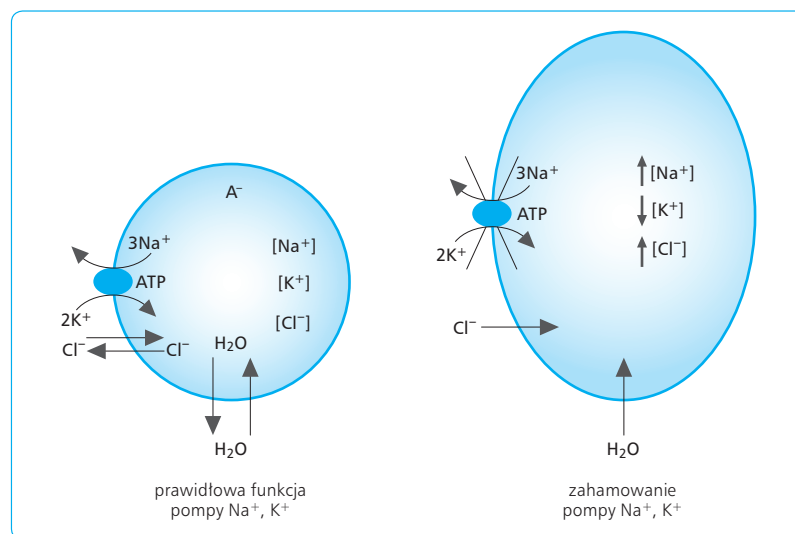
Główną przyczyną nagłych zmian objętości komórki są zmiany ciśnienia osmotycznego płynów ustrojowych, występujące podczas odwodnienia lub przewodnienia (w środowisku anizoosmotycznym). Jednak nawet w stanie równowagi wodno-elektrolitowej organizmu niektóre komórki narażone są na kontakt z otoczeniem o niestabilnej osmolalności. Dotyczy to szczególnie komórek rdzenia nerek, wątroby, przewodu pokarmowego i komórek krwi przepływającej przez naczynia rdzenia nerki. U zdrowego człowieka szybkie odwodnienie wywołuje zmniejszenie objętości komórek, spowodowane przemieszczeniem wody z komórek do przestrzeni zewnątrzkomórkowej zgodnie z gradientem stężeń osmotycznych (zob. wyżej). Z kolei szybkie przewodnienie organizmu prowadzi do zwiększenia objętości komórek. Objętość komórek zmienia się w znacznie mniejszym stopniu w przypadku wolno narastającego odwodnienia lub przewodnienia, które często spotyka się w stanach patologicznych (odwodnienie, moczówka prosta, zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny, niewydolność układu krążenia, mocznica). Jest to możliwe dzięki mechanizmom pozwalającym na adaptację komórek do zmian osmotycznych środowiska.

Adaptacja do środowiska hiperosmotycznego

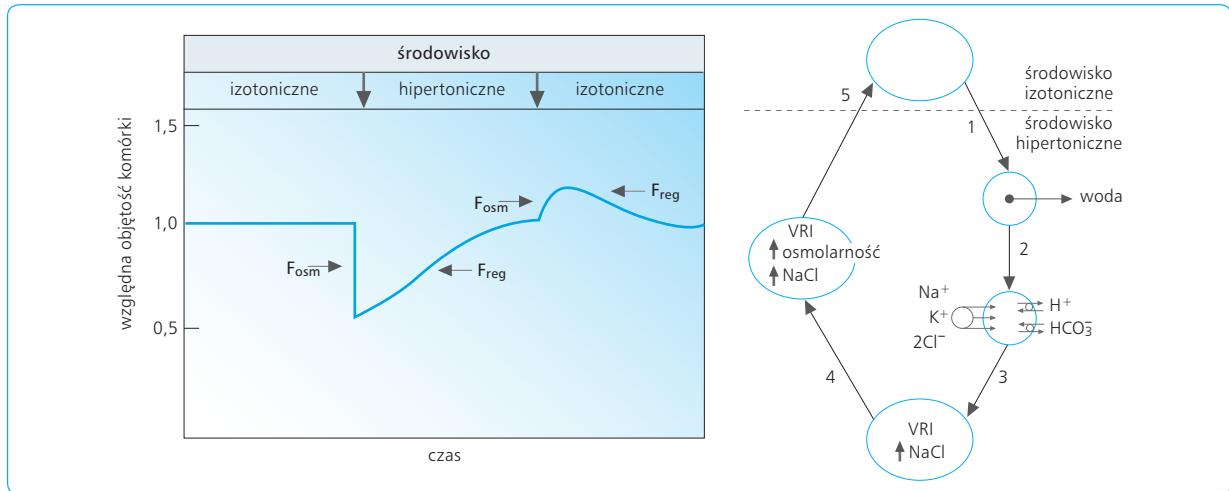
Zmianę objętości komórek w środowisku hiperosmotycznym można podzielić na dwie fazy: (1) osmometryczną, podczas której wyrównywane jest stężenie osmotyczne kosztem zmian objętości komórek; (2) wolometryczną, która polega na wyrównywaniu objętości komórek (ryc. 8.20). W początkowym okresie adaptacji, podczas fazy osmometrycznej, woda przemieszcza się zgodnie z gradientem stężeń osmotycznych, natomiast objętość komórki się zmniejsza. W późniejszym okresie, który rozwija się z opóźnieniem od kilku do kilkudziesięciu minut (w zależności od rodzaju komórek), objętość komórki ponownie wzrasta. Jest to związane z aktywacją współtransportu $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, przeciwtransportu Na^+/H^+ i przeciwtransportu $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ oraz z wejściem do komórki jonów razem z wodą. W nerce w aktywacji współtransportu $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ i wymiany Na^+/H^+ uczestniczy wazopresyna.

Adaptacja do środowiska hipoosmotycznego

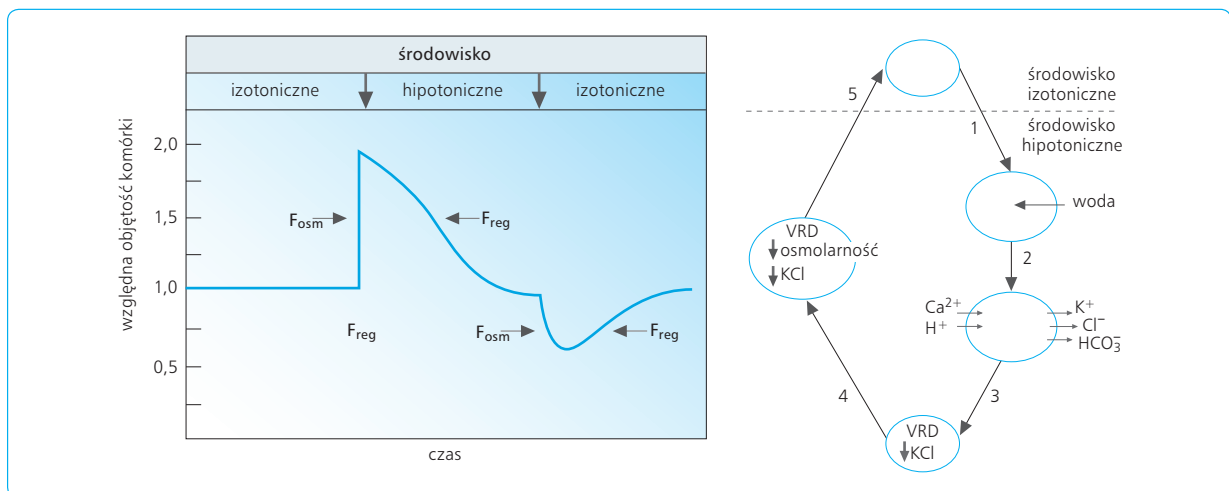
W adaptacji komórek do długotrwałego obniżenia osmolalności płynów ustrojowych również występuje faza osmometryczna i wolometryczna. W fazie osmometrycznej woda wnika do komórki, zwiększając jej objętość, natomiast w fazie wolometrycznej z komórki wydostają się jony, dzięki czemu może dojść do przywrócenia jej prawidłowej objętości (ryc. 8.21). Główną rolę w tym okresie odgrywa aktywacja współtransportu $\text{K}^+\text{-Cl}^-$. Jednocześnie wzrasta aktywność przeciwtransportu K^+/H^+ i $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Rozciągnięcie błony komórkowej prowadzi do otwarcia kanałów wapniowych SA. Wzrost stężenia jonów wapnia w komórce powoduje otwarcie kanałów potasowych, a wydostawaniu się jonów potasu z komórki towarzyszy wypływ jonów chloru. Na miejsce jonów K^+ i Cl^- wchodzą jony H^+ i HCO_3^- , jednak licz-



Ryc. 8.19 Zwiększenie objętości komórki (obrzęk izoosmotyczny) na skutek zablokowania aktywności pompy sodowo-potasowej. A – aniony.



Ryc. 8.20 Lewa część ryciny przedstawia zmiany objętości komórki bezpośrednio po umieszczeniu w środowisku hiperosmotycznym i po okresie adaptacji. Prawa część prezentuje mechanizmy adaptacji komórki do środowiska hiperosmotycznego. F_{osm} – faza adaptacji osmotycznej, F_{reg} – faza adaptacji wolumetrycznej, VRI – zwiększenie objętości komórki w okresie fazy wolumetrycznej w środowisku hiperosmotycznym.



Ryc. 8.21 Lewa część ryciny przedstawia zmiany objętości komórki bezpośrednio po umieszczeniu w środowisku hiposmotycznym i po okresie adaptacji. Prawa część prezentuje mechanizmy adaptacji komórki do środowiska hiposmotycznego. VRD – zmniejszenie objętości komórki w okresie fazy wolumetrycznej w środowisku hiposmotycznym.

ba cząsteczek wody towarzyszących wnikaniu jonów H⁺ i HCO₃⁻ jest mniejsza od liczby cząsteczek wody towarzyszących wyjściu jonów K⁺ i Cl⁻, dzięki czemu objętość komórki się zmniejsza.

Osmolity organiczne

Podczas długotrwałej adaptacji komórki do zmian środowiska osmotycznego ważną rolę odgrywają wahania stężeń niektórych związków organicznych, nazywanych osmolitami organicznymi. Należą do nich: mocz-

nik, sorbitol, betaina, glicerofosforan choliny (GPC), mioinozytol i wolne aminokwasy. Zmiany środowiska osmotycznego wpływają na aktywność enzymów odpowiedzialnych za syntezę (sorbitol) lub degradację (GPC, sorbitol) tych związków, jak również na ich transport przez błonę komórkową (betaina, mioinozytol, sorbitol, tauryna). Ich stężenie w komórce wzrasta w środowisku hiperosmotycznym, a maleje w środowisku hiposmotycznym. W rdzeniu nerki wzrost stężenia osmolitów organicznych podczas odwodnienia jest potęgowany przez wazopresynę.

9

**METABOLIZM
I JEGO REGULACJA**

Aldona Dembińska-Kieć, Joanna Górska

9.1

WSTĘP

Metabolizm to zespół przemian chemicznych i energetycznych zachodzących w organizmie i warunkujących jego przeżycie. W niniejszym rozdziale nie opisano szczegółowo poszczególnych reakcji chemicznych, ponieważ stanowią one domenę chemii organicznej i biochemii. Omówiono tu natomiast podstawowe procesy zachodzące w komórkach organizmu człowieka, a także przeanalizowano ich fizjologiczne implikacje – zwłaszcza sposób, w jaki wpływają one na całościową koncepcję homeostazy organizmu.

9.1.1

**UZYSKIWANIE ENERGII Z POŻYWIENIA
I POJĘCIE ENERGII SWOBODNEJ**

Zdecydowana większość reakcji chemicznych w komórce zachodzi dzięki energii dostarczanej z pożywieniem. Energia ta jest częściowo rozproszona w postaci ciepła, co jest konieczne do utrzymania stałej temperatury organizmu (termogeneza), a częściowo służy do wytwarzania związków wysokoenergetycznych, głównie ATP – uniwersalnego przenośnika energii chemicznej. Ta energia jest następnie wykorzystywana podczas aktywności mięśni, do utrzymania potencjałów elektrycznych włókien nerwowych i mięśniowych, wydzielania gruczołowego, transportu aktywnego przez błony, wchłaniania oraz wszystkich przemian endoergicznych w komórkach, a głównie do biosyntezy redukcyjnych.

Zachodzące w komórce reakcje utleniania zredukowanych substratów energetycznych – węglowodanów, glicerolu, kwasów tłuszczowych, ciał ketonowych czy szkieletów węglowodorowych aminokwasów – prowadzą do wytworzenia ogromnych ilości energii. Podczas spalania tych samych składników odżywczych z dostępem tlenu, w ogniu, w środowisku nieożywionym, również otrzymuje się energię, z tą jednak różnicą,

że powstaje ona nagle i wydziela się w postaci ciepła i światła. Zatem reakcje spalania w żywym organizmie muszą być połączone z wysoko wyspecjalizowanymi i kontrolowanymi układami chemicznymi, odpowiedzialnymi za stopniowe uzyskiwanie energii, adekwatnie do zapotrzebowania, które zależy od konkretnych funkcji fizjologicznych. Przebieg procesów zużywających energię (anabolizm) jest możliwy dzięki równocześnie zachodzącym procesom generującym tę energię (katabolizm).

Energia swobodna to ilość energii uwolniona podczas całkowitego utlenienia substratów z pożywienia. Zazwyczaj oznacza się ją jako ΔG i wyraża w kaloriach na mol substancji. I tak np. ilość energii swobodnej uwolnionej w wyniku całkowitego utlenienia 1 mola (tj. 180 g) glukozy wynosi 686 000 cal (686 kcal).

9.2

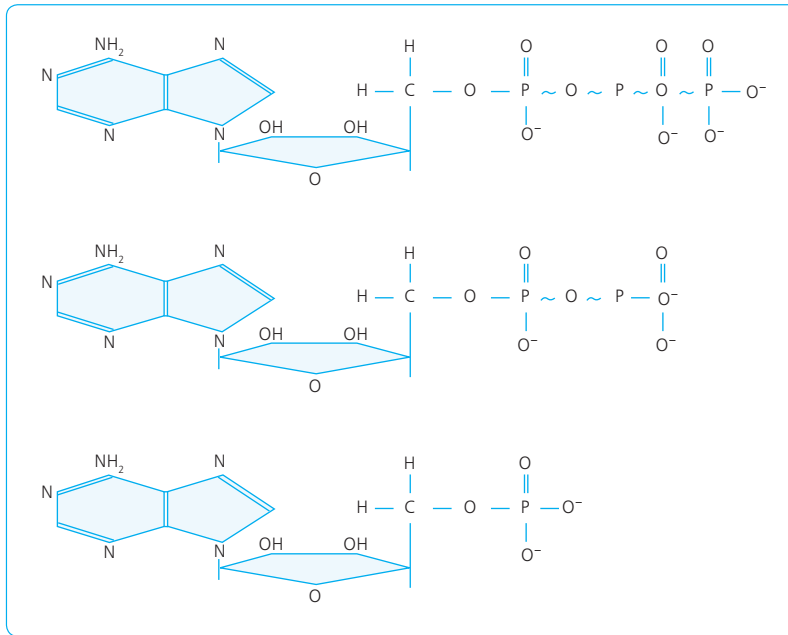
**BILANS ENERGETYCZNY
I ROLA WIĄZAŃ
WYSOKOENERGETYCZNYCH**

9.2.1

PODSTAWOWE POJĘCIA

Ogólnie szlaki metaboliczne można podzielić na dwie główne klasy: 1) przekształcające energię w postać, która będzie użyteczna biologicznie, i 2) wymagające dostarczania energii. Procesy kataboliczne to procesy przekształcające złożone substraty (węglowodany, tłuszcze i białka) w produkty drobnocząsteczkowe (CO_2 , H_2O , mocznik, kwas moczowy, kreatynina), które są wydalane do środowiska głównie przez płuca i nerki. Ponad 40% energii uwalnianej podczas procesów katabolicznych zostaje zmagazynowane, głównie w postaci adenozynotryfosforanu (ATP) (ryc. 9.1). Pozostała część energii niezwiązanej ze związkami wysokoenergetycznymi jest rozpraszana w postaci ciepła.

Adenozynotryfosforan jest nukleotydem tryfosforanowym. Składa się z adeniny, rybozy i trzech reszt kwasu ortofosforowego. Połączenie estrowe pierwszej grupy z $-\text{OH}$ 5' rybozy jest wiązaniem niskoenergetycznym, pozostałe są zespolone między sobą wiązaniami o wysokiej energii (\sim). ATP ma dwa takie wiązania, natomiast adenozynodifosforan (ADP), powstający z rozpadu ATP z uwolnieniem aktywnej, wysokoenergetycznej grupy fosforanu organicznego ($\sim\text{Pi}$) – tylko jedno. Po rozpadzie ADP z uwolnieniem następnej grupy $\sim\text{Pi}$ powstaje niskoenergetyczny adenozynomonofosforan (AMP). Należy podkreślić, że przekazanie energii z produktów żywnościowych do większości



Ryc. 9.1 Struktura adenzynotryfosforanu (ATP), adenzynodifosforanu (ADP) i adenzynomonofosforanu (AMP).

funkcjonalnych komórek ciała może się odbywać tylko dzięki ATP. Reakcje i procesy, które charakteryzują się wysoko dodatnią wartością ΔG^0 , są więc możliwe w organizmie dzięki sprzężeniu ich z inną spontaniczną reakcją, o wysoko ujemnej wartości ΔG^0 – taką, jaką jest właśnie hydroliza ATP do ADP i nieorganicznego fosforanu (Pi).

ATP może pełnić funkcję zabezpieczenia energetycznego, ponieważ z dwóch wysokoenergetycznych wiązań fosforanowych uzyskiwana jest duża ilość energii swobodnej (ok. 7,3 kcal wydzielane w warunkach podstawowych i prawie 12 000 kalorii, czyli 12 kcal, w warunkach zwiększonego zapotrzebowania, np. podczas wysiłku). Zasadniczym elementem bogatym w energię jest w tym związku układ reszt fosforanowych połączonych wiązaniem wysokoenergetycznym (\sim Pi).

ATP występuje w cytoplazmie, nukleoplazmie i innych przedziałach każdej komórki, będąc uniwersalnym przekaźnikiem energii uwalnianej wraz z \sim Pi w reakcji hydrolizy.

ATP może być wytwarzane w wyniku:

1. Fosforylacji substratowej – podczas glikolizy, w której głównymi substratami są cukry proste – heksozy (również pochodzące z uprzednio zhydrolizowanych oligosacharydów i polisacharydów), a najczęściej glukoza.
2. Fosforylacji oksydatywnej – która wymaga tlenu cząsteczkowego jako końcowego akceptora elektronów oraz sprawnego systemu transportu elektronów i protonów (pompy protonowe), a także kompleksu syntazy ATP wykorzystującej gradient protonów na wewnętrznej błonie mitochondrialnej do fosforylacji ADP. Donorami wodoru, tworzącymi gradient H^+ , są cząsteczki NADH i $FADH_2$, które powstają podczas utleniania

w warunkach tlenowych monosacharydów, glicerolu (w szlaku glikolizy, podczas oksydacyjnej dekarboksylacji pirogronianu, w reakcjach cyklu Krebsa), utleniania kwasów tłuszczowych (ω -oksydacja, β -oksydacja, cykl Krebsa), utleniania ciał ketonowych i węglowodorowych szkieletów aminokwasów (cykl Krebsa).

9.2.2

MIEJSCE I ROLA WIĄZAŃ WYSOKOENERGETYCZNYCH (ATP) W ORGANIZMIE

ATP jest niezbędnym pomostem między energią uzyskiwaną a energią wykorzystywaną w organizmie człowieka.

ATP jest niezbędne do syntezy najważniejszych chemicznych składników komórkowych. Jednym z istotnych wewnątrzkomórkowych procesów chemicznych wymagających energii w postaci ATP jest tworzenie wiązań peptydowych między poszczególnymi aminokwasami (w wyniku tego procesu powstają białka). Różne wiązania peptydowe, zależne od rodzaju łączonych aminokwasów, wymagają od 0,5 do 5 kcal energii na 1 mol.

Energia z hydrolizy ATP jest wykorzystywana zarówno w syntezie glukozy z kwasu mlekowego, jak i podczas syntezy kwasów tłuszczowych z acetylo-CoA. W przypadku biosyntezy cholesterolu, fosfolipidów, hormonów i innych substancji w obrębie komórek lub całego organizmu również zachodzi potrzeba wykorzystania energii z ATP. Energii tej wymaga też niezbęd-

ny proces syntezy mocznika, który musi być wydalany z moczem. ATP umożliwia wysiłek fizyczny – pracę (skurcz) mięśni. Skurcz mięśni nie może zaistnieć bez energii dostarczonej z ATP. Miozyna – podstawowe białko kurczliwe komórek miocytów (szkieletowych, gładkich i serca) – ma po połączeniu z aktywną właściwością enzymu zdolnego do katalizowania rozkładu ATP do ADP + \sim Pi – reakcji dostarczającej energię potrzebną do skurczu. Podczas spoczynku mięśni używane są tylko niewielkie ilości ATP, natomiast podczas skurczu mięśni zapotrzebowanie na tę substancję może wzrosnąć nawet 150 razy.

ATP zapewnia aktywny transport elektrolitów i różnych składników pokarmowych przez błony komórkowe, który może zachodzić wbrew nawet dużemu gradientowi stężeń (np. w przypadku wydzielania jonów H^+ przez błonę przyszczytową komórek okładzinowych wbrew ponad dwumilionowemu gradientowi stężeń). Aby przeciwdziałać tak dużemu gradientowi stężeń, konieczne jest nie tylko dostarczenie energii pochodzącej z ATP, ale też udział specyficznych białek – transporterów, „wymieniaczy” kanałów jonowych itd. Przykładem mogą być transportery (np. ABCA-1), odpowiedzialne za usuwanie nadmiaru cholesterolu z komórek, a także białka kanału jonowego siateczki sarkoplazmatycznej, usuwającego z cytoplazmy (np. miocytów) jony wapnia (SERCA-2a – *sarcoplasmic or endoplasmic reticulum calcium channel-2a*).

ATP usprawnia funkcję wydzielniczą gruczołów. W tym przypadku energia jest wymagana do syntezy wydzielanych hormonów (prohormonów), do ich koncentracji i do regulowanego wydzielania drogą egzocytozy przez komórki gruczołowe do światła gruczołów lub do ich otoczenia.

ATP ułatwia także przewodzenie impulsów nerwowych oraz elektrogenezę. Energia, niezbędna do wytworzenia gradientu stężeń wewnątrz- lub zewnątrzkomórkowych określonych jonów, jest zużywana podczas powstawania i przewodzenia impulsów nerwowych. Przewodzenie impulsu elektrycznego wymaga zmian ładunku potencjału błonowego, ale i powrotu potencjału do wartości wyjściowych (spoczynkowych) błon komórkowych, np. wysokie stężenie jonów K^+ wewnątrz włókna, a niskie na zewnątrz wymaga wysiłku energetycznego komórki.

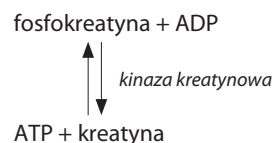
9.2.3

INNE ZWIĄZKI FOSFORANOWE O WYSOKIEJ ENERGII. ROLA FOSFOKREATYNY

Poza ATP, nośnikami energii użytecznej w postaci wiązań wysokoenergetycznych (\sim) są inne nukleotydy trifosforanowe (np. GTP), ale ich poznane znaczenie

w bioenergetyce ustroju jest o wiele mniejsze niż znaczenie ATP. W organizmie istnieją natomiast związki fosforanowe, których hydrolizę cechuje wysoka wartość ΔG^o , wyższa niż hydrolizę ATP. Należą do nich: 1,3-difosfoglicerynian, fosfoenolopirogronian i fosfokreatyna. Inne związki wysokoenergetyczne (\sim) to wiązania tioestrowe między atomem siarki koenzymu A a grupą karbonylową kwasu organicznego. Niektóre mogą powstać kosztem rozpadu ATP do ADP i pirofosforanu (Pi). Kwasy tłuszczowe w postaci aktywnej jako acylo-CoA mogą być użyte do procesu β -oksydacji (katabolizm), jak i do biosyntezy estrów glicerolu lub cholesterolu (anabolizm).

Wymienione wyżej związki nie mogą jednak bezpośrednio dostarczać energii dla reakcji endoergicznych, biorą natomiast udział w fosforylacji substratu (ADP, AMP) z wytworzeniem ATP. Stanowią więc drugie źródło ATP. Jest to istotne zwłaszcza dla komórek o metabolizmie beztlenowym. Na szczególną uwagę zasługuje tu fosfokreatyna, będąca rezerwuarem energii do szybkiej resyntezy ATP, zużywanego podczas skurczu mięśnia. Ten doraźny mechanizm odtwarzania ATP polega na przenoszeniu wysokoenergetycznej reszty fosforanowej (\sim) do ADP z udziałem kinazy kreatynowej. Gdy ilość ATP się zmniejsza, energia z fosfokreatyny zostaje natychmiast przekazana do ATP. Tę odwracalną reakcję można przedstawić w następujący sposób:



Wyższy poziom energetyczny wiązania fosforanowego w fosfokreatynie (o 1–1,5 kcal/mol więcej niż w przypadku ATP) sprawia, że reakcja ta sprzyja wytworzeniu nowych ilości ATP. Uzyskana w ten sposób energia jest wydatkowana w miejscu, gdzie zachodzi taka potrzeba. Przy niewielkim wykorzystywaniu ATP przez komórki (okres spoczynku mięśnia) odtworzone zostają zapasy energii w postaci fosfokreatyny. Efekt ten przyczynia się do zachowania stałej równowagi i stężenia ATP. Z tego względu system ATP–fosfokreatyna można nazwać systemem zabezpieczającym ATP, czyli tzw. buforowaniem ATP (*ATP buffer*).

Uzyskiwanie energii w warunkach beztlenowych podczas forsownych ćwiczeń zachodzi głównie za sprawą glikolizy. Dzięki zmagazynowanym zapasom związków wysokoenergetycznych mięśnie szkieletowe mogą wykonywać ekstremalny wysiłek fizyczny tylko przez kilka sekund. Także energia niezbędna do kontynuacji wysiłku nie może pochodzić z procesów oksydatywnej fosforylacji, ponieważ zachodzą one zbyt wolno. To też energia do pracy mięśni jest czerpana z: (1) ATP, (2) fosfokreatyny obecnej w mięśniach, (3) beztlenowej glikolizy glikogenu do kwasu mlekowego.

Maksymalna ilość ATP w mięśniach wynosi ok. 5 mmol/l płynów zewnątrzkomórkowych. Ilość ta jest wystarczająca do utrzymania skurczu mięśni trwające-

go nie dłużej niż 1 s. Ilość fosfokreatyny w miocytach jest 3–8 razy większa niż ilość ATP, jednak przy zużyciu także całej fosfokreatyny skurcz mógłby trwać najwyżej 5–10 s.

Uzyskanie energii w procesie glikolizy zachodzi znacznie szybciej niż drogą utlenienia substratów. Co za tym idzie, większość energii wymaganej podczas forsownej aktywności trwającej dłużej niż 5–10 s (ale krócej niż 1–2 min) pochodzi z beztlenowej glikolizy. W rezultacie ilość glikogenu w miocytach gwałtownie się obniża, podczas gdy stężenie kwasu mlekowego we krwi wzrasta.

Po zakończeniu wysiłku metabolizm oksydacyjny jest wykorzystywany do przekształcenia w glukozę ok. 4/5 ilości kwasu mlekowego uwolnionego do krwi. Odbywa się to głównie w hepatocytach, skąd glukoza jest następnie transportowana do mięśni. Tu zostaje ponownie zmagazynowana w formie glikogenu. Pozostała 1/5 część kwasu mlekowego podlega przemianom do kwasu pirogronowego, a następnie jest rozkładana i utleniana w cyklu kwasu cytrynowego, zwanym też cyklem kwasów trikarboksylowych lub cyklem Krebsa. Służy ona do odtwarzania zapasów ATP.

Dlatego po wyczerpanym wysiłku fizycznym następuje pobór dużych ilości tlenu przez przynajmniej kilka minut (czasami nawet przez godzinę). Ta dodatkowa ilość tlenu jest następnie używana na: (1) ponowne przekształcenie kwasu mlekowego (tworzącego podczas ćwiczeń tzw. głód tlenowy) w glukozę; (2) zamianę AMP i ADP w ATP (ryc. 9.2); (3) przekształcenie kreatyny i \sim Pi w fosfokreatynę; (4) unormowanie wysycenia tlenem hemoglobiny i mioglobiny; (5) wyrównanie stężenia tlenu we krwi przepływającej w płucach do poziomu spoczynkowego. Taki dodatkowy pobór tlenu po zakończeniu wysiłku można nazwać spłaceniem długu tlenowego.

Do beztlenowych przemian energii dochodzi podczas niedotlenienia innych tkanek (np. przy niedokrwieniu mózgu, serca). Także w momencie ustania oddychania niewielkie ilości zmagazynowanego tlenu nadal pobierane są z powietrza tzw. martwej przestrzeni płuc oraz

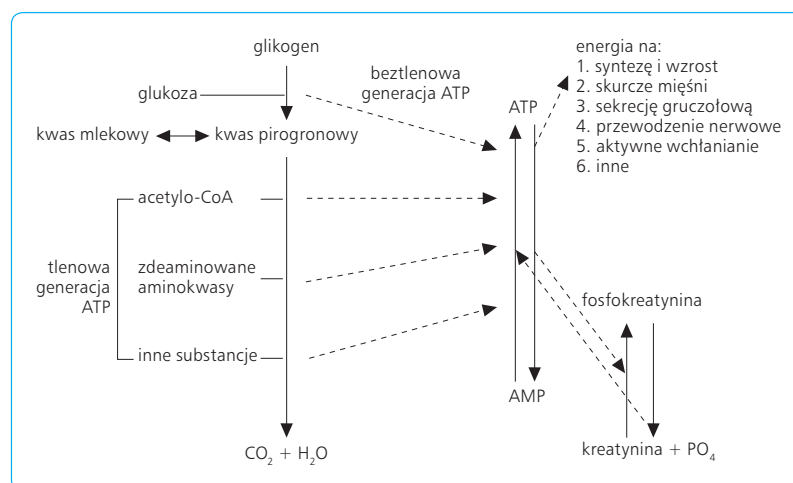
z hemoglobiny krwi. Taka ilość tlenu wystarcza jednak tylko na podtrzymanie procesów metabolicznych przez ok. 2 min. Kontynuowanie funkcji życiowych wymaga dodatkowego źródła energii. Może być ona dostarczana w wyniku procesu glikolizy glukozy otrzymanej z glikogolizy lub glukoneogenezy.

9.2.4

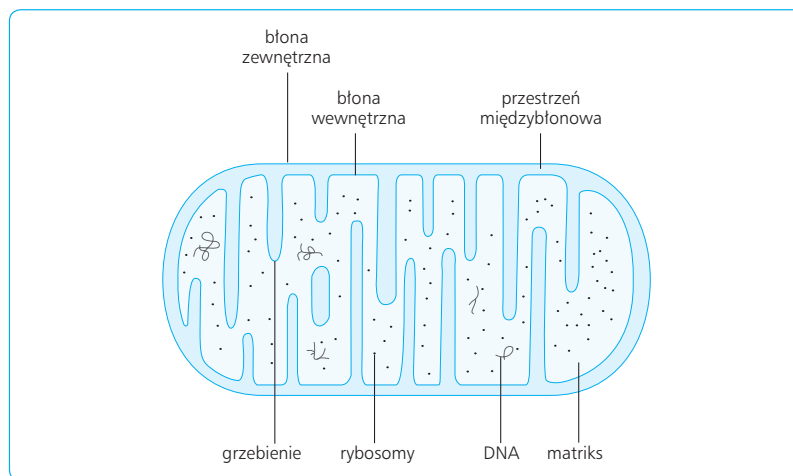
MIEJSCE WYTWARZANIA ENERGII SWOBODNEJ ORGANIZMU

Głównym miejscem wytwarzania energii w komórkach są mitochondria. To tutaj energia chemiczna zawarta w substratach energetycznych zostaje przetworzona w obecności tlenu głównie w energię bezwodnikowych wiązań pirofosforanowych ATP lub rozproszona w postaci ciepła. Uzyskiwanie energii drogą oddychania mitochondrialnego zachodzi najintensywniej w tkankach najbardziej aktywnych metabolicznie: w wątrobie, mózgu, nerkach, w mięśniach szkieletowych, mięśniu sercowym (w którym stwierdza się do 2000 mitochondriów na komórkę) i drobnych, młodych komórkach tkanki tłuszczowej. Niektóre komórki, np. eryocyty, są pozbawione mitochondriów i nie zachodzi w nich utlenianie substratów drogą fosforylacji oksydacyjnej do ATP, CO_2 i H_2O . Czerpią one energię wyłącznie z glikolizy beztlenowej, polegającej na tworzeniu ATP kosztem rozpadu innych wysokoenergetycznych związków fosforanowych (fosfoenolopirogronianu czy 1,3-difosfoglicerynianu).

Mitochondrium jest otoczone dwiema błonami, rozdzielonymi przestrzenią międzybłonową (ryc. 9.3). Błona zewnętrzna, w której są kanały białkowe (poryny), pozwala na swobodne wnikanie jonów i małych cząsteczek, podczas gdy transport większych cząsteczek odbywa się z pomocą transportu aktywnego. Zawie-



Ryc. 9.2 Wytwarzanie ATP z AMP w warunkach tlenowych i beztlenowych zapewnia równowagę energetyczną organizmu.



Ryc. 9.3 Schemat budowy mitochondrium.

ra m.in. takie enzymy, jak hydroksylaza kinureninowa (odpowiedzialna za katabolizm tryptofanu), kinaza nukleotydów difosforanowych, fosfolipaza A, oraz swój markerowy enzym – monoaminooksydazę.

W przestrzeni międzybłonowej znajduje się m.in. enzym markerowy kinaza adenylova, kinaza nukleozydodifosforanowa oraz wiele białek, z których najbardziej charakterystyczne to cytochrom c – transportujący elektrony na tlen w łańcuchu oddechowym. Po uwolnieniu z przestrzeni międzybłonowej pod wpływem wczesnych sygnałów proapoptotycznych cytochrom c staje się dalszym aktywatorem apoptozy przez tzw. ścieżkę mitochondrialną (*intrinsic pathway of apoptosis*).

Bogata w białka (80% masy), silnie pofałdowana błona wewnętrzna, zbudowana z fosfolipidów (w tym kardiolipiny) w postaci grzebieni mitochondrialnych zwiększających powierzchnię, jest natomiast nieprzepuszczalna dla większości jonów (Na^+ , K^+ , H^+) i dla małych cząsteczek. Transport ADP i ATP przez błonę wewnętrzną wymaga obecności specjalnego transportera (ANT, *adenine nucleotide transporter*). Podobnie istnieją w niej transportery dla pirogronianu i dla kwasów tłuszczowych (karnitynowy układ transportujący). Oprócz białek przenośnikowych błona ta zawiera białka enzymatyczne łańcucha transportu protonów i elektronów łańcucha oddechowego oraz charakterystyczne kompleksy syntazy ATP – ostatniego ogniwa łańcucha oddechowego. Brak poryn i obecność specyficznego fosfolipidu – kardiolipiny – czyni wewnętrzną błonę mitochondrialną mniej przepuszczalną. Obie błony przebijają natomiast białka rozprzegające (UCP, *uncoupling proteins*), których rola polega na wygenerowaniu ciepła (termogeneza) zamiast syntezy ATP. Jest to także proces chroniący komórkę przed generacją wolnych rodników przez mitochondria w przypadku nadmiaru dostarczanych substratów energetycznych.

W świetle najnowszych badań system mitochondriów w komórce jawi się jako bardzo dynamiczna struktura, ulegająca modyfikacjom wielkości, kształtów, gęstości, ekspresji kompleksów enzymatycznych w odpowiedzi na sygnały płynące z komórki. Liczba

tych organelli podlega w komórce ciągłym zmianom zachodzącym w wyniku procesów fuzji/fizji (*fusion/fission*). Tak skomplikowana regulacja morfologii i co za tym idzie funkcjonowania mitochondriów oraz ich ścisły kontakt i współpraca z innymi organellami w komórce (np. z retikulum endoplazmatycznym) są związane również z innymi zadaniami mitochondriów – utrzymaniem homeostazy jonów wapnia czy inicjacją i kontrolą apoptozy.

Macierz mitochondrium wypełniają białka (50%) – enzymy uczestniczące w utlenianiu pirogronianu, aminokwasów, kwasów tłuszczowych (β -oksydacja), enzymy cyklu Krebsa, enzymy syntezy steroidów, a także niektóre enzymy katalizujące biosyntezę mocznika i hemu. Ponadto macierz zawiera dwunukleotyd flavo-adeninowy (FAD, *flavin-adenine dinucleotide*) i dwunukleotyd nikotynamido-adeninowy (NAD^+ , *nicotinamide-adenine dinucleotide*), które w postaci utlenionej są akceptorami wodoru, oraz ADP i Pi, niezbędne do syntezy ATP. W macierzy mitochondrium znajduje się również dziedziczone z cytoplazmą komórki jajowej (po matce) DNA (37 genów) oraz niezależny aparat transkrypcji/translacji (RNA, rybosomy), co umożliwia syntezę niektórych białek mitochondrium w tych organellach.

Zagadnienia kliniczne

Mutacje mitochondrialnego DNA, prowadzące do zaburzeń procesu fosforylacji oksydatywnej, są przyczyną chorób w większości objawiających się encefalomiopatią (np. zespołu Leigh, kardiomiopatii noworodków z kwasicą mleczanową, makrocefalią z postępującą leukodystrofią). Jednak do prawidłowej biosyntezy i funkcjonowania systemu fosforylacji oksydatywnej niezbędna jest prawidłowa ekspresja nie tylko mtDNA, lecz także jądrowego DNA. Dowodem może być mutacja w jądrowym DNA genu kodującego białko mitochondrialne, która jest przyczyną choroby – ataksji Friedreicha.

Składniki łańcucha oddechowego zawarte w wewnętrznej błonie mitochondrialnej są zgrupowane w pięć kompleksów, zwanych kompleksami oddechowymi (ryc. 9.4):

1. Kompleks I: oksydoreduktaza NADH:ubichinon (dehydrogenaza NADH). Zawiera trwale związaną cząstkę FMN, która wiąże dwa atomy wodoru ($H^+ + 2e^-$), a przechodząc w $FMNH_2$, przenosi atomy wodoru na następne ogniwo – ubichinon.
2. Kompleks II: oksydoreduktaza bursztynian:ubichinon (dehydrogenaza bursztynianowa tworząca kompleks z FAD). Uczestniczy w utlenianiu bursztynianu.
3. Kompleks III: oksydoreduktaza ubichinol:utleniony cytochrom c. Zawiera cytochrom b, białka Fe-S (centra żelazowo-siarkowe) oraz cytochrom c_1 .
4. Kompleks IV: oksydoreduktaza zredukowany cytochrom c:tlen (oksydaza cytochromowa). Zawiera cytochromy a + a_3 i przekazuje elektrony ze zredukowanego cytochromu c na tlen.
5. Kompleks V: syntaza ATP. Zgodny z gradientem przepływ H^+ przez kanał kompleksu usytuowanego w poprzek wewnętrznej błony dostarcza energii do fosforylacji ADP z utworzeniem ATP po stronie matriks mitochondrium.

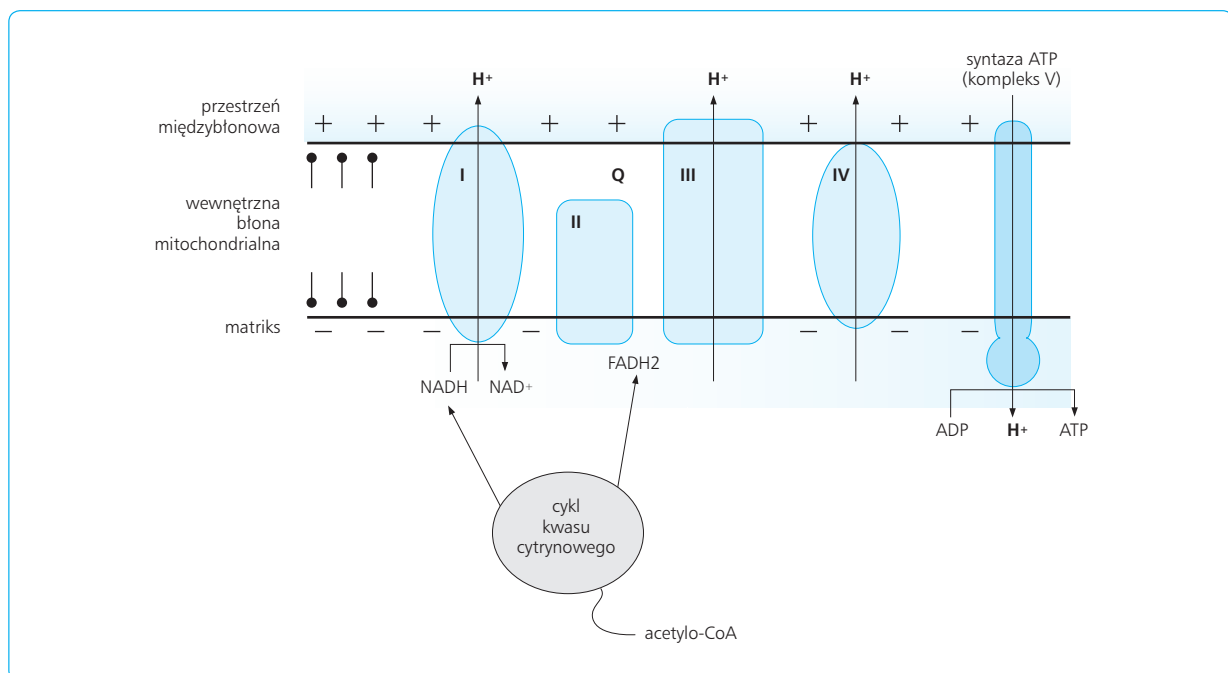
Kompleksy I, II, III pełnią również funkcje „pomp protonowych” przenoszących H^+ do przestrzeni międzyląnkowej.

Przeływ jednej pary atomów wodoru z substratu na tlen z udziałem NADH dostarcza trzech cząsteczek ATP. Niektóre substraty (bursztynian, acylo-CoA) są utleniane przez dehydrogenazy zależne od FAD. Ponieważ wejście $FADH_2$ do łańcucha transportu elektronów następuje na kompleks II (z ominięciem kompleksu I), to reakcje utleniania z udziałem FAD dostarczają jedynie dwóch cząsteczek ATP w przeliczeniu na parę atomów wodoru.

Zatem każdy przenośnik łańcucha pobiera elektron od dawcy i przekazuje go biorcy – następnemu przenośnikowi łańcucha. Końcowym akceptorem pary elektronów staje się atom tlenu. Powstający jon O^{2-} wiąże dwa protony, przechodząc w cząsteczkę H_2O . W tym procesie zużywana jest większość tlenu pobieranego przez organizm.

Zagadnienia kliniczne

Warto wspomnieć, że mitochondrialny łańcuch transportu elektronów jest głównym źródłem reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species, ROS) w organizmie, a sprawne funkcjonowanie tego łańcucha warunkuje utrzymanie właściwej równowagi oksydoredukcyjnej. Wykazano, że reaktywne formy tlenu, zwłaszcza w warunkach obniżonej ochrony antyoksydacyjnej, mogą przyczyniać się do powstawania pewnych stanów chorobowych (np. cukrzycy typu 2,



Ryc. 9.4 Ogniwa łańcucha oddechowego w błonie wewnętrznej mitochondrium sprzężone z reakcjami fosforylacji oksydacyjnej. NADH (nicotin-amide-adenine dinucleotide) – dwunukleotyd nikotynamidoadeninowy, FMN (flavin mononucleotide) – mononukleotyd flawinoadeninowy, Q – koenzym Q.

choroby Parkinsona, chorób neurodegeneracyjnych, chorób serca). Odgrywają one jednak istotną rolę fizjologiczną w kontrolowaniu funkcji komórkowych oraz przekazywaniu sygnałów w komórkach. Najczęstszym miejscem tworzenia ROS w mitochondrium są kompleksy I i III. Kompleksy łańcucha oddechowego przeprowadzają reakcje „dwuelektronowo”, przenosząc parzystą liczbę wodorów na tlen, jednak niewielka liczba przenoszonych elektronów (ok. 2–5%) może opuścić łańcuch oddechowy i wejść w nieenzymatyczne „jednoelektronowe” reakcje z tlenem, w wyniku których powstają właśnie wolne rodniki tlenowe. Interesujące jest również zagadnienie wykorzystania inhibitora kompleksu I w terapii przeciwnowotworowej, w której zwiększanie wytwarzania ROS może posłużyć do indukcji apoptozy komórek nowotworowych.

Wśród przyczyn zaburzeń funkcji mitochondriów, obok mutacji (dziedzicznych lub nabytych) i uszkodzeń wolnorodnikowych, należy wymienić niewystarczające dostawy substratów energetycznych, uszkodzenia enzymatycznych kompleksów w łańcuchu transportu elektronów, niedobory przenośnika elektronów – koenzymu Q10, niedobór tlenu (ischemia, anemia) oraz zredukowaną syntezę ATP wywołaną nadmierną przepuszczalnością błony wewnętrznej (zmniejszenie potencjału błony). Różne tkanki wykazują odmienną wrażliwość na zaburzenia mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej. Najbardziej podatne są tkanki zależne od metabolizmu tlenowego, a więc mięsień sercowy, mięśnie szkieletowe i gładkie, centralny i obwodowy system nerwowy, nerki i komórki β trzustki. Wyniki badań z zakresu tzw. medycyny mitochondrialnej wskazują na udział zaburzeń fosforylacji oksydacyjnej w patologii miażdżycy, choroby Parkinsona, choroby Alzheimera, cukrzycy czy w procesie starzenia się.

9.2.5

KONTROLA ENERGII UWALNIANEJ PRZEZ KOMÓRKI

Szybkość reakcji katalizowanej przez enzymy w organizmie zależy (zgodnie z ogólnymi zasadami) od stężenia substratu i aktywności enzymu. Związanie się z substratem zmienia jednak powinowactwo enzymu do substratu. Matematycznie określa to równanie Michaelisa-Mentena:

$$\text{szybkość reakcji} = \frac{K_1 \times (\text{aktywność enzymu}) \times (\text{stężenie substratu})}{K_2 + (\text{stężenie substratu})}$$

gdzie K – współczynnik dysocjacji

Gdy substrat jest dostępny w dużych ilościach, prędkość reakcji może zależeć głównie od aktywności enzymu. Gdy aktywność ta rośnie, wzrasta też prędkość reakcji. Przy niskim stężeniu substratu do przeprowadzenia reakcji wystarcza niewielka aktywność enzymu, a szybkość reakcji jest wprost proporcjonalna do stężenia substratu i aktywności enzymu. Taka zależność wi-

doczna jest np. podczas wchłaniania substancji z przewodu pokarmowego w momencie, gdy ich stężenie jest niewielkie. Natomiast przy bardzo dużym stężeniu substratu szybkość reakcji osiąga wartość maksymalną i nie wzrasta przy dalszym zwiększaniu tego stężenia. Na przykład u osób z cukrzycą wzrost stężenia glukozy w filtracie kłębuszkowym (pramoczu) powoduje nasilenie reabsorpcji, ale tylko w pewnym zakresie (do granic aktywności enzymów/transporterów reabsorbujących glukozę z pramoczu). Przekroczenie tego zakresu prowadzi do utraty glukozy z moczem.

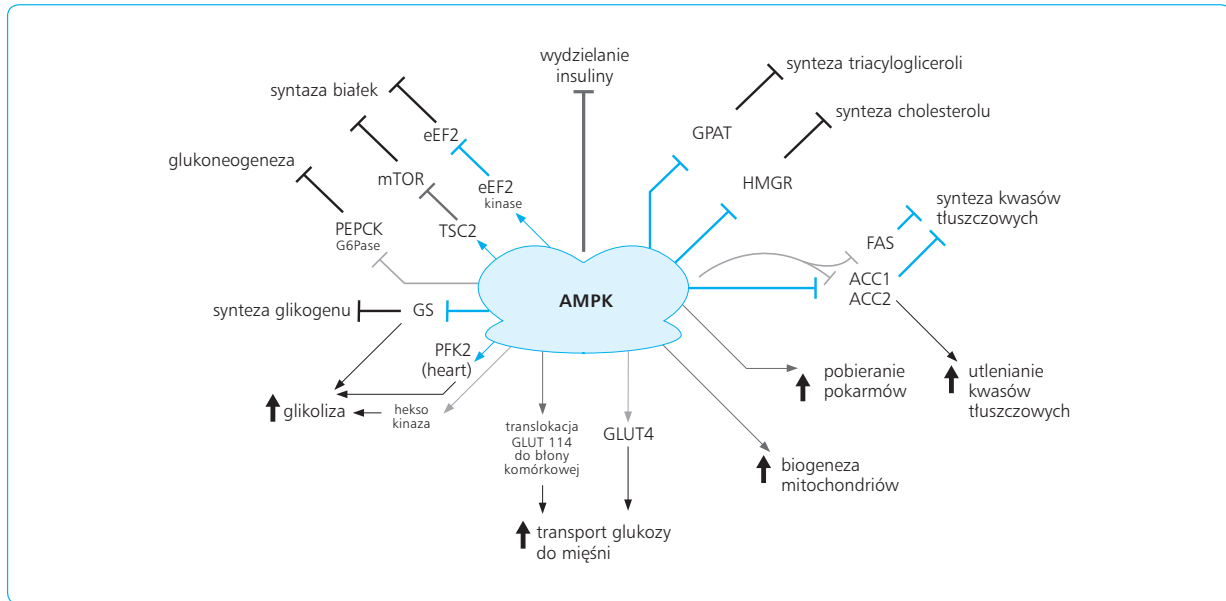
W ustroju większość reakcji chemicznych przebiega etapowo, a szybkość reakcji następnego procesu jest uzależniona od tempa poprzedniego procesu, gdyż produkt jednej reakcji staje się substratem dla reakcji następnej itd. Z tego powodu całkowita szybkość cyklu reakcji chemicznych jest zdeterminowana głównie przez szybkość reakcji najwolniejszej w całym szlaku.

ILOŚĆ ADP JAKO CZYNNIK KONTROLUJĄCY SZYBKOŚĆ UZYSKIWANIA ENERGII

W warunkach spoczynkowych stężenie ADP (substratu dla syntezy ATP) w komórkach jest nieduże. Dlatego reakcje chemiczne, które zależą od niego jako jednego z substratów, zachodzą stosunkowo wolno (podstawowa przemiana materii – choć stanowi ona 60% dziennego zapotrzebowania energetycznego). Zalicza się tu wszystkie reakcje metaboliczne przebiegające z zużyciem tlenu, które prowadzą do uzyskania energii z pożywienia, jak również wszystkie inne konieczne reakcje zachodzące w organizmie, w wyniku których uzyskuje się energię. Z tego powodu stężenie ADP stanowi główny czynnik wpływający na szybkość prawie wszystkich reakcji metabolicznych w komórkach ciała. Kiedy komórka staje się aktywna, bez względu na typ aktywności, ATP jest przekształcane w ADP wprost proporcjonalnie do stopnia aktywności komórki. Uzyskany w ten sposób wzrost stężenia substratu ADP automatycznie zwiększa szybkość wszystkich reakcji uzyskiwania energii z substratów (z pokarmu lub zapasów endogennych). W taki właśnie sposób ilość energii uzyskiwanej w komórkach jest kontrolowana przez stopień ich aktywności. Przy obniżaniu się aktywności komórkowej uzyskiwanie energii zostaje zahamowane, ponieważ całe ADP szybko przekształca się w ATP.

ROLA KINAZY BIAŁKOWEJ AKTYWOWANEJ PRZEZ AMP (AMPK) W REGULACJI METABOLIZMU

Poziom adenozymonofosforanu (AMP) w komórce reguluje AMPK, która obecnie uważana jest za kluczowy enzym synchronizujący metabolizm energetycz-



Ryc. 9.5 Regulacja metabolizmu przez kinazy aktywowane przez AMP (AMPK). PEPCK – karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa; G6Paza – glukoza-6-fosfataza; mTOR – *mammalian target of rapamycin*; eEF2 – eukariotyczny czynnik elongacyjny 2; GPAT – acylo-transferaza glicerofosforanowa; HMGR – reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A; FAS – syntaza kwasów tłuszczowych, ACC – karboksylaza acetylokoenzymu A; PFK2 – fosfofruktokinaza-2; GLUT1 i 4 – transportery glukozy 1 i 4; GS – syntaza glikogenowa.

ny komórki. Aktywacja AMPK przez wzrost stężenia AMP w komórce (podobnie jak przez inne czynniki: skurcz mięśnia szkieletowego, fosforylację, reaktywne formy tlenu, kwasy tłuszczowe, insulinę, cytokiny) prowadzi do nasilenia szlaków katabolicznych, prowadzących do wytworzenia ATP, ale do zahamowania szlaków anabolicznych. Stosowana w leczeniu cukrzycy typu 2 metformina, poza aktywacją szlaku insulinowego, wzmacnia także aktywność AMPK. Regulację metabolizmu przez AMPK przedstawiono na ryc. 9.5.

Regulacja stężenia glukozy we krwi wiąże się z hormonami trzustkowymi – insuliną i glukagonem, ale również z aktywnością hormonów tarczycy, hormonów stresu (glikokortykosteroidy; adrenalina). Pośrednio w regulacji tej biorą również udział adipokiny np. leptyna, adiponektyna, rezystyna, visfatyna – hormony uwalniane z tkanki tłuszczowej, która ma własności gruczołu dokrewnego, regulujące współdziałanie przemian metabolizmu węglowodanów i lipidów.

9.2.6

METABOLIZM WĘGLOWODANÓW I POWSTAWANIE ADENOZYNOTRIFOSFORANU (ATP)

Normalne stężenie glukozy we krwi u osoby, która nie spożywała posiłku przez 3–4 godz., wynosi ok. 90 mg/dl. Po posiłku zawierającym duże ilości węglowodanów stężenie to rzadko przekracza 140 mg/dl, chyba że osoba cierpi na oporność na insulinę (upośledzenie funkcji receptorów tkankowych insuliny) lub choruje na cukrzycę (brak insuliny lub jednoczesny niedobór insuliny i obniżona aktywność receptorów).

KLUCZOWA ROLA GLUKOZY W METABOLIZMIE WĘGLOWODANÓW

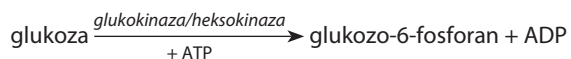
Końcowymi produktami trawienia węglowodanów w przewodzie pokarmowym są prawie całkowicie: glukoza, fruktoza i galaktoza. Spośród nich glukoza stanowi ok. 80% wchłoniętych węglowodanów. Po absorpcji z przewodu pokarmowego znaczna ilość fruktozy oraz prawie cała galaktoza są w wątrobie szybko przekształcane w glukozę. Glukoza staje się więc głównym węglowodanem dla metabolizmu w komórkach ciała, dostarczany z pokarmem (okres po posiłku) lub przez wątrobę (okres między posiłkami lub czas głodowania). Jest ona jedynym substratem do wytwarzania energii dla -pozbawionych mitochondriów- erytrocytów i prawie jedynym substratem energetycznym dla komórek nerwowych (mózgu).

GLIKOLIZA TLENOWA

Pirogronian jest końcowym produktem glikolizy w komórkach posiadających mitochondria i zaopatrywanych w tlen. W przebiegu glikolizy zużywa się cytozolowy NAD^+ , a do jego odtworzenia potrzebny jest proces reoksydacji powstałego w procesie glikolizy NADH . Wytworzony drogą glikolizy pirogronian podlega dekarboksylacji oksydacyjnej do acetylo-CoA. Grupa acetylowa włącza się do cyklu kwasów trikarboksylowych, gdzie utlenia się do CO_2 i H_2O . Przemiana glukozy do pirogronianu przebiega w 10 następujących po sobie reakcjach. Pierwszy etap (pięć kolejnych reakcji) wymaga zainwestowania energii z dwóch cząsteczek ATP. Drugi etap to faza wytwarzania energii, prowadząca do syntezy czterech cząsteczek ATP w przeliczeniu na jedną cząsteczkę glukozy. Równocześnie powstają dwie cząsteczki $\text{NADH} + 2\text{H}^+$. Utlenianie NADH przez łańcuch oddechowy dostarcza dodatkowo sześć (2×3) cząsteczek ATP (w niektórych komórkach, ze względu na inny mechanizm regeneracji NAD^+ , zysk wynosi 2×2 , czyli 4 cząsteczki ATP).

Regulacja glikolizy

Pierwszą reakcją, której ulega glukoza po wejściu do wnętrza komórki, jest jej fosforylacja w pozycji C^6 . Jest to reakcja nieodwracalna, kotwicząca glukozę w komórce, a enzymem, który katalizuje tę reakcję, jest heksokinaza lub specyficzna tylko dla wątroby glukokinaza:



Aktywność heksokinazy jest ograniczana stężeniem produktu, czyli glukozy-6-fosforanu. Obecna w wątrobie glukokinaza jest swoista dla glukozy i ma wysoką stałą Michaelisa K_m , dzięki czemu działa szczególnie wydajnie w warunkach wysokiego stężenia glukozy w żyłach wrotnej po posiłkach, ale również w nietolerancji glukozy i w otyłości brzusznej. Glukokinaza nie jest hamowana przez glukozy-6-fosforan, a ekspresję jej genu w wątrobie aktywuje insulina. W ten sposób wątroba pobiera i zatrzymuje znaczne ilości glukozy wchłaniane z jelit przez krążenie wrotne, zapobiegając hiperglikemii.

Drugim miejscem regulacji szlaku glikolizy jest fosfofruktokinaza-1 (PFK-1, *phosphofructokinase-1*), która fosforyluje fruktozo-6-fosforan (w obecności ATP) do fruktozo-1,6-bisfosforanu. Aktywność PFK-1 jest ograniczana stężeniem ATP i cytrynianu, które wskazują, czy komórka ma wystarczającą ilość energii. Natomiast wzrost stężenia AMP stanowi sygnał do aktywacji tego enzymu. Także silnym aktywatorem PFK-1 w wątrobie jest fruktozo-2,6-bisfosforan. Związek ten powstaje pod wpływem fosfofruktokinazy-2 (PFK-2), a rozkłada się wskutek działania fruktozo-2,6-bis-fosfatazy. W sta-

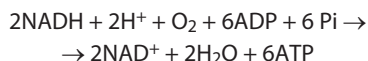
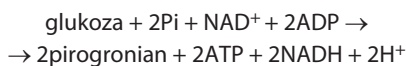
nie sytości (po posiłku, cukrzyca) wyższe stężenie insuliny i obniżone stężenie glukagonu powodują wzrost stężenia glukozy-1,6-difosforanu i szybkości glikolizy. W stanie głodu podwyższone stężenie glikogenu i obniżone stężenie insuliny zmniejszają stężenie fruktozo-1,6-difosforanu w wątrobie. Powoduje to spowolnienie glikolizy i nasilenie wątrobowej glukoneogenezy.

Pod wpływem aldolazy glukozy-1,6-difosforan rozpada się w wątrobie na dwa fragmenty trójwęglowe: aldehyd 3-fosfoglicerynowy i fosfodihydroksyacetone. Oba produkty (fosfotriozy) są izomerami przekształcającymi się w siebie nawzajem pod wpływem izomeryzy fosfotriozy. Aldehyd 3-fosfoglicerynowy jest utleniany do 1,3-bisfosfoglicerynianu z równoczesną redukcją NAD^+ do $\text{NADH} + \text{H}^+$. Jest to jedyna reakcja oksydoredukcji zachodząca w przebiegu glikolizy i przykład tzw. fosforylacji substratowej, w której powstaje wiązanie bogate w energię bez udziału łańcucha oddechowego. Energia zmagazynowana w tym wiązaniu może być użyta do generacji ATP w kolejnej reakcji glikolizy. W dalszych przemianach szlaku glikolizy powstaje drugi wysokoenergetyczny substrat fosforylacji substratowej, czyli fosfoenolpirogronian. Przekazanie grupy fosforanowej z fosfoenolpirogronianu na ADP jest reakcją nieodwracalną, katalizowaną przez kinazę pirogronianową – trzeci enzym regulujący całą glikolizę. Kinaza pirogronianowa wątroby jest aktywowana przez wcześniejszy metabolit – fruktozo-1,6-bisfosforan. Dowodzi to, że aktywność obydwu kinaz (fosfofruktokinazy i kinazy pirogronianowej) jest ściśle sprzężona. Inaktywacja kinazy pirogronianowej zachodzi przez fosforylację białka enzymatycznego.

Bilans energetyczny glikolizy tlenowej

Tak więc przemiana drogą fosforylacji substratowej jednej cząsteczki glukozy w dwie cząsteczki pirogronianu dostarcza (netto) dwie cząsteczki ATP. W bilansie należy uwzględnić, że także powstające w procesie glikolizy cząsteczki NADH są utleniane przez mitochondrialny łańcuch oddechowy. Wewnętrzna błona mitochondrialna nie jest przepuszczalna dla NADH , który stanowi nośnik pary elektronów zwanych równoważnikami redukcyjnymi. Podczas przemiany glikolitycznej 1 cząsteczki glukozy w cytoplazmie powstają dwie cząsteczki $\text{NADH} + 2\text{H}^+$, które muszą zostać przeniesione do mitochondrium. Ponieważ błona mitochondrialna jest nieprzepuszczalna dla NADH , przeniesienie odbywa się w cyklu reakcji (tzw. czółenka lub mostki), które po stronie cytoplazmatycznej zużywają, a po stronie mitochondrialnej odtwarzają zredukowane nukleotydy (równoważniki redukcyjne). W mięśniach szkieletowych i w mózgu funkcjonują głównie mostki glicerofosforanowe, w wyniku działania których po stronie mitochondrialnej odtwarzany jest FADH_2 , dający zysk tylko dwóch cząsteczek ATP. Natomiast mostki jabłczanowo-asparaginianowe (obecne szczególnie w wątrobie, nerkach i sercu) odtwarzają NADH i dają zysk energetyczny 3 cząsteczek ATP. W takim przypadku

przebieg glikolizy tlenowej można przedstawić sumarycznie w postaci dwóch równań:



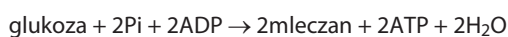
Po uwzględnieniu utleniania powstałych w tym procesie dwóch cząsteczek NADH, bilans energetyczny glikolizy tlenowej wzbogaca się dodatkowo o sześć (2×3) cząsteczek ATP, powstających drogą fosforylacji oksydacyjnej. Tak więc jedna cząsteczka (lub jeden mol) glukozy utleniająca się do dwóch cząsteczek (lub dwóch moli) pirogrogonianu dostarcza ośmiu cząsteczek (lub 8 moli) ATP. Pirogrogonian – końcowy produkt glikolizy tlenowej – zachowuje większość energii zawartej w glukozie. Energia ta uwalnia się na kolejnych etapach katabolizmu pirogrogonianu.

GLIKOLIZA BEZTLENOWA

Warunkiem przemian zachodzących w przebiegu glikolizy tlenowej jest ciągłe odtwarzanie cytozoluowego NAD^+ w wyniku utleniania NADH przez łańcuch oddechowy mitochondriów. Glikoliza tlenowa nie zachodzi więc w komórkach pozbawionych mitochondriów (erytrocyty, leukocyty, soczewka, rogówka) ani też w warunkach beztlenowych, a także gdy ilość powstałego NADH nie może zostać utleniona przez łańcuch oddechowy (mięśnie podczas wysiłku, rdzeń nerki, ostre niedokrwienie tkanek). W takich sytuacjach utlenianie NADH może się odbywać tylko przez przekazanie $2\text{H}^+ + \text{e}^-$ akceptorowi w cytozolu. Jest to przeważnie pirogrogonian redukujący się do mleczanu w obecności dehydrogenazy mleczanowej, końcowym produktem glikolizy beztlenowej jest zatem mleczan. Wzrost stosunku NADH/NAD^+ , warunkowany w tkance głównie przez aktywność dehydrogenazy 3-fosfogliceraldehydowej, sprzyja redukcji pirogrogonianu do mleczanu. Dlatego wysiłek fizyczny prowadzi do akumulacji mleczanu i zakwaszenia organizmu (obniżenie pH, kwasica mleczanowa). Mleczan przenika do krwiobiegu i jest rozprowadzany z krwią do innych tkanek. W wątrobie i w mięśni sercowym, a także po zaprzestaniu wysiłku w mięśniach szkieletowych, stosunek NADH/NAD^+ jest niski i reakcja przebiega w kierunku odwrotnym – z odtworzeniem pirogrogonianu przez dehydrogenazę mleczanową (reakcja odwracalna).

Bilans energetyczny glikolizy beztlenowej

Glikoliza beztlenowa jest mniej wydajna pod względem energetycznym niż glikoliza tlenowa. Jej przebieg można przedstawić sumarycznie:



Obydwie cząsteczki ATP powstają w procesie fosforylacji substratowej, a nie fosforylacji oksydacyjnej (nie działa łańcuch oddechowy). Zaburzenia glikolizy objawiają się zwykle jako zaburzenia metabolizmu erytrocytów prowadzące do anemii hemolitycznej (najczęściej niedoboru kinazy pirogrogonianowej). Niedobór heksokinazy, blokując wytwarzanie energii, dodatkowo hamuje też powstawanie metabolitów pośrednich glikolizy, takich jak 2,3-bisfosfoglicerynian, przez co hemoglobina tych pacjentów ma podwyższone powinowactwo do tlenu i tlen nie jest dostępny dla tkanek.

Dalszy metabolizm pirogrogonianu w organizmie

Pirogrogonian podlega w organizmie głównie dekarboksylacji oksydacyjnej z wytworzeniem acetylo-CoA. Grupy acetylowe są substratem energetycznym włączanym do cyklu kwasów trikarboksylowych mitochondriów, gdzie utleniają się do CO_2 i H_2O . Ponadto grupy acetylowe acetylo-S-CoA mogą zostać użyte do syntezy kwasów tłuszczowych (wątroba, tkanka tłuszczowa) czy cholesterolu (wszystkie dzielące się komórki, wątroba, nadnercza – wytwarzanie hormonów steroidowych). Część pirogrogonianu staje się biorcą grup $-\text{NH}_2$ podczas syntezy alaniny.

W wątrobie, przy współdziałaniu (zależnej od biotyny) karboksylazy macierzy mitochondriów, pirogrogonian ulega karboksylacji z wytworzeniem szczawiooctanu, który jest włączany do glukoneogenezy (synteza glukozy z innych substratów) lub do cyklu kwasów trikarboksylowych. Szczawiooctan jest również przenośnikiem grup aminowych w procesie transaminacji, jak i przekaźnikiem równoważników redukcyjnych z cytozolu komórki do mitochondriów (mostek jabłczano-asparaginianowy).

Oksydacyjna dekarboksylacja pirogrogonianu stanowi proces nieodwracalny i dlatego sam acetylo-CoA nie może być substratem w procesie glukoneogenezy. Dehydrogenaza pirogrogonianowa (PDH) jest złożonym kompleksem enzymatycznym z pięcioma koenzymami pełniącymi funkcje przenośników lub utleniaczy w procesie oksydacyjnej dekarboksylacji pirogrogonianu. Są to: pirofosforan tiaminy (TPP, *thiamin pyrophosphate*), nukleotyd adeninowy (NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*), nukleotyd flawinowy (FAD, *flavine adenine dinucleotide*), CoA-SH oraz lipoamid. Dzięki utworzonemu w tej reakcji NADH, sumaryczny zysk energetyczny oksydacyjnej dekarboksylacji pirogrogonianu pochodzącego z jednej cząsteczki glukozy wynosi sześć cząsteczek ATP.

Kompleks dehydrogenazy pirogrogonianowej jest hamowany przez acetylo-CoA, który, przy braku możliwości przejścia przez cykl kwasów trikarboksylowych, akumuluje się. Jest on także hamowany przez wysokie stężenie drugiego produktu reakcji – NADH, które nie może zostać utlenione w łańcuchu oddechowym w przypadku niedoboru tlenu w tkance, np. podczas przedłużającego się niedokrwienia. Ponadto kompleks dehydrogenazy pirogrogonianowej występuje w postaci

aktywnej (nieufosforylowanej) i nieaktywnej (ufosforylowanej), co jest regulowane odpowiednio przez specjalne enzymy: fosfatazę i kinazę. Aktywność kinazy (unieczynnienie kompleksu) nasila się przy wzroście stosunku acetylo-CoA/CoA-SH i NADH/NAD⁺, a hamowana jest przez wolny CoA, pirogronian, NAD⁺ czy wzrost stosunku ADP/ATP, co stanowi sygnał zapotrzebowania komórki lub tkanki na energię. Równocześnie wzrost stosunku ADP/ATP aktywuje fosfatazę (pobudzenie aktywności kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej), co prowadzi do nasilenia oksydacyjnej dekarboksylacji pirogronianu i wytwarzania ATP. Na tym poziomie metabolizmu glukozy rolę odgrywa również regulacja hormonalna, bowiem katecholaminy aktywują PDH w mięśniu sercowym, a insulina aktywuje PDH w tkance tłuszczowej. Defekt w dehydrogenazie pirogronianowej lub niedobór któregoś z jej koenzymów (tiamina, kwas liponowy) powoduje znaczne zaburzenia metabolizmu węglowodanów, objawiające się u pacjenta kwasicą mleczanową i zaburzeniami neurologicznymi.

rzane są substraty do dalszych przemian metabolizmu – np. ze szkieletów węglowodorowych niektórych aminokwasów powstaje szczawiooctan, zużywany w glukoneogenezie, dostarczany jest też bursztynian do syntezy porfiryn/hemu czy alfa-ketokwasy do transaminacji lub syntezy aminokwasów. Ketokwasy stają się akceptorami grup aminowych – alfa-ketoglutaran przechodzi w glutaminian, a szczawiooctan w asparaginian. Część bursztynylo-S-CoA jest zużywana do metabolizmu ciał ketonowych.

Całkowite utlenienie acetylo-CoA do CO₂ i H₂O rozpoczyna się kondensacją ze szczawiooctanem z utworzeniem cytrynianu, katalizowaną przez syntazę cytrynianową. Syntaza cytrynianowa jest hamowana przez ATP, NADH, bursztynylo-CoA i acylo-CoA (aktywna postać kwasu tłuszczowego). Jest to jeden z punktów styczności metabolizmu lipidów i węglowodanów w tkance. Szczawiooctan odtwarza się w każdym przejściu cyklu, by związać następną resztę octanową. Część cytrynianu opuszcza mitochondrium, przenosząc w ten sposób reszty acetylowe do cytozolu, gdzie służą one jako substraty do biosyntezy kwasów tłuszczowych i cholesterolu.

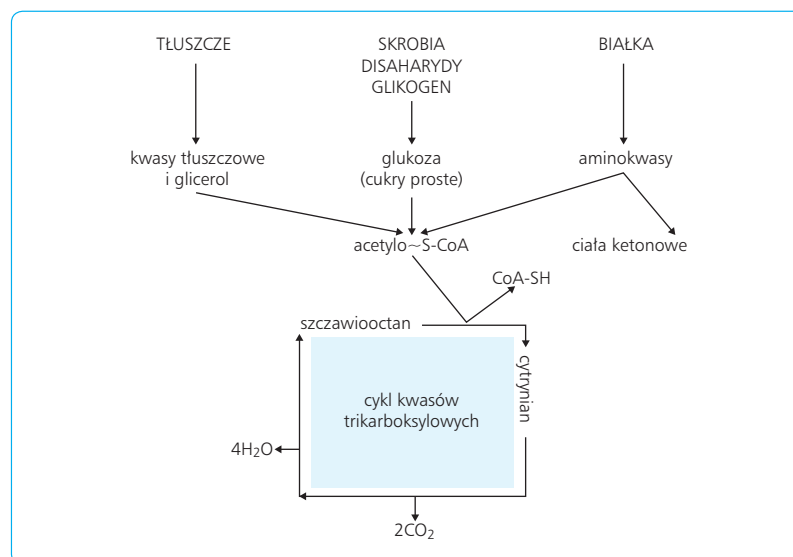
CYKL KWASÓW TRIKARBOKSYLOWYCH

Cykl ten, zwany także cyklem Krebsa lub cyklem kwasu cytrynowego, odgrywa kluczową rolę w metabolizmie. Zlokalizowany w mitochondriach, jest sprzężony z reakcjami fosforylacji oksydacyjnej. Jego zasadnicza rola polega na utlenianiu grup acetylowych związanych z CoA (acetylo-CoA) do CO₂ i H₂O. Acetylo-CoA pochodzi z metabolizmu substratów: glukozy (i innych cukrów prostych), glicerolu, kwasów tłuszczowych, szkieletów węglowodorowych aminokwasów (ryc. 9.6). Utlenianie grup acetylowych acetylo-CoA w cyklu kwasów trikarboksylowych zużywa 2/3 dostarczanego organizmowi tlenu i dostarcza 2/3 generowanego w organizmie ATP. Ponadto w przebiegu tego cyklu wytwa-

Bilans cyklu kwasów trikarboksylowych

Do cyklu wchodzi dwa atomy węgla w postaci reszty acetylowej związanej z CoA, które opuszczają cykl w postaci 2CO₂. Podczas jednego obrotu cyklu cztery pary elektronów są przenoszone z substratów na akceptory – trzy pary na NAD⁺, które redukuje się do NADH, a jedna para na FAD, które redukuje się do FADH₂.

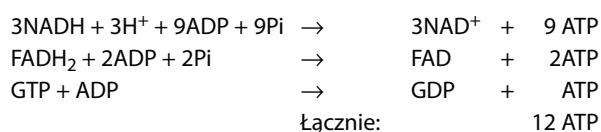
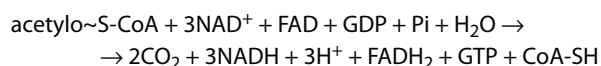
Utlenianie jednej cząsteczki NADH przez łańcuch oddechowy prowadzi do powstania trzech cząsteczek ATP. Podczas jednego obrotu cyklu kwasów trikarboksylowych powstają trzy cząsteczki NADH. Ich utlenianie dostarcza więc dziewięć (3 × 3) cząsteczek ATP. Utlenienie jednej cząsteczki FADH₂ dostarcza dalsze



Ryc. 9.6 Miejsce cyklu kwasów trikarboksylowych w metabolizmie.

dwie cząsteczki ATP. Dodatkowo powstaje jedna cząsteczka GTP lub ATP w wyniku fosforylacji substratowej. Utlenienie jednej reszty acetylowej w cyklu Krebsa dostarcza więc 12 cząsteczek ATP.

Sumarycznie cykl Krebsa można przedstawić następująco:



Regulacja cyklu kwasów trikarboksylowych

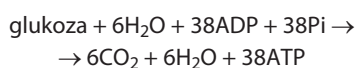
Cykl Krebsa reguluje głównie aktywność enzymów: dehydrogenazy izocytrynianowej oraz dehydrogenazy alfa-ketoglutarynowej.

Utlenianie NADH i FADH₂ jest zahamowane gdy brakuje ADP, ponieważ proces utleniania substratów energetycznych i fosforylacja oksydacyjna są ze sobą ściśle sprzężone i muszą zachodzić równocześnie. Szybkość fosforylacji oksydacyjnej jest natomiast proporcjonalna do iloczynu stężeń ADP i P_i, a odwrotnie proporcjonalna do stężenia ATP. Stosunek $[\text{ADP}] \times [\text{P}_i]$ do $[\text{ATP}]$ jest nazywany kontrolą oddechową produkcji energii.

Gdy dochodzi do akumulacji NADH i FADH₂ odpowiednio maleje ilość NAD⁺ i FAD, powodując zahamowanie cyklu kwasów trikarboksylowych związane z brakiem utlenionych koenzymów.

BILANS ENERGETYCZNY PRZEMIANY GLUKOZY DO CO₂ I H₂O

Utlenianie glukozy (glikoliza) i oksydacyjna dekarboksylacja pirogronianu są głównymi źródłami grupy acetylowej acetylo-CoA, która jest utleniana do CO₂ i H₂O w cyklu kwasów trikarboksylowych. Z jednej cząsteczki glukozy powstają dwie cząsteczki acetylo-CoA, czyli zysk energetyczny wynosi 24 (2 × 12) cząsteczki ATP. Łącznie z efektem glikolizy (8 ATP) oraz oksydacyjnej fosforylacji dwóch cząstek pirogronianu (6 ATP – 2 × 3), otrzymuje się z jednej cząsteczki glukozy 38 cząsteczek ATP:



Należy jednak pamiętać, że dwie cząsteczki ATP są zużywane podczas transportu równoważników redukcyjnych (mostek glicerolofosforanowy) z cytozolu do mitochondrium, zatem zysk netto wynosi 36 cząsteczek ATP.

GLUKONEOGENEZA I GLIKOGENEZA (ODTWARZANIE I MAGAZYNOWANIE ZAPASÓW GLUKOZY)

Po absorpcji glukozy przez komórkę albo jest ona natychmiast wykorzystana w celu uzyskania wiązań wysokoenergetycznych (ATP i innych opisanych powyżej), albo energia zostaje zmagazynowana w postaci glikogenu – dużego polimeru α-D-glukozy.

Glukoneogeneza zachodzi w 90% w wątrobie. Proces ten jest ściśle kontrolowany przez insulinę. Odpowiada on za tzw. wątrobowy wyrzut glukozy (HGO, *hepatic glucose output*), który determinuje stężenie glukozy na czczo (między posiłkami). W ok. 10% glukoneogeneza zachodzi w nerkach. W mięśniach zachodzi jedynie glikogenosynteza i glikogenoliza, a nie glukoneogeneza, ponieważ nie ma tu ekspresji genów (syntezy) enzymów związanych z glukoneogenezą. Glukoneogeneza nie jest odwróceniem przebiegu glikolizy i zachodzi, przynajmniej częściowo, z udziałem innych enzymów (ryc. 9.7).

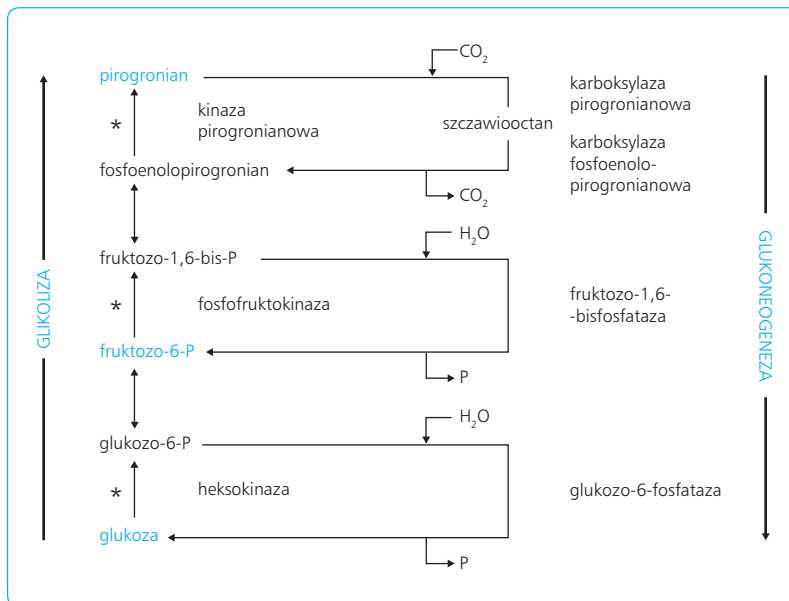
W hepatocytach glukoza-6-fosfataza hydrolizuje glukoza-6-fosforan do glukozy, która może opuścić komórkę, zapobiegając utlenieniu glukoza-6-fosforanu w procesie glikolizy (zob. ryc. 9.7).

Aktywność fruktozo-1,6-bisfosfatazy, która występuje tylko w wątrobie i nerkach, warunkuje glukoneogenezę. Aktywność ta jest hamowana przez niskie stężenie AMP w komórce (niedobór energii) oraz przez nadmiar fruktozo-2,6-bisfosforanu). Natomiast wysokie stężenie ATP, a niskie AMP (nadmiar energii) pobudza glukoneogenezę, aktywując ten enzym.

Powstający z pirogronianu w początkowym etapie szlaku glukoneogenezy szczawiooctan nie może przejść przez błonę mitochondrialną na stronę cytozolową, dlatego niezbędna jest tu aktywność dehydrogenazy jabłczanowej po obu stronach błony mitochondrialnej, odtwarzającej w cytoplazmie szczawiooctan.

Do glukoneogenezy może być wykorzystany każdy z metabolitów pośrednich powstających w trakcie glikolizy i cyklu Krebsa, jednak głównymi substratami są pirogronian i szczawiooctan (pośrednio ich prekursorzy: glicerol, mlecyan i alfa-ketokwasy z przemian aminokwasów).

Glicerol powstaje z przemian triglicerydów (triacylogliceroli) tkanki tłuszczowej. Po odłączeniu kwasów tłuszczowych w wyniku działania hormonozależnej (insulinozależnej) lipazy (HSL, *hormone-sensitive lipase*) adipocytów glicerol jest transportowany z krwią do wątroby i tam podlega fosforylacji do glicerolo-3-fosforanu, utlenianego przez dehydrogenazę glicerolo-3-fosforanową do fosfodihydroksyacetonu. Może on wejść w proces glikolizy jedynie przez izomerację do aldehydu 3-fosfoglicerynowego, natomiast w proces glukoneogenezy – pod wpływem aldolazy, wiążącej fosfodihydroksyacetony z aldehydem 3-fosfoglicerynowym, w wyniku czego powstaje fruktozo-1,6-difosforan.



Ryc. 9.7 Glikoliza i glukoneogeneza.

Przedstawiono nazwy enzymów aktywnych w różnych procesach.

* – nieodwracalne etapy glikolizy.

Mleczan wytwarzany w wyniku glikolizy beztlenowej (fizjologicznie w krwinkach, a także podczas niedotlenienia tkanek) w niewielkim stopniu zostaje zużytkowany w mięśniach. Głównie przenika do krwi oraz wędruje do wątroby i nerek, gdzie jest utleniany do pirogronianu i włączany do procesu glukoneogenezy (ryc. 9.8). Wytworzona glukoza wędruje do mięśni i cykl się powtarza. Jest to tzw. cykl kwasu mlekowego (cykl Corich).

Alfa-ketokwasy

Ograniczona ilość węglowodanów w komórkach i obniżające się stężenie glukozy we krwi są podstawowymi czynnikami zwiększającymi szybkość glukoneogenezy. Duże znaczenie ma też w tych procesach glikokortykoid kortyzol, uwalniany pod wpływem kortykotropiny – hormonu przysadki, wrażliwej na stężenie glukozy we krwi i w sytuacjach stresowych. Kortyzol nasila katabolizm białek zasadniczo wszystkich komórek ciała, zwiększając dostępność aminokwasów do metabolizmu. Podlegają one szybkiej dezaminacji w wątrobie, co stanowi niezbędny etap przekształcania w glukozę.

Około 60% wszystkich aminokwasów znajdujących się w białkach organizmu człowieka może zostać przekształconych w węglowodany. W przypadku pozostałych 40% struktura chemiczna utrudnia lub nawet uniemożliwia to zjawisko. Każdy aminokwas jest przekształcany w glukozę w wyniku nieco odmiennego procesu chemicznego. Szkielety węglowodorowe aminokwasów, zwłaszcza tzw. aminokwasów glikogennych (alaniny, asparaginy, glutaminy), przekształcają się w alfa-ketokwasy (pirogronian, szczawiooctan i alfa-ketoglutaran). Włączenie się pirogronianu i szczawiooctanu do glukoneogenezy opisano powyżej. Alfa-ketoglutaran włącza się do cyklu kwasów trikarboksylowych,

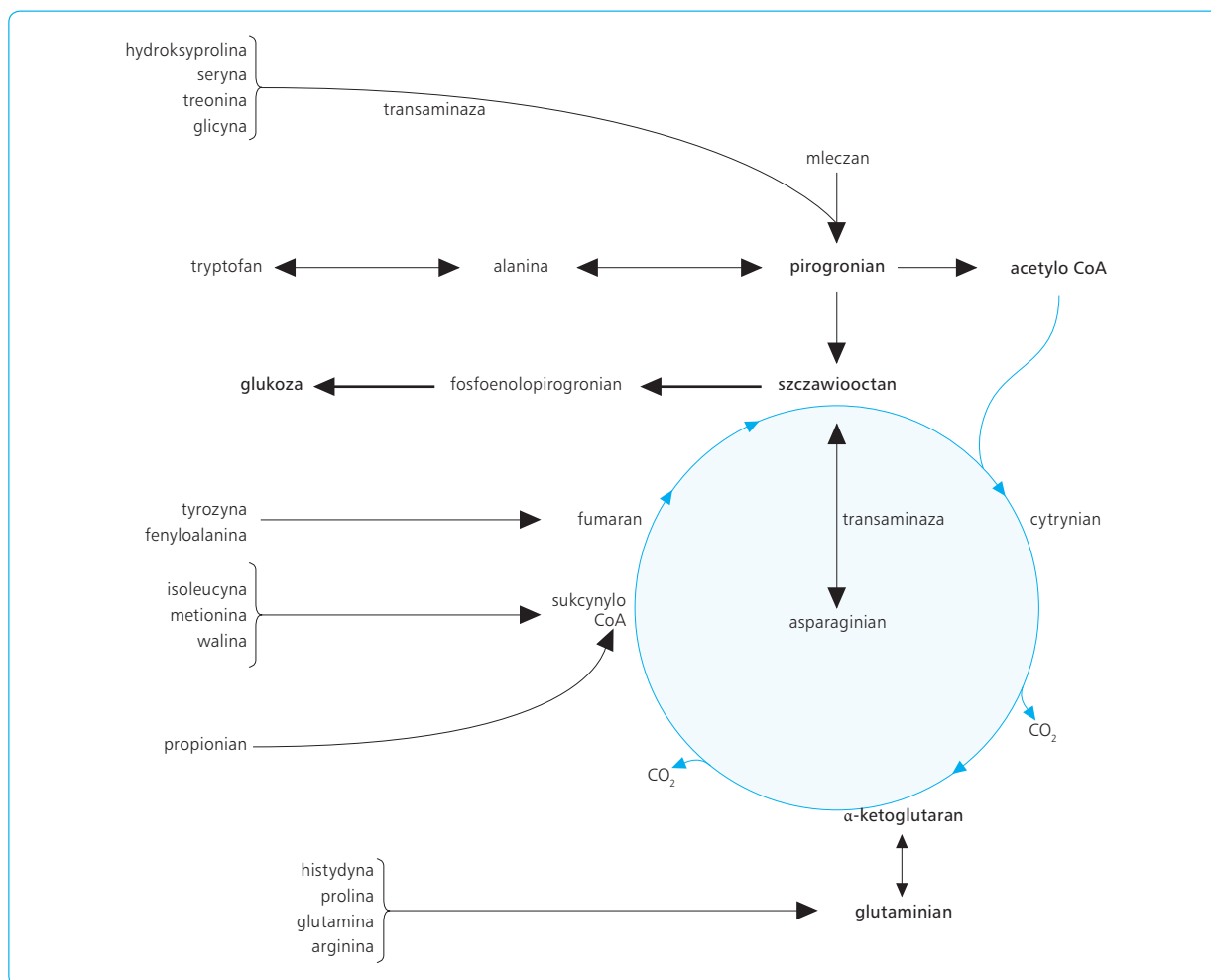
gdzie przez bursztynylo-CoA, bursztynian, fumaran i jabłczan jest przekształcany do szczawiooctanu.

Między mięśniami a wątrobą istnieje szlak metaboliczny, zwany cyklem alaninowym. Pirogronian powstający w mięśniach jako produkt glikolizy może łączyć się z grupą aminokwasową (transaminacja), tworząc alaninę. Po transporcie z krwią do wątroby oddaje tam grupę aminową, przechodząc znów w pirogronian, który włącza się do szlaku glukoneogenezy. Po przekształceniu w glukozę wędruje do mięśni, by znów ulec metabolizmowi do pirogronianu. Natomiast grupa aminowa alaniny w wątrobie wchodzi w cykl mocznikowy, którego produktem jest mocznik.

Kwasy tłuszczowe a glukoneogeneza

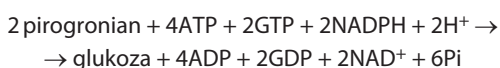
Podczas oksydacji (zob. poniżej) kwasów tłuszczowych o nieparzystej liczbie atomów węgla w cząsteczce powstają (oprócz wielu cząsteczek acetylo-CoA) pojedyncze cząsteczki propionilo-CoA. Jest on także generowany podczas metabolizmu kwasów tłuszczowych o rozgałęzionym łańcuchu węglowodorowym (kwas fitanowy z mleka), podczas przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach bocznych (walina i izoleucyna) oraz podczas zachodzących w wątrobie przemian cholesterolu w kwasy żółciowe. Propionilo-CoA łączy się z CO_2 w metylomalonylo-CoA, który po izomeryzacji w bursztynylo-CoA włącza się w cykl kwasów trikarboksylowych. Wytwarza się przy tym szczawiooctan, włączany do glukoneogenezy. Natomiast kwasy tłuszczowe o parzystej liczbie atomów węgla w cząsteczce ulegają oksydacji do acetylo-CoA, który w cyklu kwasów trikarboksylowych jest utleniany do CO_2 i H_2O .

Bilans glukoneogenezy jest więc następujący: powstanie glukozy z dwóch cząsteczek pirogronianu wiąże się



Ryc. 9.8 Cykl kwasu cytrynowego, transaminacja, aminokwasy i glukoneogeneza.

z rozpadem sześciu wiązań wysokoenergetycznych (po trzy na każdą cząsteczkę pirogronianu), pochodzących z czterech cząsteczek ATP i dwóch cząsteczek GTP. Zużyte zostaje $2\text{NADPH} + 2\text{H}^+$:



Przemiany glikogenu

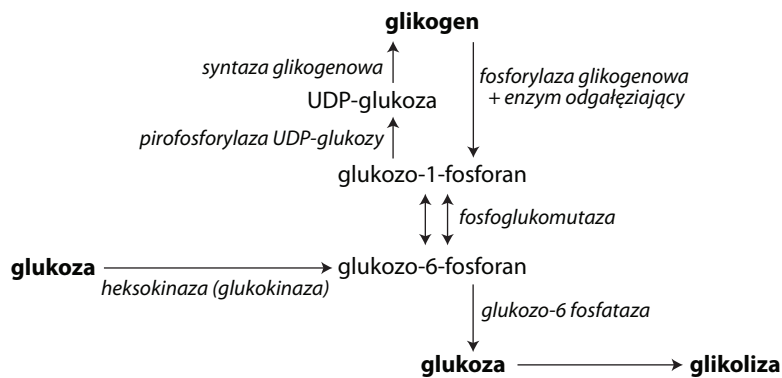
Wszystkie komórki ciała są zdolne do magazynowania przynajmniej niewielkich ilości glikogenu. Zdolność ta dotyczy zwłaszcza komórek wątroby, które mogą zmagazynować 5–8% swojej masy (ok. 100 g) w postaci glikogenu. Mięśnie są także w stanie zmagazynować duże ilości glikogenu (1–3% swojej masy); ilość ta może znacznie wzrosnąć, ale też szybko znika przy wysiłku. W przeciwieństwie do wątroby mięśnie wytwarzają glikogen wyłącznie na swój użytek. Cząsteczka glikogenu może podlegać polimeryzacji praktycznie do każdej wielkości, a jej średnia masa cząsteczkowa wynosi ok. 5 mln Da lub więcej. To przekształcanie cukrów

prosty w wielocząsteczkowy glikogen (glikogenogeneza) umożliwia zmagazynowanie dużych ilości substratu energetycznego bez znaczącej zmiany ciśnienia osmotycznego w płynie wewnątrzkomórkowym. Duże stężenie rozpuszczalnych niskocząsteczkowych monosacharydów mogłoby bowiem zaburzyć równowagę między ciśnieniem osmotycznym płynów wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych. Gdy stężenie glukozy we krwi lub narządzie maleje (hipoglikemia), zostaje uruchomiona glikogenoliza, z uwalnianiem glukozy. Zapas glikogenu w wątrobie wystarcza na zaspokajanie podstawowych potrzeb energetycznych organizmu przez ok. 10–18 godz. Równoległe nasila się proces glukoneogenezy, czyli biosyntezy glukozy z innych niż węglowodany substratów: mleczanu, pirogronianu, glicerolu i alfa-ketokwasów (pochodzących z aminokwasów).

Glikogenogeneza – proces tworzenia glikogenu – zachodzi w cytozolu, w ziarnistościach zawierających wszystkie enzymy niezbędne do syntezy i powrotnego rozpadu glikogenu. Proces syntezy wymaga energii w postaci ATP (fosforylacja glukozy) i urydynotriposforanu (UTP, *uridine triphosphate*), potrzebnego do

wytworzenia urydynodifosforanu glukozy (UDP-glukozy). Syntaza glikogenowa jest zdolna jedynie do wydłużania łańcucha już istniejącego glikogenu. Proces wytwarzania od początku łańcucha glikogenu wymaga udziału białka glikogeniny, które jako pierwsze przyłącza glukozę pochodzącą z UDP-glukozy do swoich reszt –H tyrozyny (za sprawą syntazy startera glikogenu). Przyłączenie każdej reszty glukozowej do łańcucha glikogenu przez syntazę glikogenu zużywa jedną cząsteczkę UTP. Powstałe UDP jest fosforylowane do UTP przez kinazę difosfonukleozydową, zużywającą jedną cząsteczkę ATP.

Schematycznie reakcje glikogenezy przedstawiają się w następujący sposób:



Uwolnienie zmagazynowanej w glikogenie glukozy – glikogenoliza – nie jest prostym odwróceniem glikogenogenezy. Fosforylaza glikogenowa w postaci *a* (aktywna, ufosforylowana) zawiera kowalencyjnie związany fosforan pirydoksalu i katalizuje rozpad wiązań glikozydowych α -1,4 glikogenu z odszczepieniem glukozy-6-fosforanu, przekształcając się w nieaktywną postać *b*. Aktywność tego enzymu (przejście postaci *a* w *b*) jest katalizowana przez kinazę i fosfatazę. Komórki mięśni nie mają glukozy-6-fosfatazy, a więc glukoza z glikogenu mięśni zostaje zużyta *in situ nascendi*.

Regulacja syntezy i przemian glikogenu

Aktywność syntazy glikogenowej jest pobudzana dostępnością substratu oraz wysokim stężeniem glukozy-6-fosforanu i ATP. W tej samej sytuacji hamowana jest fosforylaza glikogenowa. Sama glukoza stanowi inhibitor fosforylasy glikogenowej.

Ważną rolę w metabolizmie glikogenu odgrywają hormony. Insulina pobudza proces glikogenogenezy, a adrenalina i glukagon pobudzają glikogenolizę. Adrenalina wytwarzana jest przez rdzeń nadnercza w wyniku stymulacji sympatycznego układu nerwowego w warunkach stresowych. Jedną z funkcji tego układu to zwiększanie dostępności glukozy do szybkiego metabolizmu w celu dostarczenia energii. Proces ten zachodzi głównie w komórkach wątroby i mięśniach. Glukagon jest wydzielany przez komórki α trzustki, gdy stężenie glukozy we krwi staje się niebezpiecznie niskie. Stymuluje tworzenie cyklicznego AMP (głównie w komórkach wątroby), co z kolei zapoczątkowuje prze-

kształcanie zmagazynowanego w wątrobie glikogenu w glukozę. Glukoza ta następnie dostaje się do krwioobiegu, powodując wzrost stężenia glukozy we krwi.

Układ ATP-ADP-AMP kontroluje zatem metabolizm węglowodanów, a także przetwarzanie energii uzyskiwanej z tłuszczu i białek.

UZYSKIWANIE ENERGII Z GLUKOZY DROGĄ CYKLU PENTOZOFOSFORANOWEGO (PENTOZOWEGO)

Drugim niezwykle ważnym mechanizmem jest cykl fosforanów pentoz, który przyczynia się do rozkładu co najmniej 30% glukozy w wątrobie oraz bardziej znaczących ilości w przypadku mięśni. Cykl ten jest istotny także dlatego, że, zachodząc w cytoplazmie, może dostarczać energię niezależnie od poszczególnych enzymów cyklu kwasu cytrynowego. Ścisłe wiąże się on z glikolizą i glukoneogenezą. Jego celem jest dostarczenie komórce zredukowanej postaci NADP, czyli NADPH, reduktora w procesach bio-

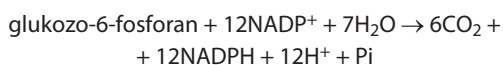
syntezy: kwasów tłuszczowych, cholesterolu, oraz rybozy-5-fosforanu – substratu do biosyntezy nukleotydów i koenzymów (CoA-SH, NAD⁺, NADP⁺ i FAD).

W cyklu pentozyowym wyróżnia się dwie fazy: (1) oksydacyjną, w której dochodzi do utworzenia pentozy z glukozy-6-fosforanu z udziałem NADP⁺; produktami tej fazy są: rybulozo-5-fosforan, CO₂ i 2NADPH; (2) nieoksydacyjną z przemianą rybulozo-5-fosforanu w rybozy-5-fosforan, będący substratem w dalszych, wzajemnych przemianach cukrów.

Dokładny przebieg fazy nieoksydacyjnej zależy od potrzeb metabolicznych komórki. Albo dostarczany jest rybulozo-5-fosforan do syntezy nukleotydów, albo wytwarzane są metabolity glikolizy czy glukoneogenezy. Jeżeli produkty cyklu zostaną włączone do glikolizy, będą – tak jak pirogronian – poddane przemianom dekarboksylacji oksydatywnej i cyklu kwasów trikarboksylowych, tworząc CO₂ i H₂O; po włączeniu do glukoneogenezy utworzą zaś glukozę.



W przypadku potrzeby wytworzenia dużej ilości NADPH (np. w tkance tłuszczowej, do syntezy kwasów tłuszczowych) nasileniu ulega szlak utleniający cyklu pentozowego, a wytworzony obok NADPH rybozo-5-fosforan ulega przemianom do fruktozo-6-fosforanu i aldehydu 3-fosfoglicerynowego, które w szlaku glukoneogenezy odtworzą glukozo-6-fosforan. W tym cyklu reakcji zysk energetyczny można zilustrować następująco:



Gdy zapotrzebowanie komórki na pentozy do biosyntezy nukleotydów i kwasów nukleinowych jest większe (np. proliferacja komórek rosnącej tkanki) niż na syntezę NADPH, następuje spowolnienie fazy oksydacyjnej (a więc zmniejszenie syntezy NADPH), a nasilenie glikolizy, której dwa metabolity pośrednie – fruktozo-6-fosforan i aldehyd 3-fosfoglicerynowy – w reakcjach odgałęzienia nieutleniającego cyklu pentozowego utworzą rybozo-5-fosforan.

Cząsteczki NADPH obok udziału w biosyntezach redukcyjnych pełnią również funkcje donora protonów/elektronów w reakcjach usuwania toksycznych wolnych rodników tlenowych (ROS, *radical oxygen species*) (współdziałanie z peroksydazą glutationową) czy w procesach detoksyfikacyjnych (detoksyfikacja związków aromatycznych we współdziałaniu z CytP450).

9.2.7

METABOLIZM TŁUSZCZÓW A WYTWARZANIE ENERGII SWOBODNEJ

Lipidy są grupą heterogennych związków o różnej roli, zadaniach i aktywności biologicznej w organizmie. Na przykład cholesterol i jego estry tworzą strukturę błon komórkowych i lipoprotein oraz szkielet hormonów steroidowych. Kwasy tłuszczowe stanowią, obok glukozy, główny substrat energetyczny i są spichrzane w postaci triglicerydów tkanki tłuszczowej. Pochodne kwasów tłuszczowych mają swoje receptory i drogi przekazywania wewnątrzkomórkowego; włączają się w ekspresję genów oraz w regulację wielu podstawowych mechanizmów (np. krzepnięcia krwi, przebudowy ściany naczyń, różnicowania się adipocytów). Fosfolipidy stanowią m.in. strukturę błon, ale także aktywują przekazywanie wewnątrzkomórkowe, podobnie jak ceramidy, które coraz częściej – na podstawie wyników badań wykorzystujących narzędzia lipidomiki – określa się jako czynniki ryzyka miażdżycy. Sfingolipidy wchodziły w skład osłonki mielinowej nerwów; biorą też udział w transporcie i przekazywaniu wewnątrzkomórkowym itd. Ponieważ lipidy są związkami hydrofobowymi, ich

transport we krwi odbywa się albo w kompleksie z albuminą, albo przez lipoproteidy, zawierające cholesterol, jego estry, fosfolipidy i triglicerydy, oraz specyficzne białka (apoproteiny).

Triglicerydy są magazynowane i zużywane przez organizm głównie w celu dostarczenia energii do różnych procesów metabolicznych.

Kwasy tłuszczowe składają się z łańcucha węglowodorowego zakończonego grupą karboksylową, zjonizowaną w fizjologicznym pH ($-\text{COO}^-$). W diecie najczęściej występują kwasy nasycone z parzystą liczbą atomów węgla (C = 14 – mirystynowy, C = 16 – palmitynowy, C = 18 – stearynowy, C = 20 – arachidowy, a w mniejszej ilości także C = 4 – masłowy, C = 2 – octowy) oraz kwasy nienasycone, zawierające 1-6 wiązań podwójnych, głównie w konfiguracji *cis*. Konfiguracja *trans* (powstająca podczas obróbki termicznej) jest toksyczna dla ustroju, ponieważ promuje wytwarzanie wolnych rodników (ROS, ale i rodników lipidowych, białkowych), a tym samym rozwój miażdżycy, nowotworów i starzenie się organizmu. Liczba wiązań podwójnych jest określana literą Δ (lub znakiem „:”), a położenie – odległość od grupy metylowej – przez ω (lub n), np.:

- kwasy oleinowy – 18:1,
n = 9 (OA, *oleic acid*)
- kwasy linolowy – 18:2,
n = 6 (LA, *linoleic acid*)
- kwasy arachidonowy – 20:4,
n = 6 (AA, *arachidonic acid*)
- kwasy linolenowy – 18:3,
n = 3 (LNA, *linolenic acid*)
- kwasy eikozapentaenowy – 20:5,
n = 3 (EPA, *eicosapentaenoic acid*)
- kwasy dokozaheksaenowy – 22:6,
n = 3 (DHA, *docosahexaenoic acid*)

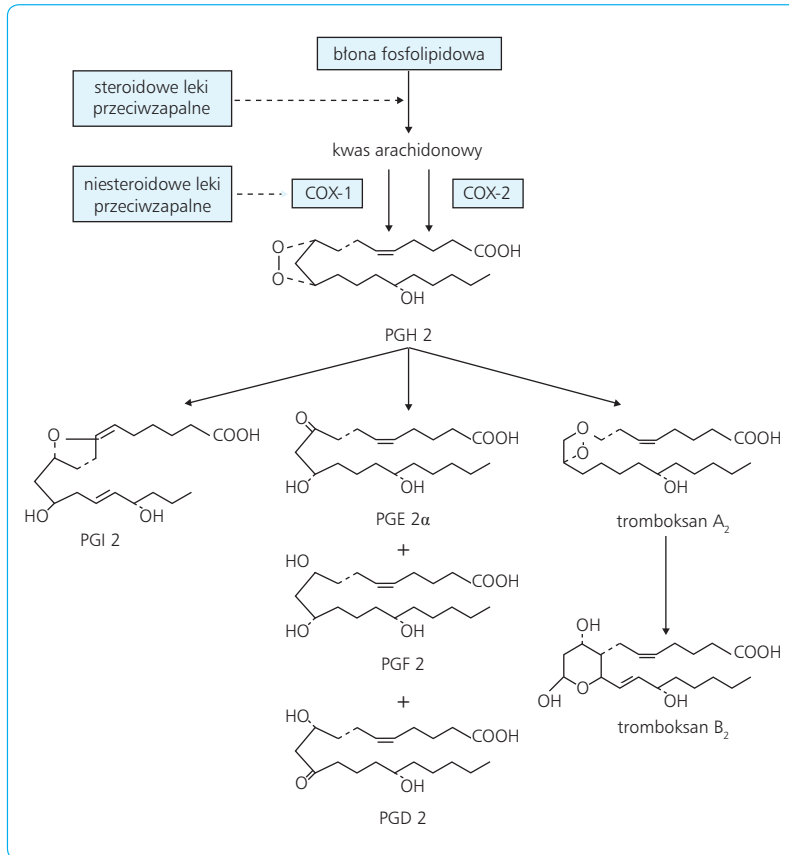
Kwasy te, ze względu na ich rolę w homeostazie (nie tylko lipidowej) organizmu oraz na znaczenie ich metabolitów, określane są jako niezbędne kwasy tłuszczowe. W mleku można spotkać rozgałęziony kwas tłuszczowy – kwas fitanowy.

EIKOZANOIDY

Ta grupa lipidów odgrywa znaczącą rolę biologiczną w fizjopatologii organizmu człowieka (ryc. 9.9, 9.10).

Kwas arachidonowy (kwasy 5,8,11,14-eikozatetraenowy) jest dwudziestowęglowym kwasem tłuszczowym o czterech podwójnych wiązaniach (20:4, n = 6), pochodnym kwasu linolowego. Stanowi prekursor kilku klas cząsteczek sygnałowych, takich jak prostaglandyny, prostacyklina, leukotrieny czy tromboksany, które są eikozanoidami.

W organizmie kwas arachidonowy jest zestyfikowany w postaci fosfolipidów błonowych. Zostaje on



Ryc. 9.9 Cyklooksygenazowa droga przemian kwasu arachidonowego. Synteza prostacykliny (PGI₂), tromboksanu (PGA₂) i prostaglandyn (PG). Miejsce działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. aspiryny). COX – cyklooksygenaza, AA (arachidonic acid) – kwas arachidonowy.

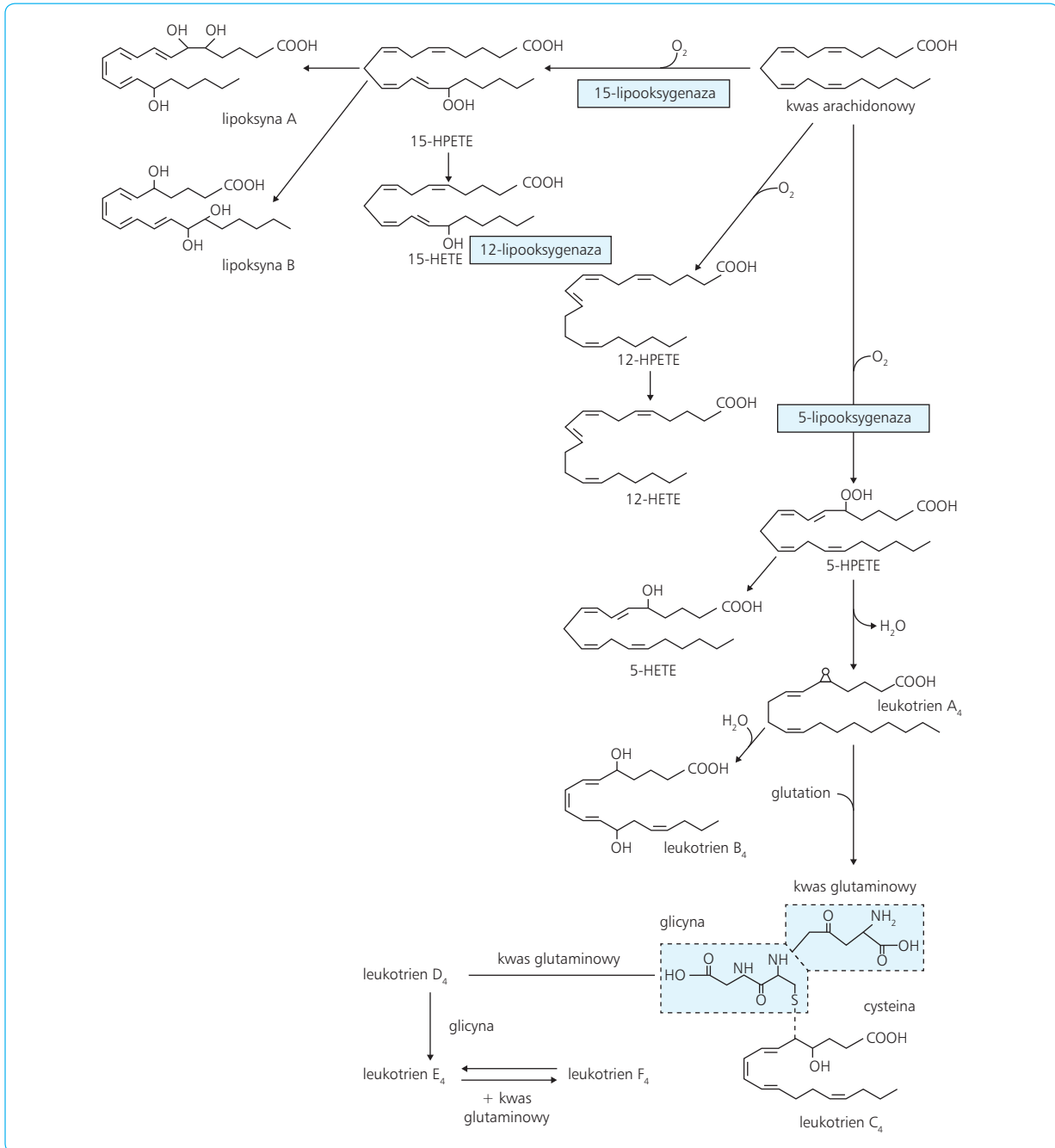
uwolniony z fosfolipidów jednoetapowo pod wpływem działania fosfolipazy A₂ lub dwuetapowo w obecności innych fosfolipaz, takich jak D czy C oraz lipazy DAG (DAG – diacyloglicerol). Wykazano, że fosfolipaza D odgrywa istotną rolę w przekazywaniu sygnału w komórkach fagocytycznych. Wyróżnia się dwie postaci fosfolipazy A₂ (PLA₂, *phospholipase A*₂): wewnątrzkomórkową, znajdującą się w cytoplazmie, oraz zewnątrzkomórkową – w płynie międzykomórkowym. Główną rolę odgrywa postać wewnątrzkomórkowa, która jest odpowiedzialna nie tylko za syntezę mediatorów zapalnych oraz stymulację wytwarzania kwasu arachidonowego i jego pochodnych, lecz także za tworzenie związku lizoglicerolofosforylocholino (lizo-PAF) – prekursora ważnego mediatora zapalnego i proagregacyjnego, jakim jest czynnik aktywujący płytki krwi (PAF, *platelet activating factor*). Istnieje wiele czynników stymulujących uwalnianie kwasu arachidonowego, różniących się również typem komórek, które stymulują, np. trombina (płytki), bradykinina (fibroblasty) czy kompleks antygen-przeciwciała (komórki tuczne).

Na pierwszym etapie przemian kwasu arachidonowego działa enzym cyklooksygenaza (COX). Znane są dwie postaci tego enzymu: postać konstytutywna (COX-1), zaangażowana w utrzymanie homeostazy organizmu (np. odpowiedź naczyń krwionośnych czy koordynacja działania krążących hormonów), oraz postać COX-2, indukowana w komórkach zapalnych podczas procesu zapalenia. COX występuje w komórkach,

przytwierdza się do siateczki endoplazmatycznej i ma do odegrania dwie role. Na pierwszym etapie powoduje powstanie cyklicznego endoperoksydu PGG₂ oraz przekształcenie PGG₂ w PGH₂. Dalszy szlak przemian kwasu arachidonowego jest różny w różnych typach komórek. W płytkach prowadzi on do powstania tromboksanu A₂, w komórkach śródbłonna naczyń – prostacykliny, w komórkach tucznych – PGD₂, a w makrofagach – PGE₂.

Prostacyklina i tromboksany są syntetyzowane z powstałych prostaglandyn z udziałem syntazy prostacykliny i syntazy tromboksanów. Arachidonian może również z udziałem lipooksygenazy zostać przekształcony do leukotrienów.

Prostaglandyny i inne eikozanoidy to lokalne hormony o krótkim okresie półtrwania. Istnieje kilka enzymów wewnątrzkomórkowych biorących udział w inaktywacji prostanoidów (prostaglandyny i tromboksany). Prostaglandyny są wychwytywane przez tzw. enzymy specyficzne dla prostaglandyn, a proces dezaktywacji zachodzi pod wpływem działania enzymów regulujących oksydację kwasów tłuszczowych. Metabolity tego procesu są wydalane z moczem. Enzymy wychwytyjące prostaglandyny znajdują się głównie w tkance płucnej. Już po jednorazowym przejściu przez tę tkankę zostaje wychwyconych ponad 95% krążących PGE₂, PGE₁, PGF_{2α}. Tak efektywny mechanizm powoduje, że czas półtrwania tych związków we krwi jest krótszy niż 1 min. Biologiczny wpływ eikozanoidów zależy od



Ryc. 9.10 Lipooksygenazowa droga przemian kwasu arachidonowego. Synteza leukotrienów, lipoksyn i hydroksy/hydroperoksy-eikozatetraenowych pochodnych kwasów (HPETE i HETE).

rodzaju komórek, na które działają. Oddziaływanie prostanoidów na komórki docelowe odbywa się poprzez specyficzne receptory błonowe: DP (PGD₂), FP (PGF_{2α}), IP (PGI₂), TP (TXA₂), EP (PGE₂).

Prostaglandyny stymulują procesy zapalne, regulują przepływ krwi, kontrolują przezbłonowy transport jonów, modulują przekaz impulsów nerwowych w synapsach i indukują sen.

Wpływ PGD₂ poprzez receptory DP polega na zwiększaniu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP,

rozszerzeniu naczyń, hamowaniu agregacji płytek, rozluźnianiu mięśni gładkich układu pokarmowego i przewodzie moczowego, uwalnianiu hormonów podwzgórza i przysadki. PGD₂ może również wywołać efekt obkurczenia oskrzeli poprzez działanie na receptor TP.

PGF₂ poprzez wpływ na receptory FP stymuluje u ludzi skurcz mięśniówki gładkiej. PGI₂ (prostacyklina) poprzez receptory IP i wzrost stężenia cAMP rozszerza naczynia krwionośne, hamuje agregację płytek, wpływa na natriurezę poprzez oddziaływanie na reab-

sorpcję sodu w kanalikach nerkowych, działa cytoprotekcyjnie.

Tromboksan A_2 (TXA_2) wywołuje obkurczenie naczyń krwionośnych i mięśniówki oskrzeli poprzez receptory TP , stymuluje agregację płytek, powoduje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} .

PGE_2 wywołuje kilka efektów poprzez wpływ na różne rodzaje receptorów. Poprzez receptory EP_1 wywołuje skurcz mięśniówki dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Efekt ten jest przekazywany poprzez jony Ca^{2+} . Aktywacja receptorów EP_2 powoduje wzrost stężenia cAMP, rozszerzenie naczyń, rozkurcz mięśniówki oskrzeli, nasilenie wytwarzania soków trawiennych i relaksację mięśniówki w przewodzie pokarmowym. Stymulacja receptorów EP_3 powoduje skurcz mięśniówki przewodu pokarmowego i zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zahamowanie lipolizy, hamowanie uwalniania neuroprzekaźników oraz stymulację skurczu ciężarnej macicy.

Zagadnienia kliniczne

PGE_2 wywołuje również gorączkę, stymuluje proliferację limfocytów T , hamuje aktywację makrofagów, a także pobudza uwalnianie hormonów nadnerczy i erytropoetyny z nerek.

Lipooksygenazy stanowią rozpuszczalne enzymy znajdujące się w cytozolu, m.in. w płucach, komórkach tucznych, makrofagach, leukocytach i płytkach. Głównym przedstawicielem tej grupy jest 5-lipooksygenaza, pierwszy enzym w wyniku syntezy wspomnianych już leukotrienów (zob. ryc. 9.10). Po aktywacji komórki enzym jest przenoszony do błony komórkowej, gdzie zostaje przyłączony do specyficznego białka (FLAP, five-lipoxygenase activating protein), które jest niezbędne do syntezy leukotrienów w nieuszkodzonych komórkach. Substratem pośrednim w tworzeniu leukotrienów pod wpływem 5-lipooksygenazy jest kwas 5-hydroperoksyeikozatetraenowy (5-HPETE).

LTB_4 jest wytwarzany głównie przez neutrofile, zaś pozostałe leukotrieny – przez eozynofile, bazofile, komórki tuczne i makrofagi. W układzie oddechowym leukotrieny działają obkurczająco na mięśnie oskrzeli. Wpływ LTE_4 jest słabszy niż LTC_4 i LTD_4 , ale trwa dłużej. Dożylnie podanie LTC_4 i LTD_4 powoduje szybki, krótkotrwały spadek ciśnienia tętniczego krwi. Podane podskórnie wywołuje odczynowe zaczerwienienie i obrzęk.

Obecność LTB_4 stwierdza się w płynie zapalnym oraz w tkankach przy wielu przewlekłych stanach zapalnych, takich jak łuszczyca, zapalenie stawów, colitis ulcerosa. Można go też wykryć w płwocinie w przewlekłym zapaleniu oskrzeli. LTB_4 jest również jednym z głównych mediatorów wczesnej i późnej fazy rozwoju astmy; współcześnie w stanach spastycznych oskrzeli (astma), neurodermitach i innych przewlekłych stanach zapalnych podaje się właśnie blokery receptorów leukotrienowych.

Kwasy hydroperoksyeikozatetraenowe (hydronadtlenek kwasu eikozatetraenowego) (HPETE) powstają pod wpływem działania lipooksygenazy na kwas arachidonowy. 12-HPETE gromadzi się w płytkach krwi, a wysokie stęże-

nie 12-HPETE może uszkadzać system neuroprzekaźników, szczególnie katecholaminowy, i obniża stężenie dopaminy w mózgu.

Kolejnymi pośrednimi lub bezpośrednimi metabolitami kwasu arachidonowego są kwasy hydroksyeikozatetraenowe: 12-HETE i 15-HETE. Wykazano, że 12-HETE stanowi silny czynnik chemotaktyczny dla leukocytów oraz komórek gładkich ścian naczyń. 15-HETE to prawdopodobnie parakryny regulator działający na mięśnie gładkie i neutrofile.

Kwasy HETE pobudzają czynniki transkrypcyjne, jakimi są receptory PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) aktywowane przez proliferatory peroksyasomów, np. kwasy tłuszczowe, zwłaszcza kwasy wielonienasycone długołańcuchowe. Receptory PPAR odgrywają rolę w regulacji metabolizmu lipidów, szczególnie w kardiomiocytach i enterocytach oraz w komórkach wątroby, siatkówki, śródbłonna, proksymalnych kanalików nerkowych, w regulacji procesu adipogenezy i akumulacji tłuszczów. Są stosowane w praktyce klinicznej jako substancje uczulające na insulinę – wspomagające terapię cukrzycy.

Lipoksyny (LX) są metabolitami kwasu arachidonowego wytwarzanymi głównie przez neutrofile, płytki krwi, leukocyty. Receptor specyficzny dla lipoksyny A_4 podlega ekspresji w monocytach, granulocytach i enterocytach. Z dotychczasowych badań wynika, że *in vitro* lipoksyny mają właściwości immunomodulacyjne. Uważa się, że są one mediatorami odczynu zapalnego, działają przeciwstawnie do leukotrienów, a drogą autokrynną hamują aktywność neutrofilii. Regulują reakcję układu odpornościowego na infekcje bakteryjne i wirusowe. Przy braku lipoksyn przeważającą linią obrony przed infekcjami bakteryjnymi są neutrofile, które wprawdzie skutecznie zwalczają infekcje, ale przyczyniają się do powstawania bardzo silnych stanów zapalnych. Lipoksyny hamują aktywność neutrofilii, zwiększając jednocześnie udział w reakcji odpornościowej limfocytów i makrofagów.

TRANSPORT TRIGLICERYDÓW I INNYCH TŁUSZCZÓW Z PRZEWODU POKARMOWEGO. ROLA CHYLOMIKRONÓW (TŁUSZCZ „EGZOGENNY”)

Prawie wszystkie tłuszcze pochodzące z diety (triglicerydy, fosfolipidy, estry cholesterolu) są wchłaniane do błony śluzowej jelit i przekazywane do układu limfatycznego w postaci chylomikronów. Podczas przechodzenia przez komórki nabłonka jelita triglicerydy zostają rozłożone do monoglicerydów i kwasów tłuszczowych (acylo-CoA), a po przejściu przez te komórki są resyntezowane (z udziałem tiokinazy) do nowej cząsteczki triglicerydu, który przechodzi do limfy w postaci chylomikronów. Chylomikrony to największe lipoproteiny zbudowane w przeważającej części z triglicerydów, a także z fosfolipidów (ok. 9%), cholesterolu (3%) oraz białek – apoprotein (ok. 1%), w tym apoproteiny apoB₄₈ (tab. 9.1). Za wybiórczy wychwyt chylomikronów do wątroby odpowiadają specyficzne dla tego narządu receptory dla apoB₄₈. Ponadto chylomikrony zawierają inne apoproteiny: apoCI, apoCII i apoCIII

– regulujące aktywność lipazy lipoproteinowej komórek śródbłonna. Lipaza ta, aktywowana przez apoCII, odszczepia z TG chylomikronów (i innych bogatych w TG lipoprotein: VLDL, IDL) (IDL, *intermediate density lipoproteins* – lipoproteiny o średniej gęstości) kwasy tłuszczowe, które są wychwytywane przez komórki (głównie wątroby, mięśni i tkanki tłuszczowej) jako pożądaný substrat do przemian energetycznych lub magazynowania energii (resynteza TG w komórkach tkanki tłuszczowej). ApoCIII jest inhibitorem tej lipazy. Chylomikrony mają też apoA-I-II i V, które odgrywają rolę w regulacji tzw. zwrotnego transportu cholesterolu po przekształceniu się chylomikronów w HDL (oddaniu TG). Natomiast glicerol jest zużywany przez wątrobę do syntezy glicerofosforanu, który zostaje utleniony do

fosfodihydroksyacetonu, zużywanego w glikolizie lub w glukoneogenezie. Właściwości apoprotein przedstawia tab. 9.1.

Około 1 godz. po posiłku zawierającym duże ilości tłuszczu stężenie chylomikronów w osoczu krwi może wzrosnąć o 1–2%. Z powodu tak dużej ich zawartości osocze staje się mętne, a czasami nawet żółte (głównie ze względu na rozpuszczony w lipidach beta-karoten).

Mobilizacja triglicerydów zmagazynowanych w tkance tłuszczowej następuje pod wpływem hormonowrażliwej lipazy adipocytów (HSL). Aktywność tej lipazy jest hamowana przez insulinę (co sprzyja odkładaniu, magazynowaniu lipidów w tkance tłuszczowej), natomiast jest pobudzana przez aminy katecholowe (adrenalinę i noradrenalinę), hormony tarczycy, hormon wzrostu,

Apoproteina	Masa cząsteczkowa (Da)	Funkcja metaboliczna	Obecność w lipoproteinach	Okres półtrwania	Stężenie w surowicy (mg/dl)	Miejsce syntezy
AI	28 000	aktywator LCAT, rola strukturalna HDL	HDL, chylomikrony	4 dni	100–130	wątroba, jelito
AII	17 000	kofaktor HL, rola strukturalna HDL	HDL, chylomikrony	4 dni	25–35	wątroba
AIV	45 000	zwrotny transport cholesterolu, aktywator LPL, LCAT	chylomikrony	ok. 1 doba	10–20	wątroba, jelito, płuca, śledziona
B48	250 000	rola strukturalna w chylomikronach, wiązanie z receptorem na hepatocycie (wątroba)	chylomikrony	< 1 godz.	–	jelito
B100	550 000	wiązanie z receptorem (B/E)	VLDL, LDL, Lp(a)	3 dni	90–100	wątroba
CI	6500	kofaktor LCAT	VLDL, LDL, HDL, chylomikrony	6 godz.	4–6	wątroba, jelito
CII	8300	aktywator LPL	VLDL, LDL, HDL, chylomikrony	6 godz.	3–5	wątroba, jelito
CIII	8700	inhibitor LPL	VLDL, LDL, HDL	6 godz.	10–14	wątroba, jelito
D	20 000	udział w katabolizmie zmodyfikowanych lipoprotein	HDL3, VHDL	–	10–20	mózg, wątroba, nerki, komórki śródbłonna
E	35 000	wiązanie z receptorem (B/E) i (LPR) wątroby, zwrotny transport cholesterolu i aktywacja enzymów	VLDL, IDL, HDL	< 1 doba	3–7	wątroba, mózg, płuca, śledziona, mięśnie
H (β-glikoproteina)	50 000	kofaktor wiązania się przeciwciał antyfosfolipidowych z fosfolipidami	VLDL, chylomikrony	–	–	wątroba
(a)	400–800	współzawodniczenie o miejsce wiązania dla plazminogenu na fibrynie	–	–	0–100	

Tabela 9.1 Charakterystyka apoprotein. LCAT (*lecithin-cholesterol acyltransferase*) – transferaza grupy acylowej, HDL (*high density lipoproteins*) – lipoproteiny o dużej gęstości, LDL (*low density lipoproteins*) – lipoproteiny o małej gęstości, VHDL (*very high density lipoproteins*) – lipoproteiny o bardzo dużej gęstości, VLDL (*very low density lipoproteins*) – lipoproteiny o bardzo małej gęstości, IDL (*intermediate density lipoproteins*) – lipoproteiny o średniej gęstości, HL (*hepatic lipase*) – lipaza wątrobowa, LPL (*lipoprotein lipase*) – lipaza lipoproteinowa, Lp(a) (*lipoprotein little a*) – lipoproteina „mała a”, LPR – (*lipoprotein related receptor*) – receptor dla lipoprotein.

kortyzol. W triglicerydach trzy cząsteczki długołańcuchowych kwasów tłuszczowych połączone są z jedną cząsteczką glicerolu. Lipaza HSL uwalnia WKT (wolne kwasy tłuszczowe) z pozycji C1 i C3 TG. Natomiast zwykle nienasycone kwasy tłuszczowe (AA) z pozycji C2 uwalniane są przez innego typu lipazy (fosfolipazy, np. fosfolipazę A). Karboksylaza acetylo-CoA, enzym syntetyzujący endogenne WKT, jest hamowana przez zależną od 3'5'-AMP kinazę.

Wysokie poposiłkowe stężenie insuliny i glukozy sprawia, że lipaza HSL podlega defosforylacji i staje się nieaktywna. Ufosforylowanie jej przez zależną od cAMP kinazę powoduje lipolizę i uwalnianie WKT do krwi, gdzie w kompleksie z albuminą wędrują one do tkanek (mięśnie, wątroba). Tu wnikają do komórek i są utleniane. Komórki tkanki nerwowej, erytrocyty i komórki rdzenia nadnerczy nie są w stanie pobierać ani zużywać kwasów tłuszczowych, a ich metabolizm całkowicie zależy od glikolizy.

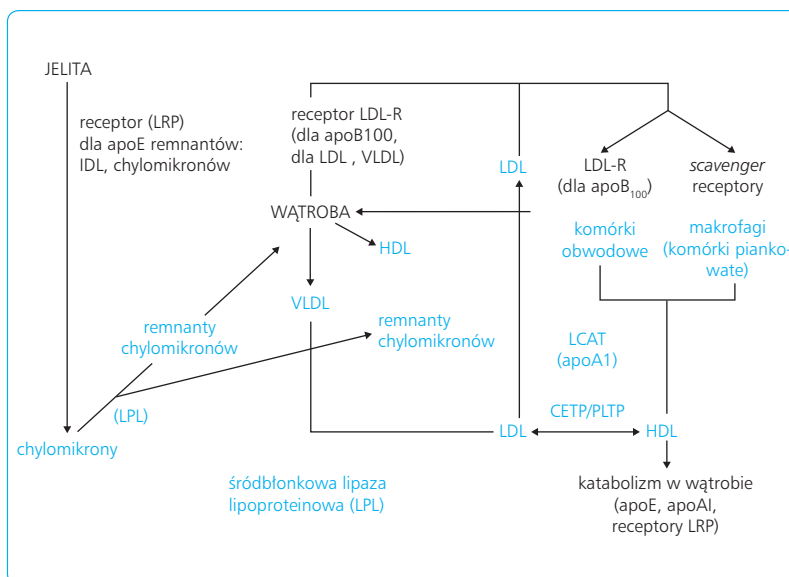
Stężenie WKT w osoczu w warunkach spoczynkowych wynosi ok. 15 mg/dl, co oznacza obecność ok. 0,45 g kwasów tłuszczowych w całym układzie krążenia. Pomimo iż wolne kwasy tłuszczowe obecne są we krwi w minimalnych ilościach, szybkość ponownego ich wytwarzania jest ogromna: co 2–3 min połowa ilości kwasów tłuszczowych we krwi jest zastępowana nowymi ich porcjami. W zależności od sytuacji metabolicznej do cząsteczki albuminy może przyłączyć się 3–30 cząsteczek kwasów tłuszczowych.

Stężenie WKT we krwi może wzrosnąć pięciokrotnie, a nawet ośmiokrotnie, szczególnie w przypadku głodu (mobilizacja z tkanki tłuszczowej przez stres, aminy katecholowe, kortyzol) lub cukrzycy (oporność tkanki tłuszczowej na insulinę – nasilona lipoliza). W obu przypadkach kwasy tłuszczowe są głównym źródłem energii, podczas gdy węglowodany są metabolizowane albo w niewielkim stopniu, albo wcale (w mięśniach, tzw. cykl Randlea).

LIPOPROTEINY – ICH FUNKCJA W TRANSPORCIE TRIGLICERYDÓW, CHOLESTEROLU I FOSFOLIPIDÓW

Po kilku godzinach od zakończenia etapu wchłaniania znikają z krążenia chylomikrony (tłuszcz egzogeny), a pojawiają się bogate w TG, syntetyzowane w wątrobie lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*) (ryc. 9.11). Okres przebywania VLDL w krążeniu wynosi ok. 14 godz. Zawierają one triglicerydy, cholesterol, fosfolipidy i apoproteiny: B₁₀₀, CI, CII, CIII, apoE (dla receptora typu resztkowego wątroby, *scavenger*) (zob. tab. 9.1). Jako tzw. tłuszcz endogeny zapewniają dostarczanie WKT do tkanek między posiłkami. Dzięki regulowanej przez apoCII i CIII lipazie śródbłonkowej, VLDL poprzez formę lipoprotein o średniej gęstości (IDL, *intermediate density lipoproteins*) przekształcają się w lipoproteiny o małej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*), pozbawione TG, ale wzbogacone w estry cholesterolu przez białko przenoszące estry cholesterolu (CETP, *cholesterol ester transfer protein*) (zob. ryc. 9.11).

W ten sposób LDL dzięki apoB₁₀₀ wiąże się z receptorem LDL komórek obwodowych (LDL-R), dostarczając cholesterol i jego estry do syntezy błon komórkowych proliferujących komórek, syntezy hormonów steroidowych itd. Gdy ilość LDL wzrasta, receptory dla LDL (czyli dla apoB₁₀₀) podlegają internalizacji. Zmniejsza się ich liczba na błonach komórek, co osłabia komórki przed nadmiernym gromadzeniem cholesterolu. Przy wysokim stężeniu LDL bariera ta może być jednak przełamana. Obniżenie wychwytu LDL przez komórki i jego nadprodukcja w komórkach wydłużają czas krążenia jego cząsteczek we krwi. Przez to cząsteczki te ulegają patologicznym modyfikacjom obejmującym zmiany oksydacyjne lipidów, deformację apoprotein apoB₁₀₀, CI-CIII pod wpływem wol-



Ryc. 9.11 Przemiany lipoprotein w organizmie. LDL (*low density lipoproteins*) – lipoproteiny o małej gęstości, VLDL (*very low density lipoproteins*) – lipoproteiny o bardzo małej gęstości, HDL (*high density lipoproteins*) – lipoproteiny o dużej gęstości, LRP (*lipoprotein related receptor*) – receptor dla lipoprotein, LPL (*lipoprotein lipase*) – lipaza lipoproteinowa, LCAT (*lecithin-cholesterol acyltransferase*) – transferaza grupy acylowej, CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) – białko przenoszące estry cholesterolu, PLTP (*phospholipid transfer protein*) – białko przenoszące fosfolipidy.

nych rodników tlenowych, lipaz, glikację białek itd. Tak minimalnie zmodyfikowane LDL (mm-LDL) nie są rozpoznawane przez receptor komórek dla apoB₁₀₀ (LDL-R) i zostają wychwycone przez nieulegający wspomnianej regulacji zwrotny receptor resztkowy typu *scavenger*, głównie makrofagów i hepatocytów, ale też komórek mięśni gładkich i fibroblastów ściany naczyń. Prowadzi to do ich przebudowy pod wpływem uwalnianych cytokin oraz do pojawienia się komórek piankowatych, charakterystycznych dla blaszki miażdżycowej. Powstaje wtedy odpowiedź immunologiczno-zapalna na zmodyfikowane epitopy białek i lipidów, a następnie rozwija się miażdżycza i jej powikłania zatorowo-zakrzepowe.

Z kolei powstające z chylomikronów w zatokach żylnych wątroby lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoproteins*), tzw. dobry cholesterol, charakteryzują się dużą ilością białek (ok. 50%) oraz dużo mniejszą zawartością cholesterolu i fosfolipidów. Ich zadaniem jest usuwanie nadmiaru cholesterolu z tkanek i oddawanie go do wątroby, która wydała go w postaci kwasów żółciowych. Jest to tzw. zwrotny transport cholesterolu. Może on być realizowany dzięki zawartym w HDL apoproteinom: AI, AII i AIV, aktywującym enzymy estryfikujące cholesterol – transferazę grupy acylowej (LCAT, *lecithin-cholesterol acyltransferase*) – we współdziałaniu z zależnym od ATP białkiem transportującym cholesterol na zewnątrz komórek obwodowych, zwłaszcza makrofagów (tzw. transporterem ABCA-1). Natomiast oddawanie nadmiaru lipidów (estrów cholesterolu HDL, triglicerydów VLDL i IDL) odbywa się w wątrobie, dzięki receptorowi dla apoE tych lipoprotein, obecnemu na hepatocytach.

W HDL znajdują się ponadto białka – enzymy mające zdolność unieczynniania („zmiatania”) wolnych rodników, np. paraoksonaza. Wzrost stężenia HDL działa więc prawdopodobnie osłaniająco na ścianę naczyń. Nadmiar TG w VLDL i wymiana TG z estrami cholesterolu prowadzi jednak do powstawania patologicznego HDL, bogatego w TG, niespełniającego swej funkcji w transporcie zwrotnym cholesterolu i ulegającego szybkiemu wychwytowi z krążenia przez makrofagi, które traktują jego cząsteczki jako ciała obce. Do sytuacji, w której niskie stężenie HDL towarzyszy wysokiemu stężeniu LDL (zwłaszcza cząstek małych, gęstych, podatnych na modyfikację, typu B), dochodzi w oporności na insulinę (otyłość, zespół metaboliczny) i w cukrzycy.

TKANKA TŁUSZCZOWA JAKO MAGAZYN I GRUCZOŁ DOKREWNY REGULUJĄCY METABOLIZM. ADIPOKINY

Komórki tłuszczowe (adipocyty) powstają z fibroblastopodobnych niezróżnicowanych komórek preadipocytów. Młoda tkanka tłuszczowa u ludzi przypomina budową tzw. brązową tkankę tłuszczową zwierząt.

Komórki jej są mniejsze, zmagazynowane triglicerydy występują w postaci wielu kropelek tłuszczu rozsiadanych w cytoplazmie. Komórki te zawierają dużo mitochondriów z tzw. białkiem rozprzegającym (UCP-1, *uncoupling protein*), którego gen jest indukowany przez stymulację adrenergiczną, tyroksynę, przebywanie w chłodnej temperaturze. Białko UCP powoduje wytwarzanie ciepła zamiast ATP w wyniku aktywności przemian katabolicznych mitochondrium i odpowiada za termogenezę ustroju. Tego typu adipocyty, częściej spotykane w trzewnej tkance tłuszczowej, obok naczyń (np. nasierdzia serca), są aktywniejsze metabolicznie i wytwarzają więcej substancji biologicznie czynnych, m.in. adipokin (ryc. 9.12). Natomiast różnicujące się dalej adipocyty stają się metabolicznie mniej aktywne; adipocyty tzw. białej (podskórnej) tkanki tłuszczowej magazynują lipidy w postaci jednej dużej kropli tłuszczu, spychającej na obwód pojedyncze mitochondria i jądro. Są o wiele mniej aktywne termogennie i humoralnie. Lipidy zmagazynowane w takim adipocycie zajmują od 80 do 95% całej jego objętości (ryc. 9.13).

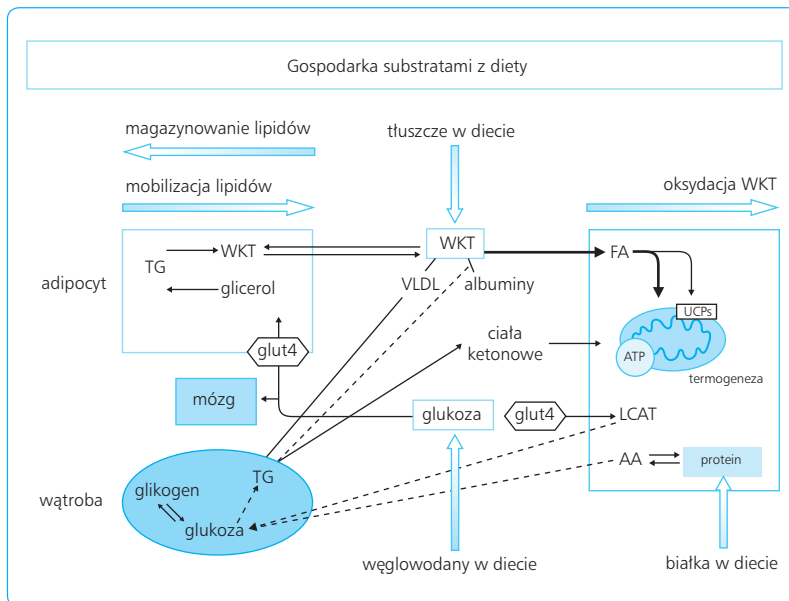
Zagadnienia kliniczne

Tkanka tłuszczowa uwalnia również wiele biologicznie czynnych cząsteczek tzw. adipokin. Pierwszą poznaną adipokiną była kodowana przez gen ob leptyna, która oddziałuje na odpowiednie receptory neuronów jąder podwzgórza i długofalowo hamuje apetyt, a w samej tkance tłuszczowej sprzyja katabolizmowi kwasów tłuszczowych i termogenezie. Jest ona uwalniana z zachowaniem cyklu rocznego. Jej stężenie wzrasta też podczas przyjmowania posiłku, choć proces ten nie zachodzi tak szybko, jak w przypadku insuliny. Ilość leptyny we krwi osób otyłych jest duża (proporcjonalna do ilości tkanki tłuszczowej); istnieje jednak zjawisko leptynooporności tkankowej, analogiczne do zjawiska insulinooporności (wysokie stężenie hormonu przy niewielkiej liczbie receptorów w tkankach – mechanizm regulacji zwrotnej).

Leptyna reguluje również napięcie układu adrenergicznego, regenerację tkanek oraz limfogenną aktywność szpiku. Jej właściwości angiogenne mają też związek z funkcją łożyska; leptyna generowana przez łożysko jest istotna dla dobrostanu rozwijającego się płodu (jej niedobór powoduje zaburzenia krążenia łożyskowego, opóźnienie rozwoju płodu i poronienia).

Tkanka tłuszczowa może wpływać na płodność także w inny sposób. Zmiany w ekspresji aromatazy w tkance tłuszczowej modyfikują proporcje między estrogenami a testosteronem, co przy zmniejszonej w otyłości ekspresji białek wiążących estrogeny (EBP, estrogen binding protein) sprzyja zaburzeniom hormonalnym u osób otyłych.

Inną adipokiną jest adiponektyna, odpowiedzialna głównie za wrażliwość hepatocytów i mięśni na działanie insuliny. Jej aktywność wspomaga usuwanie glukozy i kwasów tłuszczowych z krążenia przez insulinę i nasila utylizację substratów. W wątrobie, współdziałając z insuliną, adiponektyna reguluje glukoneogenezę i glikolizę, warunkując m.in. prawidłowy poziom glikemii na czczo (tzw. wątrobowe wytwa-



Ryc. 9.12 Katabolizm substratów energetycznych w ustroju. TG – triglicerydy, WKT – wolne kwasy tłuszczowe, LPL (lipoprotein lipase) – lipaza lipoproteinowa, GLUT (glucose transporter) – białko transportujące, VLDL (very low density lipoproteins) – lipoproteiny o bardzo małej gęstości, FA (fatty acids) – kwasy tłuszczowe, UCP (uncoupling protein) – białka rozprzęgające, ATP – adenozyntrifosforan, LCAT (lecitin cholesterol ester transferase) – acylotransferaza lecytynowa cholesterolowa, AA (arachidonic acid) – kwas arachidonowy.

rzanie glukozy – HGO). Stężenie adiponektyny jest znacznie obniżone u osób otyłych, co w aspekcie udowodnionego ochronnego jej działania na ścianę naczyń (uwalnianie tlenu azotu, hamowanie przebudowy naczyń i serca, regulacja ciśnienia krwi) pozwala zrozumieć patomechanizm naczyniowych powikłań otyłości.

Uwalniana przez adipocyty rezystyna pogłębia insulinooporność, głównie w mięśniach, ale również w wątrobie. Białko to bezpośrednio hamuje aktywność receptora insulinowego, zwłaszcza w tych narządach. Natomiast visfatyna działa synergistycznie z insuliną w aktywacji jej receptora.

Inną grupą adipokin są cytokiny, towarzyszące odpowiedzi immunologiczno-zapalnej, np. interleukina-6 (IL-6), białko C-reaktywne (CRP, C-reactive protein) czy czynnik martwicy nowotworu (TNF- α , tumor necrosis factor), który odpowiada za unieczynnianie receptora insuliny w tkance tłuszczowej i jej insulinooporność. Uwalnianie z adipocytów białek układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz białek układu krzepnięcia/fibrinolizy – np. fibrynogenu, tkankowych aktywatorów i inhibitorów fibrinolizy (tPA/PAI-1) (tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor 1) – tłumaczy powikłania naczyniowe towarzyszące rozwojowi otyłości i miażdżycy. Tkanka tłuszczowa uwalnia także proangiogeny naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor) i wykazuje wzmożoną ekspresję śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS, endothelial nitric oxide synthase). Substancje te miejscowo sprzyjają angiogenezie, niezbędnej dla wzrastającej tkanki tłuszczowej.

Powyżej omówiono jedynie wybrane z poznanych dotychczas adipokin o udowodnionym działaniu (zob. ryc. 9.13). Należy zaznaczyć, że same kwasy tłuszczowe uwalniane z brzusznej tkanki trzewnej (zwłaszcza przy insulinooporności) dostają się bezpośrednio z krążeniem wrotnym do wątroby, gdzie nasilają syntezę bogatych w triglicerydy VLDL (hipertriglicydemia, spadek stężenia HDL) i hamują rozkład insuliny (hiperinsulinemia). Ponadto wzrost stężenia WKT w krążeniu obwodowym działa aktywująco na komórki β trzustki; rezultatem jest podwyższenie, niezależnie od gli-

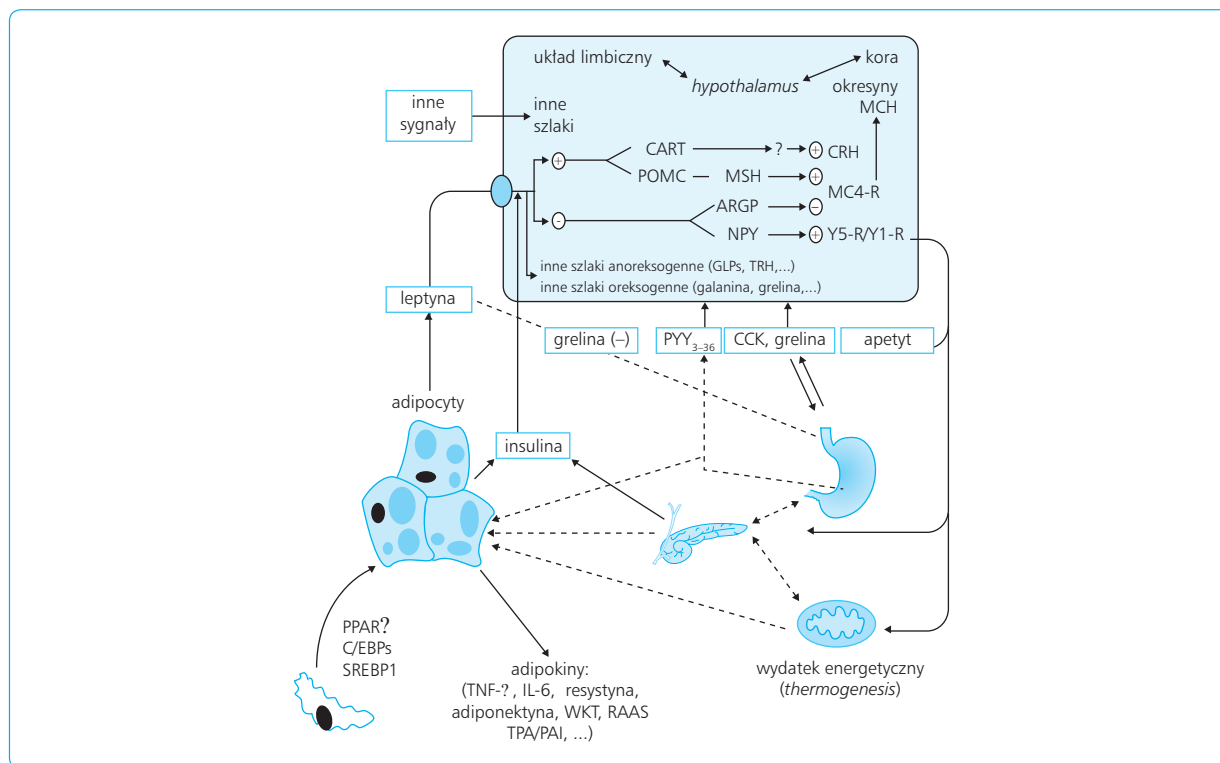
kemii popokarmowej, uwalniania insuliny (hiperinsulinemia, także na czczo). Powoduje to zahamowanie ekspresji receptorów dla insuliny w tkankach (mięśnie, tkanka tłuszczowa, wątroba), czyli pogłębia insulinooporność. Same WKT działają toksycznie na komórki śródbłonka, ale i na inne narządy, w tym na komórki β trzustki. W postaci acylo-CoA hamują one transport ADP do mitochondriów (ANT, adenine nucleotide transporter) i tym samym pozbawiają je substratu do wytwarzania ATP. Sprzyja to rozprężeniu aktywności łańcucha oddechowego i nasileniu wytwarzania wolnych rodników tlenowych.

Kiedy organizm jest narażony na długotrwałe działanie zimna, łańcuchy kwasów tłuszczowych zgromadzonych w adipocytach triglicerydów po upływie ok. 1 tyg. stają się krótsze; zwiększa się też ilość zawartych w nich nienasyconych kwasów tłuszczowych. W ten sposób obniża się ich „punkt topnienia”, przez co tłuszcz pozostaje w fazie płynnej. Jest to bardzo istotne, ponieważ tylko tłuszcz w postaci płynnej może podlegać hydrolizie i transportowi z komórek. Same komórki tłuszczowe mają zdolność syntetyzowania *de novo* z węglowodanów bardzo niewielkich ilości kwasów tłuszczowych i triglicerydów.

WĄTROBA A LIPIDY

Podstawowe funkcje wątroby w metabolizmie lipidów to: (1) metabolizm kwasów tłuszczowych do ciał ketonowych (2) synteza triglicerydów *de novo*, głównie z węglowodanów, ale i w mniejszym stopniu z białek; (3) synteza innych lipidów z kwasów tłuszczowych, a w szczególności estrów cholesterolu i fosfolipidów.

Triglicerydy w zwiększonym stężeniu docierają do wątroby z krwią krążenia wrotnego: (1) po posiłku;



Ryc. 9.13 Miejsce leptyny i innych adipokinin w regulacji apetytu i metabolizmu. CART (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*) – czynnik transkrypcyjny regulowany przez kokainę i amfetaminę, POMC (*proopiomelanocortin*) – proopiomelanokortyna, α MSH (*melanocyte stimulating hormone*) – hormon melanotropowy, MCH (*melanin concentrating hormone*) – hormon skupiający melaninę, CRH (*corticotropin releasing hormone*) – hormon uwalniający kortykotropinę, AgRP (*agouti-related peptide*) – peptyd pochodzący od agouti, NPY – neuropeptyd Y, GLP (*glucagon-like peptide*) – peptyd glukagonopodobny, TRH (*thyrotropin releasing hormone*) – hormon uwalniający tyreotropinę, PYY – peptyd YY, CCK – cholecystokinina, TNF- α (*tumor necrosis factor α*) – czynnik martwicy nowotworu α , IL-6 – interleukina 6, WKT – wolne kwasy tłuszczowe, RAAS (*renine-angiotensin-aldosterone system*) – układ renina-angiotensyna-aldosteron, TPA/PAI (*tissue plasminogen activator/plasmin activator inhibitor*) – tkankowy aktywator plazminogenu/inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu, PPAR γ , C/EBP, SREBP1 – czynniki transkrypcyjne regulujące ekspresję enzymów/adipokinin metabolizmu substratów energetycznych.

(2) podczas głodówki; (3) w otyłości brzusznej, insulinooporności, cukrzycy; (4) w każdej innej sytuacji, w której zamiast węglowodanów do celów energetycznych wykorzystywany jest tłuszcz.

Komórki wątroby zawierają także, poza triglicerydami, duże ilości fosfolipidów i cholesterolu, dostarczanych tu przez lipoproteiny, ale i syntezowanych w sposób ciągły w wątrobie. W wątrobie aktywna jest desaturaza – enzym tworzący wiązania nienasycone w kwasach tłuszczowych, dlatego też triglicerydy wątrobowe zawierają więcej nienasyconych kwasów tłuszczowych niż triglicerydy tkanki tłuszczowej.

Kwasy tłuszczowe przez aktywację odpowiednich czynników transkrypcyjnych (białek) regulują ekspresję genów odpowiedzialnych za katabolizm substratów. Nasycone WKT aktywują receptory aktywowane przez proliferatory peroksisomów α (PPAR- α , *peroxisome proliferator-activated receptors*), indukujące przemiany i katabolizm WKT (głównie w wątrobie i mięśniach).

Natomiast nienasycone kwasy tłuszczowe i ich metabolity (np. prostacyklina z AA czy produkty lipooksygenaz) aktywują PPAR- β/δ oraz PPAR- γ , regulujące różnicowanie (dojrzewanie) adipocytów, termogenezę w mięśniach i tkance tłuszczowej oraz zwrotny transport cholesterolu, a także zwiększające insulino-wrażliwość (wychwyt glukozy – regulacja ekspresji GLUT). Dlatego dieta bogata w nienasycone kwasy tłuszczowe osłania przed insulinoopornością i jest zalecana w cukrzycy.

Tkanka tłuszczowa, wychytując WKT z krążenia, do pewnego stopnia zapobiega z kolei rozwojowi cukrzycy, hamuje bowiem lipotoksyczność WKT. Przemawia za tym rozwój objawów cukrzycy u osób z lipodystrofią (upośledzenie zdolności do wytwarzania i dojrzewiania tkanki tłuszczowej).

Zdolność wątroby do desaturacji kwasów tłuszczowych jest więc ważna dla wszystkich tkanek ciała. Wiele elementów strukturalnych komórek (błony komór-

kowych) zawiera bowiem pewne ilości nienasyconych WKT, co decyduje o aktywacji receptorów. Podstawowym źródłem syntezy nienasyconych WKT, oprócz diety, jest właśnie wątroba.

POWSTAWANIE ATP DROGĄ UTLENIANIA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Ponad 40% kalorii w typowej diecie współczesnego człowieka krajów rozwiniętych dostarczane jest z tłuszczem. Ilość ta jest praktycznie równa ilości kalorii pochodzących z węglowodanów. Nadmiar węglowodanów dostarczonych z pożywieniem jest przekształcany w triglicerydy i magazynowany jako potencjalne źródło energii.

Pierwszym etapem wykorzystania triglicerydów jako źródła energii jest ich hydroliza do kwasów tłuszczowych i glicerolu pod wpływem lipazy lipoproteinowej śródbłonki naczyń (LPL), hormonozależnej lipazy tkanki tłuszczowej (HSL) czy lipazy zatok wątroby (HL). Następnie zarówno kwasy tłuszczowe, jak i glicerol, są transportowane z krwią do aktywnych tkanek, w których zachodzi ich utlenianie, w rezultacie dostarczające energię w postaci ATP lub ciepła. Glicerol po wnikięciu do aktywnej komórki jest natychmiast przekształcany do glicerofosforanu, który wchodzi w szlak glikolityczny lub w szlak glukoneogenezy.

Lipoliza triglicerydów, jak i synteza WKT *de novo* czy estryfikacja cholesterolu zachodzą w cytoplazmie komórek. Natomiast degradacja i utlenianie kwasów tłuszczowych odbywają się głównie w mitochondrium. Z tego powodu pierwszym krokiem do wykorzystania długołańcuchowych WKT jest ich aktywacja, której podlegają przez połączenie z koenzymem A z wytworzeniem acylo-CoA. Energia potrzebna do tej nieodwracalnej reakcji jest uzyskiwana z hydrolizy ATP, a dalej z hydrolizy pirofosforanu. Zaktywowane kwasy tłuszczowe o długich łańcuchach przenoszone są z cytoplazmy do mitochondrium za pomocą układu karnityny (cząłenka karnitynowe z acylotransferazą karnitynową 1 i 2). Malonylo-CoA, powstający podczas syntezy kwasów tłuszczowych *de novo*, zmniejsza aktywność acylotransferazy karnitynowej 1 – transportera układu, czyli hamuje transport nowo zsyntetyzowanych WKT do mitochondrium. Kwasy tłuszczowe o łańcuchach krótkich, zawierających poniżej 10 atomów węgla, same przenikają do mitochondrium, gdzie podlegają aktywacji do formy acylo-CoA.

Utlenianie kwasów tłuszczowych w mitochondriach jest procesem dwuetapowym. Pierwszy etap to β -oksydacja i rozpad łańcucha acylowego na fragmenty dwuwęglowe z wytworzeniem cząsteczek acetylo-CoA z udziałem dehydrogenazy acylo-CoA, hydratazy enoilo-CoA, dehydrogenazy β -hydroksyacylo-CoA + NAD^+ i tiolazy + CoA-SH. Drugi etap to utlenianie acetylo-CoA do CO_2 i H_2O w cyklu kwasów trikarboksylowych.

W utlenianiu kwasów nienasyconych bierze udział dodatkowo izomeraza *cis*- Δ^3 -enoilowa, przekształcająca wiązanie podwójne *cis*- Δ^3 w wiązanie *trans*- Δ^2 , które może podlegać dalszemu metabolizmowi.

Proces utleniania kwasów o bardzo długim łańcuchu węglowym (> 20 atomów węgla) rozpoczyna się w peroksysomach – pęcherzykach cytoplazmy, głównie hepatocytów, w których zachodzą niebezpieczne dla ustroju procesy detoksyfikacyjne, z wytwarzaniem wolnych rodników tlenowych (ROS). Po wnikięciu do peroksysomu bez udziału układu karnityny kwas zostaje aktywowany przez peroksysomalną syntetazę acylo-CoA. Pod wpływem oksydazy acylo-CoA + FAD jego łańcuch węglowy jest skracany. Powstające FADH_2 w peroksysomach jest utleniane bez udziału łańcucha oddechowego, lecz z udziałem tlenu cząsteczkowego, a powstający niebezpieczny nadtlenek wodoru (H_2O_2) jest rozkładany przez katalazę do H_2O i O_2 . W procesie oksydacji kwasów w peroksysomach nie jest wytwarzane ATP. Po połączeniu w peroksysomach z karnityną kwas zostaje przekazany do mitochondrium w celu dalszej β -oksydacji.

Niektóre ze średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych ulegają ω -oksydacji z udziałem cytochromu P450, $\text{NADPH} + \text{H}^+$ i tlenu (proces detoksyfikacji) w peroksysomach. Z kwasu monokarboksylowego powstają kwasy dikarboksylowe, które mogą się łączyć z CoA-SH. Powstające acylo-CoA podlega dalszej β -oksydacji.

Genetycznie uwarunkowany brak peroksysomalnej syntazy acylo-CoA prowadzi do akumulacji długich, nasyconych kwasów tłuszczowych we krwi (np. kwas lignocerynowy o 24 atomach węgla czy kwasy o dłuższym łańcuchu np. 26C). W takiej sytuacji uszkodzone zostają osłonki mielinowe nerwów i rozwija się zespół znany pod nazwą adrenoleukodystrofii.

Bilans energetyczny

Podczas utleniania kwasów tłuszczowych powstają duże ilości ATP. Ilość uwolnionej energii zależy od długości łańcucha węglowego kwasu. Każdy cykl β -oksydacji łączy się z wytworzeniem pięciu cząsteczek ATP, a każde utlenienie octanu w cyklu Krebsa – z wytworzeniem 12 cząsteczek ATP. Na przykład z 16-węglowego kwasu palmitynowego podczas β -oksydacji otrzymuje się $7 \times 5 = 35$ cząsteczek ATP, a utlenienie octanu w cyklu Krebsa daje $8 \times 12 = 96$ cząsteczek ATP – razem powstaje więc 131 cząsteczek ATP. Ponieważ do aktywacji kwasu zostają zużyte dwie cząsteczki ATP, bilans energetyczny reakcji wynosi netto 129 cząsteczek ATP (całkowity zysk energetyczny z utlenienia kwasu stearynowego jest równy 146 cząsteczek ATP).

Glicerol uwalniany w komórkach tłuszczowych w procesie lipolizy nie jest w nich metabolizowany (komórki te nie mają kinazy glicerolowej). Dopiero przetransportowany do wątroby glicerol podlega przemianie do glicerolo-3-fosforanu (obecność kinazy glicerolowej). Glicerolo-3-fosforan może służyć do resyn-

tezy endogennych triacylogliceroli lub zostać utleniony przez dehydrogenazę glicerolo-3-fosforanową (z udziałem NAD⁺) do fosfodihydroksyacetonu – pośrednika zarówno glikolizy, jak i glukoneogenezy. Łącznie utlenienie jednej cząsteczki glicerolu dostarcza netto 22 cząsteczek ATP.

BIOSYNTeza KWASÓw TŁUSZCZOWYCH

Biosynteza endogennych kwasów tłuszczowych zachodzi w wątrobie, adipocytach, gruczole mlekowym (podczas laktacji) oraz w nerkach z wykorzystaniem acetylo-CoA, NADPH + H⁺ i ATP. Acetylo-CoA pochodzi z β-oksydacji WKT, oksydacyjnej dekarboksylacji pirogronianu lub oksydacji łańcuchów węglowodorowych niektórych aminokwasów. Natomiast źródło NADPH + H⁺ stanowi szlak pentozowy lub dekarboksylacja jabłczanu przez enzym jabłczanowy.

Powstająca w mitochondriach grupa acetylowa acetylo-CoA jest przenoszona przez tzw. mostek cytrynianowy do cytozolu. Cytrynian jest przekazywany do cytozolu tylko przy wysokim stężeniu ATP w mitochondriach i przy zahamowaniu (przez wysokie stężenie ATP) dehydrogenazy izocytrynianowej cyklu Krebsa. Spełnione są wtedy warunki nadmiaru energii z możliwością gromadzenia zapasów.

Grupa acetylowa acetylo-CoA w cytoplazmie podlega karboksylacji (przyłączeniu CO₂) z wytworzeniem malonylo-CoA. Enzym katalizujący tę reakcję – karboksylaza acetylo-CoA – odgrywa kluczową rolę w kontroli metabolizmu kwasów tłuszczowych. Adrenalina i glukagon powodują fosforylację i unieczynnianie tego enzymu (zahamowanie syntezy WKT), insulina natomiast wywołuje jego defosforylację – uczynnienie, co sprzyja syntezie WKT. Długotrwała dieta bogata w węglowodany (lub uboga w tłuszcze) indukuje ekspresję genu karboksylazy acetylo-CoA oraz syntezę WKT, a tym samym triglicerydów w adipocytach (kontrola adaptacyjna). Karboksylaza acetylo-CoA jest aktywowana allosterycznie przez cytrynian (wskaźnik obfitości składników budulcowych w organizmie). Dieta bogata w tłuszcze, a także głodzenie powodują zahamowanie ekspresji genu tego enzymu i obniżenie syntezy TG (hamujący wpływ palmitoilo-CoA).

Dalsze wydłużanie łańcucha kwasu zachodzi pod wpływem kompleksu syntazy kwasów tłuszczowych (FAS, *fatty acid synthase*), która wiąże kowalencyjnie cząsteczkę fosfopantoteiny. Syntaza FAS jest dimerem, a każdy jej monomer ma aż siedem domen o różnej aktywności enzymatycznej. Są to: białko przenoszące grupy acylowe (ACP, *acyl carrier protein*), acylotransferaza, malonylotransferaza, syntaza β-ketoacylowa, reduktaza β-ketoacylowa, dehydrataza β-hydroksyacylo-ACP, reduktaza enoilowa. Gdy łańcuch osiągnie długość 16 atomów węgla, proces syntezy zostaje zakończony. Tioesteraza palmitynianowa hydrolizuje wiązania tioestrowe z uwolnieniem endogennego kwa-

su palmitynowego i ACP. Dalsze wydłużanie łańcucha kwasu (elongacja) i desaturacja (wbudowywanie wiązań podwójnych) zachodzą w mitochondriach lub siateczce endoplazmatycznej.

Ponieważ w organizmie ludzkim desaturacja następuje tylko między 9 a 10 atomem węgla w łańcuchu, niezbędne do syntezy prostanoidów wielonienasycone kwasy tłuszczowe (kwas linolowy i arachidonowy) muszą być dostarczane z diety.

BIOSYNTeza TRIGLICERYDÓw

Synteza endogennych triglicerydów zachodzi głównie w wątrobie i tkance tłuszczowej. Polega ona na estryfikacji fosfoglicerolu przez kwasy tłuszczowe, które po zakończeniu tego procesu tracą ładunek ujemny, przechodząc w tłuszcze obojętne.

Źródłem glicerolo-3-fosforanu jest glikoliza. Wychwyt glukozy do glikolizy w adipocytach jest warunkowany insulinowrażliwością tkanki. Insulinooporność powoduje zatem niedobór glicero-3-fosforanu do syntezy TG. Natomiast do wychwytu glukozy w hepatocytach nie jest potrzebna insulina; ponadto tylko w wątrobie występuje enzym kinaza glicerolowa, który w obecności ATP syntetyzuje glicerolo-3-fosforan z glicerolu.

W pierwszych reakcjach zaktywowane kwasy tłuszczowe przenoszone są z udziałem acylotransferazy glicerolofosforanowej na glicerol i powstaje kwas fosfatydowy – ester glicerolu z dwoma grupami –OH zestryfikowanymi kwasami tłuszczowymi i jedną grupą –OH zestryfikowaną kwasem fosforowym (skrajna grupa –OH). Następnie zostaje dołączona trzecia grupa acylowa nowo powstałego triglicerydu. Jak wspomniano powyżej, TG albo stanowią substrat wysokoenergetyczny magazynowany przez tkankę tłuszczową, albo jako endogenne materiały wysokoenergetyczne wytwarzane w wątrobie są rozprowadzane za pomocą VLDL z krwią do tkanek. Patologiczna akumulacja TG i innych lipidów w tkankach do tego nieprzystosowanych (mięśniach, hepatocytach, ścianie naczyń, makrofagach) następuje przy znacznej insulinoporności, otyłości, cukrzycy i miażdżycy (tzw. lipotoksyczność).

Podczas syntezy triglicerydów zaledwie ok. 15% pierwotnej energii glukozy zostaje utracone w postaci ciepła. Pozostałe 85% jest przenoszone do zmagazynowanych triglicerydów.

Znaczenie syntezy i magazynowania tłuszczu

Wytwarzanie TG z węglowodanów ma szczególne znaczenie z dwóch powodów. Zdolność magazynowania węglowodanów w postaci glikogenu w różnych komórkach ciała jest niewielka. W wątrobie, mięśniach i wszystkich innych tkankach ciała zmagazynowane jest maksymalnie kilkaset gramów glikogenu. Stanowi to zaledwie ułamek całkowitej ilości zmagazynowanego

tłuszczu (która wynosi kilka, a częściej nawet kilkanaście kilogramów). U człowieka o prawidłowej budowie ciała prawie 150 razy więcej energii zmagazynowane jest w postaci tłuszczu niż w postaci węglowodanów. Ponadto 1 g tłuszczu zawiera prawie 2,5-krotnie więcej kalorii niż 1 g glikogenu. Duży stopień zredukowania i mała hydrofilowość czynią triglicerydy wydajnym substratem zapasowym.

METABOLIZM CIAŁ KETONOWYCH

Zagadnienia kliniczne

W stanach głodzenia organizmu, a także gdy głównym substratem używanym do wytwarzania ATP są WKT (insulinooporność, cukrzyca, skrajne błędy dietetyczne), w wyniku β -oksydacji kwasów tłuszczowych w wątrobie i oksydacyjnej dekarboksylacji pirogronianu tworzą się znaczne ilości acetylo-CoA. Gdy jednak ilość generowanego acetylo-CoA przekroczy możliwość jego wykorzystania w mitochondriach cyklu Krebsa (niedobór szczawiooctanu poprzez odpływ do glukoneogenezy), uruchomiony zostaje szlak ketogenezy z wytwarzaniem acetooctanu (który przez kontakt z tlenem atmosferycznym ulega nieenzymatycznej dekarboksylacji do acetonu) oraz β -hydroksymaślanu. Ciała ketonowe (acetoctan i β -hydroksymaślan) powstają w wątrobie zwykle w niewielkich ilościach i po przeniknięciu do krążenia są wykorzystywane metabolicznie przez mięśnie szkieletowe, serce, nerki i mózg.

Natomiast w głodówce i w cukrzycy (lub przy znacznego stopnia insulinooporności) następuje nasilenie ketogenezy, a ilość wytworzonych ciał ketonowych przewyższa możliwość ich wykorzystania na obwodzie.

Ciała ketonowe mogą być transportowane z krwią (ketonemia, powód rzadko już spotykanej kwasicy metabolicznej) i częściowo spożytkowane przez inne tkanki, a także wydalone z moczem z jonami sodowymi (ketonuria) lub z powietrzem oddechowym (po spontanicznej dekarboksylacji do acetonu).

Aceton, który powstaje podczas ketozy, jest substancją lotną, uwalniającą się w niewielkich ilościach wraz z powietrzem wydychanym z płuc. Powoduje on powstawanie oddechu o charakterystycznym zapachu, który często był jednym z kryteriów diagnostycznych ketozy w stanach śpiączkowych.

Przy bardzo powolnej zamianie diety węglowodanowej na dietę opierającą się prawie wyłącznie na tłuszczu organizm może się przystosować do zużywania znacznie większych ilości kwasu acetoctowego niż zwykle. Nie dochodzi wtedy do znaczącej ketonemii czy ketonurii. Sytuacja taka dotyczy np. Eskimosów, którym zdarza się odżywiać wyłącznie tłuszczem. Nie powoduje to jednak u nich ani ketonemii, ani – tym bardziej – kwasicy metabolicznej. Niewątpliwie istnieje także kilka czynników, dotąd jeszcze dobrze niepoznanych, które obniżają stężenie metabolizowanego kwasu acetoctowe-

go w komórce. Po kilku tygodniach nawet komórki mózgu, w normalnych warunkach czerpiące energię jedynie z glukozy, mogą uzyskiwać 50–75% energii z ciał ketonowych, wytwarzanych po przestawieniu metabolizmu na WKT.

KONTROLA ENERGII UZYSKIWANEJ Z TRIGLICERYDÓW

Przy prawidłowym składzie diety w pierwszej kolejności jako źródło energii są zużywane węglowodany. Dzieje się tak z kilku powodów. Po pierwsze, tłuszcz zmagazynowany w tkance tłuszczowej występuje w dwóch postaciach: w postaci triglicerydów lub niewielkich ilości wolnych kwasów tłuszczowych we krwi w kompleksach z albuminą. Obie postaci pozostają w ciągłej równowadze. Wzrost ilości glicerolo-3-fosforanu (przy diecie wysokowęglowodanowej) nasila wychwyty wolnych kwasów tłuszczowych do adipocytów, w których po acetylacji są one przekształcane w TG. Zatem glicerolo-3-fosforan stanowi ważny produkt metabolizmu glukozy, a jego dostępność w dużych ilościach automatycznie hamuje wykorzystanie kwasów tłuszczowych jako źródła energii. Po drugie, gdy węglowodany dostępne są w nadmiarze, synteza WKT zachodzi szybciej niż ich rozkład. Efekt ten jest częściowo spowodowany istnieniem dużych ilości acetylo-CoA i cytrynianu, powstałych z węglowodanów, oraz niskim stężeniem WKT w tkance tłuszczowej. W taki właśnie sposób tworzą się warunki sprzyjające do przekształcania acetylo-CoA w kwasy tłuszczowe.

W rzeczywistości cały nakład węglowodanów, który nie zostanie zużyty jako źródło energii ani zmagazynowany w postaci glikogenu, jest przekształcany w TG, a następnie magazynowany w tkance tłuszczowej. Efekt „oszczędzania tłuszczu” przez węglowodany jest hamowany przez ograniczenie ich dostarczania z dietą (głodzenie) lub zwiększenie zapotrzebowania na nie (wysiłek fizyczny).

Hormonalna regulacja wykorzystania tłuszczu

W wykorzystaniu TG tkanki tłuszczowej znaczącą rolę odgrywają hormony tarczycy, aminy katecholowe i przebywanie w chłodnym otoczeniu (regulacja termogenezy). Gwałtowne nasilenie tego procesu obserwuje się także podczas wzmożonego wysiłku fizycznego. Adrenalina i noradrenalina aktywują lipazę hormonozależną (HSL), która w dużych ilościach występuje w adipocytach. Lipaza ta sprzyja szybkiemu rozkładowi triglicerydów oraz mobilizacji kwasów tłuszczowych. Zdarza się, że podczas wysiłku fizycznego stężenie WKT we krwi wzrasta nawet ośmiokrotnie. Pociąga to za sobą zwiększone ich zużycie przez mięśnie. W reakcjach stresowych przedni płat przysadki uwalnia kortykotropinę, co mobilizuje korę nadnercza do wydzielenia dodatkowych ilości glikokortykoidów. Zarówno kortykotropi-

na, jak i glikokortykoidy aktywują HSL oraz powodują uwalnianie znacznych ilości WKT i glicerolu z tkanki tłuszczowej (tzw. efekt ketogeny). Podobne działanie wywiera hormon wzrostu (GH, *growth hormone*), który także uaktywnia lipazę, choć działa znacznie słabiej niż kortykotropina i glikokortykoidy.

OTYŁOŚĆ

Zagadnienia kliniczne

Badania epidemiologiczne wskazują, że nadmierna masa ciała jest dodatnio skorelowana ze zwiększoną zapadalnością i umieralnością na choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzycę, niektóre choroby nowotworowe i choroby układu kostno-stawowego. Przyczyną tego jest to, że tkanka tłuszczowa nie jest wyłącznie rezerwuarem energetycznym, ale również bierze aktywny udział w przemianach metabolicznych organizmu przez uwalnianie WKT i adipokin.

Szczególnie niebezpieczna dla zdrowia jest otyłość brzuszna (wisceralna, androidalna, typu „jabłko”), charakteryzująca się nadmiarem tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej. Tego typu otyłość rozpoznaje się na podstawie wskaźnika WHR (waist to hip ratio), obliczanego ze stosunku obwodu talii do obwodu bioder. U kobiet otyłość brzuszną wyznacza współczynnik WHR równy lub wyższy od 0,8, a u mężczyzn równy lub wyższy od 0,9.

Otyłość brzuszna prowadzi do bezpośredniej penetracji WKT z krążeniem wrotnym do wątroby. Sprzyja to syntezie bogatych w triglicerydy VLDL i IDL oraz wymianie TG na estry cholesterolu HDL przez LCAT, co sprzyja szybszemu usuwaniu HDL z krążenia. Zaburzenia te tłumaczą powstawanie typowych zaburzeń lipidowych w otyłości (zwłaszcza brzusznej) – wysokiego stężenia TG, a niskiego HDL. Ponadto bogate w TG LDL, krążąc we krwi dłużej niż normalnie, podlegają różnego typu modyfikacjom, tworząc tzw. małe, gęste, aterogenne LDL typu B. Dyslipidemia prowadzi do uszkodzenia śródbłonna i do rozwoju nadciśnienia. Ponadto WKT hamują katabolizm insuliny w wątrobie, a nasilają jej uwalnianie z komórek β trzustki, przyczyniając się do powstawania hiperinsulinemii oraz hamowania ekspresji receptorów dla tego hormonu na komórkach tkanki mięśniowej i tłuszczowej. Charakterystyczny zespół objawów, polegający na występowaniu otyłości brzusznej, dyslipidemii, insulinooporności, nadciśnienia i podwyższonego stężenia cytokin/adipokin, został nazwany zespołem metabolicznym.

Opisana powyżej otyłość typu brzusznej znacznie łatwiej poddaje się jednak leczeniu odchudzającemu niż otyłość udowo-pośladkowa (gynoidalna lub typu „gruszki”).

Do określenia prawidłowej masy ciała można się posłużyć wieloma wzorami. Najprostszy z nich, tzw. wzór Brocka, przedstawia się w następujący sposób:

$$\text{należna masa ciała} = \text{wzrost (cm)} - 100$$

W celu dokładniejszego określenia należnej masy ciała można zastosować wzór Lorentza, uwzględniający wzrost i płeć:

mężczyźni:

$$\text{należna masa ciała} = H - 100 - (H - 150)/4$$

kobiety:

$$\text{należna masa ciała} = H - 100 - (H - 150)/2$$

gdzie H – wzrost (cm).

Jednak najbardziej użyteczny do oceny i klasyfikacji masy ciała wydaje się wskaźnik masy ciała BMI (*body mass index*), zwany także wskaźnikiem Queteleta. Wskaźnik ten oblicza się, dzieląc rzeczywistą masę ciała (kg) przez liczbę określającą wzrost (m) podniesioną do kwadratu:

$$\text{BMI} = \text{masa ciała (kg)/wzrost (m}^2\text{)}$$

Interpretacja wskaźnika BMI zaproponowana przez Komitet Ekspertów WHO w 1995 r. jest następująca:

BMI < 18,5	niedowaga
BMI = 18,5–24,9	masa ciała w normie
BMI = 25–29,9	nadwaga
BMI = 30–39,9	otyłość
BMI \geq 40	otyłość olbrzymia

Zagadnienia kliniczne

W etiologii nadwagi i otyłości podkreśla się wpływ czynników genetycznych, neurohormonalnych oraz środowiskowych. Poznano już bardzo rzadkie przypadki wywołanej genetycznie (mutacja genu) otyłości rodzinnej u osób z brakiem leptyny lub upośledzeniem funkcji jej receptora, z mutacją genu białka receptora melanokortyny. Głównym mechanizmem chorobotwórczym jest w takich sytuacjach upośledzenie regulacji apetytu i ilość przyjmowanego pokarmu w stosunku do zapotrzebowania. Otyłość ma jednak podłoże wielogenowe – w jej rozwoju uczestniczą białka i receptory wielu, nie do końca poznanych, współdziałających szlaków metabolicznych, które uzależnione są od ekspresji genów regulowanych nutrientami. Polimorfizm genów tych białek odpowiada za powstanie tzw. fenotypu oszczędnego, czyli organizmu łatwiej niż inne kumulującego zapasy energii. Za proces ten odpowiadają ewolucyjnie wykształcone mechanizmy nastawione na przetrwanie organizmu w warunkach niesprzyjających. Wśród wspomnianych genów, których poznane już mutacje czy polimorfizmy sprzyjają rozwojowi otyłości, należy wymienić: (1) geny hormonów i ich receptorów regulujących apetyt (takich jak leptyna, grelina, układ proopiomelanokortyny, neuropeptyd Y, receptory dopaminergiczne); (2) geny przemian substratów energetycznych (takich jak insulina, czynniki wzrostowe insulinopodobne,

hormon wzrostu, apoproteiny CII/CIII, apoproteiny E, lipazy, białka transportujące kwasy tłuszczowe, receptory adrenergiczne, hormony tarczycy); (3) geny termogenezy (białek rozprzęgających, receptorów adrenergicznych, hormonów tarczycy itp.). Istotne są również nie do końca poznane zmiany ekspresji tych genów przez czynniki transkrypcyjne (np. PPAR γ , TCF7L1), RXR/RAR, CEB/P300, TR, SREBP, HSP 70, FOXO-2), regulujące również różnicowanie adipocytów, czy czynniki regulujące angiogenezę i procesy zapalne (TNF- α , IL-6, eNOS, układ RAA, VEGF, angiopoetyny itp.).

Na opisane podłoże genetyczne powstawania otyłości nakłada się wpływ czynników środowiskowych. Zalicza się do nich nadmierne spożycie żywności wysokokalorycznej (tłuszcz, węglowodany), nieregularne spożywanie posiłków oraz siedzący tryb życia. Hiperglikemia i zmiany epigenetyczne (metylacja, acetylacja) materiału jądowego (DNA i białek histonowych) odpowiada za długo trwające zmiany ekspresji genów. Jest to tzw. zjawisko pamięci metabolicznej. Bardzo ważne są tu także czynniki emocjonalne, czynniki związane z cyklem życiowym i ciężką, starzenie się organizmu oraz czynniki społeczno-ekonomiczne.

Celem terapii pacjentów z otyłością jest zmiana nawyków żywieniowych oraz wprowadzenie regularnej aktywności fizycznej. Nie ma bowiem skutecznych i bezpiecznych leków w terapii otyłości. Dieta pacjenta z otyłością powinna być ubogoenergetyczna, ale równocześnie zróżnicowana pod względem zawartości składników odżywczych, tak aby wyeliminować ryzyko ich niedoboru. Należy podkreślić, że w celu zmniejszenia masy ciała o 1 kg/tydzień należy obniżyć podaż kalorii o 1000 kcal/dobę w stosunku do zapotrzebowania. Zapotrzebowanie energetyczne oblicza się indywidualnie, z uwzględnieniem aktywności fizycznej, wieku, płci oraz wydatku energetycznego związanego z podstawową przemianą materii.

W celu ustalenia zapotrzebowania energetycznego należy najpierw obliczyć podstawową przemianę materii (PPM):

mężczyźni:

$$\text{PPM} = 10 \times \text{masa ciała (kg)} + 6,25 \times \\ \times \text{wzrost (cm)} - 5 \times \text{wiek (lata)} + 5$$

kobiety:

$$\text{PPM} = 10 \times \text{masa ciała (kg)} + 6,25 \times \\ \times \text{wzrost (cm)} - 5 \times \text{wiek (lata)} - 161$$

Następnie oblicza się indywidualne całkowite zapotrzebowanie energetyczne, mnożąc PPM przez współczynnik aktywności fizycznej, który wynosi:

- 1,4 i 1,5 dla niewielkiej aktywności fizycznej
- 1,7 dla umiarkowanej aktywności fizycznej
- 2,0 dla dużej aktywności fizycznej

Od otrzymanego wyniku należy odjąć 1000 kcal – w ten sposób uzyska się wartość energetyczną diety pozwalającej na zmniejszenie masy ciała pacjenta o 1 kg/tydzień.

Zagadnienia kliniczne

W diecie ubogoenergetycznej (redukcyjnej), według zaleceń FAO/WHO z 2002 r., największemu ograniczeniu powinien podlegać tłuszcz (do ok. 15–30% wartości energetycznej diety). Liczba kalorii pochodzących z nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA, saturated fatty acids) nie powinna przekraczać 7% całodziennej energii. Według zaleceń ekspertów FAO/WHO wielonienasycone kwasy tłuszczowe powinny dostarczać 6–10% energii, a kwasy tłuszczowe jednonienasycone powinny być spożywane w ilości pozostającej po odjęciu od tłuszczu ogółem sumy kwasów SFA, PUFA i trans-kwasów tłuszczowych.

Najlepsze efekty w leczeniu otyłości daje połączenie diety redukcyjnej z regularną aktywnością fizyczną. Zdarza się jednak, że zmiana nawyków żywieniowych i włączenie aktywności fizycznej nie przynoszą zamierzonych rezultatów. W takiej sytuacji, o ile nie ma przeciwwskazań, można wprowadzić wspomagające leczenie farmakologiczne.

Pierwsza grupa leków to selektywne inhibitory aktywności lipazy trzustkowej, hamujące wchłanianie ok. 30% spożytego tłuszczu. Działają one miejscowo w przewodzie pokarmowym i nie wywołują działań niepożądanych ze strony układu nerwowego ani układu krążenia. Występowanie lokalnych działań niepożądanych jest przemijające, a ich nasilenie zależy od ilości spożytego tłuszczu (konieczna jest modyfikacja diety pod kątem jego zawartości – lek nie zwalnia pacjenta od obowiązku przestrzegania diety niskotłuszczowej).

Dругa grupa leków działa poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny, serotoniny i dopaminy. Powodują one poposiłkowe uczucie sytości i zwiększają wydatek energetyczny. Działania niepożądane to: zwiększona potliwość, suchość w ustach, bezsenność, wzrost ciśnienia tętniczego krwi oraz przyspieszenie akcji serca. Z ich powodu leki te nie powinny być stosowane przez osoby, u których występują tego typu objawy chorobowe.

Wprowadzona kilka lat temu na rynek grupa leków tzw. selektywne blokery receptorów kanabinoidowych (CB1) została wycofana z rynku ze względu na skutki uboczne niekorzystne dla układu krążenia.

Masa tkanki tłuszczowej może być również zredukowana przez zahamowanie adipogenezy i indukcję apoptozy komórek adipocytów. Wzrost tkanki tłuszczowej pociąga za sobą formowanie nowych adipocytów, dlatego też regulacja rozmiaru i liczby tych komórek może dostarczyć dobre narzędzia do leczenia otyłości.

FOSFOLIPIDY, SFINGOMIELINY I CHOLESTEROL

Fosfolipidy są estrami glicerolu lub sfingozyny z kwasem fosforowym i kwasami tłuszczowymi. Ich rola w ustroju jest wieloraka. Stanowią one strukturę błon komórkowych, lipoprotein, wchodzą w skład osłonki mielinowej nerwów, a także biorą udział w przekazywaniu wewnątrzkomórkowym, regulującym np. stężenie wewnątrzkomórkowych jonów Ca²⁺, które może wpły-

wać na cykl dojrzewania komórek czy ich przechodzenie w apoptozę. Podstawowymi glicerofosfolipidami występującymi w organizmie ludzkim są: surfaktant powierzchni płuc – zapobiegający zapadaniu się pęcherzyków i niedodmie, fosfatydyloinozitol – ułatwiający zakotwiczenie białek w błonie komórkowej (np. lipazy lipoproteinowej w błonie śródbłonka), kardiolipina – składnik błony mitochondrialnej, fosfatydylocholina, fosfatydyloetanoloamina i fosfatydyloseryna – występujące w mięśniu sercowym i osłonkach nerwowych oraz ich eterowe pochodne – plazmalogeny. Do plazmalogenów należy czynnik PAF.

Fosfolipidy zawierające zamiast glicerolu sfingozyne lub dihydrosfingozyne to sfingomieliny. Łączą się one wiązaniem amidowym z kwasami: palmitynowym, stearynowym, lignocerynowym i nerwonowym, tworząc ceramidy, które dają początek glikolipidom, zwanym cerebrozydami. Sfingomieliny występują głównie w osłonkach nerwów. Glikosfingolipidy złożone z ceramidu i łańcucha oligosacharydowego stanowią strukturę antygenów grupowych krwi.

Powstawanie fosfolipidów

Fosfolipidy zasadniczo są syntetyzowane we wszystkich komórkach ciała. Ponadto pewne komórki mają szczególną właściwość magazynowania ogromnych ich ilości. Najprawdopodobniej 90% wszystkich fosfolipidów powstaje w komórkach wątroby. Znaczące ich ilości są także wytwarzane za sprawą komórek nabłonka jelit, podczas wchłaniania tłuszczu. Do ich powstawania niezbędne są interakcje z cytydynodifosforanem (CDP, *cytidine diphosphate*) i z nukleotydowymi pochodnymi cukrów (np. UDP-galaktoza); zużywane są wiązania wysokoenergetyczne ATP.

Szybkość powstawania fosfolipidów zależy od czynników regulujących tempo przemian lipidów w organizmie. Gdy nasila się synteza TG w wątrobie, równoległe wzrasta synteza fosfolipidów.

CHOLESTEROL I ESTRY CHOLESTEROLU

Cholesterol jest steroidem – alkoholem, z którego powstaje w organizmie większość związków grupy steroidów: hormony steroidowe (wydzielane przez korę nadnercza, jajniki i jądra), kwasy żółciowe i witamina D. Egzogenny cholesterol w przewodzie pokarmowym wchłania się do limfy jelit razem z innymi lipidami. Tworzy estry z kwasami tłuszczowymi, dlatego ponad 70% cholesterolu w lipoproteinach osocza występuje właśnie w postaci jego estrów. Każda komórka ludzkiego organizmu (zwłaszcza komórki wątroby i komórki proliferujące) jest zdolna do syntezy 80% cholesterolu niezbędnego do pełnienia swojej funkcji (tzw. cholesterolu endogennego). Cholesterol i jego estry stanowią główny zrąb błon komórkowych. Wszystkie atomy węgla w cholesterolu pochodzą z acetylo-CoA. Źródłem

wodoru w reakcjach redukcji jest $\text{NADPH} + \text{H}^+$, a synteza zachodzi kosztem rozpadu ATP do ADP i fosforanu nieorganicznego. Synteza cholesterolu odbywa się w cytoplazmie i siateczce endoplazmatycznej. Na początkowym jej etapie z udziałem syntazy dochodzi do wytworzenia 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA). Znany jest również mitochondrialny izoenzym syntazy HMG-CoA, który jednakże bierze udział w reakcjach innego szlaku – ketogenezy. W siateczce endoplazmatycznej reduktaza HMG-CoA tworzy mawalonian, podlegający dalszym przemianom do cholesterolu. Reakcja tworzenia mawalonianu jest kluczowa w wewnątrzkomórkowej regulacji syntezy cholesterolu, gdyż rosnące stężenie (zarówno egzogenne, jak i endogenne) cholesterolu w komórce działa hamująco właśnie na aktywność reduktazy HMG-CoA, ograniczając biosyntezę cholesterolu i przeładowanie nim komórki. Natomiast spadek stężenia cholesterolu w komórkach indukuje ekspresję genu reduktazy. Fosforylacja tego enzymu (przez działanie glukagonu) również powoduje zahamowanie jego aktywności, natomiast insulina, hamując fosforylację syntazy, nasila syntezę cholesterolu. Hormony tarczycy obniżają stężenie cholesterolu. Powszechnie stosowane leki obniżające stężenie endogennego cholesterolu – statyny – działają m.in. hamując na reduktazę HMG-CoA.

Układ ten zapobiega nadmiernemu wzrostowi stężenia cholesterolu w osoczu. Dzięki temu stężenie to zwykle nie ulega wahaniom większym niż 15%, choć obserwuje się czasem znaczne różnice w indywidualnej odpowiedzi organizmu. Dieta wegetariańska obniża stężenie cholesterolu we krwi tylko o 3%, ale zapobiega dalszemu jego wzrostowi w sytuacjach patologicznych, np. przy braku prawidłowo działającej apoB₁₀₀ czy receptora dla tej apoproteiny (LDL-R).

Dieta zawierająca duże ilości nasyconych kwasów tłuszczowych podwyższa stężenie cholesterolu we krwi o ok. 15–25%. Spowodowane jest to indukującym działaniem kwasów tłuszczowych na syntezę apoprotein i VLDL, jak i zwiększeniem ilości acetylo-S-CoA, potrzebnego do wytworzenia cholesterolu w wątrobie. Z tego powodu dla obniżenia stężenia cholesterolu we krwi ważniejsze jest zachowanie diety z małą ilością nasyconych kwasów tłuszczowych niż diety o niskim poziomie cholesterolu.

Spożywanie tłuszczów zawierających duże ilości nienasyconych kwasów tłuszczowych zwykle obniża stężenie cholesterolu we krwi. Mechanizm ten nie jest jeszcze dobrze poznany; najprawdopodobniej łączy się z katalizowaniem przez te kwasy metabolitów aktywności czynników transkrypcyjnych PPAR α i PPAR γ , regulujących ekspresję genów odpowiedzialnych za biosyntezę cholesterolu. Dotychczas podstawą zaleceń dietetycznych była jedynie wiedza empiryczna.

Około 80% cholesterolu jest przekształcane do kwasów żółciowych (głównie kwasu cholowego i chenodeksycholowego). Kwas cholowy łączy się z glicyną lub tauryną, tworząc sole kwasów żółciowych, które po wydaleniu do przewodu pokarmowego formują micelle

z fosfolipidami żółci, ułatwiają trawienie i wchłanianie tłuszczu oraz są zwrotnie wchłaniane do krążenia wrotnego i wątroby lub wydalane ze stolcem.

Niewielkie ilości cholesterolu zostają wykorzystane przez nadnercza do wytworzenia hormonów kory nadnerczy, przez jajniki do wytworzenia progesteronu i estrogenu oraz przez jądra do wytworzenia testosteronu.

Duże ilości cholesterolu występują także w skórze właściwej. Wraz z innymi tłuszczami czyni on skórę wysoce odporną na wchłanianie substancji rozpuszczalnych w wodzie, a także pomaga zapobiec odparowywaniu wody z powierzchni skóry. Bez tej ochrony ilość wody odparowywanej byłaby wielokrotnie większa niż obserwowana w warunkach prawidłowych (300–400 ml).

Strukturalne funkcje fosfolipidów i cholesterolu w błonach komórkowych

Fosfolipidy i cholesterol stanowią podstawowy zrąb struktury wszelkiego rodzaju błon komórkowych, w tym błon organelli komórkowych. Dzięki nim możliwe są następujące procesy: (1) tworzenie i transport specjalnych przedziałów (*compartments*) wewnątrzkomórkowych, zwanych raftami; (2) internalizacja i ekspresja receptorów błon komórkowych (w tym np. transporterów glukozy GLUT czy receptorów LDL); (3) tworzenie się jamek (kaweoli) – miejsc nagromadzenia receptorów, ich kofaktorów i receptorów modulujących ich aktywność, np. w otoczeniu tzw. konstytutywnej syntazy tlenku azotu (cNOS) związanej z błoną komórki śródbłonka lub komórki nerwowej. W błonach komórkowych istotny jest stosunek ilości cholesterolu do ilości fosfolipidów oraz stosunek ilości nasyconych do ilości nienasyconych kwasów tłuszczowych – parametry te wpływają bowiem na właściwości fizykochemiczne, np. na przepuszczalność błon komórkowych lub ich płynność i przemieszczanie się w nich białek receptorowych, transporterowych i in. Ładunek polarny fosfolipidów przyczynia się także do redukcji napięcia wewnętrznego pomiędzy błonami komórek i otaczającymi je płynami.

9.2.8

METABOLIZM BIAŁEK

Około 3/4 wszystkich składników organicznych ciała stanowią białka. Są to białka strukturalne, katalityczne – enzymy, nukleoproteiny, białka transportujące (tlen, lipidy, kofaktory, hormony, leki itp.), barwniki (melaniny, porfiryny), przeciwciała, białka mięśniowe (powodujące skurcz mięśni, ale i pompy jonowe) i wiele innych białek pełniących specyficzne funkcje

komórkowe. Dzienny „obrot” białka w przypadku osoby o masie ciała 70 kg wynosi 400 g. Z tego 100 g ulega degradacji i musi być uzupełnione aminokwasami dostarczonymi z dietą. Zdrowa osoba wymienia codziennie ok. 2% swego białka. Miarą obrotu białek jest bilans azotowy (stosunek azotu przyswojonego z dietą do wydalonego), a podstawową „jednostką” tego obrotu – aminokwasy. Pochodzą one z przyjmowanych białek pokarmowych, z metabolizowanych białek endogennych i z endogennej biosyntezy. W przeciwieństwie do kwasów tłuszczowych i glukozy, aminokwasy nie są magazynowane w postaci zapasów tkankowych – organizm syntetyzuje je w zależności od potrzeb. Gdy komórka dysponuje nadmiarem aminokwasów, są one degradowane do acetylo-CoA, ciał ketonowych lub do metabolitów pośrednich cyklu Krebsa czy do piroglutaminu, z których może powstawać glukoza.

Rozpad białek – hydroliza wiązań peptydowych – zachodzi pod wpływem proteaz (peptydaz), uwalniających aminokwasy z łańcucha polipeptydowego.

AMINOKWASY WE KRWI

Stężenie wszystkich aminokwasów we krwi waha się w granicach 35–65 mg/dl. Stanowi to średnio ok. 2 mg/dl dla każdego z 20 aminokwasów. Zdarza się jednak, że pewne aminokwasy występują w znacznie większych ilościach. W związku z tym, że są one stosunkowo mocnymi kwasami, obecne są we krwi głównie w postaci zjonizowanej. Stężenie poszczególnych aminokwasów we krwi w dużej mierze zależy od rodzaju spożywanych białek, ale w niektórych przypadkach jest regulowane ich selektywną syntezą w różnych komórkach organizmu.

Produkty trawienia białek egzogennych, wchłaniane w przewodzie pokarmowym, to prawie w całości wolne aminokwasy. Ponieważ trawienie białek zwykle zajmuje 2, a nawet 3 godz. od spożycia posiłku, pozwala to na stopniowe wchłanianie aminokwasów, tak że bezpośrednio po posiłku ich stężenie we krwi wzrasta nieznacznie. Po wchłonięciu z jelit do krążenia wrotnego aminokwasy są szybko wychwytywane (w ciągu 5–10 min) głównie przez wątrobę. Z tego powodu prawie nigdy nie dochodzi do dużej akumulacji aminokwasów we krwi i płynach komórkowych. Szybkość przekształcania aminokwasów jest tak duża, że nawet kilka gramów białka może zostać przetransportowane w formie aminokwasów w bardzo krótkim czasie między tkankami organizmu.

Aktywny transport aminokwasów do komórki

Cząsteczki aminokwasów są zbyt duże, aby mogły w prosty sposób przenikać przez pory w błonach komórkowych. Z tego powodu aminokwasy przedostają się przez błony komórkowe tylko z udziałem systemów

transportu, specyficznych dla różnych klas aminokwasów. Defekty wchłaniania aminokwasów prowadzą do zwiększenia ich stężeń w moczu (aminoacidurie). Dlatego zaburzenie systemu transportu specyficznego dla aminokwasów zasadowych wywołuje kamicę nerkową, spowodowaną akumulacją kryształów cystyny (dimer cysteiny). W nerkach istnieje specjalny mechanizm odpowiadający za reabsorpcję aminokwasów z ultrafiltratu kłębuszkowego w nabłonku kanalików proksymalnych nefronów. Istnieje przy tym (podobnie jak dla glukozy) tzw. próg nerkowy. Oznacza to, że po przekroczeniu pewnego stężenia (progu) we krwi i po filtracji do pramoczu pewna część aminokwasów może zostać wydalona z ustroju z moczem (nasilony katabolizm białek z ujemnym bilansem azotowym).

Prawie natychmiast po wejściu aminokwasów do komórek stają się one substratami dla nowo syntezowanych białek komórkowych. W związku z aktywną syntezą białek ilość wolnych aminokwasów w komórkach zwykle jest niewielka, a zatem nie są one zazwyczaj magazynowane.

Z wyjątkiem np. białek występujących w chromosomach, białek zrębu tkanki (m.in. kolagenu) czy białek kurczliwych mięśni, białka endogenne (wyznakowane ubikwityną) są ponownie rozkładane przez proteazy lizosomów do aminokwasów. Tak powstałe aminokwasy mogą być następnie transportowane z komórek do krwi i zostają zużyte przez inne komórki do resyntezy innych białek. Wątroba, a w mniejszym stopniu także nerki i błona śluzowa jelit, są narządami o największym nasileniu przemian białek.

Gdy stężenie aminokwasów we krwi spada, następuje ich natychmiastowy transport z komórek w celu uzupełnienia braków w osoczu. Hormon wzrostu, insulina i androgeny nasilają biosyntezę białek tkankowych, podczas gdy glikokortykoidy, mobilizując procesy proteolityczne tkanek tkanki mięśniowej, czy hormony tarczycy, nasilając metabolizm białek, zwiększają stężenie aminokwasów w osoczu.

Aminokwasy służące do syntezy białek komórkowych są uzyskiwane z osocza, do którego zostały uwolnione w wyniku degradacji protein innych komórek ciała, zwłaszcza komórek wątroby. Dlatego też komórki nowotworowe, które są szczególnie „zachłannymi” użytkownikami aminokwasów, zmniejszają pulę aminokwasów dostępnych dla innych komórek ciała (stanowi to jeden z mechanizmów wyniszczenia nowotworowego organizmu).

Funkcja białek osocza

Rola białek osocza jest wielokierunkowa. Poniżej wymieniono tylko niektóre z ważniejszych ich zadań.

Główne białka obecne w osoczu to albuminy, globuliny i fibrynogen. Podstawową funkcją albumin jest regulacja ciśnienia osmotycznego (onkotycznego) płynów ustrojowych; służą one też jako nośniki wielu substancji chemicznych, leków itd. Globuliny pełnią głównie funkcję enzymów, odpowiadają także za na-

turalną i nabytą odporność organizmu (przeciwciała, białka ostrej fazy). W mniejszym stopniu stanowią natomiast specyficzne białka transportowe (np. apoproteiny). Fibrynogen i czynniki krzepnięcia są istotne dla krzepnięcia krwi, cytokiny i czynniki wzrostu to białka remodelingu tkanek.

Synteza białek osocza krwi

Albuminy, fibrynogen, jak również 50–80% globulin powstają głównie w wątrobie. Niespecyficznym sygnałem indukującym syntezę białek w tym narządzie jest obniżenie się stężenia albumin. Natomiast większość globulin (głównie gamma-globuliny, stanowiące przeciwciała, czyli białka odpornościowe) jest wytwarzana prawie całkowicie przez plazmocyty.

Ilość białek osocza wytwarzanych przez wątrobę może znacznie wzrosnąć, nawet do 30 g/dobę. Szybka utrata białek osocza powodują także różne czynniki chorobowe. Poważne oparzenia, zajmujące znaczną część ciała, mogą powodować utratę nawet kilku litrów osocza (z zawartymi w nim białkami) w ciągu doby. Szybkie wytwarzanie białek osocza w takiej sytuacji warunkuje powrót do zdrowia. Osoby z poważnymi chorobami nerek mogą tracić z moczem nawet do 20 g białka na dobę. Wtedy niespecyficzna biosynteza białek w wątrobie nasila się, a oprócz albumin wytwarzane są w nadmiarze np. apoproteiny, co skutkuje m.in. hiperlipidemią VLDL.

Zagadnienia kliniczne

Marskość wątroby (zamiana funkcjonalnego zrębu narządu na tkankę włóknistą) prowadzi m.in. do znaczącego zmniejszenia biosyntezy białek wytwarzanych przez ten narząd, a zatem i do obniżenia ciśnienia onkotycznego, obrzęków, wyniszczenia (nowotworowego, głodowego), skazy krwotocznej (spadku stężenia czynników krzepnięcia we krwi).

Ponadto poszczególne białka osocza mogą zostać wchłonięte w całości przez makrofagi tkankowe za sprawą procesu pinocytozy. Są one w tych komórkach rozkładane do aminokwasów i transportowane ponownie do poszczególnych organów w celu uzupełniania braków. W taki właśnie sposób białka osocza stanowią dostępne źródło (zapas) aminokwasów, wykorzystywane w celu zaspokajania potrzeb komórek.

Pomimo głodu lub wyniszczających chorób, stosunek ilości białek komórkowych i białek osocza krwi utrzymuje się na względnie stałym poziomie, wynoszącym ok. 30:1.

Ze względu na odwracalną równowagę między białkami osocza i pozostałymi białkami ciała jedną z najbardziej efektywnych terapii w przypadku poważnych niedoborów tego składnika jest dożylna transfuzja białek osocza krwi. W ciągu kilku dni, a nawet godzin, aminokwasy z dostarczonych białek docierają do tych miejsc ciała, w których są najbardziej potrzebne.

Obligatoryjny rozkład białek

Nawet podczas stosowania diety niskobiałkowej pewne ilości białek ciała są rozkładane do aminokwasów, a następnie podlegają dezaminacji i utlenieniu. Mowa tu o 20–30 g białka na dobę (tzw. obligatoryjna utrata białka). W związku z tym, aby nie doszło do utraty białek ciała, minimalna ich dzienna podaż powinna wynosić 20–30 g. Zwykle zaleca się zwiększenie tej ilości do 60, a nawet 75 g, w zależności od stanu katabolizmu danego organizmu.

Poza ok. 30 g białka obligatoryjnie rozkładanego w ciągu każdego dnia, organizm czerpie energię głównie z węglowodanów i tłuszczów. Jednak po kilku tygodniach głodu, gdy ilości zmagazynowanych węglowodanów i tłuszczów wyczerpują się, energia wytwarzana jest głównie w wyniku dezaminacji i utleniania aminokwasów. Od tego momentu szybki rozkład białek (nawet do 125 g/dobę) powoduje stopniowe pogarszanie się funkcji komórkowych.

AMINOKWASY EGZO- I ENDOGENNE

Dziesięć aminokwasów normalnie występujących w białkach ciała ludzkiego może być syntetyzowanych w komórkach ciała (głównie wątroby i mięśni). Są to tzw. aminokwasy endogenne: glicyna, alanina, seryna, cysteina, kwas asparaginowy, kwas glutaminowy, asparagina, glutamina, tyrozyna, prolina. Pozostałe dziesięć nie jest syntetyzowanych albo synteza ich nie wystarcza do zaspokojenia potrzeb organizmu. Są to tzw. aminokwasy egzogenne: treonina, lizyna, metionina, arginina, walina, leucyna, izoleucyna, fenyloalanina, tryptofan, histydyna. W okresie wzrostu organizmu podaż argininy wymaga dodatkowej suplementacji dietetycznej.

Synteza aminokwasów endogennych zależy głównie od powstawania właściwych α -ketokwasów przez przyłączenie grupy aminowej w miejsce grupy ketonowej w procesie transaminacji. Na przykład pirogronian, który powstaje w dużych ilościach podczas glikolitycznego rozkładu glukozy, to α -ketokwas będący prekursorem aminokwasu – alaniny, szczawiooctan – asparaginianu, a α -ketoglutaran – glutaminianu. Glutamina występuje w dużych ilościach w tkankach ciała, a jedną z podstawowych jej funkcji jest magazynowanie grup aminowych. Niektóre aminokwasy stanowią produkty przemian innych aminokwasów. Glutamina i asparagina tworzą się w wyniku amidacji kwasu glutaminowego i kwasu asparaginowego, glicyna jest produktem przemiany seryny, a cysteina powstaje z seryny przez przyłączenie atomu siarki z homocysteiny.

Transaminacja jest procesem odwracalnym, inicjowanym przez aminotransferazy (transaminazy) – m.in. aminotransferazę alaninową, asparaginową i glutaminianową. W przekazywaniu grupy $-\text{NH}_2$ uczestniczy fosforan pirydoksalu (witamina B₆). Bez tej witaminy aminokwasy są syntetyzowane bardzo nieefektyw-

nie, a powstawanie białek nie może przebiegać prawidłowo.

WYKORZYSTANIE BIAŁEK JAKO ŹRÓDŁA ENERGII

Komórki to miejsce stałej resyntezy białek. Dodatkowe ilości aminokwasów w płynach komórkowych są rozkładane, zużywane jako źródło energii lub magazynowane w postaci tłuszczu albo – wtórnie – glikogenu. Degradacja ta zachodzi prawie w całości w wątrobie. Rozpoczyna się także transaminacją, a polega na odbieraniu grup aminowych z różnych aminokwasów i przekazywaniu ich do α -ketoglutaranu i szczawiooctanu, z wytworzeniem glutaminianu (kwasu glutaminowego) i asparaginianu. Kwas glutaminowy jako jedyny α -aminokwas ulega deaminacji oksydacyjnej. Proces ten polega na odłączeniu grupy aminowej i utlenieniu węgla α - do grupy ketonowej z wytworzeniem α -ketoglutaranu i amoniaku. Glutaminian łatwo uwalnia amoniak, który razem z grupą aminową asparaginianu zostaje włączony do cyklu mocznikowego. Tu amoniak łączy się z CO₂ z wytworzeniem mocznika (głównego produktu przemian azotu białkowego u człowieka), który jest wydalany z moczem.

Reakcja oksydacyjnej deaminacji glutaminianu zachodzi w macierzy mitochondrialnej z udziałem dehydrogenazy glutaminianowej współdziałającej z NAD⁺ i NADP⁺. Inhibitorami tej reakcji są GTP i ATP oraz NADH, natomiast aktywatorami GDP i ADP. W wyniku deaminacji aminokwasów powstają więc ketokwasy, które jako metabolity pośrednie cyklu kwasu cytrynowego są utleniane w celu uzyskania energii.

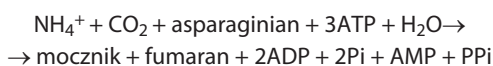
Ogólnie ilość ATP powstająca w wyniku utleniania 1 g białka jest nieco mniejsza niż wytworzona podczas oksydacji 1 g glukozy.

WYTWARZANIE MOCZNIKA W WĄTROBIE. CYKL MOCZNIKOWY – DETOKSYKACJA AMONIAKU

Amoniak, powstający głównie w procesie deaminacji, jest substancją toksyczną. Wychwytyjąc protony, przechodzi w jon amonowy (NH₄⁺) i powoduje alkalizację tkanek. Przy akumulacji amoniaku dochodzi do redukcyjnej aminacji α -ketoglutaranu przez odwrócenie reakcji katalizowanej przez dehydrogenazę glutaminianową. Następuje zużycie α -ketoglutaranu, związanie amoniaku i powstanie glutaminianu. Niedobór α -ketoglutaranu spowalnia cykl kwasów trikarboksylowych, a także obniża stężenie innych jego intermediatów – bursztynianu, jabłczanu, fumaranu i – w następstwie tego – szczawiooctanu. Nie dochodzi do wiązania reszt acetylo-CoA. Zmniejsza się więc dostarczanie energii pochodzącej z utleniania acetylo-CoA.

U ludzi amoniak metabolizowany jest w wątrobie w tzw. cyklu mocznikowym (inaczej: cykl ornitynowy lub mały cykl Krebsa-Henseleita).

W mitochondriach hepatocytu dochodzi wtedy do połączenia cząsteczki amoniaku z dwutlenkiem węgla i przejściowo utworzenia karbamoilofosforanu. Syntetaza karbamoilofosforanu, która katalizuje tę kluczową reakcję zużywającą dwie cząsteczki ATP, wymaga obecności N-acetyloglutaminianu (dodatni efektor allosteryczny), którego stężenie jest z kolei regulowane dostępnością aminokwasów. W kolejnych reakcjach cyklu mocznikowego jest tworzona L-cytrulina, zużywany asparaginian (donor drugiej grupy NH_3) i trzecia cząsteczka ATP, uwalniany jest fumaran (metabolit łączący cykl mocznikowy z cyklem Krebsa) i L-arginina, będąca substratem dla arginazy, w wyniku działania której w końcu powstaje mocznik. Inna nazwa tego cyklu reakcji pochodzi od L-ornityny – drugiego produktu rozszczepienia argininy, będącego jednocześnie substratem do syntezy cytruliny. Sumarycznie reakcję cyklu mocznikowego można przedstawić w następujący sposób:



W przypadku poważnych chorób wątroby (defekt któregoś z enzymów cyklu mocznikowego) amoniak kumuluje się we krwi (*hiperamonemia*). Jest to zjawisko szczególnie toksyczne dla mózgu i prowadzi do wystąpienia tzw. śpiączki wątrobowej.

Mięśnie, które (oprócz diety) stanowią główne źródło aminokwasów, nie mogą przekształcać grup aminowych w mocznik (ze względu na brak enzymów cyklu ornitynowego). Grupy aminowe aminokwasów utlenianych w mięśniach są przenoszone na pirogronian, wytwarzany w procesie glikolizy. Powstaje w ten sposób alanina, transportowana z krwią do wątroby. Tam w wyniku transaminacji grupy aminowe są przekazywane na szczawiooctan lub α -ketoglutaran. Wytwarzany asparaginian lub glutaminian przekazują grupy aminowe do cyklu mocznikowego i włączają się do procesu glukoneogenezy. Zsyntezowana glukoza przekazywana jest mięśniom, w których ulega glikolizie do pirogronianu. Pirogronian wiąże grupy aminowe aminokwasów, przechodząc znów w alaninę. Ten cykl metaboliczny nosi nazwę cyklu alaninowego.

Metabolizm szkieletów węglowych aminokwasów

Poszczególne szkielety węglowodorowe zdezaminowanych aminokwasów są wykorzystywane przez komórki, głównie wątroby, do glukoneogenezy i syntezy glikogenu (tzw. aminokwasy glukogenne), inne nasilają ketogenezę (aminokwasy ketogenne), jeszcze inne biorą udział w obu tych procesach. Szkielet aminokwasów glukogennych (np. alanina, seryna, cysteina, asparagina, glutamina, prolina, histydyna, arginina), przekształcany w szczawiooctan, zostaje włączony do glu-

koneogenezy. Szkielety węglowodorowe aminokwasów ketogennych (leucyna, lizyna) przechodzą w acetooc-tan, który podlega redukcji do β -hydroksymaślanu lub dekarboksylacji do acetonu. Szkielety aminokwasów glukoketogennych (fenyloalanina, tyrozyna, treonina, tryptofan, izoleucyna) rozpadają się na dwa fragmenty, zużywane w glukoneogenezie i w ketogenezie. Na przykład zdezaminowana alanina tworzy pirogronian, który może być przekształcony zarówno w glukozę, jak i w glikogen. Ewentualnie może on być także przekształcony w acetylo-CoA, który następnie podlega polimeryzacji do kwasów tłuszczowych. Zdarza się, że dwie cząsteczki acetylo-CoA zostają skondensowane do kwasu acetoocetowego – jednego z ciał ketonowych. Z dwudziestu zdezaminowanych aminokwasów osiemnaście ma strukturę pozwalającą na przekształcenie w glukozę, dziewiętnaście z nich może być także przekształcone w kwasy tłuszczowe.

Końcowym miejscem degradacji szkieletów węglowodorowych aminokwasów jest cykl kwasów trikarboksylowych.

HORMONALNA REGULACJA METABOLIZMU BIAŁEK

Insulina jest silnym aktywatorem syntezy białek (działanie anaboliczne). Całkowity brak insuliny przyczynia się do redukcji syntezy białek, ubytku nietłuszczowej masy ciała, wyniszczenia. Podobnie jak hormon wzrostu (GH), insulina powoduje przyspieszenie transkrypcji i translacji DNA i RNA podczas syntezy białek. Nasila również transport aminokwasów przez błony komórkowe. Insulina zwiększa także dostępność glukozy w komórkach, a co za tym idzie, zmniejsza zapotrzebowanie na aminokwasy. Testosteron – męski hormon płciowy – powoduje wzrost ilości i akumulację białka, w szczególności mięśni szkieletowych (wzrost o 30–50%). Mechanizm ten nie jest dobrze poznany, ale różni się on zasadniczo od procesu wywołanego przez hormon wzrostu. Hormon wzrostu powoduje przyrost liczby komórek, podczas gdy testosteron przyczynia się do powiększania ich wielkości i to przez okres zaledwie kilku miesięcy. Estrogeny – żeńskie hormony płciowe – także wywołują odkładanie białek, ale ma to względnie niewielkie znaczenie.

Glikokortykoidy, wydzielane przez korę nadnercza, nasilają natomiast katabolizm białek w większości tkanek, zwiększając stężenie aminokwasów w osoczu. Pod ich wpływem wzrasta także ilość białek syntetyzowanych w wątrobie, a w konsekwencji ilość białek osocza.

Tyroksyna przyczynia się do zwiększenia metabolizmu wszystkich komórek, pośrednio wpływając także na metabolizm białek. Przy niedostatecznej podaży węglowodanów i tłuszczów tyroksyna nasila degradację białek w celu uzyskania energii.

9.3

TEMPO METABOLIZMU

Tempo metabolizmu wyraża się jako szybkość uwalniania ciepła podczas reakcji chemicznych. Ciepło to końcowy produkt prawie wszystkich reakcji zachodzących w organizmie ludzkim, w wyniku których uzyskuje się energię.

Należy podkreślić, że energia uzyskiwana z pokarmu nie jest w całości przekazywana do ATP. Duża jej część zostaje uwolniona w postaci ciepła (termogeneza). Podczas formowania ATP średnio 35% energii z żywności przekształca się w ciepło. Na późniejszych etapach także więcej energii jest przekształcane w ciepło niż przekazywane z ATP do systemów funkcjonalnych komórki. Z tego powodu nawet w optymalnych warunkach systemy funkcjonalne organizmu wykorzystują nie więcej niż 27% całkowitej ilości energii uzyskanej z pokarmu, a nawet z tej ilości większość ostatecznie przekształca się w ciepło. Na przykład podczas syntezy białka ogromne ilości ATP zużywane są do wytworzenia wiązań peptydowych i zmagazynowania w nich energii. Energia zmagazynowana w wiązaniach peptydowych jest też uwalniana do organizmu w postaci ciepła. W przypadku energii wydatkowanej przez pracujący mięsień szkieletowy, oprócz ciepła generowanego podczas podstawowych przemian metabolicznych mięśnia w spoczynku, generowane jest ciepło wynikające z wysiłku fizycznego. Serce też podczas pompowania krwi cały czas zużytkowuje ATP i wytwarza ciepło. Krew przyczynia się do rozszerzenia naczyń krwionośnych, które stanowią rezerwuuar energii potencjalnej. W momencie bowiem, w którym krew przepływa przez naczynia obwodowe, tarcie warstw krwi i tarcie o ściany naczyń powodują zamianę energii w ciepło.

Do opisu tempa metabolizmu konieczne jest ustalenie jednostki odnoszącej się do ilości energii uzyskiwanej z różnych substratów lub wydatkowanej podczas procesów zachodzących w komórce. W tym celu zostało wprowadzone pojęcie kilokalorii (kcal), które określa ilość ciepła potrzebnego do ogrzania 1 kg chemicznie czystej wody o 1°C przy ciśnieniu 1 atm.

9.3.1

POMIAR CAŁKOWITEJ ENERGII ORGANIZMU CZŁOWIEKA

Kalorymetria bezpośrednia mierzy rzeczywistą ilość ciepła uwolnionego przez organizm. Podstawą tej metody jest założenie, że cała energia wykorzystywana przez

organizm zarówno do podtrzymania podstawowych funkcji życiowych, jak i do wykonywania pracy mięśni, jest ostatecznie zamieniana w ciepło. Oznaczenia tej ilości ciepła dokonuje się w specjalnych komorach kalorymetrycznych (urządzonych zwykle jako małe pokoje mieszkalne, w których pacjent może przebywać nawet kilka dni), dobrze izolowanych od otoczenia. Ciepło uwalniane przez ciało ludzkie ogrzewa powietrze w komorze. Temperatura powietrza w komorze jest utrzymywana na stałym poziomie poprzez włączanie powietrza przez rurki do chłodnej łaźni wodnej otaczającej komorę. Ilość ciepła odbieranego przez łaźnię wodną monitoruje się za pomocą czujnika termicznego. Można ją przeliczyć (znając objętość wody w płaszczu wodnym) na ilość ciepła uwalnianego przez organizm człowieka w jednostce czasu w warunkach podstawowych (spoczynek), jak i pod wpływem różnych protokołów doświadczalnych (dieta, wysiłek fizyczny, leki itd.).

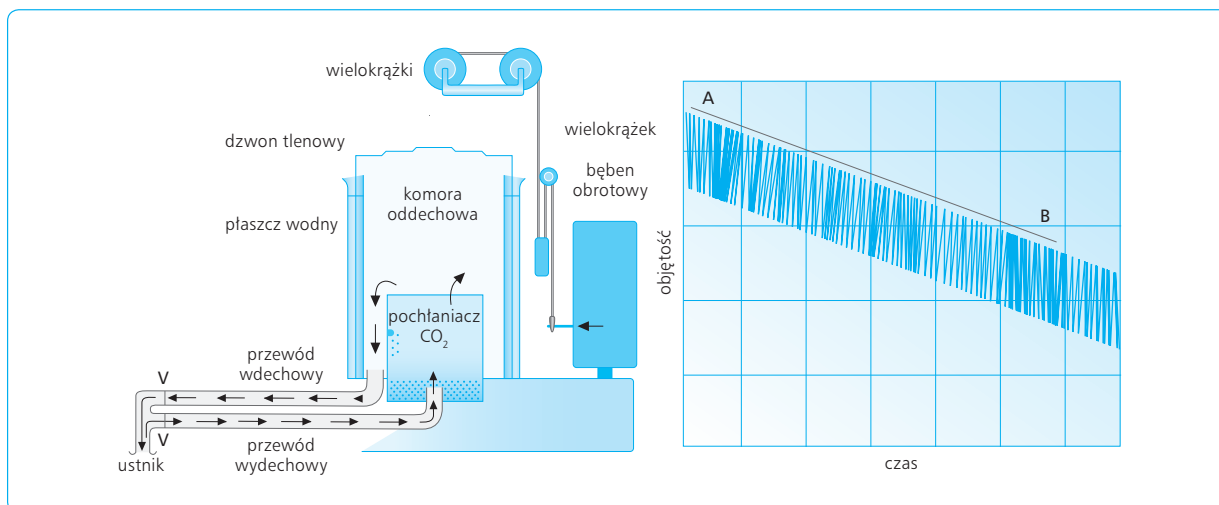
Kalorymetria bezpośrednia jest jednak skomplikowana technicznie (wymaga zastosowania komory, stałego nadzoru personelu, odizolowania pacjenta) i stosuje się ją tylko do celów naukowych.

KALORYMETRIA POŚREDNIA. ENERGETYCZNY EKWIWALENT TLENU

Ponieważ ponad 95% energii wydatkowanej przez organizm ludzki powstaje w wyniku reakcji tlenowych i spalania substratów pochodzących z diety, poziom całkowitej przemiany energetycznej organizmu można w dużym przybliżeniu określić na podstawie ilości zużytego przez ten organizm tlenu. Wiadomo, że 1 l tlenu metabolizowany z glukozą uwalnia 5,1 kcal energii. Metabolizowanie tlenu ze skrobią daje 5,06 kcal, z tłuszczem 4,70 kcal, z białkami natomiast 4,60 kcal.

Należy zwrócić uwagę na zbliżoną ilość energii uzyskiwanej z 1 l tlenu, niezależnie od rodzaju metabolizowanego składnika pokarmowego. W przypadku mieszanej diety ilość energii uwalnianej na 1 l tlenu wykorzystanego przez organizm ludzki wynosi więc ok. 4,825 kcal.

Wartość ta stanowi tzw. energetyczny ekwiwalent tlenowy. Za jego pomocą można na podstawie ilości tlenu (pomiar ubytku tlenu w powietrzu wydychanym) zużytego w jednostce czasu z dość dużą dokładnością obliczyć ilość ciepła uwolnionego przez organizm. Do spirometrycznego pomiaru zużywanego tlenu stosuje się aparat Benedicta (ryc. 9.14).



Ryc. 9.14 Schemat aparatu do spirometrycznego pomiaru zużywalności tlenu (aparat Benedicta). Falisty zapis na wykresie odzwierciedla pojedyncze wdechy i wydechy pacjenta.

9.3.2

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA WYTWARZANIE ENERGII

U zdrowych dorosłych ludzi energia pobrana jest równoważna energii wydatkowanej. Zapewnia to utrzymanie stałej masy ciała z odpowiednią proporcją masy mięśniowej do masy tłuszczowej. Energia wytwarzana może zostać zużyta na: (1) wykonywanie koniecznych funkcji metabolicznych organizmu (podstawowa przemiana materii); (2) utrzymanie podstawowych funkcji: trawienie, wchłanianie i przekształcanie składników pokarmowych, praca serca; (3) utrzymanie stałej temperatury ciała; (4) wykonywanie różnego typu wysiłku fizycznego.

Zachowanie równowagi między ilością energii przyjmowanej z pożywieniem i wykorzystywanej przez organizm jest podstawą prawidłowego rozwoju organizmu ludzkiego. Zrównoważony bilans energetyczny można w uproszczeniu przedstawić w następujący sposób:

$$E_p = E_s + E_w$$

gdzie E_p – energia dostarczona z pożywieniem, E_s – straty energii, E_w – energia wydatkowana przez organizm.

Gdy obie strony równania są równe, mówi się o bilansie zrównoważonym. Przy jego zachowaniu masa ciała nie zmienia się, a intensywność procesów katabolicznych odpowiada intensywności procesów anabolicznych. Bilans dodatni charakteryzuje się przewagą procesów anabolicznych, która może prowadzić do

wzrostu masy ciała (nadwaga, otyłość). Natomiast o ujemnym bilansie energetycznym mówi się, gdy procesy kataboliczne przeważają nad anabolicznymi. Sytuacja taka prowadzi do spadku masy ciała (niedowaga, kacheksja).

Należy pamiętać, że intensywność metabolizmu jest czynnikiem zmiennym. U dojrzałego, zdrowego człowieka istnieje równowaga procesów katabolicznych i anabolicznych. Dla okresu wzrostu i rozwoju charakterystyczna jest przewaga procesów syntezy (anabolizmu). W wieku starczym dochodzi do przewagi procesów rozkładu (katabolizmu). Nasilenie procesów katabolicznych występuje w różnego typu stanach chorobowych. Sama gorączka przyspiesza termogenezę wskutek nasilenia procesów katabolicznych.

RÓWNOWAŻNIKI ENERGETYCZNE

Aby określić wartość energetyczną poszczególnych składników odżywczych, należy za pomocą tzw. bomby kalorymetrycznej wyznaczyć ciepło ich spalania (ilość ciepła wytwarzaną szybko przy całkowitym spalaniu). Takie doświadczenie przeprowadzili Rubner i Atwater, wprowadzając pojęcie równoważników energetycznych. Równoważnik energetyczny to ilość energii powstającej w wyniku katabolizmu 1 g danej substancji. Równoważniki te wynoszą:

- dla białka: 5,3 kcal/g, tj. 22 kJ/g
- dla węglowodanów: 4,1 kcal/g, tj. 17 kJ/g
- dla tłuszczu: 9,3 kcal/g, tj. 38 kJ/g
- dla etanolu: 7,0 kcal/g, tj. 29 kJ/g

Należy pamiętać również o tym, że poszczególne składniki odżywcze mają różne właściwości, a mianowicie: gęstość energetyczną, efekt energetyczny, wywołanie uczucia sytości, indywidualną podatność na magazynowanie w ustroju.

Najwyższą kalorycznością (a co za tym idzie, gęstością energetyczną) charakteryzują się tłuszcze i etanol (ponadto o wiele później niż węglowodany wywołują one uczucie sytości). Węglowodany i białka mają prawie o połowę mniejszą wartość energetyczną i niską gęstość energetyczną. Zdolność magazynowania jest bardzo wysoka w przypadku tłuszczu, ale, jak wspomniano, nie daje on uczucia sytości podczas spożywania posiłku tak szybko, jak węglowodany i białka. Jako wyjątek traktuje się tu etanol, który wręcz stymuluje apetyt. Dlatego dieta wysokotłuszczowa z równoczesnym piciem alkoholu prowadzi do nadwagi.

PODSTAWOWA PRZEMIANA MATERII (PPM)

Pojęcie to, inaczej metabolizm podstawowy (BMR, *basal metabolic rate*), określa najniższy poziom przemian energetycznych warunkujący dostarczenie takiej ilości energii, która jest niezbędna do zachowania podstawowych funkcji życiowych. Do funkcji tych zalicza się m.in. oddychanie, pracę serca, krążenie krwi, wzrost komórek i tkanek, pracę układu nerwowego oraz utrzymanie stałej temperatury ciała.

Wielkość PPM jest czynnikiem bardzo zmiennym. Zależy od wielu czynników, takich jak wymiary antropometryczne ciała (wzrost i masa), wiek, płeć, stan fizjologiczny (zwłaszcza u kobiet), stan zdrowia, stan odżywienia i funkcjonowanie gruczołów dokrewnych.

Osoby o większych rozmiarach ciała mają wyższą podstawową przemianę materii. Podstawowa przemiana materii jest stosunkowo najwyższa w dwóch pierwszych latach życia (wzrost tkanek), następnie w wieku dziecięcym obniża się, aby znowu wzrosnąć okresowo w czasie dojrzewania. Po 21 r.ż. PPM zmniejsza się o ok. 2% na każde 10 lat życia. Wpływ płci na podstawową przemianę materii jest związany z różnicą w składzie ciała oraz z oddziaływaniem hormonów. Przemiany energetyczne u kobiet są nieco mniej intensywne ze względu na większą ilość tkanki tłuszczowej, a w związku z tym mniejszy udział beztłuszczowej masy ciała (LBM, *lean body mass*). Stan fizjologiczny również odgrywa tu dużą rolę. U kobiet PPM wzrasta podczas menstruacji. Wyraźny wzrost PPM obserwuje się także w drugim trymestrze ciąży (20–25%) oraz w okresie karmienia piersią.

Osoby niedożywione mają obniżoną podstawową przemianę materii (im większe niedożywienie, tym niższe PPM). Stany gorączkowe powodują wzrost PPM o ok. 12% na każdy °C powyżej temperatury 37°C. Niedoczynność gruczołu tarczycy obniża PPM o ok. 30–40%, a nadczynność może prowadzić do jej wzro-

stu nawet o 80%. Hormony płciowe podwyższają PPM – testosteron może się przyczynić do jej wzrostu o ok. 10–15%, natomiast w przypadku hormonów płciowych żeńskich nie jest to wzrost znaczący. Hormon wzrostu, poprzez bezpośrednią stymulację metabolizmu komórkowego, może zwiększać PPM o ok. 15–20%.

Ponadpodstawowa przemiana materii (PPPM)

Poza energią potrzebną na podstawowe procesy życiowe organizm ludzki musi także wytworzyć energię wydatkowaną na pracę, codzienne obowiązki i czynności. Jest to tzw. ponadpodstawowa przemiana materii. Zapotrzebowanie na nią kształtują następujące czynniki: aktywność fizyczna, wiek, masa ciała oraz warunki klimatyczne.

Na ponadpodstawową przemianę materii ma wpływ także termogeneza, czyli wytwarzanie ciepła przez organizm. Wyróżnia się dwa rodzaje termogenezy: (1) termogenezę drżeniową, która jest spontaniczną reakcją organizmu na obniżoną temperaturę i wyraża się drobnowłóknowymi, nieskoordynowanymi skurczami (drżeniem) mięśni; (2) termogenezę bezdrżeniową, związaną z nasileniem metabolizmu – termogenezy w tkance tłuszczowej, w adipocytach młodych, o dużej liczbie mitochondriów, zawierających znaczne ilości białka rozprzegającego (UCP-1). Mobilizacja WKT jako substratu do procesu termogenezy bezdrżeniowej jest stymulowana aktywacją układu adrenergicznego (receptory β_3 -adrenergiczne adipocytów). Poza obniżoną temperaturą otoczenia wywołuje ją także spożycie posiłku. Termogeneza bezdrżeniowa, inaczej zwana ciepłotwórczym działaniem pokarmu lub swoiście dynamicznym działaniem pokarmu, oznacza okresowy poposiłkowy wzrost natężenia przemiany materii i wzrost wydatków energetycznych ustroju. Tłumaczy się to intensyfikacją metabolizmu związanego z trawieniem, wchłanianiem i transportem poszczególnych składników odżywczych oraz swoiście dynamicznym działaniem głównie spożytego białka.

Należy podkreślić, że termogeneza poposiłkowa zależy od rodzaju (składu) i ilości pożywienia. Ze wszystkich pokarmów największym wpływem na ponadpodstawową przemianę materii charakteryzują się produkty białkowe – podwyższają ją o ok. 25%. Produkty tłuszczowe zwiększają PPPM o 5–10%, a węglowodanowe – tylko o ok. 6%.

Podsumowując, ponadpodstawową przemianę materii można wyrazić następującym wzorem:

$$PPPM = E \text{ pracy} + E \text{ czynności} + SDDP$$

gdzie PPPM – ponadpodstawowa przemiana materii, E pracy – energia wydatkowana na pracę, E czynności – energia potrzebna na wykonanie codziennych czynności, SDDP – energia potrzebna na przyswojenie pokarmu, czyli swoiście dynamiczne działanie pokarmu.

Całkowita przemiana materii (CPM)

Pojęcie to oznacza całodobowy wydatek energetyczny człowieka związany z jego normalnym funkcjonowaniem w środowisku, wraz z pracą zawodową. Całkowita przemiana materii określa równocześnie dobowe zapotrzebowanie energetyczne człowieka.

W celu obliczenia całkowitej przemiany materii należy znać wartość podstawowej przemiany materii. Trzeba do niej dodać 10% jej wartości (swoiście dynamiczne działanie pokarmu) oraz poszczególne dodatkowe wydatki energetyczne związane z aktywnością fizyczną. Można to wyrazić wzorem:

$$\text{CPM} = \text{PPM} + \text{SDDP} + \text{aktywność fizyczna}$$

gdzie CPM – całkowita przemiana materii, PPM – podstawowa przemiana materii, SDDP – swoiście dynamiczne działanie pokarmu.

W celu uproszczenia tych obliczeń wprowadzono tzw. współczynniki aktywności fizycznej, służące do wyznaczania zapotrzebowania energetycznego ustroju w danych warunkach. Współczynniki te określają zmiany podstawowej przemiany materii przy różnych rodzajach aktywności fizycznej. Poszczególne współczynniki wynoszą:

- 1,4–1,5 – przy małej aktywności fizycznej
- 1,7 – przy umiarkowanej aktywności fizycznej
- 2,0 – przy dużej aktywności fizycznej

Zatem:

$$\text{CPM} = \text{PPM} \times \text{współczynnik aktywności fizycznej}$$

gdzie CPM – całkowita przemiana materii, PPM – podstawowa przemiana materii.

9.4

TEMPERATURA CIAŁA I JEJ REGULACJA. STAN GORĄCZKOWY

9.4.1

NORMALNA TEMPERATURA CIAŁA. TEMPERATURA WENĄTRZ CIAŁA I TEMPERATURA SKÓRY

Z wyjątkiem stanów chorobowych przebiegających z podwyższoną temperaturą, temperatura głębokich tkanek ciała pozostaje właściwie na stałym poziomie,

a wahania jej mogą wynosić ok. 0,6°C. Zdrowy człowiek może zostać poddany działaniu temperatury nawet do 54°C (w suchym powietrzu) i temperatura tkanek głębokich będzie cały czas stała. Jak widać, mechanizm regulacji temperatury wewnątrz ciała funkcjonuje bardzo sprawnie.

Nie istnieje jedna wartość temperatury ciała, którą można by uznać za normę. Pomiaru temperatury u zdrowych ludzi wskazują na wahania od 36 do 37,5°C. Za średnią normalną temperaturę wnętrza ciała uważa się więc temperaturę mieszczącą się w granicach od 36,6 do 37°C.

Temperatura skóry, w przeciwieństwie do temperatury tkanek, wzrasta i obniża się wraz z temperaturą otoczenia. Jest też wyższa podczas wysiłku fizycznego. Temperatura skóry jest więc istotna dla zdolności utraty ciepła przez jej powierzchnię, choć ten mechanizm kontroli temperatury okazuje się zawodny. Przy wytwarzaniu nadmiaru ciepła przez organizm ludzki podczas forsownych ćwiczeń temperatura może wzrosnąć nawet do 38,3–40°C, a podczas ekspozycji na działanie skrajniego zimna temperatura głębi ciała może się obniżyć nawet do ok. 35,5°C. Zjawisko to wykorzystuje się podczas zabiegów chirurgicznych (kardiochirurgicznych) w hibernacji.

9.4.2

REGULACJA TEMPERATURY CIAŁA PRZEZ RÓWNOWAGĘ MIĘDZY ILOŚCIĄ CIEPŁA WYTWORZONEGO I ILOŚCIĄ CIEPŁA ODDANEGO

Kiedy ilość ciepła wytwarzanego przez organizm znacznie przewyższa ilość ciepła oddawanego, temperatura ciała wzrasta; w sytuacji odwrotnej temperatura ciała się obniża. Poniżej omówiono mechanizmy utrzymujące stan równowagi między ciepłem pobranym i oddanym do otoczenia.

WYTWARZANIE CIEPŁA

Ciepło jest podstawowym produktem metabolizmu. Najważniejsze czynniki wpływające na poziom wytwarzania ciepła to: (1) podstawowa przemiana materii wszystkich komórek ciała; (2) dodatkowy metabolizm wynikający z aktywności mięśni; (3) dodatkowy metabolizm wywołany działaniem hormonu tarczycy – tyroksyny (oraz, w mniejszym stopniu, innych hormonów, takich jak hormon wzrostu i testosteron); (4) dodatkowy metabolizm wywołany działaniem adrenaliny i noradrenaliny oraz aktywacją układu adre-

nergicznego organizmu; (5) dodatkowy metabolizm spowodowany wzrostem aktywności chemicznej komórek, zwłaszcza przy podwyższeniu ich temperatury; (6) dodatkowy metabolizm potrzebny do trawienia, wchłaniania i magazynowania żywności (czyli swoiście dynamiczne działanie pokarmu).

STRATY CIEPŁA

Większość ciepła w organizmie ludzkim powstaje w głęboko położonych organach, zwłaszcza w wątrobie, mózgu, sercu oraz w mięśniach podczas wzmożonej aktywności fizycznej. Następnie ciepło to jest przekazywane z głębszych organów i tkanek na powierzchnię ciała, gdzie zostaje przekazane do otoczenia. Z tego powodu szybkość usuwania ciepła z organizmu zależy od dwóch czynników. Pierwszy z nich to szybkość, z jaką ciepło może być przekazywane z miejsca, w którym powstaje, na powierzchnię skóry. Drugi czynnik to szybkość przekazywania ciepła z powierzchni ciała do otoczenia.

SYSTEM IZOLACYJNY CIAŁA

Skóra, tkanka podskórna, a szczególnie tłuszcz tkanki podskórnej, tworzą wspólnie ciepły izolator ciała. Jeżeli krew nie przepływa z ogrzanych narządów wewnętrznych do skóry, skuteczność izolacyjna ciała sięga w przypadku mężczyzn prawie 3/4 skuteczności izolacyjnej ubrania, a w przypadku kobiet, dzięki większej akumulacji podskórnej tkanki tłuszczowej, jest ona jeszcze większa.

Krew wypływająca z wnętrza ciała na powierzchnię skóry sprzyja rozprowadzaniu ciepła, jak i jego wypromieniowaniu. Naczynia krwionośne umiejscowione są tuż pod skórą. Szczególnie ważny jest podskórny spłot żylny, zaopatrywany w krew z kapilar skórnych. Do najbardziej wyeksponowanych części ciała – rąk, nóg i uszu – krew jest dostarczana wprost z małych tętnic. Ilość krwi przepływającej przez spłot żylny podlega znacznym wahaniom – od prawie zera nawet do 30% pojemności sercowej). Bardzo szybki przepływ krwi może powodować niezwykle efektywne przenikanie ciepła, podczas gdy spowolnienie przepływu znacznie zmniejsza ilość ciepła przenikającego ze środka ciała do powierzchni skóry.

Zmiana temperatury otoczenia może aż ośmiokrotnie zmienić podstawowe wypromieniowanie ciepła; dokładna wartość zależy od szerokości światła żył spłotu podskórnego. Ilość ciepła przewodzonego na powierzchnię skóry przez krew jest zatem kontrolowana przez stopień zwężenia żył spłotu, a ten z kolei – prawie całkowicie – przez układ sympatyczny, w odpowiedzi na zmiany temperatury wewnątrz organizmu i w otoczeniu.

Ciepło może być odprowadzane z powierzchni ciała do otoczenia w bardzo różny sposób. Wyróżnia się tu: (1) radiację, czyli promieniowanie; (2) kondukcję, czyli przewodzenie; (3) ewaporację, czyli odparowywanie.

U rozebranego człowieka siedzącego wewnątrz pokoju o normalnej temperaturze ok. 60% ciepła jest tracone przez promieniowanie. Jest to promieniowanie podczerwone, będące jednym z rodzajów fal elektromagnetycznych. Większość podczerwonych promieni ciepłych, które wydostają się z ciała, ma długość fali 5–20 μm , czyli 10–30 razy większą niż promienie świetlne. Promienie takie wytwarzają wszystkie przedmioty o temperaturze wyższej od zera absolutnego. Ludzkie ciało promieniuje w ten sposób we wszystkich kierunkach. Promieniuje również inne obiekty znajdujące się w otoczeniu. Jeżeli temperatura ciała jest wyższa od temperatury otoczenia, więcej ciepła promieniuje w kierunku na zewnątrz niż do wnętrza ciała.

W wyniku bezpośredniego przewodzenia z powierzchni ciała do obiektów stałych, takich jak ubranie, krzesło lub łóżko, ciało traci w warunkach normalnych niewielkie ilości ciepła (ok. 3%). Utrata ciepła przez kondukcję do powietrza stanowi jednak pokaźny odsetek strat ciepła (ok. 15%). Ciepło jest energią kinetyczną, wynikającą z ruchu cząsteczek, a cząsteczki ciała cały czas podlegają drganiom. Większość energii tego ruchu może być przenoszona do otoczenia, zwłaszcza jeśli ma ono niższą temperaturę. Pociąga to za sobą wzrost prędkości ruchu otaczających cząsteczek powietrza. Przenoszenie ciepła z ciała przez ruch powietrza nazywane jest utratą ciepła przez konwekcję.

Konwekcja, na niewielką skalę, prawie zawsze zachodzi w okolicy ciała. Z tego powodu rozebrana osoba siedząca w zamkniętym pomieszczeniu bez ruchu powietrza traci ok. 15% ciepła właśnie w wyniku kondukcji do powietrza, a następnie przez konwekcję. Kiedy skóra podlega działaniu ruchu powietrza (wiatr), warstwy powietrza bezpośrednio przylegające do skóry są zastępowane nowymi znacznie szybciej niż normalnie. W takiej sytuacji starty ciepła przez konwekcję odpowiednio wzrastają. Chłodzący efekt wiatru o niewielkiej prędkości jest niemal proporcjonalny do kwadratu pierwiastka prędkości wiatru.

Ciepło specyficzne wody kilka tysięcy razy przekracza ciepło specyficzne powietrza. Z tego powodu każda cząsteczka wody przylegająca do skóry może pochłaniać dużo więcej ciepła niż powietrze. Także przewodnictwo cieplne w wodzie jest dużo większe niż w powietrzu. Dlatego nie jest możliwe ogrzanie cienkiej warstwy wody wokół ciała do postaci strefy izolacyjnej, jak ma to miejsce w przypadku powietrza. Zatem straty ciepła do wody są zwykle dużo większe niż straty do powietrza.

Natomiast kiedy woda odparowuje z powierzchni ciała, następuje strata 0,58 kcal ciepła na każdy gram wody. Nawet u osoby, która się nie poci, występuje intensywne odparowywanie wody z powierzchni skóry i płuc (ok. 600–700 ml/dobę, co jest równoważne stracie 16–19 kcal/godz.). Ewaporacja zachodząca w ten

sposób przez skórę i płuca stanowi wynik ciągłej dyfuzji cząsteczek wody przez skórę i powierzchnię oddechową; nie podlega ona kontroli. Możliwa jest natomiast kontrola regulacji strat ciepła przez pocenie się.

Odparowanie jest koniecznym mechanizmem chłodzącym przy bardzo wysokich temperaturach powietrza. Dopóki temperatura ciała jest wyższa od temperatury otoczenia, ciepło może być tracone przez radiację i kondukcję. Gdy jednak temperatura otoczenia zaczyna przewyższać temperaturę ciała, radiacja i kondukcja, zamiast do strat ciepła, prowadzą do wzrostu temperatury ciała. W tych warunkach jedynym sposobem uwolnienia się od nadmiaru ciepła jest ewaporacja, czyli parowanie.

Zagadnienia kliniczne

Osoby z wrodzonym brakiem gruczołów potowych, pozbawione mechanizmu zapewniającego odprowadzenie ciepła z organizmu przez odparowanie, narażone są na śmierć w wyniku udaru cieplnego w sytuacji, gdy temperatura otoczenia przewyższa temperaturę ciała.

Ubranie zamyka cienką warstwę powietrza tuż przy ciele. W ten sposób obniża się ilość przepływających drogą konwekcyjną fal powietrza. W konsekwencji także straty ciepła z organizmu ludzkiego w wyniku kondukcji i konwekcji zostają znacznie zredukowane. Ubranie obniża straty ciepła mniej więcej o połowę. Artyczny typ ubrań może ograniczyć straty ciepła nawet do 1/6.

Mokre ubranie traci właściwości ochronne. Z powodu wysokiego przewodnictwa wody przenoszenie ciepła przez ubranie zwiększa się prawie 20-krotnie. Dlatego jednym z najważniejszych czynników zapobiegających wychłodzeniu ciała jest bezwzględna ochrona ubrania przed zamoczeniem.

POCENIE SIĘ I JEGO REGULACJA PRZEZ AUTONOMICZNY SYSTEM NERWOWY

Stymulacja przedniej części podwzgórza, zarówno elektryczna, jak i powodowana nadmiarem ciepła, powoduje pocenie się. Impulsy nerwowe z tego obszaru przenoszone są automatycznie przez rdzeń, a następnie przez układ współczulny do powierzchni skóry. Gruczoły potowe są unerwione przez cholinergiczne włókna nerwowe, uwalniające acetylocholinę. Gruczoły te mogą być aktywowane także w pewnym stopniu przez aminy katecholowe krążące we krwi. Jest to istotne w przypadku ćwiczeń fizycznych, kiedy substancje te wydzielane są przez rdzeń nadnerczy, a organizm potrzebuje oddać nadmiar ciepła powstałego podczas aktywności mięśniowej.

Gruczoł potowy ma budowę cewkową. Można w nim wyodrębnić dwie części: (1) głęboko umiejscowioną część podskórną, która wytwarza pot; (2) kanał przechodzący przez skórę właściwą i naskórek. Część wydzielnicza gruczołu potowego wydziela płyn zwany prekursorem potu. Stężenie poszczególnych jego składników jest modyfikowane podczas przepływu przez część kanałową.

Prekursor wydzielania to aktywny produkt wydzielany przez komórki nabłonka znajdujące się w zwiniętej części gruczołu potowego. Skład prekursora wydzielania jest podobny do składu surowicy krwi. Stężenie sodu wynosi ok. 142 mEq/l, a chloru ok. 104 mEq/l. Kiedy ta mieszanina przepływa przez część kanałową, w wyniku reabsorpcji większości jonów Na^+ i Cl^- zmienia się jej skład. Poziom wchłaniania zależy od szybkości pocenia się.

Kiedy gruczoły potowe aktywowane są w niewielkim stopniu, płyn prekursorowy przechodzi przez kanał znacznie wolniej. W tym przypadku wszystkie jony Na^+ i Cl^- podlegają reabsorpcji, a ich stężenie w pocie spada do ok. 5 mEq/l. Sytuacja ta przyczynia się do obniżenia ciśnienia osmotycznego płynów potnych do tak niskiego poziomu, że większość wody i składników w niej rozpuszczonych także ulega reabsorpcji. Z tego powodu podczas bardzo ograniczonego pocenia się takie składniki jak mocznik, kwas mlekowy i jony K^+ są zwykle bardzo skoncentrowane.

W sytuacji odwrotnej, kiedy gruczoły potowe są bardzo mocno aktywowane przez sympatyczny system nerwowy, dochodzi do wytworzenia znacznych ilości prekursora wydzielania, a część kanałowa może reabsorbować niewiele więcej niż połowę chlorku sodu. Stężenie jonów Na^+ i Cl^- wynosi wtedy maksymalnie 50–60 mEq/l. Ponadto pot przepływa przez część kanałową tak szybko, że możliwa jest reabsorpcja zaledwie niewielkiej ilości wody. Z tego powodu stężenie innych rozpuszczonych składników potu podlega tylko umiarkowanym zmianom – w przypadku mocznika i kwasu mlekowego ok. 4 razy, w przypadku potasu ok. 1,2 raza.

U osób nieprzyzwyczajonych do ciepła dochodzi do bardzo dużych strat chlorku sodu. Osoby zaaklimatyzowane do wysokich temperatur tracą znacznie mniej elektrolitów.

U osób nieprzyzwyczajonych do ciepła dochodzi do bardzo dużych strat chlorku sodu. Osoby zaaklimatyzowane do wysokich temperatur tracą znacznie mniej elektrolitów.

DOSTOSOWANIE MECHANIZMU POCENIA DO PODWYŻSZONEJ TEMPERATURY – ROLA ALDOSTERONU

W spoczynku organizm zwykle wytwarza ok. 1 l potu/dobę. Osoba narażona na bardzo wysoką temperaturę przez 1–6 tyg. zaczyna się pocić znacznie mocniej, często wytwarzając nawet 2–3 l potu/dobę. Odparowanie takiej ilości potu usuwa ciepło z organizmu z szybkością 10-krotnie przekraczającą podstawowy poziom usuwania ciepła. Wzrost skuteczności mechanizmu pocenia spowodowany jest zmianami zachodzącymi w wewnętrznych komórkach gruczołów potowych.

Z aklimatyzacją łączy się także spadek stężenia chlorku sodu w pocie, pozwalający na lepszą ochronę organizmu przed utratą soli. Procesy te zachodzą głównie za sprawą wzrostu wydzielania aldosteronu przez korę nadnerczy, który z kolei wynika ze spadku stężenia chlorku sodu w płynach wewnątrzkomórkowych i osoczu. Osoba nieprzyzwyczajona do wysokich temperatur poci się bardzo obficie i wraz z potem traci 15–30 g soli w ciągu doby przez pierwszych kilka dni. Po 4–6 tyg. aklimatyzacji straty te wynoszą zwykle 3–5 g/dobę.

ROLA PODWZGÓRZA W REGULACJI TEMPERATURY CIAŁA

Dodatkową rolę w regulacji temperatury pełnią termoreceptory rozsiane w organizmie. Należy podkreślić, że skóra wyposażona jest w receptory reagujące na ciepło, jak i w receptory reagujące na zimno. Dużo więcej jest receptorów wrażliwych na zimno, z czego wynika większa czułość wykrywania niskich temperatur. Kiedy skóra zbyt szybko się ochładza, natychmiast rozpoczyna się podwyższanie temperatury. Odbywa się to poprzez: (1) wywołanie drżenia mięśniowego (termogeneza drżeniowa), (2) zahamowanie procesu pocenia się, (3) zwężenie naczyń krwionośnych spłotu podskórnego.

Termoreceptory głębokich tkanek ciała znajdują się głównie w okolicach rdzenia kręgowego, dookoła wielkich żył w górnej części brzucha i klatki piersiowej. Receptory te funkcjonują inaczej niż receptory skórne, gdyż są związane z temperaturą wnętrza ciała, a nie jego powierzchni. Podobnie jednak jak receptory skórne, są one wrażliwsze na zimno niż na ciepło. Jedne i drugie mają bowiem na celu głównie zapobieganie hipotermii, czyli zbyt niskiej temperaturze.

Tyłna część podwzgórza zbiera ośrodkowe i obwodowe sygnały dotyczące temperatury. Choć wiele sygnałów sensorycznych pojawia się w receptorach obwodowych, kontrola temperatury zachodzi głównie za sprawą podwzgórza. Sygnały regulujące temperaturę z przedniej części podwzgórza są przekazywane do jego części tylnej, gdzie spotykają się z sygnałami z tkanek obwodowych. Tu odbywa się centralna kontrola wytwarzania ciepła, jak i utrzymania termostatu organizmu.

MECHANIZMY OBNIŻAJĄCE LUB PODWYŻSZAJĄCE TEMPERATURĘ CIAŁA

Kiedy do centrum kontrolnego, znajdującego się w podwzgorzu, dotrą sygnały o zbyt wysokiej lub niskiej temperaturze, rozpoczyna się włączanie poszczególnych mechanizmów mających na celu obniżenie lub podwyższenie temperatury. Następuje to zgodnie z niżej opisanymi mechanizmami.

Mechanizmy obniżające temperaturę ciała

Jak wspomniano powyżej, obniżanie temperatury opiera się na trzech ważnych mechanizmach. Są to: (1) rozszerzenie naczyń krwionośnych prawie we wszystkich częściach ciała w wyniku hamowania ośrodku sympatycznego, znajdującego się w tylnej części podwzgórza, które jest odpowiedzialne za szerokość naczyń krwionośnych; (2) pocenie się, które występuje zwłaszcza wtedy, gdy temperatura ciała wzrasta powyżej 37°C; (3) obniżenie ilości wytwarzanego ciepła przez zahamowanie mechanizmów drżenia i termogenezy.

Mechanizmy podwyższające temperaturę ciała

Gdy temperatura ciała jest zbyt niska, system kontroli uruchamia dokładnie odwrotne mechanizmy: (1) zwężenie naczyń krwionośnych całego ciała za sprawą pobudzenia sympatycznego ośrodku tylnej części podwzgórza; (2) wytworzenie warstwy izolacyjnej w wyniku podniesienia się włosów (przypomina to mechanizm podnoszenia się sierści u zwierząt, umożliwiając wytworzenie cienkiej izolującej warstwy powietrza tuż nad skórą) – ogranicza to przenoszenie ciepła do otoczenia; (3) wzrost termogenezy (wytwarzania ciepła), m.in. przez zapoczątkowanie drżenia oraz wydzielanie amin katecholowych i tyroksyny.

9.4.3

ODSTĘPSTWA W REGULACJI TEMPERATURY CIAŁA

GORĄCZKA

Zagadnienia kliniczne

Gorączka to temperatura ciała powyżej 37,5°C – pomiar pod pachą (przy pomiarze w ustach >37,8°C, a w odbytnicy >38°C). Stan między gorączką a temperaturą prawidłową (od 37 do 38°C) to stan podgorączkowy. Przyczynami gorączki mogą być zakażenia, zmiany w mózgu (np. guzy), warunki klimatyczne przyczyniające się do powstania udaru cieplnego, a nawet stres psychiczny.

ZABURZENIA W PODWZGÓRZOWYM OŚRODKU REGULUJĄCYM TEMPERATURĘ PODCZAS CHOROBY PRZEBIEGAJĄCYCH Z GORĄCZKĄ – WPŁYW PIROGENÓW

Zagadnienia kliniczne

Wzrost temperatury może być spowodowany wpływem niektórych białek, produktów ich rozkładu oraz innych substancji, szczególnie lipopolisacharydów i toksyn błon komórkowych bakterii. Substancje te nazywa się pirogenami (substancjami gorączkotwórczymi). Uwalniane są one przez toksyczne bakterie lub powstają w wyniku rozkładu tkanek ciała. Kiedy podwzgórzowy ośrodek regulacyjny odbierze informacje o wzroście temperatury, przestają normalnie funkcjonować wszystkie mechanizmy zmierzające do wzrostu temperatury. W ten sposób zahamowane zostaje wytwarzanie ciepła.

GORĄCZKA SPOWODOWANA USZKODZENIAMI MÓZGU

Zagadnienia kliniczne

Po operacji mózgu (a zwłaszcza okolicy podwzgórza) bardzo często pojawia się gorączka – rzadko występuje sytuacja odwrotna, czyli hipotermia. Podwyższoną temperaturę obserwuje się przez dłuższy czas także u chorych z guzem mózgu. Wskazuje to zarówno na znaczenie podwzgórzowego mechanizmu kontroli temperatury ciała, jak i na łatwość, z jaką nieprawidłowości w jego funkcjonowaniu mogą tę kontrolę temperatury zaburzyć.

CHARAKTERYSTYKA STANÓW GORĄCZKOWYCH. DRESZCZE

Zagadnienia kliniczne

Jeżeli wartość temperatury, kontrolowanej przez podwzgórze, nagle wzrasta (w wyniku zniszczenia tkanek lub obecności pirogenów), zwykle podwzgórze potrzebuje kilku godzin, aby przystosować się do nowej temperatury. Temperatura krwi jest wtedy niższa niż punkt obrony przez podwzgórzowy ośrodek kontroli temperatury, dlatego zwykle dochodzi do wzrostu temperatury ciała. W tym czasie występują dreszcze i uczucie zimna. W wyniku zwężenia naczyń krwionośnych powierzchnia skóry staje się chłodna. Odczuwanie dreszczy ma miejsce aż do momentu osiągnięcia przez ciało temperatury „założonej” przez podwzgórze. Po tym czasie nie odczuwa się już dreszczy ani zimna.

MECHANIZM DZIAŁANIA PIROGENÓW W WYZWALANIU STANÓW GORĄCZKOWYCH ORAZ ROLA INTERLEUKINY 1 (IL-1)

Zagadnienia kliniczne

Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że pewne pirogeny, wstrzyknięte do podwzgórza, mogą działać bezpośrednio na znajdujący się tam ośrodek kontroli temperatury, inne zaś oddziałują pośrednio i wywołują wzrost temperatury dopiero po kilku godzinach. Sprawdza się to w przypadku wielu pirogenów bakteryjnych, zwłaszcza endotoksyn wytwarzanych przez bakterie Gram-ujemne. Kiedy bakterie lub produkty ich rozkładu są obecne we krwi lub tkankach, ulegają one fagocytozie za sprawą leukocytów, makrofagów tkankowych oraz dużych limfocytów cytotoksycznych. Wszystkie te komórki trawią produkty bakteryjne, a następnie uwalniają do płynów komórkowych substancję zwaną interleukiną 1. IL-1, docierając do podwzgórza, natychmiast (nawet w ciągu 10 min) aktywuje proces wywołania gorączki. Uwolnienie IL-1 i gorączkę wywołuje już bardzo niewielka ilość (0,000001 g) endotoksyny lipopolisacharydowej wytwarzanej przez bakterie.

W kilku doświadczeniach dowiedziono, że IL-1, powodując gorączkę, początkowo indukuje powstawanie prostaglandyn, głównie PGE₂, lub innych eikozanoidów. Kiedy wytwarzanie prostaglandyn zostaje zahamowane przez leki (aspiryna), temperatura się obniża.

UDAR CIEPLNY

Zagadnienia kliniczne

Górna granica tolerancji temperatury powietrza zależy głównie od nasycenia powietrza parą wodną. Jeżeli powietrze jest suche i zachodzi wystarczająca konwekcja, powodująca szybkie parowanie z powierzchni ciała, człowiek może wytrzymać kilka godzin nawet w temp 54°C. Jeśli natomiast powietrze jest w 100% wilgotne lub jeżeli ciało znajduje się w wodzie, temperatura ciała zaczyna rosnąć, gdy tylko temperatura otoczenia osiągnie wartość 34°C. Przy ciężkiej pracy fizycznej krytyczna temperatura powietrza mogąca spowodować udar wynosi od 29 do 32°C.

Symptomy udaru cieplnego to zawroty głowy, problemy żołądkowe z częstymi wymiotami, czasami majaczenie, a nawet utrata przytomności. Objawy te często zaostrzają się w wyniku utraty (z potem i w wyniku biegunek) dużych ilości płynów i elektrolitów. Udar cieplny przyczynia się także do zniszczenia tkanek ciała, szczególnie mózgu. Czasem niebezpieczne jest nawet bardzo krótkie przebywanie w bardzo wysokiej temperaturze. Jednym ze sposobów ograniczenia skutków udaru cieplnego jest ułożenie osoby chorej w wannie z zimną wodą. Sprzyja to powstawaniu dreszczy.

SZKODLIWE DZIAŁANIE WYSOKIEJ TEMPERATURY

Zagadnienia kliniczne

Badania osób zmarłych z powodu udaru cieplnego wskazują na lokalne krwotoki komórek parenchymatycznych oraz rozpad komórek, zwłaszcza mózgu. Zniszczeniu mogą ulec poszczególne komórki nerwowe. Zdarza się, że uszkodzenie komórek wątroby, nerek lub innych organów powoduje ich niewydolność. W jej wyniku może nastąpić zgon, czasami nawet po kilku dniach.

9.5

WITAMINY I ICH FUNKCJE W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

9.5.1

WITAMINY ROZPUSSZCZALNE W TŁUSZCZACH

Witaminy te różnią się znacznie od witamin rozpuszczalnych w wodzie. Do ich wchłaniania wymagana jest obecność żółci, a do ich transportu w organizmie – obecność lipoprotein. Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach są wchłaniane przez układ limfatyczny, a magazynowane głównie w wątrobie i tkance tłuszczowej. Dzięki temu organizm może prawidłowo funkcjonować nawet przez kilka lat bez dostarczania ich z pożywieniem. Z tego jednak powodu również ryzyko ich toksyczności jest znacznie większe niż witamin rozpuszczalnych w wodzie.

WITAMINA A (RETINOL, RETINAL)

Jest to jedna z najwcześniej odkrytych witamin, choć nie do końca poznano jej funkcje w organizmie. Powstaje z beta-karotenu pochodzącego z diety (jeden z 20 nienasyconych węglowodorów, zwanych karotenami, będących źródłem tej witaminy). Witamina A zostaje zmetabolizowana do kwasu retinowego (RA, *retinoic acid*), który jest substancją aktywującą czynniki transkrypcyjne (receptory jądrowe) RXR/RAR (*retinoid X receptor and retinoic acid receptor*). Dimeryzują one m.in. z PPAR, receptorem estrogenowym, receptorem dla witaminy D i innymi czynnikami transkrypcyjnymi genów regulujących różnicowanie się komórek. Stanowią zatem czynniki wzrostu, rozwoju i różnicowania tkanek w okresie płodowym i w okresie dorosłości, a także czynniki funkcji reprodukcyjnych, tj. spermatogenezy, rozwoju łożyska i wzrostu embrionu. W organizmie dorosłym witamina A bierze także udział w regulacji aktywności czopków i pręcików (wpływa na procesy widzenia).

Witamina A występuje w tranie, a beta-karoten w warzywach koloru żółtego i pomarańczowego, ale także w zieleninie. Średnie zapotrzebowanie wynosi ok. 1 mg/dobę. Dawka taka zapewnia stężenie 20–50 µg/ml osocza.

Stężenie wyższe witaminy A (> 100 µg/ml) przy spożywaniu ponad 30 mg/dobę przez dłuższy czas może wywoływać objawy niepożądane (efekt teratogeny, karcinogeny). Przedawkowanie tej witaminy objawia się też ociężałością, osłabieniem mięśni, brakiem apetytu, wyłysieniem, owrzodzeniami skóry, krwotokami, a także dysfunkcją serca, nerek i ośrodkowego układu nerwowego.

Wczesne objawy niedoboru witaminy A to suchość skóry i niewłaściwe rogowacenie jej komórek. Pojawiają się także zmiany w błonach śluzowych i spojówce oczu. Upośledzona jest funkcja gruczołów łzowych. Długotrwałe niedobory prowadzą do utraty przejrzystości gałki ocznej i powstawania tzw. plamek Bitota, czyli zgrubień o zabarwieniu od białego do pomarańczowego. Mogą też wystąpić: utrata wzroku, poronienia, nieprawidłowości rozwojowe płodu. W wyniku niedoboru witaminy A obniża się także odporność organizmu, upośledza wzrost kośćca i zębów. Degeneracja włókien nerwowych prowadzi do zmian w układzie nerwowym.

Wpływ odpowiedniej podaży tej witaminy w diecie w związku z ilością spożywanego jej prekursora – beta-karotenu – jest typowym przykładem zależności prawidłowego funkcjonowania organizmu od oddziaływania środowiska (doboru diety). Od aktywności genomu i białek zależy bowiem ilość tworzonego z beta-karotenu kwasu retinowego, który jest bronią obosieczną. Zależności te bada nauka będąca nową dziedziną wiedzy – nutrigenomika.

WITAMINA D (CHOLEKALCYFEROL)

Jest to typowa witamina egzogenna, niezbędna do prawidłowej gospodarki wapniowo-fosforanowej i odpowiedniego rozwoju kości. Wzmaga ona wchłanianie wapnia i reszt fosforanowych z pożywieniem, w niewielkim stopniu wyrównuje także stosunek tych składników. Reguluje uwalnianie wapnia z kości i reabsorpcję wapnia w nerkach, czyli utrzymanie stałego stężenia wapnia w osoczu.

Witamina D obecna jest w wątrobie, żółtkach, rybach morskich (tran).

Niedobory prowadzą do demineralizacji kości, krzywicy, hipokalcemii i osteomalacji, zwłaszcza w krajach o niskim nasłonecznieniu (synteza aktywnej postaci witaminy D następuje w skórze). Niedobór spowodowany jest zaburzeniami w krążeniu jelitowo-wątrobowym (które powodują nadmierne wydalanie tej witaminy z kałem), upośledzeniem wchłaniania z przewodu pokarmowego oraz nieprawidłowościami w metabolizmie tej witaminy. Synteza jej aktywnej postaci, 25-hydroksy-cholekalcyferolu, jest nasilana przez hipokalcemię, hipofosfatemię i parathormon. Powstający z parathormonu w wątrobie kalcytriol jest aktywatorem czynnika transkrypcyjnego – receptora witaminy D, regulującego ekspresję białek związanych m.in. z gospodarką wapniowo-fosforanową.

WITAMINA E (α -TOKOFEROL)

Witamina E jest niezbędna w organizmie jako naturalny przeciwutleniacz („wymiatacz” wolnych rodników). Przyczynia się ona do detoksykacji rodników, powstających m.in. w przemianach metabolicznych (podczas reakcji utleniania). Ochrania także wielonienasycone kwasy tłuszczowe i witaminę A przed utlenieniem, współdziałając z witaminą C i glutationem. Witamina E przyczynia się również do stabilizacji błon komórkowych oraz zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworów.

Zapotrzebowanie wynosi ok. 10 mg/dobę. Bogate w witaminę E są oleje roślinne, kiełki pszenicy.

Bardzo rzadko dochodzi do niedoborów tej witaminy. Objawami hipowitaminozy są: spadek stężenia witaminy w osoczu krwi, przyspieszony rozpad czerwonych krwinek (łagodna postać anemii hemolitycznej u wcześniaków) oraz dystrofia mięśni. U niemowląt, zwłaszcza z bardzo niską urodzeniową masą ciała, zwiększa się wrażliwość na toksyczne działanie tlenu oraz zahamowany zostaje wzrost naczyń krwionośnych w oku, co prowadzi do ślepoty.

WITAMINA K

Witamina K odpowiada za karboksylację białek układu krzepnięcia (czynników krzepnięcia) syntetyzowanych w wątrobie. Jej obecność jest wymagana także przy syntezie białek kości. Ma ona właściwości przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze.

Dzienne zapotrzebowanie na witaminę K wynosi 60–80 μg . Część tej ilości syntetyzuje flora bakteryjna jelit. Zawartość witaminy K w tkankach jest niewielka (ok. 100 μg), więc przy niedoborach pokarmowych szybko dochodzi do wyczerpania jej zapasów. Niedobory witaminy K zdarzają się jednak dość rzadko, ponieważ dość powszechnie występuje ona w produktach żywnościowych. Na jej niedobory narażone są zwykle osoby starsze, ze względu na problemy w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego, oraz noworodki, gdyż w ich jelitach nie jest obecna mikroflora syntetyzująca tę witaminę (przyczyna choroby krwotocznej noworodków).

9.5.2

WITAMINY ROZPUSSZCZALNE W WODZIE

WITAMINA C (KWAS ASKORBINOWY)

Ludzki organizm nie jest w stanie zsyntetyzować tej witaminy, musi ona więc być w całości dostarczona z pokarmem. Witamina C jest silnym czynnikiem redukującym i „wymiataczem” wolnych rodników. Zapobiega modyfikacji lipidów, DNA i białek przez wolne rodniki tlenowe (ROS), a także nitrolizacji białek, a więc wywiera działanie ochraniające przed rozwojem miażdżycy i nowotworów. Utrzymuje w postaci zredukowanej metale przejściowe, zapobiegając wytwarzaniu ROS, utrzymując aktywność enzymów i współpracując z innymi „wymiataczami” wolnych rodników. Bierze udział w syntezie prokolagenu, karnityny i kwasów żółciowych, w przemianach dopaminy, w hydroksylacji cholesterolu.

Dzienne zapotrzebowanie na witaminę C wynosi 60–100 mg, a zapas w tkankach (1–5 g) zależy od podaży. Nadmiar podaży (powyżej 2 g/dobę) powoduje przekroczenie progu nerkowego i wydalanie witaminy C z moczem (zakwaszenie moczu, niebezpieczeństwo kamicy nerkowej). Niedobór (kilkumiesięczny brak w diecie i spadek tkankowych zapasów do 300 mg) prowadzi do rozwoju szkorbutu, który objawia się nadmiernym rogowaceniem naskórka, suchością spojówek, zanikiem dziąseł, krwawieniem z dziąseł, utratą zębów, upośledzeniem gojenia ran, bólami stawowo-mięśniowymi, wybroczynami.

KWAS FOLIOWY (FOLACYNA, FOLIANY)

Po wchłonięciu z jelit kwas foliowy jest przekształcany w ustroju w ważny kofaktor – tetrahydrofolian (THF), biorący udział w przenoszeniu grup jednowęglowych. Stanowi więc niezbędne ogniwo transmetylacji. Bierze udział w biosyntezie puryn, uracylu i tlenu azotu, w metylacji homocysteiny. Jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu krwiotwórczego i nerwowego oraz do dojrzewania komórek.

Zagadnienia kliniczne

Zapotrzebowanie na kwas foliowy wynosi ok. 0,2 mg/dobę. Na niedobory najbardziej narażone są kobiety w ciąży, niemowlęta o niskiej urodzeniowej masie ciała, dziewczęta w okresie dojrzewania oraz osoby starsze. U osób w wieku podeszłym deficyt kwasu foliowego może się przyczyniać do dysfunkcji umysłowych. Niedobory tej witaminy u kobiet w ciąży są szczególnie niebezpieczne dla rozwijającego się płodu. Mogą powodować niedorozwój łożyska, poronienia i rozwój wad wrodzonych płodu. Badania przeprowadzone w Europie, Kanadzie i USA wykazują, że niedostateczne spożycie folianów przez kobiety w wieku rozrodczym może się przyczyniać do wrodzonych wad cewy nerwowej u ich dzieci. Długotrwały niedobór folianów może także powodować niedokrwistość megaloblastyczną lub makrocytarną. Wyniki badań sugerują również, że może on zwiększać podatność komórek na transformacje nowotworowe.

WITAMINA B₁ (TIAMINA)

Łatwo wchłaniana z jelit, witamina ta występuje w tkankach pod postacią pirofosforanu. Stanowi koenzym dekarboksylacji oksydatywnej w syntezie α -ketokwasów, cyklu pentozofosforanowym, detoksykacji etanolu.

Zapotrzebowanie dobowe wynosi ok. 1 mg. Magazyny tkankowe przechowują ok. 30 mg witaminy B₁. Niedobór występuje rzadko, zwłaszcza u alkoholików oraz u ludów Azji pod postacią choroby beri-beri (spożywanie posiłków z łuskanego ryżu). Objawia się on osłabieniem siły i zanikiem mięśni, niewydolnością mięśnia sercowego, obrzękami naczyniowymi, zaburzeniami neurologicznymi i psychicznymi.

WITAMINA B₂ (RYBOFLAWINA)

Jest substratem do biosyntezy FMN i FAD – grup prostetycznych flawonoidów enzymów oksydoredukcyjnych. Zapotrzebowanie codzienne wynosi do 1,8 mg. Witamina B₂ znajduje się w wątrobie, jajkach, produktach

zbożowych, mleku. Niedobór, najczęściej występujący u alkoholików, charakteryzuje się zmianami skórными (łojotok, zapalenie kącików ust, zapalenie jamy ustnej), czasem niedokrwistością.

WITAMINA B₃ (NIACYNA, KWAS NIKOTYNOWY)

Jej amid wchodzi w skład NAD i NADP. W organizmie jest syntetyzowana z tryptofanu. Dzielne zapotrzebowanie wynosi 20–30 mg, źródłem są drożdże, mięso, nasiona roślin strączkowych, orzechy. Niedobór witaminy B₃ powoduje pelagrę i występuje na obszarach o wysokim spożyciu kukurydzy, ubogiej w tryptofan. Charakteryzuje się uczuciem znużenia, zapaleniem skóry (uczulenie na światło), zapaleniem jamy ustnej (języka), zaburzeniami motoryki jelit (biegunki), zaburzeniami psychicznymi. Objawy z czasem stają się nieodwracalne.

WITAMINA B₅ (KWAS PANTOTENOWY)

Jest niezbędnym substratem do biosyntezy koenzymu A oraz fosfopantoteiny (składnik syntazy kwasów tłuszczowych). Zapotrzebowanie dobowe wynosi 5–7 mg. Witamina B₅ powszechnie występuje w pokarmie, nie spotyka się więc jej niedoboru.

WITAMINA B₆ (PIRYDOKSAL, PIRYDOKSAMINA)

Stanowi kofaktor aminotransferaz, uczestniczy w przemianach aminokwasów, porfiryn, tryptofanu, glikogenu. Zapotrzebowanie wynosi 1,5–2 mg/dobę/100 g spożytego białka. Zapasy w organizmie to ok. 25 mg. Witamina B₆ występuje w mięsie (wątroba, ryby), orzechach, roślinach strączkowych, jajach, drożdżach.

Niedobory występują rzadko, zwykle pod postacią neuropatii, zapalenia skóry i błon śluzowych, a nawet zaburzeń psychicznych. Czasem są wynikiem terapii izoniazydami (gruźlica) lub penicylinami (reumatoidalne zapalenie stawów) – wtedy konieczna jest suplementacja witaminy.

BIOTYNA

Jest kofaktorem karboksylaz zależnych od ATP (np. karboksylazy pirogronianowej). Zapotrzebowanie dobowe wynosi 0,1 mg. Występuje w drożdżach, mięsie (wątroba), jajkach, orzechach, mleku. Nie obserwuje się niedoborów tej witaminy.

Wrodzony brak enzymu jelitowego biotynidazy, niezbędnej do wchłaniania tej witaminy, może u niemowląt prowadzić do zaniku nerwu wzrokowego z niskim ciśnieniem tętniczym.

WITAMINA B₁₂

Podstawowymi kobalaminami występującymi w organizmie ludzkim są: adenozylokobalamina, metylokobalamina oraz hydroksykobalamina. Ze względu na stabilność i łatwe przekształcanie w organizmie w postaci koenzymatyczne (metylokobalaminę i adenozylokobalaminę) powszechnie stosowana w terapii jest cyjanokobalamina. Wchłanianie z przewodu pokarmowego wymaga obecności w błonie śluzowej żołądka glikoproteiny – czynnika wewnętrznego.

Zapotrzebowanie dzienne jest niewielkie (2 µg), a zapasy (w wątrobie) sięgają 10 mg.

Witamina B₁₂ jest niezbędna do tworzenia elementów morfotycznych krwi i osłonek nerwowych oraz do syntezy białek (metylacji homocysteiny). Witamina ta bierze także udział w metabolizmie tłuszczów i węglowodanów. Jest konieczna do syntezy poliglutaminianów, czyli aktywnych enzymatycznie postaci folianów.

Niedobór witaminy B₁₂ może prowadzić do zaburzeń w układzie krwiotwórczym, a co za tym idzie, do niedokrwistości megaloblastycznej (anemii żółtliwej). Jej brak może powodować uszkodzenia układu nerwowego. Na niedobory tej witaminy szczególnie narażone są osoby starsze, wegetarianie, osoby cierpiące na choroby układu pokarmowego oraz dzieci kobiet stosujących dietę wegetariańską.

9.6

PIERWIASTKI ŚLADOWE (MIKROELEMENTY)

Organizm człowieka potrzebuje ok. 10 pierwiastków, które ze względu na niewielkie zapotrzebowanie nazywane są mikroelementami. Ich niedobór (poczynając od okresu płodowego) może znacząco wpływać na rozwój, dojrzewanie i zdrowotność organizmu. Większość pierwiastków śladowych stanowią metale wchodzące w skład grup prostetycznych białek, które w większych ilościach mogą wywierać działanie toksyczne. Najważniejsze z nich to: cynk, miedź, mangan, molibden, selen, chrom, fluor. Odpowiadają one za prawidłową syntezę i funkcję hemoglobiny, detoksykacyjną rolę cytochromów, pracę mięśni (układ hemu), usuwanie

wolnych rodników, syntezę i strukturę podścieliska. Jak wynika z badań nutrigenomicznych, genetycznie uwarunkowany niedobór żelaza u matki wpływa na rozwój nadciśnienia już we wczesnym okresie życia noworodka.

9.7

ZAKOŃCZENIE

W komórkach organizmu człowieka zachodzi wiele zintegrowanych reakcji chemicznych, prowadzących do wykorzystania substancji odżywczych i uzyskania energii (katabolizm), a równocześnie istnieje wiele szlaków zużywających tę energię do biosyntezy związków, na które w danej chwili jest zapotrzebowanie w komórce (anabolizm). Ten ściśle ze sobą powiązany system wzajemnych przemian chemicznych i energetycznych (metabolizm) jest kontrolowany ilością i aktywnością katalityczną enzymów oraz dostępnością substratów (podaż, wchłanianie, transport przez błony). Udział enzymów w tych reakcjach jest regulowany na kilku poziomach: (1) ekspresji genów kodujących enzymy; (2) modyfikacji (najczęściej fosforylacji) enzymów kowalencyjnych; (3) interakcji allosterycznych z enzymem (najczęściej inhibicji na zasadzie sprzężenia zwrotnego); (4) ładunku energetycznego, którego wyznacznikiem są wzajemne proporcje pomiędzy ATP, ADP, AMP; (5) hormonalnym. Sprawne współdziałanie wszystkich szlaków gwarantuje prawidłowe funkcjonowanie organizmu, a defekt na jakimkolwiek poziomie tych ściśle powiązanych ze sobą przemian prowadzi do zaburzeń metabolicznych o różnej intensywności.

W badaniach w ostatnich latach skupiono się na poszukiwaniu nowych mechanizmów regulacji metabolizmu, które pomogłyby wyjaśnić patogenezę wielu schorzeń zarówno występujących bardzo rzadko, jak i cywilizacyjnych. Przykładem może być kierunek badań dotyczący cukrzycy i jej rozwoju opartego na interakcjach gen-środowisko (zmiany epigenetyczne). Zmienność poziomu glikemii może prowadzić do zmian epigenetycznych, szczególnie metylacji histonów. Udowodniono zależność między nawet przemijającymi stanami hiperglikemii a rozwojem cukrzycowych powikłań naczyniowych, ujawnionych wiele lat później. Efekt ten nosi nazwę „pamięci metabolicznej” i tłumaczy się nim pojawienie się powikłań cukrzycowych długo po normalizacji glikemii u chorych w trakcie leczenia hipoglikemizującego. Dlatego też szczególne znaczenie ma jak najwcześniejsze wykrywanie nawet niewielkich zaburzeń gospodarki węglowodanowo-lipidowej w prewencji takich chorób, jak cukrzyca i miażdżyca.

"This page intentionally left blank"

10

FIZJOLOGIA WYDZIELANIA WEWNĘTRZNEGO

Aleksandra Szlachcic, Stanisław J. Konturek

Układ hormonalny reguluje podstawowe procesy życiowe organizmu. Kontrolując szybkość reakcji biochemicznych, a zwłaszcza aktywność enzymów, wywołuje różnorodne morfologiczne i czynnościowe zmiany w tkankach docelowych. W odróżnieniu od układu nerwowego, w którym sygnałami kontrolującymi aktywność podległych narządów docelowych są impulsy nerwowe, układ dokrewny przekazuje do narządów informacje za pośrednictwem przekaźników chemicznych – hormonów. Hormony wymagają dłuższego niż impulsy nerwowe czasu do wywołania reakcji; efekty ich działania utrzymują się dłużej – niekiedy przez wiele dni lub tygodni. Hormony nie inicjują nowych czynności, a jedynie modyfikują (wzmagają lub hamują) już istniejącą aktywność komórek.

Układ dokrewny ściśle współpracuje z układem nerwowym oraz immunologicznym w utrzymaniu homeostazy organizmu, pomimo zmieniających się czynników zewnętrznych.

10.1

CHARAKTERYSTYKA WYDZIELANIA WEWNĘTRZNEGO

10.1.1

OGÓLNE CECHY HORMONÓW

Wszystkie hormony wykazują pewne cechy wspólne. W związku z tym hormonem nazywamy substancję wydzielaną przez dokrewne komórki gruczołowe do otaczającego je środowiska (płyn zewnątrzkomórkowy, krew, chłonek itp.), transportowaną do komórek docelowych, działającą na komórki docelowe za pośrednictwem swoistych receptorów, wywołującą w komórce docelowej zmiany czynnościowe i/lub morfologiczne.

Hormony kontrolują aktywność komórek docelowych poprzez działanie: autokrynne (oddziaływanie

na komórki, które je wytworzyły i uwolniły do płynu zewnątrzkomórkowego), intrakrynne (wpływ na komórki, które je wytworzyły i uwolniły do płynu wewnątrzkomórkowego), parakrynne (oddziaływanie na komórki sąsiadujące z komórkami, które uwolniły hormony do przestrzeni zewnątrzkomórkowej), endokrynne (docierają do komórek docelowych za pośrednictwem krwi), neurokrynne (działanie neuroprzekaźników uwolnionych do krwiobiegu, dzięki czemu zachowują się one jak hormony) (ryc. 10.1).

Zazwyczaj działanie hormonów nie ogranicza się do jednej tkanki, ale ma charakter wielonarządowy. Ponadto hormony wytwarzane przez różne gruczoły dokrewne współdziałają ze sobą, np. działają synergistycznie (efekt jednoczesnego działania np. kortyzolu i glukagonu w zakresie pobudzania glukoneogenezy jest znacznie większy niż suma indywidualnych oddziaływań tych hormonów); wykazują też działanie permissyjne (ułatwiające – np. zmiany w układzie krążenia wywołane przez katecholaminy są znacznie większe, jeżeli zachodzą w obecności kortyzolu, który wywiera efekt permissyjny). Poza tym uczestniczą w utrzymaniu homeostazy organizmu, wchodząc razem z autonomicznym układem nerwowym w skład mechanizmów redundancyjnych (np. w kontroli stężenia glukozy we krwi biorą udział katecholaminy pochodzące z rdzenia nadnerczy i z zakończeń adrenergicznych układu współczulnego oraz glukagon (ryc. 10.2).

Kontrola uwalniania hormonów ma charakter sprzężeń zwrotnych – ujemnych lub dodatnich. Pętle regulacyjne mogą być krótkie, np. zamykające się między hormonami podwzgórza i przysadki, lub długie, obejmujące także hormony wytwarzane przez gruczoły obwodowe (np. między podwzgórzem, przysadką i nadnerczami) (ryc. 10.3).

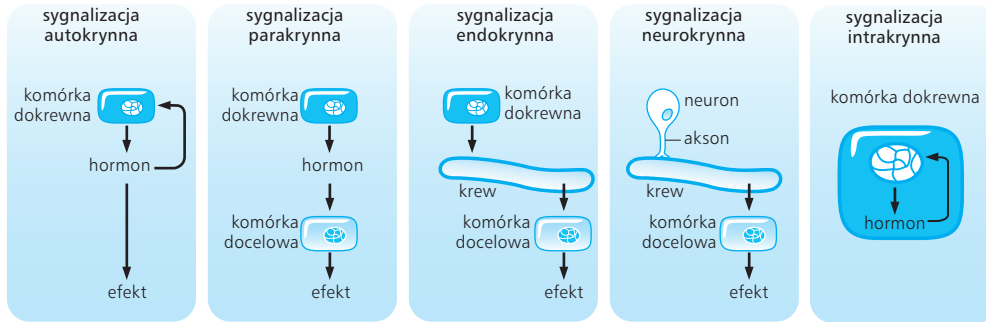
Klasyczną definicję układu dokrewnego należy obecnie rozszerzyć, gdyż substancje, które nie są zazwyczaj traktowane jak hormony, np. limfokiny, serotonina, prostaglandyny, mogą działać jak hormony, a także narządy, które nie są gruczołami dokrewnymi, np. serce czy nerki, mogą wytwarzać i uwalniać substancje o działaniu dokrewnym.

10.1.2

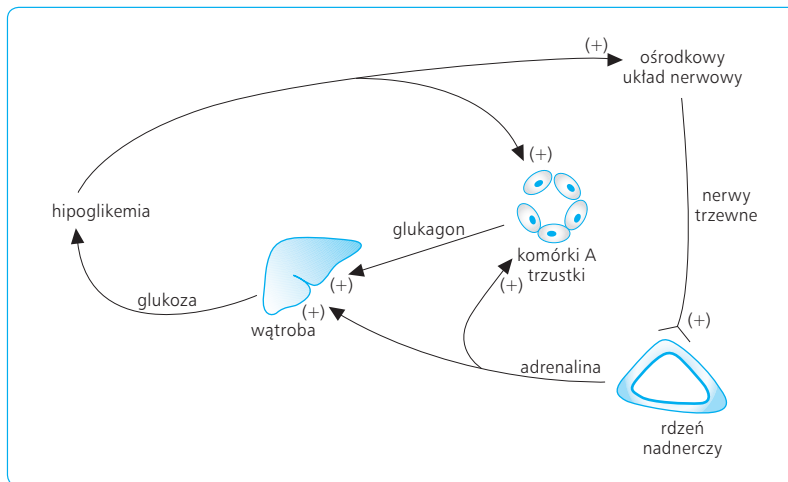
RODZAJE HORMONÓW

Ze względu na strukturę chemiczną można wyróżnić następujące grupy hormonów: (1) pochodne aminokwasów, (2) związki polipeptydowe i (3) pochodne cholesterolu (hormony steroidowe).

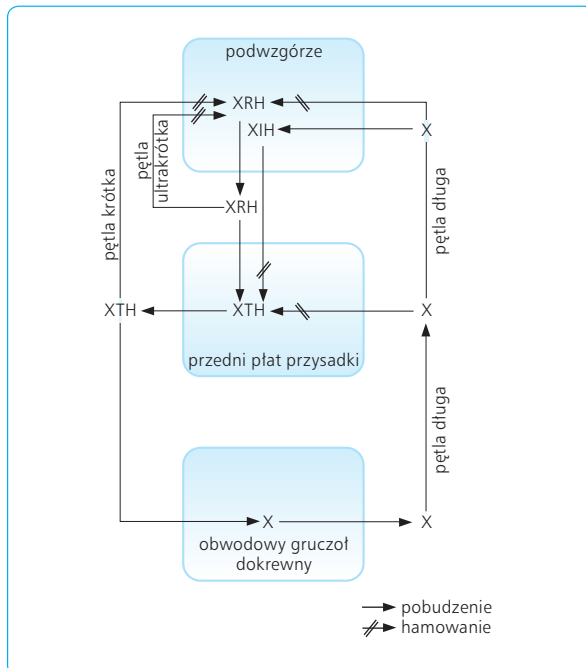
Do grupy hormonów będących pochodnymi aminokwasów zalicza się: adrenalinę, noradrenalinę, dopaminę, tyroksynę (T_4), trijodotyroninę (T_3) oraz



Ryc. 10.1 Udział hormonów w sygnalizacji międzykomórkowej.



Ryc. 10.2 Mechanizmy redundancyjne biorące udział w regulacji stężenia glukozy w osoczu krwi.



Ryc. 10.3 Pętle sprzężeń zwrotnych działające pomiędzy podwzgórzem, przysadką i obwodowym gruczołem dokrewnym. XRH (*releasing hormone*) – podwzgórzowy hormon pobudzający, XIH (*inhibiting hormone*) – podwzgórzowy hormon hamujący, XTH – przysadkowy hormon tropowy, X – hormon uwalniany przez obwodowy gruczoł dokrewny.

melatoninę. Jest to grupa substancji rozpuszczalnych w wodzie, z trudnością przenikających przez bariery lipidowe (z wyjątkiem T_3 i T_4 oraz melatoniny). Po zastosowaniu doustnym są aktywne (T_3 , T_4 , melatonina) lub nie (adrenalina, noradrenalina).

Cząsteczki hormonów polipeptydowych przyjmują formę od trójpeptydu, np. w przypadku hormonu uwalniającego hormon tyreotropowy (TRH, *thyrotropin releasing hormone*), do bardziej złożonych białek, np. w przypadku hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), w którego cząsteczce znajduje się 191 aminokwasów. Są one rozpuszczalne w wodzie, działają wyłącznie na receptory błony komórkowej, mają krótki okres połowicznego rozpadu i po podaniu doustnym pozostają nieaktywne.

Hormony steroidowe są wytwarzane przez korę nadnerczy i gonady; ponadto do tej grupy zalicza się aktywną postać witaminy D_3 . Hormony te rozpuszczają się w tłuszczach i z łatwością przenikają przez bariery lipidowe, wywierając wpływ także na ośrodkowy układ nerwowy (CNS, *central nervous system*). Działają za pośrednictwem receptorów wewnątrzkomórkowych.

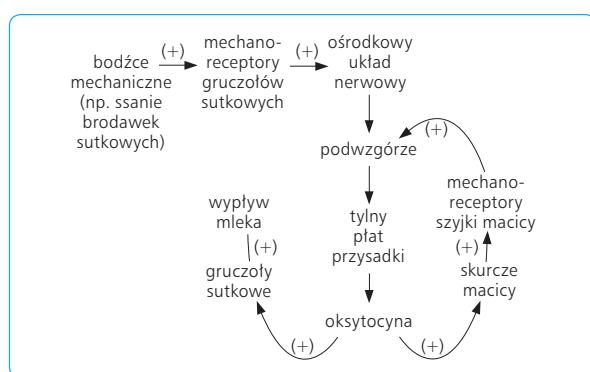
10.1.3

KONTROLA WYDZIELANIA DOKREWNEGO

Czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego są regulowane przez mniej lub bardziej złożone mechanizmy, które można podzielić na: (1) nerwowe, (2) hormonalne i (3) metaboliczne.

W przypadku kontroli typu nerwowego czynności dokrewne są regulowane przez nerwy układu autonomicznego. Uwalnianie insuliny z komórek B wysp trzustkowych zależy m.in. od pobudzenia pozazwojowych nerwów cholinergicznym, a uwalnianie amin katecholowych przez rdzeń nadnerczy – od pobudzenia przedzwojowych cholinergicznym nerwów współczulnych. Niektóre hormony, takie jak prolaktyna i oksytocyna, uwalniane są z narządów dokrewnych w odpowiedzi na drażnienie receptorów nerwowych znajdujących się w gruczołach sutkowych czy kanale szyjki macicy (ryc. 10.4). Mechanizmy nerwowe mogą być również bezpośrednio odpowiedzialne za uwalnianie hormonów, np. wazopresyna i oksytocyna wytwarzane są w neuronach podwzgórza, a następnie uwalniane z zakończeń aksonalnych w tylnym płacie przysadki mózgowej.

Przykładem regulacji hormonalnej wydzielania dokrewnego jest działanie hormonów tropowych przysadki na podległe im gruczoły dokrewne, np. hormon adrenokortykotropowy przedniego płata przysadki (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) pobudza korę nadnerczy do wydzielania kortyzolu. Wydzielanie ACTH jest z kolei pobudzane przez kortykoliberynę (CRH, *corticotropic releasing hormone*), wytwarzaną



Ryc. 10.4 Mechanizmy odruchowe odpowiedzialne za uwalnianie oksytocyny. Rozciąganie szyjki macicy przez przesuwający się płód w czasie porodu powoduje drażnienie mechanoreceptorów. Następuje wtedy odruchowe zwiększenie wydzielania oksytocyny i nasilenie skurczów macicy. Podobnie drażnienie mechanoreceptorów gruczołu sutkowego (przy ssaniu) odruchowo pobudza wydzielanie oksytocyny, która umożliwia wypływ mleka z przewodów wyprowadzających.

w podwzgórzu. Pomiędzy hormonami osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej istnieją wzajemne sprzężenia zwrotne o charakterze ujemnym. W układzie dokrewnym można zaobserwować wiele tego typu zależności (ryc. 10.5).

Regulacja metaboliczna dotyczy bezpośredniego wpływu substratów lub produktów metabolicznych na wydzielanie dokrewne. Przykładem może być glukoza, której poziom w osoczu krwi kontroluje uwalnianie insuliny i glukagonu, jony Na^+ i K^+ regulujące uwalnianie aldosteronu, a także jony Ca^{2+} , które wpływają na wydzielanie parathormonu.

10.1.4

BIOSYNTETA HORMONÓW

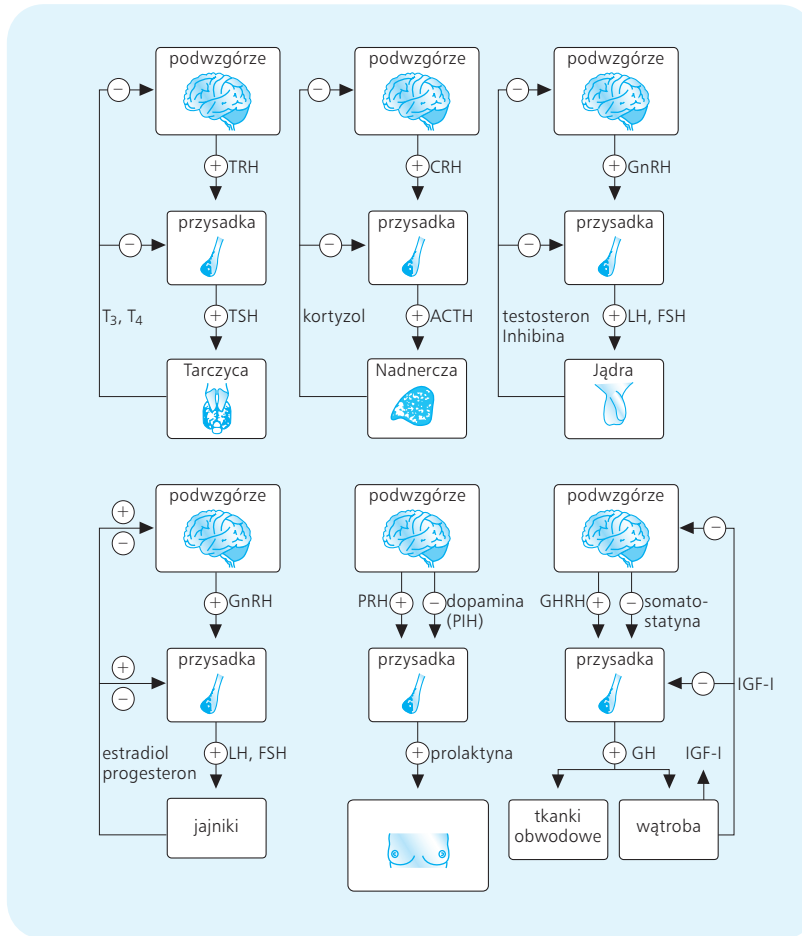
Hormony polipeptydowe są wytwarzane w ziarnistej siateczce śródplazmatycznej; ich biosynteza w rybosomach rozpoczyna się od azotowego (N) końca cząsteczki. W pierwszym etapie powstaje preprohormon lub prohormon z hydrofobowym peptydem sygnałowym przy N-końcowym aminokwasie. Dzięki hydrofobowemu charakterowi peptydu sygnałowego preprohormon przechodzi przez struktury błonowe siateczki śródplazmatycznej i wnika do aparatu Golgiego, w którym pod wpływem różnych enzymów zostaje uformowany hormon ostateczny i jednocześnie oddziela się peptyd sygnałowy. Postać końcowa hormonu peptydowego zostaje zgromadzona w ziarnistościach komórki dokrewnej. Aktywność prohormonu jest zwykle mniejsza niż właściwego hormonu.

Biosynteza i wydzielanie hormonów steroidowych odbywają się niejako *ex tempore*, czyli wkrótce po pobudzeniu komórek gruczołu dokrewnego. Prekursorem tych hormonów jest cholesterol, podlegający licznym przemianom biochemicznym – początkowo w mitochondriach, potem w siateczce śródplazmatycznej. Końcowe procesy steroidogenezy znowu są związane z mitochondriami i prowadzą do wytworzenia ostatecznych produktów hormonalnych. Hormony steroidowe z łatwością przemieszczają się przez błony organelli komórkowych i bez tworzenia ziarnistości w komórkach dokrewnych są przez nie wydzielane. Podobnie, niektóre hormony aminokwasowe (tyroksyna, trijodotyronina) są wydzielane bez spichrzania w ziarnistościach i łatwo przenikają przez błony komórkowe.

10.1.5

UWALNIANIE HORMONÓW

Uwalnianie hormonów z komórek dokrewnych następuje pod wpływem wielu różnych bodźców (nerwowych, hormonalnych i metabolicznych). Komórki



Ryc. 10.5 Hormonalna regulacja uwalniania hormonów. Przykłady osi podwzgórzowo-przysadkowo-gruczołowych.

gruczołowe mogą uwalniać hormon uprzednio zgromadzony w ich ziarnistościach lub właśnie wytworzony. Hormony uwalniane przez komórki dokrewne, zanim dotrą do miejsc działania w komórkach docelowych, przenikają przez liczne struktury błonowe. Może się to odbywać drogą biernej dyfuzji poprzez pory komórkowe, transport ułatwiony, transport aktywny, pinocytozę lub egzocytozę. Lipofilne hormony steroidowe z łatwością dyfundują przez lipidowe struktury błonowe, natomiast spolaryzowane elektrycznie hormony polipeptydowe i aminokwasowe z trudem przenikają przez bariery błon lipidowych. Wyjątek stanowią hormony tarczycy, które przenikają przez błony komórkowe w wyniku zwykłej dyfuzji i działają na receptory jądrowe. Również melatonina przenika z łatwością przez lipidowe błony komórkowe i działa na receptory tych komórek. Szczególnymi rodzajami transportu błonowego są pinocytostaza i egzocytostaza. Hormony gruczołu tarczowego (T₃ i T₄), zmagazynowane w koloidzie w postaci tyreoglobuliny, zostają uwolnione do krwi po uprzedniej pinocytostazie tego koloidu przez komórki pęcherzykowe. Egzocytostaza jest związana z wydzielaniem hormonów polipeptydowych (np. insuliny, glukagonu) zmagazynowanych w ziarnistościach wydzielniczych.

Uwalnianiu hormonów z komórek gruczołowych towarzyszą złożone mechanizmy homeostatyczne, zapewniające fizjologiczny, zgodny z potrzebami organi-

zmu charakter tego procesu. Podstawowe wydzielanie hormonów ma zwykle charakter pulsacyjny. Pod wpływem bodźców stymulujących dochodzi do chwilowego wzrostu wydzielania hormonów. Okresy intensywniejszego wydzielania mogą występować z różną częstotliwością, a wzrosty stężeń hormonów w płynach ustrojowych cechują się różną amplitudą. Jeżeli zmiany zachodzą co godzinę, mówi się o rytmie wydzielniczym okołogodzinnym. Rytm wydzielniczy zamykający się w cyklu 24-godzinnym noszą nazwę okołodobowych, w cyklu ok. 30-dniowym – okołomiesięcznych, a w cyklu rocznym – okołorocznych lub sezonowych. Przykładem uwalniania okołodobowego jest uwalnianie melatoniny, która osiąga najwyższy poziom w osoczu w godzinach nocnych między godziną drugą a piątą.

10.1.6

TRANSPORT HORMONÓW W OSOCZU

Większość hormonów krąży we krwi w postaci nieczynnej, związanej z białkami osocza, tworząc rodzaj magazynu. Zabezpiecza to przed zbyt szybkim meta-

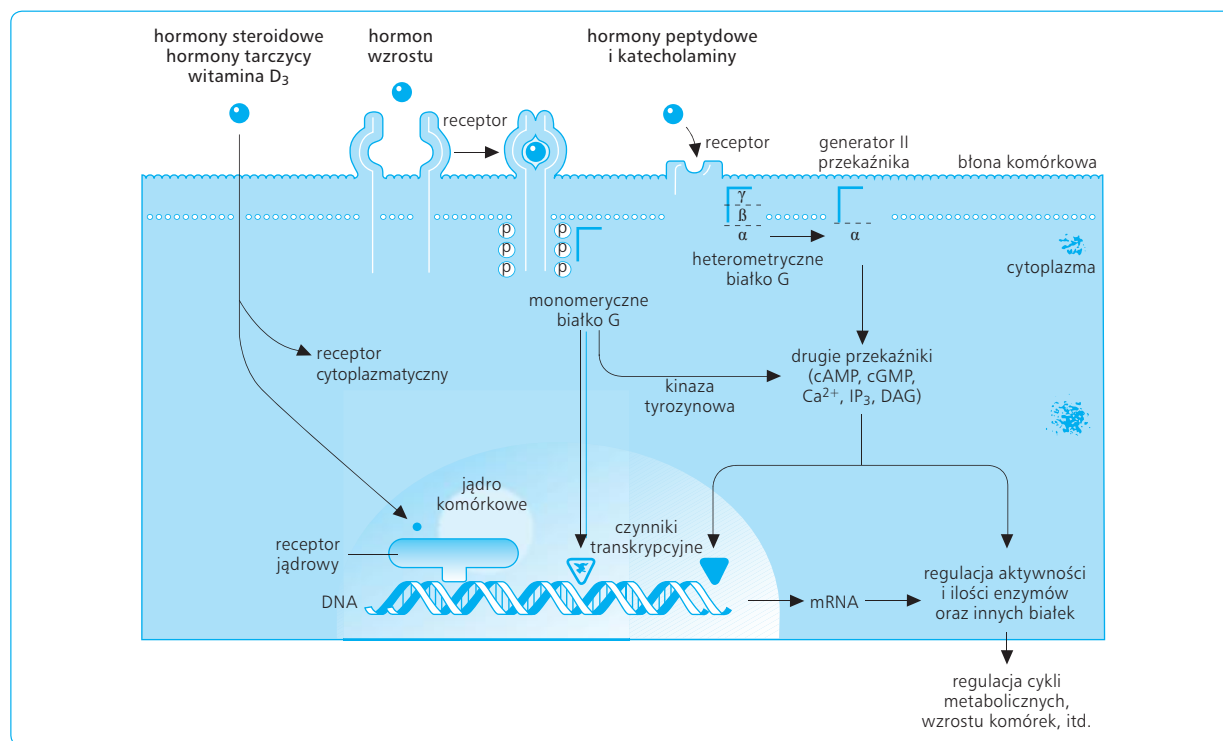
bolizmem i wydalaniem. Tylko nieznaczna ilość hormonów występuje w postaci wolnej, a ta pozostaje w stanie równowagi dynamicznej z pulą nieczynnego hormonu związanego z krążącymi we krwi białkami osocza. Dynamika syntezy białek transportowych jest jednym z wielu czynników regulujących aktywność hormonalną, gdyż ilość tych białek decyduje o stężeniu biologicznie aktywnego hormonu. Przykładem układów transportujących hormony w osoczu jest połączenie pomiędzy kortyzolem i transkortyną, hormonami płciowymi i globuliną wiążącą steroidy płciowe (SSBG, *sex steroid-binding globulin*).

10.1.7

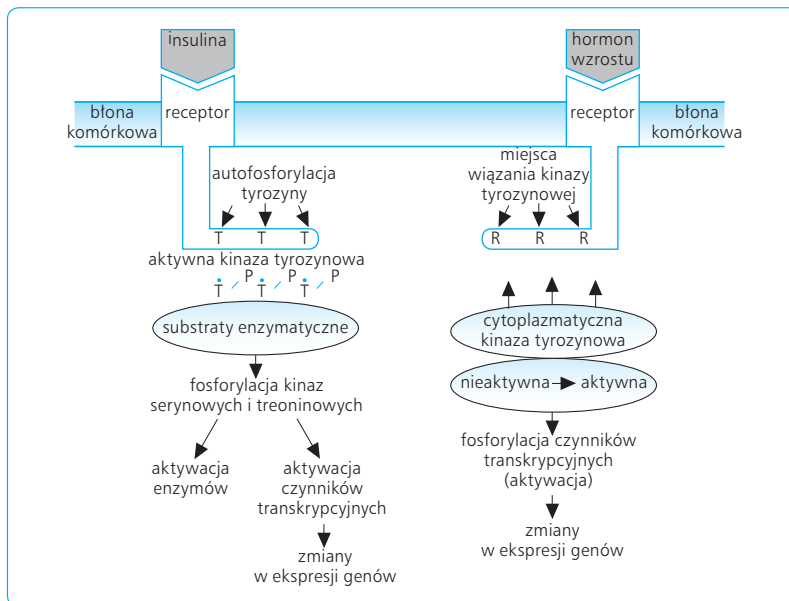
ROLA I PODZIAŁ RECEPTORÓW HORMONALNYCH

Zależnie od umiejscowienia w komórce można wyróżnić receptory zakotwiczone w błonie komórkowej (receptory błonowe) oraz receptory stanowiące składnik cytoplazmy (receptory cytoplazmatyczne) lub też jądra (receptory jądrowe) (ryc. 10.6). Działanie większości hormonów polipeptydowych, które nie są zdolne wnikać do cytoplazmy, odbywa się wyłącznie za pośrednic-

twem receptorów błonowych związanych z białkiem G i z udziałem przekaźników wewnątrzkomórkowych, takich jak adenozyńmonofosforan cykliczny (cAMP), guanozyńmonofosforan cykliczny (cGMP), jony Ca^{2+} , trifosforan inozytoli (IP_3 , *inositol triphosphate*) i diacyloglicerol (DAG, *diacylglycerol*). Ligandy (hormony) zewnątrzkomórkowe stanowią „pierwsze przekaźniki informacji”, a wewnątrzkomórkowe działają jako „drugie przekaźniki informacji”, które aktywują kinazy białkowe (PK, *protein kinase*), katalizujące fosforylację białek, co wywołuje zmiany ich konformacji oraz aktywności i ostatecznie wpływa modyfikująco na funkcje komórek. Insulina i hormon wzrostu działają także przez receptory błonowe, ale związane z kinazą tyrozynową, której aktywacja zapoczątkowuje zmiany wewnątrzkomórkowe (ryc. 10.7). W odróżnieniu od hormonów polipeptydowych, hormony steroidowe i hormony gruczołu tarczowego przenikają przez błony komórkowe. Hormony steroidowe tworzą kompleksy ze swoistymi receptorami obecnymi w cytoplazmie, które następnie łączą się z odpowiednim fragmentem DNA jądra (HRE, *hormone response element*). Skutkiem tego procesu są zmiany w procesie transkrypcji. Gdy brak hormonów steroidowych, ich receptory tworzą w cytoplazmie stabilne połączenia z białkami HSP (*heat-shock proteins*). Receptor dla aktywnej postaci witaminy D_3 oraz hormonów tarczycy jest trwale związany ze specyficznym fragmentem genomu komórki.



Ryc. 10.6 Mechanizm działania hormonów na komórki docelowe. Hormony steroidowe działają za pośrednictwem receptorów wewnątrzkomórkowych (jądrowych lub cytoplazmatycznych), a hormony polipeptydowe za pośrednictwem receptorów błonowych.



Ryc. 10.7 Receptory hormonalne związane z kinazą tyrozynową. Przyłączenie insuliny do receptora błonowego prowadzi do autofosforylacji kinazy tyrozynowej, stanowiącej cytoplazmatyczny fragment receptora insulinowego. Połączenie hormonu wzrostu z jego swoistym receptorem błonowym umożliwia kontakt cytoplazmatycznej kinazy tyrozynowej z fragmentem tego receptora.

10.1.8

METODY OZNACZANIA HORMONÓW

Metody te można podzielić na biologiczne, fizykochemiczne i radiometryczne. Początkowo wszystkie hormony oznaczano metodami biologicznymi *in vivo* lub *in vitro*, określając ich efekty działania. Ze względu na ograniczoną czułość i małą swoistość metod biologicznych uzupełniono je metodami fluorometrycznymi i kolorymetrycznymi, które nadal mają zastosowanie, np. do oznaczania amin katecholowych czy hormonów steroidowych. Przełomowym osiągnięciem metodycznym było wprowadzenie w 1957 r. przez Yalow i Bersona metody radioimmunologicznej (RIA, *radioimmunoassay*), opartej na użyciu swoistych przeciwciał lub swoistych białek zdolnych do „rozpoznawania” hormonów w stężeniach piko- lub nanogramowych, a więc nieuchwytnych dotychczas stosowanymi metodami. Wysoka swoistość i czułość metod radiometrycznych oraz możliwość wykonywania wielu oznaczeń w stosunkowo krótkim czasie sprawiły, że uległy one rozpowszechnieniu w badaniach fizjologicznych i klinicznych.

10.2

HORMONY PODWZGÓRZA

Podwzgórze, część przedniego mózgu, koordynuje złożone mechanizmy homeostaticzne organizmu. Łączy się z przednim płatem przysadki mózgowej

(częścią gruczołową) za pośrednictwem naczyń krwionośnych, a z tylnym płatem przysadki (częścią nerwową) poprzez aksony neuronów. Hormony wytwarzane przez podwzgórze można podzielić na dwie grupy: (1) hormony wydzielane do naczyń wrotnych szypuły przysadki i regulujące czynności endokrynne jej przedniego płata oraz (2) hormony (wazopresyna argininowa i oksytocyna) transportowane przez aksony do tylnego płata przysadki, gdzie są magazynowane, a następnie uwalniane do krwiobiegu.

10.2.1

WAZOPRESYNA ARGININOWA

AVP, zwana także hormonem antydiuretycznym (ADH, *antidiuretic hormone*), ma postać cyklicznego nonapeptydu o masie cząsteczkowej 1084; okres biologicznego półtrwania wynosi ok. 18 min; inaktywacja następuje w wątrobie i nerkach. Wazopresyna powstaje jako preprohormon przede wszystkim w neuronach jądra nadwzrokowego (główne źródło AVP) oraz jądra przykomorowego podwzgórza. N-końcowy odcinek prohormonu tworzy peptyd sygnałny, środek – AVP, a odcinek C-końcowy – neurofizynę II. Preprohormon jest transportowany przez aksony w postaci ziarnistości neurowydzielniczych do tylnego płata przysadki, gdzie podlega działaniu enzymów; ostatecznie AVP zostaje zmagazynowana w zakończeniach aksonów w tylnym płacie w połączeniu z neurofizyną II.

Do głównych czynników pobudzających uwalnianie AVP należą: (1) wzrost ciśnienia osmotycznego osocza krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego o 1–2% ponad

wartość prawidłową; (2) zmniejszenie objętości krwi i ciśnienia tętniczego krwi o 5–10%; (3) angiotensyna II; (4) pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego przez czynniki stresowe, np. uraz fizyczny, bodźce emocjonalne, ból; (5) prostaglandyny; (6) nikotyna. Czynniki hamującymi uwalnianie AVP są: (1) spadek ciśnienia osmotycznego płynów ustrojowych; (2) wzrost objętości i ciśnienia krwi; (3) alkohol; (4) kortyzol; (5) hormony gruczołu tarczowego; (6) przedsiorkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *antral natriuretic peptide*).

Podstawową fizjologiczną rolą AVP jest utrzymanie prawidłowej osmolarności płynów ustrojowych i prawidłowego ciśnienia krwi. Działając poprzez receptory błonowe V₂, a następnie cAMP, jako drugi przekazywacz w komórkach kanalików dystalnych i zbiorczych nerek, AVP powoduje wzrost resorpcji zwrotnej wody w wyniku wbudowywania do błony komórkowej obecnych w cytoplazmie białek tworzących kanały wodne (akwaporyn, efekt antydiuretyczny). Umożliwia to zwiększone przechodzenie wody z moczu kanalikowego do płynu zewnątrzkomórkowego. AVP wydzielana w ilościach fizjologicznych nie wpływa na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych, ale w stanach patologicznych, np. pokrwotocznych, gdy ilość tego hormonu znacząco wzrasta, poprzez pobudzenie receptorów błonowych V_{1a} dochodzi do skurczu naczyń krwionośnych. Ponadto AVP wzmacnia uwalnianie ACTH z przedniego płata przysadki, działając przez receptor błonowy V_{1b}. Dzięki temu wpływa pośrednio na proces steroidogenezy w korze nadnerczy.

Zagadnienia kliniczne

Najczęstszym zaburzeniem wydzielania AVP jest moczówka prosta (*diabetes insipidus*), która polega na niedoborze hormonu w organizmie i objawia się charakterystyczną poliurią (wydalanie dużej ilości rozcieńczonego moczu) oraz polidipsją (nadmierne pragnienie). Tego typu zmiany mogą wystąpić jako schorzenie pierwotne (rozwijające się bez wyraźnej przyczyny) lub w następstwie uszkodzenia szlaku nadwzrodkowo-przysadkowego w obrębie podwzgórza i lejka.

Nadmierne wydzielanie AVP, zespół niedostosowanego wydzielania hormonu antydiuretycznego, może być skutkiem podawania niektórych leków (np. tiazydów, karbamazepiny) lub rozwoju nowotworów (np. płuc, dwunastnicy, trzustki lub mózgu) wydzielających ektopowo AVP. Wysokie stężenie wazopresyny jest przyczyną zatrzymania wody w organizmie, a w konsekwencji spadku stężenia sodu w osoczu krwi, hiposmolalności osocza i wydalania zagęszczonego moczu.

10.2.2

OKSYTOCYNIA

Oksytocyna (OXY) jest cyklicznym nonapeptydem o masie cząsteczkowej 1007, który w przeciwieństwie do AVP uwalniany jest w sposób ciągły w małych porcjach, uwalnia się okresowo z części nerwowej przysadki na drodze odruchowej w wyniku podrażnienia receptorów brodawek sutkowych (np. ssanie piersi) lub receptorów szyjki macicy i pochwy (poród, stosunek płciowy) (zob. ryc. 10.4). Ponadto jej wytwarzanie jest wzmacniane przez estrogeny, a hamowane przez progesteron i katecholaminy. Podobnie jak w przypadku AVP jej prekursorem jest postać preprohormonu transportowana drogą aksonalną w połączeniu z neurofizyną I do tylnego płata przysadki mózgowej, gdzie zostaje zmagazynowana.

Oksytocyna powoduje skurcz komórek mioepitelialnych pęcherzyków gruczołów mlecznych i przewodów wyprowadzających, ułatwiając wydalanie mleka z gruczołów sutkowych. Uwalnianie OXY łączy się ze wzmożonym wydzielaniem przez część gruczołową przysadki mózgowej prolaktyny, stymulującej wytwarzanie mleka w gruczołach sutkowych. Przypuszcza się, że małe ilości OXY, uwalniane w płacie tylnym, przedostają się wprost do przedniego płata przysadki i tu pobudzają wydzielanie prolaktyny.

Oksytocyna wywołuje silne skurcze mięśni gładkich macicy, co umożliwia akcję porodową. Pod koniec ciąży i podczas porodu, gdy zmniejsza się wydzielanie progesteronu, następuje wzrost wydzielania OXY, inicjujący skurcze macicy. Wydzielanie oksytocyny nasila się w miarę rozciągania szyjki macicy przez przesuwający się płód. Rozciąganie drażni receptory szyjki i wywołuje odruchowe zwiększenie wydzielania OXY (dodatnie sprzężenie zwrotne). W okresie ciąży wzrasta stężenie we krwi oksytocynazy, enzymu rozkładającego OXY, dzięki czemu macica nie wykazuje aktywności skurczowej. Tuż przed porodem następuje jednak nagły spadek stężenia tego enzymu. Zjawisko to może być wykorzystane do wyznaczenia zbliżającego się momentu porodu.

Oksytocyna bierze także udział w akcie płciowym i zapłodnieniu. W czasie stosunku płciowego wzmacnia się jej wydzielanie, co może być częściowo odpowiedzialne za skurcze macicy w czasie orgazmu, występujące na szczycie pobudzenia płciowego. Skurcze macicy umożliwiają transport nasienia w kierunku jajowodów i tym samym ułatwiają zapłodnienie komórki jajowej. U mężczyzn podstawowy poziom OXY w osoczu krwi jest taki sam, jak u kobiet, i wzrasta w czasie orgazmu, przy czym rola tego hormonu nie jest w pełni jasna.

10.2.3

PODWZGÓRZOWE HORMONY UWALNIAJĄCE I HAMUJĄCE

Kolejną grupą substancji wytwarzanych przez neuroony podwzgórza są hormony regulujące (hamujące lub pobudzające) czynności dokrewne przedniego płata przysadki mózgowej (tab. 10.1). Oś podwzgórzowo-przysadkowa działa zazwyczaj na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Hormony podwzgórza kontrolują funkcje przedniego płata przysadki poprzez działanie na receptory błonowe oraz aktywację drugich wewnątrzkomórkowych przekaźników (Ca^{2+} , cAMP lub fosfolipidy błonowe) w komórkach gruczołowych. Hormony te są wydzielane pulsacyjnie, przy czym rytm ich wydzielania może być modyfikowany przez różne bodźce zewnętrzne. Pulsacyjny charakter wydzielania hormonów podwzgórza decyduje o wrażliwości receptorów przysadki na działanie tych hormonów. Odpowiednia częstość pulsów zwiększa wrażliwość przysadki na działanie hormonów (*up-regulation*), natomiast ciągłe uwalnianie dużej ilości hormonów podwzgórzowych prowadzi do spadku aktywności hormonalnej przysadki (*down-regulation*).

10.3

HORMONY PRZEDNIEGO PŁATA PRZYSADKI

Przysadka jest gruczołem o średnicy ok. 1 cm i masie 0,5–0,7 g, leżącym w zagłębieniu kości klinowej. Embriologicznie rozwija się z dwóch różnych zawiązków. Przedni płat przysadki pochodzi z kieszonki przysadkowej Rathkego i ma budowę gruczołową (*adenohypophysis*). Płat tylny, będący częścią mózgowia, stanowi część nerwową przysadki (*neurohypophysis*). Pomiedzy podwzgórzem a przysadką istnieje bogata sieć naczyń wrotnych, łączących pierwotną sieć naczyń włosowatych podwzgórza i wtórną sieć naczyń przysadki. To umożliwia transport hormonów podwzgórzowych kontrolujących funkcje przysadki mózgowej.

W obrębie przedniego płata przysadki mózgowej można wyróżnić 5 podstawowych rodzajów komórek: somatotropowe wytwarzające hormon wzrostu (GH, *growth hormone*), laktotropowe produkujące prolaktynę (PRL), tyreotropowe uwalniające hormon tyreotropowy (TSH, *thyroid stimulating hormone*), gonadotropowe produkujące hormon luteinizujący (LH, *luteinizing hormone*) i hormon folikulotropowy (FSH, *follicle stimulating hormone*) oraz kortykotropowe uwalniające hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorti-*

cotropic hormone) (tab. 10.2). ACTH należy do grupy substancji powstających z prohormonu zwanego proopiomelanokortyną (POMC, *proopiomelanocortin*), z którego w płacie przednim powstaje tylko ACTH i β -lipotropina (β -LPH, *β -lipotropin hormone*) oraz niewielkie ilości β -endorfiny (*β -endorphine*).

10.3.1

HORMON WZROSTU

GH, zwany somatotropiną (STH, *somatotropic hormone*), jest podstawowym hormonalnym (pozagenetycznym) czynnikiem pobudzającym wzrost organizmu. Ludzki GH ma strukturę prostego łańcucha polipeptydowego złożonego ze 191 aminokwasów. GH wykazuje dużą swoistość gatunkową; otrzymany od różnych gatunków ssaków różni się aktywnością biologiczną, strukturą cząsteczki i właściwościami immunologicznymi. Jedynie GH człowieka i małpy mają zbliżoną strukturę i podobne centrum aktywne, co warunkuje działanie pobudzające GH człowieka na wzrost małpy i odwrotnie. W przypadku innych gatunków zwierząt i człowieka zależność taka nie zachodzi. Przyczyna swoistości gatunkowej GH jest nieznana, ale wydaje się, że jest związana ze swoistością receptorów dla hormonu wzrostu u naczelnnych.

Stężenie GH w surowicy krwi zmienia się z wiekiem. W okresie życia płodowego i u noworodków jest najwyższe, później spada, jednak u dzieci aż do zakończenia dojrzewania płciowego jest znacznie większe niż u dorosłych (ryc. 10.8). Ponadto zależy od płci – jest większe u kobiet, zwłaszcza przed owulacją, co jest efektem stymulującego działania estradiolu. Wydzielanie GH wykazuje rytm okołodobowy; szczyt osiąga w nocy, w fazie snu wolnofalowego (NREM), a spada w ciągu dziennego czuwania.

Wytwarzanie i uwalnianie GH jest regulowane przez dwa hormony podwzgórza o działaniu przeciwnym: hormon pobudzający uwalnianie hormonu wzrostu (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) i hormon hamujący uwalnianie hormonu wzrostu (GHIH, *growth hormone inhibiting hormone*), czyli somatostatynę (zob. ryc. 10.5). Między GH i GHRH oraz GH i GHIH istnieje ujemne sprzężenie zwrotne. Wytwarzanie i uwalnianie GH jest modyfikowane poza głównym mechanizmem podwzgórzowo-przysadkowym także przez wiele innych czynników przedstawionych w tabeli 10.3.

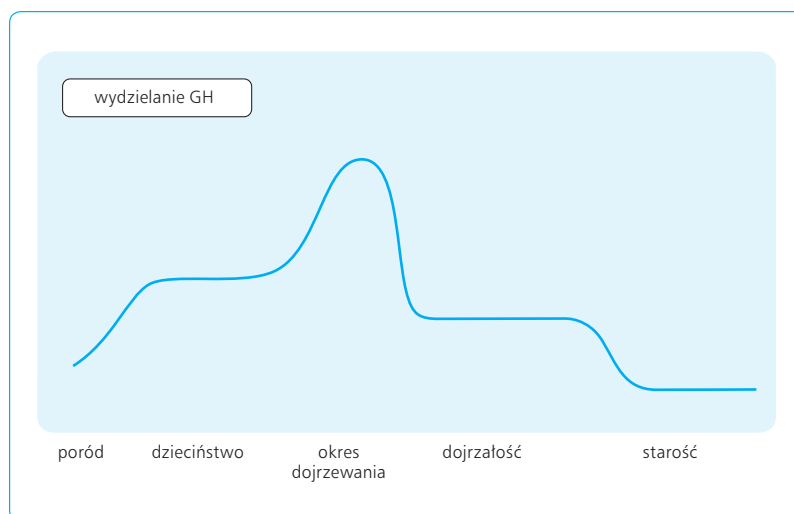
Hormon wzrostu wpływa na liczne tkanki – głównie na mięśnie, tkankę tłuszczową, przewód pokarmowy oraz wątrobę, działając za pośrednictwem swoistych receptorów (białka złożone z 620 aminokwasów). Po połączeniu z receptorem narządu docelowego następuje uruchomienie śródkomórkowej kaskady szlaku JAK2-STAT, którego składowe, po uaktywnieniu przez

Hormon podwzgórza	Budowa	Hormon przysadki
hormon uwalniający tyreotropinę (TRH)	pGLU-HIS-PRO-NH ₂	tyreotropina (TSH)
hormon uwalniający gonadotropiny (GnRH)	pGLU-HIS-TRP-SER-TYR-GLY-LEU-ARG-PRO-GLY-NH ₂	hormon luteinizujący (LH) i hormon folikulotropowy (FSH)
hormon uwalniający kortykotropinę (CRH)	SER-GLN-GLU-PRO-PRO-ILE-SER-LEU-ASP-LEU-THR-PHE-HIS-LEU-LEU-ARG-GLU-VAL-LEU-GLU-MET-THR-LYS-ALA-ASP-GLN-LEU-ALA-GLN-GLN-ALA-HIS-SER-ASN-ARG-LYS-LEU-LEU-ASP-ILE-ALA-NH ₂	adrenokortykotropina (ACTH)
hormon uwalniający hormon wzrostu (GHRH)	TYR-ALA-ASP-ALA-ILE-PHE-THR-ASN-SER-TYR-ARG-LYS-VAL-LEU-GLY-GLN-LEU-SER-ALA-ARG-LYS-LEU-LEU-GLN-ASP-ILE-MET-SER-ARG-GLN-GLN-GLY-GLU-SER-ASN-GLN-GLU-ARG-GLY-ALA-ARG-ALA-ARG-GLY-ALA-ARG-ALA-ARG-LEU-NH ₂	hormon wzrostu GH)
hormon hamujący uwalnianie hormonu wzrostu (somatostatyna, SRIH, GHIH)	ALA-GLY-CYS-LYS-ASN-PHE-PHE-TRP-LYS-THR-PHE-THR-SER-CYS	hormon wzrostu (GH)
hormon pobudzający uwalnianie prolaktyny (PRH)	nieokreślona	prolaktyna
hormon hamujący uwalnianie prolaktyny (PIF)	dopamina	prolaktyna

Tabela 10.1 Hormony podwzgórzowe pobudzające i hamujące aktywność dokrewną przysadki mózgowej.

Komórki przysadki	Udział w populacji komórek przysadki	Hormon przysadki	Narząd docelowy
kortykotropowe	15–20%	ACTH	kora nadnerczy
tyreotropowe	3–5%	TSH	tarczycy
gonadotropowe	10–15%	LH i FSH	gonady
somatotropowe	40–50%	GH	tkanki obwodowe
laktotropowe	10–25%	prolaktyna	gruczoły sutkowe

Tabela 10.2 Hormony przedniego płata przysadki mózgowej.



Ryc. 10.8 Zmiany stężenia hormonu wzrostu w osoczu krwi w zależności od wieku.

Pobudzenie	Hamowanie
GHRH	somatostatyna
↓ stężenia glukozy	↑ stężenia glukozy
↓ stężenia FFA	↑ stężenia FFA
↑ stężenia aminokwasów	somatomedyny
głód, grelina	GH
wysiłek fizyczny	kortyzol
stres	agoniści receptorów β-adrenergicznych
estrogeny	
androgeny	
dopamina	
acetylocholina	
serotonina	
enkefaliny	
agoniści receptorów α-adrenergicznych	

FFA (*free fatty acids*) – wolne kwasy tłuszczowe

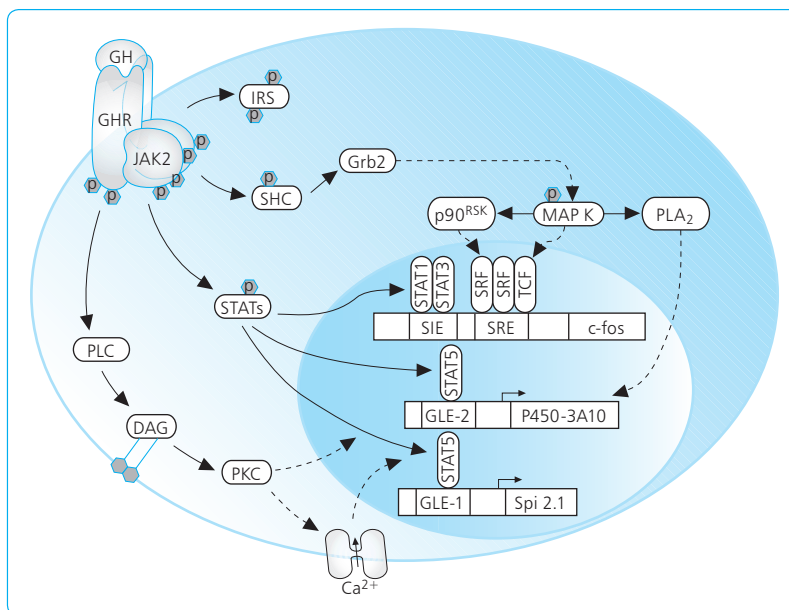
Tabela 10.3 Czynniki kontrolujące wydzielanie hormonu wzrostu.

zależne od GH kinazy cytoplazmatyczne, stają się aktywnymi czynnikami transkrypcyjnymi. Czynniki te docierają do jądra i aktywują różne geny odpowiedzialne za efekty biologiczne GH (ryc. 10.9). Efekty tego działania są widoczne dopiero po upływie kilku godzin lub dni, ponieważ uchwytne biologicznie aktywność GH jest poprzedzona wzmoczoną syntezą odpowiednich mRNA, a następnie białek i enzymów. Synteza receptorów dla GH zachodzi w jego obecności, ale również może być stymulowana przez insulinę i estrogeny; hamowana jest w czasie głodzenia.

GH bierze udział w metabolizmie białek, tłuszczów i węglowodanów oraz w regulacji gospodarki mineralnej, działając na tkanki bezpośrednio lub pośrednio, poprzez związane z insuliną somatomedyny (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*, i IGF-2, *insulin-like growth factor 2*), (ryc. 10.10). W przeciwieństwie do GH, który wykazuje działanie antyinsulinowe, somatomedyny wywołują typowe efekty insulinopodobne, takie jak intensyfikacja syntezy lipidów i spalania glukozy, zahamowanie działania lipolitycznego adrenaliny itp. Somatomedyny działają hamująco na wydzielanie GH zarówno przez zmniejszenie uwalniania z podwzgórza GHRH, jak i przez bezpośredni hamujący wpływ na komórki kwasochłonne przysadki wytwarzające GH.

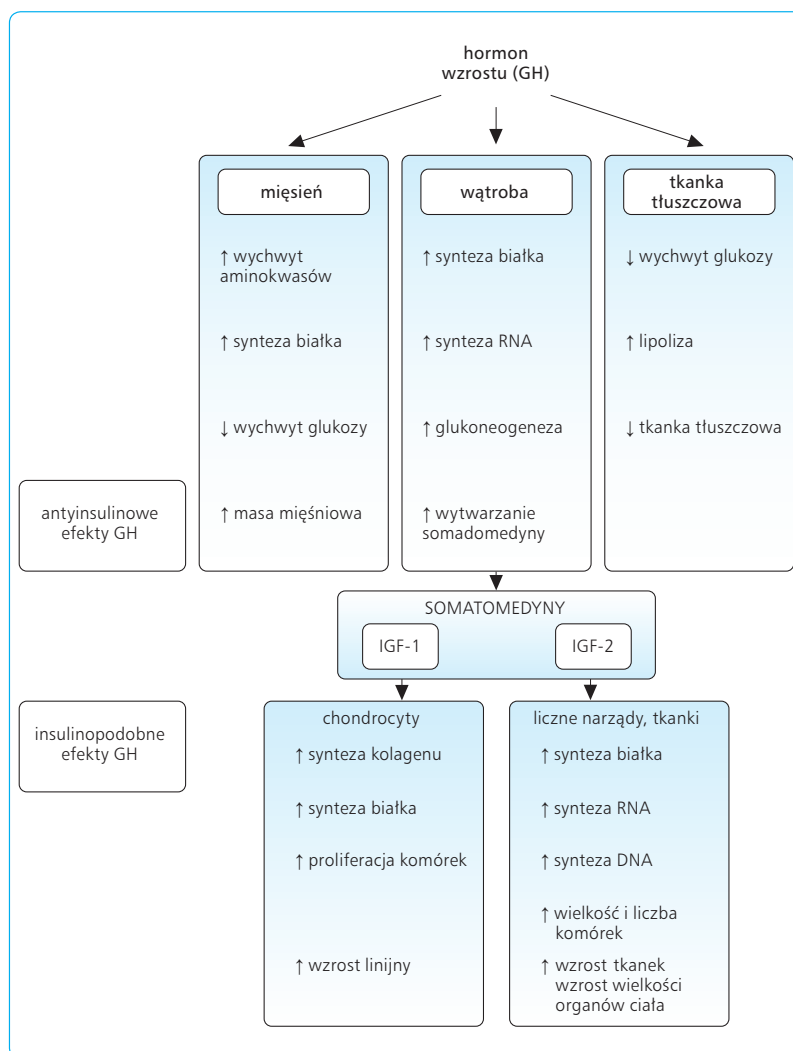
GH jest głównym czynnikiem pobudzającym przyrost masy ciała, mózgu, tkanki limfatycznej i narządów płciowych w młodym wieku. Hormon wzrostu działa lipolitycznie i powoduje hydrolizę triglicerydów tkanki tłuszczowej, uwalniając do krwi wolne kwasy tłuszczowe (FFA, *free fatty acids*) i glicerol. Wykazuje działanie ketogenne. Działając bezpośrednio na tkanki, GH hamuje transport glukozy do komórek i procesy glikolizy. Po podaniu GH obserwuje się wzrost stężenia glukozy we krwi – częściowo na skutek mniejszego jej zużycia w komórkach, a częściowo w wyniku glukoneogenezy z wykorzystaniem aminokwasów. GH zmniejsza tolerancję ustroju na glukozę i pobudza wydzielanie insuliny przez komórki B wysp trzustkowych. Efekt ten może być spowodowany zarówno bezpośrednim działaniem pobudzającym samego GH na trzustkę, jak i wzrostem stężenia krążących we krwi: glukozy, kwasów tłuszczowych i ciał ketonowych (których pobudzający wpływ na wydzielanie insuliny jest znany). Ponieważ po dłuższym stosowaniu GH dochodzi do hiperglikemii, przyjmuje się, że hormon ten działa diabetogennie.

Wpływ GH na gospodarkę mineralną polega na wzmoczeniu wchłaniania wapnia z jelit oraz na zatrzymaniu w ustroju innych elektrolitów, takich jak sód,



Ryc. 10.9 Mechanizm aktywacji receptora błonowego przez hormon wzrostu.

Przyłączenie GH do swego receptora błonowego aktywuje szlak JAK2-STAT. JAK2 należy do rodziny cytoplazmatycznych kinaz tyrozynowych (rodzina Janus). Czynniki STAT stanowią rodzinę nieaktywnych cytoplazmatycznych czynników transkrypcyjnych, które po fosforylacji wywołanej przez kinazę JAK wędrują do jądra i aktywują rozmaite geny.



Ryc. 10.10 Biologiczne efekty hormonu wzrostu. Bezpośrednie działanie GH na tkanki wywiera efekty antyinsulinowe, a działanie pośrednie poprzez somatomedyny – efekty insulinopodobne.

potas i fosforany. Oddziaływanie na przemianę wapniowo-fosforanową wiąże się ze zwiększeniem aktywności metabolicznej tkanki kostnej, towarzyszącej wzrostowi kości długich w obrębie chrząstek nasadowych. Ponadto GH ma możliwość wiązania się z receptorem prolaktynowym i tym samym wykazuje działanie troficzne względem komórek gruczołu sutkowego.

Zagadnienia kliniczne

Nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu przez gruczolaka komórek kwasochłonnych przedniego płata przysadki u osób dorosłych prowadzi do akromegalii, natomiast u dzieci i u młodzieży w okresie dojrzewania powoduje gigantyzm. Akromegalia charakteryzuje się miejscowym przerostem kości, zwłaszcza czaszki i żuchwy, oraz brakiem wzrostu liniowego z powodu wcześniejszego zarośnięcia chrząstek nasadowych kości długich. Cechą gigantyzmu jest nadmierny wzrost liniowy kości, któremu u wielu chorych towarzyszy niedoczynność gonad, opóźniająca zarastanie chrząstek przynasadowych. W połączeniu z nadmierną ilością IGF-1 procesy te prowadzą do gwałtownego wzrostu.

Karłowatość przysadkowa cechuje się zmniejszonym wydzielaniem lub całkowitym brakiem GH oraz niedoborem gonadotropin. Tego rodzaju patologia może być idiopatyczna lub wywołana guzem w obrębie siodła tureckiego, a także zmianami zapalnymi lub pourazowymi. Główny objaw to zahamowanie wzrostu przy prawidłowej budowie ciała, uwidaczniające się zazwyczaj ok. 2–3 r.ż. W ciągu kolejnych lat życia dynamika wzrostu jest wciąż upośledzona. U dzieci starszych zaburzone jest także dojrzewanie płciowe. Rozwój umysłowy nie wykazuje istotnych odchyłeń od normy.

10.3.2

PROLAKTYNA

Prolaktyna (PRL) jest polipeptydem złożonym ze 198 aminokwasów i jest wydzielana przez kwasochłonne komórki laktotropowe części gruczolowej przysadki, których liczba wzrasta w czasie ciąży i laktacji oraz pod wpływem działania estrogenów. W tab. 10.4 przedsta-

Pobudzenie	Hamowanie
ciąża	dopamina (PIH)
estrogeny	somatostatyna
drażnienie brodawek sutkowych	prolaktyna
stres	GABA
TRH	
oksytocyna	
angiotensyna II	
neurotensyna	
galanina	
VIP	
serotonina	

VIP (*vasoactive intestinal polypeptide*) – wazoaktywny peptyd jelitowy, PIH (*prolactin inhibiting hormone*) – hormon hamujący wydzielanie prolaktyny, GABA (*gammaaminobutyric acid*) – kwas γ -aminomasłowy

Tabela 10.4 Czynniki kontrolujące wydzielanie prolaktyny.

wiono najbardziej istotne czynniki regulujące wydzielanie prolaktyny.

Podstawową funkcją PRL jest pobudzenie laktacji. W związku z tym wzrost jej uwalniania rozpoczyna się w okresie ciąży, co wynika prawdopodobnie z podwyższonego stężenia estrogenów, zwiększających liczbę przysadkowych komórek laktotropowych oraz ich wrażliwość na działanie innych czynników pobudzających. Wysokie stężenie progesteronu w okresie ciąży hamuje wzrost uwalniania PRL. Dopiero po porodzie po wydaleniu łożyska i obniżeniu stężenia progesteronu zwiększa się jej wydzielanie. Jeżeli po porodzie noworodek nie jest karmiony naturalnie, stężenie PRL w osoczu krwi spada w ciągu 3–6 tyg. do wartości sprzed okresu ciąży. Drażnienie mechanoreceptorów brodawek sutkowych (karmienie niemowlęcia) pobudza uwalnianie PRL, zwłaszcza w ciągu pierwszych 8–12 tyg. od porodu (ryc. 10.11).

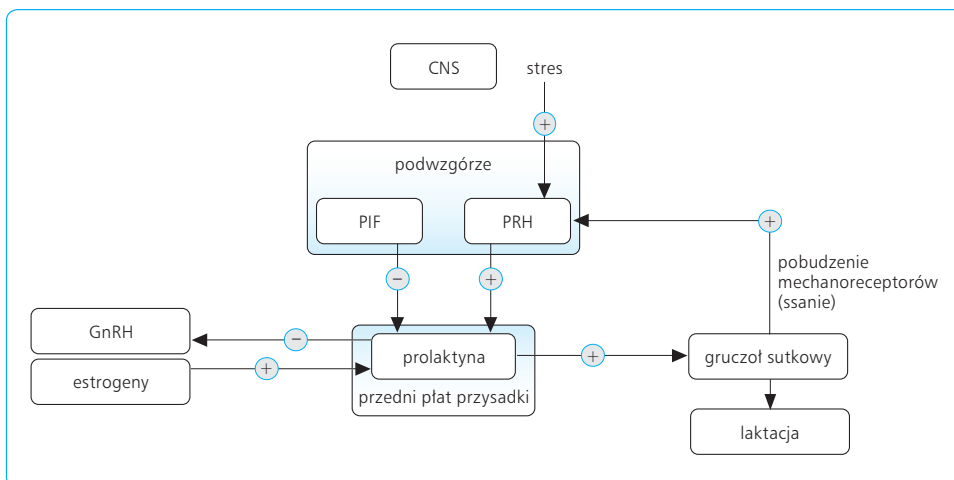
W okresie dojrzewania płciowego prolaktyna, razem z estrogenami, progesteronem, kortyzolem i GH, pobudza rozwój gruczołów sutkowych, głównie przewodów mlecznych. Natomiast w okresie ciąży stymuluje rozwój aparatu wydzielniczego. Po porodzie w czasie laktacji razem z insuliną i kortyzolem jest odpowiedzialna za wytwarzanie i wydzielanie mleka. Oksytocyna, wywołując skurcze komórek mioepitelialnych przewodów mlecznych, umożliwia wydalanie mleka. Wysokie stężenie prolaktyny hamuje uwalnianie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH, *gonadotropin releasing hormone*), a tym samym hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle stimulating hormone*) i hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*), wpływając hamująco na owulację.

Prolaktyna jest także wytwarzana przez komórki układu odpornościowego oraz przez komórki macicy w okresie ciąży. Prawdopodobnie bierze udział w procesach warunkujących immunologiczną tolerancję tkanek płodu.

W warunkach fizjologicznych wydzielanie PRL jest tonicznie hamowane przez podwzgórze, którego neurony uwalniają prolaktostatynę (PIF, *prolactin inhibiting factor*). Struktura PIF nie została jeszcze wyjaśniona, ale niektórzy sądzą, że jego funkcję spełnia dopamina. Podwzgórze wytwarza również czynnik o działaniu pobudzającym uwalnianie PRL, czyli prolaktoliberynę (PRH, *prolactin releasing hormone*). Substancja pełniąca tę funkcję nie została określona. Sugeruje się, że jest to TRH lub oksytocyna. Wytwarzanie PRL charakteryzuje rytm dobowy, ze szczytem w godzinach nocnych.

Zagadnienia kliniczne

Nadmierne wydzielanie PRL stanowi najczęstszą patologię w zakresie układu podwzgórzowo-przysadkowego wywołaną gruczolakiem przedniego płata przysadki (*prolactinoma*). W obrazie klinicznym stwierdza się najczęściej mlekotok



Ryc. 10.11 Mechanizm odruchowego wydzielania prolaktyny.

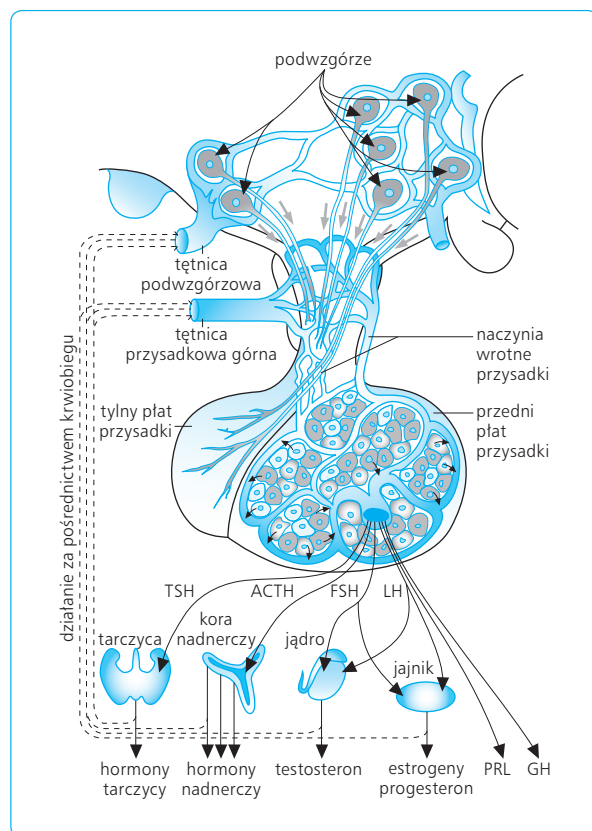
i brak miesiączki u kobiet oraz mlekotok i zmniejszone libido lub impotencję u mężczyzn.

10.3.3

HORMONY TROPOWE PRZYSADKI

Poza hormonami bezpośrednio działającymi na tkanki obwodowe (GH i PRL) część gruczołowa przysadki wytwarza i uwalnia do krwiobiegu tzw. hormony tropowe, czyli takie, które pobudzają aktywność podległych przysadce gruczołów dokrewnych (ryc. 10.12). Do hormonów tych należą ACTH i TSH oraz gonadotropiny: FSH i LH.

ACTH pobudza aktywność kory nadnerczy, TSH – tarczycy, a FSH i LH – jajników oraz jąder. Pod względem struktury chemicznej TSH jest mukoproteina, gonadotropiny to glikoproteiny, a ACTH stanowi polipeptyd, który, jak wspomniano powyżej, powstaje z proopiomelanokortyny (POMC, *proopiomelanocortin*). Wydzielanie hormonów tropowych przysadki jest



Ryc. 10.12 Hormony przedniego płata przysadki mózgowej.

regulowane przez pętle ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy podwzgórzem, przysadką i gruczołem dokrewnym.

10.4

HORMONY CZĘŚCI POŚREDNIEJ PRZYSADKI

Część pośrednia przysadki, z wyjątkiem okresu życia płodowego, nie ma u człowieka większego znaczenia funkcjonalnego. Jej komórki, podobnie jak komórki zasadochłonne przedniego płata przysadki oraz podwzgórza, płuc, przewodu pokarmowego i łożyska, wytwarzają proopiomelanokortynę (POMC, *proopiomelanocortin*).

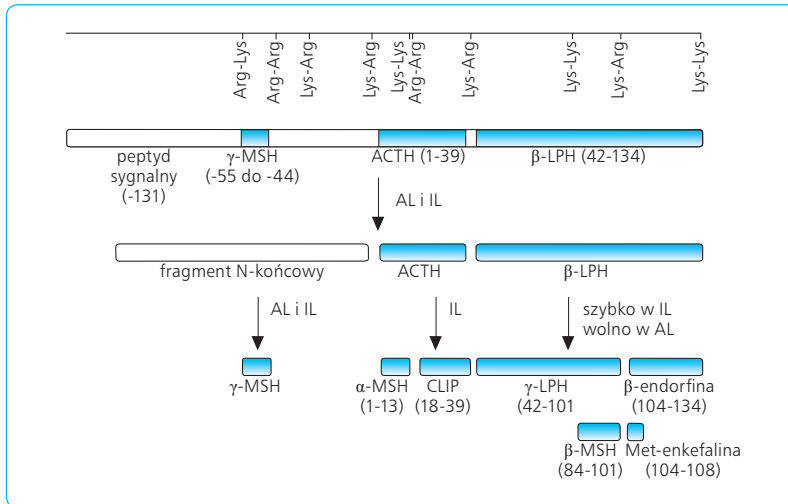
W płacie pośrednim przysadki z POMC powstają cząsteczki: kortykotropowopodobnego peptydu części pośredniej przysadki (CLIP, *corticotropin-like intermediate-lobe peptide*), β -LPH (*lipotropin hormone*), β -endorfiny (β -*endorphine*) oraz hormonów melanotropowych α -MSH i β -MSH (*melanotropin stimulating hormone*), (ryc. 10.13).

U niższych kręgowców α -MSH i β -MSH są odpowiedzialne za rozproszenie barwnika (melaniny) w skórze. U człowieka te dwa hormony nie funkcjonują jako odrębne cząsteczki, nie stwierdzono ich obecności w osoczu krwi ani nie określono ich roli fizjologicznej. Jednak melanocyty obecne w skórze człowieka, zawierające ziarnistości z melaniną, mają receptory melanotropowe wykazujące powinowactwo do MSH, a także ACTH. Pomiędzy tymi dwoma substancjami istnieje podobieństwo strukturalne (cząsteczka ACTH zawiera sekwencję MSH), a tym samym funkcjonalne. W stanach nadmiernego wydzielania ACTH pojawia się hiperpigmentacja skóry, będąca pierwotnym rezultatem wpływu ACTH na melanocyty skóry.

10.5

HORMONY RDZENIA NADNERCZY

Komórki rdzenia nadnerczy pochodzą z grupy komórek ektodermalnych ulegających zróżnicowaniu w kierunku komórek chromochłonnych. Otoczone w jamie brzusznej przez tkankę korowo-nadnerczową tworzą rdzeń nadnerczy, podlegający bezpośredniej kontroli przez układ współczulny. Inne, mniejsze skupiska komórek chromochłonnych, które towarzyszą zwojom i splotom współczulnym, noszą nazwę ciałek pozazwojowych (*paraganglia*).



Ryc. 10.13 Budowa cząsteczki prepro-opiomelanokortyny (POMC). W nawiasach przedstawiono liczbę aminokwasów wchodzących w skład danego polipeptydu (kolejność aminokwasów jest określana od N-końca cząsteczki ACTH w kierunku C-końca lub w lewo). AL (*anterior lobe*) – przedni płat przysadki, IL (*intermediate lobe*) – pośredni płat przysadki.

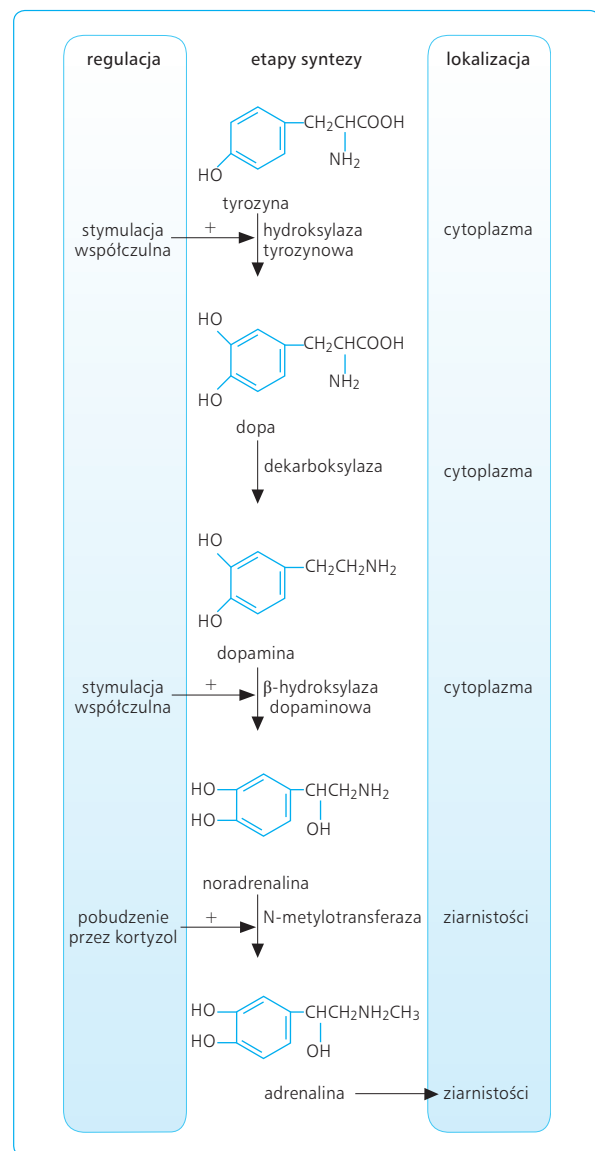
10.5.1

WYTWARZANIE, UWALNIANIE I INAKTYWACJA AMIN KATECHOLOWYCH

Rdzeń nadnerczy wytwarza trzy aminy katecholowe: dopaminę, noradrenalinę (NA) i adrenalinę (A). Powstają one w komórkach chromochłonnych rdzenia z tyrozyny w pięciu etapach, z których każdy jest katalizowany przez specyficzny enzym (ryc. 10.14).

Hydroksylaza tyrozynowa, enzym katalizujący pierwszy etap syntezy katecholamin, czyli hydroksylację tyrozyny, podlega hamującemu działaniu dopaminy, noradrenaliny i adrenaliny. Metylotransferaza, odpowiedzialna za metylację noradrenaliny, jest pobudzana przez glikokortykoidy i dlatego ilość adrenaliny wytwarzanej przez rdzeń nadnerczy jest w pewnym stopniu regulowana przez aktywność kory nadnerczy. Ten czynnościowy związek między korą a rdzeniem nadnerczy może tłumaczyć np. zwiększenie masy tkanki rdzeniowej przy przeroście kory lub zanik rdzenia przy upośledzeniu czynności kory nadnerczy.

Hormony rdzenia nadnerczy: adrenalina i noradrenalina są spichrzane w oddzielnych ziarnistościach chromochłonnych, przy czym nie wiadomo, czy dopamina również gromadzi się w tych ziarnistościach. Poza katecholaminami w ziarnistościach komórek rdzenia obecne są także inne substancje: adenosynotryfosforan (ATP, *adenosinetriphosphate*), nukleotydy, enkefaliny, β -endorfiny, neuropeptyd Y (NPY, *neuropeptide Y*), chromogranina i inne białka, lipidy. Czynnikiem bezpośrednio pobudzającym komórki rdzenia do wydzielania amin katecholowych jest acetylocholina, neuroprzekaźnik uwalniany na zakończeniach przedzwojowych włókien współczulnych. Uwalnianie amin katecholowych z rdzenia nadnerczy jest konsekwencją pobudzenia autonomicznego układu współczulnego przez różnorodne bodźce: hipoglikemię, hipoksję, głód, ból, emocje (strach, gniew, złość), stany wstrzą-



Ryc. 10.14 Etapy syntezy katecholamin w komórkach rdzenia nadnerczy.

sowe itd. We wszystkich tych okolicznościach część sygnałów dociera z kory mózgowej i układu limbicznego do podwzgórza oraz jego ośrodków kontrolujących układ autonomiczny, po czym następuje pobudzenie układu współczulnego. Stężenie adrenaliny zmniejsza się w czasie snu, stężenie noradrenaliny nie wykazuje większych zmian dobowych.

Aminy katecholowe są szybko inaktywowane dzięki dwóm enzymom: oksydazie monoaminowej (MAO, *monoamine oxidase*) i katecholo-O-metylotransferazie (COMT, *catechol-O-methyltransferase*). MAO odszczepia grupę metyloaminową i powoduje przemianę adrenaliny w kwas dihydroksymigdałowy. Kwas ten z kolei stanowi substrat dla COMT i przekształca się w kwas 3-metoksy-4-hydroksymigdałowy, zwany także kwasem wanilino-oksymigdałowym (VMA, *vanillylmandelic acid*), stanowiącym ok. 40% wydalanych z moczem produktów przemian amin katecholowych. COMT działa też bezpośrednio na adrenalinę i noradrenalinę, przekształcając je odpowiednio w metanefrynę i normetanefrynę, które stanowią ok. 50% wydalanych z moczem produktów inaktywacji amin katecholowych. Nieznaczna ilość amin katecholowych (ok. 5%) jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. COMT występuje we wszystkich tkankach, ale aktywność tego enzymu jest szczególnie wysoka w osoczu, nerkach i wątrobie, gdzie aminy katecholowe są najsilniej inaktywowane i następnie sprzęgane z kwasem siarkowym lub glukuronowym. Nieaktywne metabolity amin katecholowych opuszczają organizm wraz z moczem. MAO występuje głównie w cytoplazmie zakończeń nerwowych, gdzie bierze udział w nieczynnieniu wychwytywanych przez nie amin katecholowych.

10.5.2

MECHANIZM I ZAKRES DZIAŁANIA ADRENALINY I NORADRENALINY

Aminy katecholowe wywierają efekty wielonarządowe. Działają za pośrednictwem receptorów adrenergicznych typu α_1 i α_2 oraz β_1 i β_2 . Adrenalina (A) najsilniej pobudza receptory typu β , a słabiej receptory typu α . Noradrenalina (NA) reaguje głównie z receptorami α , znacznie słabiej z β_1 , a na receptory β_2 w ogóle nie wywiera wpływu. Interakcja amin katecholowych z receptorami β prowadzi do aktywacji cyklicznej adenylanowej i wzrostu stężenia cAMP w komórkach docelowych. Natomiast pobudzenie receptorów α_2 , obecnych na błonie presynaptycznej, zmniejsza zawartość cAMP, a pobudzenie receptorów α_1 zwiększa stężenie jonów Ca^{2+} w komórkach docelowych.

W układzie sercowo-naczyniowym pod wpływem katecholamin następuje: (1) wzrost częstości skurczów serca i kurczliwości mięśnia sercowego z następowym

zwiększeniem objętości wyrzutowej i pojemności minutowej serca; (2) skurcz tętniczek krążenia skórno-nerkowego i trzewnego z jednoczesnym rozkurczem tętniczek mięśniowych i wieńcowych oraz z następowym wzrostem ciśnienia skurczowego, obniżeniem ciśnienia rozkurczowego i zwiększeniem amplitudy skurczowo-rozkurczowej. W efekcie tych zmian zwiększa się przepływ krwi przez mięśnie oraz utrzymuje się niezmienny przepływ sercowy i mózgowy, co zapewnia wydolność organizmu w czasie wysiłku fizycznego lub w stresie.

Katecholaminy są także odpowiedzialne za: (1) zahamowanie motoryki przewodu pokarmowego oraz moczowego; (2) rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli; (3) rozszerzenie źrenic; (4) zmniejszenie lub zwiększenie uwalniania AVP (pobudzenie receptorów α hamuje, a pobudzenie receptorów β wzmacnia uwalnianie AVP); (5) aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez pobudzenie uwalniania reniny; (6) intensyfikację uwalniania hormonów tarczycy; (7) zahamowanie agregacji płytek itd.

Ponadto katecholaminy, zwłaszcza adrenalina, biorą udział w regulacji licznych procesów metabolicznych. Do ich efektów metabolicznych należą: (1) pobudzenie glikogenolizy w wątrobie i w mięśniach; (2) wzmożenie lipolizy oraz zwiększenie uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych i ich metabolitów; (3) pobudzenie glukoneogenezy w wątrobie; (4) hamowanie insulinozależnego wychwyty glukozy przez mięśnie i tkankę tłuszczową; (5) zwiększenie nawet o 15% podstawowego metabolizmu; (6) pobudzenie procesów termogennych (działanie kalorigenne); (7) zmiany hormonalne, takie jak pobudzenie wydzielania glukagonu i zahamowanie uwalniania insuliny. Efekty te pozwalają na utrzymanie prawidłowego stężenia glukozy w surowicy krwi i dostateczne zaopatrzenie ośrodkowego układu nerwowego w glukozę. Zwiększenie uwalniania amin katecholowych w czasie wysiłku wzmacnia zużycie zapasów glikogenu w mięśniach, zużytkowanie przez wątrobę uwalnianych przez mięśnie mleczanów i wykorzystanie wolnych kwasów tłuszczowych jako substratów energetycznych.

Zagadnienia kliniczne

Guzy chromochłonne (*pheochromocytoma*) wywodzą się z komórek chromochłonnych nadnerczy lub fragmentów tkanki chromochłonnej leżącej wzdłuż brzusznej odcinka aorty i tętnicy biodrowej. Wydzielają do układu krążenia adrenalinę i/lub noradrenalinę oraz niekiedy dopaminę. Ponadto guzy tego typu mogą wydzielać inne aktywne peptydy: AVP, somatostatynę, substancję P, VIP itd. U większości pacjentów ze stałym nadciśnieniem okresowo pojawiają się zmiany napadowe, tj. tachykardia, skurcz naczyń, nadmierne pocenie się, błądź, zmęczenie; wynikają one z gwałtownego uwalniania katecholamin.

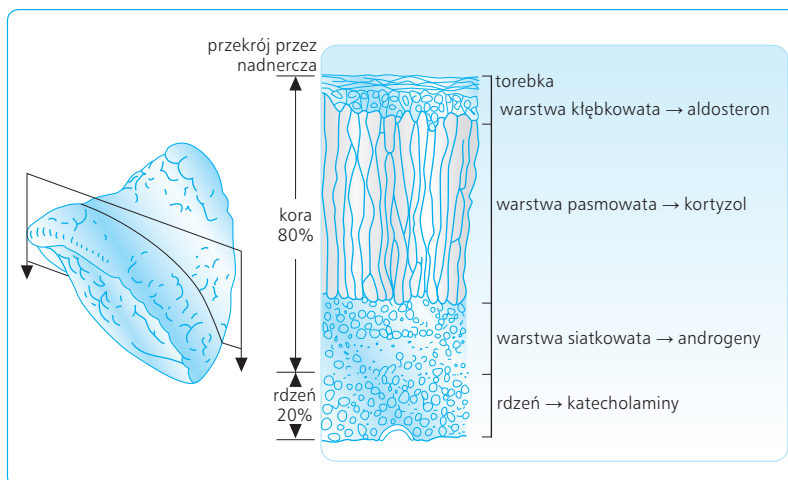
10.6

HORMONY KORY NADNERCZY

Kora nadnerczy, pochodząca embriologicznie z mezodermy, jest niezbędnym do życia gruczołem dokrewnym. Po jej całkowitym usunięciu lub zniszczeniu np. przez proces zapalny w ciągu 3–14 dni następuje śmierć. Prawidłowa kora nadnerczy dorosłego człowieka waży przeciętnie 4 g. Histologicznie składa się z trzech warstw komórek nabłonkowych: (1) warstwy kłębkowatej (*zona glomerulosa*), położonej najbardziej zewnętrznie i utworzonej z nieregularnych gniazd i sznurów komórkowych; (2) warstwy pasmowatej (*zona fasciculata*), w której komórki tworzą pasma ułożone promieniście względem torebki; (3) warstwy siatkowatej (*zona reticularis*), położonej wewnątrz, której komórki są ułożone w sznury i biegną w różnych kierunkach (ryc. 10.15). Warstwy te stanowią 80–90% masy nadnerczy.

Nadnercza mają duże zdolności regeneracyjne. Odnowa komórek gruczołowych może zachodzić w każdej warstwie, ale najintensywniejsza jest w części zewnętrznej warstwy pasmowatej i w warstwie kłębkowatej. Stąd komórki w miarę starzenia się wędrują ku środkowi, do warstwy siatkowatej, będącej miejscem ich obumierania. Po wycięciu kory nadnerczy z pozostawieniem choćby pojedynczych komórek warstwy kłębkowatej może nastąpić regeneracja całej kory z podziałem na warstwy, a także powrót aktywności wydzielniczej. Procesy odnowy, proliferacji i przemiany komórkowej oraz funkcje dokrewne kory nadnerczy są regulowane przez ACTH.

Różnice między warstwami mają charakter nie tylko morfologiczny, ale także czynnościowy: warstwa kłębkowata wydziela głównie mineralokortykoidy, warstwa pasmowata – glikokortykoidy, a warstwa siatkowata – androgeny.



Ryc. 10.15 Budowa histologiczna kory nadnerczy.

10.6.1

BIOSYNTETA I STRUKTURA HORMONÓW KORY NADNERCZY

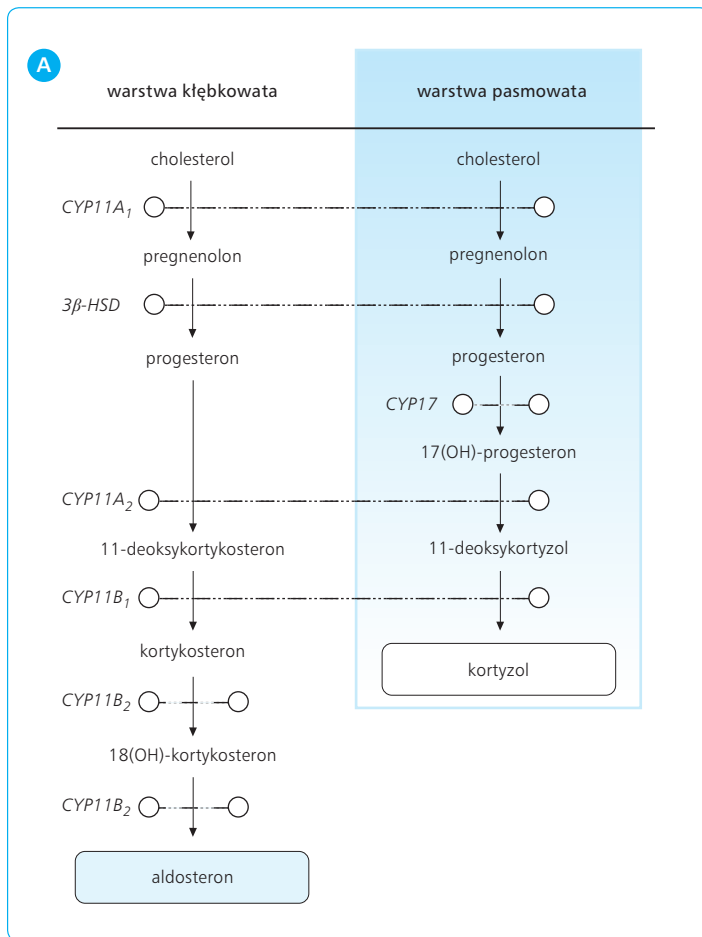
Wszystkie hormony kory nadnerczy powstają z cholesterolu, dostarczanego do jej komórek przez osocze. Specyficzne receptory błonowe komórek gruczołowych kory nadnerczy wiążą lipoproteiny osoczowe bogate w cholesterol (głównie LDL, *low-density lipoproteins*, i HDL, *high-density lipoproteins*), który następnie podlega estryfikacji, a potem zostaje zmagazynowany w wakuolach cytoplazmatycznych. Niewielka ilość cholesterolu powstaje bezpośrednio w komórkach kory nadnerczy z acetylokoenzymu A (acetylo-CoA). W warunkach wydzielania podstawowego głównym źródłem wykorzystywanym do syntezy hormonów steroidowych kory jest wolny cholesterol pochodzący z osocza. W warunkach wydzielania pobudzanego następuje aktywacja esterazy pod wpływem ACTH – wtedy hormony kory nadnerczy wytwarzane są przede wszystkim z cholesterolu zmagazynowanego poprzednio w komórkach gruczołowych w postaci estrów (ryc. 10.16A i B).

10.6.2

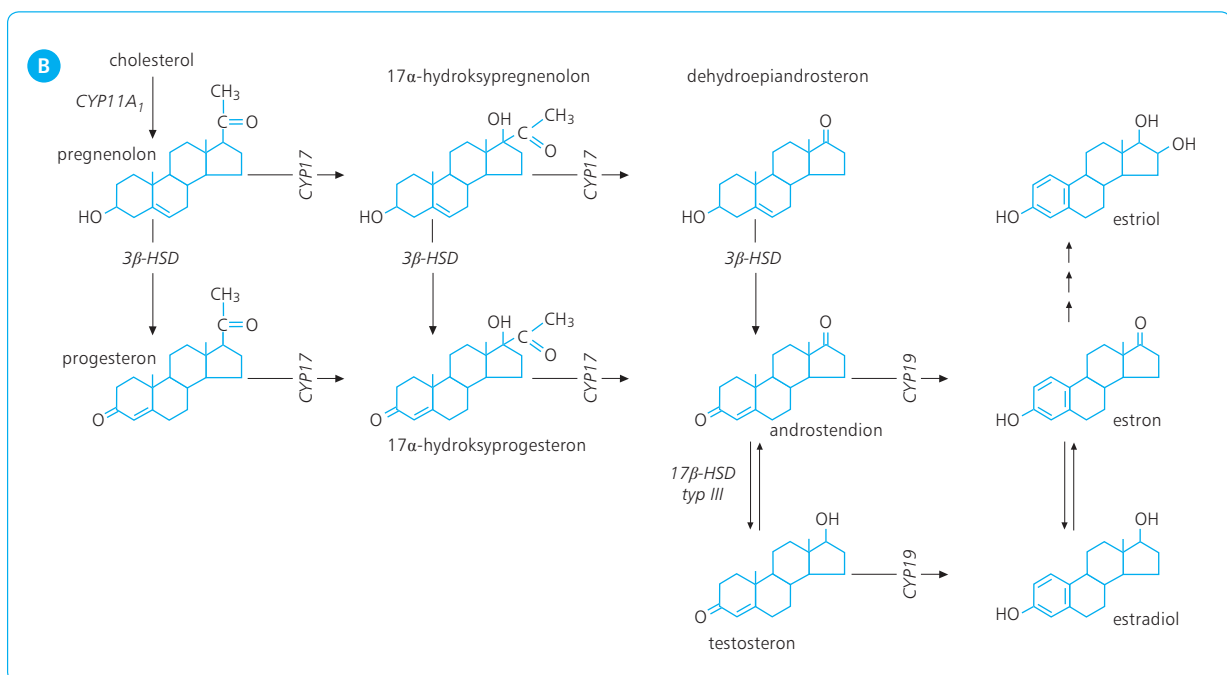
MINERALOKORTYKOIDY

Warstwa kłębkowata kory nadnerczy zawiera enzymy wyłącznie do produkcji mineralokortykoidów; jest niezdolna do syntezy kortyzolu czy androgenów (brak aktywności CYP17).

Około 90% całkowitej aktywności mineralokortykoidowej nadnerczy przypada na aldosteron, a pozostałe 10% na deoksykortykosteron (DOC, *deoxycorticostero-*



Ryc. 10.16 A. Etapy syntezy glikokortykoidów, mineralokortykoidów i androgenów kory nadnerczy. Aktywność pierwszego enzymu tych przemian *CYP11A₁* (desmolazy cholesterolowej) stwierdza się we wszystkich warstwach kory nadnerczy na wewnętrznej powierzchni błony mitochondrium. *3β-HSD* (3β-dehydrogenaza); *CYP17* (17β-hydroksylaza) katalizuje hydroksylację progesteronu; *CYP17* posiada także aktywność 17,20-liazy, która przekształca pregnenolon w dehydroepiandrosteron (DHEA); DHEAS – siarczan dehydroepiandrosteronu, *CYP21A₂* (21β-hydroksylaza), *CYP11B₁* (11β-hydroksylaza), *CYP11B₂* (18-hydroksylaza, 18-oksydaza), *SULT2A₁* (sulfotransferaza). **B. Cholesterol i jego przemiany strukturalne do androgenów (testosteronu) i estrogenów (estronu, estradiolu) w korze nadnerczy z udziałem hydroksylaz (CYP17 i CYP 19) (zob. A).**



ne), kortykosteron i kortyzol. Aktywność mineralokortykoidowa kortyzolu, głównego glikokortykoidu, jest prawie 3000 razy mniejsza od aktywności aldosteronu, choć stężenie kortyzolu w osoczu krwi ok. 2000 razy przewyższa stężenie aldosteronu.

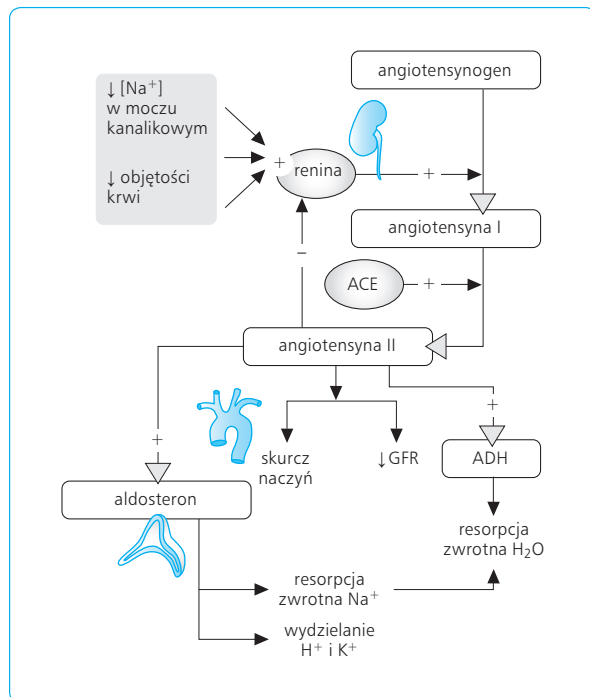
Tylko 60% aldosteronu obecnego we krwi jest związane z białkami osocza; pozostałe 40% występuje w postaci wolnej. Dlatego biologiczny okres połowicznego rozpadu jest krótki i wynosi 20 min.

REGULACJA WYDZIELANIA ALDOSTERONU

Wydzielanie aldosteronu przez warstwę kłębkową jest prawie niezależne od mechanizmów regulujących wydzielanie glikokortykoidów i androgenów nadnerczowych (ryc. 10.17). Uwalnianie aldosteronu kontrolują cztery podstawowe czynniki: (1) stężenie jonów K^+ w płynie zewnątrzkomórkowym, (2) aktywność układu renina-angiotensyna, (3) stężenie jonów Na^+ w płynie zewnątrzkomórkowym, (4) ACTH.

Spośród wymienionych czynników największe znaczenie ma stężenie jonów K^+ w płynie zewnątrzkomórkowym, gdyż już niewielki jego wzrost wywołuje wielokrotne zwiększenie wydzielania aldosteronu oraz pobudzenie układu renina-angiotensyna. Jony te działają bezpośrednio na komórki gruczołowe warstwy kłębkowej kory. Spadek stężenia Na^+ w płynie zewnątrzkomórkowym o 10–20% wywołuje ok. dwukrotny wzrost wydzielania aldosteronu. ACTH, chociaż jest konieczne do wytwarzania aldosteronu, ma niewielki wpływ na jego ilość.

Uwalnianie aldosteronu, podobnie jak glikokortykoidów, wykazuje rytm okołodobowy, ze szczytem we wczesnych godzinach rannych. Rytm ten wiąże się ze zmianą pozycji ciała oraz wahaniami aktywności układu renina-angiotensyna.



Ryc. 10.17 Układ renina-angiotensyna-aldosteron. ACE (angiotensin converting enzyme) – konwertaza angiotensyny, GFR (glomerular filtration rate) – filtracja kłębuszkowa.

DZIAŁANIE BIOLOGICZNE ALDOSTERONU

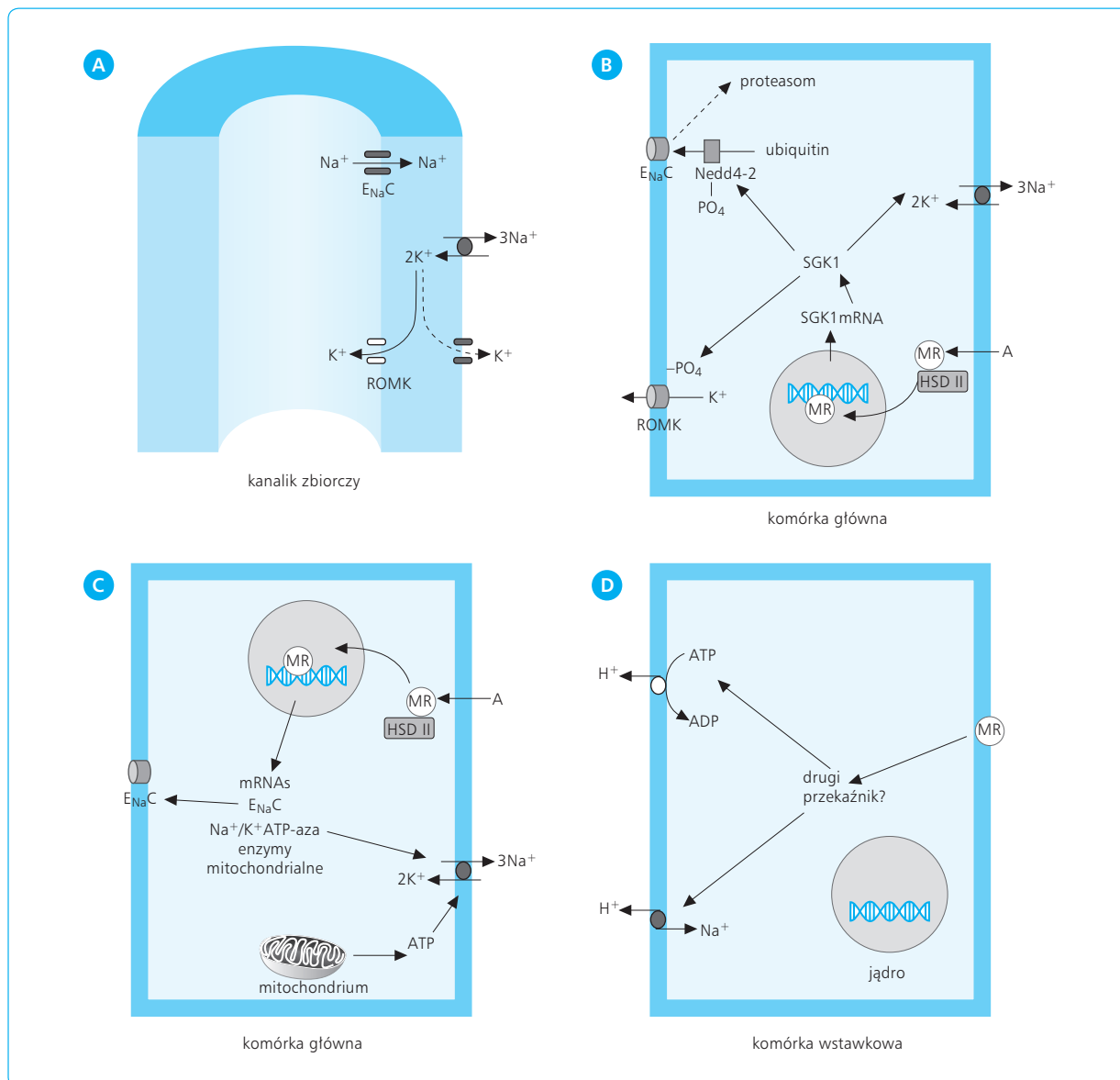
Podstawową rolą aldosteronu i pozostałych mineralokortykoidów jest utrzymywanie homeostazy w zakresie prawidłowego stężenia jonów Na^+ i K^+ w płynie zewnątrzkomórkowym oraz jego objętości.

Efekt działania aldosteronu w postaci zwiększonej wymiany elektrolitów w komórkach kanalików nerkowych pojawia się dopiero po upływie ok. 60 min od momentu wzrostu jego wydzielania. W tym okresie hormon ten, podobnie jak inne steroidy, wnika do komórek docelowych i tam tworzy kompleks z odpowiednim białkiem receptorowym w cytoplazmie, który przemieszcza się do jądra komórkowego. Następuje aktywacja odpowiednich genów i indukcja właściwego mRNA, co wzmagą syntezę białka efektorowego (enzymatycznego, transportującego i strukturalnego). Konsekwencją działania aldosteronu na komórki kanalików nerkowych (ryc. 10.18), podstawowych komórek docelowych, są następujące zjawiska: (1) wzrost liczby kanałów błonowych dla jonów Na^+ w błonie przyszczytowej komórek (od strony światła kanalików); (2) pobudzenie ATP-azy aktywowanej przez Na^+ i K^+ w błonie przypodstawnej; (3) wzrost ekspresji H^+ -ATP-azy w błonie przyszczytowej oraz ilości wymienników Cl^-/HCO_3^- w boczno-przypodstawnej błonie komórek wstawkowych (mają aktywność anhidrazy węglanowej dzięki czemu biorą udział w zakwaszaniu moczu i alkalizacji osocza). W wyniku tych zmian zwiększa się wchłanianie zwrotne jonów Na^+ (tylko 2% przefiltrowanych jonów Na^+ pozostaje pod kontrolą aldosteronu) oraz wydzielanie jonów K^+ przez komórki kanalików zbiorczych i – w mniejszym stopniu – kanalików dystalnych nerek, wzrasta także wydzielanie jonów H^+ w tych kanalikach. Ponadto aldosteron pobudza wchłanianie jonów Na^+ i wydzielanie jonów K^+ przez komórki kanalików wyprowadzających gruczołów potowych i ślinowych oraz nabłonka jelitowego, głównie okrężnicy.

10.6.3

GLIKOKORTYKOIDY

Glikokortykoidy kory nadnerczy powstają w warstwie pasmowej oraz w niewielkim stopniu w warstwie siatkowatej kory. Około 95% aktywności glikokortykoidowej przypada na kortyzol (hydrokortyzon), a pozostałe 5% na kortykosteron. Syntetyczne glikokortykoidy, takie jak deksametazon, prednizon, metyloprednizon, wykazują znacznie większą aktywność glikokortykoidową (np. deksametazon prawie 30-krotnie większą) niż hormony naturalne, ale w odróżnieniu od nich prawie w ogóle nie wykazują (lub wykazują znacznie mniejsze) właściwości mineralokortykoidowych. Kortyzol wiąże



Ryc. 10.18 Mechanizm działania aldosteronu na nerki. **A.** Jony Na^+ poprzez kanały (E_{NaC}) wchodzą do komórek głównych kanałików zbiorczych nerek, a następnie dzięki Na^+/K^+ -ATP-azie przechodzą do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Jony K^+ dostają się do komórek dzięki kanałom ROMK (*renal outer medullary K*) obecnym w błonie zwróconej do światła kanałików. **B.** Następnym etapem działania aldosteronu jest wzrost ekspresji SGK1 (*serum glucocorticoid-induced kinase*), która zwiększa ilość E_{NaC} w błonie zwróconej do światła kanałików dzięki fosforylacji i inaktywacji ligazy ubiquitiny Nedd4-2. SGK1 wywołuje także fosforylację i aktywację kanałów ROMK. **C.** Kolejnym efektem działania aldosteronu jest wzrost ekspresji białek związanych z transportem jonów Na^+ . **D.** W komórkach wstawkowych aldosteron ułatwia transport jonów H^+ . MR – receptor dla mineralokortykoidów, HSD II – dehydrogenaza II hydroksysteroidów, A – aldosteron.

się we krwi głównie z α -globuliną, tzw. transkortyną, a w niewielkim stopniu również z albuminami. Podobnie jak inne hormony, kortyzol związany z białkiem jest biologicznie nieczynny i stanowi rezerwar czynnego wolnego hormonu, dlatego jego aktywność glikokortykoidowa może być mniejsza lub większa, zależnie od zawartości wiążącej hormon transkortyny. W związku

z tym ilość wolnego aktywnego kortyzolu w osoczu krwi zależy nie tylko od stężenia ACTH wydzielanego przez przysadkę, lecz także od transkortyny, wytwarzanej przez wątrobę. Ponieważ ponad 90% kortyzolu w osoczu krwi występuje w postaci związanej, biologiczny okres jego połowicznego rozpadu jest dość długi – wynosi 60–90 min. W rytmie dobowego wydzielania

kortyzolu szczyt przypada na wczesne godziny ranne, a spadek na późne godziny nocne.

Rozpad glikokortykoidów następuje w wątrobie. Ich metabolity (tetrahydropochodne) zostają sprzężone głównie z kwasem glukuronowym, a w mniejszym stopniu z kwasem siarkowym i fosforanowym. Zarówno wolne, jak i skoniugowane glikokortykoidy są wydalane do jelit wraz z żółcią i po częściowej absorpcji włączane do krążenia jelitowo-wątrobowego. Wydalanie wolnych i sprzężonych glikokortykoidów odbywa się również przez nerki (po podaniu kortyzolu znakowanego ^{14}C ok. 93% dawki zostaje wydalone z ustroju w ciągu 48 godz. – z tego 70% z moczem i 23% ze stolcem; pozostałe 7% jest prawdopodobnie usuwane z organizmu przez skórę).

REGULACJA WYDZIELANIA GLIKOKORTYKOIDÓW

Wytwarzanie i wydzielanie glikokortykoidów, a także androgenów nadnerczowych, zależy prawie całkowicie od hormonu ACTH, powstającego w komórkach przedniego płata przysadki mózgowej.

Wydzielanie ACTH jest kontrolowane przez podwzgórze, uwalniające kortykoliberynę (CRH, *corticotropic releasing hormone*). Oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa działa na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego (zob. ryc. 10.5). Pod wpływem różnorodnych czynników stresowych (fizycznych lub emocjonalnych) w krótkim czasie dochodzi do wzrostu, nawet 20-krotnego, uwalniania ACTH i – w konsekwencji – kortyzolu, który poprzez działanie metaboliczne umożliwia zmniejszenie niekorzystnych następstw stresu. W warunkach podstawowych wydzielanie CRH i ACTH, podobnie jak kortyzolu, wykazuje rytm dobowy, ze szczytem we wczesnych godzinach rannych i największym spadkiem około północy.

ACTH pobudza wydzielanie kortykosteroidów przez korę nadnerczy, za pośrednictwem receptorów błonowych, swoiście pobudzając układ cyklu adenylationa-cAMP. Głównym etapem syntezy steroidów nadnerczowych kontrolowanym przez ACTH jest zamiana cholesterolu w pregnenolon – prekursor wszystkich hormonów kory nadnerczy (zob. ryc. 10.16B). Ponadto ACTH wywiera efekty troficzne w stosunku do kory nadnerczy. Kontroluje metabolizm i aktywność narządów niemal wyłącznie za pośrednictwem hormonów nadnerczowych, zwłaszcza glikokortykoidów. Jedynymi bezpośrednimi pozanadnerczowymi efektami ACTH są: hamowanie wydzielania CRH w podwzgórzu i pobudzanie syntezy melaniny w komórkach barwnikowych skóry (melanocytach) za pośrednictwem receptorów melanotropowych oraz pobudzanie przemieszczania się barwnika do keratynocytów, co decyduje o zabarwieniu skóry. Ten ostatni efekt jest związany z podobieństwem strukturalnym ACTH do α -MSH.

DZIAŁANIE GLIKOKORTYKOIDÓW

Działanie fizjologiczne glikokortykoidów ma bardzo szeroki zakres. Glikokortykoidy kontrolują przemiany metaboliczne węglowodanów, białek i tłuszczów oraz modulują funkcje różnorodnych układów, w tym układu krążenia, ośrodkowego układu nerwowego, a także układu immunologicznego. Ponadto umożliwiają adaptację do niekorzystnych warunków spowodowanych przez czynniki stresowe. W związku z tym są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Kortyzol wywiera działanie fizjologiczne poprzez bezpośredni wpływ na tkanki lub przez działanie permissyjne (ułatwia działanie innych hormonów).

Dowodem permissyjnej roli kortyzolu są liczne zjawiska: (1) kortyzol nie pobudza bezpośrednio glikogenolizy, ale wzmacnia glikogenolityczne działanie glukagonu; (2) działanie lipolityczne kortyzolu jest niewielkie, ale działanie lipolityczne adrenaliny oraz GH w obecności kortyzolu znacznie wzrasta; (3) kortyzol istotnie zwiększa naczyniozwężające oddziaływanie katecholamin i angiotensyny II.

Najlepiej poznanym efektem metabolicznym glikokortykoidów jest znaczne, nawet 5–10-krotne, pobudzenie glukoneogenezy w wątrobie. Kortyzol zwiększa aktywność enzymów wątrobowych katalizujących przemiany aminokwasów w glukozę oraz jest odpowiedzialny za uwalnianie aminokwasów z tkanek pozawątrobowych, głównie z mięśni. W wyniku zwiększonej glukoneogenezy znacznie wzrasta zawartość glikogenu w hepatocytach. Zapasy glikogenu są następnie wykorzystywane, np. w okresie między posiłkami, przez adrenalinę i glukagon w celu utrzymania odpowiedniego stężenia glukozy. Ponadto kortyzol zmniejsza wykorzystanie glukozy przez wiele komórek oraz zależny od insuliny wychwyt glukozy, zwłaszcza przez mięśnie i tkankę tłuszczową. Ostatecznym efektem wymienionych zmian w metabolizmie węglowodanów jest wzrost stężenia glukozy we krwi, prowadzący do hiperglikemii i cukrzycy pochodzenia nadnerczowego, czyli działania diabetogenne.

Glikokortykoidy kontrolują metabolizm białek. Wywołują m.in.: (1) zahamowanie syntezy oraz zwiększenie katabolizmu białek w różnych komórkach, z wyjątkiem hepatocytów; (2) mobilizację aminokwasów w tkankach pozawątrobowych, zwłaszcza w mięśniach (zaniki mięśniowe), w tkance kostnej (osteoporoza) oraz w tkance łącznej (rozstępy skórne, kruche naczynia); (3) wzrost stężenia aminokwasów w osoczu krwi oraz (4) zwiększenie transportu błonowego aminokwasów w komórkach wątroby, połączone ze zwiększoną syntezą białek oraz wykorzystaniem aminokwasów w procesie glukoneogenezy.

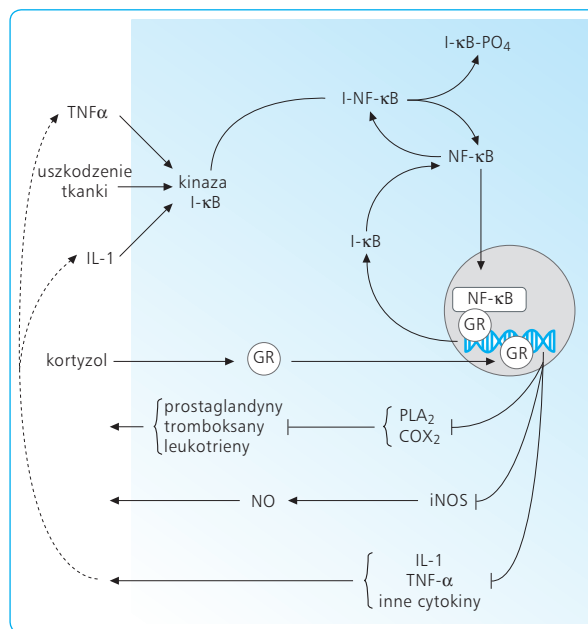
Glikokortykoidy ułatwiają mobilizację kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, czego następstwem jest wzrost stężenia frakcji wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) w osoczu krwi. Kortyzol nie wykazuje bezpośredniego działania lipolitycznego, ale jest nie-

zbędny w procesie lipolizy, pobudzany przez adrenalinę i hormon wzrostu. Jednocześnie wzmacnia transport kwasów tłuszczowych do komórek i ich zużycie do celów energetycznych. Charakterystyczną cechą działania glikokortykoidów jest wzrost wykorzystania kwasów tłuszczowych zamiast glukozy do wytwarzania energii. Może to prowadzić do wzrostu stężenia ciał ketonowych w płynach ustrojowych (działanie ketogenne). Ponadto kortyzol pobudza apetyt, prawdopodobnie poprzez aktywację NPY (*neuropeptide Y*) w podwzgórz, oraz pobudza lipogenezę.

Podsumowując działanie metaboliczne glikokortykoidów, należy stwierdzić, że: (1) wykazują działanie diabetogenne (antyinsulinowe); (2) gdy ich stężenie znacząco wzrosło w czasie stresu, wywierają wpływ hiperglikemiczny i lipolityczny, a w konsekwencji także ketogenne; (3) kortyzol wzmacnia oraz wydłuża hiperglikemiczne oddziaływanie adrenaliny, glukagonu i hormonu wzrostu (działanie permissyjne); (4) wywołują spadek masy białkowej; (5) ich działanie diabetogenne i kataboliczne jest najsilniej wyrażone przy niedoborze insuliny.

Poza pełnieniem funkcji metabolicznych, glikokortykoidy kontrolują także czynności wielu narządów:

- zwiększają filtrację kłębuszkową;
- hamują wchłanianie zwrotne fosforanów w kanałkach nerkowych;
- hamują wydzielanie AVP, co wzmacnia diurezę;
- zwiększają reaktywność skurczową miocytów naczyń krwionośnych, potęgując działanie adrenaliny i noradrenaliny na te naczynia, oraz wpływają pobudzająco na kurczliwość mięśnia sercowego (działanie inotropowe dodatnie);
- w ośrodkowym układzie nerwowym wywołują zmiany w zapisie EEG, poprawiają samopoczucie (euforia) lub powodują depresję, bezsenność;
- w przewodzie pokarmowym pobudzają wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez wzmożone uwalnianie gastryny, co ułatwia rozwój owrzodzeń błony śluzowej żołądka;
- prowadzą do zmniejszenia masy kostnej (osteoporozy) poprzez hamowanie syntezy kolagenu typu I; wywołują powstawanie aktywnych osteoblastów, zmniejszają wchłanianie jonów Ca^{2+} i fosforanów w jelitach, hamują syntezę aktywnej postaci witaminy D_3 , pobudzają resorpcję kości;
- hamują syntezę kolagenu, prowadząc do ścieńczenia skóry (rozstępny) i ścian kapilar;
- w warunkach wydzielania podstawowego zwiększają kurczliwość mięśni szkieletowych; przy nadmiernej ilości kortyzolu dochodzi do zahamowania syntezy białka w mięśniach i pobudzenia katabolizmu, a w konsekwencji do spadku masy i siły skurczowej mięśni;
- w okresie płodowym glikokortykoidy ułatwiają dojrzewanie ośrodkowego układu nerwowego, płuc, przewodu pokarmowego, siatkówki oraz skóry.



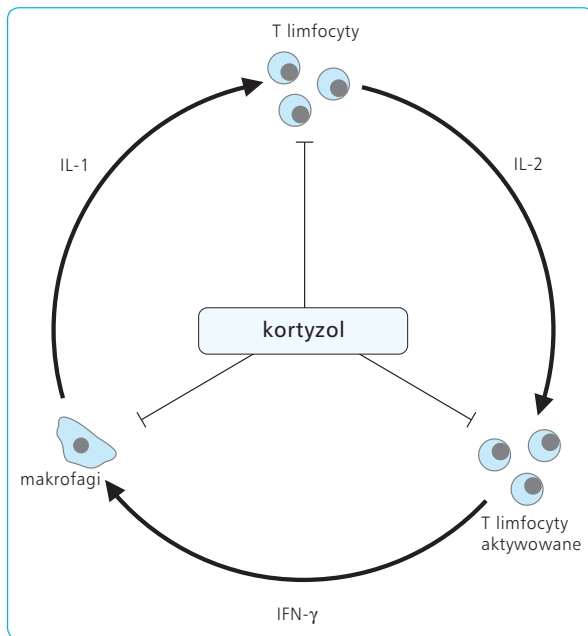
Ryc. 10.19 Mechanizm przeciwwzajemnego działania glikokortykoidów. Kortyzol pobudza powstawanie hamujących czynników jądrowych $\text{I-}\kappa\text{B}$, które łączą się z czynnikami jądrowymi $\text{NF-}\kappa\text{B}$ i blokują ich wejście do jądra, a to uniemożliwia aktywację docelowych genów. Aktywny receptor glikokortykoidów (GR) także łączy się z odpowiednimi fragmentami $\text{NF-}\kappa\text{B}$, czego skutkiem jest zapobieganie aktywacji fosfolipazy A_2 (PLA_2), COX_2 – cyklooksygenaza 2; iNOS – indukowalna synteza NO.

Kolejną niezwykle istotną rolą glikokortykoidów jest działanie przeciwwzajemne (ryc. 10.19) oraz immunosupresyjne (ryc. 10.20). Hamowanie procesów immunologicznych przez glikokortykoidy na różnych etapach ma ogromne znaczenie w transplatacji narządów jako czynnik umożliwiający utrzymanie przeszczepu.

Zagadnienia kliniczne

Choroba Addisona (cisawica) jest wywołana spadkiem wydzielania hormonów kory nadnerczy, zwłaszcza kortyzolu, na skutek pierwotnego uszkodzenia kory nadnerczy, np. w wyniku gruźlicy, procesów autoimmunologicznych, przerzutów nowotworowych, niepożądanego działania leków. Najbardziej typowymi objawami choroby są: spadek masy ciała, osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze krwi, ciemne zabarwienie skóry i błon śluzowych oraz skłonność do utraty sodu z moczem.

Nadmiar glikokortykoidów, niezależnie od przyczyny, prowadzi do rozwoju objawów określanego zespołem Cushinga. W obrazie klinicznym stwierdza się m.in. otyłość z pominięciem kończyn („twarz księżycowata”, „kark bawoli”), zmiany skórne (najczęściej rozstępny), nadmierne owłosienie u kobiet, nadciśnienie, zaburzenia czynności gonad, osteoporozę, zaburzenia metaboliczne.



Ryc. 10.20 Immunosupresyjne działanie glikokortykoidów.

10.6.4

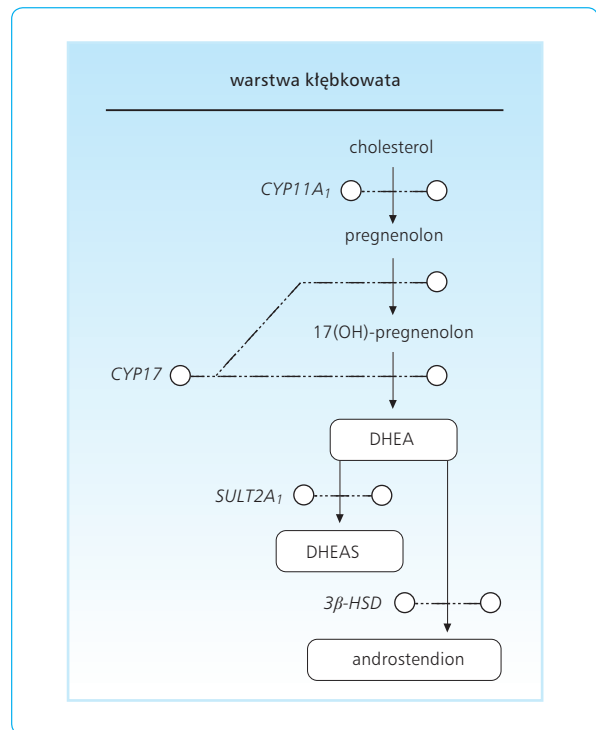
ANDROGENY KORY NADNERCZY

Warstwa siatkowata kory nadnerczy wydziela hormony o słabym działaniu androgenowym, przede wszystkim dehydroepiandrosteron (DHEA) oraz androstendion (ryc. 10.21). W tkankach obwodowych podlegają one konwersji do testosteronu, dzięki czemu uzyskują cechy androgenne. Poza tym kora nadnerczy wytwarza także nieznaczne ilości żeńskich hormonów płciowych: estrogenów i progesteronu.

U kobiet androgeny pochodzenia nadnerczowego odpowiedzialne są przez cały okres życia osobniczego za obecność owłosienia łonowego i pachowego, a estrogeny nadnerczowe stanowią ważne źródło aktywności estrogenowej po okresie menopauzy. Natomiast u mężczyzn androgeny nadnerczowe odgrywają prawdopodobnie rolę jedynie we wczesnych etapach rozwoju narządów płciowych.

Zagadnienia kliniczne

W stanach patologicznych wywołanych np. guzem hormonalnym (androgenym) kory nadnerczy dochodzi do nadmiernego wydzielania androgenów. U chłopców prowadzi to do rzekomego przedwczesnego dojrzewania płciowego



Ryc. 10.21 Synteza androgenów w korze nadnerczy. CYP17 (17,20-liaza) przekształca pregnenolon w dehydroepiandrosteron (DHEA); DHEAS – siarczan dehydroepiandrosteronu, CYP21A2 (21β-hydroksylaza), CYP11B1 (11β-hydroksylaza), CYP11B2 (18-hydroksylaza, 18-oksydaza), SULT2A1 (sulfotransferaza).

(*pseudo-pubertas praecox*) z nadmiernym rozwojem wtórnych męskich cech płciowych. Stan ten określa się jako zespół nadnerczowo-płciowy (adrenogenital syndrome). U kobiet nadmierne wydzielanie androgenów nadnerczowych powoduje powstawanie objawów wirylizmu (zarost na brodzie, pogrubienie głosu, łysienie).

10.7

HORMONY GRUCZOŁU TARCZOWEGO

Gruczoł tarczowy, jeden z największych gruczołów dokrewnych (o masie 25–60 g), składa się z dwóch płatów tkanki gruczołowej, połączonych wąskim pasmem wężyny. Przepływ krwi przez gruczoł wynosi ok. 8 ml/100 g tkanki/s. Tarczyca jest więc jednym z najlepiej ukrwionych narządów. Przy nadczynności gruczołu przepływ ten jeszcze bardziej wzrasta i może przekraczać 17 ml/100 g tkanki/s.

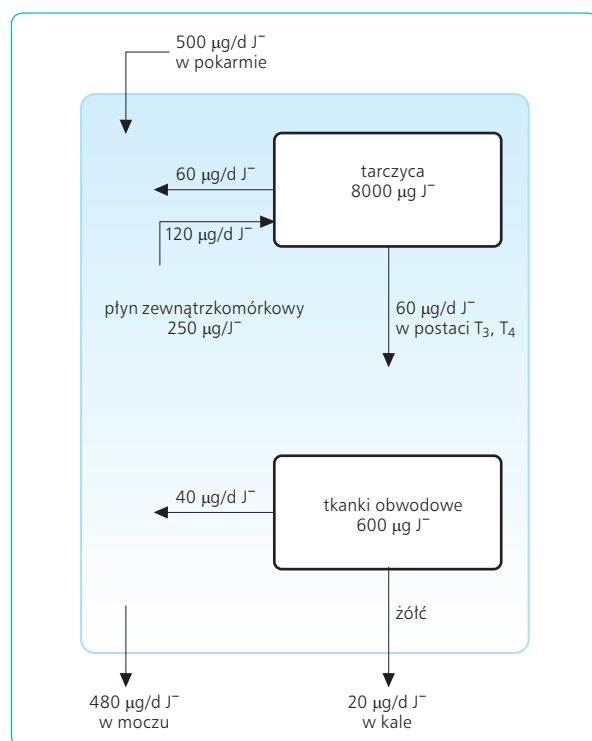
Histologicznie gruczoł tarczowy składa się z pęcherzyków zbudowanych z komórek gruczołowych spoczywających na błonie podstawnej i wypełnionych

przejrzystą białkową masą koloidalną. Masa ta zawiera tyreoglobulinę, glikoproteid obfitujący w tyrozynę i stanowiący magazyn hormonów gruczołu tarczowego: tyroksyny (T_4) i trijodotyroniny (T_3). Kształt komórek pęcherzykowych i wielkość pęcherzyka zależą od ich stanu czynnościowego. Ponadto w obrębie tarczycy znajduje się jeszcze inny rodzaj komórek, niewchodzących w skład pęcherzyków, ale dość ściśle związanych z komórkami nabłonkowymi pęcherzyków. Są to tzw. komórki C, należące do komórek układu APUD (*amine precursor uptake/decarboxylation*), wytwarzające polipeptyd kalcytoninę, związany z regulacją gospodarki wapniowo-fosforanowej.

10.7.1

METABOLIZM JODU

Jod jest niezbędny do wytwarzania hormonów tarczycy, a jego metabolizm ściśle wiąże się z funkcją tarczycy. Dobowa podaż jodu w pokarmach zależy od położenia geograficznego i diety; przeciętnie wynosi ona 500 μg (wg norm WHO minimalna dobowa podaż jodu powinna wynosić u dorosłych ok. 150 μg , a w okresie ciąży i laktacji ok. 200 μg). W jelitach wchłaniany jest jedynie jod w postaci jonu jodkowego (J^-). Następnie



Ryc. 10.22 Obrót jodu w organizmie.

dostaje się on do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, gdzie jego łączna zawartość wynosi ok. 250 μg (ryc. 10.22). Przeciętny dobowy wychwyty jodków przez tarczycę kształtuje się na poziomie ok. 120 μg .

Całkowita ilość jodu zmagazynowana w gruczole tarczowym wynosi ok. 8000 μg . Jod ten jest głównie związany organicznie w postaci tyreoglobuliny, stanowiącej największą pulę jodu w organizmie. W ciągu doby tarczyca uwalnia do osocza krwi ok. 60 μg jodu w postaci hormonów T_3 i T_4 . Kolejne 60 μg jodu powraca do zewnątrzkomórkowej puli jodkowej i zostaje ponownie wychwycone przez tarczycę w celu jodowania tyreoglobuliny.

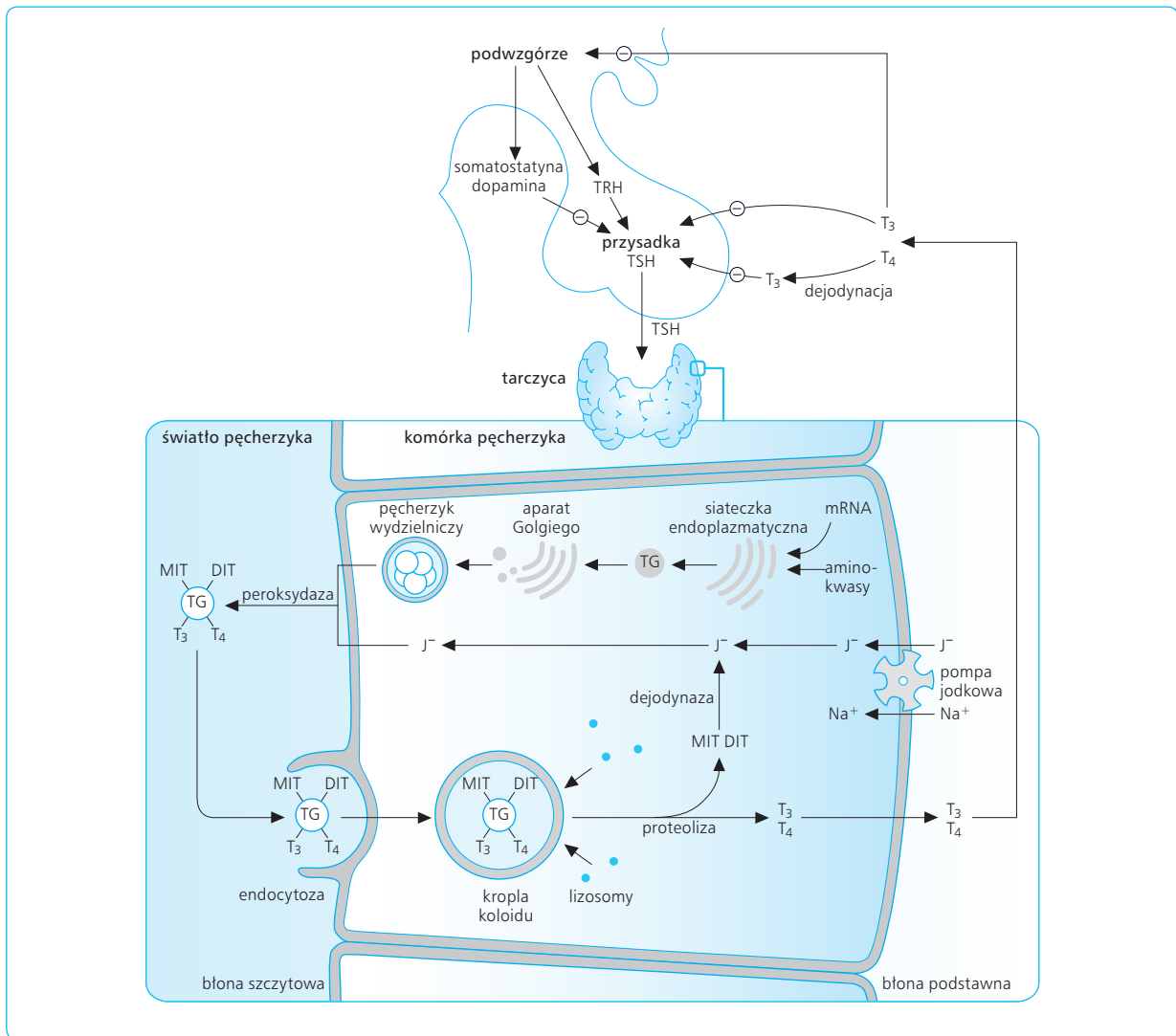
Ilość jodu krążącego w postaci T_3 i T_4 wynosi ok. 600 μg . Z tego 20 μg w ciągu doby po zużyciu przez tkanki zostaje wydalone z kałem jako jod organiczny, a 40 μg jest obecne w krążeniu jelitowo-wątrobowym i powraca do puli zewnątrzkomórkowej. Nerki wydalają z moczem ok. 480 μg jodków na dobę.

10.7.2

WYTWARZANIE, GROMADZENIE, UWALNIANIE I KATABOLIZM HORMONÓW GRUCZOŁU TARCZOWEGO

Hormony gruczołu tarczowego, tyroksyna (T_4 , tetrajodotyronina) oraz trijodotyronina (T_3), są jodowanymi pochodnymi tyrozyny. Ich biosynteza wiąże się ściśle z wytwarzaniem tyreoglobuliny, głównego magazynu jodu w organizmie. Gromadzenie jodków przez tarczycę odbywa się z udziałem transportu czynnego, zwanego pompą jodkową, wymagającą nakładu energii. Spośród czynników fizjologicznych najsilniejszym bodźcem pobudzającym jej aktywność jest hormon tyreotropowy (TSH, *thyroid stimulating hormone*), wytwarzany przez przedni płat przysadki. Pompę jodkową tarczycy można zablokować nadchlorem potasowym, tiocyjanidem potasu, nadtechnecjanem sodu.

Tyreoglobulina jest wielkocząsteczkowym glikoproteidem o masie cząsteczkowej 660 000. Zawiera 123 reszty tyrozyny w każdej cząsteczce, będącej polimerem wielu podjednostek. Tyreoglobulina zawiera 0,1–0,8% jodu w różnych postaciach; na T_4 przypada 35% całkowitego jodu, na T_3 – 5%, na monojodotyrosynę (MIT, *monoiiodotyrosine*) – 20%, a na diiodotyrosynę (DIT, *diiodothyrosine*) – 40%. Tyreoglobulina, razem z enzymem tyreoperoksydazą, jest wydzielana do światła pęcherzyka, gdzie gromadzi się w postaci koloidu do czasu jej wykorzystania jako źródła hormonów przez komórki pęcherzykowe (ryc. 10.23). Zawartość hormonów w koloidzie wystarcza na utrzymanie prawidłowego ich stężenia we krwi przez okres ok. 3 mies., nawet gdyby nie zachodziła na nowo ich synteza. Jodki wychwycone przez pompę jodkową komórek pęcherzy-



Ryc. 10.23 Synteza hormonów tarczycy w komórkach pęcherzykowych oraz magazynowanie hormonów w postaci koloidu. MIT – monojodotyrozyna, DIT – dijudotyrozyna, TG – tyreoglobulina.

kowych tarczycy ulegają w obecności tyreoperoksydazy utlenieniu do postaci aktywnej (jonu jodowego, podjodanów lub wolnego rodnika jodowego), która może brać udział w jodowaniu reszt tyrozynowych tyreoglobuliny. Proces jodowania tyrozyny, katalizowany przez tyreoperoksydazę, polega na przyłączaniu jodu do tyrozyny w pozycji 3, a następnie w pozycji 5 jej pierścienia aromatycznego, i prowadzi w ten sposób do powstania MIT, a następnie DIT. Zachodzi on na powierzchni mikrosomów komórek pęcherzykowych tarczycy i dotyczy tylko tyrozyny wbudowanej uprzednio w cząsteczkę tyreoglobuliny (a nie wolnej tyrozyny, niewłączonej w skład tego białka). Jodowanie tyrozyny jest pobudzone przez TSH. Działanie enzymu tyreoperoksydazy można zablokować np. propylotiouracylem. Po przyłączeniu jodu zachodzi kondensacja dwóch sąsiednich cząsteczek jodowanych tyrozyn w obrębie tyreoglobuliny, z jednoczesnym odszczepieniem bocz-

nego łańcucha alaninowego. W wyniku tego powstaje tetrajodotyronina (T_4), utworzona z dwóch reszt DIT, i trijodotyronina (T_3), z połączenia jednej cząsteczki MIT i jednej DIT. Kondensacja jodowanych tyrozyn jest wynikiem zmian konformacyjnych w cząsteczce tyreoglobuliny, przy czym w procesie tym, katalizowanym przez specjalny enzym kondensujący pobudzany przez TSH, powstaje ok. 7 razy więcej cząsteczek T_4 niż T_3 .

W kolejnym etapie komórki pęcherzykowe w wyniku makro- i mikropinocytozy wychwytyują krople koloidu zawierające jodowaną tyreoglobulinę. Pod wpływem TSH liczne lizosomy, obecne w części przypodstawnej komórek w warunkach spoczynkowych, przemieszczają się do części szczytowej komórek, a następnie łączą się z wakuolami zawierającymi koloid, tworząc endolizosomy. W wyniku proteolizy tyreoglobuliny uwalniają się hormony tarczycy (T_3 i T_4) oraz nieaktywne jo-

dotyrozyny (MIT i DIT). Te ostatnie odłączają jodki ze swej cząsteczki pod wpływem swoistych enzymów dejodynaz, które nie działają na T_3 i T_4 . Jodek oddzielony od MIT i DIT podlega recyrkulacji i wykorzystaniu do syntezy nowych hormonów tarczycy. Hormony T_3 i T_4 (T_4 ok. 20 razy więcej niż T_3) zostają uwolnione do krwi. W warunkach prawidłowych tarczyca wydziela ok. 60 μg jodu hormonalnego na dobę (0,47 mmol/dobę) i przy prawidłowej jego ilości w gruczole uwalnianie to utrzymuje się kilka tygodni, nawet jeżeli wychwyty jodu jest całkowicie zahamowany.

Niektóre substancje hamujące syntezę i uwalnianie T_3 i T_4 służą do leczenia stanów nadczynności tarczycy. Należą do nich jodki, które pozwalają osiągnąć szybką poprawę stanu klinicznego. Tarczyca ma ograniczone możliwości zużycia jodu do syntezy hormonu; przy nadmiernej podaży jodu z pokarmem spada stosunek stężenia jodków w surowicy krwi do zawartości jodu w tarczycy (prawidłowo wynosi on ok. 1 : 30). W tej sytuacji przy dużej podaży jodków tarczyca nagle zwalnia procesy wychwyty i gromadzenia jodu, a tym samym zmniejsza wytwarzanie hormonów. Zjawisko to nosi nazwę efektu Wolffa-Chaikoffa.

Tarczyca uwalnia do osocza krwi jod hormonalny w postaci T_4 (90%), T_3 (10%) oraz rT_3 (*reverse* T_3) (1%). Ta ostatnia postać jest metabolicznie nieaktywna i pełni funkcję regulacyjną – hamuje uwalnianie T_3 i T_4 . T_3 , pomimo że uwalnia się w znacznie mniejszej ilości niż T_4 , wykazuje istotnie (ok. 3–8 razy) większą aktywność hormonalną niż T_4 . Odpowiada głównie (jeśli nie wyłącznie) za działanie hormonów tarczycy na komórki docelowe w tkankach.

Z całkowitej ilości T_3 obecnego w krążeniu tylko 25% pochodzi bezpośrednio z tarczycy, pozostała część powstaje w tkankach obwodowych w wyniku dejodynacji T_4 . Hormony tarczycy łączą się we krwi z białkami: (1) globuliną (TBG, *thyroxine-binding globulin*), mającą wysokie powinowactwo do T_3 i T_4 ; (2) prealbuminą (TBPA, *thyroxine-binding prealbumin*), wiążącą prawie wyłącznie T_4 ; (3) albuminą, wiążącą hormony tarczycy w sposób najmniej trwały. Hormon T_4 jest transportowany przez osocze w 99,9% w połączeniach z białkami, z tego w 75% z TBG i w 25% z TBPA. Zaledwie 0,1% T_4 krąży w osoczu w postaci wolnej. Hormon T_3 wiąże się nieco słabiej z TBG i prawie wcale z TBPA, w postaci wolnej występuje w ok. 0,4%. Stosunek związanego z białkiem hormonu T_4 do T_3 wynosi 70 : 1, a stosunek wolnego hormonu T_4 do T_3 – tylko 5 : 1; jednak, jak wspomniano powyżej, hormon T_3 jest znacznie bardziej aktywny. Hormon T_4 ma długi, bo wynoszący aż 6 dni okres półtrwania, co jest zrozumiałe, jeśli weźmie się pod uwagę, że w 99,9% wiąże się on z białkiem. W stanach nadczynności tarczycy dochodzi do skrócenia okresu półtrwania do ok. 4 dni, a przy niedoczynności – do jego wydłużenia do ok. 10 dni. Okres półtrwania T_3 , słabiej związanego z białkiem, jest krótszy i wynosi 2 dni.

Zarówno T_3 , jak i T_4 ulegają w tkankach zużyciu oraz metabolizacji w procesach dezaminacji i dekar-

boksytacji, przechodząc w kwas tetrajodotyroctowy lub trijodotyroctowy. Metabolity wykazują zaledwie 20% aktywności swych prekursorów hormonalnych i ulegają dalszej dejodynacji, tracąc w końcu całkowicie aktywność hormonalną. W wątrobie odbywa się koniugacja ok. 20% T_3 i T_4 z kwasem glukuronowym i ich wydalanie z żółcią do jelit, skąd po hydrolizie T_3 i T_4 mogą częściowo wchłaniać się i wracać krążeniem wrotnym w postaci wolnych hormonów.

10.7.3

CZYNNOŚĆ HORMONÓW GRUCZOŁU TARCZOWEGO

Głównym hormonem gruczołu tarczowego działającym na narządy docelowe jest przede wszystkim T_3 , natomiast T_4 stanowi tylko prohormon. Dejodynacja T_4 odbywa się w tkankach obwodowych; znaczna część hormonu ulega zamianie w T_3 , zanim dotrze do komórek docelowych. Przyjmuje się, że ok. 35% krążącego T_4 ulega w tkankach odjodowaniu do T_3 , a 45% do rT_3 . Stężenie rT_3 we krwi jest ok. 5 razy mniejsze niż stężenie T_3 . Czas latencji działania T_3 nie przekracza 24 godz., a w przypadku T_4 wynosi kilka dni.

Receptory dla hormonów tarczycy są kwaśnymi białkami jądrowymi związanymi ze specyficznym fragmentem DNA jądra (TRE, *thyroid hormone response element*). Powinowactwo T_3 i T_4 wobec receptora jądrowego jest zróżnicowane, T_3 wykazuje się znacznie większą aktywnością. Kompleks hormon-receptor indukuje transkrypcję genów odpowiadających na T_3 i T_4 . Proces ten zachodzi poprzez aktywację domeny DNA – TRE. Po aktywacji TRE najwcześniej wykrywalną wewnątrzkomórkową zmianą jest wzrost jądrowego RNA z następczym wzrostem rybosomalnego RNA, co ostatecznie prowadzi do nasilenia syntezy białka i zwiększenia aktywności specyficznych enzymów. Nasilenie procesów metabolicznych, które powoduje zwiększenie szybkości podstawowej przemiany materii, zachodzi prawdopodobnie głównie dzięki wewnątrzkomórkowemu wzrostowi stężenia enzymów katalizujących reakcje kataboliczne w organizmie.

Hormony T_3 i T_4 pełnią funkcję katalizatora reakcji utleniania i głównego regulatora przemian metabolicznych ustroju. Duże ich ilości wywołują zwiększenie podstawowej przemiany materii, nawet o 60–100% powyżej wartości prawidłowych. Wzrost metabolizmu występuje po upływie kilku godzin lub dni (wcześniej po zastosowaniu T_3 niż T_4) i osiąga szczyt po 12 dniach. W tym czasie dochodzi do wzmożenia syntezy mRNA oraz białka enzymatycznego większości komórek. Ostatecznym efektem działania hormonów tarczycy jest wzmożone zużycie tlenu i wzrost wytwarzania energii w komórkach, zarówno w postaci ATP, jak i ciepła

(kaloriogeneza). Należy zaznaczyć, że większe zmiany metaboliczne występują tylko przy dużych stężeniach hormonu w ustroju i nie odzwierciedlają jego fizjologicznych efektów. Wzrostu metabolizmu nie obserwuje się w nielicznych tylko tkankach, takich jak śledziona, mózg i gonady.

Hormony T_3 i T_4 wpływają na przemianę węglowodanów i często działają synergistycznie z adrenaliną i insuliną. Wzmagają wchłanianie glukozy i galaktozy z jelit oraz ich zużycie przez komórki. Wspólnie z aminami katecholowymi przyspieszają rozpad glikogenu w wątrobie, prowadząc okresowo do hiperglikemii. Ten ostatni efekt jest wynikiem zwiększenia wrażliwości cykazy adenylanowej hepatocytów na działanie amin katecholowych. Przeciwdziała mu zwiększone zużycie glukozy przez komórki.

T_3 i T_4 zwiększają lipolizę w adipocytach, zamieniając triglicerydy do glicerolu i kwasów tłuszczowych, które są w dużym stopniu używane do wytwarzania energii w komórkach. Pod ich wpływem zwiększa się ilość krążących we krwi FFA. T_3 i T_4 działają w tym zakresie synergistycznie z takimi hormonami, jak hormon wzrostu, glikokortykoidy i aminy katecholowe. Efekt lipolityczny hormonów tarczycy zależy od wzrostu wrażliwości cykazy adenylanowej w adipocytach na działanie amin katecholowych (i przebiega ze wzrostem cAMP w tych komórkach) oraz aktywności zależnej od hormonów lipazy wewnątrzkomórkowej. Zmniejszenie stężenia lub brak hormonów tarczycy w organizmie prowadzi do upośledzenia metabolizmu lipidów, wzrostu stężenia cholesterolu, fosfolipidów i triglicerydów we krwi oraz znacznego odkładania tłuszczów w wątrobie i tkankach.

Fizjologiczne stężenia T_3 i T_4 w tkankach wzmagają syntezę białka, a u młodych osobników przyspieszają wzrost oraz pobudzają wydzielanie hormonu wzrostu.

Hormony T_3 i T_4 zwiększają zużycie witamin, zwłaszcza B_1 , B_2 , B_{12} , C i D. T_3 i T_4 wywierają też duży wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Nasilają procesy zarówno tworzenia, jak i resorpcji kości, podnoszą stężenie wapnia w osoczu i moczu, zwiększają stężenie fosforanów w osoczu i obniżają w moczu. Ogólnie pod ich wpływem zmniejsza się masa kości, gdyż resorpcja kości przewyższa osteogenezę. Hormony tarczycy pobudzają linearny wzrost kości oraz dojrzewanie przynasadowych miejsc wzrostu w kościach. W okresie płodowym są niezbędne do dojrzewania centrum wzrostu w kościach.

Wpływ T_3 i T_4 na układ dokrewny wiąże się z przyspieszeniem degradacji hormonów z powodu ogólnego nasilenia przemian metabolicznych. Dotyczy to takich hormonów, jak kortyzol, aldosteron i hormon wzrostu. T_3 i T_4 stosowane w dawkach fizjologicznych wzmagają wydzielanie hormonu wzrostu i jego działanie na metabolizm białkowy oraz wzrost organizmu, równocześnie przyspieszając degradację tego hormonu. Działają synergistycznie w stosunku do amin katecholowych i glikokortykoidów na przemianę tłuszczową i węglowodanową. Hamują wydzielanie TSH i pro-

laktyny, jednocześnie zwiększając wydzielanie ACTH przez przysadkę, wzmagają tym samym wydzielanie glikokortykoidów przez korę nadnerczy. Przy braku T_3 parathormon nie działa na wzrost kości. Prawidłowe wydzielanie T_3 i T_4 warunkuje normalne dojrzewanie gonad, czynności płciowe oraz wydzielanie hormonów płciowych.

Hormony tarczycy są niezbędne do prawidłowego rozwoju i dojrzewania układu nerwowego. W życiu płodowym wpływają na wzrost kory mózgowej i mózdkowej, proliferację aksonów oraz tworzenie rozgałęzień dendrytów, powstawanie synaps, mielinizację włókien nerwowych. Niektóre rodzaje oddziaływania T_3 i T_4 na układ nerwowy są wtórne i zależne od amin katecholowych, zwiększających aktywność układu siatkowatego. W wyniku działania stymulującego T_3 i T_4 na układ nerwowy skraca się czas reakcji, np. odruchu ze ścięgna Achillesa – zjawisko to uważa się za czuły miernik funkcji tarczycy.

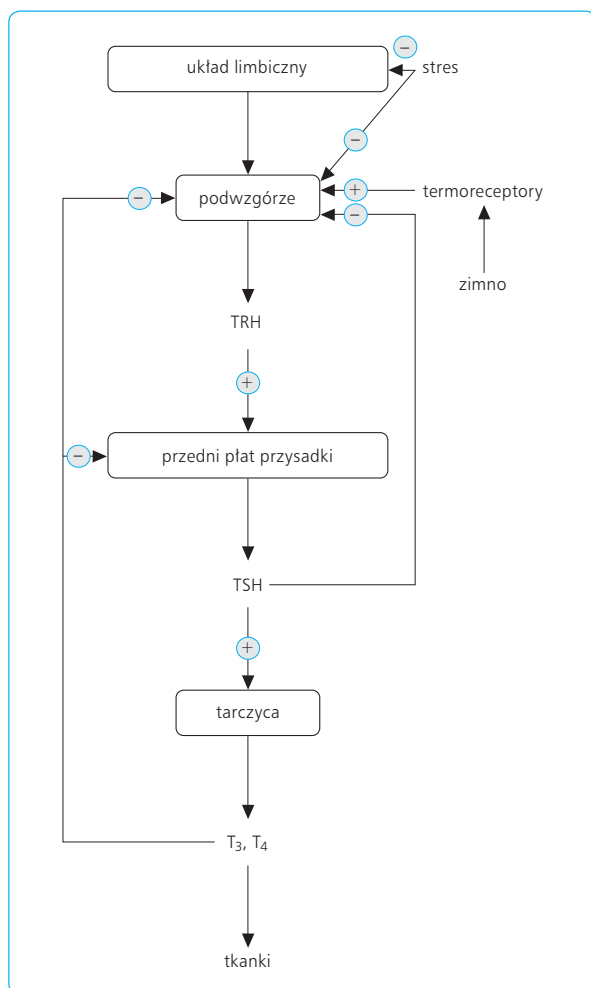
Wpływ hormonów tarczycy na czynność narządów jest wtórny i wiąże się ze zwiększeniem przemiany materii i wzmożonym zużyciem tlenu przez tkanki. Pod wpływem tych hormonów wzrasta przepływ krwi przez niemal wszystkie obszary naczyniowe narządów, a szczególnie przez skórę, co powoduje zwiększenie wydalania ciepła z organizmu. Dochodzi też do wzrostu objętości wyrzutowej serca (o 50% i więcej ponad wartość prawidłową) oraz do przyspieszenia akcji serca. Czułym wskaźnikiem klinicznym nadmiaru krążących we krwi hormonów tarczycy jest tachykardia. Zwiększenie objętości wyrzutowej serca przyczynia się do wzrostu ciśnienia skurczowego krwi, a jednocześnie do rozszerzenia naczyń obwodowych, warunkując spadek ciśnienia rozkurczowego i wzrost ciśnienia pulsowego.

10.7.4

REGULACJA WYDZIELANIA HORMONÓW GRUCZOŁU TARCZOWEGO

Czynność wydzielniczą gruczołu tarczowego reguluje głównie TSH, hormon tyreotropowy przysadki, uwalniany przez jej komórki zasadochłonne, które z kolei stale kontroluje TRH, hormon podwzgórza. Pomiędzy tarczycą, przysadką i podwzgórzem funkcjonują pętle ujemnego sprzężenia zwrotnego (ryc. 10.24). Wydzielanie TRH i TSH, a tym samym aktywność wydzielnicza gruczołu tarczowego, zmieniają się w ciągu doby, ze szczytem uwalniania w godzinach nocnych. Podlegają też zmianom związanym z porami roku – więcej wydziela się ich w zimie, znacznie mniej w lecie, stąd wydzielanie hormonów tarczycy także wykazuje rytm okołoroczny.

Do czynników pobudzających wydzielanie TRH należą: zimno, długotrwałe emocje oraz sen, a do czynni-



Ryc. 10.24 Oś podwzgórze-przysadka-tarczycyca i działające w niej układy sprzężenia zwrotnego ujemnego.

ków hamujących: ciepło, stres oraz T_3 i T_4 . Hamujące działanie czynników stresowych wiąże się z ich wpływem na układ nerwowy, szczególnie na układ limbiczny, oraz z pobudzeniem wydzielania hormonów: adrenokortykotropowego i glikokortykoidów, które także hamują wydzielanie TRH.

Pobudzenie komórek zasadochłonnych przedniego płata przysadki przez TRH odbywa się za pośrednictwem receptorów błony komórkowej i związanego z nimi układu cyklozy adenylanowa – cAMP. W komórkach tych rośnie także stężenie jonów Ca^{2+} , które wnikają do cytoplazmy z zewnątrz dzięki zwiększonej przepuszczalności błony komórkowej i ułatwiają wydzielanie TSH.

Pierwotnym efektem oddziaływania TSH na receptory komórek pęcherzykowych tarczycy jest pobudzenie metabolizmu fosfolipidów błony komórkowej. Następuje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia IP_3 , który z kolei mobilizuje jony Ca^{2+} z organelli komórkowych. TSH pobudza wszystkie znane funkcje komórek gruczołu tarczowego, a w szczególności: (1) zwiększa

aktywność pompy jodkowej komórek pęcherzykowych tarczycy; (2) pobudza syntezę tyreoglobuliny oraz jodowanie jej reszt tyrozynowych; (3) wzmacnia proteolizę tyreoglobuliny w pęcherzykach tarczycy, zwiększając uwalnianie T_3 i T_4 do krwi krążącej i zmniejszając ilość koloidu w tarczycy; (4) zwiększa aktywność dejodynaz; (5) powoduje wzrost wielkości i aktywności komórek pęcherzykowych; (6) zwiększa liczbę komórek pęcherzykowych tarczycy i pofakowanie jej błony szczytowej zwróconej do światła pęcherzyków.

Zagadnienia kliniczne

U dzieci niedoczynność tarczycy powoduje zwolnienie tempa wzrostu i rozwoju, a także opóźnienie umysłowe. Natomiast u dorosłych skutkiem niedoboru hormonów tarczycy jest uogólnione zwolnienie przemian metabolicznych, najczęściej objawiające się ociężałością fizyczną, uczuciem zimna, wzrostem masy ciała, zaburzeniami miesiączkowymi. W badaniu fizykalnym stwierdza się zimną, suchą i szorstką skórę, obrzękłą twarz, zwolnione odruchy.

Najczęstszą postacią tyreotoksykozy, czyli nadmiernej ekspozycji tkanek na wysokie stężenie hormonów tarczycy w osoczu krwi, jest choroba Gravesa-Basedowa. W obrazie klinicznym nadczynności tarczycy dominuje wole, wytrzeszcz, osłabienie, spadek masy ciała, nadmierna potliwość, niepokój, drżenie kończyn.

W organizmie mogą powstawać przeciwciała skierowane przeciw komórkom gruczołu tarczowego i rozwinąć się może autoimmunogeny zanik gruczołu, co pociąga za sobą wzrost wytwarzania TSH. Proces autoimmunizacji można zahamować stosując sterydy nadnerczowe.

10.8

CZYNNOŚCI WENĘTRZNYDZIELNICZE TRZUSTKI

Część wewnątrzwydzielniczą trzustki tworzą wyspy trzustkowe (Langerhansa), rozsiane w mięszu gruczołowym w liczbie ok. 1–2 milionów. Stanowią one 1–2% masy trzustki i zbudowane są z co najmniej czterech głównych typów komórek: A, B, D i PP (F). Komórki A, stanowiące 20% komórek wyspowych, znajdują się zazwyczaj w obwodowych częściach wysp i są odpowiedzialne za wytwarzanie i uwalnianie glukagonu. Komórki B stanowią 60–75% komórek wyspowych, znajdują się głównie w centrum wysp i odpowiadają za wytwarzanie i uwalnianie insuliny. Komórki D to ok. 5% komórek dokrewnych trzustki; wytwarzają somatostatynę (SRIH, *somatotropin release-inhibiting hor-*

none), czyli hormon hamujący uwalnianie hormonu wzrostu (GHIH, *growth hormone inhibiting hormone*), odkryty pierwotnie w podwzgórzu. Rola fizjologiczna SRIH w trzustce nie została ustalona, ale wydaje się, że polega ona na hamowaniu uwalniania innych hormonów wysp i wydzielania zewnętrznego trzustki. Komórki PP (F) stanowią ok. 5–10% komórek wysp; uwalniają polipeptyd trzustkowy (PP, *pancreatic polypeptide*), głównie pod wpływem pobudzenia nerwów błędnych i działania cholecystokininy (CCK). Rola fizjologiczna PP polega przypuszczalnie na hamowaniu czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki.

Pomiędzy komórkami wysp, szczególnie A, B i D, tworzą się liczne połączenia, umożliwiające sygnalizację (parakrynną) pomiędzy tymi komórkami. W trzustce istnieje układ krążenia wrotnego, utworzony przez pierwotną sieć kapilarną wysp Langerhansa i wtórną sieć kapilarną części zewnątrzwydzielniczej trzustki. Dzięki krążeniu wrotnemu uwolnione w wyspach hormony przedostają się w wysokim stężeniu do części zewnątrzwydzielniczej trzustki, wpływając na wytwarzanie i wydzielanie enzymów trzustkowych (glukagon, SRIH i PP działają hamująco, a insulina pobudzająco).

10.8.1

GLUKAGON

Glukagon to polipeptyd złożony z 29 aminokwasów. Ze względu na podobieństwo strukturalne do sekretyny jest zaliczany do polipeptydów sekretynowych, do których należy także wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*) i żołądkowy peptyd hamujący (GIP, *gastric inhibitory peptide*).

Preproglukagon, powstający pierwotnie w komórkach A, przekształca się w magazynowany w tych komórkach proglukagon, który następnie w procesie potranslacyjnym podlega zamianie w glukagon. U osób zdrowych, przyjmujących posiłki o zrównoważonym składzie, dobowe wydzielanie glukagonu wykazuje względnie małe wahania, dlatego stężenie tego hormonu w osoczu jest dość stabilne. Wzrost uwalniania glukagonu zaznacza się w czasie stresu („hormon stresu”), gdyż mobilizuje on dostawy substratów energetycznych (glukozy, wolnych kwasów tłuszczowych) na użytek tkanek i narządów reagujących na stres.

Wytwarzanie i uwalnianie glukagonu przez komórki A jest regulowane przez wiele czynników nerwowych, dokrewnych i metabolicznych, ale najistotniejszy bodziec stanowi stężenie glukozy w osoczu krwi (tab. 10.5). Wynika to z faktu, że glukagon i insulina stanowią wspólną dwukomórkową i dwuhormonalną jednostkę czynnościową kontrolującą ustawicznie przepływ i zużycie materiałów energetycznych, a szczególnie glukozy. Hipoglikemia powoduje ponad dwukrotny

Pobudzenie	Hamowanie
hipoglikemia	hiperglikemia
aminokwasy (glukogenne)	somatostatyna
wysiłek fizyczny	sekretyna
stres	↑ stężenia FFA
cholecystokinina	ciała ketonowe
gastryna	insulina
kortyzol	GABA
acetylocholina	agoniści receptorów α -adrenergicznych
teofilina	
agoniści receptorów β -adrenergicznych	
infekcje	

FFA (*free fatty acids*) – wolne kwasy tłuszczowe, GABA (*gammaaminobutyric acid*) – kwas γ -aminomasłowy

Tabela 10.5 Czynniki pobudzające i hamujące uwalnianie glukagonu.

wzrost stężenia glukagonu w osoczu krwi. Hiperglikemia zmniejsza to stężenie o ok. 50%. Wpływ glukozy na uwalnianie glukagonu jest w dużym stopniu modulowany przez insulinę – niskie stężenie glukozy znacznie silniej pobudza uwalnianie glukagonu przy braku insuliny.

Katabolizm glukagonu polega na jego nieswoistej proteolizie w osoczu krwi oraz enzymatycznym rozpadzie w wielu różnych tkankach, zwłaszcza w wątrobie. Biologiczny czas półtrwania wynosi ok. 5–10 min.

DZIAŁANIE BIOLOGICZNE GLUKAGONU

Głównym narządem docelowym dla glukagonu jest wątroba, w której pobudza glikogenolizę. Aktywność glukagonu w stosunku do innych tkanek, przede wszystkim do tkanki tłuszczowej i mięśni, wzrasta przy znacznym spadku stężenia insuliny. Po przyłączenia glukagonu do błonowego receptora hepatocytów następuje wzrost w komórce stężenia cAMP, skutkiem czego jest pobudzenia kinazy białkowej A, która katalizuje fosforylację enzymów. W wyniku fosforylacji enzym do tej pory nieaktywny, fosforylaza glikogenowa *b*, przechodzi w postać czynną, fosforylazę glikogenową *a*. Aktywna postać enzymu pobudza rozpad glikogenu w hepatocytach. Ponadto dochodzi do zahamowania syntezy glikogenu w tych komórkach. Ciąg procesów metabolicznych zainicjowanych wiązaniem glukagonu z receptorem hepatocytu przebiega lawinowo, podlegając na poszczególnych etapach wzmocnieniu. Należy zaznaczyć, że glikogenoliza zachodząca pod wpływem glukagonu nie obejmuje mięśni szkieletowych, a do-

tyczy głównie wątroby, która stanowi podstawowe źródło glukozy, substratu energetycznego wykorzystywanego przez inne narządy, zwłaszcza układ nerwowy. Podobnie działają uwalniane pod wpływem hipoglikemii: z rdzenia nadnerczy katecholaminy (A i NA) oraz z kory nadnerczy glikokortykoidy. Te ostatnie, a także uwalniane w czasie hipoglikemii hormon wzrostu, hamują zużycie glukozy przez komórki. Jeżeli działanie glukagonu na wątrobę utrzymuje się przez dłuższy czas, np. przez 4–5 godz., glikogen wątrobowy zostaje całkowicie zużyty. Dzięki wzmożonej glukoneogenezie w hepatocytach cały czas utrzymuje się produkcja glukozy. Ubocznym produktem wzmożonej glukoneogenezy jest wzrost wytwarzania mocznika w wątrobie (ureogeneza), ujemny bilans azotowy, spadek stężenia aminokwasów w osoczu i zwiększenie zużycia tlenu przez hepatocyty.

W adipocytach glukagon pobudza rozkład triglicerydów dzięki aktywacji hormonowrażliwej lipazy. W wyniku lipolizy uwalniają się do krwi wolne kwasy tłuszczowe (FFA), które po wychwycie przez hepatocyty podlegają zamianie do acetylo-CoA, zwiększając aktywność kokarboksylazy pirogronianowej i następowo przyspieszając glukoneogenezę. W wyniku zwiększonego utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych następuje wzrost wytwarzania ciał ketonowych (działanie ketogenne).

Glukagon w dużych dawkach wywiera wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Działa inotropowo dodatnio na serce poprzez zwiększenie stężenia cAMP w kardiomiocytach, prowadząc do wzrostu wyrzutu i pojemności minutowej serca. Ponadto rozszerza naczynia wieńcowe i tętniczki krążenia dużego, zmniejsza opór obwodowy naczyń, zwiększa przepływ krwi przez naczynia obwodowe, zwłaszcza trzewne, i obniża rozkurczowe ciśnienie krwi.

Pod wpływem glukagonu zahamowane zostają czynności motoryczne żołądka oraz wydzielanie żołądkowe i trzustkowe. Jednocześnie wzrasta wydzielanie żółci wątrobowej i wydzielanie jelitowe.

Glukagon wykazuje umiarkowane działanie diuretyczne; zwiększa wydalanie wielu jonów i prowadzi do diurezy osmotycznej. Dzieje się tak w wyniku zwiększonej filtracji kłębuszkowej oraz bezpośredniego działania hormonu na kanaliki nerkowe.

Pod wpływem glukagonu następuje wzrost stężenia we krwi jonów K^+ uwalnianych z hepatocytów oraz spadek stężenia jonów Ca^{2+} i PO_4^{3-} – na skutek ich wzmożonego wydalania z moczem i, w przypadku PO_4^{3-} , zwiększonego zużycia w procesach fosforylacji glikogenu.

Podstawowa rola fizjologiczna glukagonu polega na regulacji stężenia glukozy, FFA i aminokwasów w osoczu krwi. Działanie to stanowi element szerzej pojętej funkcji homeostatycznej tego hormonu jako czynnika mobilizującego uruchamianie substratów energetycznych (głównie glukozy i FFA) w okresie wzmożonego zapotrzebowania na nie w komórkach (wysiłek fizyczny, hipoglikemia i głodzenie).

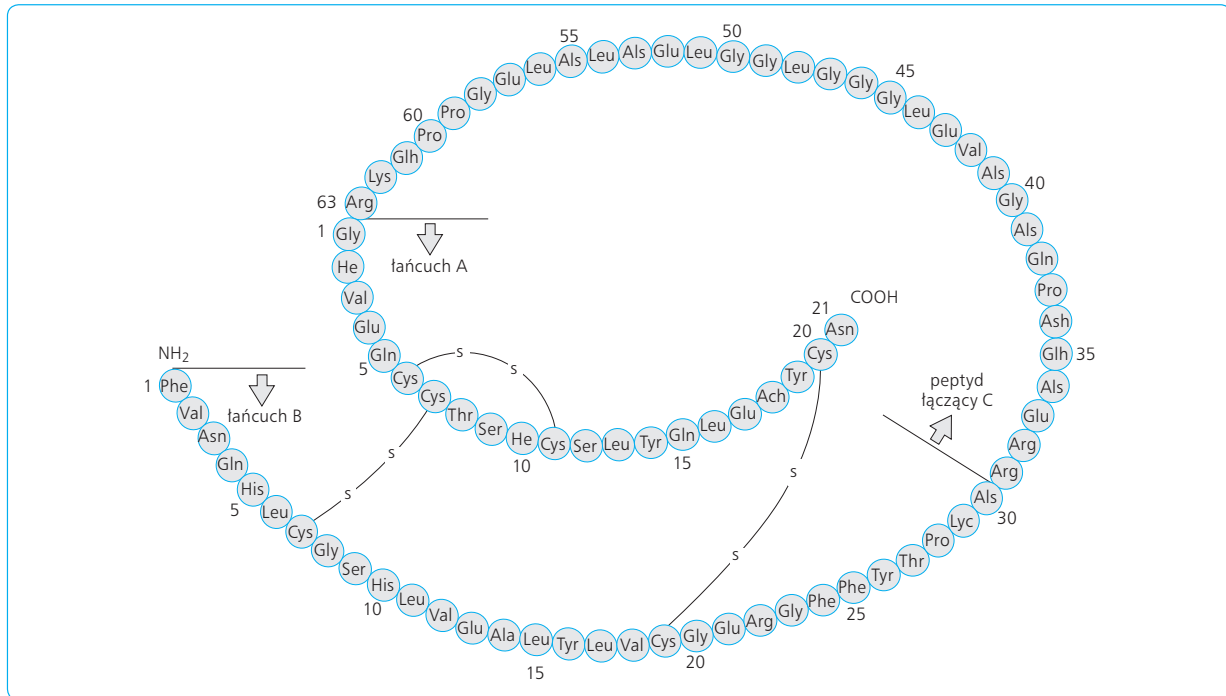
10.8.2

INSULINA

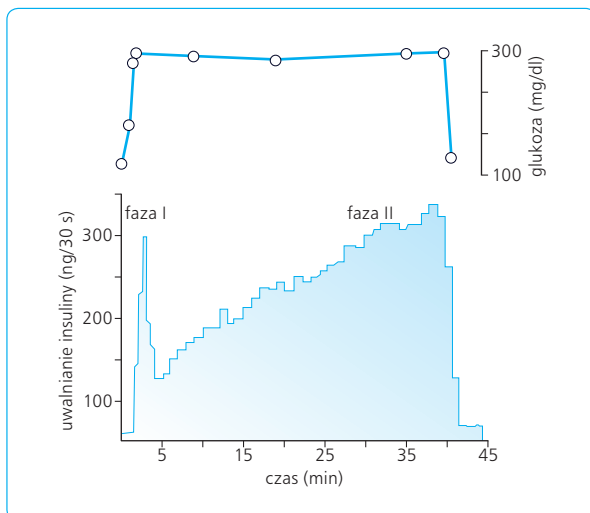
Insulina jest wytwarzana w rybosomach siateczki śródplazmatycznej komórek B wysp Langerhansa w trzustce. Produktem wyjściowym jest preproinsulina, złożona z 23-aminokwasowego peptydu sygnałowego i proinsuliny, bezpośredniego prekursora insuliny. Proinsulina stanowi pojedynczy łańcuch polipeptydowy złożony z 84 aminokwasów (ryc. 10.25). W jej skład wchodzi: 30-aminokwasowy łańcuch B, zaczynający się od N-końca proinsuliny, 33-aminokwasowy peptyd łączący C oraz 21-aminokwasowy łańcuch A. Proinsulina jest fizjologicznie nieczynna, ale w oznaczeniach immunochemicznych nie daje się jej odróżnić od insuliny. Specyficzne ułożenie łańcucha A i B w proinsulinie sprawia, że z łatwością wytwarzają się między nimi dwa mostki dwusiarczkowe. Proinsulina przechodzi z siateczki endoplazmatycznej do aparatu Golgiego, gdzie prohormon jest magazynowany w postaci ziarnistości. Po ok. 60 min z proinsuliny zostaje wytworzona insulina. Z udziałem dwu trypsynopodobnych endopeptydaz zostaje odszczepiony peptyd łączący C. Dojrzałe ziarnistości komórek B zawierają 5–10% proinsuliny oraz insulinę i peptyd C w ilościach równomolarnych. W niewielkiej ilości proinsulina dostaje się wraz z insuliną do krążenia (tzw. duża insulina).

Insulina ludzka ma masę cząsteczkową 5734, ale zależnie od stężenia, pH i temperatury może występować w postaci polimerów. Dlatego masa cząsteczkowa polimerów waha się od 12 000 do 48 000, a wyjątkowo dochodzi nawet do 300 000. Aktywność biologiczna insuliny wymaga połączenia łańcuchów A i B mostkami dwusiarczkowymi, warunkującymi odpowiednią konformację cząsteczki hormonu. Bardziej zaawansowane modyfikacje cząsteczki, prowadzące do zmiany jej struktury drugo- i trzeciorzędowej (łańcuch B tworzy strukturę spiralną), powodują inaktywację insuliny. Biologiczny czas półtrwania insuliny w krążeniu wynosi ok. 5 min. Wydzielanie podstawowe insuliny, chociaż utrzymuje się na niskim poziomie, zachodzi stale, pomimo braku działania bodźców pobudzających komórki B, a ponadto wykazuje typowy rytm okołodobowy ze szczytem w godzinach rannych i spadkiem w godzinach wieczornych; wydzielanie jest znacznie wyższe u osób otyłych niż szczupłych. Dobowe zapotrzebowanie na insulinę u człowieka wynosi ok. 50 j., co stanowi ok. 20% całkowitej ilości hormonu zmagazynowanego w komórkach B trzustki.

Czynniki pobudzające wydzielanie insuliny z komórek B stymulują uwalnianie hormonu już zmagazynowanego w ziarnistościach albo wpływają na jego syntezę, albo oddziałują na oba te procesy jednocześnie. Można wyróżnić dwie pule insuliny: uwalnianą łatwo i szybko (I faza) oraz uwalnianą powoli (II faza) (ryc. 10.26). Najsilniejszym i najbardziej fizjologicznym bodźcem uwalniającym insulinę z komórek B jest wzrost stężenia



Ryc. 10.25 Budowa cząsteczki proinsuliny.



Ryc. 10.26 Wydzielanie insuliny przez trzustkę pod wpływem glukozy wykazuje fazę szybką (I) i fazę powolną, późniejszą (II).

glukozy we krwi. Gdy stężenie to nagle wzrośnie i przekroczy normę 2–3-krotnie, dochodzi do gwałtownego wyrzutu insuliny z komórek B i podniesienia jej stężenia w osoczu krwi. Wzrost stężenia insuliny (nawet 10-krotny w stosunku do wartości podstawowej) jest

proporcjonalny do wzrostu stężenia glukozy. Szczyt wydzielania insuliny występuje w ciągu 3–5 min i zależy od wyrzutu do krążenia hormonu poprzednio wytworzonego i spichrzonego w ziarnistościach komórek B (faza I). Następnie obserwuje się również szybki spadek stężenia hormonu we krwi, które po upływie 5–10 min powraca do wartości wyjściowej. Jeśli zwiększone stężenie glukozy we krwi utrzymuje się, poziom insuliny ponownie się podnosi, osiągając szczyt po upływie 2–3 godz., zależnie od stężenia glukozy (faza II). Ta faza obejmuje uwalnianie do krwi hormonu nowo utworzonego w komórkach B. Przewlekła hiperglikemia prowadzi nie tylko do utrzymywania się na wysokim poziomie stężenia insuliny, ale także do hiperstymulacji i przerostu komórek B (faza III). Przedstawione powyżej trzy fazy wzrostu stężenia insuliny pod wpływem hiperglikemii obrazują trzy procesy: uwalnianie insuliny z puli I fazy, wzmożoną syntezę i uwalnianie insuliny z puli II fazy, wreszcie dłuższą hipersekrecją hormonu na skutek przerostu komórek B (faza III).

Podstawowym bodźcem kontrolującym wydzielanie insuliny jest stężenie glukozy we krwi. Nośniki błonowe GLUT-2 transportują glukozę do komórek B, gdzie ulega fosforylacji do glukozy-6-fosforanu. Enzym katalizujący tę reakcję, glukokinaza, jest traktowany jako glukoreceptor. Glukozy-6-fosforan zostaje zmetabolizowany w komórkach B, w wyniku czego wzrasta liczba cząsteczek ATP. Konsekwencją tego jest zamknięcie kanałów dla jonów K^+ bramkowanych przez ATP i zmiana potencjału błonowego. W wyni-

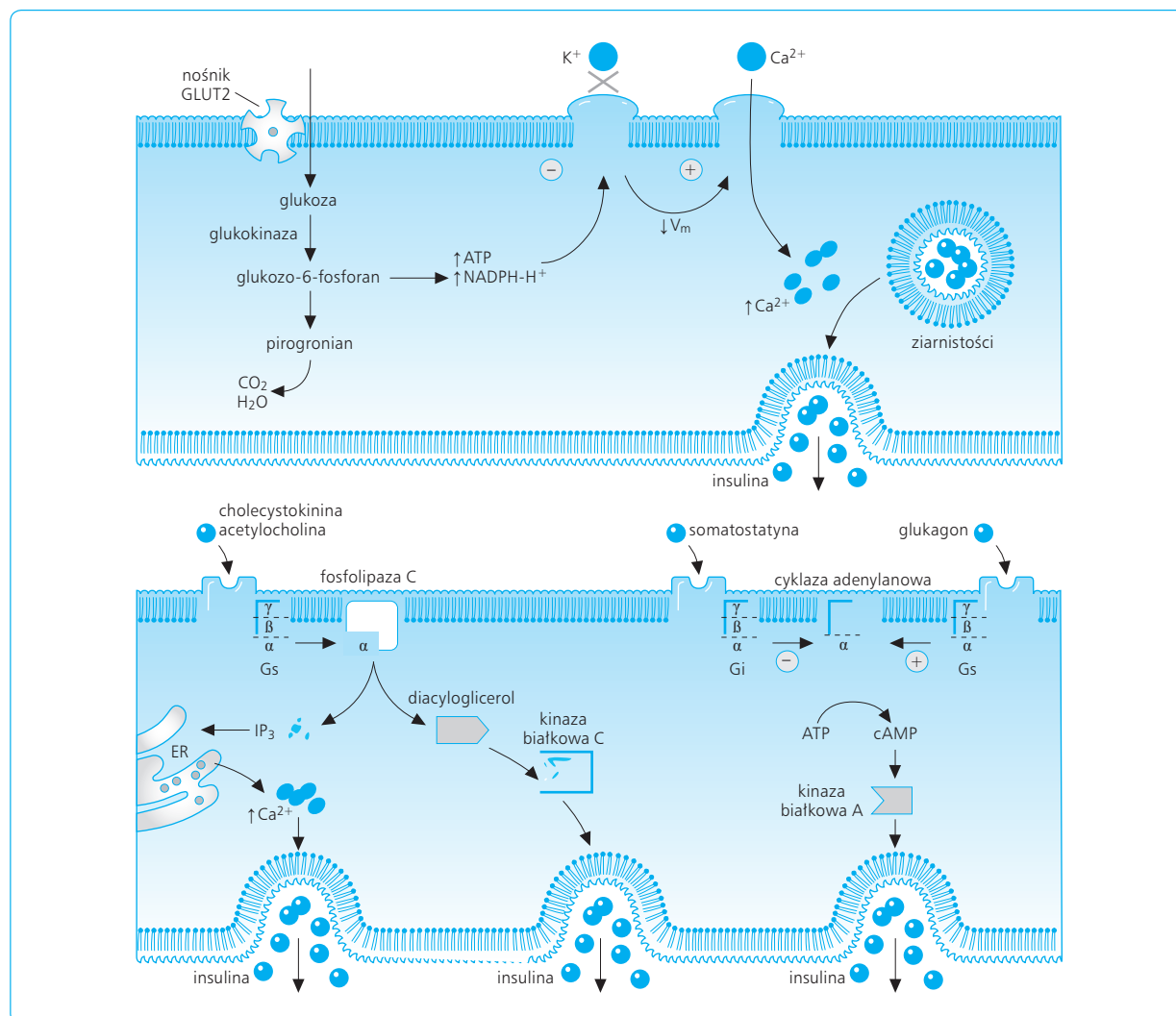
ku powstałej depolaryzacji wzrasta przepuszczalność błony komórkowej dla jonów Ca^{2+} , które zgodnie ze swoim gradientem elektrochemicznym przechodzą ze środowiska zewnętrznego do komórek B. Tutaj łączą się z kalmoduliną, co pobudza aktywność zależnej od kalmoduliny kinazy białkowej warunkującej przesuwanie ziarnistości wydzielniczych (zawierających insulinę) na obwód komórki, fuzję ziarnistości z błoną komórkową i następową egzocytozę hormonu do płynu zewnątrzkomórkowego (ryc. 10.27).

Należy podkreślić, że węglowodany obecne w świetle jelit również silnie pobudzają uwalnianie insuliny, zanim jeszcze nastąpi ich wchłanianie i wzrost stężenia glukozy we krwi (ryc. 10.28). Dana ilość glukozy podana dojelitowo prowadzi do znacznie silniejszego pobudzenia komórek B i uwolnienia insuliny niż zastosowana dożylnie. Tłumaczy się to uaktywnieniem przez węglowodany w jelicie tzw. osi jelitowo-trzustkowej,

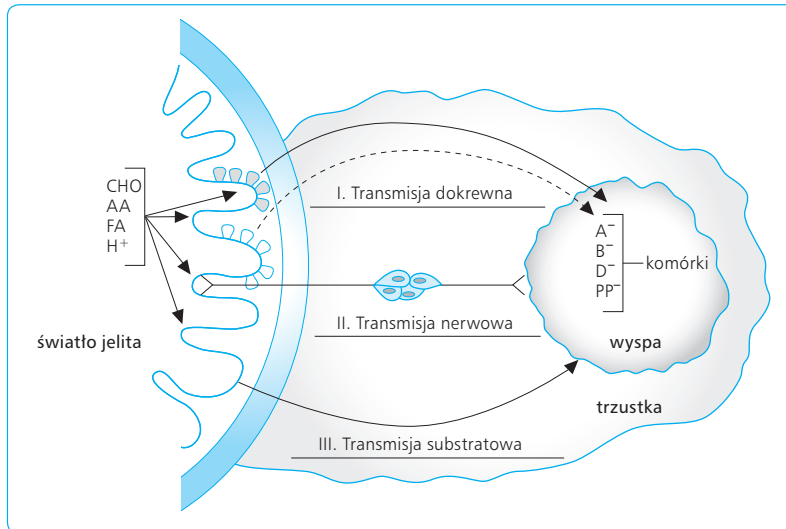
dzięki której w pobudzeniu komórek B pośredniczą zarówno jelitowo-trzustkowe odruchy nerwowe, jak i hormony jelitowe uwalniane przez węglowodany z błony śluzowej jelit, np. żołądkowy peptyd hamujący (GIP), cholecystokina, gastryna i inne czynniki, określane umownie jako inkretyny. W odruchu jelitowo-trzustkowym uczestniczą nerwy błędne zaopatrujące komórki B we włókna nerwowe uwalniające na swych zakończeniach acetylocholinę i inne mediatory, np. wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP).

Inne czynniki pobudzające wydzielanie insuliny zostały przedstawione w tabeli 10.6.

Insulina działa na komórki docelowe za pośrednictwem swoistych receptorów insulinowych o strukturze tetrameru składającego się z dwóch podjednostek α (2α) i dwu podjednostek β (2β), które są ze sobą połączone mostkami dwusiarczkowymi. Podjednostki α receptora insulinowego obecne są na zewnętrznej



Ryc. 10.27 Etapy wydzielania insuliny pod wpływem różnorodnych bodźców stymulujących. GLUT2 – nośnik glukozy obecny w komórkach B wysp Langerhansa, V_m – potencjał błonowy, Gs (*stimulating G-protein*) – białko błonowe G pobudzające, Gi (*inhibiting G-protein*) – białko błonowe G hamujące, ER (*endoplasmic reticulum*) – siateczka śródplazmatyczna.



Ryc. 10.28 Oś jelitowo-trzustkowa. CHO

– węglowodany, AA – aminokwasy, FA – kwasy tłuszczowe.

Pobudzenie	Hamowanie
↑ glukozy, mannozy, fruktozy	↓ glukozy
↑ aminokwasów (leucyna, arginina)	↓ aminokwasów
↑ FFA	↓ FFA
↑ ciał ketonowych	somatostatyna
cholecystokinina	leptyna
gastryna	wysiłek fizyczny
GIP	głód
GLP-1	agoniści receptorów α-adrenergicznych
sekretyna	
agoniści receptorów β-adrenergicznych	
VIP, acetylocholina	

GLP-1 – *glucagon-like peptide-1*, GIP – *gastrin inhibitory peptide*.

Tabela 10.6 Czynniki pobudzające i hamujące uwalnianie insuliny.

powierzchni błony komórkowej i stanowią domeny łączące się z insuliną, a podjednostki β skierowane są w stronę cytoplazmy. Po połączeniu podjednostki α z insuliną następuje autofosforylacja tyrozyny podjednostki β. Ta autofosforylacja przekształca receptor w kinazę białkową (kinaza tyrozynowa), niezbędną do fosforylowania innych białek w komórkach docelowych (zob. ryc. 10.7). Końcowym efektem działania kinazy białkowej receptora insulinowego jest fosforylacja licznych białek enzymatycznych komórki i zmiana ich funkcjonowania. Kompleks insulina-receptor zostaje wciągnięty przez błonę do cytoplazmy i w ten sposób insulina podlega tzw. internalizacji. Wraz z kompleksem przez błonę przedostaje się także proteaza insuli-

nowa, enzym znajdujący się w błonie komórkowej. Po wywołaniu reakcji biologicznej zinternalizowana insulina ostatecznie zostaje rozłożona w endosomach. Receptory insulinowe znajdują się w wielu różnych komórkach wychwytyjących glukozę, nie tylko w tych uważanych za insulinowrażliwe, czyli w miocytach lub adipocytach.

FIZJOLOGICZNE ODDZIAŁYWANIE INSULINY

W zależności od tempa fizjologicznego działania insuliny można wyróżnić: efekty szybkie (zachodzące w ciągu kilku sekund), wolne (zachodzące w ciągu kilku minut) i opóźnione (zachodzące w ciągu kilku godzin). Szybkim efektem działania insuliny jest wzrost transportu błonowego glukozy, aminokwasów i jonów K⁺ do komórek docelowych dla tego hormonu. Efekty wolniejsze to stymulacja syntezy białka i zahamowanie jego rozpadu, aktywacja enzymów syntezy glikogenu i enzymów szlaku glikolitycznego oraz zahamowanie fosforylacji i enzymów glukoneogenezy. Późniejszym efektem jest wzmożenie transkrypcji selektywnych odcinków DNA w jądrze oraz wzrost mRNA dla różnych enzymów indukowanych przez insulinę, z następczym zwiększeniem syntezy tych enzymów (np. lipogenicznych).

Insulina jest hormonem anabolicznym odpowiedzialnym za wykorzystanie węglowodanów w procesach metabolicznych i magazynowanie substratów energetycznych. Głównym skutkiem działania insuliny jest hipoglikemia wynikająca z zużycia glukozy głównie przez miocyty (szkieletowe, sercowe i gładkie) oraz adipocyty. W komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej insulina zwiększa wychwyt glukozy poprzez ułatwienie transportu nośnikowego (nośniki GLUT-4) oraz nasila jej zużycie. Insulina nie usprawnia transportu ani zuży-

cia glukozy w takich tkankach, jak mózg, nerki, błona śluzowa jelit i krwinki czerwone. Ponadto w miocytach pod wpływem insuliny nasileniu ulega synteza glikogenu i zostaje zahamowany równocześnie jego rozpad. Poza tym komórki mięśniowe wychwytyją więcej aminokwasów, co umożliwia wzrost produkcji białka. W adipocytach insulina wyraźnie hamuje mobilizację i uwalnianie kwasów tłuszczowych. Zahamowanie lipolizy i wzrost zawartości triglicerydów w tkance tłuszczowej pod wpływem insuliny są wynikiem spadku aktywności cyklicznej adenylanowej, spadku stężenia cAMP, a następnie zahamowania hormonowrażliwej lipazy wewnątrzkomórkowej. Obniżenie poziomu kwasów tłuszczowych we krwi zmniejsza ich zużycie do celów energetycznych przez komórki. Insulina wzmacnia lipogenezę z glukozy i octanu. Przekształcanie się nadmiaru glukozy w tłuszcz pod wpływem insuliny jest wyraźne po uzupełnieniu jej zapasów w postaci glikogenu, głównie w wątrobie.

W przeciwieństwie do innych tkanek, w których błona komórkowa stanowi barierę dla przechodzenia glukozy do wnętrza komórek, w wątrobie glukoza wnika do hepatocytów lub opuszcza je z dużą łatwością na zasadzie zwykłej dyfuzji i zgodnie z gradientem stężeń. Pod wpływem insuliny wzmacnia się glikoliza na skutek aktywacji kluczowych enzymów glikolitycznych: glukokinazy, fosfofruktokinazy oraz kinazy pirogronianowej. Równocześnie insulina hamuje syntezę enzymów katalizujących glukoneogenezę, zwłaszcza karboksylazy pirogronianowej, karboksylazy fosfoenolpirogronianowej, fruktozo-1,6-bisfosfatazy i glukozy-6-fosfatazy. Pod wpływem insuliny w wątrobie nie tylko zwiększa się zużycie glukozy i zahamowaniu ulega glukoneogeneza, lecz także wzmacnia się odkładanie glikogenu. To ostatnie zjawisko występuje zwykle po kilku godzinach od podania insuliny i spowodowane jest zwiększoną aktywnością glukokinazy i syntazy glikogenu oraz zahamowaniem aktywności fosforylasy, enzymu niezbędnego do rozkładu glikogenu. Dzięki insulinie wątroba niemal natychmiast gromadzi większość nadmiaru glukozy wchłoniętej z jelit do krwi, przez co zapobiega zbytnej hiperglikemii, i na odwrót, w stanach zmniejszenia stężenia glukozy w płynach ustrojowych zostaje ona szybko uwolniona z magazynów organizmu, co zapobiega spadkowi jej stężenia. Przy braku insuliny i wzroście stężenia glukagonu, tak jak to ma miejsce w okresach między posiłkami i w czasie głodu, heksokinaza i glukokinaza wątrobowa pozostają nieaktywne, dlatego glukoza jest z trudnością fosforylowana i odkładana w wątrobie. Następuje wtedy rozpad glikogenu do glukozy i zostaje pobudzona glukoneogeneza, co zapewnia utrzymanie we krwi minimalnego stężenia glukozy, niezbędnego do podtrzymania funkcji układu nerwowego.

Insulina zwiększa również wnikanie jonów K^+ do komórek, co prowadzi do spadku ich stężenia w osoczu krwi. Przyspieszenie transportu jonów K^+ przez insulinę jest wynikiem wzrostu aktywności Na^+/K^+ ATP-azy w błonie komórkowej.

Zagadnienia kliniczne

Brak wydzielania insuliny i/lub zmniejszenie jej biologicznego oddziaływania prowadzą do rozwoju cukrzycy (diabetes mellitus), która objawia się wzrostem stężenia glukozy we krwi. Wyróżnia się dwa podstawowe rodzaje cukrzycy: typ 1, spowodowany zniszczeniem komórek B wysp Langerhansa (cukrzyca insulinozależna), oraz typ 2, wywołany nieprawidłowym funkcjonowaniem komórek B oraz spadkiem wrażliwości tkanek na działanie insuliny (cukrzyca insulinozależna).

10.9

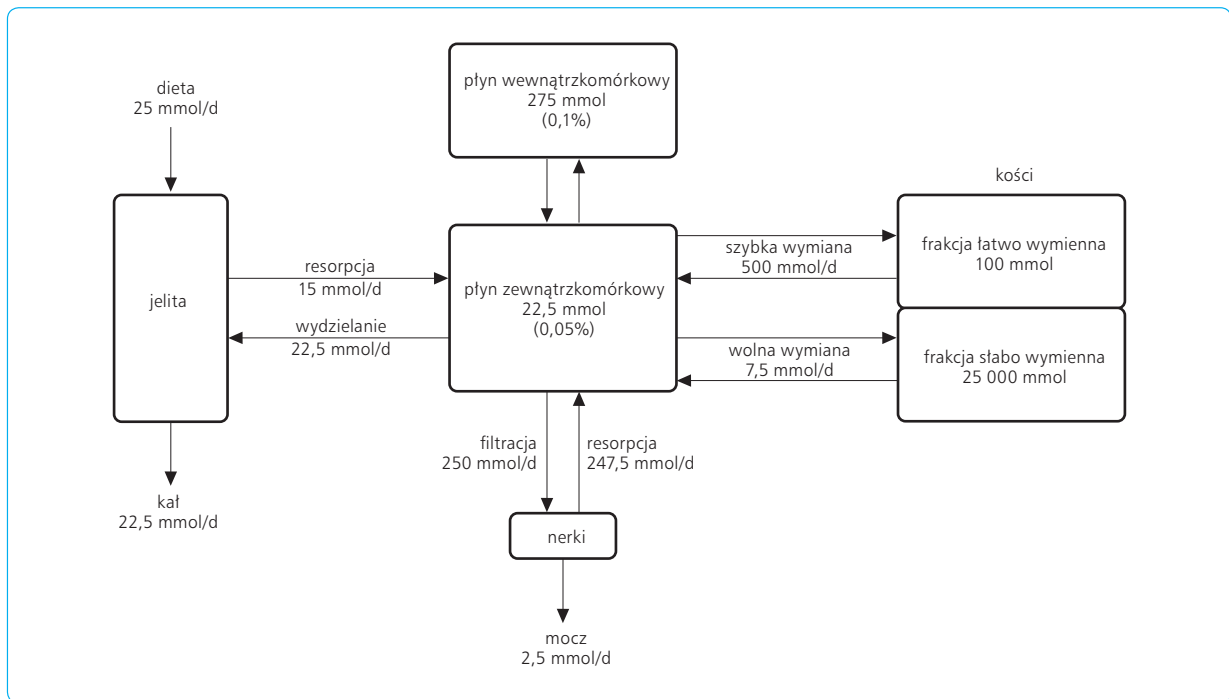
HORMONALNA REGULACJA METABOLIZMU WAPNIOWO-FOSFORANOWEGO

10.9.1

METABOLIZM WAPNIOWO-FOSFORANOWY

Całkowita zawartość wapnia w organizmie dorosłego człowieka wynosi ok. 25 moli (1100 g), czyli ok. 1,5% masy ciała, z czego najwięcej, bo ok. 99,85%, znajduje się w szkielecie kostnym (ryc. 10.29). Wapń występuje w kilku postaciach, ale najważniejsze jego funkcje biologiczne dotyczą wapnia zjonizowanego (Ca^{2+}). Prawidłowe stężenie jonów Ca^{2+} w płynie zewnątrz- i wewnątrzkomórkowym ma podstawowe znaczenie dla wielu czynności organizmu. Utrzymanie fizjologicznego stężenia jonów Ca^{2+} w osoczu (ok. 2,5 mmol/l) jest warunkiem prawidłowego krzepnięcia krwi, kurczliwości mięśni, pobudliwości nerwowo-mięśniowej, mineralizacji kości i innych czynności.

Wapń w kościach występuje w dwóch głównych postaciach: jako (1) postać łatwo wymiennalna z płynami ustrojowymi (ok. 100 mmol) i (2) postać słabo wymiennalna, uwięziona w kostnych kryształach hydroksyapatytowych [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] (ok. 25 000 mmol). Oba te układy uczestniczą w homeostazie wapnia w kościach. Pierwszy z nich jest ściśle związany z regulacją stężenia jonów Ca^{2+} w płynach ustrojowych. W ciągu doby ok. 500 mmol wapnia z tej puli przemieszcza się tam i z powrotem między kośćmi a płynem zewnątrzkomórkowym. Drugi układ jest związany z ciągłą remodelacją kości (synteza i resorpcja). W ciągu doby pomiędzy kośćmi a płynem wewnątrzkomórkowym przemieszcza się zaledwie ok. 7,5 mmol tej postaci wapnia.



Ryc. 10.29 Metabolizm wapnia w organizmie człowieka.

Znaczna ilość wapnia (ok. 250 mmol) podlega przełączaniu kłębuszkowemu i resorpcji zwrotnej, głównie w kanalikach proksymalnych i w pętli Henlego, pozostając w ścisłym związku z wchłanianiem jonów Na^+ . Tylko niewielka ilość wapnia (ok. 2,5 mmol/dobę) jest wydalana z moczem. Uzupełnienie ciągłej utraty wapnia z moczem i kałem (22,5 mmol/dobę) dokonuje się poprzez jego wchłanianie z przewodu pokarmowego. Proces ten ma charakter czynnego transportu i zachodzi w jelicie cienkim dzięki specjalnemu układowi transportującemu jony Ca^{2+} w brzeżku prążkowanym enterocytów z udziałem Ca^{2+} -ATP-azy zależnej od aktywnej postaci witaminy D_3 . Wchłanianie jonów Ca^{2+} zwiększa się w stanach zmniejszonej zawartości wapnia w pokarmie, w czasie stosowania diety białkowej, pod wpływem aktywnej postaci witaminy D_3 i niskiego pH soku jelitowego.

Całkowita zawartość wapnia w osoczu krwi wynosi ok. 4,5–5 mmol/l, przy czym wyróżnia się tu wapń: (1) zjonizowany – 50%; (2) związany z cytrynianami, węglanami i fosforanami – 9%; (3) związany z białkiem – 41%. Wszystkie te postacie wapnia pozostają ze sobą we wzajemnej równowadze. Jonizacja wapnia w płynach ustrojowych zależy od równowagi między wapniem i białkiem.

Organizm człowieka zawiera łącznie ok. 6300 mmol (700 g) fosforanów; 80–85% znajduje się w kościach i zębach (ryc. 10.30). Prawidłowe stężenie fosforanów w osoczu krwi wynosi ok. 2 mmol/l. Prawie 3/4 stanowią fosforany organiczne, reszta to fosforany nie-

organiczne, głównie jony PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} i H_2PO_4^- . W miarę wzrostu pH, a więc w środowisku bardziej alkalicznym, zwiększa się zawartość jonów HPO_4^{2-} , a przy spadku pH, a więc w środowisku kwaśnym, wzrasta zawartość jonów H_2PO_4^- .

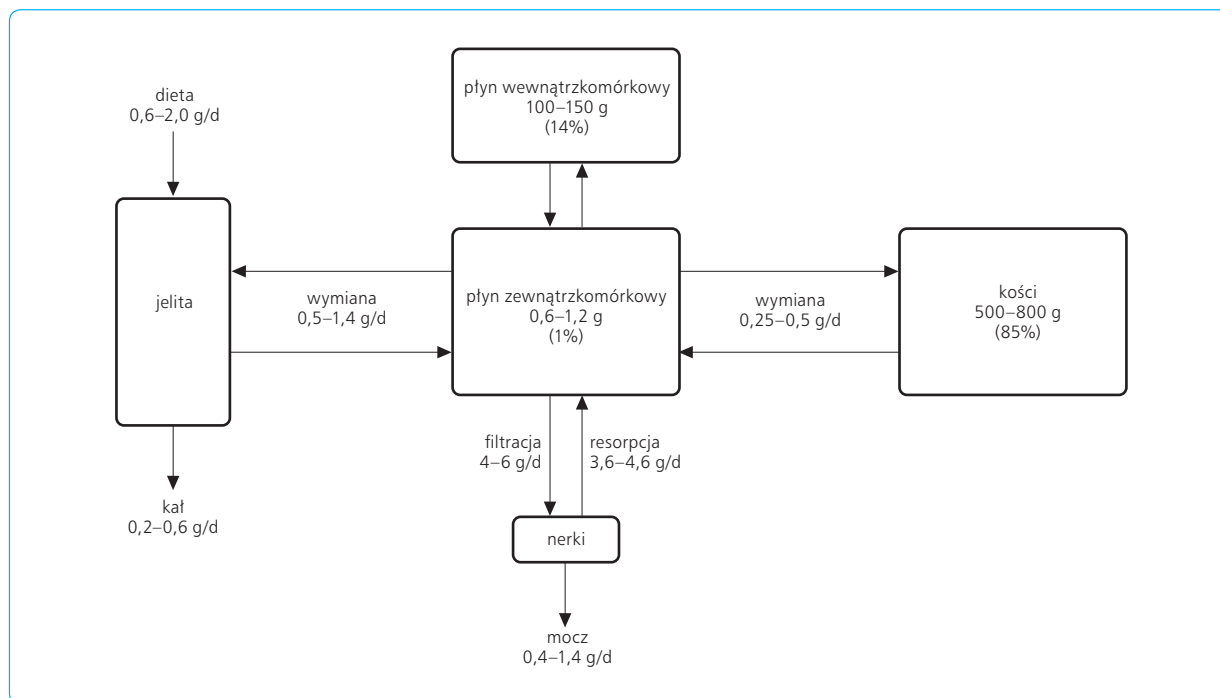
Fosforany nieorganiczne wchłaniają się w dwunastnicy i jelicie cienkim na drodze czynnego transportu i biernej dyfuzji. Podobnie jak w przypadku jonów Ca^{2+} , witamina D_3 wzmacnia resorpcję fosforanów w jelicie.

10.9.2

FIZJOLOGIA TKANKI KOSTNEJ

Tkanka kostna jest największym rezerwuarem wapnia w organizmie człowieka, który ciągle przemieszcza się pomiędzy kośćmi a płynem zewnątrzkomórkowym. Stopień dynamiki tego procesu zależy od stężenia jonów Ca^{2+} w osoczu krwi.

Kości zbudowane są z organicznej macierzy zawierającej głównie kolagen typu I, złożony z potrójnej helisy łańcuchów polipeptydowych (dwa łańcuchy α_1 i jeden łańcuch α_2), oraz z hydroksyapatytów, tworzących kryształy przede wszystkim z fosforanami wapnia.



Ryc. 10.30 Metabolizm fosforanów w organizmie człowieka.

W skład tkanki kostnej wchodzi trzy rodzaje komórek: osteoblasty, osteocyty oraz osteoklasty, dzięki którym odbywa się ciągła przebudowa tej tkanki, polegająca na procesach resorpcji, modelowania i odtwarzania. Osteoblasty są odpowiedzialne za wytwarzanie składników macierzy kostnej (kolagenu, osteokalcyny, osteonektyny, proteoglikanów) oraz wykazują obecność fosfatazy alkalicznej, która hydrolizuje estry fosforanowe, podnosząc stężenie PO_4^{3-} do wartości umożliwiającej wytrącenie się fosforanów wapnia. W wyniku mineralizacji macierzy osteoblasty zostają zamknięte w lakunach i przechodzą w postać osteocytów, komórek o mniejszej aktywności, ale w dalszym ciągu zdolnych do syntezy składników organicznych oraz do uwalniania substancji mineralnych bez niszczenia zrębu kości (osteoliza osteocytowa). Osteoklasty zawierają H^+ -ATP-azę, dzięki której wytwarzają jony H^+ , zakwaszające środowisko. W konsekwencji zostają rozpuszczone hydroksyapatyty. Ponadto osteoklasty mogą uwalniać proteazy niszczące kolagen macierzy. Zjawiska te prowadzą do nieodwracalnej destrukcji tkanki kostnej (osteoliza osteoklastyczna).

Procesy tworzenia i resorpcji kości utrzymują się przez całe życie, są jednak intensywniejsze u dzieci – dotyczą u nich 100% kości, podczas gdy u dorosłych obejmują tylko 20% kości. Procesy te są regulowane przez hormony (parathormon, witamina D_3 , kalcytonina), czynniki wzrostowe (czynnik wzrostowy naskórka – EGF, *epidermal growth factor*; czynnik wzrostowy fibroblastów – FGF, *fibroblast growth factor*; czynnik

wzrostowy pochodzący z płytek krwi – PDGF, *platelet-derived growth factor*), interleukinę $\text{IL-1}\beta$ oraz wiele innych czynników.

10.9.3

UKŁADY HORMONALNE W HOMEOSTAZIE WAPNIOWO-FOSFORANOWEJ

Wapń odgrywa bardzo kluczową rolę w wielu procesach biologicznych, dlatego tak istotne jest utrzymanie jego stałego stężenia. Odbywa się to w wyniku precyzyjnej regulacji homeostatycznej, za którą szczególnie odpowiedzialne są trzy hormony: parathormon (PTH), aktywna postać witaminy D_3 , czyli 1,25-dihydroksycholekalcyferol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] i kalcytonina. Szkielet kostny jest głównym rezerwuarem wapnia i „buforuje” zmiany jego stężeń w płynach komórkowych, w przewodzie pokarmowym następuje wchłanianie wapnia z pokarmów i wyrównywanie jego ubytków ustrojowych, nerki natomiast to miejsce wydalania wapnia z organizmu – z tego powodu działanie wymienionych powyżej hormonów obejmuje pośrednio lub bezpośrednio wszystkie trzy narządy związane z gospodarką wapniową.

10.9.4

PARATHORMON (PTH)

Przytarczycy stanowią dwie pary gruczołów o łącznej masie 100–150 mg, znajdujących się bezpośrednio pod górnymi i dolnymi biegunami tarczycy. Komórki gruczołowe przytarczyc wytwarzają parathormon – początkowo w postaci preprohormonu, składającego się ze 115 aminokwasów, który następnie, po odszczepieniu 25-aminokwasowego peptydu, przekształca się w 90-aminokwasowy prohormon, a ten, przechodząc do aparatu Golgiego, traci dalsze 6 aminokwasów i tworzy parathormon (PTH). PTH gromadzi się w ziarnistościach komórek głównych przytarczyc. Po wydzieleniu do krwi ulega w tkankach rozpadowi do mniejszych fragmentów o słabszej aktywności lub w ogóle nieaktywnych. Niezwykłą cechą PTH jest przystosowanie tempa jego rozpadu, a nie syntezy, do bieżących potrzeb ustroju. Około 90% tego hormonu, który jest stale wytwarzany w dużych ilościach, ale spichrzany tylko w niewielkiej części w ziarnistościach komórek głównych, ulega rozpadowi już w miejscu swej biosyntezy, tj. w komórkach głównych. Im wyższe stężenie jonów Ca^{2+} w płynie zewnątrzkomórkowym, tym mniejsze uwalnianie i stężenie PTH we krwi, głównie na skutek zwiększonego rozpadu w komórkach głównych. Okres półtrwania PTH we krwi krążącej wynosi zaledwie kilka minut. Rytm okołodobowy wydzielania PTH wykazuje szczyt w godzinach wieczornych.

Podstawowym bodźcem pobudzającym uwalnianie PTH z przytarczyc jest spadek stężenia zjonizowanego wapnia w osoczu krwi. Inne czynniki zwiększające wytwarzanie PTH to: niskie stężenie aktywnej postaci witaminy D_3 , pobudzenie receptorów β -adrenergicznych, hiperfosfatemia, prostaglandyna E.

Głównym fizjologicznym efektem działania PTH jest regulowanie stężenia wapnia w płynach zewnątrzkomórkowych. Hormon ten podwyższa stężenie jonów Ca^{2+} , a obniża stężenie fosforanów w osoczu krwi, działając bezpośrednio na kości i nerki oraz pośrednio na jelita.

Skutki działania PTH w zakresie układu kostnego zależą od stężenia wapnia w osoczu krwi. W warunkach normokalcemii parathormon reguluje procesy remodelacji kości, tzn. pobudza przebudowę tkanki kostnej (procesy resorpcji i nowotworzenia). Natomiast przy obniżonym stężeniu wapnia w osoczu krwi wzrasta uwalnianie PTH oraz stężenie aktywnej postaci witaminy D_3 , która działa permissywnie, czyli potęguje oddziaływanie parathormonu. Oba te hormony w warunkach hipokalcemii pobudzają demineralizację kości, działając dwuetapowo. Pierwsza faza działania PTH jest widoczna po ok. 3–4 godz. i ogranicza się głównie do wzmożonego uwalniania wapnia z kości w wyniku aktywacji osteolizy osteocytowej, dzięki której proces ten może zachodzić bez uszkodzenia struktury macierzy kostnej. Ponadto dochodzi do zahamowania tworzenia

osteoidu (macierzy kostnej) przez osteoblasty. Druga faza działania PTH występuje po dalszych 12 godz., jeżeli nie nastąpi wyrównanie stężenia wapnia w osoczu. Wzmaga się wtedy resorpcja komponentów mineralnych i organicznych w strukturze gąbczastej kości (osteoliza osteoklastyczna). PTH pobudza osteoklasty pośrednio poprzez IL-6, uwalnianą przez aktywowane parathormonem osteoblasty. Wzrasta liczba osteoklastów, które wytwarzają enzymy proteolityczne, rozkładające organiczne elementy zrębu kostnego, oraz kwasy: mlekowy i cytrynowy, rozpuszczające kryształy hydroksyapatytowe. W konsekwencji następuje uwalnianie wapnia do osocza.

Działanie PTH na nerki polega na hamowaniu zwrotnej resorpcji fosforanów w kanalikach proksymalnych i zwiększeniu ich wydalania z moczem przy jednoczesnym nasileniu resorpcji zwrotnej jonów Ca^{2+} , głównie w kanalikach dystalnych, i zmniejszeniu ich wydalania z moczem. Należy pamiętać jednak, że ok. 90% przesączonego w kłębuszkach nerkowych wapnia podlega obligatoryjnemu wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach proksymalnych, bez względu na działanie PTH. PTH odgrywa ważną rolę w kontrolowaniu wytwarzania hormonalnej postaci witaminy D_3 w nerkach, pobudzając aktywność enzymu hydroksylazy odpowiedzialnej za powstanie aktywnej postaci $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ z prekursora $25(\text{OH})\text{D}_3$.

Wpływ PTH na wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego następuje głównie poprzez aktywną postać witaminy D_3 , która wzmaga wchłanianie wapnia z jelita cienkiego.

Zagadnienia kliniczne

Przytarczycy są niezbędne do życia. Po ich całkowitym wycięciu, np. przypadkowo podczas tyreoidektomii, w ciągu kilku dni rozwija się ciężka, do której głównych objawów należą: (1) drżenie włókienkowe mięśni z następowymi skurczami klonicznymi lub tonicznymi, (2) zwiększenie pobudliwości skurczowej mięśni szkieletowych, (3) tachypnoe, tachykardia, wzrost temperatury ciała, a niekiedy skurcz mięśni krtani i klatki piersiowej, grożący uduszeniem. Ponadto obserwuje się: (1) spadek stężenia jonów Ca^{2+} w płynie zewnątrzkomórkowym i osoczu, (2) wzrost zawartości fosforanów w płynie zewnątrzkomórkowym i osoczu, (3) upośledzenie wydalania fosforanów i wapnia z moczem.

10.9.5

KALCYTONINA

Kalcytonina, zwana także tyreokalcytoniną, to hormon wydzielany przez komórki przypecherzykowe C tarczycy, należące do układu APUD. Kalcytonina jest po-

czątkowo wytwarzana w postaci prepropeptydu o masie cząsteczkowej 12 000, który następnie przekształca się we właściwy peptyd, spichrzany w ziarnistościach związanych z błoną komórkową, skąd jest ostatecznie uwalniany pod wpływem wzrostu stężenia jonów Ca^{2+} w osoczu krwi. U człowieka występują cztery postacie kalcytoniny: kalcytonina typu alfa, beta, gamma i delta; różnią się one składem i liczbą aminokwasów.

Wydzielanie kalcytoniny jest regulowane przez stężenie jonów Ca^{2+} na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Wzrost stężenia jonów Ca^{2+} w osoczu wzmacnia uwalnianie kalcytoniny proporcjonalnie do przyrostu ponad wartość prawidłową. Jony Ca^{2+} obecne w osoczu działają bezpośrednio na komórki C. Ponadto działanie pobudzające wydzielanie kalcytoniny wykazuje gastryna, cholecystokinina, glukagon, estrogeny i agoniści receptorów β -adrenergicznych.

Kalcytonina obniża stężenie wapnia i fosforanów w osoczu na skutek zwiększenia aktywności osteoblastów i zahamowania aktywności osteoklastów w kościach. Następuje wtedy zwiększone odkładanie wapnia i fosforanów w kościach, pobudzona zostaje synteza macierzy kostnej, a ponadto wzrasta stężenie osteokalcyny i osteonektyny, wiążących jony wapnia. Pod wpływem działania kalcytoniny procesy osteogenezy stają się dominującym zjawiskiem zachodzącym w kościach.

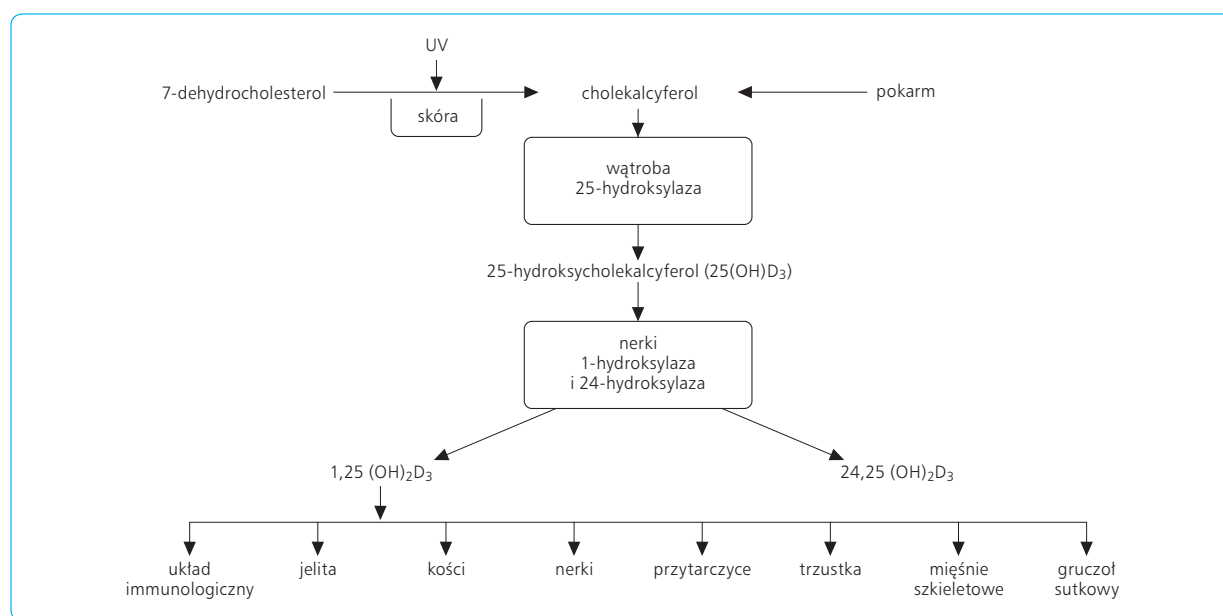
Kalcytonina wywiera przejściowy i niewielki wpływ na nerki, prowadząc do wzrostu wydalania z moczem fosforanów nieorganicznych, wapnia, magnezu, sodu i chlorków. Ponadto hamuje ona aktywność 25(OH) D_3 -hydroksylazy i wytwarzanie aktywnej postaci witaminy D_3 w nerkach, działając w tym względzie antagonistycznie w stosunku do PTH.

Poza regulacją gospodarki wapniowo-fosforanowej kalcytonina wykazuje także inne efekty fizjologiczne: hamuje wydzielanie żołądkowe i trzustkowe, hamuje łaknienie i wydzielanie insuliny oraz działa analgetycznie, gdyż pobudza uwalnianie endogennych opiatów, zwiększa liczbę receptorów opiatowych w podwzgórzcu, a także podnosi próg pobudliwości dla bodźców bólowych.

10.9.6

HORMONALNA POSTAĆ WITAMINY D_3

Witamina D składa się z wielu pokrewnych związków sterolowych pochodzenia zwierzęcego (D_3) i roślinnego (D_2). Najważniejszą rolę odgrywa witamina D_3 (cholekalcyferol), która jest dostarczana z pokarmem oraz może powstawać w skórze pod wpływem promieni ultrafioletowych światła słonecznego (zakres długości 290–320 nm) z 7-dehydrocholesterolu (ryc. 10.31). W siateczce śródplazmatycznej gładkiej hepatocytów cholekalcyferol przekształca się w 25-hydroksycholekalcyferol [25(OH) D_3] pod wpływem 25-hydroksylazy, wymagającej obecności NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego), tlenu cząsteczkowego i białkowego czynnika cytoplazmatycznego jako kofaktorów. Reakcja prowadząca do wytworzenia 25(OH) D_3 jest hamowana na zasadzie sprzężenia zwrotnego przez



Ryc. 10.31 Pochodzenie prekursorów witaminy D_3 oraz etapy ich przemian w organizmie człowieka.

samą 25(OH)D₃, uwalnianą przez hepatocyty do krwi. 25(OH)D₃ nie wykazuje działania biologicznego i może być uważana za prohormon, stanowiący magazyn właściwego hormonu. Prohormon 25(OH)D₃ jest transportowany we krwi w połączeniu ze swoistą globuliną wiążącą witaminę D₃ (DBP), która wykazuje niewielkie powinowactwo do prowitaminy, duże natomiast do aktywnej postaci witaminy. W kanalikach proksymalnych w nerkach prohormon przekształca się w 1,25(OH)₂D₃ lub 24,25(OH)₂D₃ w obecności parathormonu aktywującego ten proces (tab. 10.7). Pierwszą postać witaminy D₃, 1,25(OH)₂D₃, bardziej aktywną w zakresie regulacji stężenia wapnia, uważa się za właściwy hormon. Druga postać, 24,25(OH)₂D₃, jest wytwarzana w ilościach ok. 1000 razy większych niż 1,25(OH)₂D₃, ale jej podstawowym miejscem działania jest tylko tkanka chrzęstna.

Witamina D₃ oddziałuje na jelita, kości oraz nerki. Podnosi stężenie wapnia i fosforanów w płynie zewnątrzkomórkowym. Prawdopodobnie najważniejszym efektem działania witaminy D₃ na nabłonek jelitowy jest indukcja nowych białek, nośników jonów Ca²⁺, fosfatazy alkalicznej i zależnej od wapnia ATP-azy enterocytów. Wszystkie powyższe efekty warunkują wzmoczenie procesów wchłaniania wapnia z jelit. Wpływ aktywnej postaci witaminy D₃ na kości jest taki sam jak wpływ parathormonu i zależy od stężenia jonów wapnia w osoczu. Ponadto witamina D₃ wywiera efekt permissyjny – ułatwia działanie PTH w zakresie układu kostnego. Aktywna witamina D₃ wzmacnia resorpcję zwrotną wapnia i fosforanów w kanalikach dystalnych nerek.

Zagadnienia kliniczne

Niedobór witaminy D₃ z powodu niedostatecznej ekspozycji na światło słoneczne, nieprawidłowej diety czy złego wchłaniania prowadzi do zaburzeń mineralizacji kości i chrząstki w postaci osteomalacji u dorosłych i krzywicy u dzieci. Osteomalacja dotyczy kości, w których chrząstki nasadowe są już zamknięte, natomiast krzywica rozwija się w kościach rosnących.

Pobudzanie	Hamowanie
hipokalcemia	hiperkalcemia
hipofosfatemia	hiperfosfatemia
parathormon	wysokie stężenie 1,25(OH) ₂ D ₃
hormony płciowe	kortyzol
prolaktyna	T ₃ , T ₄
GH	

Tabela 10.7 Czynniki regulujące stężenie witaminy 1,25(OH)₂D₃.

10.10

HORMONY SZYSZYNKI

Szyszynka jest niewielkim tworem (o masie ok. 170 mg), stanowiącym część nadwzgorza objętą oporną mięką mózgu. Rozwija się w życiu płodowym ze struktur sklepienia międzymózgowia pochodzenia neuroektodermalnego i mezenchymalnego. Utrzymuje się w okresie pozapłodowym i stopniowo zanika w okresie przekwitania. Ostatecznie tworzy strukturę złożoną z dwóch typów komórek – z pinealocytów (komórki główne, swoiste), tworzących liczne wypustki i ułożonych w sznury, oraz z komórek śródmiaższowych, podobnych do komórek glejowych. U ludzi i innych ssaków szyszynka nie ma bezpośredniego połączenia neuronalnego z mózgiem, z wyjątkiem unerwienia współczulnego, pochodzącego z górnego zwoju szyjnego. Szyszynka wydziela melatoninę, wytwarzaną z L-tryptofanu, gdzie etapem pośrednim jest serotonina, oraz zawiera takie peptydy, jak TRH, somatostatyna, GnRH, noradrenalina, wazopresyna.

Funkcje wydzielnicze szyszynki w zakresie melatoniny wykazują rytm okołodobowy i zależą od działania światła i ciemności na organizm. W nocy podczas ciemności w godzinach od 2. do 4. wzrasta synteza i wydzielanie dwóch głównych substancji: melatoniny i (w mniejszym stopniu) jej prekursora – serotoniny. Hamujące działanie światła na receptory siatkówki oka przenosi się za pośrednictwem odruchowej drogi adrenergicznej siatkowo-podwzgorzowej do podwzgorza i stąd dalej pozazwojowymi włóknami adrenergicznymi do obwodowego układu współczulnego, zaopatrującego szyszynkę. Tak więc okresy światła i ciemności wpływają na czynność szyszynki na zasadzie odruchu neuroendokrynnego, przy czym melatonina jako silnie lipofilna substancja z łatwością przedostaje się albo do krążenia, albo do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wydzielanie melatoniny jest hamowane przez światło. Poza szyszynką melatonina powstaje też w siatkówce oka i szpiku kostnym. W wielokrotnie wyższych ilościach jest generowana z L-tryptofanu pokarmowego w komórkach neuroendokrynnych żołądka i jelit, pełniąc miejscowo rolę czynnika antyoksydacyjnego i przeciwzapalnego. Melatoninę podaje się w stanach upośledzonego snu lub w uszkodzeniach trawiennych śluzówki żołądka i jelit.

Poza regulacją „zegara biologicznego”, a zwłaszcza rytmu snu i czuwania, melatonina wpływa także na rozproszenie melaniny w komórkach skóry, a więc ostatecznie na zabarwienie skóry. Ponadto ważną funkcją melatoniny jest usuwanie wolnych rodników, a zatem ochrona tkanek przed uszkodzeniem oraz przedwczesnym starzeniem. Melatonina wpływa na układ hormonalny, głównie na hormony gonadotropowe i hormony cyklu miesięcznego, oraz na gametogenezę.

Przypuszcza się, że u zwierząt wpływa na roczne zmiany rytmu płodności. W miarę wydłużania się dnia na wiosnę stopniowo maleje uwalnianie melatoniny, co prowadzi do pobudzenia czynności osi hormonalnej podwzgórze-przysadka-gonady i do zwiększenia aktywności seksualnej. Odwrotne zmiany następują przy wydłużaniu się okresów nocy w porze zimowej. Dowodem na udział szyszynki w czynnościach rozrodczych u człowieka są choroby nowotworowe przebiegające z nadczynnością lub niedoczynnością szyszynki – w obu typach schorzeń dochodzi do poważnych zmian hiper- lub hipogonadalnych.

Stężenie hormonu w surowicy krwi różni się znacznie w zależności od wieku. W wieku 1–3 lat wynosi w nocy 250 pg/ml, w wieku 8–15 lat 180 pg/ml, u dorosłych 80 pg/ml, a po 80 r.ż. zaledwie 20 pg/ml.

10.11

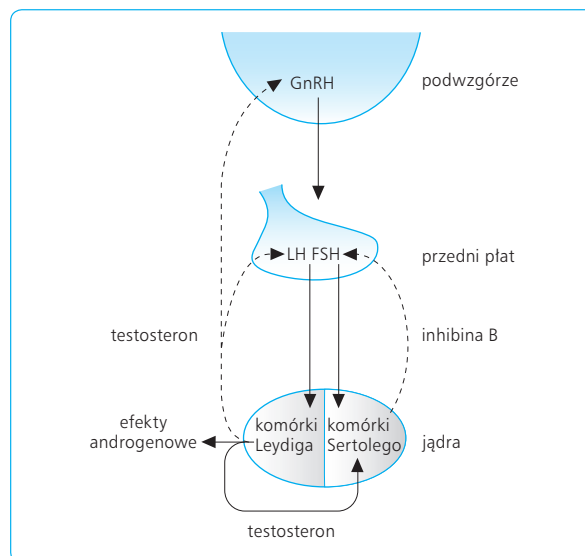
CZYNNOŚCI DOKREWNE GONAD

10.11.1

KONTROLA WEWNĄTRZWYDZIELNICZEJ AKTYWNOŚCI JĄDER

Aktywność hormonalna jąder jest regulowana przez hormony gonadotropowe przedniego płata przysadki: hormon folikulotropowy (FSH) i hormon luteinizujący (LH), natomiast przysadka mózgową podlega kontroli podwzgórza (ryc. 10.32). Dotychczas wyodrębniono z podwzgórza i scharakteryzowano chemicznie jedynie 10-aminokwasowy peptyd luliberynę, określaną jako GnRH lub LHRH, która wywiera działanie pobudzające syntezę i wydzielanie zarówno FSH, jak i LH. Nie wykryto osobnego hormonu pobudzającego wydzielanie FSH. Wzajemne zależności pomiędzy podwzgórzem, przysadką oraz jądrami funkcjonują na zasadzie ujemnych sprzężeń zwrotnych.

Do ok. 10 r.ż. wydzielanie LHRH oraz gonadotropin jest niemal całkowicie zahamowane, pomimo obecności tych hormonów w podwzgórzach i przysadce. W związku z tym jądra nie wydzielają androgenów. Dopiero po 10–12 r.ż., w okresie pokwitania (*pubertas*), stopniowo rozpoczyna się wydzielanie LHRH i gonadotropin. W następstwie tego dochodzi do pobudzenia czynności jąder, które osiągają pełną dojrzałość płciową, gametogenną i dokrewną ok. 13–14 r.ż. Nie jest dokładnie poznany czynnik rozpoczynający aktywność całej osi hormonalnej podwzgórze-przysadka-gonady, ale przypuszcza się, że w dzieciństwie podwzgórze nie wydziela GnRH, a przysadka nie wydziela FSH i LH z powodu nadwrażliwości neuronów



Ryc. 10.32 Kontrola hormonalnej aktywności jąder (linie przerywane – działanie hamujące, linie ciągłe – efekty pobudzające).

peptydoergicznych podwzgórza na hamujące działanie testosteronu, wydzielanego chociażby w nieznacznych ilościach przez gonady. W miarę dojrzewania ośrodki podwzgórza kontrolujące czynności płciowe stają się coraz mniej wrażliwe na hamujący wpływ krążącego we krwi testosteronu i rozpoczyna się wydzielanie GnRH, co pociąga za sobą wzrost wydzielania gonadotropin, a także pobudzenie czynności jąder.

Gonadotropiny są glikoproteidami zbudowanymi z dwóch podjednostek: α i β . Łańcuchy peptydowe α są identyczne w FSH, LH i TSH, natomiast łańcuchy β różnią się długością i są swoiste dla każdego z tych hormonów. FSH, podobnie jak testosteron, kontroluje aktywność komórek podporowych Sertolego oraz działa w stosunku do nich troficznie. Pobudza uwalnianie przez komórki Sertolego białka wiążącego androgeny (ABP, *androgen binding peptide*), inhibiny, aktywiny oraz rozmaitych czynników wzrostu. Inhibina jest wydzielana zarówno w jądrach, jak i w jajnikach w dwóch postaciach, złożonych z jednej podjednostki polipeptydowej typu α oraz z jednej typu β_A lub β_B . Obie inhibiny, A (α - β_A) i B (α - β_B), na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamują wydzielanie FSH z przysadki. Ponadto inhibina hamuje, a aktywina pobudza wytwarzanie testosteronu przez komórki podporowych, jak i w obrębie kanalików prostych, sieci jądra i przewodów wyprowadzających najądrza, gdzie obecność testosteronu jest niezbędna w końcowych etapach dojrzewania plemników. FSH aktywuje w komórkach Sertolego enzym aromatazę, umożliwiającą przekształcenie testosteronu w estradiol. FSH inicjuje także proces spermatogenezy. LH ma działanie troficzne na komórki śródmięszkowe Leydiga i pobudza wydzielanie

testosteronu przez te komórki. Hormon ten podany dziecku płci męskiej powoduje zamianę fibroblastów jąder na komórki Leydiga, które prawidłowo pojawiają się dopiero po rozpoczęciu dojrzewania płciowego w wieku ok. 10 lat. Pobudzające działanie LH na wytwarzanie testosteronu przez komórki Leydiga jest wyraźnie intensywniejsze w obecności prolaktyny, która zwiększa liczbę receptorów dla LH oraz działa z tym hormonem synergistycznie.

W okresie pokwitania wydzielanie LH i androgenów zwiększa się typowo w czasie snu. U dorosłych zależność ta zanika, a wydzielanie utrzymuje się na podwyższonym poziomie, podlegając niewielkim wahaniom dobowym (rano wydzielanie testosteronu jest o 25% większe niż wieczorem). Wytwarzanie androgenów przez jądra u dorosłych osiąga szczyt (5–10 mg testosteronu na dobę) w 20 r.ż. i następnie stopniowo maleje – do ok. 20% wartości szczytowej w 80 r.ż. Pewien spadek stężenia androgenów we krwi zaznacza się po 40–50 r.ż., kiedy jednocześnie zmniejsza się ich hamujący wpływ na wydzielanie GnRH przez podwzgórze i LH przez przysadkę. W tym czasie wzmacnia się czynność gonadotropowa przysadki, warunkując u niektórych mężczyzn wystąpienie objawów przekwitania męskiego w postaci wzmożonej drażliwości, depresji, upośledzenia koncentracji i zmniejszenia potencji płciowej oraz tzw. uderzeń gorąca. Objawy te można łagodzić poprzez leczenie androgenami.

BIOSYNTeza I CZYNNOSCI ANDROGENÓW

Androgeny powstają w komórkach śródmiażdżowych Leydiga z cholesterolu. Cholesterol przekształca się do pregnenolonu pod wpływem enzymu CYP11A₁ (desmolaza cholesterolowa), a pregnenolon podlega dalszym przemianom (ryc. 10.33). Etapy powstawania w jądrach androgenów, należących do steroidów C-19 z grupą ketonową lub hydroksylową przy atomie węgla w pozycji 17, są podobne do etapów syntezy hormonów steroidowych nadnerczy, ale w komórkach śródmiażdżowych Leydiga brak 11- i 21-hydroksylaz. Jądra uwalniają do osocza przede wszystkim testosteron, podstawowy hormon androgenowy, oraz androstendion, prekursor testosteronu o małej aktywności hormonalnej. Niewielkie ilości testosteronu w czasie metabolizmu podlegają przeobrażeniu w estrogeny, a większość zamienia się w wątrobie w 17-ketosteroidy i po koniugacji z kwasem siarkowym lub glukuronowym zostaje wydalona z moczem. Ilość 17-ketosteroidów obecnych w moczu stanowi miarę wytwarzania androgenów w organizmie. Dobowe wydzielanie 17-ketosteroidów u mężczyzn wynosi 10–20 mg, z czego ok. 30% jest pochodzenia jądrowego, a 70% – nadnerczowego.

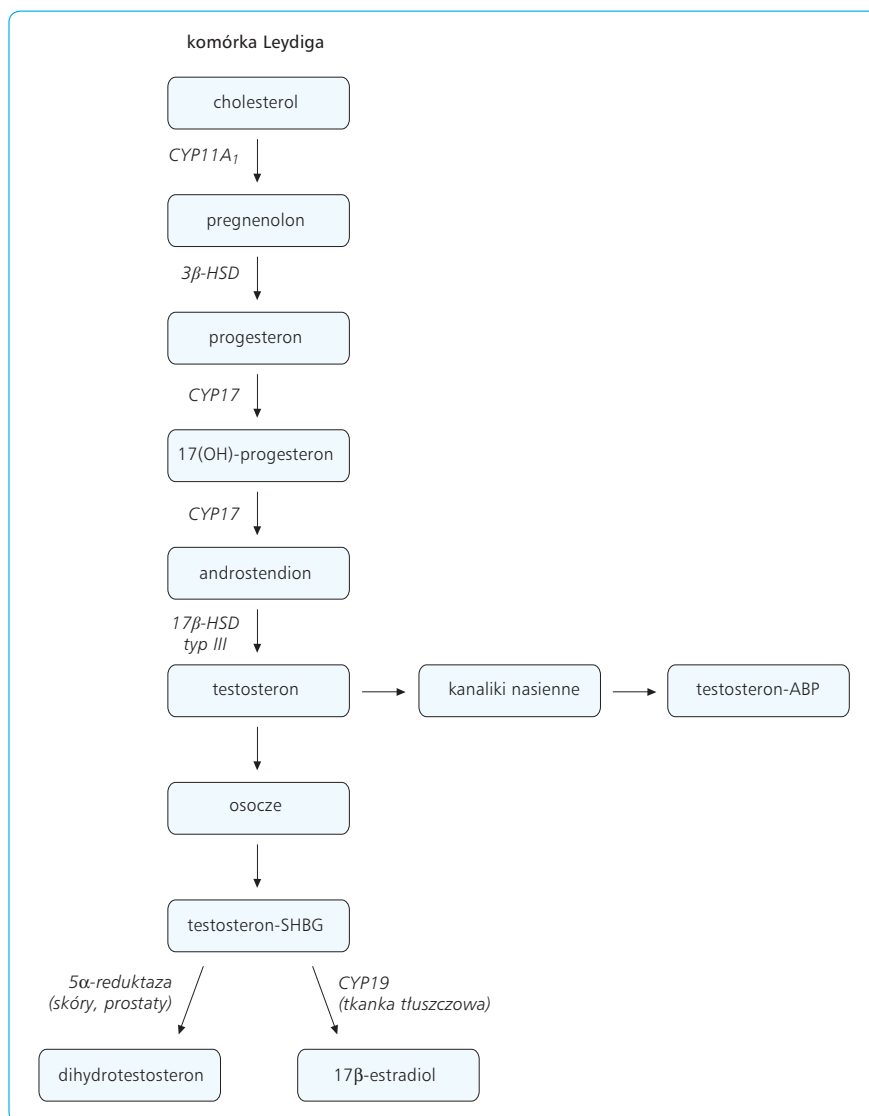
Androgeny wytwarzane i wydzielane przez jądra są transportowane w osoczu krwi głównie w połączeniu z białkami (97%) i tylko w niewielkiej ilości (3%) w postaci wolnej, wykazującej aktywność biologiczną.

W 65% testosteron jest związany z β -globuliną osocza wiążącą hormony płciowe (SSBG, *sex steroid-binding globulin*), a w 30% z albuminami. Białka te są syntetyzowane przez wątrobę, a zmiany ich stężeń w osoczu krwi mogą wpływać na aktywność biologiczną testosteronu.

Ponad 90% testosteronu krążącego w osoczu to testosteron wytwarzany przez jądra – tylko nieznaczna jego część pochodzi z prekursora, androstendionu, który podlega przemianie w wątrobie. Testosteron w tkankach docelowych dalej się przekształca, w wyniku czego powstaje dihydrotestosteron (DHT), który z kolei przechodzi w $3\alpha,5\alpha$ -androstenediol. Zarówno testosteron, jak i DHT działają bezpośrednio na komórki za pośrednictwem receptorów wewnątrzkomórkowych i, podobnie jak inne steroidy, tworzą kompleksy z tymi receptorami, które wnikają do jądra, wiążąc się z DNA. Następuje wtedy stymulacja procesów transkrypcji różnych genów. Kompleks testosteron-receptor jest mniej trwały niż kompleks DHT-receptor i dlatego przekazywanie informacji przez DHT wykazuje większą skuteczność niż przez testosteron. Ponieważ jednak DHT stanowi tylko 10% krążących we krwi androgenów, można przyjąć, że hormon ten jedynie potęguje efekty biologiczne testosteronu.

W okresie płodowym testosteron jest wytwarzany przez jądra płodu genetycznie męskiego pod wpływem gonadotropiny łożyskowej. Odpowiada za przemiany strukturalne przewodów pranerczowych Wolffa, z których tworzą się najądrza, nasieniowody i pęcherzyki nasienne. DHT kontroluje natomiast powstawanie cewki moczowej, penisa, moszny i prostaty. Dalszy rozwój cech męskich odbywa się w okresie dojrzewania płciowego. W tym czasie testosteron pobudza dalszy rozwój penisa, pęcherzyków nasiennych oraz szkieletu, mięśni, krtani i strun głosowych, które nabierają cech typowo męskich. Ponadto występują zmiany w zakresie psychiki – pojawia się tendencja do wzrostu aktywności fizycznej, agresywność i zainteresowanie płcią odmienną. DHT w okresie dojrzewania płciowego odpowiada za dalszy rozwój moszny i prostaty, pojawienie się owłosienia typu męskiego oraz rozwój gruczołów łojowych.

Po osiągnięciu dojrzałości płciowej testosteron jest podstawowym hormonem odpowiedzialnym za spermatogenezę; warunkuje też erekcję i odpowiednie *libido* u mężczyzn. Ponadto wywiera silny wpływ na metabolizm, stymulując syntezę białka w całym ustroju. Działa pobudzająco na procesy transkrypcji genów i syntezę odpowiednich mRNA w jądrze, a także na samą syntezę białka na poziomie rybosomalnym. Pod jego wpływem zwiększa się również liczba mitochondriów i nasilają się przemiany metaboliczne. Efekty działania androgenów na metabolizm białkowy zaznaczają się już w ciągu 30 min po wstrzyknięciu testosteronu. Wpływ testosteronu na metabolizm białkowy widoczny jest w różnych tkankach, zwłaszcza w mięśniach i kościach. Wzrasta masa mięśni. W okresie dojrzewania następuje przyspieszenie wzrostu kości w związku ze zwiększoną syntezą białka osteoidu kości. Następnie znikają płytki



Ryc. 10.33 A. Etapy syntezy męskich hormonów płciowych w jądrach. 3β-HSD – 3β-dehydrogenaza, 17β-HSD – 17β-dehydrogenaza, SHBG (*hormone-binding globulin*) – białko transportujące androgeny w osoczu, ABP (*androgen binding peptide*) – białko transportujące androgeny w płynie kanalików nasiennych. **B. Etapy syntezy estrogenów w jajniku.** 3β-HSD – 3β-dehydrogenaza, 17β-HSD – 17β-dehydrogenaza).

nasadowe, nasady kości zlewają się z trzonami i wzrost zostaje definitywnie zakończony. Działanie anaboliczne testosteronu utrzymuje się przez całe życie. Pod wpływem testosteronu wzrasta o 10–20% podstawowa przemiana materii. Zwiększa się zwrotna resorpcja sodu w kanalikach nerkowych, liczba erytrocytów oraz stężenie w osoczu cholesterolu, lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*) i lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoproteins*).

burzeń zstępowania jąder (wnętrostwo) i do niedostatecznego rozwoju prącia. Niedobór androgenów przed okresem dojrzewania prowadzi do słabego rozwoju drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych oraz wykształcenia się eunuchoidalnych proporcji ciała. W wyniku niskiego stężenia testosteronu u dojrzałego mężczyzny może pojawić się spadek libido oraz impotencja.

Zagadnienia kliniczne

Następstwa kliniczne niedostatecznego wytwarzania lub działania testosteronu zależą od wieku pacjenta, u którego rozwija się ta patologia. Niedobór androgenów pomiędzy 2 a 3 mies. życia płodowego prowadzi do powstania cech obojnaczych narządów płciowych. Jeśli niedobór androgenów wystąpi w czasie 3 trymestru ciąży, może dojść do za-

10.11.2

BIOSYNTETA I CZYNNOŚCI HORMONÓW JAJNIKOWYCH

Jajniki, oprócz wytwarzania komórek jajowych, wydzielają także żeńskie hormony płciowe: estrogeny, progesteron oraz relaksynę. Hormony te sterują rozwojem narządów płciowych i czynnościami rozrodczymi.

ESTROGENY

Estrogeny należą do steroidów C-18, tzn. nie mają grupy metylowej przy atomie węgla w pozycji 10 i delta-3-keto-konfiguracji w pierścieniu A cząsteczki. W warunkach prawidłowych estrogeny wydzielane są w większych ilościach przez komórki warstwy ziarnistej jajników (w fazie folikularnej cyklu miesięczkowego) oraz przez ciało żółte (w fazie lutealnej), a w okresie ciąży także przez łożysko, które wytwarza wielokrotnie więcej tych hormonów niż jajniki nawet w szczytowym okresie cyklu miesięczkowego. Nieznaczne ilości estrogenów wydzielane są także przez korę nadnerczy, a u mężczyzn przez jądra. Stężenie estrogenów (17 β -estradiolu) w osoczu krwi wykazuje dwa szczyty: jeden pod koniec fazy folikularnej, tuż przed owulacją, a drugi w połowie fazy lutealnej. Najniższe stężenie występuje tuż przed miesiączką i w czasie jej trwania.

W osoczu znajdują się trzy główne estrogeny: estradiol, estron i estriol. Ten ostatni stanowi produkt utleniania dwóch pierwszych i jest ok. 80 razy mniej aktywny niż estradiol. Aktywność estronu okazuje się z kolei ok. 12 razy mniejsza niż estradiolu. W tkankach obwodowych estradiol może się przekształcać w estron, z którym w osoczu krwi pozostaje w równowadze.

Prekursorem estrogenów, podobnie jak innych hormonów steroidowych, jest cholesterol, z którego przy udziale enzymu CYP11A₁ powstaje pregnenolon, dający z kolei początek dwóm drogom metabolicznym katalizowanym przez enzymy mikrosomalne. Ostatecznie estradiol powstaje w wyniku aromatyzacji testosteronu, a estron w wyniku aromatyzacji androstendionu, przy czym głównym produktem końcowym jest estradiol. W wyniku syntezy otrzymano dotychczas wszystkie naturalne estrogeny, które są nieaktywne po podaniu doustnym, a ponadto inne substancje, np. pochodną etynyłową estradiolu, które wykazują większą aktywność estrogeną niż sam estradiol i są aktywne po podaniu doustnym – co ma ogromne znaczenie kliniczne. Miejscem inaktywacji estrogenów w ustroju jest wątroba, w której utleniają się one do estriolu, a następnie podlegają sprzężeniu z kwasem glukuronowym lub siarkowym i wydaleni z moczem (w 80%) lub żółcią (w 20%).

Zaledwie ok. 2% estradiolu znajduje się w krążeniu w stanie wolnym. Reszta związana jest z albuminą (40%) i globuliną wiążącą steroidy płciowe (SSBG, *sex steroid-binding globulin*) (60%).

Mechanizm działania estrogenów na komórki docelowe jest taki sam, jak w przypadku innych hormonów steroidowych, co oznacza, że wykorzystywane jest pośrednictwo receptorów cytoplazmatycznych. Główna czynność estrogenów polega na pobudzaniu proliferacji komórkowej i wzrostu narządów rozrodczych oraz innych tkanek związanych z rozrodem. Wydzielanie estrogenów w okresie dzieciństwa jest niewielkie. Dopiero w okresie pokwitania, pod wpływem hormonów gonadotropowych przysadki (FSH i LH), następuje prawie

20-krotny wzrost wydzielania estrogenów. Estrogeny są odpowiedzialne za rozwój drugo- i trzeciorzędowych żeńskich cech płciowych. Poza powiększeniem gruczołów sutkowych, macicy, pochwy i zewnętrznych narządów płciowych, następują także zmiany w sylwetce oraz w psychice (m.in. pojawia się zainteresowanie płcią odmienną). Zmienia się dystrybucja tłuszczu na piersiach i pośladkach. Krtań utrzymuje proporcje jak przed pokwitaniem, a głos wysoką tonacją. Owłosienie pod pachami i na wżgórku łonowym u kobiet zależy raczej od androgenów niż estrogenów. Androgeny są głównie pochodzenia nadnerczowego, w mniejszym stopniu jajnikowego. W okresie pokwitania estrogeny wzmagają aktywność osteoblastyczną i tworzenie osteoidu, przyspieszając wzrost kości na długość. Podobnie jak androgeny, estrogeny przyspieszają łączenie nasad z trzonami kości i ostatecznie prowadzą do zakończenia procesu wzrostu. Wpływają też na kształtowanie się kości miednicy małej, której forma z lejkowatej zmienia się w gruszkowatą. Wzmagają odkładanie wapnia i fosforanów w kościach. Działają anabolicznie na syntezę białka i pobudzają jego odkładanie, głównie w obrębie narządów płciowych, gruczołów sutkowych i kości. Ponadto estrogeny obniżają stężenie cholesterolu we krwi, hamując rozwój miażdżycy naczyń i zawałów mięśnia sercowego, które u kobiet przed menopauzą są znacznie rzadsze niż u mężczyzn w tym samym wieku. To przeciwmiażdżycowe działanie estrogenów wiąże się z pobudzaniem przez te hormony syntazy tlenu azotu (NO) i stymulowaniem zwiększonego wytwarzania NO, który powoduje rozszerzenie już istniejących i generowanie nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza).

PROGESTERON

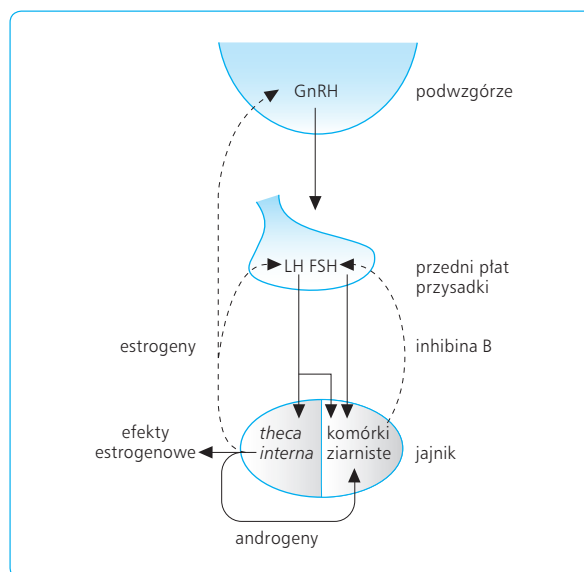
Progesteron należy do steroidów C-21. Jest wydzielany głównie przez ciało żółte, jego stężenie osiąga szczyt w połowie fazy lutealnej cyklu miesięczkowego. Ponadto niewielkie ilości progesteronu wytwarzają pęcherzyki jajnikowe oraz kora nadnerczy, co zapewnia obecność tego hormonu, choć w niskim stężeniu, w fazie folikularnej cyklu. W okresie ciąży progesteron wytwarzany jest przez łożysko w ilościach prawie 10-krotnie większych niż obserwowane w szczytowym okresie cyklu miesięczkowego.

Podobnie jak inne hormony steroidowe, progesteron powstaje w wyniku przemian metabolicznych cholesterolu. Głównym produktem końcowym przemian progesteronu w wątrobie jest nieaktywny pregnandiol, podlegający koniugacji z kwasem glukuronowym i wydalany z moczem. Tylko 2% progesteronu krąży we krwi w stanie wolnym; ok. 80% związane jest z albuminami, a 18% z SSBG.

Progesteron działa przede wszystkim na macicę, pochwę, gruczoły sutkowe oraz ośrodkowy układ nerwowy. Jest odpowiedzialny za cykliczne zmiany nabłonka

pochwy (pobudza złączanie). Zmniejsza wpływ estrogenów na mięśniówkę macicy, obniżając jej pobudliwość skurczową, aktywność elektryczną i wrażliwość na oksytocynę. W gruczołach sutkowych pobudza rozwój pęcherzyków i zrazików gruczołowych, przygotowując je do aktywności wydzielniczej podczas laktacji. Powoduje wzrost *libido*. Ma też działanie termogeniczne, co warunkuje wzrost podstawowej temperatury ciała w czasie owulacji. Progesteron wywiera również wpływ przeciwpadaczkowy. Ponadto pobudza wymianę gazową w płucach, działa przeciwdrożdżycowo, przeciwwzpalnie i immunosupresyjnie, zmniejsza tolerancję glukozy.

Progesteron hamuje zwrótnie czynność podwzgórza i przysadki, a duże dawki tego hormonu powstrzymują wydzielanie GnRH i LH oraz potęgują efekty hamujące estrogenów. Może to zapobiec owulacji, dlatego związki o działaniu podobnym do progesteronu, zwane gestagenami lub progestynami, są stosowane (analogicznie do estrogenów) jako środki antykoncepcyjne.



Ryc. 10.34 Kontrola aktywności hormonalnej jajników (linie przerywane – działanie hamujące, linie ciągłe – efekty pobudzające).

RELAKSYNA

Relaksyna jest hormonem polipeptydowym wytwarzanym przez komórki luteinowe pochodzące z warstwy ziarnistej pęcherzyka oraz przez łożysko. Rozluźnia złącze łonowe i połączenia kości miedniczych oraz rozszerza szyjkę macicy w czasie ciąży, przygotowując drogi rodne do wydalenia płodu. Ponadto zmniejsza kurczliwość macicy oraz zwiększa syntezę glikogenu i wychwyt wody przez mięśniówkę macicy.

Zagadnienia kliniczne

Nieprawidłowa czynność dokrewna jajników objawia się przedwczesnym lub opóźnionym dojrzewaniem, zaburzeniami cyklu menstruacyjnego u kobiet dojrzałych albo nadmiernym wytwarzaniem androgenów.

REGULACJA FUNKCJI JAJNIKÓW

Funkcje hormonalne jajników są całkowicie zależne od czynności podwzgórza i przysadki. Podwzgórze uwalnia luliberynę (GnRH) – czynnik pobudzający wydzielanie gonadotropin przysadkowych. Uwalnianie GnRH odbywa się w sposób pulsacyjny i podlega regulacji, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, głównie przez estrogeny (ryc. 10.34). Wydzielanie LH przez przysadkę również odbywa się w sposób pulsacyjny.

FSH odpowiada za wczesny rozwój pęcherzyków jajnikowych, a wspólnie z LH warunkuje ich ostateczne dojrzewanie. Wzrost stężenia LH w połowie cyklu wy-

wołuje owulację oraz stymuluje wydzielanie progesteronu i estrogenów z ciała żółtego.

W pierwszym okresie fazy folikularnej ze względu na wzrost stężenia estrogenów wydzielanie LH jest hamowane, a jego stężenie utrzymuje się na stosunkowo niskim poziomie. Jednak na 36–48 godz. przed owulacją ujemne sprzężenie zwrotne między estrogenami a LH zanika (w bliżej nieznanym sposób). Pojawia się sprzężenie dodatnie, co warunkuje nagły i znaczny wzrost wydzielania LH, prowadzący do owulacji. Ta nagła zmiana sprzężenia zwrotnego ujemnego na dodatnie zachodzi na poziomie podwzgórza i obejmuje tylko okres ok. 24 godz. w połowie cyklu. Nawet 3–4-krotny wzrost stężenia estrogenów we krwi wywołany przez wstrzykiwanie tych hormonów co najmniej 36 godz. wcześniej wywołuje wyłącznie efekt o charakterze sprzężenia ujemnego. Wydzielanie FSH podlega regulacji przez estrogeny, podobnie jak LH, oraz zwrótnemu hamowaniu przez inhibinę, której stężenie w osoczu w fazie folikularnej rośnie, zapewniając umiarkowany wzrost stężenia FSH w wczesnym okresie tej fazy. W połowie cyklu nagle wzrasta wydzielanie FSH, chociaż stężenie inhibiny również się nieco podnosi. Jest to wynik głównie dużego wzrostu wydzielania GnRH w podwzgórze.

W fazie lutealnej wydzielanie zarówno LH, jak i FSH zmniejsza się i utrzymuje na stosunkowo niskim poziomie z powodu silnie hamującego wpływu uwalnianych w dużych stężeniach estradiolu, progesteronu i inhibiny. W drugiej połowie cyklu, na 3–4 dni przed miesiączką, ciało żółte ulega zanikowi (*luteolysis*) – w procesie tym biorą udział prawdopodobnie prostaglandyny. Gdy ciało żółte zaczyna zanikać, spada stężenie estrogenów i progesteronu oraz ponownie

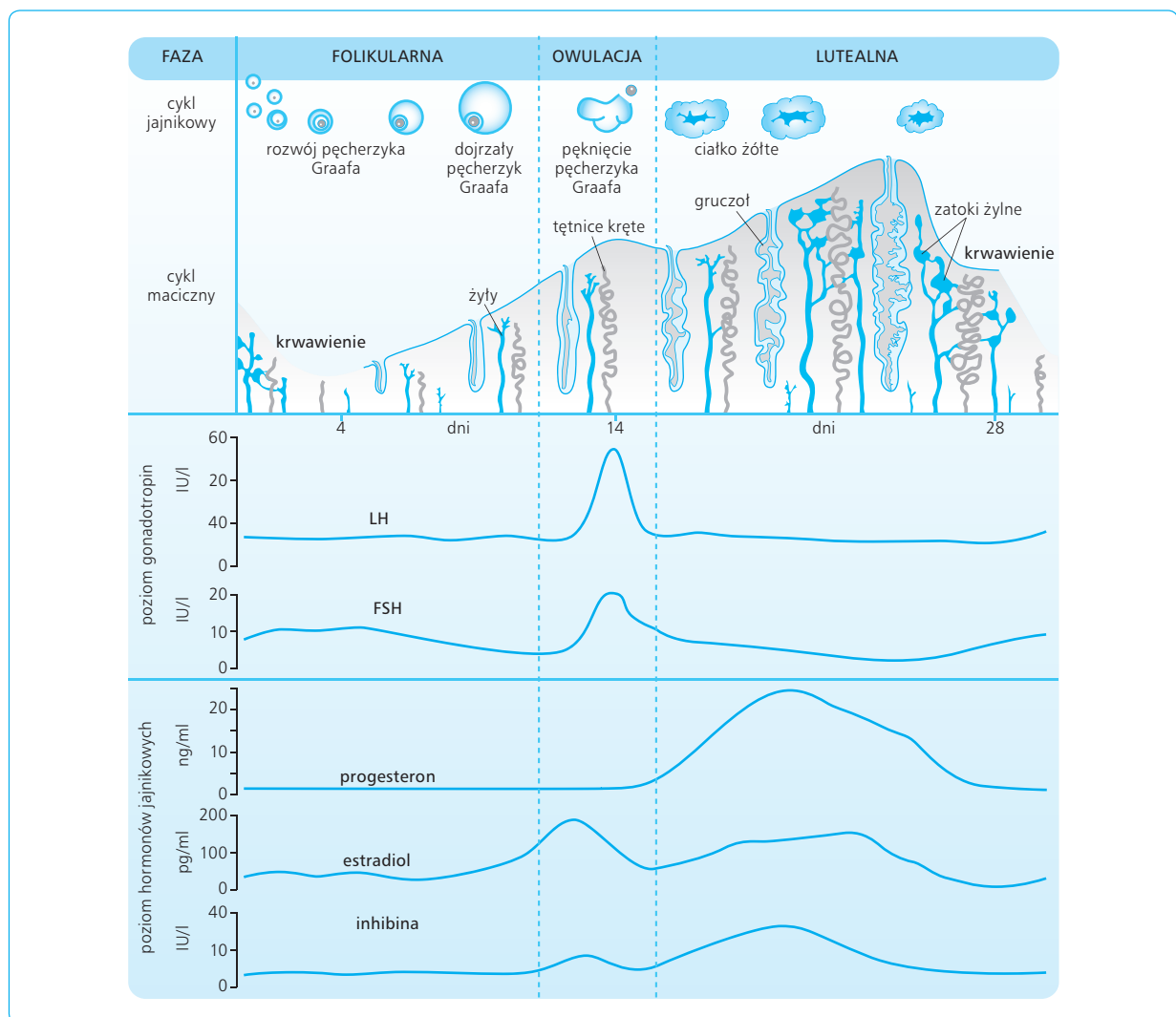
wzrasta wydzielanie FSH i LH. Rozpoczyna się rozwój wybranych pęcherzyków pierwotnych i nowy cykl.

KONTROLA CYKLU MENSTRUACYJNEGO

Jajniki służą podwójnemu celowi: (1) wytwarzaniu gamet żeńskich, czyli komórek jajowych, i (2) wydzielaniu żeńskich hormonów płciowych.

Jajniki płodu, np. 5-miesięcznego, zawierają kilka milionów pęcherzyków pierwotnych. Z całkowitej liczby pęcherzyków pierwotnych obecnych u noworodka płci żeńskiej, wynoszącej ok. 400 000, ostatecznie w ciągu życia osobniczego tylko ok. 800 osiąga pełne stadium rozwojowe pęcherzyka dojrzałego, warunkując ok. 400 owulacji w ciągu całego okresu rozrodczego kobiety. Reszta pęcherzyków pierwotnych ulega zanikowi.

Cały okres rozrodczy kobiety, który trwa od pierwszej miesiączki (menarche) do ustania miesiączkowania (menopauza), podzielony jest na cykle miesiączkowe (menstruacyjne). W prawidłowym cyklu miesiączkowym można wyróżnić: (1) krwawienie miesiączkowe; (2) fazę folikularną, trwającą średnio 14–17 dni; (3) owulację i (4) fazę lutealną, trwającą ok. 14 dni (ryc. 10.35). W każdym cyklu pod wpływem hormonów osi podwzgórze-przysadka-jajnik zachodzą okresowe zmiany w jajnikach i w całym układzie rozrodczym. W owulacji bierze udział zwykle jeden, rzadziej 2–3 dojrzałe pęcherzyki. Pozostałe ulegają zanikowi w procesie zwanym atrezją i następnie włóknieją, wytwarzając każdorazowo małą bliznę – tzw. ciało włókniste (*corpus atreticum*). Na początku cyklu pod wpływem FSH ok. 20 spośród kilkuset pęcherzyków pierwotnych rozpoczyna wzrost. Tylko jeden z nich (rzadziej 2–3) dojrzewa do owulacji. Dojrzewające pęcherzyki osiągają średnicę 18–20 mm. Jest to wynik proliferacji



Ryc. 10.35 Zmiany hormonalne w czasie cyklu miesiączkowego.

komórek w otoczeniu owocytu, zwanych komórkami ziarnistymi. Pogrubieniu ulega osłonka przejrzysta, a sam pęcherzyk zamienia się z pierwotnego w drugorzędowy. Tkanka łączna w bezpośrednim otoczeniu pęcherzyka tworzy osłonkę (*theca folliculi*), różnicującą się na warstwę wewnętrzną (*tunica interna*) i silnie unaczynioną warstwę zewnętrzną (*tunica externa*). Komórki warstwy wewnętrznej zawierają receptory błonowe dla LH i są miejscem wytwarzania hormonów steroidowych. Dalsze dojrzewanie pęcherzyka polega na tworzeniu pod wpływem FSH przestrzeni zwanej jamą (*antrum*), wypełnionej płynem. Przestrzeń ta stopniowo się powiększa, przesuując na obwód owocyt wraz z częścią komórek ziarnistych, które tworzą wieniec promienisty (*corona radiata*). Te ostatnie komórki zawierają receptory dla FSH oraz enzymy przeprowadzające aromatyzację androgenów do estradiolu i estriolu. Pod wpływem FSH i estrogenów proliferacji podlegają komórki ziarniste i jednocześnie podnosi się stężenie estradiolu we krwi. W tym samym czasie pod działaniem LH w otoczce wewnętrznej wzrasta się synteza androgenów, głównie androstendionu; steroidy te podlegają następnie aromatyzacji do estrogenów. Wytwarzane w jajniku hormony steroidowe (estrogeny, androgeny) oraz gonadotropiny przysadkowe FSH i LH występują w płynie pęcherzykowym w stężeniu wyższym niż w osoczu. W pęcherzykach, które później ulegają atrezji, stężenie FSH i LH oraz estrogenów i androgenów jest mniejsze. Pełne dojrzewanie pęcherzyka trwa ok. 14 dni i odbywa się początkowo autonomicznie, a następnie pod wpływem FSH i wreszcie pod wspólnym działaniem FSH i LH, wydzielanych przez przedni płat przysadki.

W fazie przedowulacyjnej dojrzewający pęcherzyk osiąga średnicę ok. 20 mm i obejmuje całą warstwę korową. Pod wpływem FSH proliferujące komórki ziarniste tworzą wzgórek jajonośny dla komórki jajowej, która w tym czasie przechodzi przez stadium mejozy. Komórki ziarniste powiększają się znacznie i wykazują obecność licznych receptorów dla FSH, a komórki warstwy wewnętrznej wyposażone są w liczne receptory dla LH. Kilka godzin przed owulacją naczynia krwionośne otoczki zaczynają wnikać pomiędzy komórki ziarniste. Estradiol jest wtedy wytwarzany w dużych ilościach zarówno w komórkach ziarnistych, jak i w komórkach otoczki wewnętrznej, dzięki narastającej zdolności aromatyzacyjnej – i to właśnie warunkuje znaczny wzrost stężenia tego hormonu w osoczu krwi na kilka dni przed owulacją. W tym stadium, pod wpływem LH, komórki ziarniste zaczynają wytwarzać także progesteron, który nie tylko gromadzi się w płynie pęcherzykowym, ale także przenika do krwi, gdzie jego stężenie przed owulacją nagle się podnosi. Sama owulacja, która zwykle następuje 14 dni przed pierwszym dniem miesiączki, jest zjawiskiem zachodzącym gwałtownie. Pęcherzyk szybko powiększa swoją objętość, a w jego otoczce dochodzi do wzrostu aktywności enzymu proteolitycznego, co ostatecznie powoduje ścięnięcie otoczki i pęknięcie pęcherzyka. W czasie

owulacji wzgórek jajonośny oddziela się od ściany pęcherzyka i uwalnia do jego płynu. Po pęknięciu dojrzałego pęcherzyka zawarty w nim płyn i wzgórek jajonośny wraz z komórką jajową wylewają się na zewnątrz jajnika. Największe znaczenie w mechanizmie owulacji ma nagły wzrost stężenia LH w osoczu krwi, czego wynikiem jest wzrost stężenia cAMP w komórkach ziarnistych oraz przyspieszona przemiana cholesterolu w progesteron i dalej w androstendion, który przechodzi w estradiol. Estradiol dostaje się do krążenia, gdzie jego stężenie nagle wzrasta. Podnosi się także wytwarzanie prostaglandyn. To właśnie estradiol, progesteron i prostaglandyny aktywują enzymy proteolityczne otoczki odpowiedzialne za pęknięcie pęcherzyka. Działając bezpośrednio lub poprzez zahamowanie inhibitora dojrzewania owocytu (OMI, *ovocyte maturation inhibitor*), cAMP odpowiada za dojrzewanie owocytu. LH jest niezbędne do końcowego wzrostu i dojrzewania pęcherzyka oraz owulacji. Bez LH, nawet przy nadmiarze FSH, pęcherzyk nie dojrzewa i nie następuje owulacja. Wydzielanie LH nagle zwiększa się 6–10-krotnie, osiągając szczyt ok. 18 godz. przed owulacją. Wzrasta również ok. 2-krotnie wydzielanie FSH. Oba te hormony, FSH i LH, działając synergistycznie, powodują końcowe dojrzewanie pęcherzyka, a zwłaszcza jego przekrwienie i obrzęk.

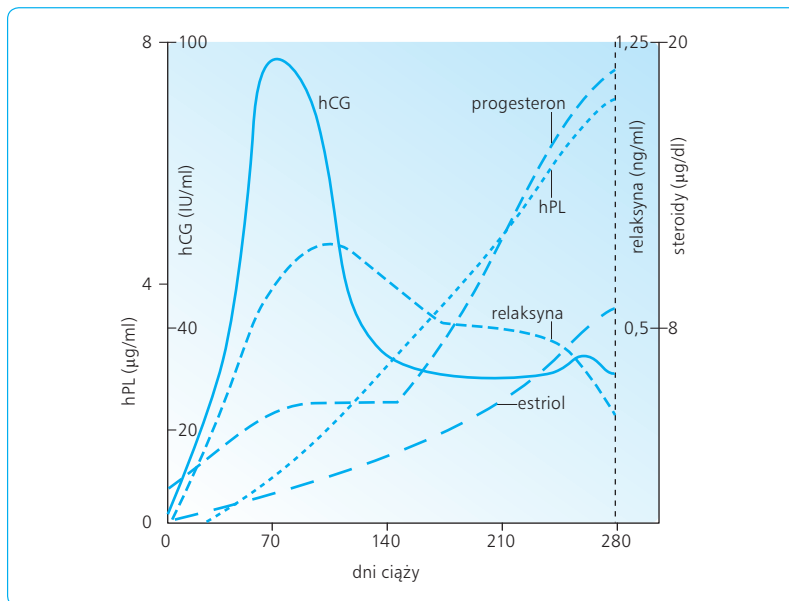
Pęknięty pęcherzyk jajnikowy wypełnia się skrzepem krwi, początkowo w części środkowej, i w ten sposób powstaje ciało krwotoczne (*corpus haemorrhagicum*). W miejscu skrzepu szybko pojawiają się komórki lutealne. Pochodzą one z dzielących się w znacznym tempie komórek ziarnistych i komórek osłonki wewnętrznej. Pęcherzyk razem z komórkami lutealnymi tworzy ciało żółte, którego żywotność wynosi ok. 11 dni. Komórki ciała wytwarzają progesteron oraz estradiol pod kontrolą gonadotropin przysadkowych.

Jeśli komórka jajowa nie zostanie zapłodniona, ciało żółte po 11 dniach ulega zmianom litycznym i degeneracyjnym, a w końcu atrofii. Traci ono zdolności wydzielnicze i zamienia się w tkankę bliznowatą, tworząc ciało białawe (*corpus albicans*). Natomiast gdy komórka jajowa ulegnie zapłodnieniu, ciało żółte powiększa się i przekształca w ciało żółte ciążowe, dalej wykazujące aktywność hormonalną.

10.12

HORMONY ŁOŻYSKA

Po zapłodnieniu komórki jajowej rozwija się początkowo trofoblast, z którego później powstaje łożysko. Struktury te pełnią funkcje istotne dla życia rozwijającego się płodu. Wykazują także aktywność hormonalną, uwalniając duże ilości ludzkiej gonadotropiny



Ryc. 10.36 Zmiana stężeń hCG, hPL, progesteronu, estriolu i relaksyny w czasie ciąży.

kosmówkowej (hCG, *human chorion gonadotropin*), estrogenów, progesteronu, relaksyny, inhibiny, ludzkiego laktogenu łożyskowego (hPL, *human placental lactogen*) i innych hormonów (ryc. 10.36).

Gonadotropina kosmówkowa (hCG) jest glikoproteidem o masie cząsteczkowej ok. 46 000, złożonym z podjednostki alfa, identycznej jak w LH, FSH i TSH, oraz z podjednostki beta, swoistej dla tej gonadotropiny. Jej wydzielanie rozpoczyna się w 5 tyg. życia płodowego i narasta stopniowo, osiągając szczyt w 10 tyg. Następnie stężenie hCG stopniowo się obniża i ok. 20 tyg. ustala na mniejszym, ale stałym już do końca ciąży poziomie. Wewnętrzna warstwa trofoblastu (cytotrofoblast) wydziela substancję podobną do podwzgórzowego hormonu uwalniającego gonadotropinę, zwaną łożyskowym hormonem uwalniającym (pLH-RH, *placental luteinizing hormone releasing hormone*), który pobudza wytwarzanie i wydzielanie hCG z zewnętrznej warstwy trofoblastu. Główną funkcją hCG jest zapobieganie zanikowi ciała żółtego ciążyowego oraz pobudzanie go do wzmożonego wydzielania progesteronu i estrogenów. Po upływie ok. 10 tyg. czynność wydzielnicza ciała żółtego zostaje zastąpiona przez łożysko i wtedy wydzielanie hCG się zmniejsza. Hormon hCG pobudza także pierwotne komórki śródmiąższowe Leydiga jąder płodu do wydzielania androgenów, pod wpływem których różnicują się i rozwijają męskie narządy płciowe i następuje zstępowanie jąder do moszny.

Łożyisko, podobnie jak ciało żółte ciążyowe, wydziela duże ilości progesteronu i estrogenów, których stężenie w osoczu krwi stopniowo narasta, osiągając w ostatnim miesiącu ciąży wartość 30-krotnie większą niż w szczytowym okresie cyklu miesięczkowego. Pod wpływem estrogenów następuje powiększenie macicy i zewnętrznych narządów płciowych, rozwój gruczołów mlecznych, zwiótczenie więzadeł miednicy małej oraz zupełne zahamowanie czynności gonadotropowej przysadki z następowym zanikiem miesiaczek. Progesteron zmniejsza kurczliwość mięśnia macicy i zapobiega poronieniu. Ponadto pobudza wydzielanie błony śluzowej jajowodów i macicy, zapewniając składniki odżywcze dla rozwijającego się zarodka przez zamianę endometrium macicy w doczesną; przygotowuje też gruczoł sutkowy do laktacji.

Syncytiotrofoblast wydziela także duże ilości ludzkiego laktogenu łożyskowego – hPL. Hormon ten jest pod względem chemicznym i immunologicznym podobny do hormonu wzrostu i prolaktyny. Jego wydzielanie rozpoczyna się w 5 tyg. ciąży i stopniowo narasta, proporcjonalnie do wielkości łożyska. Wykazuje działanie podobne do hormonu wzrostu i funkcjonuje jako hormon wzrostu ciąży, prowadząc do zatrzymania azotu, potasu i wapnia w organizmie matki. Ponadto pobudza lipolizę i hamuje zużycie glukozy przez ustrój matki, zapewniając rozwijającemu się płodowi odpowiednie jej stężenie.

11

FIZJOLOGIA ROZRODU

Aleksandra Szlachcic, Stanisław J. Konturek

Fizjologia rozrodu odnosi się do okresu dojrzałości płciowej osobnika – od dojrzewania płciowego aż do momentu przekwitania. W tym czasie mężczyźni wykazują zdolność do wytwarzania gamet męskich (plemników), u kobiet zaś cykliczne zmiany hormonalne umożliwiają dojrzewanie komórki jajowej (owocytu) oraz jej uwalnianie z jajnika (owulację). W wyniku połączenia komórki jajowej z plemnikiem (zapłodnienia) powstaje zygota, która zagnieżdża się w macicy i rozwija, dając początek nowemu organizmowi. Płeć płodu – męska lub żeńska – zostaje zdeterminowana w chwili zapłodnienia owocytu (jest to tzw. płeć genetyczna). Wykształcenie się gonad w miarę rozwoju płodu pozwala mówić o płci gonadalnej, natomiast zróżnicowane cechy somatyczne określają płeć fenotypową.

11.1

GENETYCZNE
UWARUNKOWANIA PŁCI

Komórka człowieka posiada 46 chromosomów. U mężczyzn występują 22 pary autosomów oraz 1 para chromosomów płciowych: duży chromosom X i mały chromosom Y. U kobiet także istnieją 22 pary autosomów i 1 para chromosomów płciowych, jednak w tym przypadku chromosomy płciowe to 2 chromosomy X. W dystalnej części krótkiego ramienia chromosomu Y znajduje się gen SRY (*sex-determining region of the Y*), który odpowiada za powstanie czynnika transkrypcyjnego determinującego rozwój jąder (TDF, *testis-determining factor*). W związku z tym gamety męskie przenoszą chromosomy determinujące płeć. Jakkolwiek gen SRY jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za powstanie osobnika płci męskiej, udział w tym procesie biorą także geny zlokalizowane na chromosomach autosomalnych oraz na chromosomie X, np. rozwój przewodów płciowych oraz zewnętrznych narządów płciowych następuje tylko wtedy, gdy istnieją receptory dla androgenów kodowane przez geny znajdujące się w obrębie chromosomów X. Powstanie osobnika płci żeńskiej i rozwój jajników wymaga obecności 2 chromosomów X i braku obecności chromosomu Y. Ponadto w dalszym rozwoju jajników biorą udział obszary

zlokalizowane w obrębie autosomów. Różnicowanie przewodów płciowych u osobnika żeńskiego oraz rozwój zewnętrznych narządów płciowych wymaga obecności tylko jednego chromosomu X.

W czasie gametogenezy, w wyniku mejozy, pary chromosomów podlegają rozszczepieniu. W związku z tym gameta męska zawiera po jednym chromosomie z każdej z 22 par autosomów oraz chromosom płciowy. Połowa gamet męskich zawiera chromosom X, a połowa – chromosom Y. Natomiast gameta żeńska posiada po jednym chromosomie z każdej z 22 par autosomów oraz zawsze ten sam chromosom X. Jeżeli zapładniający plemnik zawiera chromosom X (22X), zygota będzie reprezentować układ 46XX – będzie to zygota genetycznie żeńska. Natomiast zygota genetycznie męska, o układzie 46XY, powstaje, gdy zapładniający plemnik przenosi chromosom Y.

Plemniki zawierające chromosomy X i plemniki zawierające chromosomy Y wytwarzane są w jednakowej liczbie, ale mają niezupełnie jednakowe szanse zapłodnienia komórki jajowej. Dowodzi tego liczbowy stosunek płci płodów – u człowieka rozwija się nieco więcej płodów męskich niż żeńskich. Wysuwane jest przypuszczenie, że plemniki zawierające (mniejsze) chromosomy Y są bardziej aktywne od plemników zawierających (większe) chromosomy X i dlatego szybciej docierają do komórki jajowej.

Należy zaznaczyć, że chromosomy determinujące płeć genetyczną są ważnymi strukturami różnicującymi pierwszego stopnia, ale realizacja zaprogramowanej przez nie płci następuje w późniejszym okresie rozwoju płodowego oraz po urodzeniu. Odgrywają wtedy rolę gonady, które w przypadku płodu żeńskiego rozwijają się w kierunku jajników, a w przypadku płodu męskiego – w kierunku jąder. Stanowią one czynnik różnicujący płeć drugiego stopnia, różnicują bowiem płeć gonadalną. Prawidłowe wykształcenie wtórnych cech płciowych wymaga działania hormonów płciowych, które stanowią czynnik różnicujący trzeciego stopnia (różnicują płeć fenotypową).

Zagadnienia kliniczne

Znane są różne nieprawidłowe kombinacje chromosomów płciowych spowodowane zaburzeniami procesu mejozy. Należą do nich takie zespoły, jak zespół Turnera lub zespół Klinefeltera. Są to tzw. zespoły nierozszczepienia, polegające na tym, że w czasie mejozy nie dochodzi do rozdzielenia się pary chromosomów płciowych. W rezultacie komórka jajowa może otrzymać oba chromosomy X (XX) albo nie otrzymać żadnego z nich (O). Podobnie, plemniki mogą otrzymać oba chromosomy płciowe, tj. X i Y (XY), albo nie otrzymać żadnego z nich (O). Po połączeniu nieprawidłowej komórki jajowej z prawidłowym plemnikiem powstają następujące kombinacje: XX + X, XX + Y, O + X oraz O + Y. W zespole Turnera (dysgeneza gonad) osobniki żeńskie posiadają

układ chromosomalny XO, w związku z czym charakteryzują się szczerkowym rozwojem jajników, brakiem dojrzewania w okresie pokwitania i różnymi somatycznymi wadami rozwojowymi, takimi jak wady serca czy nerek. U płodów męskich o konfiguracji chromosomalnej XXY jądra rozwijają się prawidłowo, testosteron w okresie pokwitania jest wytwarzany w ilościach wystarczających do rozwoju cech męskich, ale następuje nieprawidłowy rozwój kanalików nasiennych, a także wzrasta częstotliwość występowania niedorozwoju umysłowego. Zespół ten znany jest jako dysgeneza kanalików nasiennych lub zespół Klinefeltera. Osobniki o układzie XXX („nadżeńskim”) nie wykazują żadnych anomalii. Kombinacja YO jest najczęściej śmiertelna.

11.2

ROZWÓJ EMBRYONALNY NARZĄDU ROZRODCZEGO

Płeć jest determinowana genetycznie w momencie zapłodnienia, ale rozwój narządów rozrodczych płodu może zostać później zaburzony przez wiele czynników. Gonady rozwijają się z mezodermy, z zawiązków powstających w obrębie pasma płciowego, które leży w pobliżu nadnerczy, na grzbietowej powierzchni pierwotnej jamy ciała. Do 6 tyg. życia płodowego pierwotne zawiązki gonad są narządami niezróżnicowanymi u obojga płci i składają się z części zewnętrznej (korowej) oraz części wewnętrznej (rdzennej). U płodu genetycznie męskiego od 7–8 tyg. życia część rdzenna (*medulla*) pierwotnych gonad przekształca się w jądra, a część korowa (*cortex*) ulega zanikowi. Komórki podporowe (Sertolego) różnicują się najwcześniej, a komórki śródmiaższowe (Leydiga) pojawiają się dopiero ok. 8–9 tyg. życia płodowego. Komórki Leydiga pod wpływem gonadotropiny kosmówkowej, produkowanej przez łożysko, zaczynają wydzielać androgeny, głównie testosteron. Ostateczny wzrost zewnętrznych narządów płciowych, zachodzący pod koniec ciąży, wymaga obecności hormonów przysadkowych. U płodów genetycznie żeńskich dopiero po 9 tyg. życia płodowego kora gonad pierwotnych przekształca się w jajnik, a część rdzenia zanika. Jajniki płodu posiadają zdolność do wytwarzania estrogenów, ale ich nie wydzielają; rozwijają się znacznie wolniej niż jądra.

Wraz z rozpoczęciem rozwoju gonad dochodzi do zróżnicowania pierwotnych przewodów płciowych; jeszcze do 9–10 tyg. życia płodowego istnieją podwójne, męskie i żeńskie pierwotne narządy płciowe, tj. przewody śródnerczowe (Wolffa) i przyśródnerczowe (Müllera). Powyżej 10–11 tyg. u płodu żeńskiego przewody śródnerczowe zanikają, a przewody przyśródnerczowe przekształcają się w jajowody, macicę i pochwę. Proces ten nie zależy od aktywności hormonalnej jaj-

ników, a nawet nie wymaga ich obecności. U płodu męskiego po 9–10 tyg. przewody śródnerczowe przekształcają się w najądrza, nasieniowody i pęcherzyki nasienne, a przewody przyśródnerczowe zanikają. Jądra płodu wpływają na zróżnicowanie wewnętrznych narządów płciowych za pośrednictwem specjalnego czynnika regresji (MIF, *Müllerian-inhibiting factor* lub AMH, *anti-Müllerian hormone*), wydzielanego przez komórki Sertolego. Czynniki te prowadzą do zaniku przewodów przyśródnerczowych (Müllera). Ponadto zróżnicowanie wewnętrznych narządów płciowych zachodzi pod wpływem testosteronu, wydzielanego przez komórki śródmiaższowe (Leydiga).

Po 9–10 tyg. życia płodowego rozpoczyna się różnicowanie zewnętrznych narządów płciowych. U płodów męskich zatoka moczowo-płciowa zamyka się i rozwijają się męskie narządy płciowe zewnętrzne, a u płodów żeńskich zatoka pozostaje otwarta, dając początek żeńskim narządom płciowym zewnętrznym. Warunkiem rozwoju zewnętrznych narządów płciowych typu męskiego jest obecność dihydrotestosteronu, powstającego w wyniku przemian enzymatycznych testosteronu. Dihydrotestosteron umożliwia rozwój cewki moczowej, moszny, penisa oraz prostaty. U płodu żeńskiego zróżnicowanie łechtaczki, warg sromowych i dolnej części pochwy nie wymaga aktywności hormonalnej jajników, choć osiągnięcie pełnego rozwoju uzależnione jest od estrogenów.

11.3

DOJRZEWANIE PŁCIOWE

Dojrzewanie płciowe (*pubertas*) to okres od momentu podjęcia funkcji dokrewnych przez gonady do chwili, w której staje się możliwa reprodukcja (rozmnażanie), co wymaga pełnej aktywności hormonalnej osi podwzgórze-przysadka-gonady. Dojrzewanie rozpoczyna się u chłopców pomiędzy 8 a 13 r.ż., a u dziewcząt pomiędzy 9 a 14 r.ż.

U obojga płci ok. 4 tyg. życia płodowego stwierdza się w podwzgórzcu obecność gonadoliberyny, czyli hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH, *gonadotropin releasing hormone*) a ok. 10–12 tyg. – obecność gonadotropin: hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle stimulating hormone*) i luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) w przednim płacie przysadki mózgowej. W połowie ciąży pojawia się przejściowy wzrost stężenia gonadotropin, a następnie ich wydzielanie spada – przede wszystkim przed porodem. Dopiero ok. 2 m. ż. ponownie na jakiś czas wzrasta ich wytwarzanie. Do momentu rozpoczęcia dojrzewania płciowego stężenie gonadotropin przysadkowych utrzymuje się na niskim poziomie, pomimo niskiego stężenia hormonów gona-

dalnych oraz inhibiny. Świadczy to o braku mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego funkcjonującego u dojrzałego płciowo osobnika pomiędzy podwzgórzem, przysadką i gonadami lub o wysokiej wrażliwości komórek podwzgórza i przysadki na hamujące działanie testosteronu, estradiolu i inhibiny w okresie poprzedzającym dojrzewanie płciowe.

W czasie dojrzewania płciowego neurony podwzgórza zaczynają wytwarzać i uwalniać coraz więcej GnRH. Czas i dynamika tego zjawiska są uwarunkowane genetycznie, ponadto prawdopodobnie podlegają wpływom innych struktur ośrodkowego układu nerwowego (CNS, *central nervous system*). Stwierdzono, że nocne wydzielanie melatoniny przez szyszynkę jest podwyższone u dzieci z opóźnionym rozwojem płciowym, a zniszczenie szyszynki przyspiesza dojrzewanie płciowe. Ponadto sugeruje się wpływ dehydroepiandrosteronu (DHEA), powstającego w nadnerczach, na proces dojrzewania neuronów podwzgórzowych, wytwarzających GnRH.

Do momentu dojrzewania płciowego pulsacyjne wydzielanie przez przysadkę FSH i LH utrzymuje się na niskim poziomie. Następnie, w miarę wzrostu częstotliwości pulsów wydzielania GnRH, obserwuje się podwyższenie stężenia FSH i LH w osoczu. Wzrost wydzielania LH występuje w nocy w całym okresie dojrzewania płciowego. Ponadto we wczesnych etapach dojrzewania przysadka wytwarza i magazynuje więcej LH niż FSH w odpowiedzi na wzmożoną częstotliwość pulsów gonadoliberyny podwzgórzowej.

W dzieciństwie komórki gonad są wrażliwe na działanie LH, ale w czasie dojrzewania płciowego wrażliwość ta znacząco wzrasta. W związku z tym wydzielanie testosteronu u osobników płci męskiej, a estradiolu u osobników płci żeńskiej gwałtownie rośnie. Od momentu osiągnięcia dojrzałości płciowej FSH u obojga płci pobudza wydzielanie inhibiny hamującej wydzielanie FSH przez przysadkę. U osób dorosłych stężenie LH i FSH w osoczu jest podobne, z tym że u kobiet podlega cyklicznym wahaniom.

Jądra noworodka zawierają pierwotne kanaliki złożone z nieróżnicowanych komórek nabłonkowych i zupełnie nie wykazują obecności komórek rozrodczych. Pierwotne komórki śródmiąższowe występują w największej liczbie w 12–14 tyg. życia płodowego; następnie liczba ta się zmniejsza. Aktywność hormonalna tych komórek niemal zupełnie ustaje w końcu 1 r.ż. Ponowny wzrost liczby komórek śródmiąższowych w jądrze występuje tuż przed okresem dojrzewania i warunkuje powtórny nagły wzrost stężenia androgenów. Dopiero gdy pojawiają się aktywne dokrewne komórki śródmiąższowe, nabłonek kanalików nasennych rozpoczyna wytwarzanie plemników. Komórki śródmiąższowe jąder to główne komórki dokrewne wytwarzające androgeny – przede wszystkim testosteron, odpowiedzialny za prawidłowy przebieg spermatogenezy oraz za dalszy rozwój gruczołów, narządów i wtórnych cech płciowych. Spermatogeneza rozpoczyna się pod koniec okresu dojrzewania (13–14 r.ż.), ale wystę-

puje tylko w jądrach, które zstąpiły pod koniec życia embrionalnego do moszny. W razie niezstąpienia jąder (*cryptorchismus*) dochodzi do zahamowania spermatogenezy, pomimo działania hormonów.

Dojrzewanie płciowe prowadzi u chłopców do rozpoczęcia procesów spermatogenezy oraz pozwala na pełny rozwój narządów płciowych i wtórnych cech płciowych typowych dla mężczyzn. Pierwszym i najważniejszym objawem klinicznym dojrzewania płciowego chłopców jest powiększenie jąder, wynikające z rozwoju kanalików nasiennych. Pełną aktywność i wzrost wielkości stwierdza się także w obrębie innych narządów płciowych. Ponadto następuje przyspieszenie wzrostu liniowego osobnika, a także typowy dla płci męskiej rozwój szkieletu i mięśni. Pojawia się owłosienie typu męskiego, w charakterystyczny sposób zmienia się aparat mowy.

Podobnie jak u mężczyzn, funkcje reprodukcyjne u kobiet podejmowane są po okresie dojrzewania płciowego i wymagają wzrostu wydzielania gonadotropin. Pierwszym objawem klinicznym świadczącym o rozpoczęciu dojrzewania jest u dziewczynek powiększenie gruczołów sutkowych, korelujące z pierwszym zauważalnym wzrostem stężenia estradiolu w osoczu. Pierwsza miesiączka (*menarche*) pojawia się ok. 2 lata później, gdy stężenie LH osiągnie odpowiednią wartość. Zazwyczaj w ciągu kilku pierwszych cykli nie następuje owulacja. Gwałtowny wzrost stężenia LH w czasie poprzedzającym owulację warunkowany jest wykształceniem się mechanizmu dodatniego sprzężenia zwrotnego pomiędzy wydzielaniem estradiolu i LH. To zjawisko stanowi ostatni etap dojrzewania – wykształcają się prawidłowe cykle płciowe, w trakcie których zachodzi owulacja. Podobnie jak u mężczyzn, stwierdza się też przyspieszenie wzrostu liniowego oraz rozwój szkieletu. Ponadto pojawia się owłosienie typu żeńskiego i kształtują się kobiece proporcje ciała.

11.4

OKRES KLIMAKTERIUM

Między 43 a 52 r.ż. cykle miesięczkowe u kobiet stają się nieregularne, a potem zanikają. Menopauza, czyli ustanie miesięczkowania, rozpoczyna okres zwany przekwitaniem lub klimakterium (*climacterium*). Menopauza jest wynikiem zmniejszenia się liczby pęcherzyków pierwotnych niemal do zera. Przez cały okres zdolności rozrodczej kobiety pęcherzyki ulegają albo owulacji, albo atrezji. Przy ok. 400 jajczkowaniach w przeciętnym okresie zdolności rozrodczej kobiety zapłodnionych może zostać nie więcej niż 25 komórek jajowych. Około 45 r.ż. liczba pęcherzyków w jajniku jest znikoma, a ilość wydzielanych przez jajniki estrogenów

niewielka. Gdy stężenie estrogenów we krwi spadnie poniżej wartości krytycznej, wzrasta wydzielanie gonadotropin (FSH i LH), gdyż przestają one być przez estrogeny zwrotnie hamowane. W tym czasie ustają cykle menstruacyjne i pojawiają się takie objawy przekwitania, jak „uderzenia gorąca”, drażliwość psychiczna, zmęczenie, a niekiedy stany psychiatryczne. Objawy te są czasem tak dokuczliwe, że wymagają leczenia estrogenami, które łagodzą je częściowo, hamując czynność gonadotropową przysadki.

Podobnie jak u kobiet, także u mężczyzn występują objawy tzw. andropauzy, czyli spadku aktywności płciowej. Związane jest to ze zmniejszeniem wydzielania testosteronu. Objawy vegetatywne, niejednokrotnie bardzo nasilone u kobiet, u mężczyzn występują okazjonalnie.

11.5

CZYNNOŚCI FIZJOLOGICZNE MĘSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO

Do czynności układu płciowego u mężczyzn zalicza się: (1) spermatogenezę, czyli wytwarzanie nasienia; (2) reakcje seksualne, czyli zmiany zachodzące w narządach płciowych podczas pobudzenia seksualnego; (3) czynności dokrewne związane z wytwarzaniem i wydzielaniem męskich hormonów płciowych (aktywność hormonalną jąder oraz zakres fizjologicznego oddziaływania męskich hormonów płciowych opisano w podrozdziale *Hormony płciowe*).

11.5.1

SPERMATOGENEZA

Spermatogeneza, czyli wytwarzanie plemników, odbywa się w jądrach nieprzerwanie od okresu pokwitania (*pubertas*) do późnej starości. Pomimo że plemniki powstają od ok. 10 r.ż., zdolność do zapłodnienia uzyskuje dopiero w 14–16 r.ż.

Spermatogeneza zachodzi w cewkach nasiennych krętych (*tubuli seminiferi contorti*), będących kanalikami o długości 25–70 cm i średnicy 150–300 μm. Łączna długość kanalików w obu jądrach wynosi ok. 250 metrów. Kanaliki stanowią ok. 70% masy jąder. Tworzą piramidalne zraziki, na szczycie których łączą się w kanaliki proste. Te ostatnie uchodzą do sieci jądra, gdzie ma swój początek ok. 10 przewodów wyprowadzających, kończących się w nasieniowodzie. Nasienio-

wody łączą się z przewodem pęcherzyków nasiennych, tworząc razem przewody wytryskowe, uchodzące do cewki moczowej. Cewki nasienne kręte składają się (co można uwidocznic na przekroju) z kilku warstw, utworzonych z komórek rozrodczych (stanowiących ok. 85% komórek kanalikowych), z których powstają plemniki (spermatozoa), oraz z komórek podporowych (stanowiących ok. 13% komórek kanalików).

Komórki rozrodcze przechodzą procesy rozwojowe w trzech głównych etapach, podczas których przekształcają się ostatecznie w dojrzałe spermatocyty. Najmłodsze komórki rozrodcze, zwane spermatogoniami, tworzą warstwę zewnętrzną kanalika i w wyniku podziału mitotycznego przekształcają się w spermatocyty I rzędu – komórki znacznie większe niż spermatogonie. Następnie, po podziale mejotycznym spermatocytu I rzędu, powstają dwa spermatocyty II rzędu. W wyniku podziału redukcyjnego te ostatnie posiadają po 23 chromosomy i są o połowę mniejsze od spermatocytów I rzędu. Po drugim (nieredukcyjnym) podziale spermatocytu II rzędu przechodzą w spermatydy, które po dalszym podziale stopniowo dojrzewają w procesie spermiogenezy, zmieniając się w plemniki. W miarę dojrzewania plemniki układają się coraz bliżej światła kanalika. Ich główki są wsunięte pomiędzy komórki podporowe (które pełnią funkcje odżywcze) a witki skierowane do światła kanalika krętego.

Szybko mnożące się komórki rozrodcze wykazują dużą wrażliwość na działanie czynników szkodliwych (np. promieni X), natomiast komórki podporowe są bardziej odporne. W podścielisku łącznotkankowym pomiędzy kanalikami jądra leżą sznury komórek śródmiąższowych (Leydiga). Stanowią one aparat wewnątrzwydzielniczy jądra, wytwarzający hormony androgenne. Średni czas trwania całej fazy rozwojowej, od spermatogonii do plemnika, wynosi ok. 74 godz.

Etapy spermatogenezy, w których spermatogonie przekształcają się w spermatydy, są niezależne od działania hormonów. Natomiast dojrzewanie spermatydów i powstawanie plemników jest uwarunkowane działaniem androgenów.

NASIENIE

Dojrzały plemnik składa się z główki, szyjki, wstawki i witki. Na główce znajduje się akrosom z pęcherzykiem pochodzącym z aparatu Golgiego i zawierającym płynną substancję białkową oraz enzymy hydrolityczne, zwłaszcza hialuronidazę, torującą plemnikowi drogę do komórki jajowej. Główka plemnika zawiera gęstą masę chromatynową złożoną z kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA, *deoxyribonucleic acid*), który jest nośnikiem informacji genetycznej. We wnętrzu witki mieszczą się kurczliwe filamenty aktomiozynopodobne. Ponadto w zarodku witki znajdują się dwie pary filamentów w środku i dziewięć par na obwodzie. Cytoplazma witki zawiera znaczną ilość adenozyntri-

fosforanu (ATP, *adenosinetriphosphate*) dostarczającego energii niezbędnej do ruchu witki. Plemniki w żeńskich drogach rodnych przesuują się dzięki ruchom witki z szybkością ok. 30–40 $\mu\text{m/s}$.

Plemniki z kanalików nasiennych dostają się do siatki jądra, gdzie ostatecznie dojrzewają, uzyskując zdolność do wykonywania ruchu i zapłodnienia komórki jajowej. Aktywność plemników przebywających w siatce jądra, a potem w najądrzu i nasieniowodach jest stosunkowo niewielka z powodu niskiego pH i dużej zawartości CO_2 . W przewodach gruczołowych plemniki utrzymują się przy życiu nawet do 41 dni, przy czym głównym ich magazynem jest nasieniowód. W stanach wzmoczonej aktywności płciowej mężczyzny okres magazynowania plemników skraca się do kilku godzin. Plemniki wydostają się na zewnątrz przez cewkę moczową podczas wytrysku nasienia, czyli ejakulacji, której towarzyszy wzwód prącia i orgazm, choć może ona wystąpić także przy zwiotczalym prąciu.

Nasienie (sperma) to zawiesina plemników w wydzielinach pęcherzyków nasiennych, gruczołu sterczowego, najądrzy i samego jądra. Prawidłowa jego objętość wynosi ok. 2–6 ml. Sperma zawiera ok. 40–250 mln plemników w 1 ml. Płodność mężczyzny można ocenić na podstawie badania spermy otrzymanej przez masturbację lub stosunek przerywany po uprzedniej 5-dniowej abstynencji seksualnej. W badaniu spermy zwraca się uwagę na jej objętość oraz na liczbę i żywotność plemników. Przyjmuje się, że zmniejszenie liczby plemników do 20–30 mln w 1 ml powoduje obniżenie płodności, a spadek poniżej 20 mln w 1 ml jest równoznaczny z bezpłodnością (*sterilitas*). Na niepłodność wskazuje także zmniejszenie żywotności plemników oraz zmiana ich kształtu (plemniki dwugłowe i dwuwitkowe).

Przyczyną zmian zwyrodnieniowych plemników może być wnetrostwo, czyli niezstąpienie jąder do worka mosznowego (*cryptorchismus*). Pod wpływem wyższej temperatury w jamie brzusznej następuje wówczas degeneracja komórek rozrodczych kanalików nasiennych jądra. Nieprawidłowości mogą też wynikać z działania na jądra zbyt wysokiej temperatury (np. gorąca kąpiel), przebytych chorób zakaźnych (świnka, tyfus), anomalii wrodzonych, wpływu promieni X i in.

Obok plemników sperma zawiera także wydzieliny gruczołu sterczowego, pęcherzyków nasiennych, najądrzy i samego jądra. Dlatego ma ona odczyn zbliżony do obojętnego (pH 6,5), śluzową konsystencję i mleczny wygląd.

Wydzielina gruczołu sterczowego jest rozrzedzonym płynem o odczynie alkalicznym i mlecznym wyglądem. Zawiera kwas cytrynowy, kwas fosforowy, wapń, kwaśną fosfatę i fibrynolizynę. Jej alkaliczny odczyn odgrywa ważną rolę podczas zapłodnienia, ponieważ zwiększa ruchliwość, żywotność i zdolność zapładniania plemników. Wydzielina gruczołu sterczowego neutralizuje płyn pochodzący z nasieniowodu, wykazujący odczyn kwaśny z powodu nagromadzenia produktów metabolizmu plemników, a po dostaniu się spermy do

pochwy zubojeć także kwaśną wydzielinę pochwy (pH 3,5–4,0).

Wydzielina pęcherzyków nasiennych zawiera dużo śluzu, znaczną ilość fruktozy, witaminy C i inozytolu, niektóre aminokwasy oraz prostaglandyny (PG). Podczas wytrysku wydzielina pęcherzyków nasiennych miesza się z płynem z nasieniowodu i wydzielina gruczołu krokowego, powiększając objętość nasienia oraz zaopatrując plemniki w substancje odżywcze (fruktoza, witaminy) potęgujące ich ruchliwość. PG wzmagają skurcze macicy, ułatwiając przesuwanie się nasienia do jajowodów.

Po dostaniu się nasienia do żeńskich narządów rozrodczych plemniki żyją ok. 4–5 dni, zachowując zdolność do zapłodnienia. W spermie przechowywanej w niskiej temperaturze plemniki utrzymują żywotność przez wiele tygodni (w stanie głębokiego zamrożenia, w temperaturze poniżej -100°C , nasienie niektórych zwierząt może być przechowane nawet przez rok).

Bezpośrednio po wytrysku nasienie ma gęstą, śluzową konsystencję, a następnie ulega koagulacji, po czym pod wpływem enzymów proteolitycznych rozpuszcza się, umożliwiając ruchliwość plemników. Zdolność do zapłodnienia komórki jajowej uzyskują plemniki dopiero po kilku godzinach przebywania w świetle macicy i jajowodu – proces ten nosi nazwę kapacytacji. Po wytrysku nasienia podczas stosunku płciowego zostaje ono złożone w tylnym sklepieniu pochwy, a plemniki przesuują się przez szyjkę i trzon macicy, docierając do bańki jajowodów w ciągu 15–20 godz. W przypadku zetknięcia plemnika z komórką jajową, przesuwaną ruchem brzeżka szczoteczkowego nabłonka jajowodów w kierunku macicy, następują zmiany w błonie pokrywającej akrosom plemnika (reakcja akrosomowa). Pojawia się klinowate skupienie cytoplazmy główki, pozwalające na aktywację jej enzymów. Ułatwia to wniknięcie plemnika do komórki jajowej oraz fuzję błony komórkowej połączonych gamet. Należy dodać, że znaczna większość spośród ok. 500 mln plemników złożonych w czasie stosunku ginie w pochwie, szyjce i jamie macicy oraz w jajowodzie na skutek obumierania, fagocytozy oraz zatrzymania przez śluz i wydzielinę. W jajowodach plemniki przesuują się pod prąd, przeciwnie do ruchu rzęsek nabłonka, skierowanego ku macicy. Część plemników może przedostawać się nawet do jamy otrzewnowej i tam ginie.

11.5.2

MĘSKIE REAKCJE SEKSUALNE

W reakcji mężczyzny w stanie pobudzenia płciowego można wyróżnić następujące fazy: okres podniecenia, okres plateau, okres osiągnięcia szczytowania, czyli orgazmu, a następnie okres odprężenia, czyli ustępowania

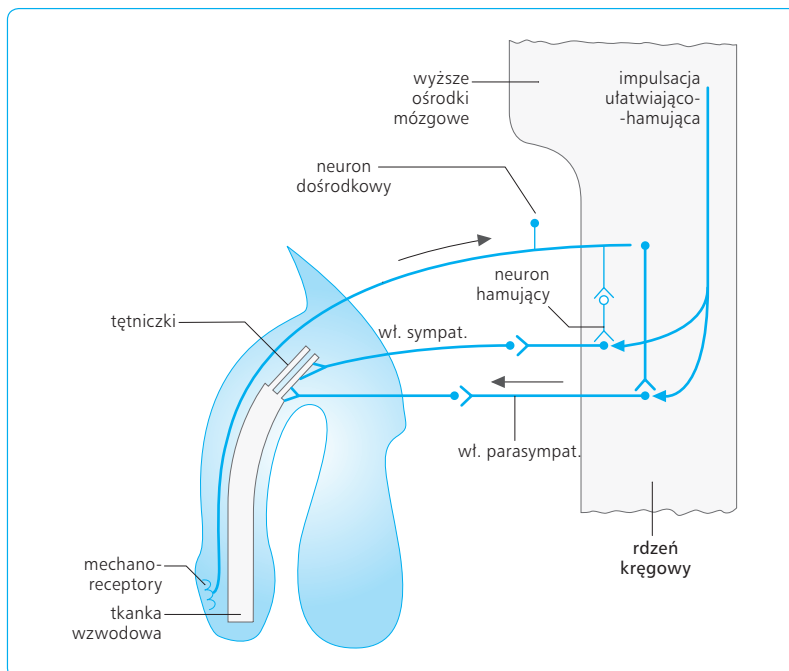
podniecenia. W okresie podniecenia występuje wzwód prącia (erekcja), częściowe uniesienie jąder, objawy pobudzenia układu współczulnego w postaci przyspieszenia akcji serca i wzrostu ciśnienia krwi oraz zwiększenie napięcia mięśniowego, zwłaszcza mięśni brzusznych. W fazie szczytowania wzrasta obwód prącia, następuje dalsze uniesienie i pogrubienie jąder, powiększa się napięcie mięśni szkieletowych, przyspiesza akcja serca oraz oddech. W okresie orgazmu, trwającego kilka sekund, pojawiają się co 0,8 s skurcze całej cewki moczowej, prowadzące do wytrysku nasienia. Oddychanie osiąga najwyższą częstotliwość (do 40/min), akcja serca wzrasta do 110–180/min, a ciśnienie skurczowo-rozkurczowe podnosi się o 60–40 mm Hg; napięcie mięśniowe jest silnie wzmożone. Po orgazmie następuje okres odprężenia: szybko zmniejszają się wymiary prącia, ustępuje napięcie mięśniowe, oddychanie i akcja serca powracają do częstości wyjściowej; pojawia się także pewna niechęć do kolejnego stosunku płciowego.

Pierwsze reakcje płciowe połączone z ejakulacją występują u chłopców pomiędzy 11 a 15 r.ż. Ich częstość osiąga szczyt ok. 20 r.ż. i utrzymuje się na nieco niższym poziomie aż do późnej starości.

Wzwód prącia oraz wytrysk nasienia są zjawiskami odruchowymi. Źródłem impulsów rozpoczynających odruch erekcji jest podrażnienie mechanoreceptorów żołądździ prącia. Impulsy wędrują nerwem sromowym (*nervus pudendus*) z prącia do ośrodka erekcji, znajdującego się w rogach bocznych dolnego odcinka lędźwiowego i górnego odcinka krzyżowego rdzenia kręgowego. Drogę odśrodkową stanowią włókna przywspółczulne nerwów miednicznych (*nervi erigentes*) (ryc. 11.1). W wyniku odruchu następuje rozszerzenie tętniczek prącia i wypełnienie krwią gąbczastej tkanki

ciał jamistych cewki moczowej. Z powodu ucisku żył zatrzymany zostaje chwilowo odpływ krwi z ciał jamistych. Naczynia ciał jamistych unerwione są przez włókna nerwów miednicznych uwalniające acetylocholinę i peptyd jelitowy wazoaktywny (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*), substancje odpowiedzialne za rozszerzenie naczyń. Ponadto nieadrenergiczne niecholinergiczne włókna autonomiczne uwalniają tlenek azotu (NO), działający poprzez aktywację cyklicznego guanylanowej i wzrost stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (GMP, *guanosinemonophosphate*), co prowadzi do rozszerzenia naczyń.

Ejakulacja jest dwustopniowym odruchem rdzeniowym, którego ośrodek znajduje się w dolnym lędźwiowym i górnym krzyżowym odcinku rdzenia, a receptorami są mechanoreceptory żołądździ. Pierwszy etap odruchu umożliwia przesuwanie nasienia. Ośrodek przesuwania nasienia znajduje się w części krzyżowej rdzenia kręgowego, a drogę odśrodkową tworzą gałązki nerwów współczulnych (*nervi hypogastrici*) biegnących w nerwach trzewnych. Impulsy docierają tymi gałązkami do mięśni gładkich najądrza i nasieniowodu, powodując ich perystaltyczne skurcze, przesuujące nasienie do cewki moczowej. Równoczesny skurcz mięśni gładkich w obrębie pęcherzyków nasiennych i prostaty umożliwia przesuwanie nasienia do cewki. Właściwy wytrysk nasienia jest wynikiem skurczu mięśnia opuszkowo-jamistego i kulszowo-jamistego. Ośrodek ejakulacji znajduje się w części krzyżowej rdzenia (S₂-S₄). Drogę odśrodkową stanowi nerw sromowy wewnętrzny, zaopatrujący mięśnie szkieletowe (*m. bulbocavernosus* i *m. ischiocavernosus*) zamykające tkankę wzwodową i powodujące w niej rytmiczne zmiany napięcia oraz wyrzucanie nasienia z cewki na zewnątrz.



Ryc. 11.1 Łuk odruchowy erekcji i ejakulacji.

Odpowiednie bodźce psychiczne mogą znacznie spotęgować intensywność aktu płciowego. Wyobrażenie lub tylko nocne marzenia o stosunku płciowym mogą wywołać u mężczyzny wzwód członka i wytrysk nasienia bez podrażnienia receptorów w narządach płciowych zewnętrznych (polucja nocna).

Podczas erekcji i ejakulacji wzrasta się aktywność gruczołów śluzowych pęcherzykowo-cewkowych, których wydzielina, razem z wydzieliną śluzową pochwy, umożliwia poślizg prącia w czasie spółkowania. Bez poślizgu lub przy niewystarczającym poślizgu impulsy powstające przy stosunku mają charakter bólowy i mogą hamować pobudzenie płciowe.

Zagadnienia kliniczne

Prostata wytwarza i wydziela do krwiobiegu białko zwane swoistym antygenem gruczołu krokowego (PSA, prostate-specific antigen), którego funkcja jest nieznaną. Wzrost stężenia tego białka w osoczu ma znaczenie diagnostyczne, ponieważ może wskazywać na przerost prostaty lub rozwój raka prostaty. Obustronne podwiązanie nasieniowodów (wazektomia) prowadzi do całkowitej bezpłodności i zaniku jąder.

11.6

CZYNNOŚCI FIZJOLOGICZNE ŻEŃSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO

Żeńskie czynności płciowe można podzielić na dwie fazy: (1) przygotowanie do zagnieżdżenia zapłodnionej komórki jajowej i ciąży; (2) okres ciąży i porodu.

11.6.1

CZYNNOŚĆ JAJNIKÓW

Jajniki służą podwójnemu celowi: (1) wytwarzaniu gamet żeńskich, czyli komórek jajowych; (2) wydzielaniu żeńskich hormonów płciowych, głównie estrogenów i progesteronu. Aktywność hormonalną jajników oraz zjawiska towarzyszące dojrzewaniu i uwalnianiu komórki jajowej z jajników opisano w podrozdziale *Hormony płciowe*.

11.6.2

BŁONA ŚLUZOWA MACICY I NARZĄDY PŁCIOWE W CYKLU MIESIĄCZKOWYM

Błona śluzowa macicy (*endometrium*), podobnie jak jajniki, podlega zmianom w czasie cyklu miesięczkowego. Wyróżnia się fazę proliferacyjną oraz lutealną, po której dochodzi do złuszczenia błony śluzowej. Krwawienie miesięczne uważa się za wstępną fazę cyklu miesięczkowego, wywołaną nagłym zmniejszeniem stężenia we krwi hormonów steroidowych, głównie progesteronu, ale także estrogenów.

W pierwszym dniu miesiączki występuje krwawienie w obrębie podścieliska. W dalszym etapie obejmuje ono całą warstwę czynnościową błony śluzowej macicy (*stratum functionale*). W fazie folikularnej pod wpływem estrogenów zaczynają się regenerować gruczoły z pozostałej warstwy podstawowej (*stratum basale*). Estradiol zwiększa liczbę receptorów dla estrogenów w komórkach endometrium. Następuje szybki wzrost błony śluzowej; do jej pełnego odnowienia dochodzi w ciągu 4–5 dni od zakończenia miesiączki. Grubość błony śluzowej zwiększa się w 13–14 dniu cyklu do 3 mm. Gruczoły wzrastają, a ich światło się poszerza. W tym czasie w jajniku rozwijają się i dojrzewają pęcherzyki jajnikowe. Cały wzrost błony śluzowej macicy odbywa się głównie pod wpływem wydzielanych przez jajniki estrogenów. W fazie lutealnej cyklu, już po owulacji, maleje liczba receptorów estrogenowych, co uwarunkowane jest wzrostem stężenia progesteronu wydzielanego przez ciało żółte. Zmniejsza się liczba mitoz komórkowych; liczne gruczoły skręcają się, a w komórkach pojawia się glikogen i lipidy. W ten sposób powstają warunki umożliwiające zagnieżdżenie i odżywianie zapłodnionej komórki jajowej. Naczynia krwionośne rozszerzają się, tętnice przebiegają spiralnie. W 24–25 dniu cyklu światło gruczołów wypełnia się glikogenem, a komórki podścieliska wykazują znaczną aktywność mitotyczną. Odczyn doczesowy obejmuje całe podścielisko. Jeśli dojdzie do zapłodnienia, błona śluzowa macicy przekształca się w błonę doczesną.

Jeżeli zapłodnienie nie nastąpi, na dwa dni przed końcem cyklu spada gwałtownie wydzielanie estrogenów i progesteronu. Pod wpływem m.in. PG naczynia krwionośne błony śluzowej macicy kurczą się, co powoduje niedokrwienie i martwicę głębszych warstw *endometrium* oraz złuszczenie warstwy czynnościowej. Poprzez martwiczo zmienione naczynia wydobywa się krew do podścieliska. Następnie zjawisko to obejmuje całą warstwę czynnościową, w wyniku czego odwarstwiona błona śluzowa zostaje wraz z krwią wydalona na zewnątrz. W okresie krwawienia miesięczkowego, trwającego 3–5 dni, zostaje wydalone ok. 50 ml krwi (o upośledzonej krzepliwości z powodu zawartości fibrynolizyn) i 35 ml płynu obrzękowego z domieszką śluzu macicznego zmieszanego ze złuszczoną błoną śluzową macicy, komórkami pochwowymi i bakteriami.

Po ustaniu krwawienia następuje odnowa błony śluzowej i cykl maciczny rozpoczyna się na nowo.

Równoległe ze zmianami w *endometrium* zachodzą również zmiany w obrębie macicy. W fazie folikularnej powiększa się ona dzięki estrogenom, pobudzającym podziały mitotyczne miocytów macicy. Kurczliwość macicy jest w tej fazie słaba, ale częstotliwość skurczów wysoka. W fazie lutealnej skurcze się nasilają, ale ich częstotliwość maleje. W czasie miesiączki wzrasta siła i częstość skurczów oraz napięcie podstawowe macicy, co ułatwia wydalanie złuszczonej błony śluzowej i krwi z jej jamy.

Przed okresem pokwitania błona śluzowa pochwy pokryta jest nabłonkiem sześciennym, wrażliwym na uszkodzenia i zakażenia. W okresie pokwitania pod wpływem estrogenów nabłonek pochwy przekształca się w nabłonek wielowarstwowy płaski, bardziej odporny na zakażenia i urazy. W wyniku działania estrogenów w fazie folikularnej następują liczne podziały komórek, które stają się bogatsze w glikogen i lipidy, zwłaszcza w warstwie powierzchniowej i pośredniej. W fazie lutealnej pod wpływem progesteronu podziały komórkowe ulegają zahamowaniu, a komórki łatwiej się złuszcza. Zmienia się też odczyn pH wydzieliny w pochwie – z kwaśnego w fazie folikularnej na zasadowy w fazie lutealnej. Pod wpływem progesteronu w drugiej połowie cyklu wydziela się gęsty śluz, a w obrębie nabłonka obserwuje się nacieczenie neutrofilne.

Zmiany zależne od fazy (proliferacyjna lub lutealna) występują również w zakresie sutków. Estradiol i progesteron wpływają poprzez swoiste receptory na nabłonek gruczołów sutkowych. W fazie folikularnej gruczoły nabierają cech wydzielniczych. Podścielisko staje się obrzmiałe i bardziej unaczynione, co powoduje powiększenie sutka. Poza estradiolem i progesteronem, pewien wpływ na zmiany zachodzące w gruczole sutkowym ma również prolaktyna, działająca za pośrednictwem swoistych receptorów.

Fizjologicznie miesiączka nie występuje w czasie ciąży oraz laktacji. Brak wtedy także cyklicznych zmian w macicy i pochwie oraz zmian temperatury ciała.

11.6.3

ŻEŃSKIE REAKCJE SEKSUALNE

Reakcje seksualne kobiety zależą od podniet psychicznych i miejscowego pobudzenia narządów płciowych. U kobiety czynniki psychiczne w dużym stopniu wpływają na popęd płciowy, który jest także kształtowany przez hormony gonad i kory nadnerczy. W warunkach współczesnego życia naturalny popęd hamują panujące zwyczaje i normy moralne.

U kobiet, podobnie jak u mężczyzn, można wyróżnić kolejne fazy pobudzenia seksualnego. W fazie wstępnej podniecenia następuje nabrzmienie żołądki łechtaczki, pojawienie się śluzu pochwowego, zgrubienie i przekrwienie warg sromowych większych i mniejszych, wzrost kurczliwości macicy, powiększenie piersi i usztywnienie brodawki sutkowej, wzmożenie napięcia i niekontrolowane skurcze mięśni brzusznych oraz wzrost ciśnienia krwi i częstości skurczów serca.

W kolejnym okresie, gdy pobudzenie płciowe osiąga fazę plateau, nasilają się wspomniane powyżej objawy, a także wzrasta częstość i głębokość oddechów. W okresie szczytowania (orgazmu) dochodzi do silnych, rytmicznych skurczów (co 0,8 s) pochwy i macicy; jeszcze bardziej pogłębia się oddech, a jego częstość wzrasta nawet do 40/min, częstość akcji serca osiąga wartość do 110–180/min, ciśnienie skurczowo-rozkurczowe rośnie o 60–40 mm Hg, zaczerwienia się skóra i występują mimowolne skurcze różnych grup mięśni, zwłaszcza brzusznych. W końcowym okresie odprężenia zmniejsza się objętość piersi i ustępuje erekcja brodawki sutkowej, oddychanie i akcja serca powracają do stanu wyjściowego, znika nabrzmienie i przekrwienie łechtaczki, ustają skurcze pochwy i macicy. Należy zaznaczyć, że u kobiet, w przypadku efektywnej stymulacji, mogą się w niedługim czasie pojawić kolejne orgazmy, natomiast u mężczyzn przez dłuższy czas po orgazmie występuje stan niewrażliwości („odrętwienia”) i niechęć do spółkowania.

Podniecenie płciowe u kobiety można wywołać drażnieniem brodawki sutkowej i zewnętrznych narządów płciowych, zwłaszcza łechtaczki. W wyniku pobudzenia mechanoreceptorów tych okolic wzrasta impulsacja w dośrodkowym nerwie sromowym (*nervus pudendus*) oraz pobudzenie ośrodków w części lędźwiowo-krzyżowej rdzenia i kory mózgowej. Z ośrodków rdzeniowych impulsy wędrują gałązkami nerwów przywspółczulnych do zewnętrznych narządów płciowych i we wczesnym okresie pobudzenia płciowego dochodzi do rozszerzenia tętnic tkanki wzwodowej, znajdującej się wokół wejścia do pochwy i w łechtaczce. Odruchowo dochodzi także do pobudzenia nerwowego (poprzez nerwy przywspółczulne) gruczołów Bartoliniego, w związku z czym zwiększa się ilość wydzieliny śluzowej przy wejściu do pochwy i w samej pochwie. Umożliwia to poślizg prącia w pochwie podczas stosunku płciowego. Gdy pobudzenie płciowe wywołane czynnikami miejscowymi i wspomagane przez impulsy z kory mózgowej osiągnie nasilenie szczytowe, występuje orgazm, który ma ułatwić zapłodnienie komórki jajowej. Towarzyszące orgazmowi skurcze macicy i jajowodów ułatwiają przesuwanie się plemników w kierunku komórki jajowej. Nie bez znaczenia pozostaje oksytocyna, uwalniana odruchowo z tylnego płata przysadki na skutek podrażnienia w czasie stosunku receptorów okolicy szyjki macicy. Również PG obecne w nasieniu mogą przyczynić się do wzmożonych skurczów macicy i jajowodów.

11.6.4

CIAŻA

Owocyt w jajniku przed jajczkowaniem wchodzi w profazę (fazę mejozy) i utrzymuje się w stanie diploidalnym aż do czasu owulacji. Tak więc komórka jajowa w chwili owulacji jest w stadium owocytu II rzędu – wykazuje pełną dojrzałość i zawiera w jądrze 23 chromosomy. W wyniku dojrzenia owocytu i zakończenia pierwszego podziału redukcyjnego, zachodzącego kilka godzin przed owulacją, do jednej komórki owocytu II rzędu dostaje się prawie cała cytoplazma, a mała komórka siostrzana (I ciało biegunowe) zostaje wydalona. Po owulacji rozpoczyna się drugi podział mejotyczny (nieredukcyjny), który zostaje zatrzymany na etapie metafazy, aby zakończyć się w momencie zapłodnienia. Po zapłodnieniu, ale jeszcze przed fuzją jąder obydwu komórek płciowych, owocyt II rzędu ostatecznie kończy drugi podział, tworząc dużą komórkę zygoty i niezdolne do zapłodnienia II ciało biegunowe.

Przedostanie się komórki jajowej do jajowodu zapewniają strzępki jajowodu, które ściśle oplatają jajnik w czasie jajczkowania. Dzięki skurczom perystaltycznym jajowodu i ruchom więzadła właściwego jajnika oraz ruchowi rzęsek nabłonka wyścielającego jajowody komórka jajowa, wraz z otaczającymi ją komórkami wzgórką, przesuwa się szybko przez bańkę, w samym jajowodzie nieco wolniej przemieszcza się w kierunku cieśni, a następnie znów szybciej wędruje w obręb cieśni i połączenia jajowodowo-macicznego, aby w końcu dostać się do jamy macicy. W czasie przesuwania komórka jajowa zostaje pozbawiona otaczających ją komórek wzgórkowych.

Po stosunku płciowym i złożeniu nasienia w pochwie miliony plemników dzięki swej ruchliwości wnikają do jajowodów w ciągu ok. 5 min. Ich przesuwanie się przez jamę macicy i kanały jajowodów ułatwiają skurcze perystaltyczne macicy i jajowodów, wywołane działaniem oksytocyny, która uwalniana jest podczas stosunku z przysadki nerwowej, oraz PG obecnych w samym nasieniu.

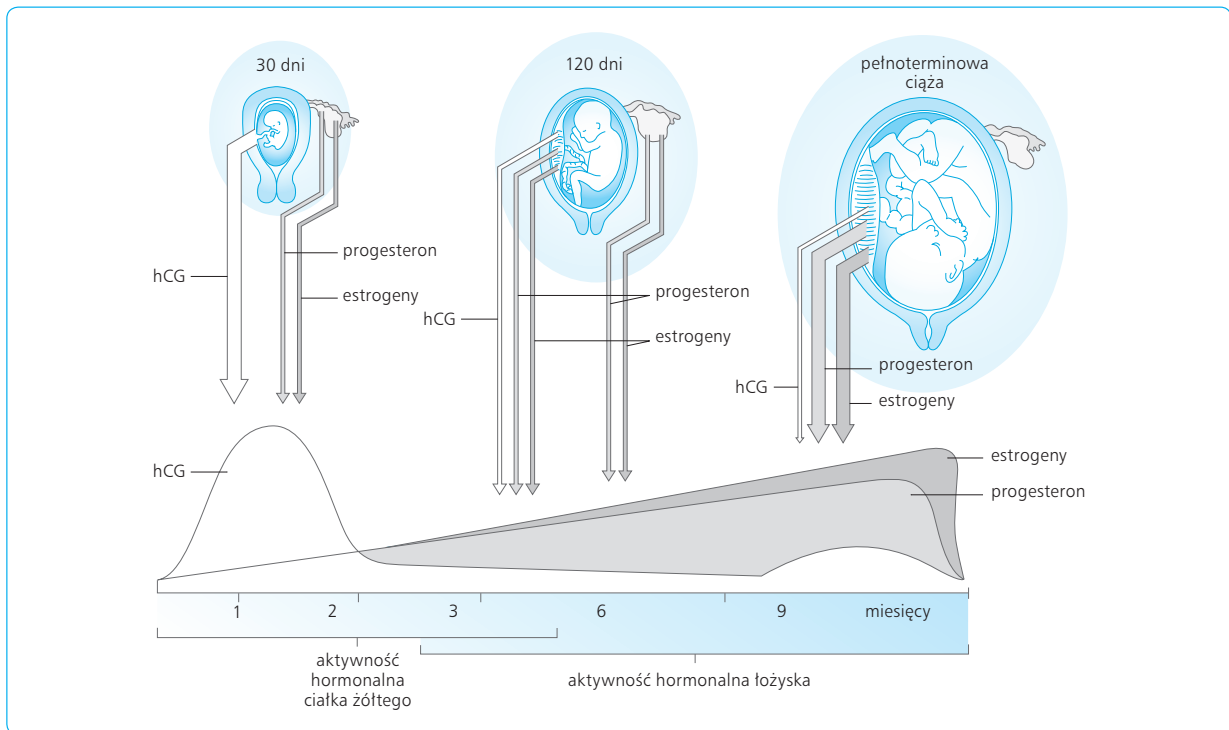
Plemniki mogą żyć w macicy i świetle jajowodów do ok. 120 godz., zachowując w tym okresie zdolność do zapłodnienia komórki jajowej. Komórka jajowa w jajowodzie utrzymuje się przy życiu przez ok. 72 godz., ale zostaje zapłodniona w ciągu pierwszych kilku godzin. Do zapłodnienia dochodzi, jeśli nasienie znajdzie się w drogach rodnym nie wcześniej niż 48 godz. przed owulacją i nie później niż 24 godz. po owulacji. Najbardziej płodny okres w cyklu miesięcznym kobiety to czas 48 godz. przed owulacją.

Do komórki jajowej dociera ok. 50 plemników, stykając się z jej osłonką przejrzystą (*zona pellucida*) i reagując z receptorami tej błony. Po połączeniu plemnika i komórki jajowej z akrosomu plemnika uwalniają się enzymy, zwłaszcza enzym trypsynopodobny, tzw. akro-

zyzna, aktywująca wnikanie plemnika poprzez osłonkę przejrzystą do komórki jajowej. Równocześnie zmienia się potencjał błonowy plemnika, zapobiegając wnikaniu kolejnych plemników, bowiem do zapłodnienia komórki jajowej potrzebny jest tylko jeden plemnik. Po wniknięciu do jaja główka plemnika ulega obrzękowi, a jego chromosomy uzupełniają komplet chromosomów w zapłodnionej komórce jajowej do 46 par.

Zapłodnienie następuje zwykle w jajowodzie, często w jego bańce. Zapłodnione jajo transportowane jest przez 3–4 dni przez jajowód, gdzie dzieli się i w stadium moruli przechodzi do światła jamy macicy. W tym czasie komórki dzielą się, tworząc blastocystę, która odżywia się obfitą wydzieliną produkowaną w jajowodzie i w macicy w fazie lutealnej cyklu. W kontakcie z *endometrium* blastocysta zostaje otoczona przez zewnętrzną warstwę komórek (wielokomórkową masę), tworzącą syncytiotrofoblast, oraz przez warstwę wewnętrzną, złożoną z komórek indywidualnych, czyli cytotrofoblast. Syncytiotrofoblast umożliwia implantację blastocysty, zwykle na grzbietowej ścianie macicy. To zagnieżdżanie blastocysty w błonie śluzowej macicy zachodzi najczęściej w czwartym dniu po jajczkowaniu, najwcześniej w trzecim dniu od zapłodnienia. W jamie macicy blastocysta może pozostawać 3–4 dni; odżywia się tam wydzieliną gruczołów macicy. Komórki trofoblastyczne na powierzchni blastocysty wydzielają enzymy proteolityczne, które rozpuszczają komórki i umożliwiają zagnieżdżenie się blastocysty.

Komórki trofoblastyczne podlegają szybkiemu rozrostowi i wspólnie z komórkami błony śluzowej macicy tworzą zawiązek łożyska, oddzielający kilkoma pokładami komórek krew matki od krwi płodu. We wczesnych tygodniach rozwoju (do 7 tyg. po zapłodnieniu komórki jajowej) zarodek czerpie składniki odżywcze wprost z doczesnej, którą trofoblast trawi i wchłania. Łożysko jest początkowo mało przepuszczalne dla składników odżywczych pochodzących z krwi matki. Od 16–20 tyg. ciąży rola łożyska w odżywianiu płodu rośnie, ponieważ powiększa się jego powierzchnia, a warstwa oddzielająca krew matki od płodu staje się znacznie cieńsza (ryc. 11.2). Wykształcone łożysko z łatwością przepuszcza glukozę, aminokwasy, kwasy tłuszczowe, elektrolity i hormony. Przechodzenie tych substancji następuje wyłącznie drogą dyfuzji. Tlen dyfunduje przez łożysko w ilościach wystarczających do pokrycia zapotrzebowania płodu, chociaż różnica ciśnień parcjalnych O_2 pomiędzy krwią żylną matki (50 mm Hg) i płodu (30 mm Hg) jest stosunkowo niewielka. Wiąże się to z dużym stężeniem hemoglobiny we krwi płodu (ok. 50% większym niż we krwi matki), z przewagą hemoglobiny F, silniej wiążącej tlen niż hemoglobina A, oraz z efektem Bohra. Dyfuzja CO_2 przez łożysko następuje bez przeszkód, mimo małej różnicy ciśnień parcjalnych CO_2 pomiędzy krwią płodu (46 mm Hg) i matki (40 mm Hg). Jest to wynik dużej zdolności dyfuzyjnej CO_2 .



Ryc. 11.2 Aktywność hormonalna ciała żółtego i łożyska w kolejnych okresach pełnoterminowej ciąży.

Zmiany hormonalne towarzyszące ciąży opisano w podrozdziale *Hormony płciowe*.

Przeciętny czas trwania ciąży określa się jako 281 dni, 270 dni od zapłodnienia lub 284 dni od pierwszego dnia miesiączki poprzedzającej zapłodnienie.

11.6.5

PORÓD

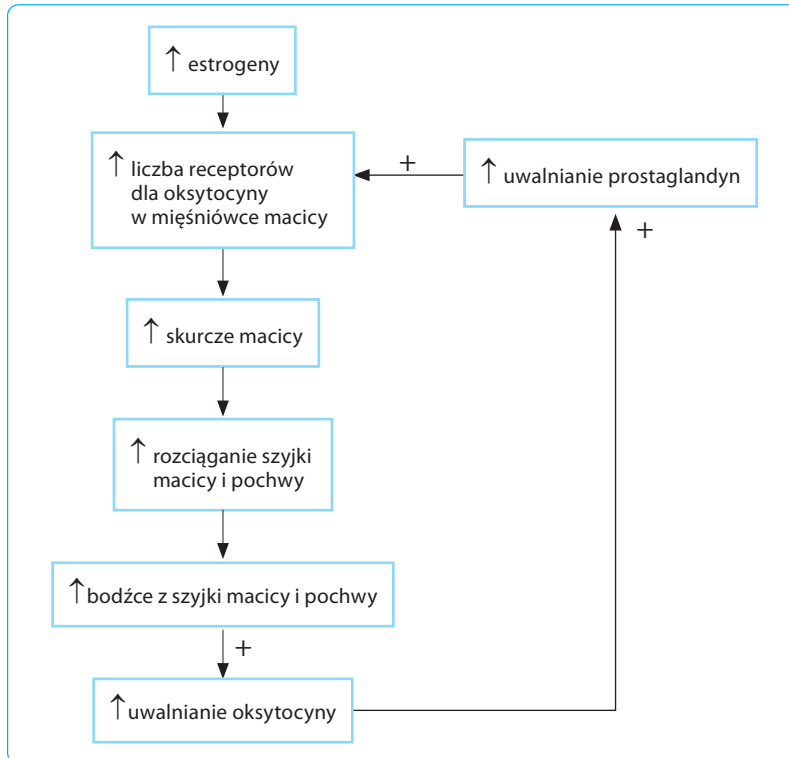
Datę porodu można określić za pomocą reguły Naeglego, dodając 7 dni do daty ostatniej miesiączki i odejmując od wyniku 3 miesiące. Koniec ciąży zbiega się z zakończeniem dojrzewania płodu i aktywności łożyska oraz z gotowością narządu rodowego kobiety do akcji związanej z porodem płodu i łożyska.

Poród polega na wydaleniu płodu, błon płodowych z płynem owodniowym (tzw. wody płodowe) oraz łożyska przez kanał rodny. Mechanizm rozpoczynający poród przypuszczalnie wiąże się ze wzrostem wydzielania hormonów podwzgórzowych. Pod ich wpływem wzmagają się wytwarzanie hormonów tropowych przysadki. Jeden z nich, hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), stymuluje korę nadnerczy do wzmożonego uwalniania glikokortykoidów, szczególnie kortyzolu, który, krążąc we krwi, przechodzi do

wód płodowych. Kortyzol działa na mięsień macicy antagonistycznie w stosunku do progesteronu, co prowadzi do zwiększenia aktywności skurczowej macicy. Należy zaznaczyć, że już pod koniec ciąży mięsień macicy wykazuje stopniowy wzrost pobudliwości skurczowej, związany z ponad 100-krotnym zwiększeniem liczby receptorów dla oksytocyny w miocytach macicy (za wzrost liczby receptorów oksytocynowych odpowiada oddziaływanie estrogenów i rozciąganie macicy). Dzięki temu już przy prawidłowym początkowo stężeniu oksytocyny w osoczu krwi zwiększa się kurczliwość mięśnia macicy.

Regularne skurcze macicy występują co 2–5 min i trwają po kilkadziesiąt sekund. W tym okresie wyraźnie podnosi się stężenie oksytocyny we krwi. Oksytocyna intensyfikuje skurcze macicy drogą dodatniego sprzężenia zwrotnego. Zwiększa ona kurczliwość mięśnia macicy także dlatego, że wzmagają uwalnianie PG w błonie śluzowej macicy, a te z kolei potęgują efekty skurczowe oksytocyny (ryc. 11.3). W wyniku skurczów trzonu macicy następuje przesunięcie płodu w kierunku szyjki macicy, co uruchamia odruchy z szyjki prowadzące do dalszego wzrostu uwalniania oksytocyny i do jeszcze silniejszych skurczów macicy. Podczas porodu uruchamiają się też odruchy rdzeniowe i pojawiają skurcze mięśni tłoczni brzusznej, wspomagające wydalanie płodu.

Duże znaczenie w rozpoczynaniu i podtrzymywaniu rytmicznych skurczów macicy w czasie porodu ma czynnik mechaniczny. Już samo mechaniczne rozcią-



Ryc. 11.3. Rola oksytocyny w porodzie.

ganie szyjki macicy pociąga za sobą skurcz miogenny i odruchowy trzonu macicy, a także wzrost uwalniania oksytocyny, prawdopodobnie na skutek podrażnienia mechanoreceptorów w obrębie szyjki macicy. Dowodem na to jest poród bliźniąt, które silniej rozciągają macicę i powodują wystąpienie jej skurczów zwykle o 20 dni wcześniej niż w przypadku porodu pojedynczego płodu.

Zaproponowano teorię wyjaśniającą mechanizm porodu na zasadzie zwykłego dodatniego sprzężenia zwrotnego. Pod koniec ciąży macica staje się coraz bardziej skłonna do skurczów, czego objawem są okresowe tzw. skurcze przepowiadające, zwane skurczami Braxtona-Hicksa. W końcu skurcze stają się na tyle silne, że same drażnią macicę i zwiększają jej kurczliwość. Dzięki opisanemu sprzężeniu siła każdego następnego skurczu jest większa od siły skurczu poprzedniego, a cały proces trwa aż do urodzenia płodu.

W czasie porodu wyróżnia się okres I, od rozpoczęcia rytmicznych skurczów do pełnego rozwarcia (rozciągnięcia) szyjki macicy (trwa od kilku do kilkunastu godzin), okres II, od rozwarcia szyjki macicy do wydalenia płodu (trwa 30–90 min), i okres III, od wydalenia płodu do wydalenia łożyska (trwa kilka minut). U wieloródek okres I trwa ok. 8 godz., okres II ok. 0,5–1 godz., a okres III ok. 10–30 min. Mianem IV okresu porodu określa się czas ok. 2 godz. od zakończenia okresu III (ryc. 11.4). Następnie rozpoczyna się połóg, a rodząca odtąd nazywa się położnicą.

Dojrzały płód waży średnio 3400 g, a masa samej macicy przed porodem wynosi ok. 1 kg przy długości ok. 30 cm i szerokości 25 cm. Poza płodem macica

zawiera łożysko, o masie ok. 450 g, i wody płodowe, w ilości 1–1,5 l, które zapewniają ruchomość płodu. W czasie porodu kobieta traci ok. 300 ml krwi.

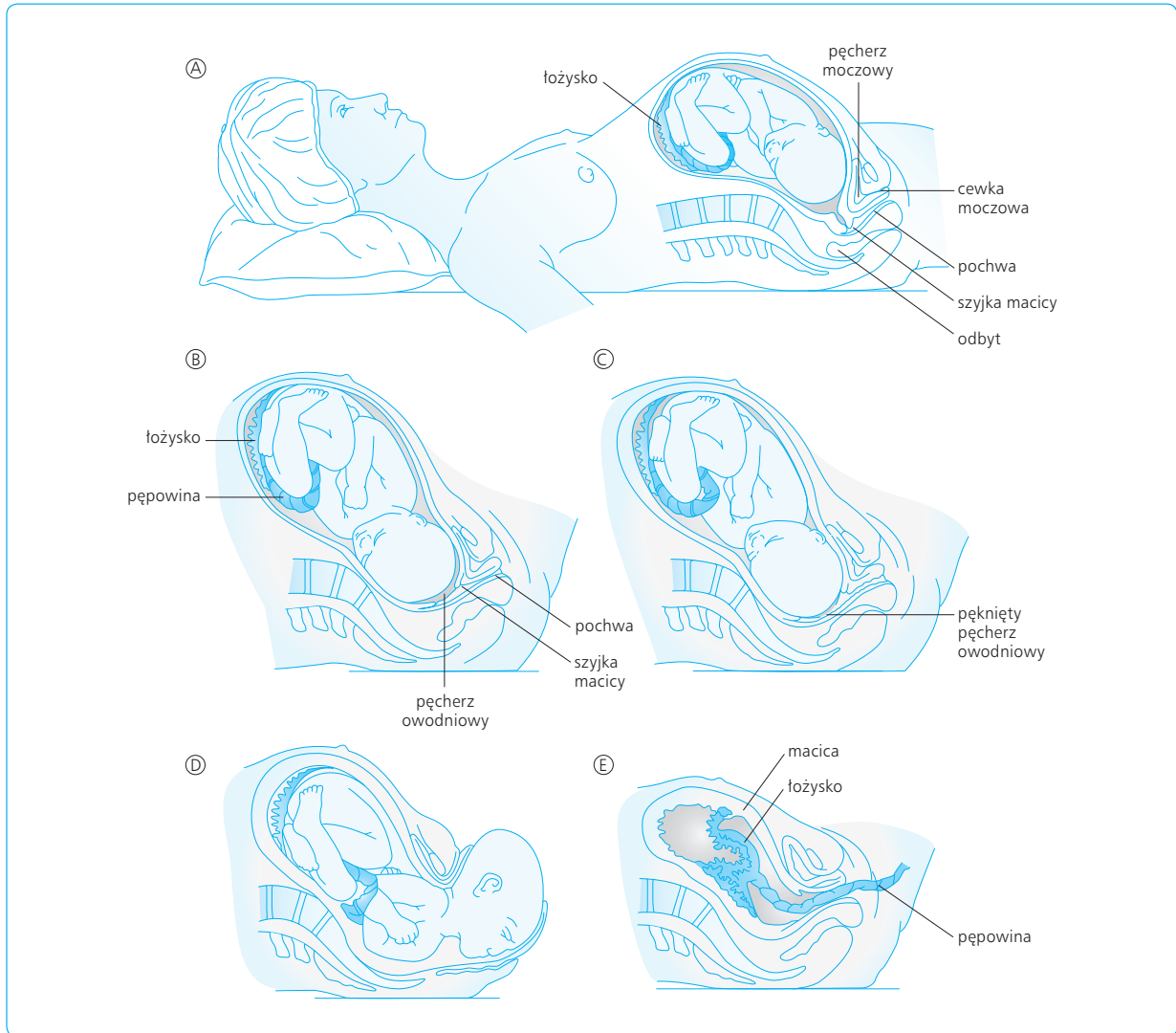
W okresie noworodkowym, obejmującym pierwsze 10–14 dni życia po urodzeniu, następują istotne zmiany w fizjologii dziecka: (1) pierwszy wdech i głośny krzyk noworodka rozpoczynają rozciągnięcie płuc i otwarcie pęcherzyków na przyjęcie wdychanego powietrza; proces ten jest wspomagany przez surfaktant, wytwarzany przez nabłonek pęcherzykowy; (2) krążenie płucne staje się niskociśnieniowe, zamyka się przeciek krwi w sercu ze strony lewej na prawą przez *foramen ovale* i kurczy się przewód tętniczy (z powodu wzrostu pO_2 we krwi); (3) rozwijają się (u ok. 70% noworodków) przejściowa żółtaczka; (4) występują okresowe zaburzenia odżywiania (spadek masy ciała do 10%) i oddychania (oddech powierzchniowy i nieregularny).

11.6.6

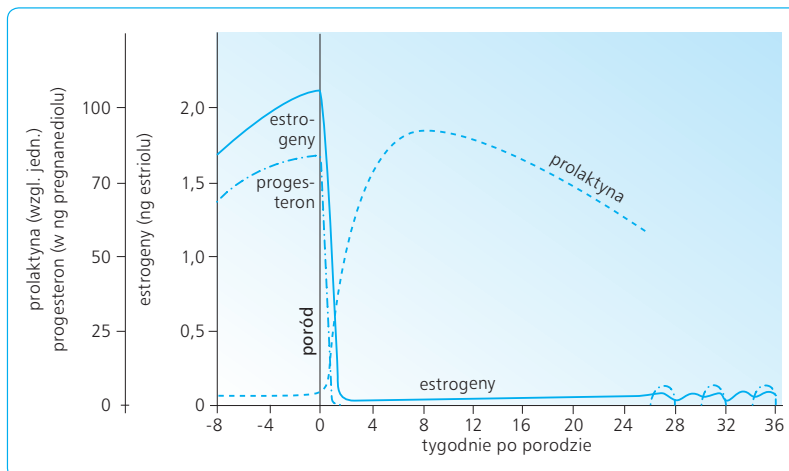
LAKTACJA

Gruczoły sutkowe składają się, poza skórą i tkanką tłuszczową, z kilkunastu zrazików i przewodów wyprowadzających, które uchodzą do zatok gruczołowych w pobliżu brodawki sutkowej.

Rozwój gruczołów mlecznych rozpoczyna się w okresie pokwitania i zachodzi w kolejnych cyklach menstru-



Ryc. 11.4 Fazy porodu.



Ryc. 11.5 Zmiany hormonalne w końcowym okresie ciąży, w czasie porodu i laktacji.

acyjnych pod wpływem estrogenów, które pobudzają dojrzewanie układu przewodów wyprowadzających i odkładanie tkanki tłuszczowej w sutkach. Wzrost gruczołów sutkowych jest też regulowany przez hormon wzrostu i kortykoidy nadnerczowe. Ostateczną dojrzałość i gotowość do wydzielania mleka gruczoły mleczne uzyskują w czasie ciąży. Szczególnie silny wpływ wywierają na nie hormony łożyska: estrogeny i progesteron pobudzają wzrost pęcherzyków gruczołów sutkowych, a laktogen łożyskowy stymuluje wytwarzanie mleka. W czasie ciąży gruczoły mleczne wydzielają nieznaczną ilość gęstego mleka (siary), bogatego w białko, a uboższego w tłuszcz. Wydzielanie właściwego mleka rozpoczyna się dopiero pod wpływem prolaktyny, której stężenie podnosi się wprawdzie jeszcze przed porodem, ale gwałtownie wzrasta dopiero w pierwszych 24 godz. po porodzie. Nagły wzrost wydzielania prolaktyny po porodzie wiąże się z szybkim spadkiem stężenia progesteronu bezpośrednio po wydaleniu łożyska (ryc. 11.5).

Wydzielanie prolaktyny jest także pobudzane przez oksytocynę, która ponadto opróżnia pęcherzyki i przewody gruczołowe z mleka. Wytwarzanie mleka utrzymuje się zwykle przez 7–9 mies. po porodzie. Głównym bodźcem pobudzającym wydzielanie prolaktyny jest ssanie piersi, które odruchowo wzmacnia uwalnianie oksytocyny. W przypadku dłuższej przerwy w ssaniu wydzielanie prolaktyny zostaje zahamowane i ustaje wytwarzanie mleka.

U kobiet niekarmiących miesiączkowanie wraca 6 tyg. po porodzie, natomiast u karmiących regularnie pierwsza miesiączka pojawia się po 25–30 tyg. od porodu. Uwalniana pod wpływem ssania piersi prolaktyna hamuje wydzielanie GnRH i jego działanie na przysadkę mózgową, antagonizując wpływ gonadotropin na jajniki. Owulacja jest powstrzymywana, jajniki stają się nieczynne, a stężenie estrogenów i progesteronu spada do niskich wartości.

"This page intentionally left blank"

12

UKŁAD NERWOWY I NARZĄDY ZMYŚLÓW

Bogdan Sadowski

12.1

FIZJOLOGIA NEURONU I PRZEKAŹNICTWO SYNAPTYCZNE

W skład układu nerwowego wchodzi komórki nerwowe (neurony, neurocyty) i komórki głejowe (glej). Komórki nerwowe i komórki głejowe, z wyjątkiem mikrogleju, pochodzą z ektodermy. Mikroglej, podobnie jak tkanka łączna, rozwija się z mezodermy.

12.1.1

NEUROGENEZA

Neurogeneza nazywa się proces powstawania i dojrzewania neuronów, zaś powstawanie i dojrzewanie komórek głejowych to gliogeneza.

Wkrótce po uformowaniu się blaszek zarodkowych wyodrębnia się z ektodermy płyta nerwowa, której wpuklenie stanowi nabłonek nerwowy (*neuroepithelium*). W dalszych etapach rozwoju nabłonek nerwowy tworzy wewnętrzną warstwę cewy nerwowej, z której rozwijają się wszystkie części ośrodkowego układu nerwowego. Wskutek szybkiego mnożenia się (prolifracji) komórek nabłonek nerwowy pogrubia się i wyodrębnia się z niego strefa podkomorowa, położona w pobliżu wnętrza cewy nerwowej, które jest zawiązkiem komór mózgu. Strefa podkomorowa zawiera multipotencjalne komórki macierzyste, z których każda może przekształcić się w komórkę macierzystą neuronu, astrocytu lub oligodendrocytu (ryc. 12.1).

We wczesnym okresie rozwoju mózgu powstaje płodowa postać gleju, utworzona z komórek zwanych astrocytami promienistymi. Każdy astrocyt wysyła długą wypustkę w głąb mózgowia, prostopadle do powierzchni komory mózgu. Komórki macierzyste neuronów (neuroblasty) przekształcają się w młode neurony (proneurony), które przesuwiają się wzdłuż wypustek

astrocytów promienistych do właściwych struktur rozwijającego się mózgowia i rdzenia kręgowego.

Neurony obwodowego układu nerwowego powstają z multipotencjalnych komórek macierzystych grzebienia nerwowego, położonego grzbietowo od cewy nerwowej, i migrują w istocie międzykomórkowej do miejsc przeznaczenia. Po dojściu neuronu do celu jedna z jego wypustek staje się przyszłym aksonem, ze stożkiem wzrostowym na końcu. Stożek zawiera wypustki, tzw. filipodia, które, poruszając się ruchem pełzającym, stopniowo pociągają za sobą resztę aksonu w kierunku unerwianego przez dany neuron narządu. Po dotarciu do celu między aksonem i narządem wykształcają się połączenia synaptyczne.

W toku neurogenezy początkowo neurony powstają w liczbie znacznie większej niż ta, która jest następnie wykorzystywana w czynnościach dojrzalego mózgu. Później nadliczbowe neurony są eliminowane w procesie zwanym fizjologiczną śmiercią komórek (apoptozą) (zob. podrozdz. 1.10).

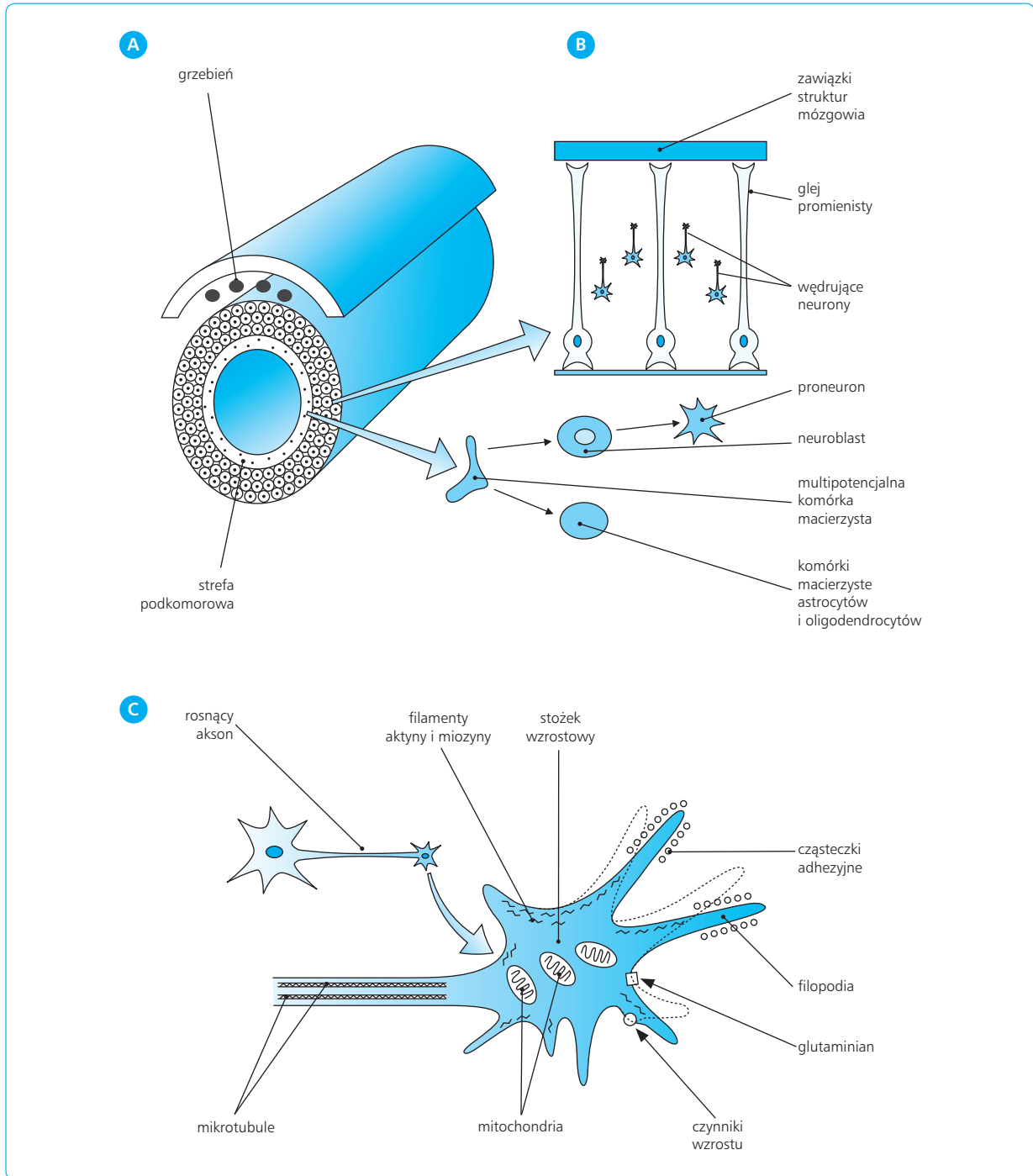
Neurogeneza bynajmniej nie ustaje po urodzeniu – nowe neurony powstają nadal w hipokampie i w opuszce węchowej, a być może też w innych częściach mózgu. Prolifracja komórek macierzystych neuronów utrzymuje się w strefie podziarnistej zakrętu zębatego hipokampa i w strefie podkomorowej w pobliżu światła komór (ryc. 12.2). Prekursory neuronów ze strefy podziarnistej wędrują wzdłuż włókien astrocytów do pobliskiej warstwy ziarnistej, gdzie przekształcają się w neurony i włączają do istniejących sieci nerwowych. Z komórek macierzystych, które znajdują się w pobliżu komory bocznej, powstają neurony opuszki węchowej. Istnieją dane sugerujące, że z tych komórek mogą powstawać neurony i w innych częściach mózgu.

W ciągu całego życia człowieka neurogeneza służy do kodowania śladów pamięciowych w hipokampie, może też odgrywać rolę w procesach naprawczych po uszkodzeniach mózgu.

12.1.2

STRUKTURA FUNKCJONALNA NEURONU

Komórka nerwowa (neuron, neurocyt) składa się z ciała komórki (perykarionu) i wypustek – dendrytów, przewodzących pobudzenie do perykarionu, oraz aksonu, który przewodzi impulsy nerwowe od ciała komórki do zakończeń nerwowych (ryc. 12.3). Wnętrze ciała neuronu i jego wypustek wypełnia cytoplazma. Odpowiedni kształt neuronu zapewnia szkielet (cytoszkielet), który jest też niezbędny do prawidłowego funkcjonowania komórki. Perykarion i wypustki pokrywa błona komórkowa, która odgrywa ważną rolę w pobudliwości neuronu.



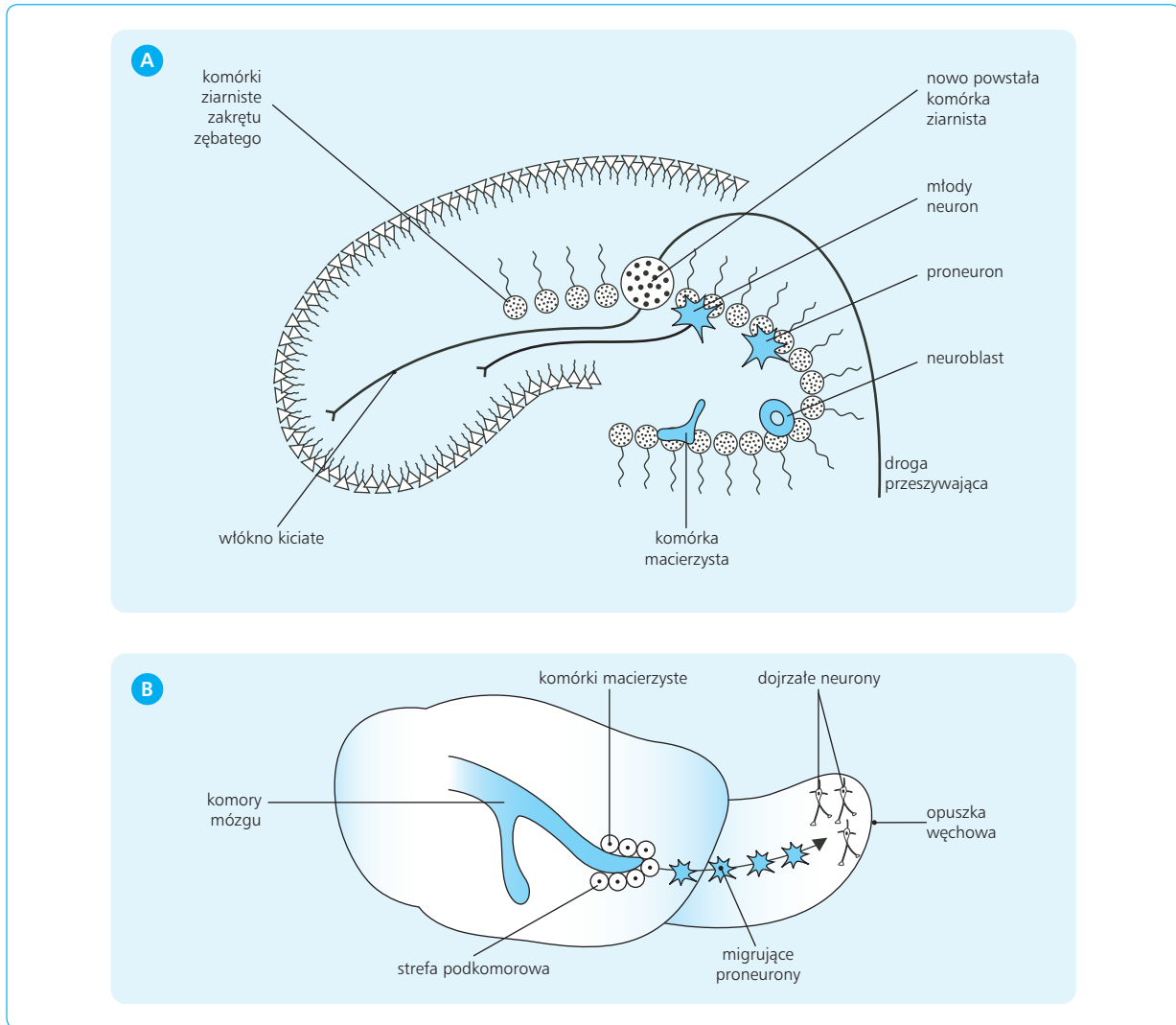
Ryc. 12.1 Neurogeneza w życiu płodowym. **A.** Cewa nerwowa i grzebień nerwowy. **B.** Migracja neuronów, wzrost aksonu. **C.** Stożek wzrostowy.

RODZAJE NEURONÓW

Neurony znacznie różnią się pod względem wielkości i kształtu. Wielkość perykarionu wynosi od kilku do ok. 100 μm . Ze względu na kształt wyróżnia się komórki okrągłe, owalne, wielokątne, gwiazdźiste, piramidalne i in. Większość neuronów, tzw. wielobieguno-

wych, ma wiele dendrytów. W ośrodkach nerwowych występują małe neurony pośredniczące (interneurony), które koordynują pracę sąsiednich komórek. Komórki tzw. dwubiegunowe, mające oprócz aksonu tylko jeden dendryt, obecne są u człowieka w siatkówce.

Odrębną budową i organizacją funkcjonalną odznaczają się neurony czuciowe w zwojach rdzeniowych, zwane komórkami rzekomojednobiegunowymi. Od



Ryc. 12.2 Neurogeneza w wieku dorosłym – w hipokampie (A) i w opuszce węchowej (B).

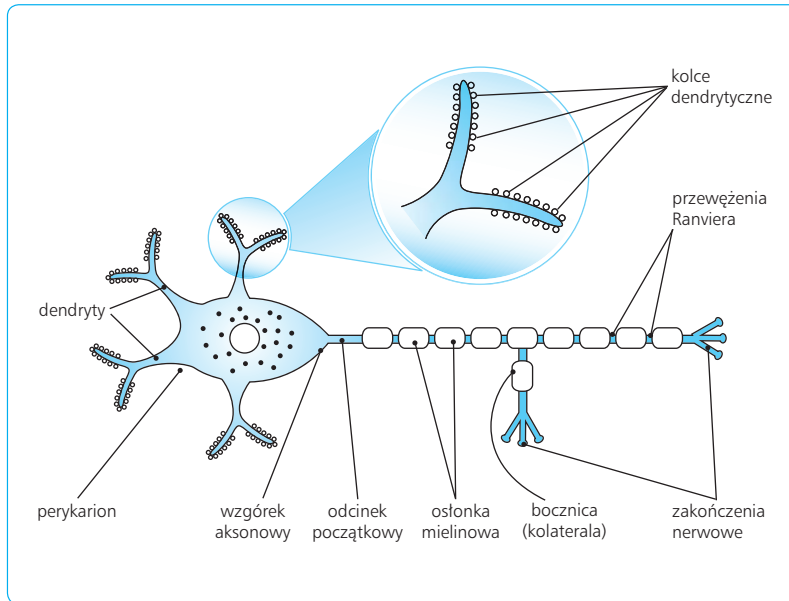
perykarionu odchodzi akson, który natychmiast rozdziela się na dwa włókna – centralne i obwodowe. Włókno obwodowe przewodzi impulsy nerwowe od receptorów w kierunku zwoju rdzeniowego, zaś włókno centralne przekazuje je dalej do ośrodkowego. Niektóre neurony w układzie nerwowym człowieka mają tylko dendryty.

CIAŁO NEURONU (PERYKARION)

Ciało neuronu (perykarion) składa się z jądra i cytoplazmy. W jego organellach zachodzi synteza białek dla całej komórki. W jądrze komórkowym odbywa się pierwszy etap syntezy białek neuronu – transkrypcja kodu struktury białka, zapisanego w DNA, na cząsteczkę mRNA. W części cytoplazmy otaczającej jądro, zwanej

cytoplazmą translacyjną, zachodzi drugi etap syntezy białek komórki – translacja informacji zakodowanej w strukturze mRNA na sekwencję aminokwasów w łańcuchach peptydowych białek (zob. rozdz. 1). Miejsmem intensywnej syntezy białek w neuronach są ziarnistości Nissla. Część białek zostaje wykorzystana do zapewnienia funkcjonowania samego perykarionu, większość natomiast jest transportowana do aksonu i dendrytów, gdzie zastępuje zużyte białka cytoszkieletu, receptorów, kanałów jonowych, przekazywników wtórnych i enzymów.

W części perykarionu graniczącej z aksonem znajduje się wzgórek aksonowy, który przechodzi dalej w odcinek początkowy aksonu (zob. ryc. 12.3). W obrębie wzgórka gromadzą się pęcherzyki zawierające białka, gotowe do transportu wzdłuż aksonu, oraz mitochondria. We wzgórku aksonowym i odcinku początkowym aksonu powstają impulsy nerwowe.



Ryc. 12.3 Ciało i wypustki neuronu.

WYPUSTKI NEURONU

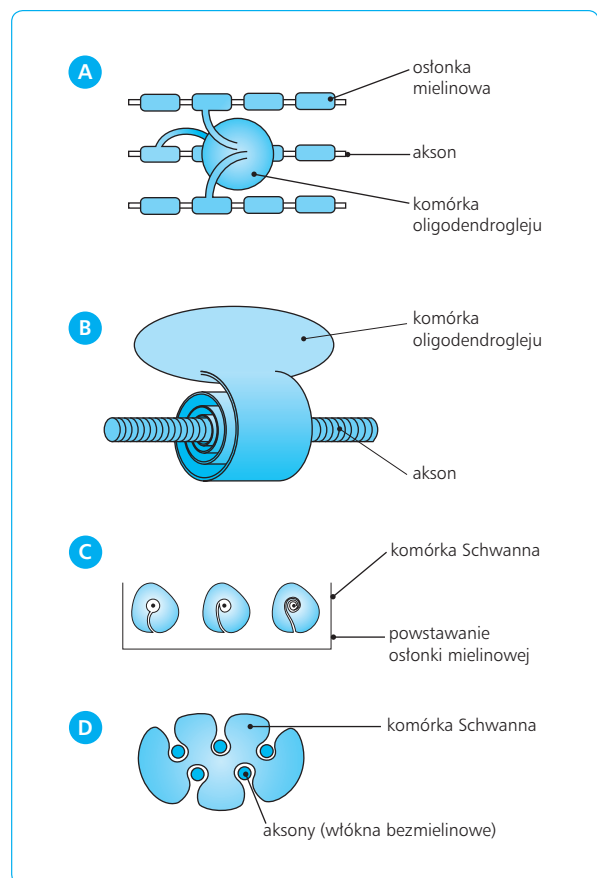
Akson

Akson jest pojedynczą wypustką neuronu, ale w swoim przebiegu oddaje gałęzie, zwane bocznicami (kolateralami). We wzgórku aksonowym ciała neuronu i w odcinku początkowym aksonu powstają potencjały czynnościowe (impulsy nerwowe). Akson jest też nazywany włóknem osiowym, a częściej włóknem nerwowym. W układzie nerwowym obwodowym włókna nerwowe wchodzi w skład nerwów.

Niektóre aksony i ich bocznice są otoczone osłonką mielinową (rdzenną); nazywają się one włóknami mielinowymi (rdzennymi). Aksony niemające tej osłonki to włókna bezmielinowe (bezdzenne).

Osłonka mielinowa w ośrodkowym układzie nerwowym jest wytwarzana przez komórki oligodendrogleju, a w nerwach przez komórki Schwanna (ryc. 12.4). Proces ten, zwany mielinizacją, rozpoczyna się w życiu płodowym i trwa jeszcze ok. 2 lata po urodzeniu. Składnikiem osłonki mielinowej jest mielina – substancja o białym zabarwieniu, zawierająca głównie lipidy, co przyczynia się do jej znacznego oporu elektrycznego.

Osłonka mielinowa składa się z odcinków przedzielonych przewężeniami Ranviera, w obrębie których włókno nerwowe nie jest osłonięte mielina. Każdy odcinek mieliny w ośrodkowym układzie nerwowym jest utworzony przez wypustkę komórki oligodendrogleju, która w toku mielinizacji owija się wokół aksonu. Jeden oligodendrocyt może wysyłać wypustki do wielu aksonów, jednak w każdym aksonie tylko do jednego odcinka osłonki mielinowej. Podobnie w nerwach, każdy odcinek osłonki mielinowej powstaje wskutek owijania się wokół aksonu komórki Schwanna. W odróżnieniu



Ryc. 12.4 Powstawanie osłonki mielinowej. **A.** Komórka oligodendrogleju z wypustkami sięgającymi do osłonki mielinowej. **B.** Zawijanie się mieliny wokół aksonu. **C.** Tworzenie osłonki mielinowej wokół włókna nerwowego w nerwie. **D.** Relacje między komórką Schwanna a włóknami bezmielinowymi.

od oligodendrocytów, każda komórka Schwanna wytwarza odcinek osłonki mielinowej tylko w jednym aksonie.

W obwodowym układzie nerwowym włókna nerwowe bezmielinowe przebiegają w kanałach utworzonych przez wgłębienia w komórkach Schwanna, które wówczas nie wytwarzają mieliny i tworzą dla tych włókien tzw. osłonkę Schwanna. Niektóre włókna bezmielinowe w nerwach nie mają jednak i tej osłonki.

Wytwarzanie mieliny jest upośledzone w chorobach demielinizacyjnych, takich jak stwardnienie rozsiane.

Dendryty

Dendryty mają liczne rozgałęzienia. Na powierzchni tych rozgałęzień występują zgrubienia, zwane kolcami dendrytycznymi, które stanowią miejsca kontaktów synaptycznych z zakończeniami aksonów (zob. ryc. 12.3). Liczba kolców zmienia się zależnie od czynności neuronu, np. wzrasta w neuronach hipokampa w toku uczenia się. Deformacje i ubytek kolców występują natomiast w stanach otepiennych, przewlekłym alkoholizmie, schizofrenii i zaburzeniach rozwojowych. W cytoplazmie dendrytu u podstawy kolców są obecne rybosomy związane z siateczką śródplazmatyczną. Świadczy to o tym, że w dendrytach odbywa się lokalna

synteza białek dla metabolicznych procesów w kolcach. Ma ona znaczenie dla plastycznych właściwości kolców dendrytycznych i ich roli w powstawaniu śladów pamięciowych.

CYTOSZKIELET

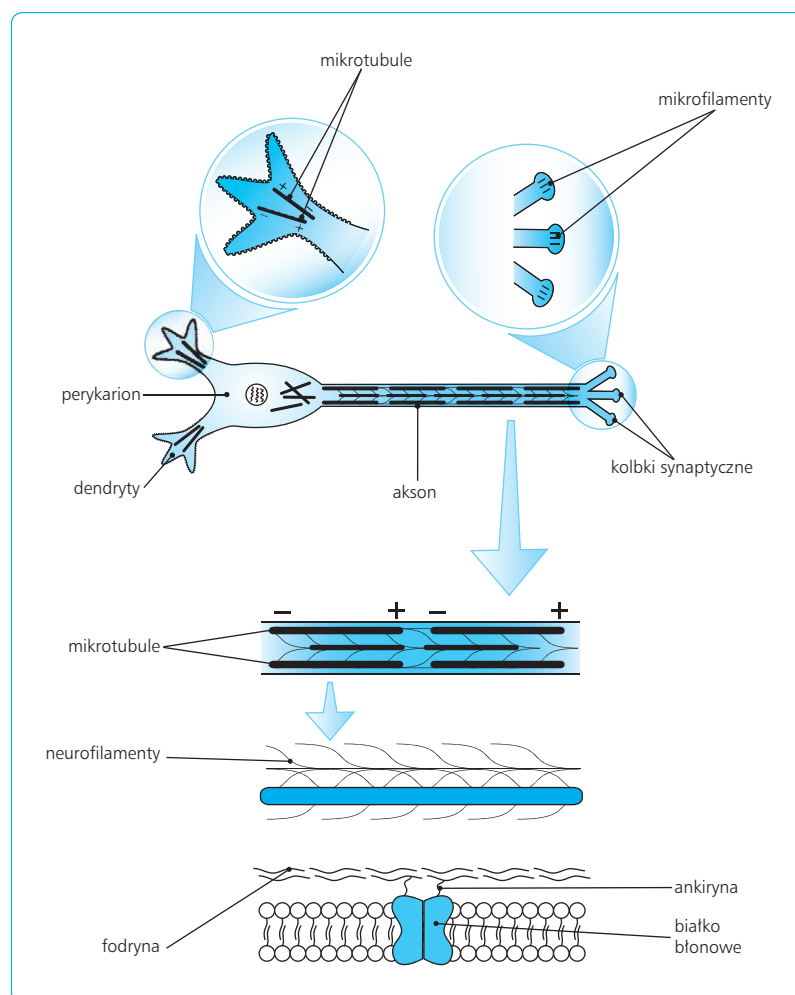
Wnętrze neuronu wypełnia szkielet (cytoszkielet), który nadaje komórce odpowiedni kształt i ma znaczenie dla różnych jej funkcji.

Budowa cytoszkieletu

Cytoszkielet neuronu tworzą mikrotubule, filamety pośrednie (w neuronach zwane neurofilamentami) i mikrofilamety aktynowe, a także spektryny i ankiry-ny (zob. rozdz. 1).

Mikrotubule i neurofilamenty nadają neuronom odpowiedni kształt. Główną rolę w stabilizacji kształtu neuronu odgrywają neurofilamenty, które występują obficie zwłaszcza w grubych aksonach.

Podstawowym elementem mikrotubuli jest heterodimer, czyli zespół dwóch połączonych ze sobą cząstek białek tubulin α i β (ryc. 12.5). Łańcuch hete-



Ryc. 12.5 Budowa cytoszkieletu neuronu.

rodimerów o długości ok. 100 nm tworzy włóknisko tubuliny. Trzyńście stykających się bocznie włókienek tworzy ścianę rurkowej mikrotubuli. W aksonach mikrotubule są ułożone w sposób uporządkowany równolegle względem siebie, dlatego grubość aksonu na całej długości jest jednakowa. Położenie mikrotubul w cytoplazmie stabilizują białka towarzyszące mikrotubulom (MAP, *microtubule associated proteins*). Do MAP zalicza się też białka motoryczne – kinezynę i dyneinę, uczestniczące w transporcie aksonalnym.

Mikrofilamenty aktynowe obecne są w zakończeniach synaptycznych, gdzie przytwierdzają się do nich pęcherzyki synaptyczne przed ich uwolnieniem do szczeliny synaptycznej.

Elementami cytoszkieletu na pograniczu cytoplazmy i błony komórkowej są: spektryna I, obecna w perykarionie i dendrytach, oraz spektryna II (fodryna), rozmieszczona w całym neuronie. Włókna obu spektryn są ułożone równolegle do powierzchni błony komórkowej. Część z nich tworzy mostki z mikrofilamentami, przez co utrwała swe położenie w cytoplazmie. Do spektryn przyczepiają się włókna ankiryny, połączone drugim końcem z białkami błony komórkowej. W ten sposób pozycja tych białek w komórce, niezależnie od ich zakotwiczenia w błonie, zostaje dodatkowo ustabilizowana przez połączenie z cytoszkieletem.

Transportem postępującym wolno, z prędkością ok. 1 mm/dobę, są przenoszone elementy cytoszkieletu. Szybciej, z prędkością 50–100 mm/dobę, wędrują mitochondria. Najszybciej, z prędkością 200–400 mm/dobę, przemieszczają się pęcherzyki, zawierające w swej błonie białka integralne błony neuronu, a we wnętrzu białka luźno związane z błoną i neuropeptydy. Transportem wstecznym do ciała komórki przenoszone są w celu degradacji lub ponownego wykorzystania fragmenty dużych pęcherzyków synaptycznych opróżnionych z neuropeptydu oraz zużyte produkty białek komórki, neuropeptydów i hormonów. W tym kierunku wędrują też, w kompleksie z białkiem receptora, internalizowane czynniki wzrostu (zob. podrozdz. 12.1.10, s. 589).

Środkiem transportu postępującego jest białko motoryczne kinezyzna, a transportu wstecznego – białko dyneina. Drogi transportu to mikrotubule, po których powierzchni, jak po szynach, poruszają się oba białka motoryczne, pociągając za sobą przenoszone składniki.

Transport aksonalny jest bezwzględnie potrzebny do życia neuronu. Jego zakłócenia wskutek dezorganizacji cytoszkieletu prowadzi do śmierci neuronów w chorobie Alzheimera.

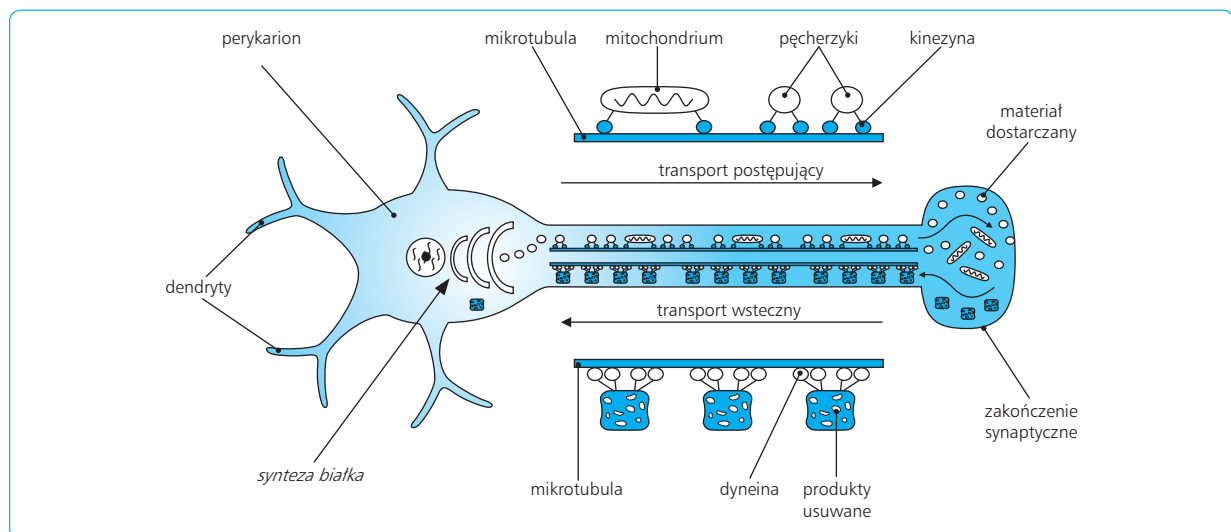
TRANSPORT AKSONALNY

Białka i inne produkty muszą być dostarczone z miejsca ich syntezy do końca aksonu. Przenoszenie ich wzdłuż aksonu nazywa się transportem aksonalnym (ryc. 12.6). Rozróżnia się transport postępujący (*anterograde*) – od ciała komórki ku zakończeniu aksonu – i odwrotnie skierowany transport wsteczny (*retrograde*).

12.1.3

GLEJ

Wśród komórek glejowych w ośrodkowym układzie nerwowym rozróżnia się: astrocyty (glej astrocytarny), oligodendrocyty (oligodendroglej), komórki wyściółki komór mózgu (ependymocyty) i komórki mikrogleju (mikroglej).



Ryc. 12.6 Transport aksonalny.

Astrocyty mają liczne, szeroko rozgałęzione wypustki. Przez złącza szczelinowe między astrocytami może odbywać się wymiana różnych związków. Astrocyty pełnią następujące funkcje:

1. Stanowią element podporowy dla neuronów.
2. Wchodzą w skład bariery krew-mózg (zob. podrozdz. 12.1.17, s. 604).
3. Magazynują nadmiar wody i jonów, zwłaszcza jonów K^+ .
4. Wychwytyją ze szczeliny synaptycznej i inaktywują niektóre neuroprzekaźniki, takie jak kwas gamma-aminomasłowy (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) i 5-hydroksytryptamina.
5. Magazynują glutaminian, przez co zapobiegają gromadzeniu się tego neuroprzekaźnika w synapsie i przeciwdziałają szkodliwemu działaniu nadmiernej jego ilości.

Zadaniem oligodendrogleju jest wytwarzanie osłonki mielinowej (zob. podrozdz. 12.1.2, s. 568).

Komórki mikrogleju mają zdolność fagocytozy, którą wykorzystują do usuwania zniszczonych fragmentów tkanki. Komórki te wydzielają cytokiny z grupy interleukin. Związki te stymulują proliferację i powstawanie nowych komórek glejowych, a także powodują rozrost naczyń krwionośnych w ognisku zapalnym.

Komórkami glejowymi w obwodowym układzie nerwowym są komórki Schwanna. Ich zadanie polega na wytwarzaniu osłonki mielinowej wokół włókien nerwowych w nerwach.

12.1.4

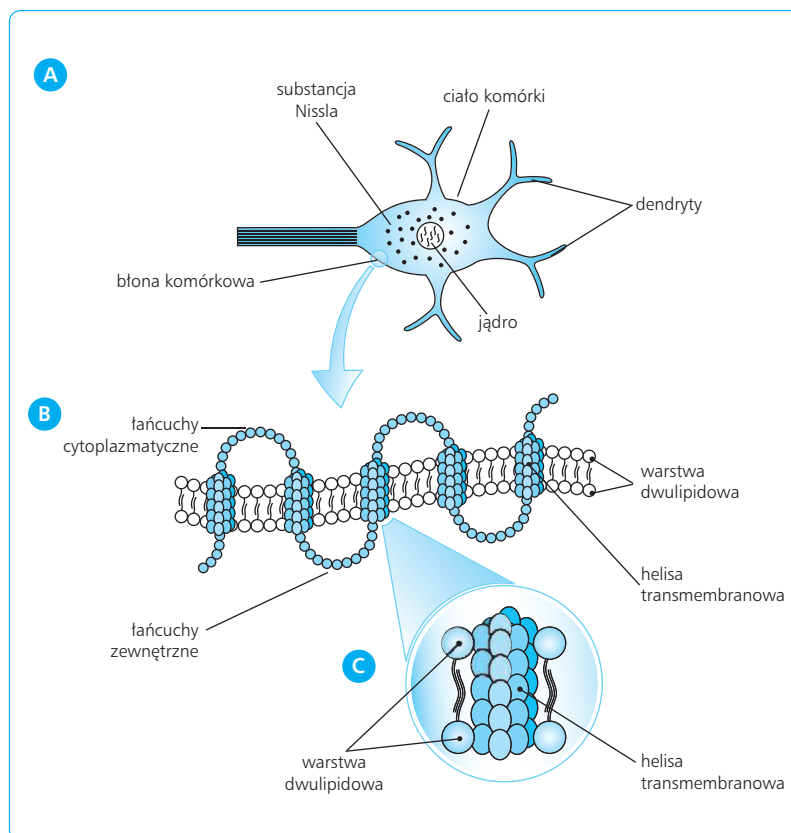
NEURONY JAKO KOMÓRKI POBUDLIWE

Komórki nerwowe są pobudliwe, czyli zdolne do wytwarzania i przewodzenia impulsów nerwowych. Pobudliwość neuronu zależy od właściwości jego błony komórkowej.

BUDOWA BŁONY NEURONU

Błona komórkowa oddziela cytoplazmę od środowiska zewnątrzkomórkowego. Zręba błony komórkowej tworzą cząsteczki lipidów, ułożone poprzecznie w dwóch warstwach (zob. rozdz. 1) (ryc. 12.7). W lipidowym zrębie błony komórkowej tkwią receptory neuroprzekaźników i innych biologicznie aktywnych związków, kanały jonowe i transportery różnych substancji. Te struktury białkowe nazywają się białkami integralnymi błony. Luźno natomiast są związane z błoną białka enzymów i przekaźników wtórnych. Białka te mogą przesuwać się w półpłynnym środowisku błony, kontaktować się z różnymi białkami integralnymi i mogą być przez nie modyfikowane.

Główną częścią białka integralnego błony jest domena transbłonowa, czyli zakotwiczony w błonie odcinek łańcucha złożony z ok. 20 aminokwasów. Położenie domen w błonie jest ustabilizowane za pomocą anki-



Ryc. 12.7 Budowa ciała neuronu. **A.** Neuron. **B.** Białko integralne błony. **C.** Domena białka integralnego.

ryn, łączących je z cytoszkieletem. Łańcuch białka domeny jest skręcony i tworzy trójwymiarową strukturę, zwaną α -helisą. Białka kanałów jonowych, receptorów neuroprzekazników i transporterów składają się z kilku (zazwyczaj 7) domen transbłonowych, połączonych pętlami łańcuchów aminokwasowych, które przebiegają kolejno przez cytoplazmę i poza komórką. Każda z krańcowych domen oddaje łańcuch zakończony grupą $-\text{NH}_2$ lub $-\text{COOH}$. Jedna grupa znajduje się w cytoplazmie, druga w środowisku zewnątrzkomórkowym. Niektóre białka błonowe, np. receptory czynników wzrostu (zob. podrozdz. 12.1.10, s. 589), mają tylko jedną domenę transbłonową.

ZJAWISKA ELEKTRYCZNE W NEURONIE

Przyczyną zjawisk elektrycznych, od których zależy pobudliwość neuronu, są właściwości biofizyczne błony komórkowej. (1) Dzięki lipidowej strukturze błona komórkowa ma dość znaczny opór elektryczny, czyli małą przewodność elektryczną. (2) Błona komórkowa ma też pojemność elektryczną, dlatego bywa porównywana do kondensatora, na którego okładkach gromadzą się ładunki elektryczne. (3) W błonie komórkowej są osadzone kanały jonowe, wybiórczo przepuszczalne dla jonów. Stan otwarcia tych kanałów wpływa na przewodność elektryczną błony.

Potencjał błonowy

Błona komórkowa jest elektrycznie spolaryzowana. Na obu powierzchniach błony komórkowej gromadzą się ładunki elektryczne – ujemne od strony cytoplazmy,

dotądnie na zewnątrz komórki. Między wnętrzem neuronu a jego otoczeniem występuje zatem napięcie elektryczne, zwane potencjałem błonowym.

Większość białek cytoplazmy występuje w postaci anionów i ma ujemny ładunek elektryczny (ryc. 12.8). Błona komórkowa jest dla nich nieprzepuszczalna. Gdyby w cytoplazmie nie było innych ładunków elektrycznych, potencjał błonowy wynosiłby ok. -100 mV.

Cytoplazma neuronu zawiera jednak również jony nieorganiczne w stężeniu różnym od ich stężenia zewnątrz komórki. Wewnątrz neuronu dominują jony K^+ , zaś poza komórką przeważają jony Na^+ i Cl^- (tab. 12.1). Sumarycznie wewnątrz neuronu w porównaniu z jego otoczeniem zawiera więcej kationów, których dodatnie ładunki elektryczne zubożniają część ujemnych ładunków anionów białkowych. Dlatego przyjmuje się, że w warunkach spoczynkowych potencjał błonowy standardowego neuronu wynosi ok. -70 mV (ryc. 12.8A), choć w różnych komórkach odbiega od tej wartości.

Depolaryzacja i hiperpolaryzacja błony neuronu

Stan, w którym potencjał błonowy wzrasta, czyli staje się mniej ujemny albo nawet dodatni, nazywa się depolaryzacją błony komórkowej (zob. ryc. 12.8B). Natomiast obniżenie potencjału błonowego (gdy staje się on bardziej elektroujemny) to hiperpolaryzacja błony komórkowej (zob. ryc. 12.8 C, D). Z depolaryzacją wiąże się pobudzenie neuronu, a z hiperpolaryzacją – jego hamowanie.

Znaczna krótkotrwała depolaryzacja przewodzona przez włókno nerwowe jest nazywana potencjałem czynnościowym. Potencjał ten stanowi ekwiwalent impulsu nerwowego.

Jon	Stężenie		Względna przepuszczalność błony (p)	Potencjał równowagi (mV)
	w neuronie (ci)	poza neuronem (co)		
Na^+	12	145	0,05	+66
K^+	155	4	1	-97
Cl^-	7	120	0,5	-76
Ca^{2+}	0,0001	1,2		+125

Potencjał spoczynkowy neuronu ≈ -70 mV.

Potencjał równowagi (mV) dla poszczególnych jonów obliczony z wzoru Nernsta:

$$1000 \cdot \text{RT}/\text{Fz} \cdot \ln(\text{co}/\text{ci}), \text{ czyli } 61,5 \cdot \log(\text{co}/\text{ci}) \text{ dla temperatury } 37^\circ\text{C}.$$

Potencjał spoczynkowy (mV) obliczony wg wzoru Goldmana-Hodgkina-Katza z uwzględnieniem jonów Na^+ , K^+ i Cl^- :

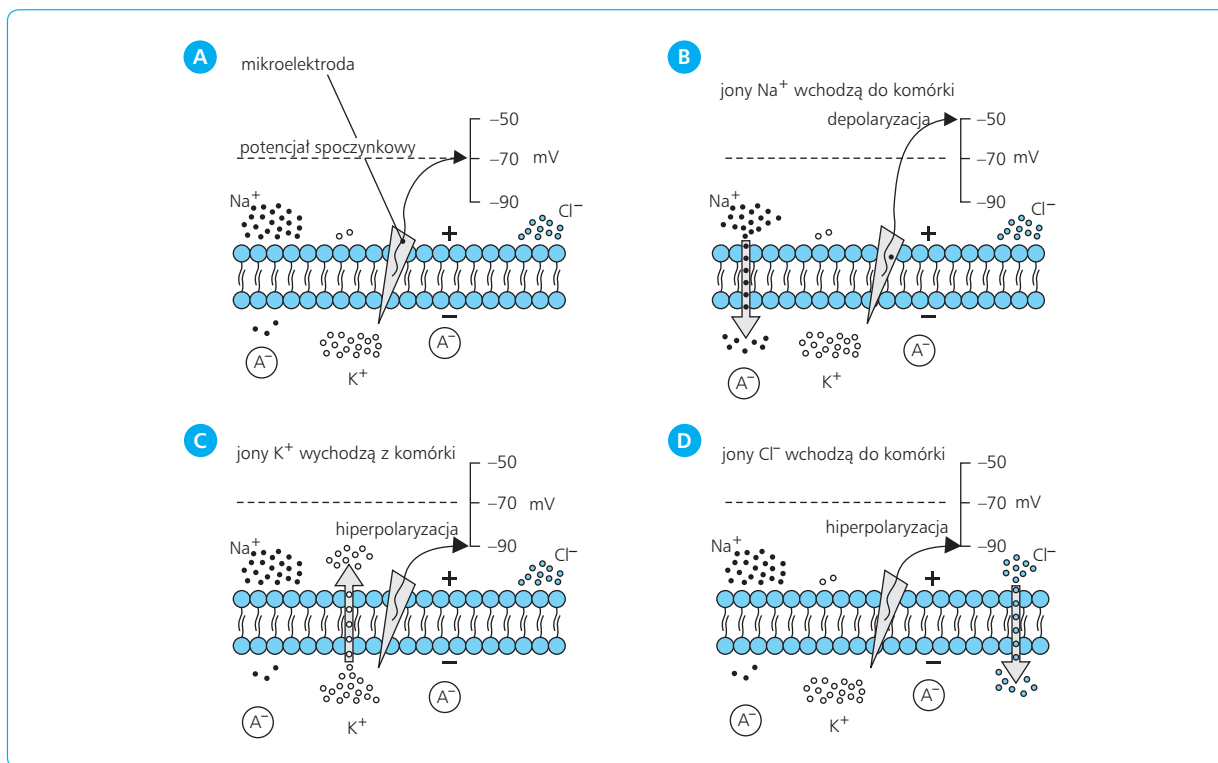
$$1000 \cdot \text{RT}/\text{F} \cdot \ln((\text{pNa} \cdot \text{coNa} + \text{pK} \cdot \text{coK} + \text{pCl} \cdot \text{ciCl})/(\text{pNa} \cdot \text{ciNa} + \text{pK} \cdot \text{ciK} + \text{pCl} \cdot \text{coCl})),$$

czyli $61,5 \cdot \log((\text{pNa} \cdot \text{coNa} + \text{pK} \cdot \text{coK} + \text{pCl} \cdot \text{ciCl})/(\text{pNa} \cdot \text{ciNa} + \text{pK} \cdot \text{ciK} + \text{pCl} \cdot \text{coCl})).$

ci – stężenie jonu (mMol) wewnątrz komórki; co – stężenie poza komórką; pNa, pK, pCl – względna przepuszczalność błony dla jonów Na^+ , K^+ i Cl^- ; ciNa, ciK, ciCl – stężenie jonów Na^+ , K^+ i Cl^- wewnątrz neuronu; coNa, coK, coCl – stężenie poza komórką;

R – stała gazowa = $8,315 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$; T – temperatura bezwzględna (K), F – stała Faradaya = $96\,485 \text{ C/mol}^{-1}$, z – wartościowość jonu (dla anionów ma wartość ujemną)

Tabela 12.1 Stężenie jonów w neuronie i poza neuronem. Obliczanie potencjału spoczynkowego i potencjału równowagi neuronu.



Ryc. 12.8 Potencjały błonowe. **A.** Potencjał spoczynkowy. **B.** Depolaryzacja. **C.** Hiperpolaryzacja wskutek ubytku jonów K^+ z cytoplazmy. **D.** Hiperpolaryzacja wskutek wejścia jonów Cl^- do cytoplazmy. A^- – aniony białkowe.

Potencjał równowagi i potencjał spoczynkowy

W ostatniej kolumnie tab. 12.1 przedstawiono wartości potencjałów równowagi dla jonów występujących w standardowym neuronie. Potencjałem równowagi, obliczanym z wzoru Nernsta (podanego w tab. 12.1), nazywa się takie napięcie elektryczne między wnętrzem a otoczeniem neuronu, przy którym podane w tabeli stężenie danego rodzaju jonów utrzymywałoby się spontanicznie, bez udziału mechanizmu transportującego jony. Ponieważ w komórce i poza nią występuje wiele rodzajów jonów, potencjał spoczynkowy komórki stanowi wypadkową potencjałów równowagi tych jonów (w praktyce jonów Na^+ , K^+ i Cl^-).

Jony mogą przemieszczać się między wnętrzem komórki i jej otoczeniem tylko przez kanały jonowe, omówione w następnym podrozdziale. Dla potencjału spoczynkowego mają znaczenie kanały przeciekowe sodowe i potasowe, które są stale otwarte, ale tylko w jednym kierunku. Przez kanały sodowe nieustannie wnikają do komórki jony Na^+ , zaś przez kanały potasowe wypływają na zewnątrz jony K^+ . Ze względu na różne właściwości tych kanałów błona komórkowa jest ok. 20 razy bardziej przepuszczalna dla jonów K^+ , które opuszczają komórkę, niż dla jonów Na^+ , które wnikają do komórki. Aby zatem obliczyć potencjał spoczynkowy komórki, trzeba znać nie tylko stężenie jonów w komórce i w jej otoczeniu, lecz także względną prze-

puszczalność błony dla każdego jonu. Do ustalenia potencjału spoczynkowego komórki służy wzór zaproponowany przez Goldmana, Hodgkina i Katza (zob. tab. 12.1). Przy spoczynkowej wartości tego potencjału -70 mV jony Na^+ stale wnikają do wnętrza neuronu zgodnie z gradientem stężeń (bo jest ich tam mniej niż na zewnątrz) i zgodnie z gradientem elektrochemicznym (tj. ku elektrododatniemu cytoplazmie). Z kolei jony K^+ wyciekają z neuronu zgodnie z gradientem stężeń, ale wbrew gradientowi elektrochemicznemu, tj. ku elektrododatniemu otoczeniu komórki. Ponieważ przepuszczalność błony jest większa dla jonów K^+ , potencjał spoczynkowy (-70 mV) jest bliższy potencjałowi równowagi jonów K^+ (-97 mV) niż jonów Na^+ ($+66$ mV). Dlatego do utrzymywania potencjału równowagi przyczyniają się głównie jony K^+ . Mimo nieprzerwanego ruchu jonów komórce nie grozi zakłócenie równowagi jonowej. Przeciwdziała temu pompa sodowo-potasowa, która czynnie usuwa na zewnątrz jony Na^+ , wprowadza zaś do komórki jony K^+ .

KANAŁY I PRĄDY JONOWE

Oprócz omówionych wyżej kanałów przeciekowych, w błonie neuronu znajdują się kanały otwierane lub zamykane przez różne czynniki. Ponieważ jony mają

ładunek elektryczny, ich ruch powoduje przepływ prądu elektrycznego, zwanego prądem jonowym. Zależnie od tego, jakie jony są nośnikiem tego prądu, rozróżnia się prądy sodowe, potasowe, wapniowe i chlorkowe. Kanały jonowe przepuszczają jony tylko w jednym kierunku, stąd bywają nazywane prostownikami (przez podobieństwo do diod prostowniczych w układach elektronicznych). Prąd sodowy płynący przez kanał jonowy oznacza się symbolem I_{Na} , prąd potasowy symbolem I_K , wapniowy I_{Ca} , a chlorkowy I_{Cl} . Skrótły te oznaczają też kanały przepuszczające te prądy. Przepływ jonów przez otwarte kanały odbywa się biernie, zgodnie z gradientem stężeń, czyli ze środowiska o większym stężeniu danego jonu do środowiska o mniejszym stężeniu, albo zgodnie z gradientem elektrochemicznym do środowiska o przeciwnym ładunku elektrycznym.

Gdy kanały jonowe są zamknięte, błona neuronu nie przepuszcza jonów, dlatego ma znaczny opór elektryczny. Opór elektryczny błony maleje, czyli jej przewodność elektryczna wzrasta, gdy kanały są otwarte. Jony mogą przechodzić przez kanał (tylko w jednym kierunku), gdy jest on aktywowany (otwarty), zaś nie przechodzą, gdy kanał jest deaktywowany (zamknięty). Niektóre kanały mogą dodatkowo podlegać inaktywacji – wtedy, choć są otwarte, nie przepuszczają jonów. Zniesienie stanu inaktywacji kanału nazywa się deinaktywacją (ryc. 12.9). Takie kanały przepuszczają jony tylko wtedy, gdy są jednocześnie aktywowane (otwarte) i deinaktywowane.

Otwieranie i zamykanie kanału przez różne czynniki nazywa się bramkowaniem kanału (zob. rozdz. 1). Kanały w obrębie jonotropowych receptorów w synapsach są bramkowane przez ligandy tych receptorów, tj. związki, np. neuroprzebieżniki, które wiążą się z receptorem i modyfikują jego strukturę białkową, wskutek czego kanał jonowy otwiera się dla określonych jonów. Inne kanały jonowe bywają bramkowane przez przebieżniki wtórne, zmianę potencjału błonowego, jony inne niż te, dla których dany kanał jest przepuszczalny, i ATP.

Bramkowanie kanału przez przebieżnik wtórny przebiega dwuetapowo. Najpierw neuroprzebieżnik, jako

przebieżnik pierwotny, działa na receptor metabotropowy. Prowadzi to do powstania w komórce przebieżnika wtórnego, np. cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Potem cykliczny AMP aktywuje kanał jonowy, który znajduje się w błonie komórkowej w pobliżu receptora metabotropowego.

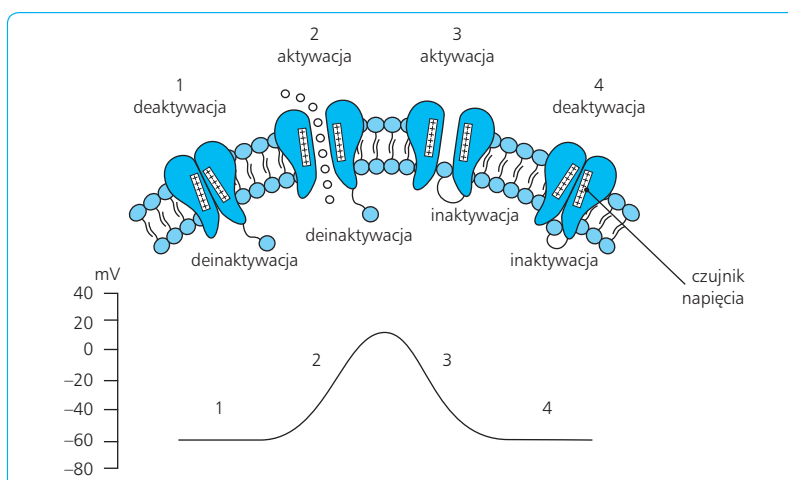
Kanały zależne od napięcia elektrycznego (napięcioczulne, bramkowane przez potencjał elektryczny) odgrywają rolę w powstawaniu i przewodzeniu potencjałów czynnościowych w aksonach. W zależności od rodzaju przepuszczanych jonów rozróżnia się napięcioczulne kanały sodowe, potasowe i wapniowe. Niektóre mają (omówiony powyżej) podwójny układ bramkowy – aktywacji/deaktywacji i inaktywacji/deinaktywacji.

Kanały zależne od jonów są aktywowane przez wzrost stężenia jonów w cytoplazmie, np. kanały potasowe otwierane przez jony Ca^{2+} , kanały wapniowe aktywowane przez jony K^+ .

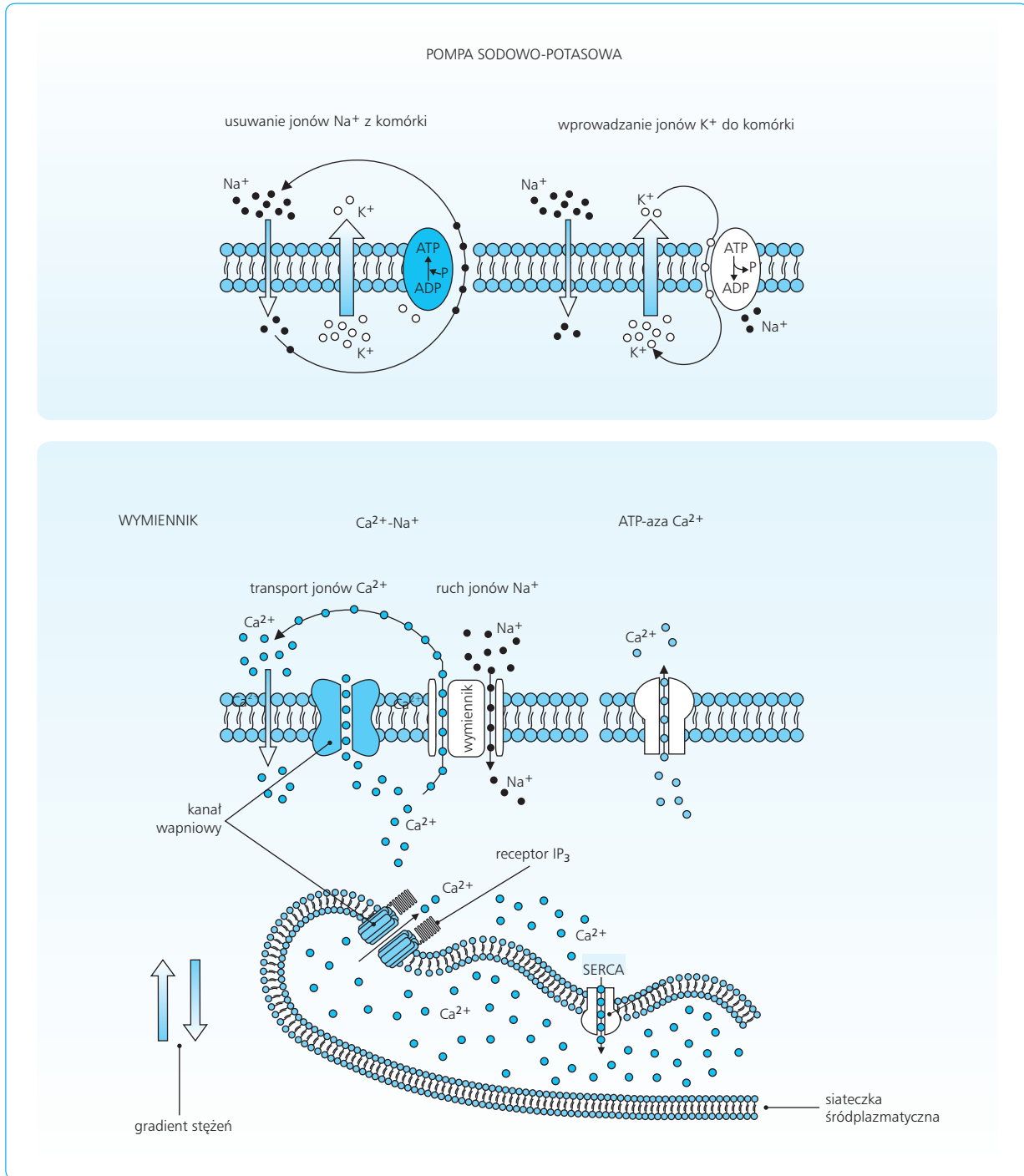
Niektóre kanały i prądy jonowe nie uczestniczą bezpośrednio w pobudzaniu lub hamowaniu neuronu, lecz zwiększają lub zmniejszają pobudliwość neuronu, precyzyjnie regulując jego czynność.

TRANSPORTERY JONÓW

W odróżnieniu od kanałów, które umożliwiają bierny przepływ jonów, transportery przenoszą jony czynnie, wbrew siłom gradientów. Do ich funkcjonowania konieczna jest więc energia. Wśród transporterów jonów rozróżnia się pompy jonowe, wymienniki i współtransportery jonów (ryc. 12.10). W przypadku pomp energia ta powstaje z rozpadu adenozynotrifosforanu (ATP). Funkcję enzymu rozkładającego ATP (ATP-azy) pełni białko pompy, które jest jednocześnie transporterem jonów. W utrzymaniu potencjału błonowego ważną rolę odgrywa ATP-aza Na^+-K^+ , zwana pompą sodowo-potasową. Usuwa ona z komórki 3 jony Na^+ , zaś wprowadza do komórki na ich miejsce 2 jony K^+ . Podobnie funkcjonują wymienniki jonów, które usuwają



Ryc. 12.9 Aktywacja, deaktywacja, inaktywacja i deinaktywacja kanału sodowego i wpływ tych stanów na potencjał błonowy.



Ryc. 12.10 Funkcjonowanie transporterów jonów. ATP – adenozynotrifosforan, ADP – adenozynodifosforan, SERCA (*smooth endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase*) – ATP-aza Ca^{2+} .

z komórki jedne jony i zastępują je innymi. Magazynem energii dla wymiennika jest różnica stężeń jednego z jonów (gradient stężeń) lub różnica w rozmieszczeniu ładunków elektrycznych między wnętrzem i otoczeniem komórki (gradient elektrochemiczny). Jon ten przemieszcza się w wymienniku biernie zgodnie z właściwym gradientem. Ruch jonów z kolei dostarcza

energii dla ruchu drugiego jonu, przeniesionego przez transporter czynnie w odwrotnym kierunku, wbrew gradientowi. Wymiennik jonów korzysta więc z energii uprzednio zmagazynowanej w komórce w postaci większego stężenia pierwszego jonu (zob. rozdz. 1). Współtransportery jonów przenoszą w jednym kierunku 2 lub 3 jony.

W nieco odmienny sposób jest regulowane stężenie jonów Ca^{2+} w komórce. Źródłem jonów Ca^{2+} dla komórki jest bowiem nie tylko środowisko zewnątrzkomórkowe, lecz także siateczka śródplazmatyczna, magazynująca nadmiar tych jonów. Jony Ca^{2+} wnikają z siateczki do cytozolu przez kanał wapniowy, który jest aktywowany i otwierany przez przekaźnik wtórny trisfosforan inozytolu (IP_3) (zob. podrozdz. 12.1.9, s. 587).

Komórka może usunąć z cytozolu nadmiar jonów Ca^{2+} na zewnątrz albo zmagazynować je w siateczce śródplazmatycznej. Jony Ca^{2+} są usuwane poza komórkę w dwojaki sposób: za pomocą pompy aktywowanej przez ATP-azę Ca^{2+} albo przez wymiennik $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$, który wprowadza do komórki trzy jony Na^+ na każdy usuwany z komórki jon Ca^{2+} (zob. ryc. 12.10, część środkowa). Z cytozolu do siateczki śródplazmatycznej wprowadza jony Ca^{2+} inna ATP-aza Ca^{2+} , tzw. SERCA (*smooth endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase*), o podobnej funkcji, jak analogiczny enzym w komórkach mięśniowych (zob. ryc. 12.10, część dolna; zob. rozdz. 13).

12.1.5

SYNAPSY

Synapsą nazywa się mikrostrukturę w błonie komórkowej służącą do przekazywania stanu czynnościowego z jednego neuronu na drugi lub z neuronu na narząd wykonawczy.

W organizmie człowieka czynność tę wykonują głównie synapsy chemiczne za pośrednictwem neuroprzekaźników lub neuropeptydów. Natomiast między neuronami połączonymi synapsami elektrycznymi stan pobudzenia szerzy się elektrotonicznie, tj. wskutek przepływu prądu elektrycznego.

SYNAPSY CHEMICZNE

Synapsa chemiczna składa się z błony presynaptycznej, należącej do aksonu jednego neuronu, błony postsynaptycznej, należącej do perykarionu lub dendrytu drugiego neuronu, i szpary między tymi błonami, czyli szczeliny synaptycznej (ryc. 12.11).

Po dojściu do neuronu lub narządu akson rozgałęzia się na cienkie włókna presynaptyczne, których końcowe odcinki nazywają się zakończeniami synaptycznymi. Na zakończeniach tych znajdują się rozszerzenia – kolbki synaptyczne. Błona presynaptyczna to część błony kolbki synaptycznej. W cytoplazmie kolbki znaj-

duje się sieć mikrofilamentów aktynowych, do których są przytwierdzone pęcherzyki synaptyczne, zawierające substancję przekaźnikową, gotową do uwolnienia do szczeliny synaptycznej. Małe pęcherzyki magazynują neuroprzekaźnik, duże neuropeptyd.

Akson może kontaktować się z różnymi częściami neuronu. Rozróżnia się zatem synapsy akso-dendrytyczne (w obrębie dendrytów), akso-somatyczne (w obrębie ciała komórki) i akso-aksonalne (między aksonem jednego neuronu i zakończeniem synaptycznym drugiego neuronu) (ryc. 12.12).

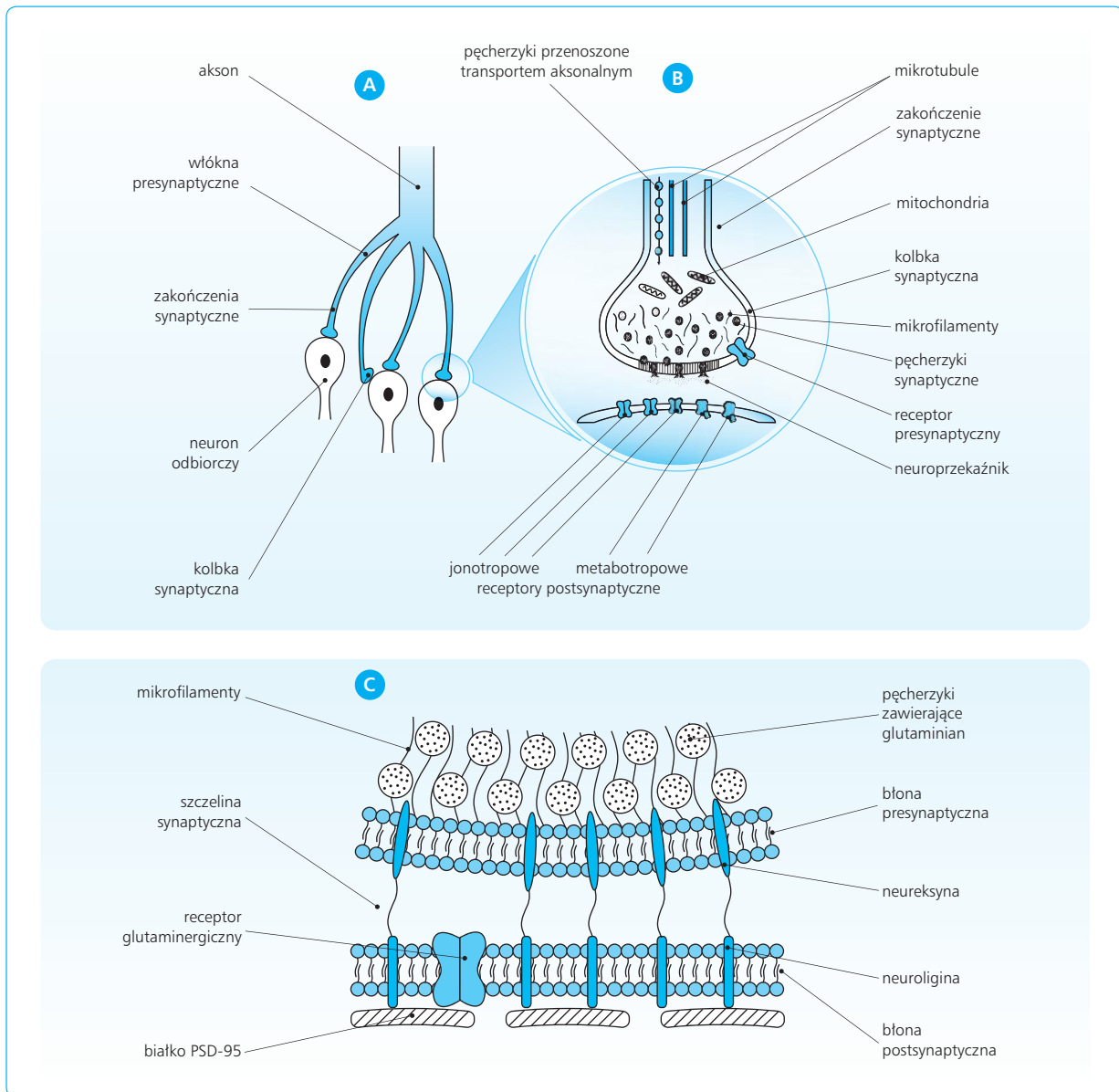
Ze względu na przekazywany stan czynnościowy rozróżnia się synapsy pobudzające i hamujące. Synapsy pobudzające występują głównie w obrębie kolców dendrytycznych, synapsy hamujące w błonie perykarionu i w części dendrytu sąsiadującej z perykarionem.

UWALNIANIE I DZIAŁANIE SUBSTANCJI PRZEKAŹNIKOWYCH W SYNAPSIE

Pęcherzyki synaptyczne są przytwierdzone do mikrofilamentów aktynowych za pomocą białka synapsyny I, ale tylko wtedy, gdy synapsyna nie zawiera reszt kwasu fosforowego, czyli jest odfosforylowana. W błonie kolbki znajdują się kanały wapniowe, otwierane przez napięcie elektryczne. Gdy impuls nerwowy przesuwały się wzdłuż aksonu dojdzie do zakończeń synaptycznych i spowoduje depolaryzację ich błony, kanały wapniowe otwierają się, jony Ca^{2+} wchodzi do cytoplazmy kolbki synaptycznej i łączą się z obecną tu kalmoduliną. Kompleks Ca^{2+} /kalmodulina uaktywnia enzymy, których działanie prowadzi do fosforylacji synapsyny I. Ponieważ synapsyna w postaci ufosforylowanej nie wiąże pęcherzyków z mikrofilamentami, oswobodzone pęcherzyki synaptyczne zbliżają się do błony presynaptycznej, zlewają się z nią i uwalniają swą zawartość do szczeliny synaptycznej. Również ten proces wymaga obecności jonów Ca^{2+} . Substancja przekaźnikowa, gdy znajdzie się w szczelinie synaptycznej, działa na swoiste receptory w błonie postsynaptycznej i powoduje pobudzenie lub hamowanie neuronu. Niektóre neuroprzekaźniki działają też na receptory presynaptyczne (autoreceptory) w błonie kolbki synaptycznej i tą drogą, na zasadzie sprzężenia zwrotnego, mogą regulować uwalnianie dalszych porcji neuroprzekaźnika (ryc. 12.13).

RECEPTORY POSTSYNAPTYCZNE

Rozróżnia się dwa rodzaje receptorów postsynaptycznych – jonotropowe i metabotropowe. W synapsie może występować jeden albo obydwa rodzaje receptorów.



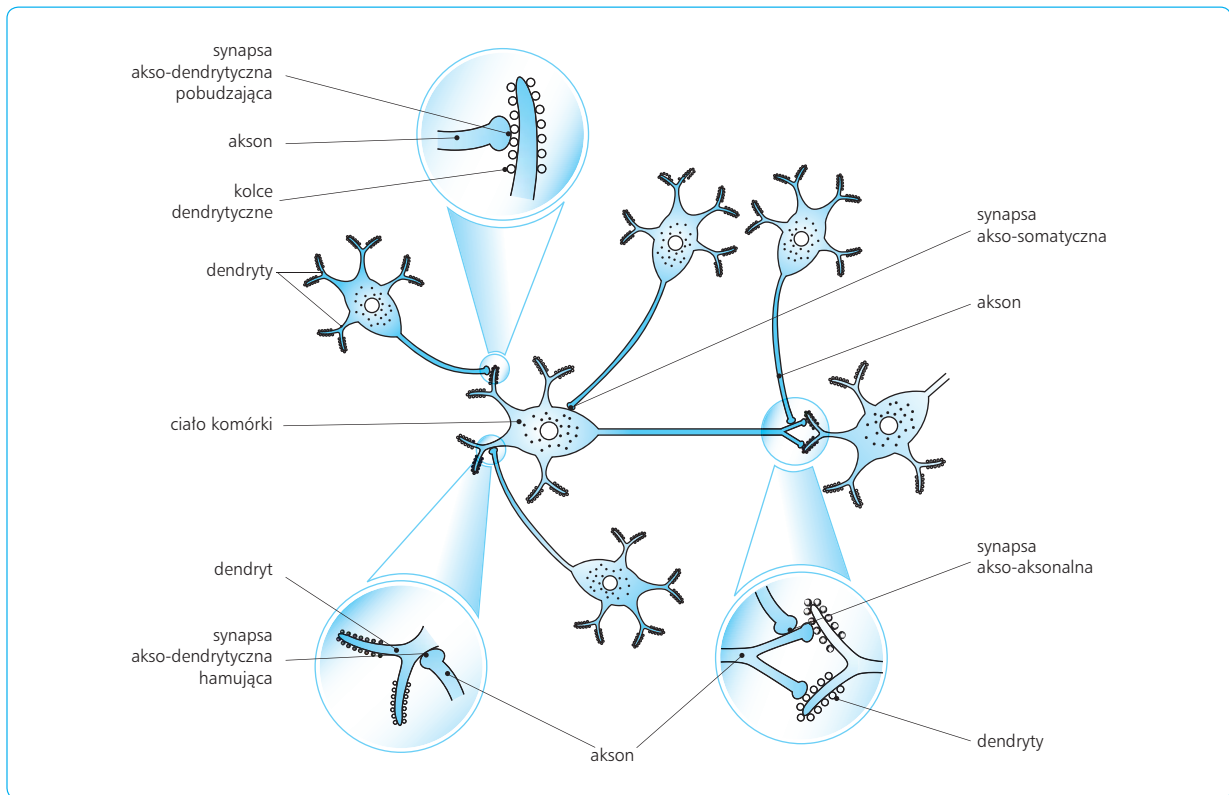
Ryc. 12.11 Budowa synapsy chemicznej. **A.** Zakończenia synaptyczne. **B.** Kolbka synaptyczna i uwalnianie neuroprzebieżnika. **C.** Struktura synapsy pobudzającej (glutaminergicznej). Wiązania między cząsteczkami neureksyny w błonie presynaptycznej i cząsteczkami neuroliginy w błonie postsynaptycznej stabilizują konstrukcję synapsy.

Receptory jonotropowe są kanałami jonowymi, które otwierają się pod wpływem neuroprzebieżnika. Zależnie od rodzaju synapsy, prowadzi to do szybkiej depolaryzacji lub hiperpolaryzacji błony komórkowej i powoduje krótkotrwałe pobudzenie lub zahamowanie neuronu. Natomiast efektem aktywacji receptorów metabotropowych jest synteza przebieżników wtórnych, uruchomienie kaskady procesów biochemicznych i długotrwała modyfikacja metabolizmu komórki, niekiedy poprzez pobudzenie ekspresji genów.

12.1.6

POBUDZANIE I HAMOWANIE NEURONU ZA POŚREDNICTWEM KANAŁÓW JONOWYCH

Każdy receptor jonotropowy pełni funkcję receptora i kanału jonowego. Kanał ten otwiera się dla jonów, gdy białko tworzące jego ścianę ulegnie zmianie konformacyjnej. Do zmiany tej dochodzi, jeśli do miejsca



Ryc. 12.12 Rodzaje synaps chemicznych.

receptorowego w obrębie białka kanału przyłączy się neuroprzebieżnik, nazywany ligandem tego receptora. W synapsach pobudzających neuroprzebieżnikiem jest glutaminian albo acetylocholina, zaś w synapsach hamujących – kwas γ -aminomasłowy (GABA) lub glicyna. Funkcje ligandów mogą też pełnić substancje niewystępujące w organizmie człowieka, np. leki pobudzające lub hamujące dany receptor.

POTENCJAŁY POSTSYNAPTYCZNE

Kanał jonowy aktywowany przez ligand otwiera się całkowicie, ale na krótko (1–5 ms). W synapsach pobudzających w tym czasie do cytoplazmy przenika zgodnie z gradientem stężeń i gradientem elektrochemicznym niewielka liczba jonów Na^+ , niekiedy wraz z jonami Ca^{2+} ; powoduje to niewielką depolaryzację błony komórkowej, zwaną postsynaptycznym potencjałem pobudzającym (EPSP, *excitatory postsynaptic potential*) (ryc. 12.14, część górna). Amplituda EPSP jest stopniowana, zależy od tego, ile kanałów jest jednocześnie otwartych, i od liczby jednocześnie pobudzonych synaps.

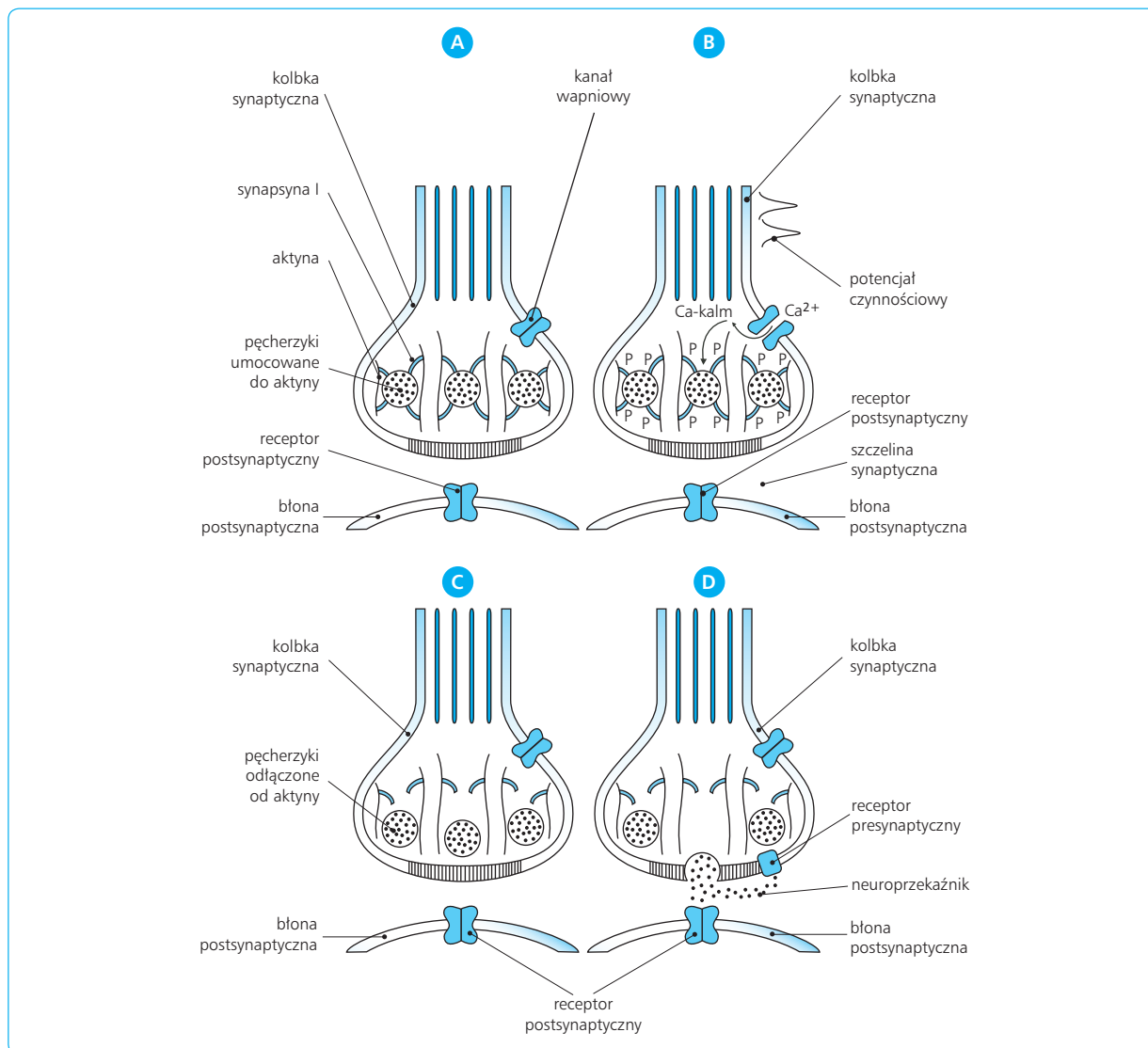
EPSP stanowi przygotowanie do pobudzenia neuronu. Właściwym pobudzeniem jest dopiero potencjał czynnościowy (impuls nerwowy), który powstaje, gdy

EPSP osiągnie wartość progową 10–15 mV, czyli gdy potencjał błonowy wzrośnie od poziomu spoczynkowego (–70 mV) do ok. –55 mV. Do wytworzenia tak wysokiego EPSP konieczne jest współdziałanie wielu synaps.

W większości synaps hamujących kanały receptorów jonotropowych otwierają się dla jonów Cl^- , które wnikają z zewnątrz do cytoplazmy. W niektórych jednak synapsach kanały te otwierają się dla jonów K^+ , które opuszczają komórkę. Zarówno jony Cl^- , jak i jony K^+ przechodzą przez kanały zgodnie z gradientem stężeń. Ostateczny efekt otwarcia kanałów chlorkowych czy potasowych jest ten sam – hiperpolaryzacja błony komórkowej (zob. ryc. 12.8 C, D), czyli powstanie postsynaptycznego potencjału hamującego (IPSP, *inhibitory postsynaptic potential*).

POBUDZENIE NEURONU

Pobudzenie neuronu jest procesem dwuetapowym. Pierwszy etap zachodzi w dalszej (dystalnej) części dendrytu, obfitującej w kolce dendrytyczne i synapsy pobudzające. Dlatego w wyniku zadziałania neuroprzebieżnika tu właśnie powstaje depolaryzacja (EPSP), która przesuwa się stąd do perykarionu, obejmuje kolejne odcinki jego błony i w końcu dociera do wzdórka



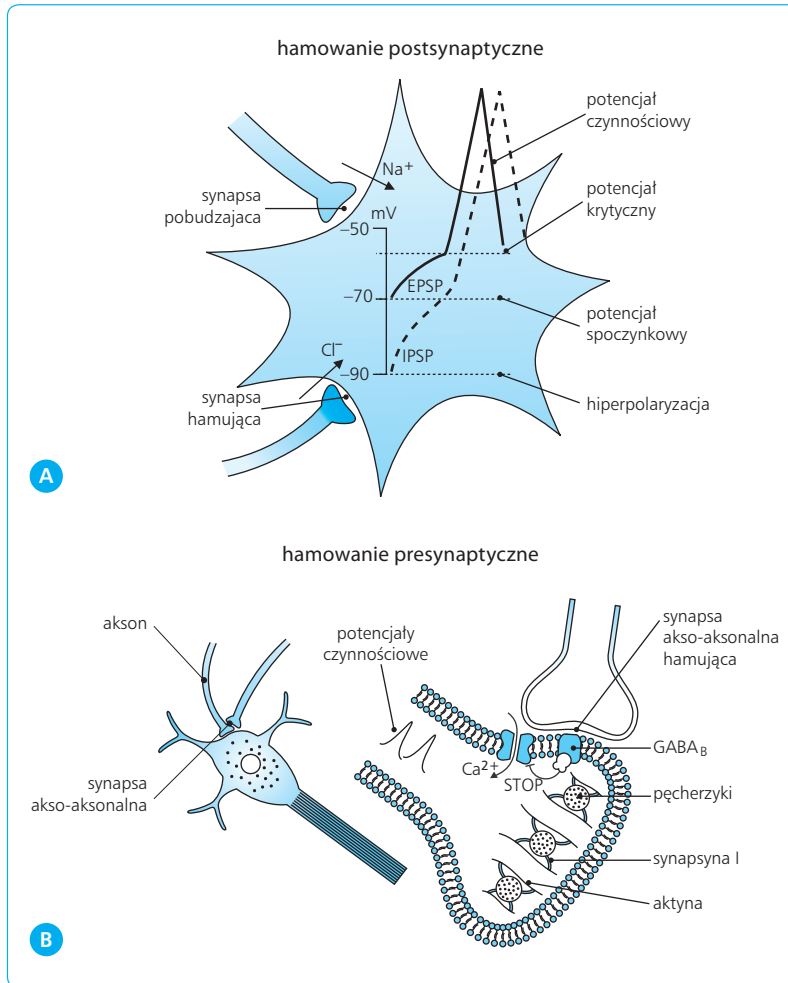
Ryc. 12.13 Uwalnianie neuroprzekaźnika w synapsie. **A.** Stan spoczynkowy. **B.** Otwarcie kanałów wapniowych, powstanie kompleksu Ca²⁺-kalmodulina i fosforylacja synapsyny I. **C.** Uwolnienie pęcherzyków z połączenia z mikrofilamentami. **D.** Uwolnienie neuroprzekaźnika do szczeliny synaptycznej. Ca-kalm – Ca²⁺-kalmodulina.

aksonowego, gdzie znajdują się liczne napięciocależne kanały sodowe i obok nich napięciocależne kanały potasowe. Gdy depolaryzacja w tym miejscu wzrośnie o 10–15 mV powyżej potencjału spoczynkowego, rozpoczyna się drugi, właściwy etap pobudzenia neuronu. Przy takiej bowiem wstępnej depolaryzacji zostaje osiągnięty próg aktywacji napięciocależnych kanałów sodowych i powstaje potencjał czynnościowy – ekwiwalent impulsu nerwowego (zob. ryc. 12.18A).

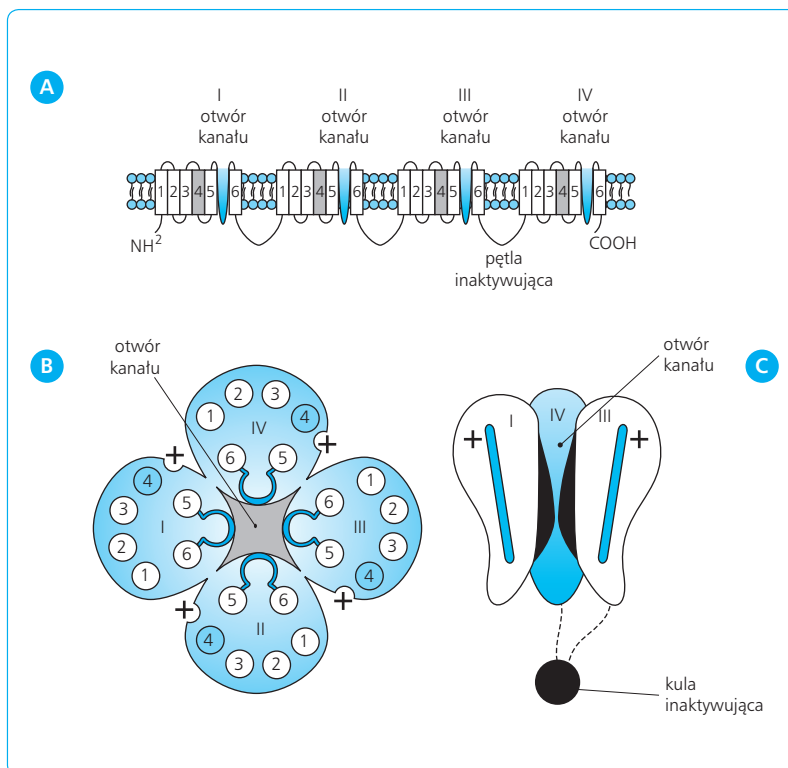
Kanały sodowe zaangażowane w powstawanie potencjału czynnościowego precyzyjnie regulują przepływ jonów Na⁺ za pomocą dwu bramek: bramki aktywacji/deaktywacji (otwarcia/zamknięcia) i bramki inaktywacji/deinaktywacji. Bramkę aktywacji/deaktywacji tworzą 4 segmenty białkowe, obecne w otoczeniu kanału, o szczególnych cechach budowy (ryc. 12.15). Mają one

strukturę α -helisy, w której regularnie powtarzają się sekwencje dwóch aminokwasów hydrofobowych i jednego aminokwasu zasadowego – lizyny lub argininy. Dzięki takiej budowie segmenty te pełnią rolę czujnika napięcia. Aminokwasy zasadowe bowiem, mając dodatnie ładunki elektryczne, mogą przemieszczać się pod wpływem depolaryzacji błony i modyfikować przestrzenną strukturę helisy. Zmiana kształtu i położenia wrażliwych na napięcie segmentów prowadzi w efekcie do aktywacji (otwarcia) kanału.

Inaktywacja kanału polega na zaczopowaniu ujścia kanału w cytoplazmie przez tzw. kulę, utworzoną z 3 aminokwasów – izoleucyny, fenyloalaniny i metioniny. Pod wpływem gwałtownej depolaryzacji błony „kula” zbliża się do ujścia otwartego kanału i zatyka go (czyli inaktywuje kanał).



Ryc. 12.14 Pobudzenie i hamowanie neuronu. **A.** Hamowanie postsynaptyczne: utrudnienie powstawania potencjału czynnościowego w warunkach hiperpolaryzacji błony neuronu. **B.** Hamowanie presynaptyczne wskutek blokady uwalniania pęcherzyków synaptycznych. EPSP (*excitatory postsynaptic potential*) – postsynaptyczny potencjał pobudzający, IPSP (*inhibitory postsynaptic potential*) – postsynaptyczny potencjał hamujący, GABA_B – aktywowany receptor GABA_B-ergiczny zamyka kanał wapniowy i uniemożliwia wejście jonów Ca²⁺ do kolbki synaptycznej.

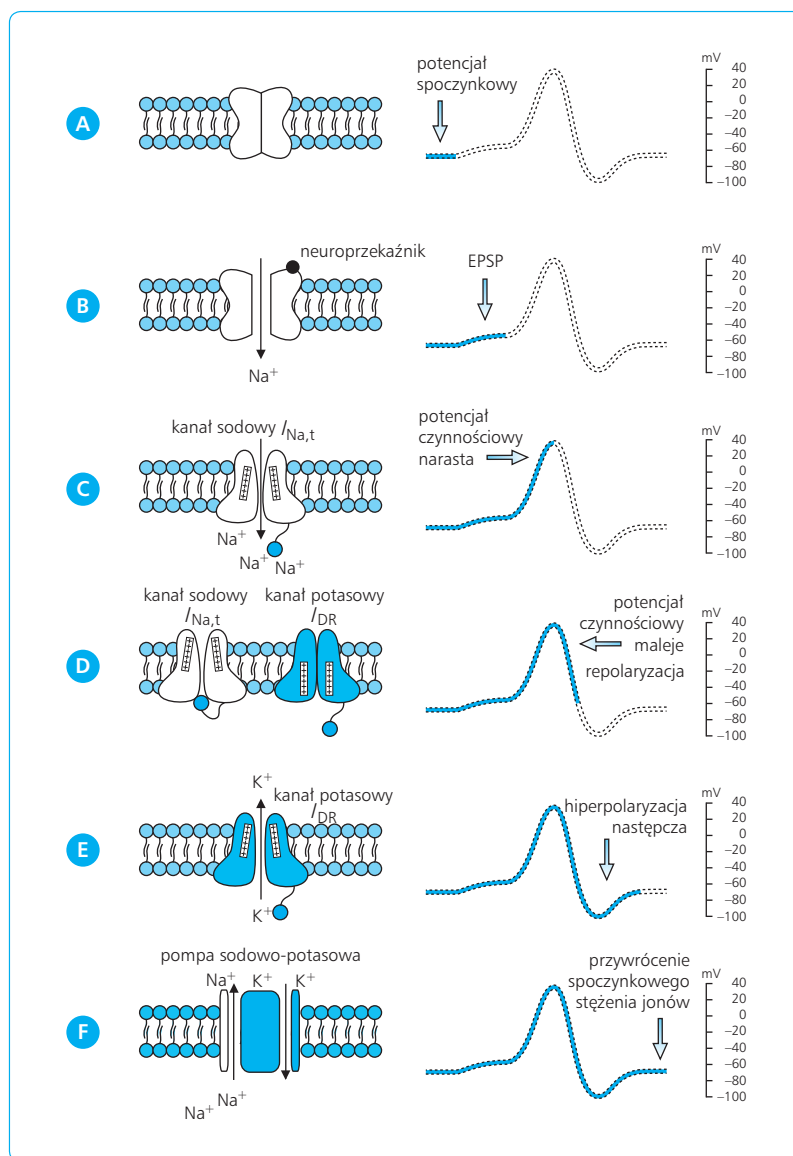


Ryc. 12.15 Struktura kanału sodowego I_{Na,T}. **A.** Kanał w postaci rozwiniętej. **B.** Schemat kanału widzianego od góry. **C.** Schemat kanału widzianego z boku.

Przez otwarte kanały jony Na^+ lawinowo wchodzą do cytoplazmy. Depolaryzacja gwałtownie wzrasta – potencjał błonowy osiąga wartość dodatnią, niekiedy ok. 40 mV (jego amplituda mierzona od potencjału spoczynkowego jest równa ok. 100 mV). Jest to potencjał czynnościowy, zwany też ze względu na kształt iglicą. W odróżnieniu od EPSP powstaje on według zasady „wszystko albo nic”, co oznacza, że jego amplituda nie jest stopniowana. Tak wysoki potencjał nie utrzymuje się jednak długo – gdy osiągnie szczyt, kanały sodowe, choć wciąż otwarte podlegają inaktywacji i dalszy napływ jonów do cytoplazmy nie jest już możliwy. Przepływ prądu sodowego przez kanał trwa więc krótko, dlatego kanał ten i prąd oznacza się symbolem $I_{\text{Na,t}}$ (*transient* – przejściowy).

Pod wpływem depolaryzacji błony, lecz z pewnym opóźnieniem, zostają też aktywowane kanały potasowe I_{DR} , tzw. opóźnione prostowniki (*delayed rectifiers*), przez które wypływają z cytoplazmy poza komórkę jony K^+ . Jony K^+ zaczynają opuszczać komórkę dopiero

wtedy, gdy kanały sodowe zostały inaktywowane i nie przepuszczają więcej jonów Na^+ do komórki. Wypływ jonów K^+ i ubytek dodatnich ładunków elektrycznych prowadzi do repolaryzacji błony komórkowej, czyli przywrócenia jej elektroujemnego potencjału. Na pewien czas potencjał ten staje się nawet bardziej ujemny niż potencjał spoczynkowy. W tym stanie, zwanym hiperpolaryzacją następczą, stężenie jonów Na^+ w cytoplazmie jest przejściowo większe, a stężenie jonów K^+ mniejsze niż na zewnątrz komórki – odwrotnie niż w warunkach spoczynkowych. Taki rozkład stężeń nie trwa długo, ponieważ przy dużej hiperpolaryzacji błony kanały potasowe zamykają się (podlegają deaktywacji) i wypływ jonów K^+ z komórki ustaje. Dochodzi wtedy też do deinaktywacji, ale i deaktywacji (zamknięcia) kanałów sodowych $I_{\text{Na,t}}$. Kanały te stają się znów wrażliwe na depolaryzację i dzięki temu może dojść do powstania kolejnego potencjału czynnościowego (ryc. 12.16).



Ryc. 12.16 Powstawanie potencjału czynnościowego wskutek interakcji między kanałami sodowymi i potasowymi. **A.** Stan spoczynkowy. **B.** Działanie neuroprzebieżnika na receptor jonotropowy i powstanie postsynaptycznego potencjału pobudzającego (EPSP, *excitatory postsynaptic potential*). **C.** Aktywacja napięciozależnego kanału sodowego i powstanie potencjału czynnościowego. **D.** Inaktywacja kanału sodowego i aktywacja kanału potasowego. **E.** Wypływ jonów potasowych z cytoplazmy i powstanie hiperpolaryzacji następczej. **F.** Powrót do potencjału spoczynkowego wskutek działania pompy sodowo-potasowej.

HAMOWANIE NEURONU

Rozróżnia się dwa rodzaje hamowania neuronu – postsynaptyczne i presynaptyczne

Istotą hamowania postsynaptycznego jest hiperpolaryzacja błony neuronu (wnętrze neuronu staje się wówczas bardziej elektrycznie ujemne względem otoczenia). Pobudliwość komórki jest wtedy obniżona, ponieważ trudniej osiągnąć krytyczny stan depolaryzacji przy którym otwierają się napięciowo zależne kanały sodowe i powstaje potencjał czynnościowy (zob. ryc. 12.14, część górna).

Hamowanie presynaptyczne rozwija się w obrębie włókien presynaptycznych i nie zmienia ich pobudliwości, lecz powoduje, że z zakończeń synaptycznych uwalnia się do szczeliny synaptycznej mniej neuroprzebieżnika. Ten rodzaj hamowania powstaje w wyniku działania synaps akso-aksonalnych. Hamowanie presynaptyczne może być oparte na różnych mechanizmach. W niektórych synapsach akso-aksonalnych neuroprzebieżnikiem jest GABA, działający na receptory GABA_B w błonie zakończenia synaptycznego. Zostaje wówczas aktywowane białko G, które jako przebieżnik wtórny zamyka kanały wapniowe i uniemożliwia wejście jonów Ca²⁺ do cytoplazmy zakończeń synaptycznych. Z powodu braku niezbędnych aktywnych enzymów pęcherzyki synaptyczne nie odłączają się wtedy od mikrofilamentów i nie uwalniają neuroprzebieżnika do szczeliny synaptycznej (zob. ryc. 12.14, część dolna).

12.1.7

ROLA KANAŁÓW JONOWYCH W REGULACJI POBUDLIWOŚCI NEURONU

Omówione wyżej kanały sodowe $I_{Na,t}$ i potasowe I_K są bezpośrednio zaangażowane w powstawanie potencjału czynnościowego. Nie mogą one jednak regulować pobudliwości neuronu ani wpływać na rytmiczne wytwarzanie potencjałów. Do tego służą inne kanały sodowe, potasowe i wapniowe (por. też rozdz. 1).

KANAŁY SODOWE NIEULEGAJĄCE INAKTYWACJI

Kanały sodowe $I_{Na,p}$ (*persistent* – trwałe), inaczej niż kanały $I_{Na,t}$, są aktywowane przez bardzo niewielką depolaryzację, tj. gdy potencjał błonowy wzrośnie za ledwie o 5 mV powyżej potencjału spoczynkowego. Ponieważ kanały te nie ulegają inaktywacji, jony Na⁺ bez przeszkód wnikają do komórki i powodują długi

utrzymującą się, choć niewielką depolaryzację błony neuronu. Wówczas do osiągnięcia krytycznego poziomu wstępnej depolaryzacji niezbędnej do powstania potencjału czynnościowego wystarczy otwarcie mniejszej liczby kanałów $I_{Na,t}$ i zaangażowanie mniejszej liczby synaps. Gdy kanał $I_{Na,p}$ jest stale otwarty, neuron może wytwarzać długie serie potencjałów czynnościowych, gdyż po każdym potencjale błona komórkowa pozostaje zdepolaryzowana w stopniu wystarczającym do powstania następnego potencjału czynnościowego (ryc. 12.17A).

Neurony z kanałami jonowymi o takich właściwościach wchodzi w skład sieci nerwowych, pełniących funkcję rozruszników. Rozruszniki wytwarzają impulsy nerwowe, które mają znaczenie dla rytmiki funkcji fizjologicznych.

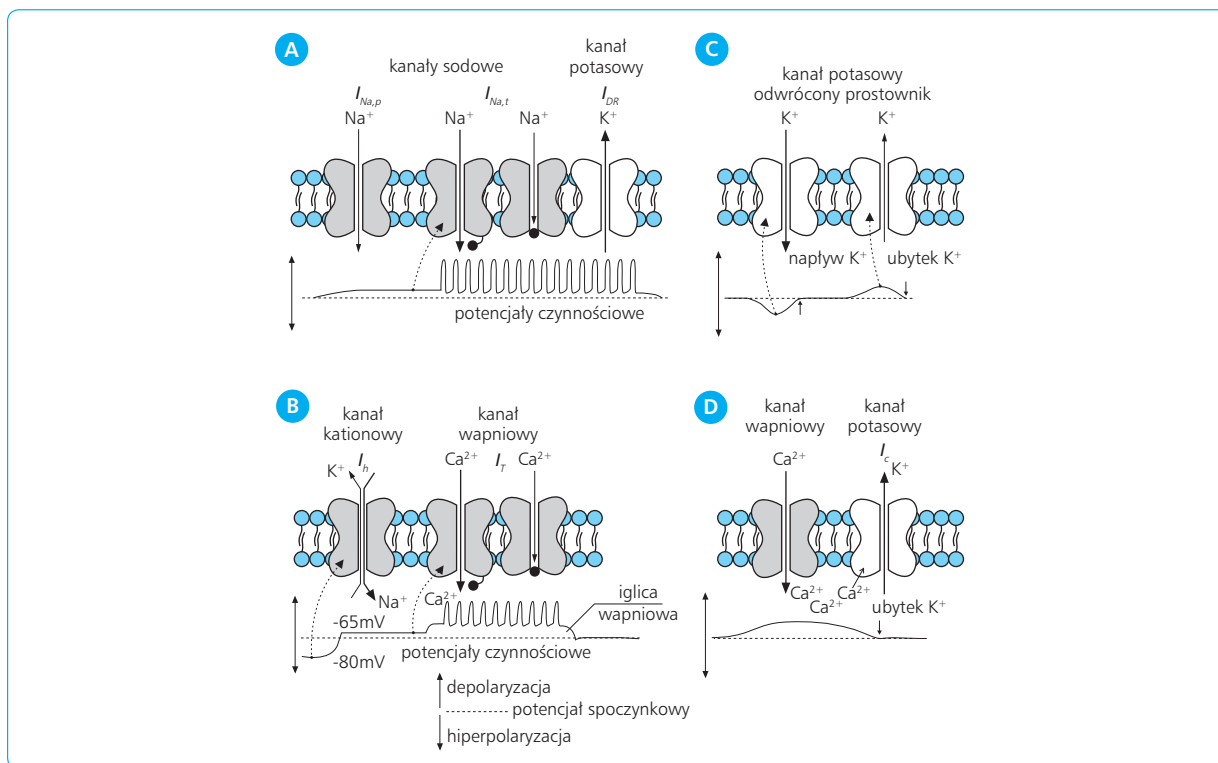
KANAŁY WAPNIOWE

Jony Ca²⁺ odgrywają trojaką rolę w neuronie. (1) Jako kationy powodują depolaryzację błony komórkowej. Depolaryzacja ta jednak z powodu małego stężenia jonów Ca²⁺ w neuronie jest niewielka i nie przekształca się w potencjał czynnościowy, ale ułatwia pobudzenie neuronu, gdy jednocześnie otworzą się kanały sodowe. (2) Zadaniem jonów Ca²⁺ jest także modulacja aktywności różnych enzymów i wpływ na metabolizm neuronu, a nawet udział w mechanizmie ekspresji genów. (3) Ponadto jony Ca²⁺, aktywując kanały potasowe, uruchamiają wypływ jonów K⁺ z komórki, co zmniejsza depolaryzację jej błony i zapobiega nadmiernemu pobudzeniu neuronu.

W układzie nerwowym występują napięciowo zależne kanały wapniowe I_T , I_L i I_N .

Kanały I_T (*transient* – przejściowe) są aktywowane przez niewielką depolaryzację. Kanały te współdziałają z kanałami kationowymi I_h (*hyperpolarization* – hiperpolaryzacja), które otwierają się wskutek hiperpolaryzacji błony neuronu (przy ok. -80 mV). Przepuszczają wówczas z zewnątrz komórki do cytoplazmy jony Na⁺ i jednocześnie w odwrotnym kierunku mniejszą liczbę jonów K⁺. Powoduje to niewielką depolaryzację błony neuronu (do -65 mV), która jednak wystarcza do otwarcia kanałów wapniowych I_T . Napływ jonów Ca²⁺ do komórki przez te kanały nasila istniejącą depolaryzację, ale na krótko, ponieważ kanały I_T szybko ulegają inaktywacji. Depolaryzacja ta, zwana iglicą wapniową, obniża próg pobudliwości neuronu i umożliwia powstanie krótkiej serii potencjałów czynnościowych zależnych od prądów $I_{Na,t}$ i I_K . Po zakończeniu tej serii kanały I_h zamykają się; zostają znowu otwarte dopiero przy następnej hiperpolaryzacji błony (ryc. 12.17B). Interakcja prądów jonowych I_h i I_T odgrywa rolę w rytmicznej aktywności neuronów wzgórza podczas snu bez szybkich ruchów gałek ocznych (NREM, *non-rapid eye movements*) (zob. podrozdz. 12.10.5, s. 707).

Kanały I_L (*long-lasting* – długotrwałe) odznaczają się małą wrażliwością na depolaryzację. Otwierają się do-



Ryc. 12.17 Funkcjonowanie kanałów jonowych. **A.** Wejście jonów Na^+ przez kanał $I_{Na,p}$ powoduje niewielką depolaryzację, która aktywuje kanał $I_{Na,t}$ i umożliwia powstawanie rytmicznych potencjałów czynnościowych. **B.** Otwarcie kanału I_h przez niewielką hiperpolaryzację (-80 mV) umożliwia wejście jonów Na^+ do komórki. Spowodowana tym niewielka depolaryzacja (-65 mV) otwiera kanał wapniowy I_T . Wejście jonów Ca^{2+} nasila tę depolaryzację, tworząc tzw. iglicę wapniową. Na szczycie iglicy powstaje seria potencjałów czynnościowych. **C.** Kanał potasowy odwrócony prostownik. Niewielka hiperpolaryzacja powoduje wypływ jonów K^+ , a niewielka depolaryzacja – wejście jonów K^+ do cytoplazmy. W obu sytuacjach zostaje przywrócony potencjał spoczynkowy komórki. **D.** Kanał potasowy I_C . Otwarcie kanału I_C przez jony Ca^{2+} powoduje wyjście jonów K^+ z komórki, co niweluje depolaryzację spowodowaną obecnością jonów Ca^{2+} . Dalsze objaśnienia w tekście.

piero wówczas, gdy potencjał błonowy wzrośnie aż do ok. -20 mV , ale wskutek powolnej inaktywacji pozostają długo przepuszczalne dla jonów Ca^{2+} . Jony wapnia po wejściu przez te kanały do cytoplazmy nie tylko zwiększają pobudliwość neuronu, lecz także uczestniczą w regulacji wielu procesów metabolicznych.

Kanały I_L , jak również kanały I_N (*neither T nor L* – ani T, ani L) o podobnej funkcji, występują licznie w obrębie zakończeń nerwowych aksonów, gdzie odgrywają rolę w uwalnianiu do szczeliny synaptycznej zawartości pęcherzyków synaptycznych (zob. podrozdz. 12.1.5, s. 576).

KANAŁY POTASOWE

Prądy potasowe regulują stężenie jonów K^+ w cytoplazmie, stabilizują potencjał błony komórkowej w warunkach spoczynkowych i przywracają ten potencjał po

pobudzeniu neuronu. Kanały potasowe, przepuszczające te prądy, są aktywowane przez depolaryzację błony albo przez jony Ca^{2+} .

Kanały potasowe aktywowane przez napięcie elektryczne

Oprócz omówionych wcześniej opóźnionych prostowników (kanałów I_{DR}), uczestniczących w powstawaniu potencjału czynnościowego, znane są kanały potasowe, które otwierają się przy niewielkiej depolaryzacji. Do niewielkiego wzrostu potencjału błonowego ponad potencjał spoczynkowy może dojść wskutek nadmiaru elektrododatnich jonów K^+ , które zgodnie z gradientem elektrochemicznym znalazły się w elektroujemnym wnętrzu komórki. Zwiększona przez to pobudliwość neuronu mogłaby doprowadzić do powstawania serii rytmicznych wyładowań. Przeciwdziała temu wypływ jonów K^+ z komórki zgodnie z gradientem stężeń przez otwarte kanały potasowe $I_{K,leak}$ (*leak* – przeciek), wrazliwie na tę depolaryzację.

Szczególną rolę w stabilizacji potencjału błonowego odgrywają tzw. odwrócone prostowniki. Kierunek przepływu jonów K^+ przez te kanały zależy od aktualnej polaryzacji błony komórkowej. W stanie hiperpolaryzacji odwrócone prostowniki przepuszczają jony K^+ w niekonwencjonalnym kierunku z zewnątrz do cytoplazmy, przez co zapobiegają nadmiernemu obniżeniu potencjału błonowego. W stanie niewielkiej depolaryzacji stają się przepuszczalne w odwrotnym kierunku i przeciwdziałają dalszemu wzrostowi potencjału. W obu więc sytuacjach ich działanie zmierza do przywrócenia potencjału spoczynkowego (ryc. 12.17C).

Kanały potasowe aktywowane przez jony Ca^{2+}

Kanały potasowe mogą być aktywowane przez jony Ca^{2+} , które uprzednio weszły do cytoplazmy wskutek aktywacji kanałów wapniowych. Należy do nich kanał potasowy I_C , który reguluje częstość impulsów wytwarzanych rytmicznie przez neuron. W wyniku otwarcia tego kanału przez jony Ca^{2+} jony K^+ wypływają z cytoplazmy i dochodzi do hiperpolaryzacji błony komórkowej (ryc. 12.17D). Stan hiperpolaryzacji opóźnia wystąpienie kolejnych potencjałów czynnościowych.

12.1.8

PRZEWODZENIE IMPULSÓW WE WŁÓKNACH NERWOWYCH

Jony Na^+ , które wniknęły do cytoplazmy początkowego odcinka aksonu, powodują depolaryzację jego błony. Depolaryzacja ta jest źródłem prądu elektrycznego, który płynie dalej w cytoplazmie i powoduje depolaryzację kolejnych odcinków włókna nerwowego. Prąd ten podlega takim samym prawom fizycznym, jak prąd w kablu elektrycznym, mówi się zatem, że szerzy się elektrotonicznie.

W miarę przepływu prądu amplituda depolaryzacji stopniowo zmniejsza się. Zależy to od oporu elektrycznego cytoplazmy i od oporu błony komórkowej. Podobnie jak opór przewodzenia elektrycznego, opór cytoplazmy jest odwrotnie proporcjonalny do szerokości (kalibru) włókna. Depolaryzacja zatem zmniejsza się tym wolniej, im szersze jest włókno, a więc im mniejszy jest opór jego cytoplazmy. Od oporu elektrycznego błony zależy wpływ prądu do otoczenia. Dlatego depolaryzacja zmniejsza się tym wolniej, im większy jest opór błony.

Gdy fala depolaryzacji napotyka napięciowo zależne kanały sodowe, a jej amplituda wystarcza do aktywacji tych kanałów, w tym miejscu powstaje kolejny potencjał czynnościowy. Jony Na^+ , które wnikają tutaj z zewnątrz do cytoplazmy, płyną dalej do następnego odcinka włókna. Proces ten powtarza się, aż impuls nerwowy dotrze do zakończenia aksonu i uruchomi

proces uwalniania neuroprzebieżnika do synaps (ryc. 12.18B).

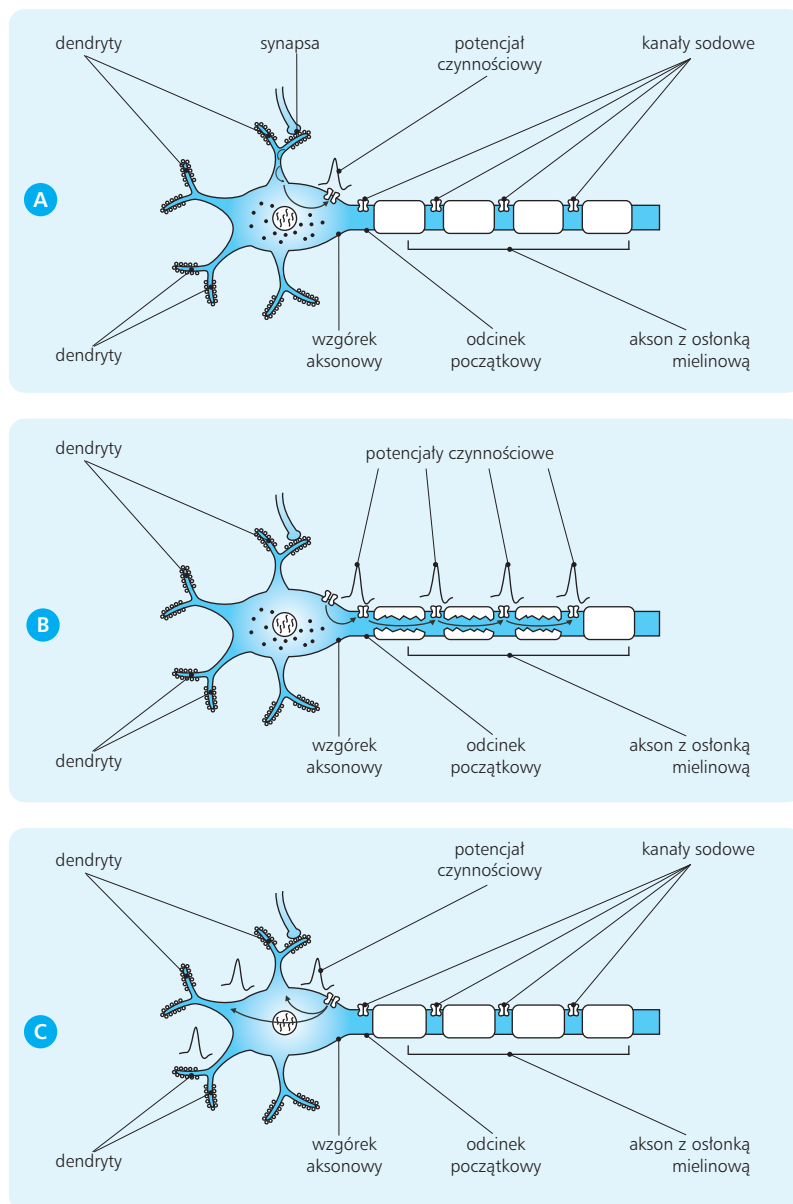
W niektórych neuronach część jonów Na^+ , które wniknęły do cytoplazmy wzdłuż aksonu, płynie w odwrotnym kierunku. Fala depolaryzacji szerzy się stąd wstecznie przez cytoplazmę i dociera do końcowych (dystalnych) odcinków dendrytów, obfitujących w kolce dendrytyczne (ryc. 12.18C). Pod jej wpływem zwiększa się wrażliwość nagromadzonych tu synaps na glutaminian. W ten sposób każdorazowe pobudzenie neuronu modyfikuje późniejszy wpływ synaps na czynność tegoż neuronu. Mechanizm ten może się przyczynić do usprawnienia transmisji synaptycznej i do powstawania śladu pamięciowego.

PRZEWODZENIE IMPULSÓW CIĄGŁE I SKOKOWE

Przewodzenie impulsów odbywa się nieco inaczej we włóknach bezmielinowych i we włóknach z osłonką mielinową. We włóknach bezmielinowych depolaryzacja obejmuje jego kolejne odcinki i przesuwa się wolno w sposób ciągły, ponieważ kanały sodowe są rozmieszczone równomiernie na całej powierzchni włókna. Natomiast we włóknie mielinowym prąd elektryczny płynie przez cały odcinek pokryty mieliną do najbliższego przewężenia Ranviera i tu dopiero napotyka liczne napięciowo zależne kanały sodowe. Z powodu dużego oporu elektrycznego mieliny wpływ prądu do otoczenia jest niewielki. Dlatego fala depolaryzacji ma wystarczającą amplitudę do aktywacji tych kanałów. Potencjał czynnościowy we włóknach mielinowych „przeskakuje” od jednego przewężenia do drugiego, porusza się więc szybciej niż we włóknach bezmielinowych. Ten sposób przewodzenia impulsów nerwowych nazywany jest skokowym.

POBUDLIWOŚĆ WŁÓKIEN NERWOWYCH. ZALEŻNOŚĆ SZYBKOŚCI PRZEWODZENIA IMPULSÓW OD KALIBRU WŁÓKNA

Bezpośrednio po przejściu impulsu nerwowego odcinek włókna jest niepobudliwy, tzn. nie może w nim powstać potencjał czynnościowy. Ten stan niepobudliwości nazywany jest refrakcją bezwzględną (absolutną). Przyczyną refrakcji bezwzględnej jest stan inaktywacji kanałów sodowych, wskutek której są one nieprzepuszczalne dla jonów Na^+ . Po okresie refrakcji bezwzględnej następuje okres refrakcji względnej, kiedy włókno może być pobudzone, ale tylko przez silne bodźce. Pobudliwość włókna bowiem jest wtedy zmniejszona wskutek hiperpolaryzacji następującej po potencjale czynnościowym. Refrakcja bezwzględna i względna trwa tym dłużej, im mniejsza jest grubość (kaliber) włókna. Najdłużej utrzymuje się brak pobudliwości cienkich włókien bezmielinowych, dlatego mogą one przekazać najwyżej



Ryc. 12.18 Szerzenie się potencjału czynnościowego. **A.** Powstawanie potencjału we wzgórku aksonowym. EPSP (*excitatory postsynaptic potential*) – postsynaptyczny potencjał pobudzający. **B.** Przewodzenie potencjału czynnościowego w aksonie. **C.** Szerzenie się potencjału w perykarionie i dendrytach.

kilka impulsów w ciągu sekundy. Najkrótszym okresem refrakcji odznaczają się grube włókna otoczone osłonką mielinową – mogą one przekazać 1000 i więcej impulsów w ciągu sekundy. Od kalibru włókna zależy też szybkość przewodzenia impulsów, która wynosi od 1 m/s w cienkich włóknach bezmielinowych do 120 m/s w grubych włóknach z osłonką mielinową.

Istnieją dwie konwencje podziału włókien nerwowych na grupy w zależności od ich właściwości fizjologicznych. W nerwach najczęściej rozróżnia się grupy A, B i C. Do dwóch pierwszych należą włókna mielinowe, a do grupy C – włókna bezmielinowe. W grupie A – najliczniejszej – wyodrębnia się jeszcze podgrupy A α , A β i A δ o różnej prędkości przewodzenia impulsów (tab. 12.2A). Inny podział włókien czuciowych, na włókna typu Ia, Ib, II, III i IV (tab. 12.2B) ma zastosowanie głównie w klasyfikacji unerwienia czuciowego wrzecionek nerwowo-mięśniowych i nerwowo-ścięgowych.

12.1.9

RECEPTORY METABOTROPE

Receptor metabotropowy jest białkiem integralnym błony komórkowej, które składa się z kilku (zazwyczaj 7) domen transbłonowych. Część receptora wystająca poza komórkę zawiera miejsca uchwytu przekaźnika pierwotnego, którym może być „klasyczny” neuroprzekaźnik (np. noradrenalina lub dopamina), neuropeptyd (np. substancja P) albo hormon. Przekaznik pierwotny powoduje zmianę konformacyjną białka receptora, wskutek czego staje się ono aktywne i może inicjować powstawanie przekaźników wtórnych, które modyfikują właściwości funkcjonalne komórki. Przekazywanie informacji za pomocą przekaźników wtórnych nazywa się transdukcją sygnału w komórce.

Grupa	Rodzaj włókien (obecność osłonki mielinowej)	Średnica włókna (μm)	Prędkość przewodzenia impulsów (m/s)	Funkcja	
A	mielinowe	α	12–20	70–120	włókna ruchowe; włókna aferentne wrzecionek nerwowo-mięśniowych
		β	6–12	30–70	precyzyjne czucie dotyku; czucie głębokie
		γ	3–6	15–30	unerwienie ruchowe wrzecionek nerwowo-mięśniowych
		δ	1–5	5–30	czucie bólu „szybkiego”; czucie temperatury, głównie zimna
B	włókna z cienką osłonką mielinową pokrywającą część włókna	1–3	3–15	włókna autonomiczne przedzwojowe	
C	bezmielinowe	< 1,5	0,5–2	nieprecyzyjne czucie dotyku; czucie bólu „wolnego”; czucie temperatury, głównie ciepła; włókna autonomiczne zazwojowe	

Tabela 12.2 A Podział włókien nerwowych według Gassera i Erlangera.

Grupa	Rodzaj włókien (obecność osłonki mielinowej)	Średnica włókna (μm)	Prędkość przewodzenia impulsów (m/s)	Funkcja	
I	mielinowe	a	12–20	70–120	włókna aferentne od receptorów
		b	6–12	30–70	
II	mielinowe	1–5	3–15	czucie bólu „szybkiego” i zimna	
IV	bezmielinowe	< 1,5	0,5–2	nieprecyzyjne czucie dotyku; czucie bólu „wolnego”; czucie temperatury, głównie ciepła; włókna autonomiczne zazwojowe	

Pola w czarnej ramce oznaczają włókna czuciowe unerwiające wrzecionka nerwowo-mięśniowe i nerwowo-ścięgnowe.

Tabela 12.2 B Podział włókien nerwowych według Lloyda.

W niektórych receptorach do części penetrującej w głąb cytoplazmy przyłącza się białko G, które samo może pełnić rolę przekaźnika wtórnego albo uczestniczyć w syntezie innych przekaźników wtórnych. Receptory czynników wzrostu nie wiążą białka G i oddziałują na procesy w komórce za pośrednictwem kinaz tyrozynowych.

REGULACJA LICZBY AKTYWNYCH RECEPTORÓW

Liczba (gęstość) aktywnych receptorów w błonie może się zmniejszyć wskutek sekwestracji (internalizacji) receptorów lub „regulacji w dół” (*down-regulation*). Sekwestracja polega na tym, że receptor zostaje wchłonięty (internalizowany) drogą endocytozy do cytoplazmy.

Stan ten jest odwracalny, ponieważ internalizowany receptor może wrócić do błony komórkowej i nadal spełniać swą funkcję. Natomiast w procesie „regulacji w dół” białko receptora, które znalazło się w cytoplazmie, zostaje zdegradowane i receptor nie może zostać odtworzony bez ponownej syntezy białka.

Odwrotnym procesem jest zwiększenie liczby receptorów w błonie, czyli „regulacja w górę” (*up-regulation*) wskutek zwiększonej syntezy białka receptora. Do „regulacji w górę” dochodzi m.in. w toku przewlekłego stosowania antagonistów danego receptora, np. blokerów receptorów β -adrenergicznych w nadciśnieniu tętniczym lub zaburzeniach rytmu serca. Wówczas nagłe odstawienie leku może spowodować niebezpieczne skutki, takie jak wzrost ciśnienia tętniczego krwi lub migotanie przedsionków serca, ponieważ neuroprzekaźnik działa teraz na większą liczbę receptorów niż przed zastosowaniem antagonisty.

BIAŁKA G

Nazwa białek G pochodzi od ich zdolności wiązania kwasu guanozynotrifosforowego (GTP) (zob. rozdz. 1). Białko G sprzężone z receptorem składa się z trzech podjednostek: α , β i γ . Gdy receptor jest nieczynny, do podjednostki α jest dołączony guanozynodifosforan (GDP). Gdy przekaźnik pierwotny przyłączy się do receptora i spowoduje zmianę konformacyjną jego białka, modyfikacjom podlega również białko G. Najpierw podjednostka α białka G traci zdolność wiązania GDP i w jego miejsce przyłącza GTP. Potem białko G odłącza się od receptora i rozdziela się na podjednostkę α i zespół podjednostek β/γ . W końcu rozdzielone podjednostki przemieszczają się w półpłynnym środowisku błony do innych miejsc, napotykać różne białka i zmieniają ich właściwości funkcjonalne.

Gdy białko G pełni rolę przekaźnika wtórnego, samo otwiera lub zamyka kanały jonowe, zwłaszcza chlorkowe i wapniowe, i w ten sposób reguluje pobudliwość komórki. Częściej jednak białko G działa pośrednio – aktywuje enzymy, które syntetyzują przekaźniki wtórne. Białka G o właściwościach hamujących hamują syntezę przekaźników wtórnych.

Gdy przekaźnik pierwotny odłączy się od receptora, stan strukturalny białka receptora wraca do stanu spoczynkowego. Jednocześnie zostaje odbudowana struktura białka G: cząsteczka GTP zostaje wymieniona na cząsteczkę GDP i białko przekształca się w formę nieaktywną.

PRZKAŹNIKI WTÓRNE

Dwa główne układy przekaźników wtórnych wykorzystują do transdukcji sygnału w komórce białka G. Pierwszy funkcjonuje poprzez aktywację cyklazy adenylationowej (rzadziej cyklazy guanylationowej) i syntezę cAMP lub rzadziej cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). W drugim układzie przekaźnikami wtórnymi są pochodne fosfatydyloinozytolu – 1,4,5-trisfosforan inozytolu (IP_3) i diacyloglicerol (DAG).

Cykliczny AMP i cykliczny GMP

Cykliczny AMP (cAMP) powstaje z ATP pod wpływem enzymu cyklazy adenylationowej, która jest aktywowana przez podjednostkę białka G typu pobudzającego (G_s , *stimulatory*). Natomiast w synapsach hamujących występuje białko G typu hamującego (G_i , *inhibitory*). Zespół podjednostek β i γ tego białka hamuje cyklazę adenylationową i przez to uniemożliwia syntezę cAMP (ryc. 12.19, część górna).

Cykliczny GMP (cGMP) powstaje z GTP pod wpływem enzymu cyklazy guanylationowej i działa za pośrednictwem kinazy białkowej G (kinazy białkowej zależnej

od cGMP). Cykliczny GMP jako przekaźnik wtórny funkcjonuje podobnie do cAMP, jest jednak mniej rozpowszechniony i reguluje tylko niektóre funkcje komórki.

Zarówno cAMP, jak cGMP są aktywne tylko w formie cyklicznej. Unieczynnają je fosfodiesterazy, które rozrywają cykliczne wiązanie w miejscu 3'-ribozy i przekształcają te związki w nieczynny 5'-adenozynomonofosforan i 5'-guanozynomonofosforan.

Pochodne fosfatydyloinozytolu

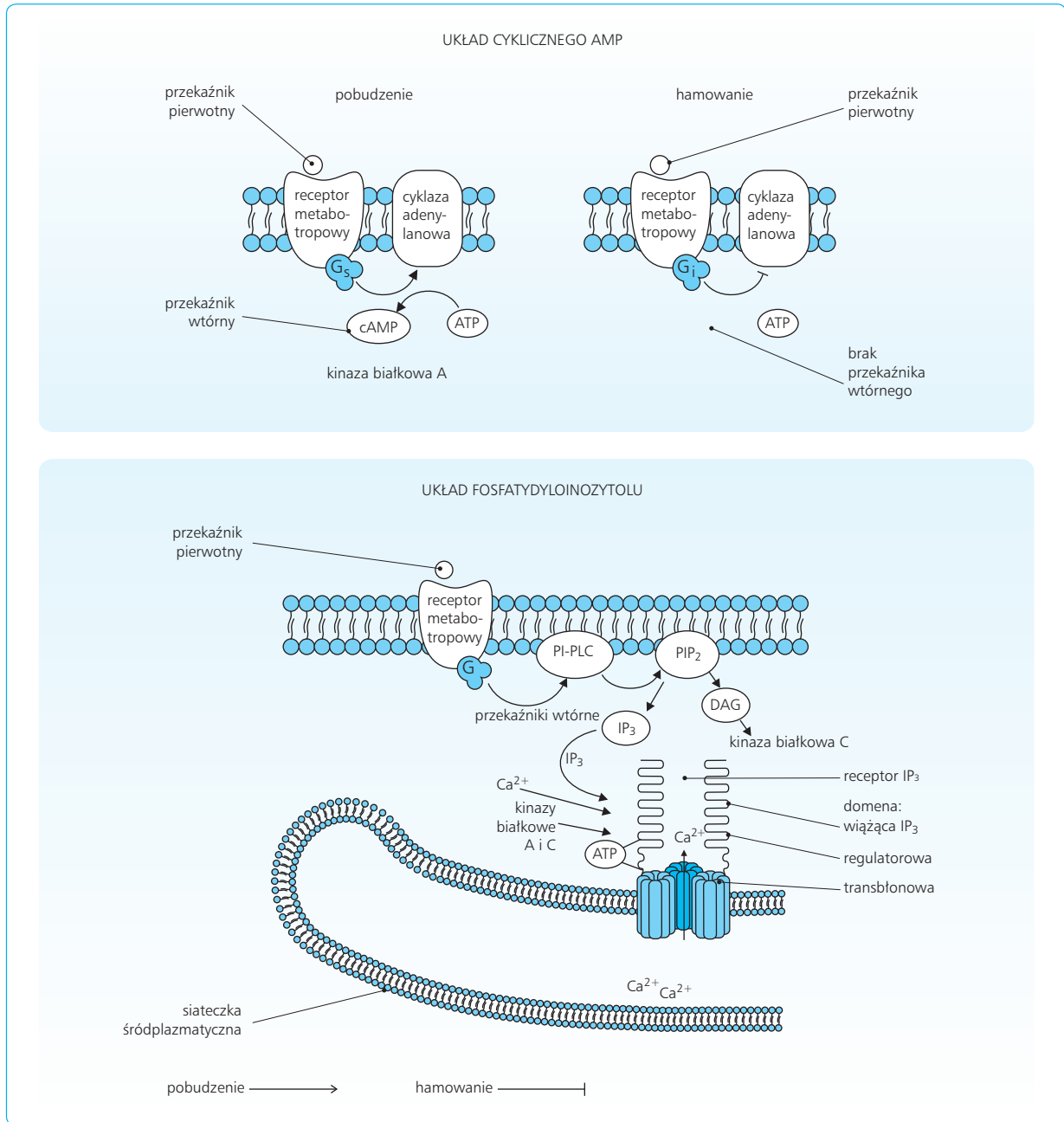
W transdukcji sygnału w komórce uczestniczą fosfolipidy, czyli lipidy mające w swej cząsteczce kwas fosforowy. Prekursorem aktywnych fosfolipidów jest fosfatydyloinozytol (PI), obecny w błonie komórkowej w pobliżu cytoplazmy. Fosforylacja PI prowadzi do powstania 4,5-bisfosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP_2). Wskutek działania przekaźnika pierwotnego na receptor metabotropowy zostaje uczynnione białko G związane z tym receptorem. Białko G aktywuje fosfolipazę C specyficzną dla fosfoinozytydów (PI-PLC, *phosphoinositide-specific phospholipase*), która hydrolizuje PIP_2 i uwalnia z niego przekaźniki wtórne – 1,4,5-trisfosforan inozytolu (IP_3) i diacyloglicerol (DAG) (ryc. 12.19, część środkowa).

IP_3 działa na receptory wewnątrzkomórkowe w błonie siateczki śródplazmatycznej, które są kanałami wapniowymi. Otwarcie tych kanałów powoduje wypływ jonów Ca^{2+} z siateczki do cytozolu. Do otwarcia przez IP_3 kanału wapniowego jest niezbędne współdziałanie jonów Ca^{2+} . Receptory IP_3 aktywuje małe stężenie, a deaktywuje duże stężenie jonów Ca^{2+} w cytozolu.

Działanie DAG polega na aktywacji kinazy białkowej C. Znanych jest kilka odmian (izoenzymów) tej kinazy o różnych mechanizmach działania. Dla regulacji pobudliwości neuronu ma znaczenie kinaza, która znajduje się w pobliżu błony komórkowej. Kinaza C składa się z części katalitycznej i części regulatorowej. Część katalityczna kinazy staje się aktywna dopiero wówczas, gdy do części regulatorowej dołączy się DAG i jony Ca^{2+} . Kinaza pozostaje wtedy w luźnym kontakcie z błoną komórkową i przemieszcza się wzdłuż jej powierzchni cytoplazmatycznej. Część katalityczna może wtedy fosforylować napotkane białka, a przez to zmieniać wrażliwość receptorów na neuroprzekaźniki i regulować przepuszczalność kanałów jonowych.

Tlenek azotu i tlenek węgla

Tlenek azotu (NO) i tlenek węgla (CO) są przekaźnikami wtórnymi o naturze gazowej. Łatwo przechodzą przez błony biologiczne, dlatego mogą działać w różnych częściach neuronu, wydostawać się do przestrzeni międzykomórkowej oraz wnikać do sąsiednich komórek nerwowych i glejowych. Za pomocą NO i CO neuron „odbiorczy” może zwrotnie oddziaływać na zakończenia synaptyczne, modulować uwalnianie neuroprzekaźnika i zwiększać przekazywanie informacji



Ryc. 12.19 Układy przekaźników wtórnych. cAMP – cykliczny adenosynomonofosforan, ATP – adenosynotrifosforan, PI-PLC – fosfolipaza C specyficzna dla fosfoinozytydów, PIP₂ – 4,5-bisfosforan fosfatydyloinozytolu, IP₃ – 1,4,5-trisfosforan inozytolu, DAG – diacyloglicerol.

w synapsach, co jest przejawem plastycznych właściwości układu nerwowego.

NO powstaje z aminokwasu arginynej wskutek działania syntazy tlenku azotu. CO tworzy się w toku przekształcania hemoglobiny w biliwerdynę. Reakcję tę katalizuje oksygenaza hemowa 2.

W komórce NO i CO pobudzają syntezę cGMP.

FOSFORYLACJA I DEFOSFORYLACJA BIAŁEK

Efektom działania przekaźników wtórnych jest aktywacja kinaz białkowych. Enzymy te fosforylują różne białka komórki, dołączając do nich reszty fosforanowe. Ufosforylowane białko staje się biologicznie aktywne.

Rozróżnia się fosforylację serynowo-treoninową i fosforylację tyrozynową (zob. rozdz. 1).

Fosforylacja serynowo-treoninowa polega na odłączeniu reszty fosforanowej od ATP i przyłączeniu jej do seryny lub treoniny albo do obu tych aminokwasów w fosforylowanym białku. Fosforylacja tyrozynowa jest katalizowana przez tyrozynowe kinazy białkowe, które również odłączają resztę fosforanową od ATP, ale przyłączają ją do aminokwasu tyrozyny. Zróżnicowanie mechanizmu fosforylacji białek jest uzasadnione fizjologicznie. Fosforylacja serynowo-treoninowa, uczynniając wiele enzymów, służy bieżącym potrzebom komórki. Z kolei fosforylacja tyrozynowa, skierowana na ograniczoną grupę białek pobudzających ekspresję genów, wpływa na wzrost i proliferację komórek, a zatem powoduje długotrwałe zmiany ich właściwości funkcjonalnych.

Działanie odwrotne w stosunku do kinaz białkowych przejawiają fosfatazy białkowe. Unieczynniają one białka przez ich defosforylację, tj. odłączenie reszty fosforanowej od ufosforylowanego aminokwasu seryny, treoniny lub tyrozyny.

WPŁYW KINAZ BIAŁKOWYCH NA CZYNNIKI TRANSKRYPCYJNE I EKSPRESJĘ GENÓW

Kinazy białkowe nie tylko uczynniają biologicznie aktywne substancje uczestniczące bezpośrednio w pobudzaniu lub hamowaniu komórki, lecz także za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych wpływają na ekspresję genów. Umożliwia to wzmożoną i długotrwałą syntezę różnych białek (zob. rozdz. 1).

W ten sposób kinaza białkowa A, zwłaszcza gdy powstaje w dużych ilościach wskutek wielokrotnego pobudzenia komórki, fosforyluje czynnik transkrypcyjny białko CREB (*cAMP response element binding*, białko wiążące element odpowiedzi na cAMP) (ryc. 12.20). Ufosforylowane białko CREB, działając na promotor genu, zapoczątkowuje proces transkrypcji. Do czynników transkrypcyjnych zalicza się też kompleks AP-1 (*activator protein 1*), złożony z białek Fos i Jun. Białka te są syntetyzowane odpowiednio przez geny *c-Fos* i *c-Jun*. Geny te, ulegające ekspresji wskutek działania czynników wzrostu, sterują procesami wzrostu i podziału komórek. Ponieważ oprócz dobroczynnego działania mogą przyczyniać się do powstawania nowotworów, dlatego zostały zaliczone do protoonkogenów. Syntetyzowane przez nie białka Fos i Jun nazywane są onkogenami.

C-Fos i *c-Jun* to geny wczesnej odpowiedzi komórkowej – podlegają ekspresji w pierwszym etapie pobudzenia komórki. Białka syntetyzowane przez te geny, takie jak AP-1, są z kolei czynnikami transkrypcyjnymi innych genów, syntetyzujących białka o bezpośrednim znaczeniu dla funkcjonowania komórki.

12.1.10

CZYNNIKI WZROSTU

Czynniki wzrostu (wzrostowe) to związki niezbędne do rozwoju, proliferacji i dojrzewania komórek narządów organizmu. Wiele czynników wzrostu działa też na neurony i komórki gładkie oraz odgrywa ważną rolę w rozwoju układu nerwowego.

DZIAŁANIE CZYNNIKÓW WZROSTU NA NEURONY

Czynniki wzrostu są niezbędne do neurogenezy. Już we wczesnym okresie rozwoju czynniki te wyznaczają los komórek macierzystych – sterują ich przekształcaniem się w neurony i komórki gładkie. Później, gdy wytwarzają się połączenia nerwowe, czynniki wzrostu nadają kierunek rosnącym aksonom.

W dojrzałym układzie nerwowym komórki gładkie i nerwowe nadal wytwarzają czynniki wzrostu, które po opuszczeniu komórki rozchodzą się w środowisku międzykomórkowym i wywierają działanie troficzne na pobliskie neurony. Oddziaływanie to jest niezbędne do utrzymywania tych neuronów przy życiu w stanie sprawności funkcjonalnej. Czynniki wzrostu pełnią też inne zadania w układzie nerwowym – regulują proces syntezy i uwalniania neuroprzekazników, uczestniczą we wzmacnianiu połączeń synaptycznych w toku uczenia się, a więc odgrywają rolę w mechanizmach pamięci. Ogólnie więc są konieczne do prawidłowego funkcjonowania neuronów i synaps.

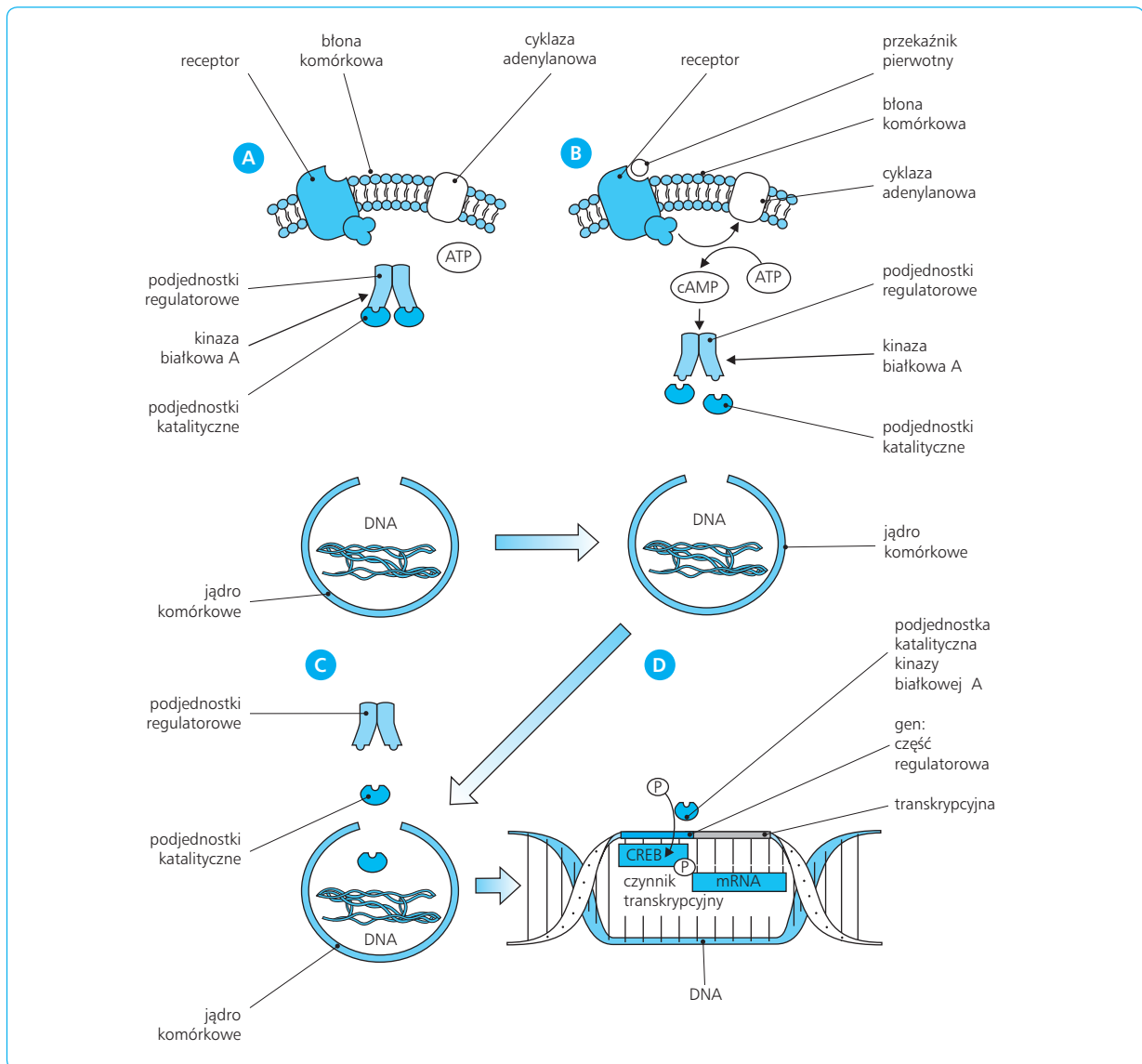
CZYNNIKI WZROSTU WYSTĘPUJĄCE W UKŁADZIE NERWOWYM

Czynniki wzrostu, których działanie w układzie nerwowym zostało najlepiej poznane, przedstawia tab. 12.3. Należy jednak zauważyć, że na komórki nerwowe i mięśniowe działa bardzo wiele czynników o różnym znaczeniu fizjologicznym, które odgrywają główną rolę w regulacji czynności innych narządów.

Neurotrofiny

Do neurotrofin należą czynniki wzrostu o działaniu troficznym na neurony, takie jak czynnik wzrostu nerwów (NGF, *nerve growth factor*), czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), neurotrofina 3/4 i neurotrofina 5.

NGF jest niezbędny do rozwoju i utrzymania przy życiu neuronów układu współczulnego i niektórych neuronów czuciowych. Czynnikiem ten powstaje w okresie rozwoju w tkankach, w kierunku których rosną włók-



Ryc. 12.20 Wpływ kinazy białkowej A na ekspresję genu. **A.** Stan spoczynkowy. **B.** Działanie przebieżnika pierwotnego na receptor, aktywacja kinazy białkowej A, odłączenie podjednostek katalitycznych. **C.** Wniknięcie podjednostki katalitycznej do jądra komórkowego. **D.** Fosforylacja i aktywacja czynnika transkrypcyjnego. ATP – adenozyntrifosforan, cAMP – cykliczny adenozyntri-
monofosforan, CREB (*cAMP response element binding*) – białko wiążące element odpowiedzi na cAMP.

na tych neuronów. W dojrzałym organizmie NGF jest nadal potrzebny nerwom współczulnym, natomiast neurony czuciowe mogą funkcjonować bez niego. NGF występuje również w korze nowej, hipokampie i ciele prążkowym. Wywiera działanie troficzne na neurony cholinergiczne podstawnej części przodomózgowia, które wysyłają projekcje do tych obszarów. NGF jest niezbędny do odczuwania bólu (zob. podrozdz. 12.3.5, s. 622).

BDNF warunkuje prawidłowe funkcjonowanie komórek w zwojach czuciowych, neuronów aferentnych w zwojach przywspółczulnych i komórek zwojowych siatkówki. W mózgu utrzymuje przy życiu neurony

cholinergiczne w podstawnej części przodomózgowia i neurony dopaminergiczne w ciele prążkowym.

Neurotrofina 3/4 jest niezbędna do funkcjonowania komórek kory nowej, hipokampa, wzgórze i mózdzku oraz neuronów ruchowych rdzenia kręgowego. W obwodowym układzie nerwowym utrzymuje przy życiu neurony czucia mięśniowego.

Neurokiny

Do czynników wzrostu zalicza się też cytokiny. Cytokiny służą jako nośniki informacji chemicznej między komórkami układu odpornościowego, ale zakres ich

Nazwa	Skrót	Nazwa angielska	Występowanie w układzie nerwowym	Działanie
Neurotrofiny				
czynnik wzrostu nerwów	NFG	<i>nerve growth factor</i>	zwoje rdzeniowe, nerwy współczulne, kora nowa, hipokamp, ciało prążkowane	działanie troficzne i neuroprotekcyjne na neurony czuciowe, nerwy współczulne i neurony cholinergiczne części podstawnej przodomózgowia; udział w mechanizmie czucia bólu
czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego	BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>	zwoje rdzeniowe i przywspółczulne, siatkówka, przodomózgowie	działanie troficzne na neurony cholinergiczne przodomózgowia i neurony dopaminergiczne ciała prążkowanego; niezbędny do rozwoju i funkcjonowania neuronów czuciowych i aferentnych neuronów przywspółczulnych
neurotrofina 3/4	NT3/4		kora nowa, hipokamp, wzgórze i mózdzek, neurony ruchowe rdzenia kręgowego	działanie troficzne na neurony mózgowia i rdzenia kręgowego; w obwodowym układzie nerwowym działanie na neurony czucia mięśniowego
neurotrofina 5	NT5		neurony czuciowe, siatkówka, układ nerwowo-mięśniowy	działanie troficzne na neurony czuciowe i komórki zwojowe siatkówki; powstaje w mięśniach i stymuluje rozwój zakończeń aksonów neuronów ruchowych
Neurokininy				
rzęskowy czynnik neurotroficzny	CNTF	<i>ciliary neurotrophic factor</i>	zwoje autonomiczne, część podstawna przodomózgowia	działanie troficzne na neurony cholinergiczne, noradrenergiczne i GABA-ergiczne; regulacja uwalniania neuroprzekazników w synapsach
czynnik hamujący białaczkę	LIF	<i>leukemia inhibitory factor</i>	neurony czuciowe i neurony ruchowe rdzenia kręgowego	w okresie rozwoju proliferacja komórek macierzystych neuronów; czynnik troficzny neuronów i komórek glejowych; w neuronach ruchowych stymuluje syntezę acetylocholíny; odgrywa rolę w procesach naprawczych po uszkodzeniach nerwów
interleukina 6	IL-6		ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza hipokamp; wytwarzana przez astrocyty, komórki mikrogleju i neurony	regulacja neurogenezy; w okresie rozwoju kieruje różnicowaniem komórek macierzystych w astrocyty; w dojrzałym mózgu stymulacja neurogenezy w zakręcie zębatym hipokampa
kardiotrofina 1			motoneurony rdzenia kręgowego i neurony dopaminergiczne mózgu	działanie troficzne na neurony
Czynniki wzrostu fibroblastów				
czynnik wzrostu fibroblastów 1	FGF-1	<i>fibroblast growth factor-1</i>	neurony czuciowe i ruchowe, neurony cholinergiczne części podstawnej przodomózgowia i istoty czarnej	działanie troficzne na neurony, udział w procesach naprawczych i w regeneracji nerwów
czynnik wzrostu fibroblastów 2	FGF-2	<i>fibroblast growth factor-2</i>	astrocyty, komórki piramidalne hipokampa	w okresie rozwoju stymulacja proliferacji komórek macierzystych; w dojrzałym mózgu działanie troficzne na neurony
Inne czynniki wzrostu				
czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego	GDNF	<i>glial-derived neurotrophic factor</i>	obszary mózgu unerwione przez neurony dopaminergiczne, neurony ruchowe, neurony układu autonomicznego	wytwarzany przez astrocyty w obszarach unerwionych przez neurony dopaminergiczne; internalizowany w zakończeniach aksonów tych neuronów i przenoszony do ciała komórki; brak GDNF występuje w chorobie Parkinsona; działanie troficzne na neurony zwojów współczulnych i przywspółczulnych oraz na neurony ruchowe rdzenia kręgowego

Tabela 12.3 Czynniki wzrostu występujące w układzie nerwowym.

(ciąg dalszy na następnej stronie)

Nazwa	Skrót	Nazwa angielska	Występowanie w układzie nerwowym	Działanie
Inne czynniki wzrostu (cd.)				
naskórkowy czynnik wzrostu	EGF	<i>epidermal growth factor</i>	mózg, głównie w życiu płodowym	prolifracja multipotencjalnych komórek macierzystych; we współdziałaniu z FGF-2 inicjuje proces różnicowania się komórek macierzystych na prekursorów neuronów i komórek glejowych
transformujący czynnik wzrostowy β	TGF- β	<i>transforming growth factor β</i>	grupa związków o różnej lokalizacji; trzy z nich występują w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym	działania bardzo zróżnicowane; TGF- β 1 występuje w ogniskach zapalnych i neurodegeneracyjnych; TGF- β 2 paradoksalnie może hamować neurogenezę; TGF- β 2 i TGF- β 3 modulują działanie innych czynników wzrostu
neureguliny			neuroblasty, oligodendrocyty, komórki Schwanna, neurony czuciowe, neurony ruchowe	grupa czynników odgrywających rolę w gliogenezie; w okresie rozwoju pobudzają przekształcanie się komórek macierzystych w oligodendrocyty i komórki Schwanna; w dojrzałym mózgu stymulują mitozę w prekursorach oligodendrocytów; powodują agregację receptorów acetylocholino w synapsach nerwowo-mięśniowych

Tabela 12.3 Czynniki wzrostu występujące w układzie nerwowym (cd.).

działania jest znacznie szerszy i dotyczy wielu narządów. Cytokiny, które stymulują rozwój neuronów i są niezbędne do ich funkcjonowania, nazywane są neurokinami. W grupie neurokin znalazły się też związki nieodgrywające roli w układzie odpornościowym, ale pod względem budowy i mechanizmu działania w komórce podobne do cytokin. Takimi własnościami odznacza się rzęskowy czynnik neurotroficzny (CNTF, *ciliary neurotrophic factor*), występujący w zwojach przywspółczulnych i współczulnych. CNTF podtrzymuje też funkcjonowanie neuronów cholinergicznym i GABA-ergicznym podstawnego przodomózgowia. CNTF może odgrywać rolę w regeneracji nerwów po uszkodzeniach, jest on bowiem wytwarzany w znacznych ilościach przez komórki Schwanna i astrocyty w sąsiedztwie przeciętego nerwu.

Czynnik hamujący białaczkę (LIF, *leukemia inhibitory factor*) w układzie nerwowym pełni rolę czynnika troficznego neuronów i komórek glejowych. W neuronach ruchowych LIF stymuluje syntezę acetylocholino i, podobnie jak CNTF, odgrywa rolę w procesach naprawczych po uszkodzeniach nerwów.

Interleukina 6 (IL-6) jest wytwarzana w układzie nerwowym przez astrocyty i neurony. W okresie rozwoju ułatwia przekształcanie się komórek macierzystych w astrocyty, jednocześnie hamując ich różnicowanie się w kierunku neuronów. W dojrzałym mózgu stymuluje proces neurogenezę w hipokampie. Wytwarzanie IL-6, a także innych cytokin tej grupy przez komórki mikro-

gleju ma znaczenie w ochronie neuronów w stanach zapalnych i w naprawie ich funkcji po uszkodzeniach.

Czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego

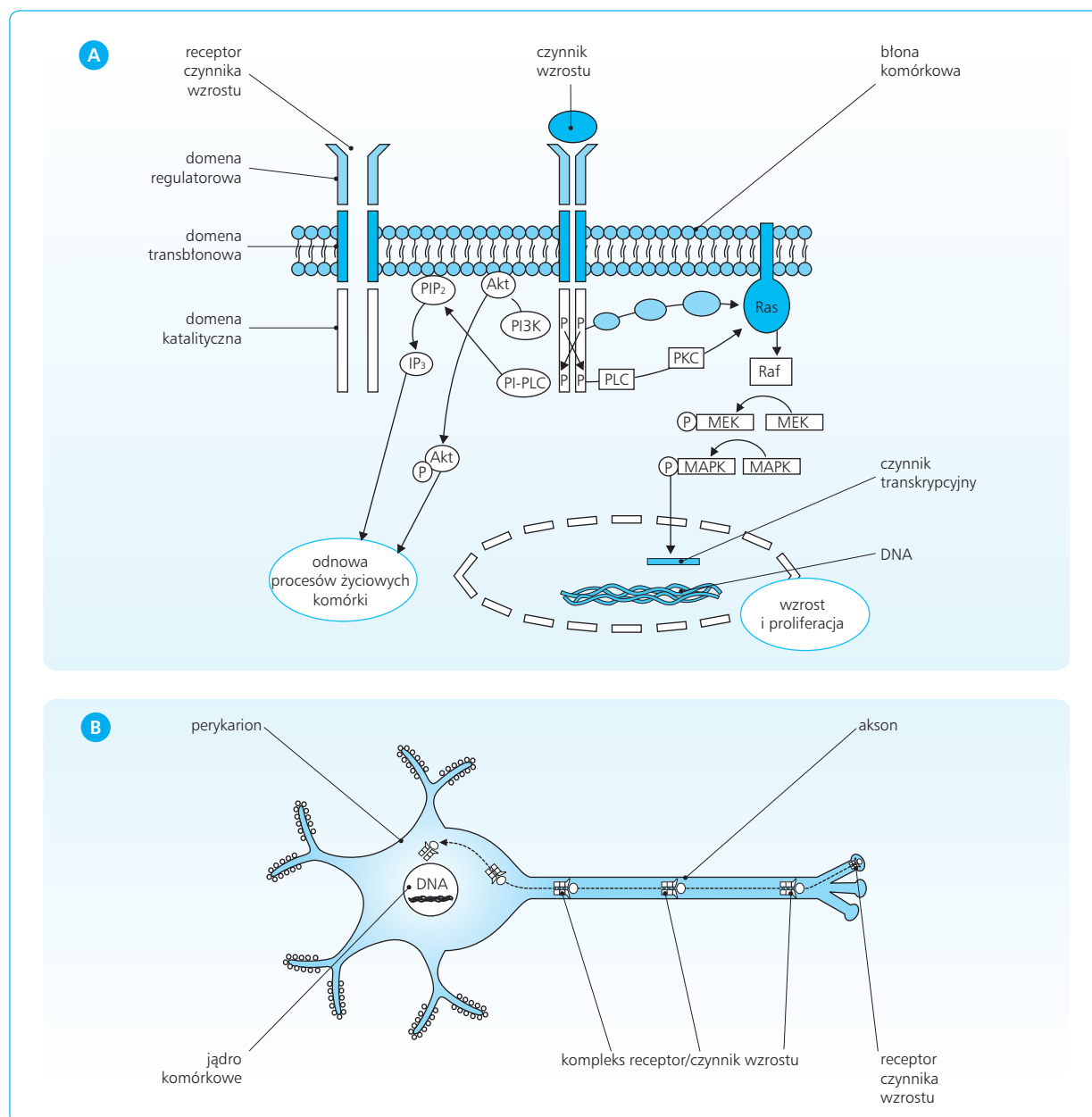
Czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego (GDNF, *glial-derived neurotrophic factor*) jest wytwarzany przez komórki glejowe – astrocyty i komórki Schwanna. W mózgu GDNF jest niezbędny do utrzymania przy życiu neuronów dopaminergicznym istoty czarnej i prążkowiec; powstaje w obszarach unerwionych przez aksony tych neuronów. Łączy się z receptorami na zakończeniach tych aksonów i tworzy kompleks z białkiem receptorowym. Kompleks ten podlega internalizacji i przedostaje się do cytoplazmy zakończenia nerwowego, skąd drogą wstecznego transportu aksonalnego jest przenoszony do ciała komórki. Tutaj GDNF za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych pobudza proces syntezy białek neuronu.

GDNF wywiera też działanie troficzne na neurony czuciowe i neurony układu autonomicznego, a także na neurony ruchowe. Jest wytwarzany w mięśniach, skąd przedostaje się do zakończeń neuronów ruchowych i dalej, drogą transportu wstecznego, dociera do ciała motoneuronu. W okresie rozwoju unerwienia nerwowo-mięśniowego, gdy dochodzi do eliminacji nadliczbowych neuronów ruchowych, GDNF umożliwia przetrwanie niezbędnych neuronów i chroni je przed apoptozą.

WŁAŚCIWOŚCI RECEPTORÓW CZYNNIKÓW WZROSTU

Receptory neurotrofin, czynnika wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) i naskórkowego czynnika wzrostu zawierają kinazę tyrozynową jako domenę katalityczną (zob. rozdz. 1).

Neurotrofiny działają na trzy receptory trk (*tropomyosin-receptor kinase*). Receptor trkA to receptor NGF, trkB jest aktywowany przez BDNF i w mniejszym stopniu przez NT 4/5, natomiast na trkC działa specyficznie neurotrofina 3 (NT3). Schemat działania czynnika wzrostu na przykładzie neurotrofin przedstawia ryc. 12.21A. Działanie czynnika na domenę regulatorową receptora trk powoduje autofosforylację domeny



Ryc. 12.21 Działanie czynnika wzrostu. **A.** Wpływ na procesy życiowe, proliferację i rozwój komórki. **B.** Internalizacja i transport kompleksu receptor/czynnik wzrostu z zakończenia aksonu do perykarionu. PIP₂ – 4,5-bisfosforan fosfatydyloinozytolu, IP₃ – 1,4,5-trisfosforan inozytolu, PI₃K – fosfatydyloinozytolo-3-kinaza, PI-PLC – fosfolipaza C specyficzna dla fosfoinozytydów, SHC – białko adaptorowe, PLC – fosfolipaza C, PKC – kinaza białkowa C, MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) – kinazy białkowe aktywowane przez mitogeny, MEK (*MAPK and ERK kinases*) – kinazy białkowe MAPK odpowiedzialne za fosforylację i aktywację ERK (kinaz aktywowanych przez sygnały zewnątrzkomórkowe, *extracellular signal-regulated protein kinases*), Ras – małe białko G, Raf – kinaza serynowo-treoninowa aktywowana przez Ras, Akt – białko Akt (kinaza białkowa B).

katalitycznej. Do domeny katalitycznej receptora w pobliżu błony komórkowej dołącza się białko adaptorowe SHC, które inicjuje kaskadę reakcji metabolicznych, prowadzących do powstania kinaz białkowych aktywowanych przez mitogeny (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*). Kinazy MAPK aktywują czynniki transkrypcyjne w jądrze komórkowym, co prowadzi do ekspresji genów syntetyzujących białka, które powodują wzrost komórki, a także stymulują proces mitozy.

W odróżnieniu od receptorów neurotrofin, receptory neurokin (cytokin) nie wykazują własnej aktywności kinazy tyrozynowej, lecz przyłączają obecne w cytoplazmie kinazy tyrozynowe rodziny Janus (JAK, *Janus kinases*). Za ich pośrednictwem aktywują szlaki sygnałowe, które przenoszą pobudzenie do jądra komórki (zob. rozdz. 1).

12.1.11

NEUROPRZEKAŹNIKI

Za neuroprzeakaźniki (neurotransmitery) uważa się związki, które są syntetyzowane w neuronach i po uwolnieniu w synapsach chemicznych działają na specyficzne receptory w błonie innego neuronu lub w błonie komórki narządu docelowego. Przekazywanie informacji między komórkami poprzez synapsy za pośrednictwem neuroprzeakaźników nazywa się przekazywaniem synaptycznym (transmisją synaptyczną).

KLASYFIKACJA NEUROPRZEKAŹNIKÓW

Rozróżnia się neuroprzeakaźniki o małych cząsteczkach, zwane klasycznymi, neuropeptydy i neuroprzeakaźniki o innej budowie.

Do grupy neuroprzeakaźników klasycznych należą acetylocholina, katecholaminy (noradrenalina, adrenalina i dopamina), 5-hydroksytryptamina (serotonina), histamina, aminokwasy pobudzające (kwas glutaminowy i asparaginowy) oraz aminokwasy hamujące (kwas gamma-aminomasłowy i glicyna). Katecholaminy, 5-hydroksytryptamina i histamina są nazywane wspólnie monoaminami z powodu obecności jednej grupy aminowej w ich cząsteczce.

W grupie neuropeptydów znajdują się peptydy o różnej wielkości cząsteczek i o różnym mechanizmie działania. Często dany peptyd ma wiele rodzajów działań, na przykład funkcjonuje jako hormon, a w niektórych synapsach pełni rolę neuroprzeakaźnika.

Neuroprzeakaźnikiem w synapsach jest też adenozynotrifosforan, aktywny anion kwasu adenozynotrifosforowego (ATP). Ta funkcja ATP nie ma związku z jego udziałem w przemianie energii w komórkach.

Do neuroprzeakaźników zalicza się także endogenne kannabinoidy. Ich uwalnianie i działanie opiera się na innych zasadach.

KOTRANSMITERY I NEUROMODULATORY

Oprócz neuroprzeakaźnika klasycznego, takiego jak acetylocholina lub noradrenalina, neuron może również wykorzystywać do przekazywania informacji w synapsach związek z innej grupy, np. ATP lub neuropeptyd. Współdziałanie w synapsie dwóch różnych związków wytwarzanych przez ten sam neuron nazywa się kotransmisją, a związki te – kotransmiterami. Najczęściej jednym z nich jest neuroprzeakaźnik klasyczny, a drugim – ATP albo neuropeptyd.

Neuropeptydy i niekiedy neuroprzeakaźniki klasyczne nie pobudzają ani nie hamują neuronu bezpośrednio, lecz za pośrednictwem receptorów metabotropowych aktywują przekaźniki wtórne, które powodują zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości neuronu na inne neuroprzeakaźniki. Związki o takim działaniu na neurony nazywają się neuromodulatorami. Ten sam związek może być neuroprzeakaźnikiem albo neuromodulatorem w różnych synapsach.

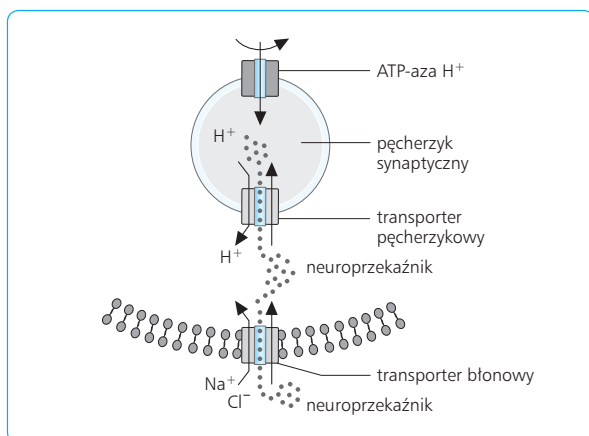
12.1.12

NEUROPRZEKAŹNIKI KLASYCZNE

Mechanizmy działania różnych neuroprzeakaźników klasycznych są podobne.

1. Neuroprzeakaźnik, uwolniony do szczeliny synaptycznej działa na receptory postsynaptyczne jonotropowe lub na receptory metabotropowe. Skutkiem tego działania jest pobudzenie lub hamowanie komórki.
 - a) Receptory jonotropowe w synapsach pobudzających mają kanały przepuszczalne dla jonów Na^+ , niektóre też dla jonów Ca^{2+} , w synapsach hamujących zaś mają kanały przepuszczalne dla jonów Cl^- .
 - b) Receptory metabotropowe są sprzężone z białkami G o działaniu pobudzającym lub hamującym. Aktywacja pobudzającego białka G może powodować pobudzenie komórki za pośrednictwem szlaku fosfatydyloinozytowego lub poprzez aktywację cykazy adenylanowej. W pierwszym przypadku dochodzi do rozszczepienia bisfosfatydylo-4,5-fosforanu (PIP_2) na przekaźniki wtórne trisfosforan inozytoli (IP_3) i diacyloglicerol (DAG), w drugim – do konwersji adenozynotrifosforanu

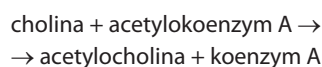
- (ATP) we wtórny przekaźnik cykliczny adenozynomonofosforan (cAMP). Hamowanie komórki polega na unieczynnianiu cykazy adenylanowej przez hamujące białko G (por. ryc. 12.19).
- c) Białka G mogą same funkcjonować jako przekaźniki wtórne; wówczas zamykają lub otwierają kanały jonowe.
 2. Neuroprzekaźnik działa również na receptory presynaptyczne (autoreceptory) w błonie zakończenia synaptycznego, z którego został uwolniony, i na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego zmniejsza (albo niekiedy na zasadzie dodatniego sprzężenia zwiększa) dalsze uwalnianie tego samego neuroprzekaźnika.
 3. Po wykonaniu swego zadania neuroprzekaźnik jest rozkładany przez swoiste enzymy. Pewna jego ilość nie jest niszczone i wraca do kolbki synaptycznej. Ten tzw. wychwyt zwrotny neuroprzekaźnika odbywa się za pomocą transporterów obecnych w błonie presynaptycznej. Przechodzenie neuroprzekaźnika przez transporter do cytoplazmy kolbki jest sprzężone na zasadzie współtransportu z biernym przepływem jonów (głównie Na^+ i Cl^-) w tym samym kierunku.
 4. Z cytoplazmy kolbki synaptycznej neuroprzekaźnik przedostaje się do pęcherzyków synaptycznych przez obecne w ich błonie transportery, funkcjonujące na zasadzie przeciwtransportu. Przepływ przez kanał transportera i gromadzenie neuroprzekaźnika w pęcherzyku wymaga energii, której dostarcza bierny wypływ jonów H^+ (protonów) w odwrotnym kierunku, tj. z pęcherzyka do cytoplazmy kolbki. Protony potrzebne do transportu neuroprzekaźnika są zawsze dostępne i to w dużej ilości, ponieważ stale wprowadza je do pęcherzyka pompa protonowa (H^+ -ATPaza), czerpiąca energię z rozpadu ATP (ryc. 12.22).



Ryc. 12.22 Wychwyt zwrotny neuroprzekaźnika ze szczeliny synaptycznej i magazynowanie go w pęcherzyku synaptycznym.

ACETYLOCHOLINA

Acetylocholina powstaje w cytoplazmie zakończeń synaptycznych z kwasu octowego i choliny i jest magazynowana w pęcherzykach synaptycznych. Kwas octowy pochodzi z acetylokoenzymu A, który tworzy się w mitochondriach. Reakcję tę katalizuje enzym acetylocholinotransferaza:



Acetylocholina uwolniona do szczeliny synaptycznej jest szybko rozkładana na cholinę i kwas octowy przez acetylocholinesterazę. Cholina wraca do kolbek synaptycznych i tam jest wykorzystywana do syntezy nowych cząsteczek acetylocholíny. Nowo powstała acetylocholina jest magazynowana w pęcherzykach.

Rozróżnia się dwa rodzaje receptorów acetylocholíny – nikotynowe, które są receptorami jonotropowymi, i metabotropowe receptory muskarynowe. W obwodowym układzie nerwowym receptory nikotynowe są obecne w synapsach nerwowo-mięśniowych (zob. rozdz. 13) i w błonie neuronów zwojów autonomicznych, zaś receptory muskarynowe w synapsach między zakończeniami włókien cholinergicznymi i komórkami narządów. W ośrodkowym układzie nerwowym spotyka się oba rodzaje receptorów.

Receptory w synapsach nerwowo-mięśniowych niekiedy określa się jako receptory N_1 , a receptory w zwojach autonomicznych i ośrodkowym układzie nerwowym – jako receptory N_2 .

W rdzeniu kręgowym receptory nikotynowe występują w synapsach między motoneuronami i komórkami Renshawa.

Znanych jest pięć podtypów receptorów muskarynowych. Receptory M_1 , M_3 i M_5 pobudzają, zaś receptory M_2 i M_4 hamują komórkę (tab. 12.4). Receptory M_1 dominują w hipokampie i korze nowej, receptory M_2 w pniu mózgu i mózdzku, a receptory M_4 w ciele prądkowanym. Receptory M_2 występują w mięśniu sercowym, a receptory M_3 w mięśniach gładkich i komórkach gruczołów.

KATECHOLAMINY

W grupie katecholamin funkcję neuroprzekaźników pełnią noradrenalina (norepinefryna), adrenalina (epinefryna) i dopamina. Noradrenalina i dopamina występują w ośrodkowym układzie nerwowym. Noradrenalina uwalnia się także na zakończeniach włókien współczulnych unerwiających narządy wewnętrzne. Natomiast adrenalina powstaje w części rdzennej nadnerczy, skąd jest wydzielana do krwi i jako hormon dociera do narządów wewnętrznych. Niewielkie ilości

Neuroprzebieznik	Receptory	Pobudzenie komórki		Hamowanie komórki; brak cAMP ³
		PIP ₂ → IP ₃ i DAG ¹	Aktywacja CA; ATP → cAMP ²	
acetylocholina	M1, M3 i M5	◆		
	M2 i M4			◆
noradrenalina	α1B	◆		
	α2			◆
	β		◆	
dopamina	D1		◆	
	D2			◆
5-hydroksytyryptamina	grupa 5-HT ₁			◆
	5-HT ₂	◆		
	5-HT ₄ , 5-HT ₆ i 5-HT ₇		◆	
histamina	H1	◆		
	H2		◆	
	H3 i H4			◆

¹ Pobudzenie komórki przez aktywację szlaku fosfatydyliinozytoloowego.

PIP₂ – fosfatydyliinozytolo-2,3-bisfosforan; IP₃ – inozytolo-trisfosforan; DAG – diacyloglicerol.

² Pobudzenie komórki przez aktywację cyklazy adenylanowej (CA) i powstawanie cyklicznego adenozyinomonofosforanu (cAMP) z adenozyinotrifosforanu (ATP).

³ Hamowanie komórki przez hamowanie CA i brak cAMP.

Tabela 12.4 Działanie neuroprzebiezników za pośrednictwem przebiezników wtórnych.

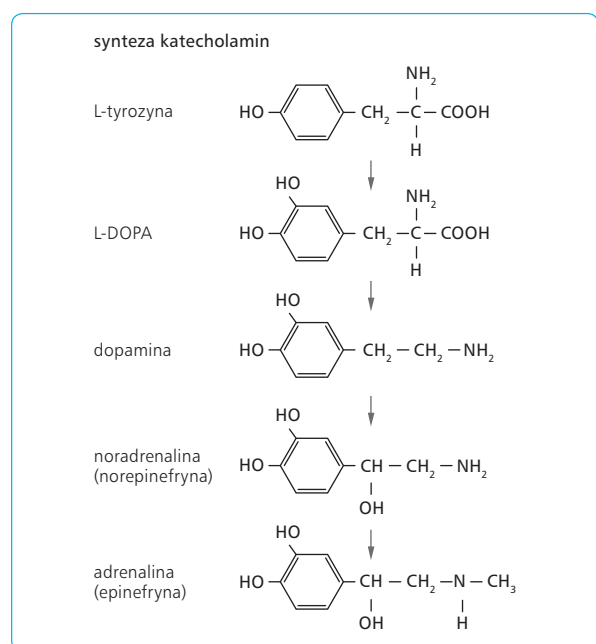
adrenaliny powstają też w ośrodkowym układzie nerwowym.

Synteza, rozpad i zwrotny wychwyt katecholamin

Prekursorem katecholamin jest L-tyrozyna, obecna w cytoplazmie neuronów. Pod wpływem enzymu hydroksylazy tyrozyny zostaje ona przekształcona w produkt pośredni o nazwie L-DOPA, który wnika do pęcherzyków synaptycznych i tam z kolei pod wpływem DOPA-dekarboksylazy przekształca się w dopaminę. W neuronach dopaminergicznych dopamina jest produktem końcowym syntezy i funkcjonuje jako neuroprzebieznik. W neuronach noradrenergicznych proces syntezy trwa dalej – pod wpływem enzymu β-hydroksylazy dopaminy z dopaminy powstaje neuroprzebieznik noradrenalina. W neuronach adrenergicznych noradrenalina zostaje przekształcona w neuroprzebieznik adrenalinę (ryc. 12.23).

Receptory noradrenaliny i adrenaliny (adrenergiczne)

Receptory noradrenaliny i adrenaliny zazwyczaj nazywa się wspólnie receptorami adrenergicznymi, ponieważ są one aktywowane, choć w różnym stopniu, przez oba te neuroprzebiezniki. Receptory adrenergiczne występują w ośrodkowym układzie nerwowym i w narządach wewnętrznych. Rozróżnia się receptory adrenergiczne α₁



Ryc. 12.23 Synteza katecholamin.

i α₂ oraz β₁, β₂ i β₃. Aktywacja receptorów α₁ i β pobudza, a receptorów α₂ hamuje komórkę (tab. 12.4). W ośrodkowym układzie nerwowym występują oba

podtypy receptorów α oraz receptory β_1 i β_2 . W narządach wewnętrznych rozmieszczenie receptorów adrenergicznych jest zróżnicowane, np. receptory β_1 obecne są w sercu, a β_2 w płucach. Receptory β_3 spotyka się w brunatnej tkance tłuszczowej – ich pobudzenie zwiększa wytwarzanie ciepła przez tę tkankę.

Receptory α_2 występują też w błonie presynaptycznej. Pobudzenie ich przez noradrenalinę obecną w szczelinie synaptycznej hamuje, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, uwalnianie dalszych porcji tego neuroprzekaźnika z zakończeń synaptycznych. Inaczej, na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego, funkcjonują presynaptyczne receptory β – ich aktywacja nasila uwalnianie neuroprzekaźnika z zakończeń synaptycznych.

Receptory dopaminy (dopaminergiczne)

Rozróżnia się dwa główne typy (rodziny) receptorów dopaminy – D_1 i D_2 . Receptory dopaminergiczne są receptorami metabotropowymi. Receptory D_1 pobudzają, zaś receptory D_2 hamują komórkę (tab. 12.4). Nadczynnością układu dopaminergicznego mogą być spowodowane niektóre objawy schizofrenii. Zaburzenia te łagodzią leki z grupy neuroleptyków, blokujących receptory dopaminy.

Receptory serotonergiczne są bardzo zróżnicowane. Większość to receptory metabotropowe 5-hydroksytryptaminy (5-HT), wśród których rozróżnia się grupę receptorów 5-HT₁, grupę 5-HT₂ oraz zespół najmniej dotychczas poznanych receptorów: 5-HT₄, 5-HT₆ i 5-HT₇.

Receptory 5-HT₁ hamują, a pozostałe pobudzają komórkę. Receptory 5-HT₃ są jedynymi receptorami jonotropowymi 5-hydroksytryptaminy. Ich aktywacja powoduje otwarcie kanału przepuszczającego jony Na^+ i Ca^{2+} do komórki, co prowadzi do depolaryzacji jej błony i do pobudzenia neuronu.

Receptory 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} są obecne w błonie presynaptycznej i na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulują uwalnianie 5-hydroksytryptaminy z zakończeń synaptycznych.

Neurony serotonergiczne uczestniczą w regulacji wielu funkcji fizjologicznych, takich jak pobieranie pokarmu, sen, zachowanie seksualne, czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz funkcje fizjologiczne o cyklu dobowym.

Upośledzenie uwalniania 5-hydroksytryptaminy stanowi przyczynę depresji. Stan ten mogą poprawić trójcykliczne antydepresanty, których działanie polega na hamowaniu wychwytu zwrotnego tego neuroprzekaźnika. 5-hydroksytryptamina pozostaje wtedy dłużej w synapsie i działa silniej na receptory postsynaptyczne.

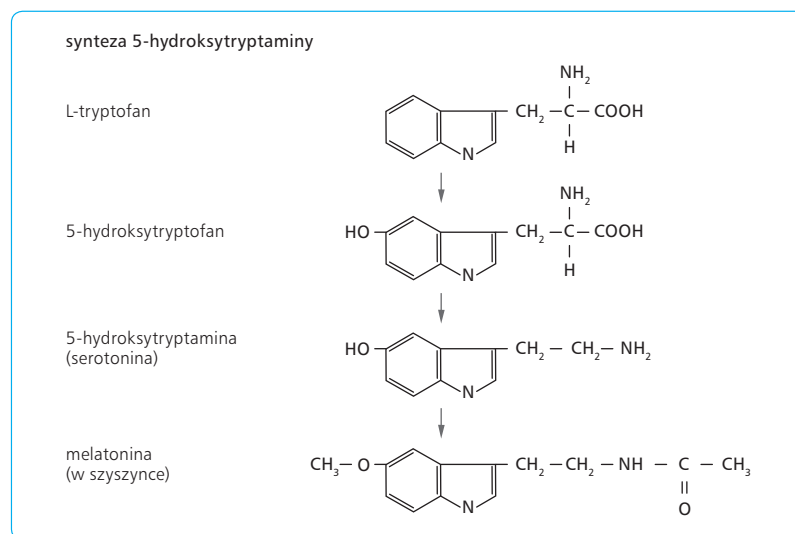
5-HYDROKSYTRYPTAMINA (SEROTONINA)

Prekursorem 5-hydroksytryptaminy jest L-tryptofan, z którego, przez dołączenie pod wpływem hydroksylazy tryptofanu grupy $-\text{OH}$, tworzy się 5-hydroksytryptofan. Następnie, jako produkt dekarboksylacji 5-hydroksytryptofanu, powstaje 5-hydroksytryptamina, która jest neuroprzekaźnikiem w synapsach serotonergicznych, natomiast w szyszynce w toku dalszych przemian ostatecznie przekształca się w hormon melatoninę (ryc. 12.24).

HISTAMINA

W mózgu histamina jest wytwarzana zarówno przez komórki tuczne (jak w innych narządach), jak i przez neurony histaminergiczne. Neurony histaminergiczne znajdują się głównie w tylnej części podwzgórza, na poziomie ciał suteczkowatych.

Histamina powstaje w cytoplazmie neuronu z L-histydyny z udziałem enzymu dekarboksylazy histydyny



Ryc. 12.24 Synteza 5-hydroksytryptaminy.

i jest magazynowana w pęcherzykach synaptycznych. W niektórych neuronach wraz z histaminą jest magazynowany neuropeptyd galanina lub hormon uwalniający tyreotropinę. Peptydy te są kotransmiterami histaminy.

Rozróżnia się cztery rodzaje receptorów histaminergicznych: H1–H4. Receptory H1 i H2 pobudzają, zaś receptory H3 i H4 hamują komórkę. Receptory H3 znajdują się też w błonie presynaptycznej synaps histaminergicznych, gdzie funkcjonują jako autoreceptory. Za ich pośrednictwem histamina obecna w błonie synaptycznej, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, zmniejsza uwalnianie dalszych porcji tego neuroprzekaźnika.

Histamina, współdziałając z innymi neuroprzekaźnikami, uczestniczy w regulacji wydzielania hormonów przysadki, hamuje pobieranie pokarmu, nasila pobieranie wody, wykazuje działanie przeciwbólne.

Histamina funkcjonuje też jako neuromodulator. W synapsach GABA_A-ergicznych, poprzez aktywację kanałów chlorkowych, może wspomagać hamujące działanie GABA i glicyny. W synapsach glutaminergicznych może przyłączać się do receptora NMDA w miejscu wiązania poliamin, nasilać działanie glutamianu i przyczyniać się do pobudzenia neuronu.

AMINOKWASY POBUDZAJĄCE

Głównym aminokwasem pobudzającym jest kwas L-glutaminowy (glutamian), zaś w niektórych warunkach podobną rolę może pełnić kwas L-asparaginowy (asparaginian). Obydwa aminokwasy działają na receptory jonotropowe AMPA i NMDA. Skróty te pochodzą od pierwotnie zsyntetyzowanych agonistów tych receptorów – kwasu α -amino-3-hydrokso-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA) i kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA). W układzie nerwowym występują też metabotropowe receptory glutamianu.

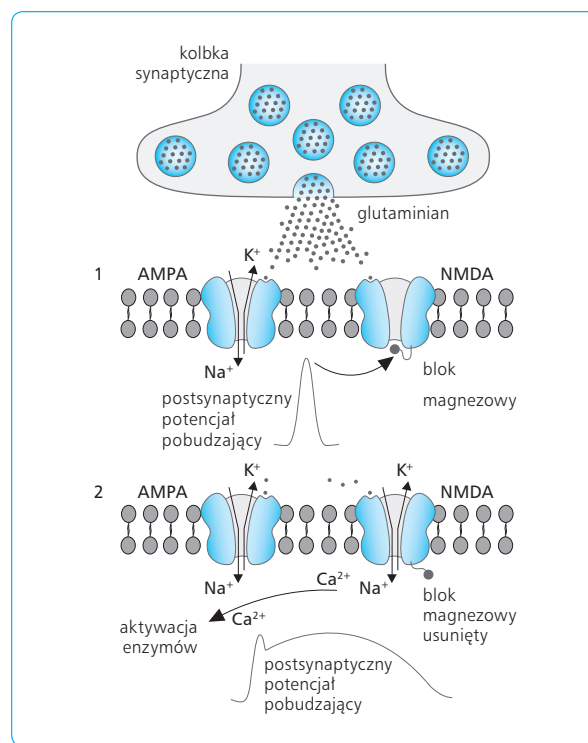
Receptory AMPA funkcjonują podobnie, jak ogół receptorów jonotropowych. Kanał receptora AMPA jest przepuszczalny dla jonów Na⁺, a w niewielkim tylko stopniu dla jonów Ca²⁺ i otwiera się pod wpływem samego tylko glutamianu. Bardziej złożone jest działanie receptorów NMDA.

1. Do aktywacji receptora NMDA konieczny jest udział glicyny, która ma odrębny punkt uchwytu w receptorze. Glicyna funkcjonuje tu inaczej niż w synapsach hamujących, działa bowiem pobudzająco, a ponadto nie uwalnia się z zakończeń synaptycznych, lecz jest stale obecna w otoczeniu neuronów jako produkt przemiany materii.
2. Wrażliwość receptora NMDA jest modulowana przez wiele czynników, takich jak poliaminy i jony H⁺, a także histamina.
3. W warunkach spoczynkowych kanał receptora NMDA zasłaniają jony Mg²⁺. Gdy kanał jest

otwarty, przepuszcza zarówno jony Na⁺, jak i Ca²⁺, ale tylko wtedy, gdy odsunięte zostaną od niego jony Mg²⁺.

Synapsy glutaminergiczne znajdują się głównie w obrębie dendrytów i kolców dendrytycznych. Glutamian, uwolniony z zakończeń synaptycznych do szczeliny synaptycznej, działa równocześnie na receptory AMPA i NMDA w błonie postsynaptycznej (ryc. 12.25). W pierwszej fazie działania glutamianu otwierają się kanały receptorów AMPA, do cytoplazmy wnikają jony Na⁺ i powodują krótkotrwałą depolaryzację błony komórkowej. Depolaryzacja ta jest postsynaptycznym potencjałem pobudzającym (EPSP), który prowadzi do powstania potencjału czynnościowego według zasad opisanych w podrozdziale 12.1.6, s. 578. W tej fazie kanały receptorów NMDA są zasłonięte od strony cytoplazmy przez jony Mg²⁺ i nie przepuszczają innych jonów.

Blokada kanałów NMDA (tzw. blok magnezowy) zostaje zniesiona dopiero pod wpływem depolaryzacji błony wskutek uprzedniej aktywacji receptorów AMPA. Rozpoczyna się wtedy druga faza działania glutamianu. Przez otwarte i odblokowane kanały receptorów NMDA wnikają do komórki jony Na⁺ i przedłużają czas trwania postsynaptycznego potencjału pobudzającego, który spowodowała aktywacja receptorów AMPA. Długotrwała depolaryzacja błony ma ważne konsekwencje dla czynności neuronu:



Ryc. 12.25 Mechanizm pobudzenia receptorów glutaminergicznych. AMPA, NMDA – skróty objaśnione w tekście.

1. Umożliwia wytwarzanie serii potencjałów czynnościowych.
2. Pod jej wpływem dochodzi do regulacji „w górę” (*up-regulation*) receptorów AMPA; większa liczba tych receptorów w synapsach sprawia, że komórka przez pewien czas jest bardziej wrażliwa na glutaminian.
3. Przez kanały receptorów NMDA wnikają do komórki, wraz z jonami Na^+ , jony Ca^{2+} . Ich główne działanie polega na pobudzeniu procesów metabolicznych w komórce poprzez aktywację różnych enzymów. Skutkiem tego mogą być trwałe zmiany w neuronach, ułatwiające przekazywanie informacji w synapsach i zwiększające wrażliwość neuronu na glutaminian. Z tego powodu synapsy glutaminergiczne odgrywają rolę w plastyczności mózgu i w powstawaniu śladów pamięciowych.

Glutaminian, gdy występuje w nadmiernym stężeniu w otoczeniu neuronu, wywiera działanie toksyczne (neurotoksyczne). Przez kanały receptorów NMDA wnikają do komórek w dużym nadmiarze jony Ca^{2+} . Skutkiem tego jest silna, długotrwała aktywacja procesów metabolicznych, prowadząca do uszkodzenia i śmierci komórki. Zapobiega temu magazynowanie nadmiaru glutaminianu w astrocytach.

AMINOKWASY HAMUJĄCE

Głównym aminokwasem hamującym jest kwas gamma-aminomasłowy (GABA). Podobne działanie hamujące na komórki wywiera glicyna.

GABA uwolniony do szczeliny synaptycznej działa na receptory postsynaptyczne – jonotropowe (GABA_A) lub metabotropowe (GABA_B).

Receptory jonotropowe (GABA_A)

Receptor GABA_A jest kanałem chlorkowym. Gdy jest otwarty, do cytoplazmy wnikają jony Cl^- i powodują hiperpolaryzację błony komórkowej, a więc hamowa-

nie komórki. Kanał otwiera się, gdy do specyficznego miejsca w jego części zewnątrzkomórkowej przyłączy się GABA. Receptor GABA_A jest też wrażliwy na inne związki. W różnych jego okolicach występują miejsca wiążące barbiturany, benzodiazepiny, etanol i steroidy. Związki te nasilają działanie GABA (ryc. 12.26). Na tych właściwościach receptorów GABA_A opiera się działanie leków przeciwlękowych, takich jak diazepam czy chlordiazepoksyd, jak też działanie etanolu, zmniejszające lęk. GABA może też hamować nadmierną aktywność neuronów prowadzącą do napadów drgawkowych. Na tym mechanizmie opiera się działanie niektórych leków stosowanych w padaczce. Kanałami chlorkowymi są również receptory glicyny, obecne głównie w błonie neuronów ruchowych w rdzeniu kręgowym. Glicyna uwalnia się na zakończeniach aksonów interneuronów hamujących te neurony.

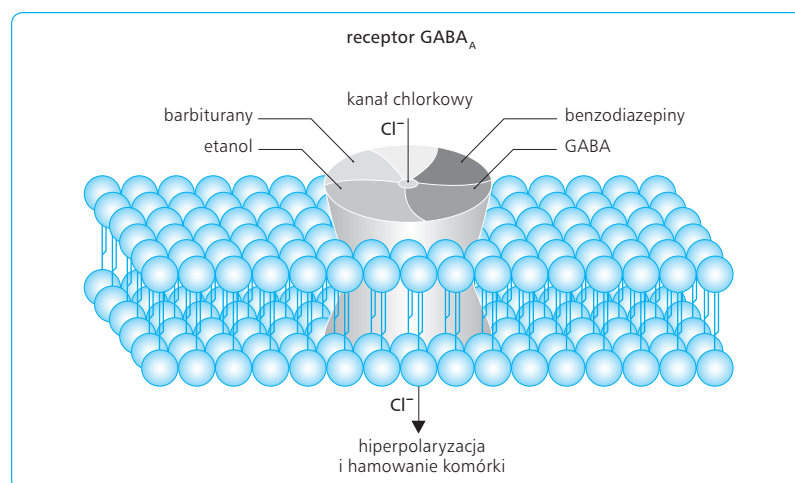
Receptory metabotropowe (GABA_B)

Receptory GABA_B oddziałują na kanały jonowe za pośrednictwem białek G. Niektóre otwierają kanały potasowe, co powoduje wypływ jonów K^+ z komórki, hiperpolaryzację błony komórkowej i hamowanie komórki. Inne receptory GABA_B zamykają kanały wapniowe, co zapobiega wniknięciu do komórki jonów Ca^{2+} i przeciwdziała procesom biochemicznym zależnym od tych jonów, np. uniemożliwia powstanie aktywnego kompleksu Ca^{2+} -kalmoduliny (ryc. 12.27). Mechanizm ten stanowi podłoże hamowania presynaptycznego.

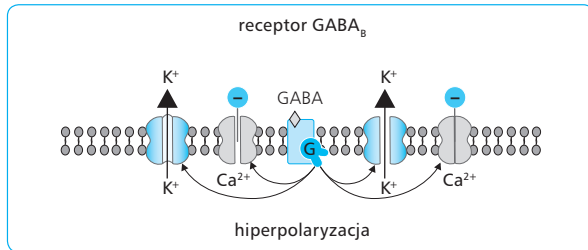
12.1.13

TRANSMISJA PURYNERGICZNA

W transmisji purynergicznej uczestniczą związki zawierające zasadę purynową adeninę, tj. adenosynotryfosforan (ATP) i pochodząca z jego rozpadu adenozyne.



Ryc. 12.26 Receptor GABA_A -ergiczny. GABA (*gamma-aminobutyric acid*) – kwas gamma-aminomasłowy.



Ryc. 12.27 Mechanizm hamowania komórki wskutek aktywacji receptorów GABA_A-ergicznych. GABA (*gamma-aminobutyric acid*) – kwas gamma-aminomasłowy.

ATP jest magazynowany w pęcherzykach synaptycznych i, jak inne neuroprzekaźniki, uwalnia się z kolbki synaptycznej do szczeliny synaptycznej. Adenozyna natomiast znajduje się w przestrzeni międzykomórkowej, funkcjonuje więc inaczej niż standardowe neuroprzekaźniki.

Receptory aktywowane przez adenozynę przyjęto nazywać receptorami P1, a ich cztery rodzaje są oznaczane jako receptory A1, A2A, A2B i A3. Wszystkie są receptorami metabotropowymi.

Spośród receptorów ATP, oznaczanych jako P2, wyróżnia się receptory jonotropowe P2X, czyli kanały przepuszczalne dla kationów, oraz receptory metabotropowe P2Y, których aktywacja powoduje pobudzenie fosfolipazy C i syntezę IP₃. ATP występuje w pęcherzykach synaptycznych albo jako jedyny neuroprzekaźnik, albo wraz z acetylocholiną czy noradrenaliną.

12.1.14

NEUROPEPTYDY

Neuropeptydy są zbudowane z kilku-kilkudziesięciu aminokwasów. Podobnie jak neuroprzekaźniki, są uwalniane z zakończeń nerwowych i działają na receptory w błonie komórki. Ten sposób przekazywania informacji nazywa się transmisją peptydergiczną i ma następujące właściwości:

1. Neuropeptydy pochodzą z prekursorów syntetyzowanych w ciele neuronu, które po wstępnym przetworzeniu są pakowane do pęcherzyków i w tej postaci drogą transportu aksonalnego do-

<p>Podwzgórzowe hormony uwalniające</p> <p>hormon uwalniający kortykotropinę (CRH) hormon uwalniający hormon wzrostu (GHRH) hormon uwalniający gonadotropiny (GnRH) somatostatyna hormon uwalniający tyreotropinę (TRH)</p>	<p>Hormony przysadki</p> <p>hormon adrenokortykotropowy (ACTH) hormon α-melanotropowy (αMSH) hormon wzrostu prolaktyna hormon pęcherzykowy (FSH) hormon luteinizujący (LH) hormon tyreotropowy (TSH) wazopresyna oksytocyna</p>
<p>Hormony przewodu pokarmowego</p> <p>cholecystokinina (CCK) gastryna peptyd uwalniający gastrynę (GRP) motylina neurotensyna grelina</p>	<p>Hormony trzustki</p> <p>insulina glukagon polipeptyd trzustkowy</p>
<p>Inne hormony</p> <p>angiotensyna bradykinina parathormon kalcytonina</p>	<p>Peptydy opioidowe</p> <p>β-endorfina dynorfiny met-enkefalina leu-enkefalina</p>
<p>Peptydy funkcjonujące jako kotransmitery</p> <p>peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) peptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylanową (PACAP) naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP)</p>	<p>Peptydy występujące przeważnie w neuronach</p> <p>galanina neuropeptyd Y peptyd YY</p>
<p>Tachykininy</p> <p>substancja P substancja K neurokinina A</p>	<p>Peptydy regulujące głód</p> <p>oreksygeny anoreksygeny</p>

Tabela 12.5 Neuropeptydy.

cierają do zakończeń synaptycznych. Pęcherzyki te zawierają również enzymy, pod których wpływem z prekursora powstaje biologicznie aktywny neuropeptyd – dlatego mają znacznie większe rozmiary niż małe pęcherzyki gromadzące klasyczne neuroprzekazniki.

2. Cząsteczki neuropeptydów po spełnieniu swej roli nie wracają, jak klasyczne neuroprzekazniki, do zakończeń synaptycznych, lecz są rozkładane przez swoiste enzymy lub dyfundują z miejsca uwolnienia do środowiska międzykomórkowego. Pęcherzyk, który drogą egzocytozy uwolnił swą zawartość do szczeliny synaptycznej, ulega zniszczeniu, a jego fragmenty są przenoszone do ciała komórki transportem wstecznym.
3. Do egzocytozy dużych pęcherzyków synaptycznych niezbędne są jony Ca^{2+} , jednak w stężeniu mniejszym niż to, które jest konieczne do uwolnienia neuroprzekaznika z małych pęcherzyków.
4. Neuropeptydy mogą działać na receptory postsynaptyczne, zazwyczaj jednak opuszczają synapsę i oddziałują na receptory w odległych miejscach komórki, a nawet na inne neurony. Umożliwia to znaczna wrażliwość tych receptorów nawet na znikome stężenie neuropeptydu.
5. Neuropeptyd często na zasadzie kotransmisji współdziała w synapsie z klasycznym przekazywaniem, uwalnianym z zakończeń synaptycznych tego samego neuronu.

Neuropeptydy występujące w układzie nerwowym przedstawiono w tab. 12.5.

12.1.15

KANNABINOIDY

W organizmie ssaków znaleziono receptory swoiście wiążące Δ^9 -tetrahydrokannabinol, psychoaktywny składnik marihuany, wytwarzany przez roślinę *Cannabis sativa*. Okazało się, że również organizmy zwierzęce wytwarzają substancje wiązane przez te receptory. Są to: anandamid (N-arachidonoilietanolamina) i 2-arachidonoiloglicerol (2-AG), które nazwano endogennymi (czyli wewnątrzustrojowymi) kannabinoidami. Niektórzy określają te związki jako „przekazniki wsteczne”, ponieważ, w przeciwieństwie do wcześniej znanych neuroprzekazników, są wytwarzane przez neurony postsynaptyczne i przedostają się do zakończeń nerwowych włókien presynaptycznych, w których błonie znajdują się ich receptory.

W mózgu receptory kannabinoidów (CB1) są szczególnie liczne w zakończeniach włókien GABA-ergicznymi i glutaminergicznymi. Za pośrednictwem tych receptorów kannabinoidy hamują uwalnianie zarówno

GABA, jak i glutaminianu, przez co mogą zmniejszać zarówno hamowanie postsynaptyczne, jak i pobudzenie neuronu.

Endogenne kannabinoidy pobudzają struktury układu limbicznego, regulujące stan nastroju. Działanie to jest przyczyną euforyzującego efektu marihuany.

12.1.16

SYNAPSY ELEKTRYCZNE

Synapsę elektryczną tworzy złącze szczelinowe (*gap junction*), czyli kanał łączący cytoplazmę dwóch przylegających do siebie komórek. Złącza szczelinowe służą wymianie substancji między komórkami różnych narządów. W układzie nerwowym pełnią rolę synaps.

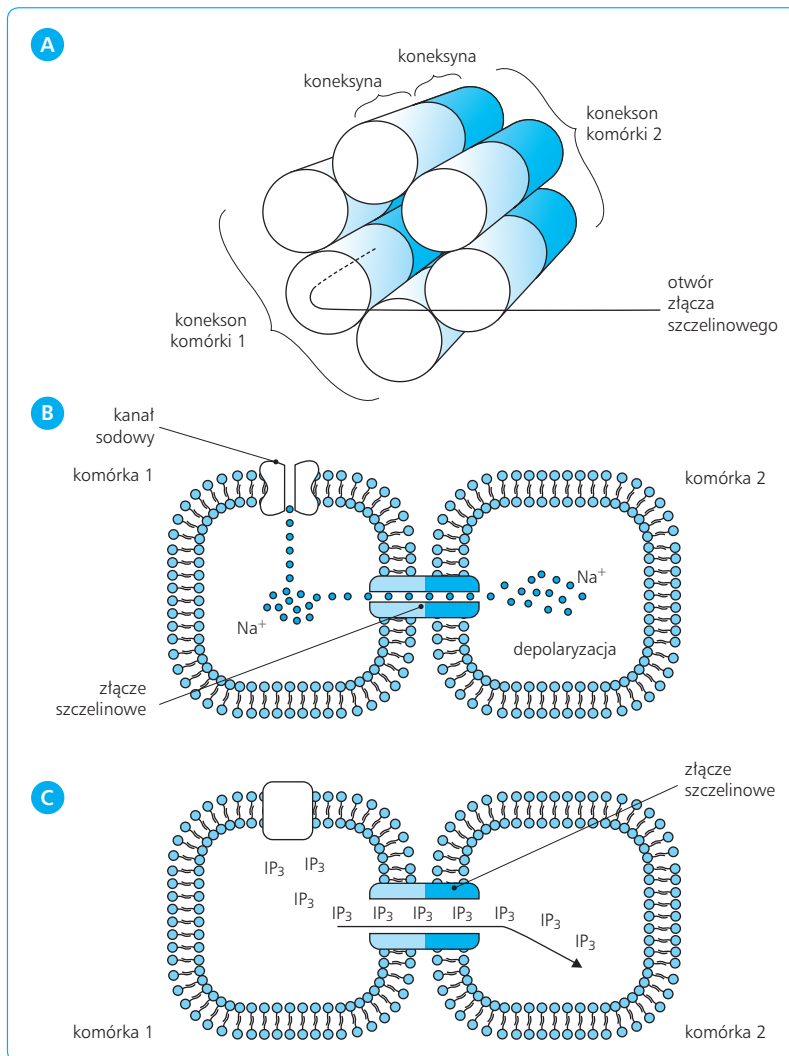
Funkcjonowanie synaps elektrycznych polega na tym, że depolaryzacja jednego neuronu powoduje przepływ prądu elektrycznego do drugiego neuronu i depolaryzację jego błony. Wskutek tego neuron ten staje się bardziej wrażliwy na pobudzenie przez inne neurony. Istnieją też synapsy elektryczne typu hamującego – tu hiperpolaryzacja jednego neuronu (np. hiperpolaryzacja następcza po potencjale czynnościowym lub postsynaptyczny potencjał hamujący – IPSP) powoduje powstanie IPSP w drugim neuronie i obniżenie jego pobudliwości (ryc. 12.28).

Złącza szczelinowe między komórkami gwałtownymi regulują magazynowanie wody i jonów K^+ w astrocytach. Połączone złączami astrocyty pośredniczą też w przekazywaniu informacji między odległymi ośrodkami nerwowymi. Choć same są niepobudliwe, mogą wykrywać pobudzenie pobliskich neuronów i reagować na ten stan wzrostem stężenia jonów Ca^{2+} w swej cytoplazmie. Jony Ca^{2+} przechodzą następnie przez kanały złącza, kolejno od jednego do następnego astrocytu, tworząc tzw. falę wapniową. W wyniku tej fali zwiększone stężenie jonów Ca^{2+} w astrocytach powoduje uwolnienie z nich glutaminianu i pobudzenie pobliskich neuronów.

12.1.17

BARIERY MIĘDZY PRZESTRZENIAMI PŁYNOWYMI MÓZGOWIA

Środowisko wewnętrzne zarówno mózgu, jak i innych narządów, stanowi płyn zewnątrzkomórkowy (śródmiażdżowy). Ponieważ mózg znajduje się w jamie czaszki, jego rozmiary nie mogą się zmieniać – zatem objętość płynu musi być precyzyjnie kontrolowana. Mózg



Ryc. 12.28 Synapsy elektryczne. **A.** Budowa złącza szczelinowego. **B.** Depolaryzacja komórki 2 przez prąd sodowy napływający z komórki 1. **C.** Wymiana przekaznika wtórnego między komórkami. IP_3 – trisfosforan inozytoli.

musi też być chroniony przed obecnymi we krwi biologicznie aktywnymi związkami. Służą temu bariery, które są wybiórczo przepuszczalne dla różnych związków. Należą do nich bariera między krwią i płynem mózgowo-rdzeniowym i bariera krew-mózg. Trzecia bariera, między płynem mózgowo-rdzeniowym a mózgiem, reguluje wymianę wody i innych składników między płynem w komorach a płynem zewnątrzkomórkowym mózgu (ryc. 12.29).

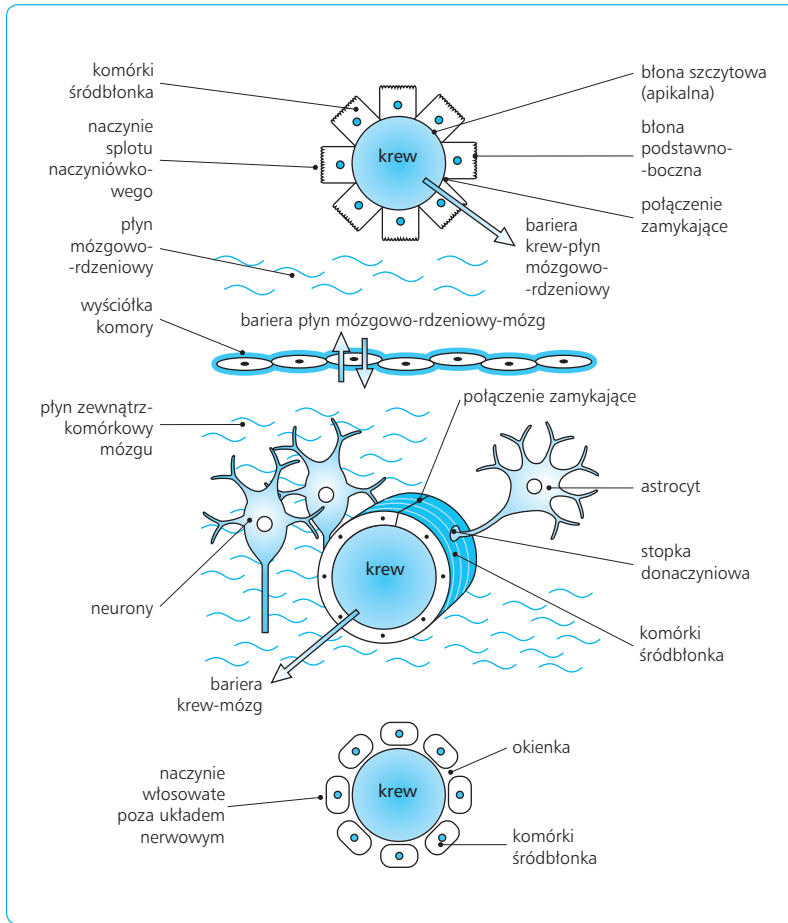
PŁYN MÓZGOWO-RDZENIOWY

Płyn mózgowo-rdzeniowy wypełnia wnętrze komór mózgu oraz przestrzeń podpajęczynówkową na powierzchni zewnętrznej mózgowia i rdzenia kręgowego. Jego ogólna ilość u dorosłego człowieka wynosi ok. 140 ml. Płyn ten jest wytwarzany w komorach przez sploty naczyniówkowe z szybkością 500–600 ml/dobę, ulega więc całkowitej wymianie średnio co 6 godz. Wymianę tę umożliwia ciągły przepływ płynu przez komory do przestrzeni podpajęczynówkowej.

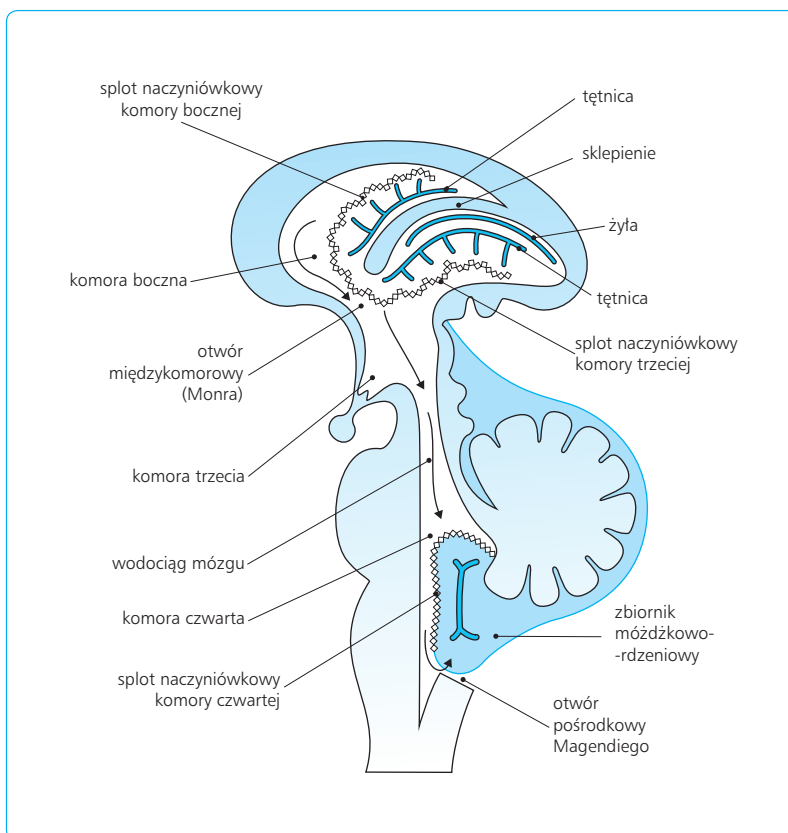
Z komór bocznych płyn mózgowo-rdzeniowy przedostaje się do komory trzeciej, tutaj miesza się z płynem wytwarzanym przez splot naczyniówkowy tej komory, następnie przepływa przez wodociąg mózgu do komory czwartej i przez otwór pośrodkowy (Mageniego) i otwory boczne (Luschki) wypływa do zbiornika mózdkowo-rdzeniowego. Później przez kosmki pajęczynówki płyn wchłania się do naczyń żylnych (ryc. 12.30).

Przepływ płynu przez komory stabilizuje ciśnienie śródczaszkowe, ponieważ chwilowy wzrost tego ciśnienia jest natychmiast wyrównywany przez wchłonięcie nadmiaru wody do naczyń żylnych.

Do funkcji płynu mózgowo-rdzeniowego należą: (1) utrzymywanie stałego ciśnienia śródczaszkowego; (2) amortyzacja mózgu podczas wstrząsów mechanicznych; (3) utrzymywanie stałego składu płynu zewnątrzkomórkowego mózgu; (4) dostarczanie do mózgu wody, jonów Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} i Mg^{2+} oraz innych składników niezbędnych do jego funkcjonowania; (5) usuwanie z mózgu nadmiaru wody i produktów przemiany materii.



Ryc. 12.29 Bariery w obrębie mózgowia. Dolna część ryciny przedstawia, dla porównania, budowę śródbłonna naczyniowego poza układem nerwowym.



Ryc. 12.30 Miejsca powstawania i krążenie (strzałki) płynu mózgowo-rdzeniowego.

BARIERA MIĘDZY KRWIĄ A PŁYNEM MÓZGOWO-RDZENIOWYM

Barierę tę tworzy śródbłonek spłotów naczyńiówkowych. Spłot naczyńiówkowy jest silnie pofałdowany i ma kosmki, wewnątrz których znajduje się sieć naczyń włosowatych. Ścianę naczyń tworzy śródbłonek, zbudowany z komórek sześciennych, przylegających ściśle do siebie.

Ważnym zadaniem komórek śródbłonka spłotów naczyńiówkowych jest regulacja stężenia jonów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Ostateczny skutek wymiany jonów to wyższe stężenie jonów Na^+ i Cl^- w płynie mózgowo-rdzeniowym, a przez to większe stężenie osmotyczne płynu niż osocza.

Bariera między krwią a płynem mózgowo-rdzeniowym jest łatwo przepuszczalna dla wody. Woda przepływa przez kanały wodne AQ-1 z osocza krwi do płynu zgodnie z gradientem osmotycznym.

Glukoza podlega czynnemu transportowi z osocza do płynu przez transporter GLUT-1 (*glucose transporter 1*), jednak jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym jest mniejsze niż w osoczu krwi.

Białka i peptydy są transportowane do płynu drogą transcytozy (pinocytozy) albo wnikają przez nieliczne pory między przylegającymi ściśle do siebie komórkami śródbłonka.

Stężenie niektórych składników w płynie mózgowo-rdzeniowym pokazano w tab. 12.6.

Substancja	Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym		Stężenie względem osocza krwi
glukoza	62	mg/100 ml	<
białka	28		<<<
sód	141	mEq/l	>
potas	3,3		<
wapń	2,5		<
magnez	2,4		>
chlor	124		>
wodorowęglan	21		<

> – stężenie większe niż w osoczu krwi, < – stężenie mniejsze niż w osoczu krwi

Tabela 12.6 Skład płynu mózgowo-rdzeniowego.

BARIERA MIĘDZY PŁYNEM MÓZGOWO-RDZENIOWYM A MÓZGIEM

Bariera ta, stosunkowo luźna, oddziela płyn mózgowo-rdzeniowy od płynu zewnątrzkomórkowego. Tworzy ją wyściółka komór mózgu, zbudowana z endymio-

cytów, przez których cytoplazmę może przechodzić w wyniku transcytozy wiele związków. Przez komórki wyściółki łatwo wnikają do mózgu jony Na^+ , K^+ , Ca^{2+} i Mg^{2+} oraz związki rozpuszczalne w wodzie, takie jak glukoza, aminokwasy, kwas askorbinowy, składniki kwasów nukleinowych, fragmenty neuroprzekazników i neuropeptydów. Natomiast w odwrotnym kierunku, z mózgu do płynu mózgowo-rdzeniowego, przedostają się produkty przemiany materii oraz nadmiar wody i jonów, ostatecznie usuwane do naczyń żylnych. Ta funkcja płynu mózgowo-rdzeniowego wyrównuje brak unaczynienia limfatycznego mózgu.

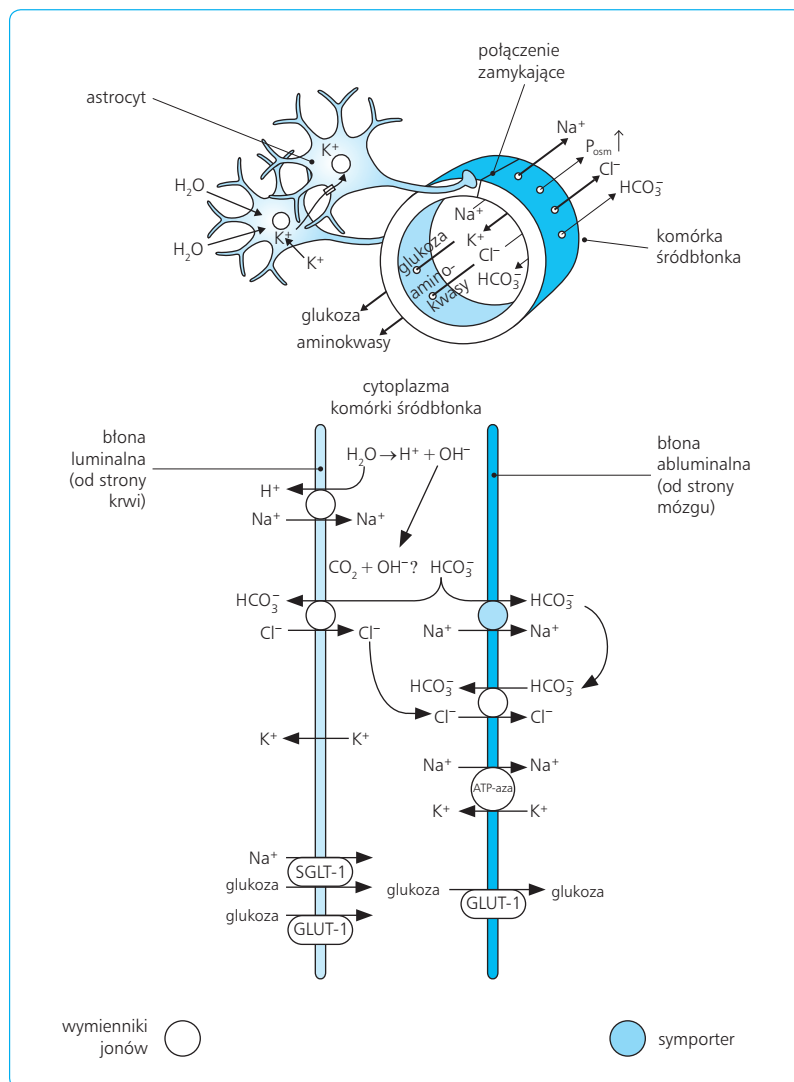
BARIERA KREW-MÓZG

Barierę tę tworzy śródbłonek naczyń włosowatych mózgu. Jest on nieprzepuszczalny dla wielu związków, nawet o niewielkich cząsteczkach, inne przepuszcza z różną łatwością, zależnie od ich budowy chemicznej i właściwości biofizycznych. Komórki śródbłonka na kształt mankietu otaczają światło naczyń. Krawędzie tego mankietu, jak też sąsiadujące komórki, są ściśle związane. Do naczyń włosowatych dochodzą wypustki astrocytów, zwane stopkami donaczyniowymi.

Z powodu takiej budowy ściany naczyń składniki osocza krwi nie mogą, jak w innych narządach, przenikać przez przerwy między komórkami śródbłonka, lecz muszą przejść kolejno przez trzy warstwy: najpierw przez błonę komórki od strony światła naczyń, czyli błonę luminalną (łac. *lumen*, światło), następnie przez jej cytoplazmę i na koniec przez błonę komórki od strony mózgu, czyli błonę abluminalną (oddaloną od światła naczyń, łac. *ab*, od). W tym celu korzystają one ze specjalnych układów transportujących glukozę, aminokwasy, krótkocząsteczkowe kwasy organiczne (octowy, mlekowy i pirogronowy), elementy kwasów nukleinowych i hormony tarczycy (ryc. 12.31).

Ważne zadanie bariery krew-mózg stanowi czynny transport glukozy. Glukoza jest transportowana przez transporter GLUT-1 i zależy od jonów Na^+ transporter glukozy (SGLT-1, *sodium-dependent glucose transporter-1*), a następnie magazynowana w astrocytach. SGLT-1 i GLUT-1 znajdują się w błonie luminalnej i transportują glukozę z krwi do komórki. GLUT-1 jest również obecny w błonie abluminalnej i transportuje glukozę z komórki śródbłonka do środowiska wewnętrznego mózgu.

Śródbłonek naczyń włosowatych mózgu reguluje stężenie jonów w płynie zewnątrzkomórkowym za pomocą wymienników jonów oraz wskutek działania ATP-azy Na^+/K^+ . Efektem tej regulacji jest nagromadzenie jonów Na^+ i Cl^- w tkance sąsiadującej z naczyniem, które są stabilizatorem stężenia jonów K^+ w płynie zewnątrzkomórkowym. Nadmiar jonów K^+ wchodzi do cytoplazmy astrocytów przez kanały potasowe o właściwościach odwróconych prostowników (zob. podrozdz. 12.1.7, s. 583). Ponieważ astrocyty są wzajem-



Ryc. 12.31 Transport jonów i glukozy przez barierę krew-mózg. GLUT-1 (*glucose transporter-1*) – transporter białkowy glukozy-1, SGLT-1 (*sodium-dependent glucose transporter-1*) – zależny od Na⁺ transporter glukozy-1, P_{osm}↑ – wzrost stężenia osmotycznego.

nie połączone złączami szczelinowymi, jony K⁺ mogą przemieszczać się do cytoplazmy innych astrocytów i wracać do płynu zewnątrzkomórkowego w obszarach o niskim stężeniu tych jonów.

NARZĄDY OKOŁOKOMOROWE

Z komorami mózgowia sąsiadują narządy okołokomorowe, które odznaczają się odmienną budową i pełnią inne funkcje niż pozostałe części komór. Do narządów okołokomorowych komory trzeciej zalicza się: narząd podspoidłowy, narząd naczyniowy blaszki krańcowej, narząd podsklepieniowy i wyściółkę wyniosłości pośredkowej.

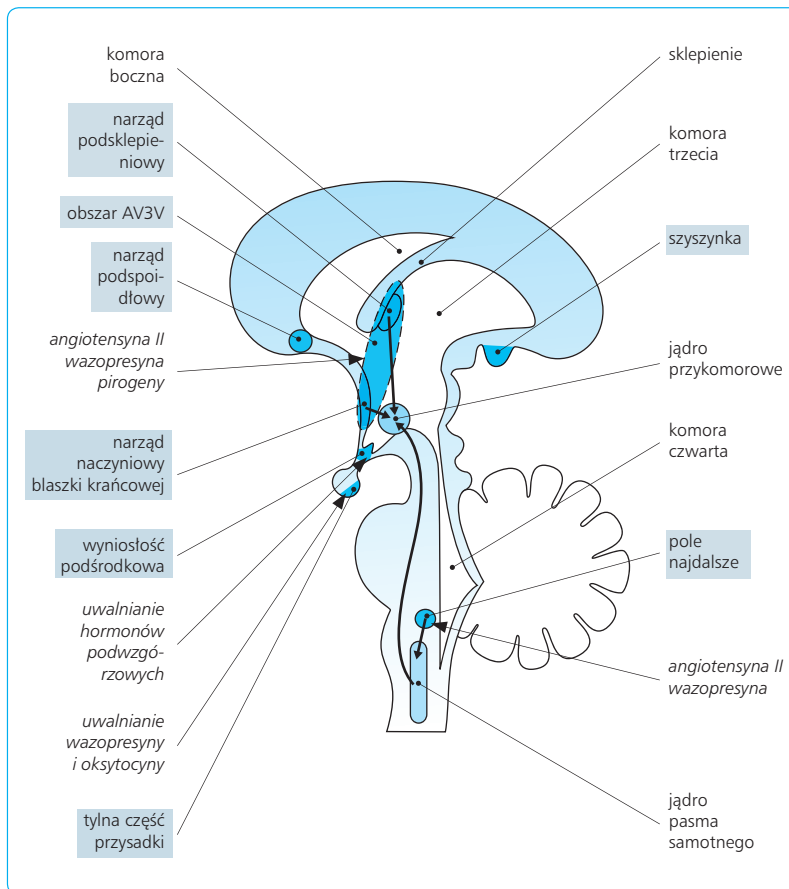
Narządem okołokomorowym komory czwartej jest pole najdalsze w rdzeniu przedłużonym. Do narządów okołokomorowych należy też szyszynka (ryc. 12.32).

W narządach okołokomorowych nie funkcjonuje bariera krew-mózg, ponieważ naczynia krwionośne mają tu budowę podobną do naczyń poza mózgowiem.

Mogą się przez nie przedostawać z krwi różne substancje, nawet o dużych cząsteczkach. Cząsteczki te nie przechodzą jednak do płynu mózgowo-rdzeniowego, ale, pozostając w narządzie okołokomorowym, mogą oddziaływać na receptory w błonie jego komórek. Komórki narządów okołokomorowych zawierają bowiem komórki wrażliwe na bodźce chemiczne i fizyczne pochodzące z krwi, takie jak stężenie osmotyczne osocza, stężenie jonów Na⁺, hormony (głównie angiotensyna II i wazopresyna), toksyny bakteryjne i cytokiny. Narząd naczyniowy blaszki krańcowej jest miejscem działania toksyn bakteryjnych. Iniekcja endotoksyny *Escherichia coli* do narządu naczyniowego powoduje powstawanie w jego komórkach prostaglandyny E₂, interleukiny 6 i czynnika martwicy nowotworów α. Związki te przenikają do pobliskiego ośrodka termoregulacji i wywołują gorączkę.

Niektóre komórki narządów okołokomorowych wytwarzają i wydzielają hormony, są więc komórkami neurowydzielniczymi.

Narządy okołokomorowe są połączone z jądrami podwzgórza, głównie z jądrem przykomorowym. Po-



Ryc. 12.32 Narządy okołokomorowe – umiejscowienie i funkcja. AV3V – obszar przednio-brzuszy otaczający komorę trzecią, główne miejsce działania hormonów i innych biologicznie aktywnych związków.

przez te połączenia mogą regulować wydzielanie hormonów przez przysadkę i czynność układu autonomicznego.

12.2

CZYNNOŚCI CZUCIOWE

Człowiek odbiera informację o środowisku zewnętrznym i o stanie swojego organizmu za pomocą wyspecjalizowanych narządów odbiorczych, które są wyposażone w receptory wrażliwe na bodźce mechaniczne, termiczne i chemiczne oraz na promieniowanie świetlne. Receptory te są nazywane odpowiednio mechanoreceptorami, termoreceptorami i fotoreceptorami. Ze względu na źródło bodźców wśród receptorów są rozróżniane eksteroreceptory pobudzane przez bodźce eksteroreptywne, czyli pochodzące ze środowiska zewnętrznego, proprioceptory obecne w narządach ruchu i interoceptory rozmieszczone w narządach wewnętrznych.

W receptorach zachodzi recepcja bodźców, czyli przetwarzanie informacji niesionej przez bodziec na proces nerwowy. Pobudzenie receptorów może nie być

uświadamiane i służy wtedy do regulacji czynności narządów. Może też być źródłem prostych doznań, czyli uczucia, albo podstawą złożonych czynności poznawczych, czyli percepcji.

Zdolność odbioru wyspecjalizowanej informacji o otoczeniu, która umożliwia percepcję zjawisk w otaczającym nas świecie, nazywa się zmysłem. Tradycyjnie rozróżnia się 5 zmysłów – wzrok, słuch, smak, węch i dotyk, ale za zmysły uważa się też czucie głębokie, pochodzące z pobudzenia proprioceptorów, i czucie równowagi. Zgodnie z prawem swoistej energii zmysłów Müllera, pobudzenie narządu zmysłu wywołuje specyficzne wrażenie, którego charakter nie zmienia się nawet wtedy, gdy narząd ten zostanie pobudzony bodźcem nieadekwatnym, np. oko bodźcem mechanicznym.

12.2.1

RECEPTORY

W narządach zmysłów, z wyjątkiem zmysłu dotyku, funkcję receptorów pełnią specjalne komórki receptorowe, zwane komórkami zmysłowymi. W skład na-

rzędu zmysłu wchodzi też elementy niebudliwie, ułatwiające lub modyfikujące działanie bodźca na receptor. Receptor dotyku natomiast to początkowy odcinek czuciowego włókna nerwowego, zwany częścią receptorową tego włókna. Odcinek ten jest otoczony komórkami naskórka i innymi elementami niebudliwymi, które pośredniczą w przenoszeniu siły mechanicznej na receptor. Receptorami czucia bólu i temperatury są wolne zakończenia nerwowe.

Stan pobudzenia receptora, nawet przy stałej intensywności bodźca, nie utrzymuje się na jednakowym poziomie; receptor ulega zatem adaptacji. W zależności od szybkości adaptacji rozróżnia się receptory fazowe, czyli szybko adaptujące się, i receptory toniczne, czyli wolno adaptujące się. Receptory fazowe wykazują pobudzenie tylko na początku działania bodźca i w momencie jego ustąpienia. Pobudzenie receptorów tonicznych utrzymuje się przez cały czas działania bodźca, ale stopniowo się zmniejsza.

SIŁA BODŹCA A POBUDZENIE RECEPTORÓW

Właściwości receptorów pozwalają na następującą klasyfikację bodźców ze względu na ich siłę:

1. Bodziec podprogowy to bodziec o małej intensywności, niewystarczającej do pobudzenia receptora.
2. Bodziec progowy to bodziec o najmniejszej intensywności wystarczającej do pobudzenia receptora.
3. Bodziec nadprogowy to bodziec silniejszy od progowego, który pobudza receptor w stopniu zależnym od swej intensywności.
4. Bodziec maksymalny to bodziec nadprogowy wywołujący największe możliwe pobudzenia receptora. Dalsze zwiększanie siły bodźca jest już nieefektywne. Bodźce o takiej intensywności nazywa się supramaksymalnymi.

OCENA INTENSYWNOŚCI BODŹCA

Sposób określania intensywności bodźca w jednostkach fizycznych jest mało użyteczny z punktu widzenia potrzeb psychologii i medycyny, ponieważ pobudliwość receptorów i ośrodków sensorycznych nie jest stała i zależy od wielu czynników.

W badaniu czucia kryterium działania bodźca jest zazwyczaj sprawozdanie słowne badanego o spostrzeżeniu bodźca. Często zależność między siłą bodźca a jego subiektywną oceną ma charakter logarytmiczny. Na takiej zależności opiera się decybelowa skala do określania intensywności bodźców akustycznych (zob. podrozdz. 12.5.6, s. 652).

Inny problem stanowi zdolność oceny różnic w intensywności bodźców nadprogowych. Weber ustalił, że czło-

wiek jest zdolny ocenić nie absolutną wielkość zmiany intensywności bodźca (ΔI), lecz stosunek tej zmiany do początkowej wielkości bodźca ($\Delta I/I$) (tzw. ułamek Webera). Jeżeli więc ktoś potrafi odróżnić ciężar 30 i 31 G, zauważy różnicę między ciężarami 60 i 62 G, ponieważ stosunek $\Delta I/I$ wynosi w obu przypadkach 1/30. Później Fechner w miejsce ułamka Webera wprowadził wzór:

$$S = k \log (I + \Delta I/I)$$

gdzie S – intensywność czucia, I – intensywność początkowa bodźca, ΔI – zmiana intensywności bodźca.

Ponieważ logarytmiczna zależność między siłą bodźca a wielkością doznania dotyczy tylko niektórych receptorów, Stevens zaproponował następujący wzór:

$$\Psi = k (\Phi - \Phi_0)^n$$

gdzie Ψ – odczucie siły bodźca (gr. $\psi\upsilon\chi\eta$, *psychē*, dusza), Φ – intensywność nadprogowa bodźca, Φ_0 – intensywność progowa bodźca (gr. $\phi\acute{\upsilon}\sigma\iota\varsigma$, *physis*, natura), a wykładnik n różni się w zależności od badanego układu sensorycznego (wynosi np. 0,33 dla bodźców świetlnych, 0,67 dla bodźców dźwiękowych, 1,0 dla czucia zimna, 1,5 dla czucia ciepła, 1,45 dla oceny ciężaru).

12.2.2

CZUCIE SOMATYCZNE

Czuciem somatycznym nazywa się zdolność odbioru i przetwarzania informacji pochodzącej z powierzchni i wnętrza ciała. Dzieli się je na czucie powierzchniowe (skórne), czucie głębokie (proprioceptywne) i czucie trzewne, pochodzące z narządów wewnętrznych. Czucie powierzchniowe obejmuje czucie dotyku i czucie termiczne. Do czucia somatycznego należy również czucie bólu.

Czucie głębokie dostarcza informacji o ułożeniu kończyn oraz o wykonywanych ruchach (tzw. czucie kinestetyczne). Do czucia głębokiego zalicza się też czucie równowagi, które odgrywa rolę w utrzymaniu pionowej postawy ciała.

W przenoszeniu informacji z powierzchni i wnętrza ciała do ośrodkowego układu nerwowego uczestniczą neurony czuciowe, zwane komórkami zwojowymi, ponieważ ich ciała komórkowe (perikaryony) dla obszaru tułowia i kończyn znajdują się w zwojach rdzeniowych i w zwoju trójdzielny (półksiężycowatym, Gassera) dla obszaru głowy. Komórki zwojowe to komórki rzekomojednobiegunowe, opisane na stronie 566. Ich wypustka obwodowa, zwana włóknem czuciowym, wchodzi w skład nerwu i biegnie do właściwego narządu. Zakończenia włókien czuciowych w tym narządzie pełnią rolę receptorów.

CZUCIE POWIERZCHOWNE

Narządem czucia powierzchniowego jest skóra, wyposażona w receptory bodźców mechanicznych (mechanoreceptory) i termicznych (termoreceptory). Receptory w skórze są też zdolne do reagowania na bodźce chemiczne. Działanie bodźców o umiarkowanej intensywności, nieszkodliwych dla skóry, jest źródłem czucia dotyku i temperatury, zaś silne bodźce, grożące uszkodzeniem tkanki, są przyczyną czucia bólu. Receptory takich bodźców nazywa się nocyreceptorami (lub nocyceptorami, od łac. *nocere*, szkodzić).

Właściwości receptorów obecnych w skórze przedstawiono w tab. 12.7.

WŁÓKNA NERWOWE PRZEWODZĄCE CZUCIE POWIERZCHOWNE

Skórę unerwiają trzy rodzaje włókien czuciowych: A β , A δ i C. Włókna A β , najgrubsze, są otoczone grubą osłonką mielinową i najszybciej przewodzą impulsy nerwowe. Ich zakończenia, wrażliwe na słabe bodźce mechaniczne, pełnią rolę receptorów czucia dotyku. Zakończenia cieńszych włókien mielinowych A δ i bezmielinowych włókien C są receptorami czucia bólu i temperatury. Niektóre włókna C są wrażliwe na słabe bodźce mechaniczne i pełnią rolę receptorów dotyku. Ich pobudzenie nie prowadzi jednak do rozpoznawania właściwości przedmiotów, lecz umożliwia ocenę afektywnego charakteru bodźców, na przykład w postaci przyjemnego odczucia podczas kontaktu z wygodną, „miłą” odzieżą, albo gdy dziecko przytula pluszowego misia.

Obszar skóry unerwiany przez włókno nerwowe nazywa się polem recepcyjnym tego włókna. Od wielkości pól recepcyjnych zależy rozdzielczość czucia w danym obszarze ciała. Rozdzielczość jest największa w skórze

opuszek palców i warg, unerwionej przez włókna o małych polach recepcyjnych.

POBUDZENIE RECEPTORA CZUCIA DOTYKU

Zadaniem receptora jest przekształcanie sygnału analogowego, czyli intensywności bodźca, w sygnał cyfrowy, czyli impulsy nerwowe, o częstotliwości proporcjonalnej do siły bodźca. Impulsy są potem przewodzone przez włókna nerwowe do ośrodkowego układu nerwowego (ryc. 12.33).

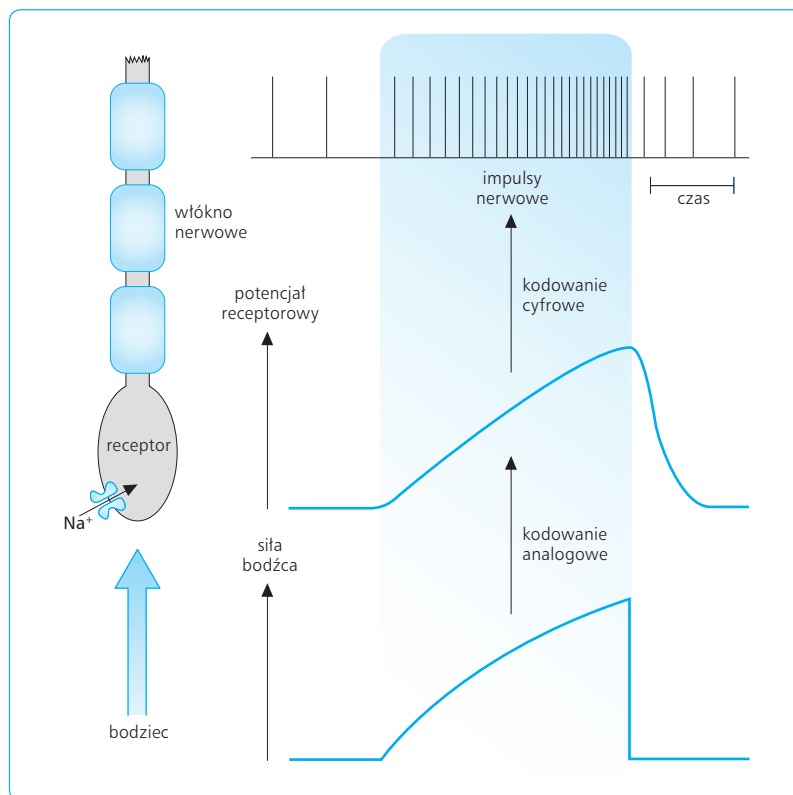
W błonie zakończenia nerwowego tkwią czujniki wrażliwe na bodźce mechaniczne, termiczne lub chemiczne. Czujnikami w receptorach dotyku są kanały jonowe, które otwierają się pod wpływem odkształcenia skóry i przepuszczają do cytoplazmy jony Na⁺. Skutkiem tego jest depolaryzacja błony komórkowej w pobliżu kanału, o amplitudzie proporcjonalnej do siły bodźca, zwana potencjałem receptorowym, który pełni tę samą funkcję, co postsynaptyczny potencjał pobudzający w neuronie. Stąd depolaryzacja szerzy się dalej aż do odcinka włókna obfitującego w napięciocależne kanały sodowe. Pod wpływem depolaryzacji jony Na⁺ wnikają do cytoplazmy i powstają potencjały czynnościowe o częstotliwości proporcjonalnej do amplitudy potencjału receptorowego, a tym samym do intensywności bodźca.

KANAŁY TRP

Czujnikami bodźców w receptorach czucia bólu i temperatury są kanały TRP i kanały ASIC. Kanały TRP zostały po raz pierwszy znalezione w narządzie wzroku mutantów muszki owocowej z genetycznym brakiem zdolności widzenia. Gdy skutek mutacji genu kanały te są zbudowane z nieprawidłowego białka, otwierają

Receptory	Miejsce występowania	Rodzaj czucia	Włókna	Adaptacja
wolne zakończenia nerwowe	naskórek, skóra właściwa	temperatura, ból, nieprecyzyjne czucie dotyku	A δ , C	bardzo wolna
wolne zakończenia nerwowe	powierzchnowa warstwa skóry właściwej	swędzenie, łaskotanie	C	bardzo szybka
ciałka Paciniego	tkanka podskórna	dotyk wibracje 150–300 Hz	A β	bardzo szybka
tarczki Merkela	głęboka warstwa naskórka	dotyk, nacisk	A β	wolna
ciałka Meissnera	brodawki skóry	dotyk, przesuwanie lekkich przedmiotów po powierzchni skóry, wibracje 30–40 Hz	A β	szybka
zakończenia Ruffiniego	skóra właściwa	dotyk, uciskanie skóry	A β	wolna
zakończenia nerwowe w skórze owłosionej	mieszki włosów, wokół pochewki zewnętrznej korzenia włosa	lekki dotyk, wibracje 30–40 Hz	A β	szybka

Tabela 12.7 Receptory czucia powierzchniowego.



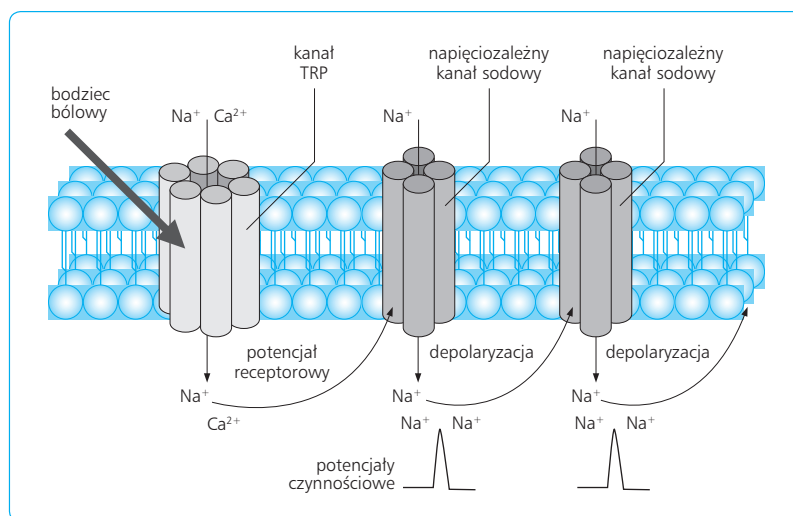
Ryc. 12.33 Kodowanie analogowe i cyfrowe siły bodźca w receptorze i we włóknie nerwowym.

się na krótko, mimo stałego oświetlenia, i generują krótkotrwały potencjał receptorowy (*transient receptor potential*); stąd pochodzi ich nazwa i skrót TRP. Kanały o podobnej strukturze chemicznej i tej samej nazwie, choć o różnej funkcji, występują w receptorach czucia temperatury i bólu u wyższych zwierząt i u człowieka.

Kanały TRP są nieswoistymi kanałami kationowymi, przepuszczalnymi dla jonów Na^+ i Ca^{2+} , które mogą przez nie wnikać z zewnątrz do cytoplazmy zakończenia nerwowego, i dla jonów K^+ , które mogą wypływać z cytoplazmy na zewnątrz. Pod wpływem bodźców mechanicznych, termicznych lub chemicznych białko tych kanałów ulega zmianie konformacyjnej, która po-

woduje, że kanał otwiera się dla jonów Na^+ i/lub Ca^{2+} . Dochodzi do depolaryzacji błony zakończenia nerwowego, czyli do powstania potencjału receptorowego, który przekształca się w potencjały czynnościowe (ryc. 12.34). Niektóre kanały TRP, przepuszczające do cytoplazmy głównie jony Ca^{2+} , modyfikują pobudliwość neuronów za pośrednictwem przekazników wtórnych.

Na podobnej zasadzie opiera się funkcjonowanie kanałów ASIC, które – zgodnie z ich angielską nazwą *acid-sensing ion channels* – są wrażliwe na protony (jony H^+). Otwierają się zatem dla jonów Na^+ i Ca^{2+} , gdy w stanie zapalnym i w przypadku niedokrwienia narządu tkanka ulega zakwaszeniu.



Ryc. 12.34 Struktura kanału TRP.

12.2.3

CZUCIE DOTYKU

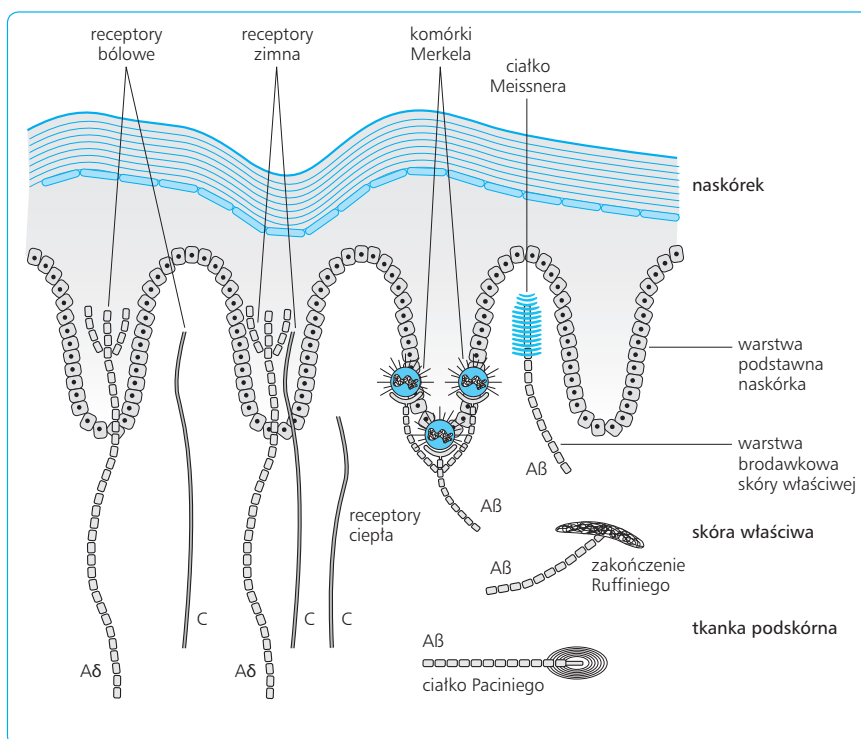
Receptory czucia dotyku są wrażliwe na słabe bodźce mechaniczne, dlatego pobudza je niewielkie odkształcenie skóry. Rozróżnia się receptory dotyku o powolnej i o szybkiej adaptacji. Powolną adaptacją odznaczają się receptory Merkela, w skład których wchodzi komórka Merkela wraz z zakończeniem unerwiającego ją włókna A β . Zakończenie to w miejscu kontaktu z komórką jest rozszerzone i tworzy tzw. tarczkę Merkela. Komórki Merkela znajdują się w skórze nieowłosionej i owłosionej, a także w błonie śluzowej jamy ustnej. Ich typowe umiejscowienie to warstwa podstawna naskórka (ryc. 12.35). Komórki Merkela są szczególnie liczne w skórze opuszek palców i warg, czyli w obszarach o najprecyzyjniejszym czuciu dotyku. Mają liczne wypustki, które wnikają między pobliskie komórki naskórka (keratynocyty) i przytwierdzają się do nich za pomocą desmosomów. W ten sposób komórka Merkela może łatwo odkształcać się wraz ze skórą i przenosić siłę bodźca dotykowego na przylegającą do niej tarczkę Merkela. Niektóre dane sugerują, że komórki Merkela funkcjonują jako komórki zmysłowe i czynnie pobudzają zakończenia nerwowe za pomocą neuroprzekaźnika.

Receptory Merkela wskutek powolnej adaptacji pozostają aktywne przez cały czas działania siły na skórę. Dlatego ich pobudzenie stanowi źródło informacji o kontakcie przedmiotu ze skórą. Są zakończeniami

włókien o małych polach recepcyjnych, co pozwala rozróżniać szczegóły o rozmiarach około 0,5 mm. Dzięki tym właściwościom są szczególnie wrażliwe na kształty, krawędzie, krzywizny i nierówności dotykanych przedmiotów, pozwalają rozpoznawać przedmioty bez udziału wzroku, a niewidomym umożliwiają czytanie alfabetem Braille'a.

Powolną adaptacją odznaczają się też zakończenia Ruffiniego w skórze właściwej. W odróżnieniu od komórek Merkela mają duże pola recepcyjne, dlatego nie wykrywają szczegółów dotykanych przedmiotów. Są szczególnie wrażliwe na rozciąganie skóry, spowodowane przesuwaniem się przedmiotu po skórze. Liczne zakończenia Ruffiniego występują w skórze ręki, zwłaszcza w pobliżu stawów palców. Do pobudzenia zakończeń Ruffiniego dochodzi wskutek rozciągania skóry podczas poruszania palcami. Informacja z zakończeń Ruffiniego i z receptorów czucia głębokiego umożliwia rozpoznawanie kształtu i położenia ręki podczas manipulowania przedmiotami.

Szybka adaptacja jest cechą ciałek Meissnera, umiejscowionych w obrębie brodawek skóry na granicy skóry właściwej i naskórka. Receptory Meissnera są wrażliwe na wibracje o niskiej częstotliwości (poniżej 50 Hz), zwłaszcza w płaszczyźnie równoległej do powierzchni skóry. Ze względu na duże pola recepcyjne nie mają znaczenia dla rozpoznawaniu szczegółów w obrębie przedmiotów. Są pobudzane, gdy trzymany przedmiot wyslizguje się z ręki. Informacja ta służy wtedy do regulacji siły uścisku, niezbędnej do utrzymania przedmiotu.



Ryc. 12.35 Rozmieszczenie receptorów czucia dotyku, temperatury i bólu w skórze nieowłosionej.

Ciałka Paciniego to receptory o najszybszej adaptacji. Umieszczone najgłębiej, na granicy skóry właściwej i tkanki podskórnej, dzięki dużej pobudliwości reagują na niewielkie, ale krótkotrwałe odkształcenia skóry, a także na wibracje o częstotliwości powyżej 150 Hz. Nie wykrywają drgań o małej częstotliwości, ani stałego odkształcenia skóry. Ten sposób reagowania ciałek Paciniego umożliwia ocenę szorstkości przedmiotu, na przykład drobnoziarnistego papieru ściernego, ale tylko wówczas, gdy palec jest przesuwany po badanej powierzchni. Napotykanie wtedy drobne nierówności odkształcają rytmicznie skórę z taką częstotliwością, jaka jest optymalna do pobudzenia ciałek Paciniego. Informacja z ciałek Paciniego ułatwia posługiwanie się narzędziami, ponieważ receptory te, wrażliwe na krótkotrwałe bodźce, reagują na kontakt wkrętaka ze śrubą, noża z krojonym produktem czy opuszek palców z klawiaturą komputera.

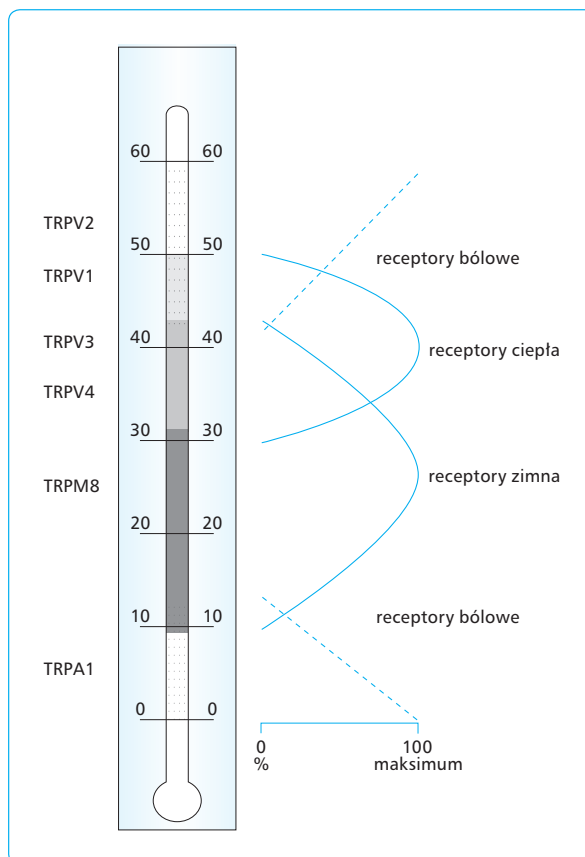
12.2.4

CZUCIE TEMPERATURY

Czuciem temperatury (termicznym) określa się zdolność odczuwania ciepła i zimna. Receptory czucia termicznego (termoreceptory) znajdują się w skórze właściwej i w błonach śluzowych (głównie jamy ustnej i górnych dróg oddechowych). W skórze receptorami temperatury są głównie zakończenia włókien C, z tym że na zimno są również wrażliwe cienkie włókna A δ . Zdolność odczuwania temperatury zależy od właściwości kanałów TRP obecnych w błonie tych receptorów. Najwcześniej odkryty kanał TRPV1 okazał się czujnikiem ciepła ze szczytem wrażliwości na temperaturę około 43°C. Próg wrażliwości tego kanału na temperaturę obniżają waniłoidy, obecne w niektórych roślinach używanych jako przyprawy kulinarne, głównie kapsaicyna – składnik pikantnej papryki. Związki z grupy waniłoidów wchodzi w skład tzw. maści rozgrzewających, których wcieranie w skórę powoduje odczucie ciepła.

Szczególną rolę w czuciu termicznym odgrywają kanały TRPV3 (zakres wrażliwości 32–39°C) i TRPV4 (zakres 27–35°C). Wykrywają one temperaturę większości ciepłych przedmiotów, z którymi spotykamy się w życiu codziennym. Kanały te znajdują się nie tylko w błonie zakończeń nerwowych, lecz także w błonie komórek naskórka (keratynocytów). Pod wpływem ciepła keratynocyty uwalniają ATP, który dociera do zakończeń nerwowych i pobudza obecne w ich błonie receptory purynergiczne. Kanały TRPV3 są wrażliwe na kamforę, której wcieranie w skórę powoduje uczucie ciepła (ryc. 12.36).

Receptory zimna obfitują w kanały TRPM8, wrażliwe na temperaturę poniżej 25°C. Kanały te są wrażliwe



Ryc. 12.36 Wrażliwość receptorów termicznych na temperaturę.

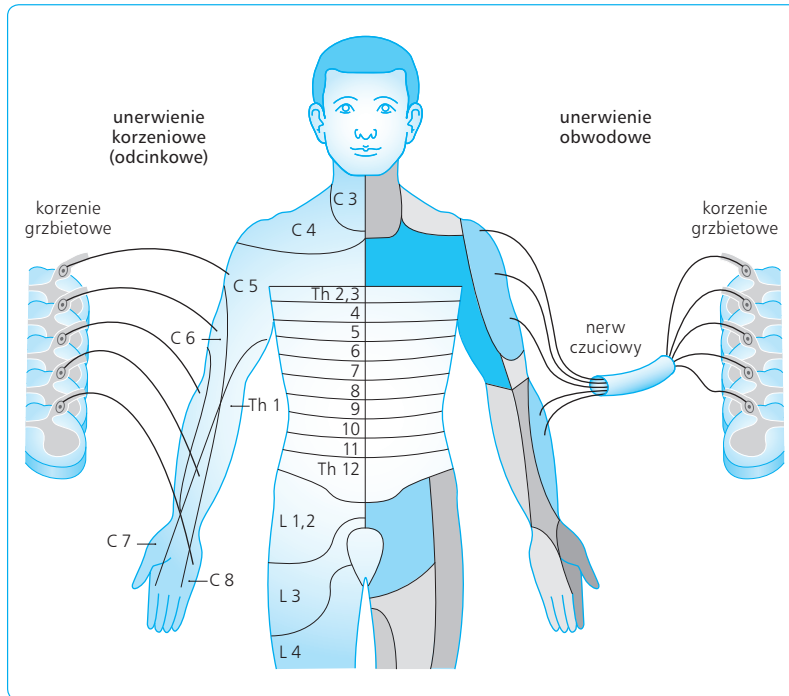
na mentol. Dlatego w trakcie jedzenia cukierków miętowych jest odczuwane zimno w jamie ustnej.

12.2.5

DWA SCHEMATY UNERWIENIA TUŁOWIA I KOŃCZYN

Włókna czuciowe opuszczające skórę kończyn i tułowia wchodzi w skład nerwów. Włókna te są wypustkami obwodowymi neuronów, których perykariony znajdują się w zwojach rdzeniowych. Wypustki centralne tych neuronów tworzą korzenie grzbietowe.

Włókna każdego nerwu przewodzą impulsy nerwowe do kilku sąsiadujących korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego. Z kolei każdy korzeń grzbietowy otrzymuje informację z kilku różnych nerwów. Dlatego schemat unerwienia obszarów skóry przez nerwy nie pokrywa się ze schematem unerwienia przez korzenie grzbietowe (ryc. 12.37), który odzwierciedla odcinkową (segmentalną) budowę rdzenia kręgowego kręgowców.



Ryc. 12.37 Unerwienie korzeniowe i unerwienie zgodne z zasięgiem nerwów obwodowych. C, Th i L – odcinek szyjny, piersiowy i lędźwiowy rdzenia kręgowego; liczby oznaczają segmenty w obrębie poszczególnych odcinków.

Czucie powierzchowne można zbadać, dotykając skórę tępy przedmiot (czucie dotyku), igłą (czucie bólu) lub probówką wypełnioną ciepłą lub zimną wodą (czucie temperatury). Na podstawie znajomości anatomii unerwienia czuciowego skóry daje się zazwyczaj ustalić, czy przyczyną stwierdzonego upośledzenia czucia w danym obszarze ciała jest proces chorobowy toczący się w nerwie czy w obrębie korzeni rdzeniowych.

Impulsy czucia głębokiego są przewodzone przez włókna mielinowe A β , a impulsy z receptorów o wolnej adaptacji również przez cieńsze włókna A γ .

W celu zbadania czucia głębokiego poleca się pacjentowi ocenić, przy zamkniętych oczach, położenie części kończyny (np. dłoni lub stopy) podczas jej zginania przez badającego.

12.2.6

CZUCIE GŁĘBOKIE

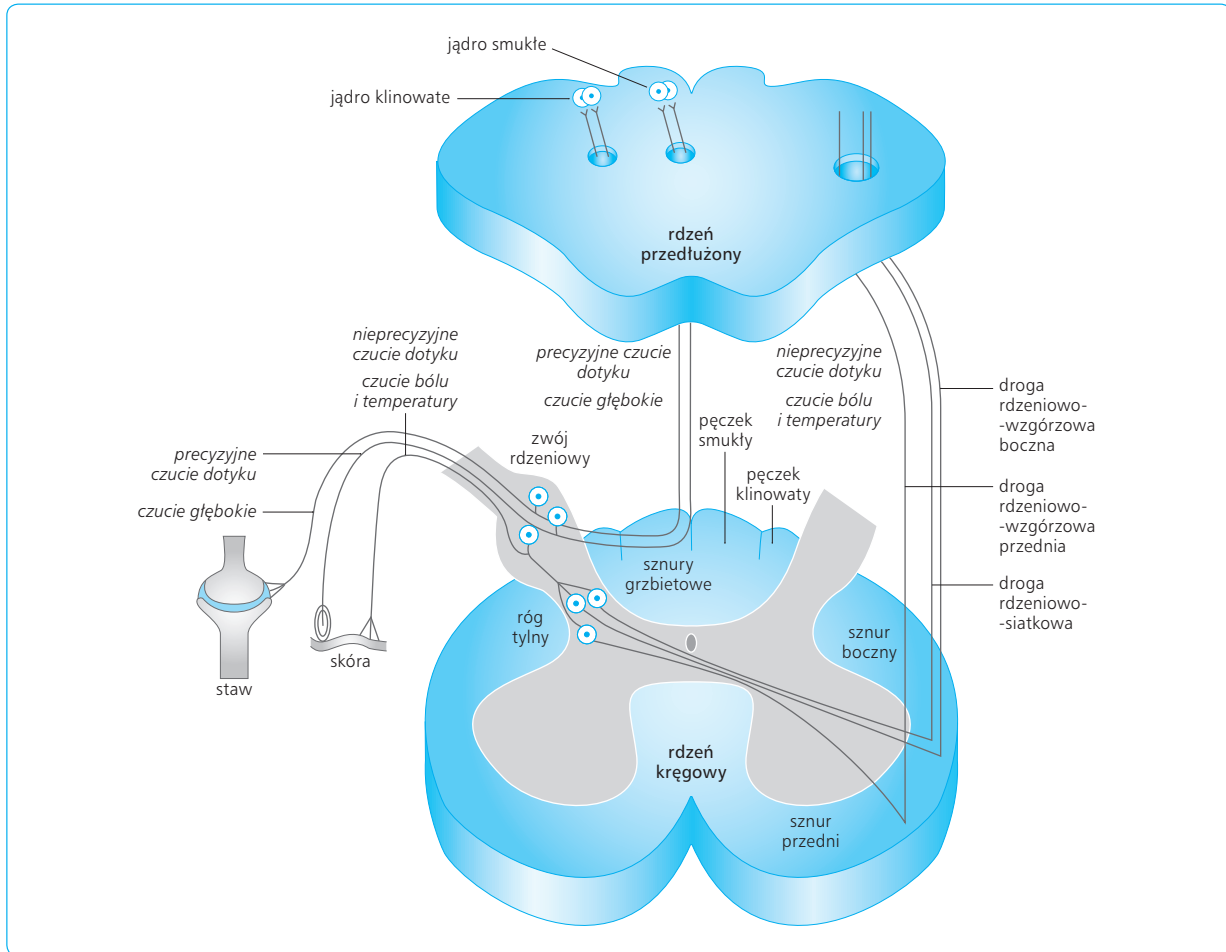
W zakresie czucia głębokiego (proprioceptywnego) wyróżnia się czucie mięśniowe, pochodzące z receptorów w mięśniach i ścięgnach, oraz czucie kinestetyczne, pochodzące z receptorów w torebkach stawowych i więzadłach. Czucie kinestetyczne umożliwia odczuwanie ułożenia części ciała i ruchu, a także ciężaru, oporu i siły przeciwstawiającej się ruchom. W czuciu kinestetycznym odgrywa również rolę informacja z receptorów dotyku w skórze w pobliżu stawów, gdy skóra ta jest rozciągana wskutek zginania lub prostowania kończyny. Pobudzenie receptorów czucia głębokiego informuje ośrodki ruchowe o bieżącym stanie narządu ruchu. Na czuciu głębokim i czuciu dotyku opiera się też stereognozja, czyli zdolność rozpoznawania bez kontroli wzroku obejmowanych ręką przedmiotów.

12.2.7

PRZEBIEG DRÓG CZUCIOWYCH W RDZENIU KRĘGOWYM I PNIE MÓZGU

Impulsy czucia somatycznego biegną dwoma torami (ryc. 12.38). Aksony komórek zwojowych (neuronów I rzędu), które przewodzą impulsy czucia dotyku i czucia głębokiego, wnikają do sznurów grzbietowych i podążają do jądra smukłego i jądra klinowatego w rdzeniu przedłużonym. W jądrach tych zakończenia aksonów komórek zwojowych kontaktują się z neuronami II rzędu. Aksony neuronów II rzędu przechodzą na drugą stronę ciała i tworzą wstęgę przyśrodkową, która dochodzi do jądra brzuszno-tylno-bocznego wzgórze.

Aksony komórek zwojowych (neuronów I rzędu), które przewodzą impulsy czucia temperatury i czucia bólu, dochodzą do ośrodka czuciowego w rogu grzbietowym rdzenia kręgowego i tworzą tam synapsy z neuronami czuciowymi II rzędu. Aksony neuronów II rzędu przechodzą na przeciwną stronę rdzenia kręgowego,



Ryc. 12.38 Rozdzielny przebieg dróg czucia somatycznego w rdzeniu kręgowym. Czucie głębokie i precyzyjne czucie dotyku są przewodzone pęczkiem smukłym i klinowatym w obrębie sznurów grzbietowych. Nieprecyzyjne czucie dotyku, czucie temperatury i czucie bólu są przewodzone drogami rdzeniowo-wzgórzowymi, zaś czucie bólu również drogą rdzeniowo-siatkową.

wnikają do sznurów bocznych i tworzą drogę rdzeniowo-wzgórzową boczną, która przewodzi czucie bólu i temperatury, oraz drogę rdzeniowo-siatkową, przewodzącą czucie bólu. Droga rdzeniowo-wzgórzowa boczna i wstęga przyśrodkowa dochodzą do jądra brzuszno-tylno-bocznego wzgórza. Droga rdzeniowo-siatkowa kończy się w tworze siatkowatym śródmózgowia.

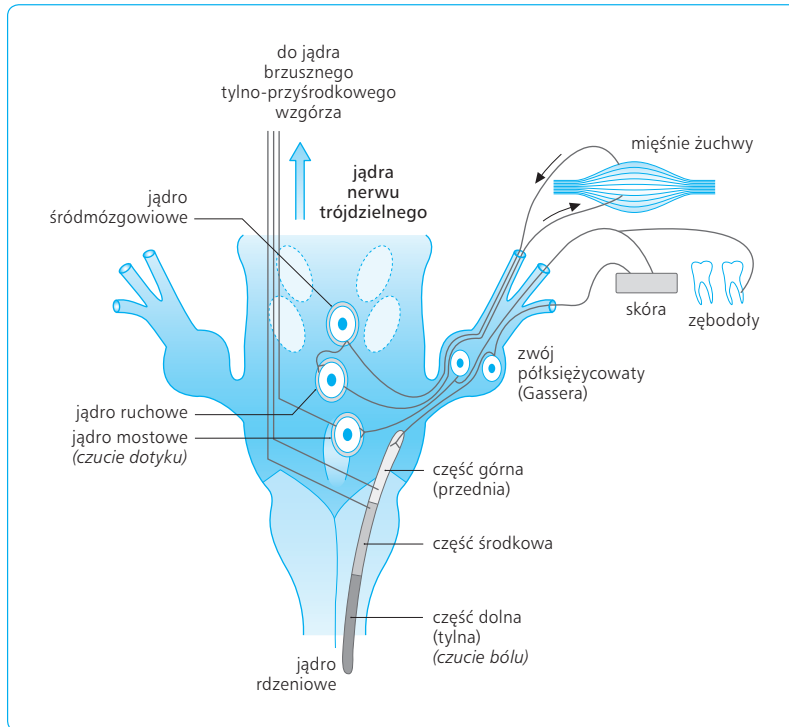
12.2.8

ORGANIZACJA CZUCIA SOMATYCZNEGO W OBSZARZE GŁOWY

Obszar głowy jest unerwiony przez włókna czuciowe nerwu trójdzielnego (V nerwu czaszkowego) (ryc. 12.39). Włókna te przenoszą pobudzenie z receptorów w skórze, w błonie śluzowej jamy ustnej i jamy noso-

wej, w zębodołach, w języku i w zatokach bocznych nosa. Neurony czuciowe I rzędu (komórki zwojowe) znajdują się w zwoju trójdzielnym. Jądra czuciowe nerwu trójdzielnego zawierają neurony czuciowe II rzędu. Aksony tych neuronów po przejściu na przeciwną stronę ciała tworzą wstęgę trójdzielną, która dochodzi do jądra brzuszno-tylno-przyśrodkowego wzgórza.

Wyjątkowymi właściwościami odznacza się jądro śródmózgowe nerwu trójdzielnego. Nie jest ono jądrem czuciowym, lecz odpowiednikiem zwoju rdzeniowego, który, w przeciwieństwie do innych zwojów czuciowych, znajduje się w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Informacje z mięśni biorących udział w czynności żucia docierają do jądra śródmózgowego i odgrywają rolę w regulacji napięcia tych mięśni. Jądro śródmózgowe zawiera zatem, tak jak zwoje rdzeniowe, perykariony neuronów I rzędu, których wypustki obwodowe biegną do receptorów w mięśniach, a wypustki centralne podążają do jądra ruchowego nerwu trójdzielnego w moście.



Ryc. 12.39 Rozmieszczenie jąder nerwu trójdzielnego w pniu mózgowia.

12.2.9

OŚRODKI CZUCIOWE WZGÓRZA

Podkorowy ośrodek czucia somatycznego mieści się w brzuszno-tylnej części wzgórza. W skład tego ośrodka wchodzi jądro brzuszne tylnoboczne i jądro brzuszne tylnoprzyśrodkowe (ryc. 12.40). Do jądra tylnobocznego dochodzą informacje z tułowia i kończyn w taki sposób, że dolna część ciała jest reprezentowana w bocznej, a górna – w przyśrodkowej części tego jądra. Jądro tylnoprzyśrodkowe stanowi natomiast przedstawicielstwo obszaru głowy unerwianego przez nerw trójdzielny, a także czucia smaku.

Aksony neuronów III rzędu z ośrodków czuciowych wzgórza docierają do okolicy czuciowej kory mózgu. Część impulsów ze wzgórza dochodzi do obszarów ruchowych kory.

12.2.10

OKOLICA CZUCIOWA (SOMATOSENSORYCZNA) KORY MÓZGU

Do okolicy czuciowej (somasensorycznej) kory mózgu należy pierwotna (projekcyjna) okolica czuciowa, zwana okolicą czuciową I rzędu (okolicą *SI*), i czuciowe okolice asocjacyjne (ryc. 12.41). Pierwotna okolica

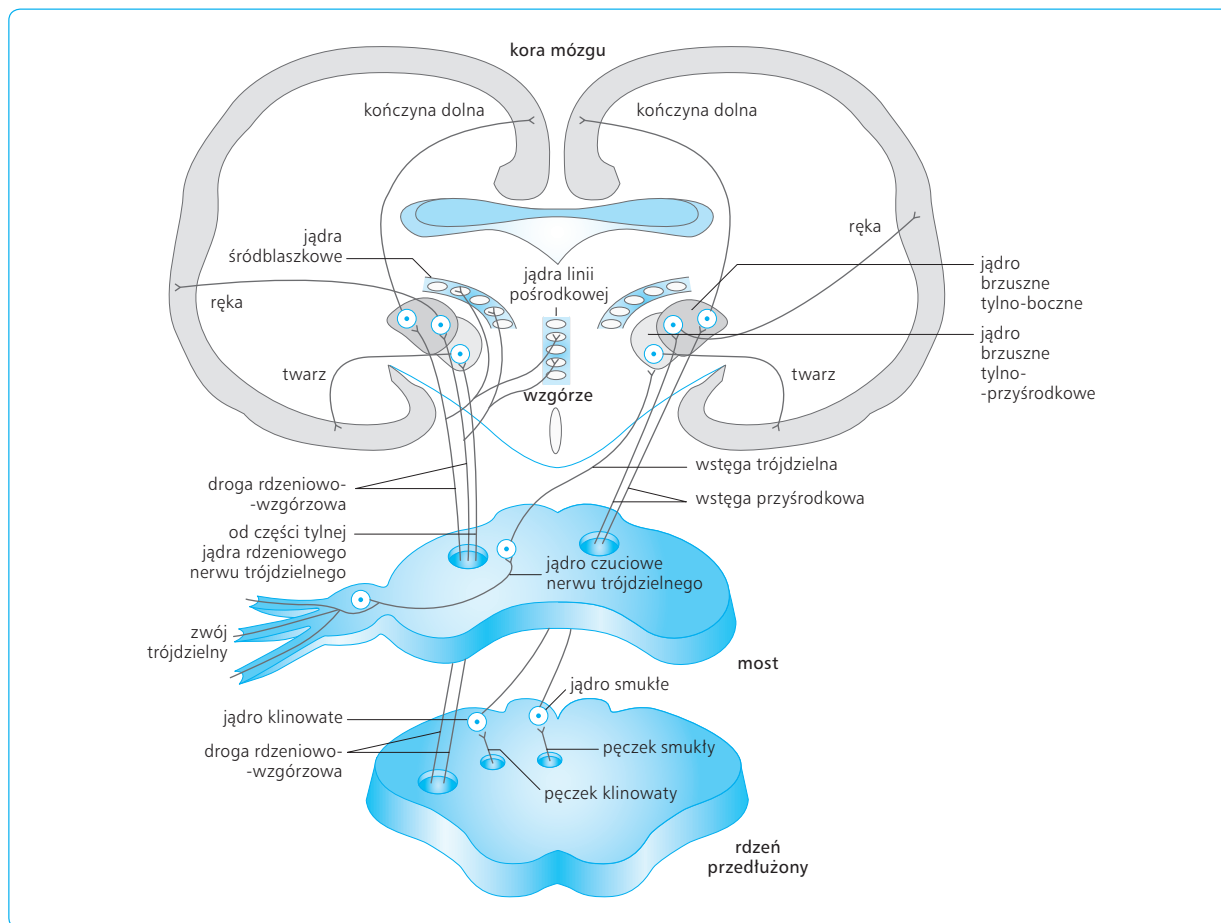
czuciowa zajmuje zakręt zaśrodkowy w obrębie płata ciemieniowego, ku tyłowi od bruzdy środkowej mózgu (Rolanda). Bruzda ta oddziela okolicę *SI* od okolicy ruchowej w zakręcie przedśrodkowym płata czołowego. Brzusznie i nieco z tyłu od okolicy *SI* znajduje się okolica *SII*, czyli okolica czuciowa II rzędu (albo czuciowa dodatkowa), o słabo poznanej funkcji.

Pierwotna okolica czuciowa jest zróżnicowana pod względem budowy cytoarchitektonicznej. W obrębie zakrętu zaśrodkowego występują pola 3a, 3b, 1 i 2 według klasyfikacji Brodmanna.

W płacie potylicznym, ku tyłowi od zakrętu zaśrodkowego, znajduje się czuciowy obszar asocjacyjny – pole 5 wg Brodmanna.

LOKALIZACJA FUNKCJI W OKOLICY CZUCIOWEJ KORY

Informacje z każdej połowy ciała dochodzą do okolicy czuciowej w przeciwległej półkuli mózgu. Reprezentacja obszarów ciała w tej okolicy odzwierciedla topograficzną organizację ośrodków wzgórza, od których otrzymuje informacje, czyli ma charakter somatotopowy. Boczna część jądra brzuszno-tylnobocznego wzgórza, do której dochodzą połączenia nerwowe z kończyny dolnej, wysyła włókna do przyśrodkowej części zakrętu zaśrodkowego, natomiast przyśrodkowa część tego jądra przekazuje informacje z tułowia i kończyny górnej do części środkowej tego zakrętu. Z kolei okolica twarzy i czucie smaku są reprezentowane w części bocznej zakrętu, sąsiadującej z bruzdą bocz-



Ryc. 12.40 Przebieg dróg czuciowych w obrębie pnia mózgu. Informacje o czuciu głębokim i precyzyjnym czuciu dotyku w zakresie tułowia i kończyn docierają wstęgą boczną do jądra smukłego i klinowatego do jądra tylnego brzuszno-bocznego wzgórza. Informacje z obszaru głowy biegną wstęgą trójdzielną do jądra tylnego brzuszno-przyśrodkowego wzgórza. Lewa część ryciny przedstawia połączenia przewodzące impulsy czucia bólu do jąder linii pośrodkowej i jąder śródblaszkowych wzgórza.

ną (Sylwiusza). Do części tej docierają impulsy z jądra brzuszno-tylno-przyśrodkowego wzgórza. Podobną, lecz mniej precyzyjną organizacją somatotopową charakteryzuje się okolica *SII*.

Oprócz zróżnicowania pod względem somatotopowym, okolica czuciowa jest również zróżnicowana funkcjonalnie w taki sposób, że pole 3a i pole 2 otrzymują impulsy z receptorów czucia głębokiego, pole 3b z receptorów dotyku o wolno rozwijającej się adaptacji (czyli receptorów tonicznych), a pole 1 z receptorów dotyku szybko się adaptujących (fazowych).

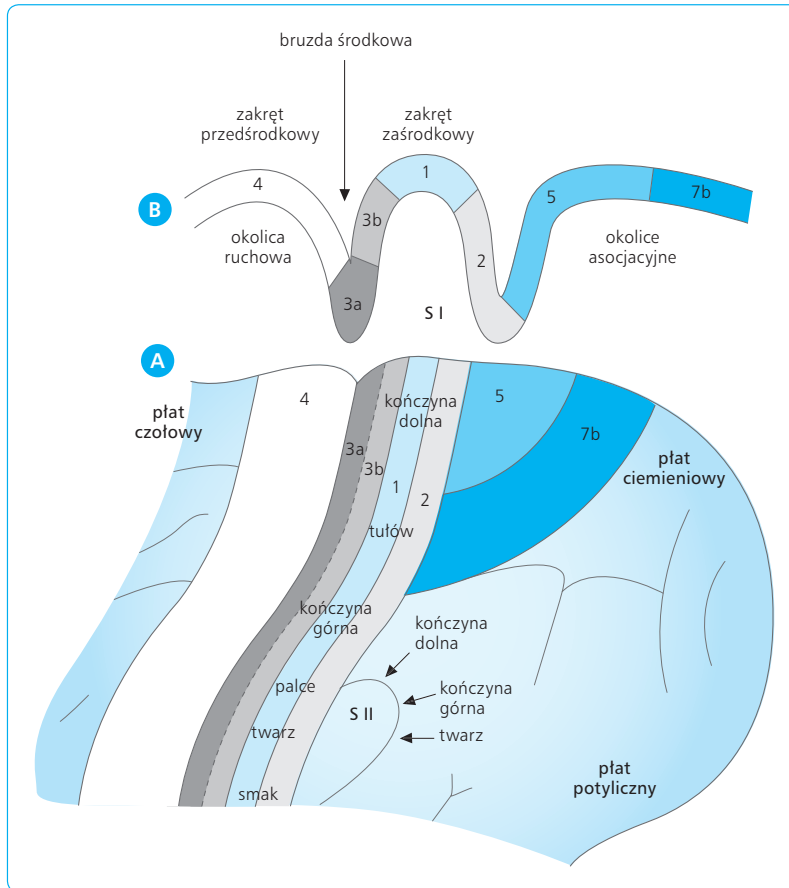
Cały obszar kory sprawujący kontrolę nad czynnościami czuciowymi i ruchowymi został nazwany wspólnie korą czuciowo-ruchową (zob. podrozdz. 12.7.8).

Wyniki nowych badań świadczą, że reprezentacje obszarów ciała w okolicy czuciowej kory nie są stałe, lecz podlegają modyfikacjom zależnym od wykonywanej funkcji. Za pomocą metod neuroobrazowania wykazano, że muzycy grający na gitarze mają rozleglejszą reprezentację palców lewej ręki niż ludzie nieuprawiający tego zawodu. Niewidomi czytający teksty zapisane

alfabetem Braille'a mają rozległą reprezentację prawego palca wskazującego, używanego do rozpoznawania liter. Z kolei utrata części ciała, na przykład palca wskazującego, powoduje, że jej reprezentację przejmują sąsiednia reprezentacja, w tym przypadku warg.

W czuciowej okolicy asocjacyjnej (pole 5 wg Brodmanna) jest zakodowany schemat ciała. Dzięki temu człowiek jest świadomy posiadania różnych części ciała i możliwości posługiwania się nimi w lokomocji i manipulowaniu przedmiotami. Schemat ten powstaje w ciągu życia wskutek plastycznych właściwości układu nerwowego. Obejmuje też protezy, a nawet narzędzia, które w miarę ich częstego używania stają się niejako przedłużeniem ciała.

Zakodowanie schematu ciała jest tak silne, że nie narusza go nawet utrata części ciała. Dlatego ludzie po amputacji kończyny często przejawiają tzw. zespół fantomu. Są przekonani, że nadal posiadają nieistniejącą kończynę, że czują ją i mogą nią poruszać. Podobne zjawisko obserwowano po mastektomii: kobiety miały odczucie posiadania amputowanej piersi.



Ryc. 12.41 Pola czuciowe w korze mózgu.

Pola cytoarchitektoniczne 3a, 3b, 1 i 2 – okolice projekcyjna, pola 5 i 7b – okolice asocjacyjne, pole 4 – okolica ruchowa (spełniająca też funkcje czuciowe), SII – dodatkowa okolica czuciowa. **A.** Rozmieszczenie pól na grzbietowo-bocznej powierzchni półkuli mózgu z zaznaczeniem reprezentacji poszczególnych części ciała. **B.** Rozmieszczenie pól w płaszczyźnie strzałkowej.

ZABURZENIA CZUCIA WSKUTEK USZKODZEŃ MÓZGU

Upośledzenie czucia w obrębie prawej lub lewej połowy ciała może wystąpić w przypadku uszkodzenia torebki wewnętrznej wskutek zaburzeń krążenia krwi w mózgu i towarzyszy niedowładowi prawych lub lewych kończyn. Dzieje się tak, ponieważ w tylnej części torebki są skupione połączenia wzgórzowo-korowe i włókna drogi korowo-rdzeniowej, które zostają przerwane, gdy uszkodzenie obejmuje całą torebkę

Uszkodzenie znacznej części okolicy czuciowej I rzędu upośledza zdolność rozpoznawania miejsca działania bodźca i kierunku jego poruszania się po powierzchni skóry. Uszkodzenia płata ciemieniowego obejmujące czuciową okolice asocjacyjną są przyczyną agnozji dotykowej, która, gdy dotyczy również czucia głębokiego, jest nazywana astereognozą. Chory nie rozpoznaje przedmiotu, dotykając go lub obejmując ręką bez kontroli wzrokowej. Może również wystąpić brak odczuwania schematu ciała po stronie przeciwnej: chory nie umie wówczas ocenić ułożenia części ciała po tej stronie.

12.2.11

UTRZYMANIE RÓWNOWAGI CIAŁA

Równowaga ciała jest stabilna, gdy rzut środka ciężkości ciała wykazuje tylko niewielkie ruchy (zwane wychwianiami) w pobliżu środka płaszczyzny podparcia, wyznaczonej powierzchnią stóp. Wychwiania są spowodowane drobnymi zmianami stale utrzymującego się napięcia mięśni antygravitacyjnych (posturalnych), przeciwdziałających sile ciężkości. W utrzymaniu równowagi odgrywają rolę odruchy (reakcje) posturalne, wywołane wskutek pobudzenia aparatu przedsionkowego, który wykrywa niewielkie odchylenia od pionowego położenia ciała. Ocena położenia ciała może opierać się również na informacji somatosensorycznej, czyli na odczuwaniu pobudzenia receptorów w mięśniach, rozciągnięcia torebek stawowych i więzadeł czy impulsacji z receptorów rozciągniętej skóry.

APARAT PRZEDSIONKOWY

Aparat przedsionkowy jest umiejscowiony w błędniaku błoniastym. Składa się z trzech przewodów półkolistych oraz dwóch jam – łagiewki i woreczka (ryc.

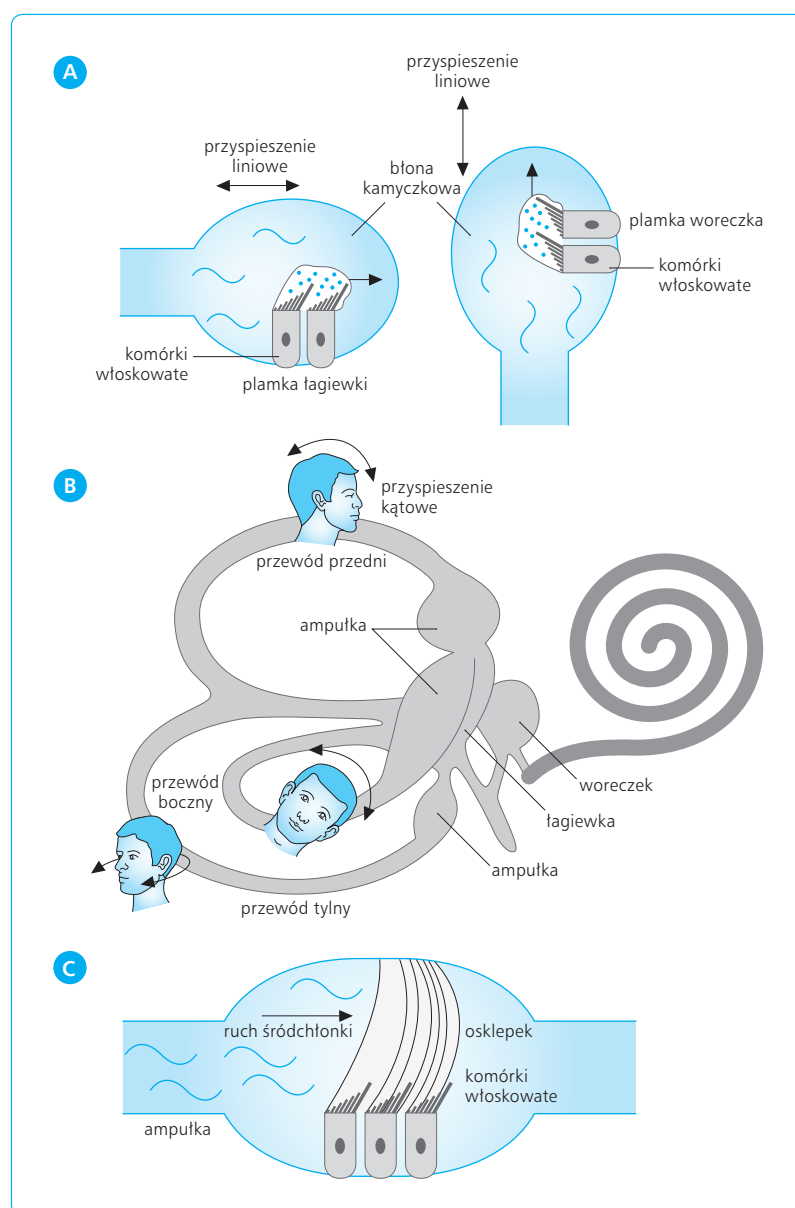
12.42). Pozostała część błędnika błoniastego – przewód ślimakowy – należy do narządu słuchu. Wnętrze aparatu przedsionkowego wypełnia płyn zwany śródchłonką (endolimfą).

W łagiewce i woreczku oraz w rozszerzeniach zwanych bańkami błoniastymi przewodów półkolistych znajdują się komórki receptorowe (zmysłowe) czucia równowagi. Są one wyposażone we włoski, umiejscowione w biegunie komórki skierowanym do wnętrza błędnika błoniastego. Przeciwny biegun kontaktuje się z zakończeniami włókien nerwu przedsionkowego, który jest częścią nerwu VIII. Włoski komórek receptorowych są zlepione galaretowatą substancją, która w bańkach błoniastych tworzy osklepek, a w łagiewce i woreczku błonę kamyczkową. W błonie kamyczkowej znajdują się drobne kamyki, tzw. otolity, utworzone z węgla wapnia.

WORECZEK I ŁAGIEWKA

Otolity w błonie kamyczkowej mają większy ciężar właściwy niż śródchłonka, dlatego przemieszczają się w kierunku zmienionego położenia głowy z pewną bezwładnością; wraz z nimi przemieszcza się błona kamyczkowa i zlepione przez nią włoski komórek receptorowych (zob. ryc. 12.42A). Receptory zarówno woreczka, jak i łagiewki wykrywają stałe odchylenie głowy od położenia pionowego w sposób statyczny. Receptory łagiewki reagują również w sposób dynamiczny na gwałtowne ruchy głowy do przodu i wykrywają przyspieszenie liniowe od ok. $0,05 \text{ m/s}^2$. Receptory woreczka są pobudzane przy ruchach pionowych głowy, np. podczas skoków.

Reakcja receptorów na przyspieszenie jest spowodowana nagłym przegięciem włosków do tyłu wskutek



Ryc. 12.42 Budowa narządu równowagi. Sposób pobudzenia receptorów w woreczku i łagiewce (A) oraz w przewodach półkolistych w zależności od ruchów obrotowych głowy (B i C).

bezwładności otolitów, które nie mogą nadażyć za szybkim ruchem śródcłonki. Dlatego gdy człowiek rozpoczyna bieg, głowa przeciwstawia się temu, pochylając się silnie do przodu; prostuje się ona dopiero wówczas, gdy otolity w płamce łagiewki wrócą do zwykłego położenia.

PRZEWODY PÓŁKOLISTE

Przewody półkoliste są ustawione względem siebie pod kątem prostym (ryc. 12.42B). Miejsce rozszerzenia każdego przewodu nazywa się bańką błoniastą. W bańce znajduje się grzebień bańkowy, na szczycie którego są umieszczone komórki włoskowate. Włoski tych komórek są zlepione galaretowatą istotą, tworzącą kopułkę. Wierzchołek kopułki sięga do sklepienia bańki i jest do niego częściowo przytwierdzony. Ruch śródcłonki wywołany ruchem rotacyjnym głowy wywiera ciśnienie na kopułkę, powodując zmianę jej kształtu, a tym samym przegięcie włosków (ryc. 12.42C).

Receptory grzebieni bańkowych reagują na zmiany ruchu obrotowego głowy, czyli na przyspieszenie kątowe, o wartości od $1^\circ/s^2$, dlatego są pobudzane przy nagłych zwrotach ciała powodujących ruch głowy. Powstałe wtedy impulsy nerwowe zawczasu informują odpowiednie ośrodki o mającej nastąpić zmianie pozycji ciała. Wówczas do oczekiwanej sytuacji jest dostosowywane napięcie w różnych grupach mięśniowych.

POBUDZENIE I HAMOWANIE RECEPTORÓW RÓWNOWAGI

Każda komórka receptorowa ma jeden długi włoszek, zwany *kinocilium* (lub *kinetocilium*), i 60–120 krótszych włosków, zwanych *stereocilia*, dlatego jest nazywana komórką włoskowatą. Koniuszki włosków są połączone ze sobą za pomocą cienkich włókienek, zwanych łącznikami koniuszkowymi. Do pobudzenia komórek narządu równowagi dochodzi w podobny sposób, jak w przypadku komórek włoskowatych w narządzie słuchu.

Przemieszczanie się osklepka lub błony kamyczkowej powoduje zgięcie *kinocilium*. Wraz z nim zginają się w tym samym kierunku *stereocilia*, pociągane przez łączniki koniuszkowe. Powstała w ten sposób siła powoduje rozciągnięcie błony *stereocilia* i otwarcie obecnych w niej kanałów jonowych. Ponieważ śródcłonka otaczająca włoski obfituje głównie w jony K^+ , jony te wnikają przez otwarte kanały do cytoplazmy komórki receptorowej i jako nośniki dodatnich ładunków elektrycznych zmniejszają jej elektrojemny potencjał, czyli powodują depolaryzację komórki (ryc. 12.43).

W błonie komórki włoskowatej, w jej części poza włoskami, występują kanały wapniowe zależne od napięcia elektrycznego i kanały potasowe wrażliwe na stężenie jonów wapnia. Pod wpływem depolaryzacji spowodowanej wniknięciem jonów K^+ otwierają się kanały wap-

niowe i pewna liczba jonów Ca^{2+} wchodzi z zewnątrz do cytoplazmy. Zwiększa to istniejącą już depolaryzację komórki. W dalszej kolejności otwierają się kanały potasowe wrażliwe na stężenie jonów Ca^{2+} . Towarzyszy temu wyjście pewnej liczby jonów K^+ z komórki, co zmniejsza jej depolaryzację. W wyniku interakcji między napięciowalnymi kanałami wapniowymi i zależnymi od jonów Ca^{2+} kanałami potasowymi dochodzi do oscylacji potencjału wewnątrzkomórkowego, który reguluje uwalnianie neuroprzekaźnika w synapsie między komórką włoskowatą a zakończeniem włókna nerwu przedsionkowego, a tym samym częstość powstawania w tym włóknie potencjałów czynnościowych.

W warunkach spoczynkowych włókna nerwu przedsionkowego przewodzą ok. 100 impulsów w ciągu 1 s. Liczba ta wzrasta kilkakrotnie, gdy komórki są pobudzone wskutek zgięcia włosków w jedną stronę, zaś znacznie zmniejsza się, gdy włoski zginają się w stronę przeciwną i komórki są hamowane.

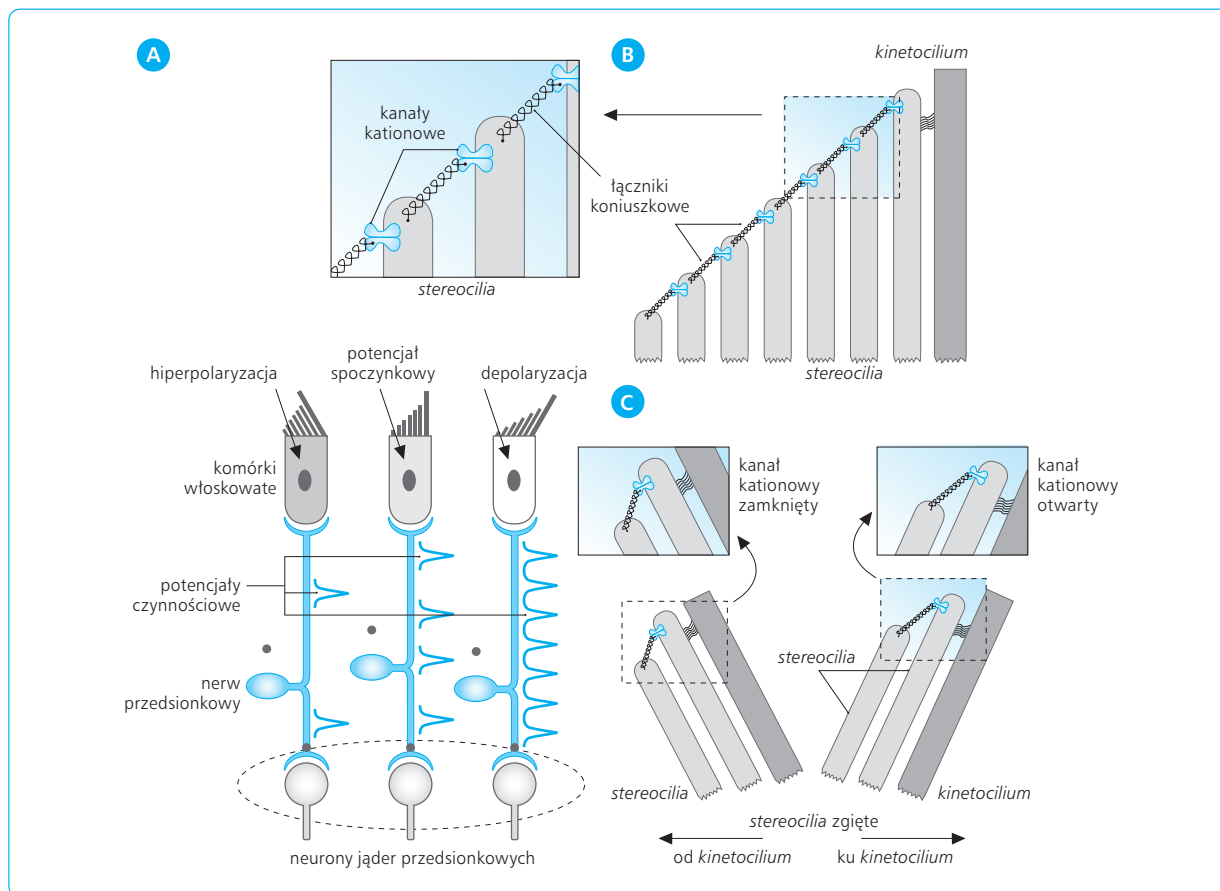
ADAPTACJA RECEPTORÓW RÓWNOWAGI

Receptory równowagi odznaczają się szczególnym sposobem adaptacji. Polega on na tym, że miejsce przyczepu łącznika koniuszkowego do wyższego *stereocilium* jest ruchome (ryc. 12.44). Gdy się obniża, sąsiednie, niższe *stereocilium* pochyla się z mniejszą siłą, błona komórkowa jest słabiej rozciągana, a tym samym kanał potasowy otwiera się z pewnym opóźnieniem. Do pobudzenia receptora konieczne jest większe przyspieszenie, a więc intensywniejszy ruch głowy.

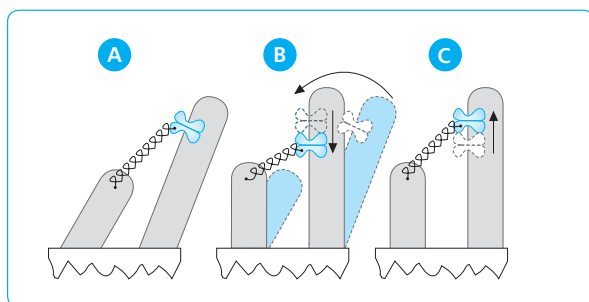
JĄDRA PRZEDSIONKOWE

Informacje z aparatu przedsionkowego docierają nerwem przedsionkowym do jąder przedsionkowych w obrębie mostu. Z jąder przedsionkowych odchodzi pęczek podłużny przyśrodkowy do jąder kierujących ruchami gałek ocznych. Połączenie to wchodzi w skład łuku odruchu przedsionkowo-ocznego, którego zadaniem jest dostosowywane położenie gałek ocznych do zmian położenia głowy, by obserwowany przedmiot nie umykał z pola widzenia (zob. podrozdz. 12.4.13, s. 641). Informacje z jądra przedsionkowego dolnego biegną do mózdzku i do tworu siatkowatego zstępującego.

W jądrach przedsionkowych rozpoczynają się dwie drogi przedsionkowo-rdzeniowe, przyśrodkowa i boczna, odgrywające rolę w regulacji napięcia mięśniowego. Celem drogi przyśrodkowej są ośrodki rdzenia kręgowego unerwiające mięśnie karku. Mięśnie te korygują ustawienie głowy w zależności od kierunku działania sił przyspieszenia kąowego. Natomiast droga boczna ma znaczenie dla korekcji napięcia mięśni uczestniczących w utrzymaniu pionowej pozycji ciała.



Ryc. 12.43 Mechanizm pobudzenia komórek włosowatych. **A.** Depolaryzacja i hiperpolaryzacja komórki oraz częstość impulsów we włóknie nerwowym w zależności od kierunku zgięcia włosków. **B.** Budowa aparatu włoskowego. **C.** Otwieranie kanałów kationowych wskutek działania siły wywołanej zginaniem włosków.



Ryc. 12.44 Adaptacja narządu równowagi. **A.** Zgięcie włosków. **B.** Przesuwanie się kanału kationowego i zmniejszanie się naprężenia łącznika koniuszkowego. **C.** Powrót do stanu spoczynkowego. Kanał kationowy wraca do pozycji wyjściowej.

12.3

BÓL

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem, powstałym wskutek pobudzenia specjalnej klasy receptorów, zwanych receptorami bólowymi albo nocycceptorami (od łac. *nocere*, szkodzić). Receptory te są wrażliwe na silne bodźce, potencjalnie szkodliwe dla organizmu, albo na czynniki pochodzące z uszkodzonej tkanki. Bodźce pobudzające nocycceptory i wywołujące czucie bólu nazywają się bodźcami nocycceptywnymi. Mogą nimi być silne bodźce mechaniczne, termiczne (wysoka i niska temperatura) i chemiczne. Za próg bólu na gorąco uważa się temperaturę 44,5°C.

Rozróżnia się ból fizjologiczny, który chroni organizm przed działaniem czynników szkodliwych, i ból patologiczny, który sygnalizuje proces chorobowy.

12.3.1

RECEPTORY BÓLOWE

Receptory bólowe (nocyceptory) znajdują w skórze, w narządzie ruchu (w okostnej, torebkach stawowych, więzadłach i mięśniach), w rogówce oka i w miążdże zębowej. Wewnątrz organizmu receptory bólowe występują obficie w oponie twardej mózgu, w opłucnej i w otrzewnej, a także w ścianach narządów. Nocyceptory są zakończeniami włókien nerwowych. W skórze, narządzie ruchu i miążdże zębowej rolę nocyceptorów pełnią zakończenia włókien mielinowych A δ i włókien bezmielinowych grupy C. W narządach wewnętrznych występują tylko zakończenia włókien C. Ich pobudzenie jest źródłem bólu trzewnego.

WŁAŚCIWOŚCI WŁÓKIEN NERWOWYCH PRZEWODZĄCYCH CZUCIE BÓLU

Ponieważ w czuciu bólu są zaangażowane dwa rodzaje włókien nerwowych o różnej prędkości przewodzenia impulsów nerwowych, ból fizjologiczny pochodzący ze skóry i narządu ruchu ma fazę szybką i powolną. Faza szybka (tzw. ból szybki) to nagle krótkotrwałe odczucie ostrego bólu, którego doznajemy natychmiast, gdy zadziała bodziec nocyceptywny. Faza ta zależy od włókien A δ , szybko przewodzących impulsy nerwowe. Faza powolna (tzw. ból wolny) to tępy ból o charakterze piekącym, utrzymujący się jeszcze przez pewien czas po przerwaniu kontaktu z bodźcem (ryc. 12.45). Ból trzewny, wobec braku włókien A δ w narządach wewnętrznych, ma tylko charakter bólu wolnego.

Rozróżnia się 2 rodzaje włókien A δ o nieco odmienniej wrażliwości na szkodliwe bodźce mechaniczne i ter-

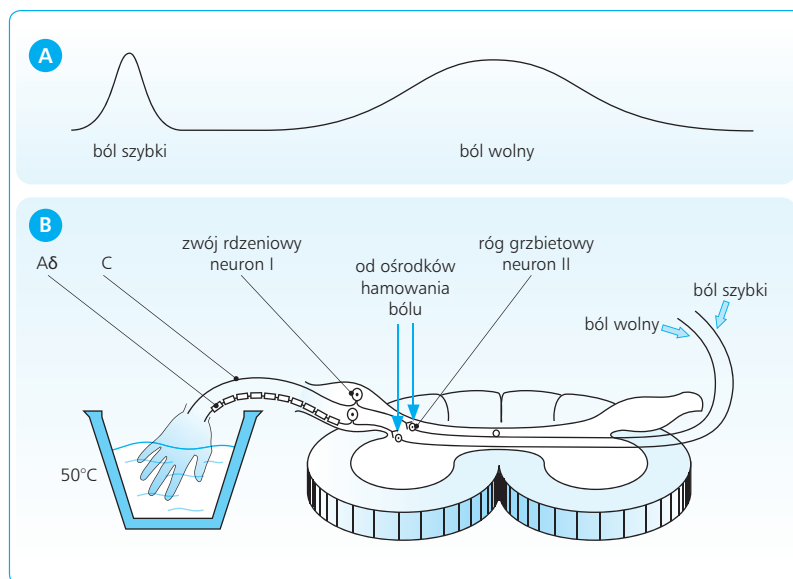
miczne. Zakończenia włókien A δ I są kwalifikowane głównie jako mechanoreceptory, ponieważ reagują na gorąco dopiero wówczas, gdy temperatura przekracza 50°C. Przewodzą więc ból „szybki” na silne bodźce mechaniczne (np. gdy ktoś wbijając gwóźdź uderzy się młotkiem w palec). Zakończenia włókien A δ II mają niższy próg termiczny, ale wysoki próg mechaniczny, są więc bardziej wrażliwe na gorąco. Włókna te przewodzą zatem ból „szybki” na silne bodźce termiczne (np. gdy ktoś chwyci gorące żelazko).

Zakończenia włókien C są nazywane receptorami polimodalnymi, ponieważ pobudzają je bodźce nocyceptywne wszystkich kategorii. Niektóre nocyceptory są wrażliwe dopiero na uszkodzenie tkanki, a nie na bodźce potencjalnie szkodliwe. Nazywa się je receptorami „milczącymi”. Niektóre włókna C przewodzą czucie świądu.

Podobnie jak receptory czucia dotyku i temperatury, nocyceptory są wyposażone w czujniki bodźców, ale o wysokim progu pobudzenia. Natura czujników silnych bodźców mechanicznych u ssaków nie została jeszcze poznana. Przypuszcza się, że szkodliwe bodźce mechaniczne mogą być wykrywane przez niektóre kanały TRP. Czujnikami szkodliwego gorąca są kanały jonowe TRPV2, najbardziej wrażliwe na temperaturę około 52°C. Zimno natomiast, wywołując uczucie bólu, działa za pośrednictwem kanałów TRPA1, które reagują na temperaturę poniżej 17°C (por. ryc. 12.36).

ROLA KANAŁÓW SODOWYCH W CZUCIU BÓLU

Jak w innych receptorach czucia somatycznego, skutkiem zadziałania bodźca na nocyceptor jest depolaryzacja jego błony, zwana potencjałem receptorowym. Pod wpływem depolaryzacji otwierają się napięcioczulne



Ryc. 12.45 Dwa rodzaje bólu fizjologicznego. A. Odczucie bólu „szybkiego” i bólu „wolnego”. B. Włókna nerwowe przewodzące impulsy bólu „szybkiego” i bólu „wolnego”.

kanały sodowe i powstają potencjały czynnościowe. Prawidłowe funkcjonowanie tych kanałów jest niezbędne do normalnego odczuwania bólu.

Niewrażliwość kanałów sodowych na depolaryzację wskutek nieprawidłowej budowy ich białka objawia się brakiem czucia bólu. Odwrotnie, nadczynność kanałów i wytwarzanie zbyt dużej liczby potencjałów czynnościowych jest przyczyną bolesnego rumienia kończyn (łac. *erythromelalgia*) i napadowego silnego zespołu bólowego. Nadczynność kanałów sodowych niekiedy występuje w stanach zapalnych albo jest następstwem uszkodzenia nerwów po stosowaniu leków przeciwnowotworowych zawierających platynę. W tym ostatnim przypadku pacjent dotykając zimnego przedmiotu zamiast chłodu odczuwa ból.

12.3.2

MODULACJA CZUCIA BÓLU. BRAMKA RDZENIOWA

Impulsy nerwowe, wywołane pobudzeniem nocyceptorów biegną włóknami A δ i C do zwojów rdzeniowych, gdzie znajdują się ciała (perykariony) neuronów czuciowych I rzędu. Stąd przewodzą je dalej wypustki centralne tych neuronów do rogów grzbietowych rdzenia kręgowego. Wraz z nimi podążają tam wypustki niektórych neuronów czucia dotyku. Odgrywają one rolę w modulowaniu czucia bólu.

W rogach grzbietowych rdzenia wypustki centralne neuronów I rzędu kontaktują się za pomocą synaps z neuronami II rzędu (ryc. 12.46A). Według koncepcji Walla i Melzacka przekazywanie pobudzenia w tych synapsach jest regulowane przez sieć nerwową, zwaną bramką rdzeniową. Pobudzenie neuronu II rzędu jest utrudnione, gdy do rdzenia kręgowego wraz z informacją bólową dochodzi impulsacja włóknami A β z receptorów dotyku w tym samym obszarze ciała. Na tym mechanizmie opiera się łagodzenie bólu przez rozcieranie uderzonego miejsca. Jak pokazano na ryc. 12.57B, na drodze obu rodzajów impulsów znajduje się interneuron hamujący, który przeciwdziała, na zasadzie hamowania presynaptycznego, pobudzeniu neuronu II rzędu. Interneuron ten jest z jednej strony pobudzany przez włókna A β , co zwiększa jego działanie hamujące, z drugiej zaś hamowany przez włókna A δ i C, co znosi to działanie i umożliwia odczuwanie bólu.

Oprócz opisanego mechanizmu rdzeniowego, w hamowaniu bólu odgrywa rolę mechanizm mózgowy. Polega on na hamowaniu neuronu II rzędu przez połączenia nerwowe z ośrodków mózgowych tłumiących ból.

Pobudzenie nocyceptorów wraz z czuciem bólu może wywołać odruch obronny, zwany nocyceptywnym, w postaci nagłego cofnięcia podrażnionej kończyny. Łuk tego odruchu tworzą bocznice, które odchodzą

od aksonów neuronów czuciowych II rzędu i tworzą synapsy z neuronami ruchowymi w rogach brzusznych rdzenia kręgowego. Podobnie jak czucie bólu, również odruch nocyceptywny jest modulowany przez bramkę rdzeniową (zob. ryc. 12.46A).

12.3.3

PRZECIWBÓLOWE DZIAŁANIE AKUPUNKTURY

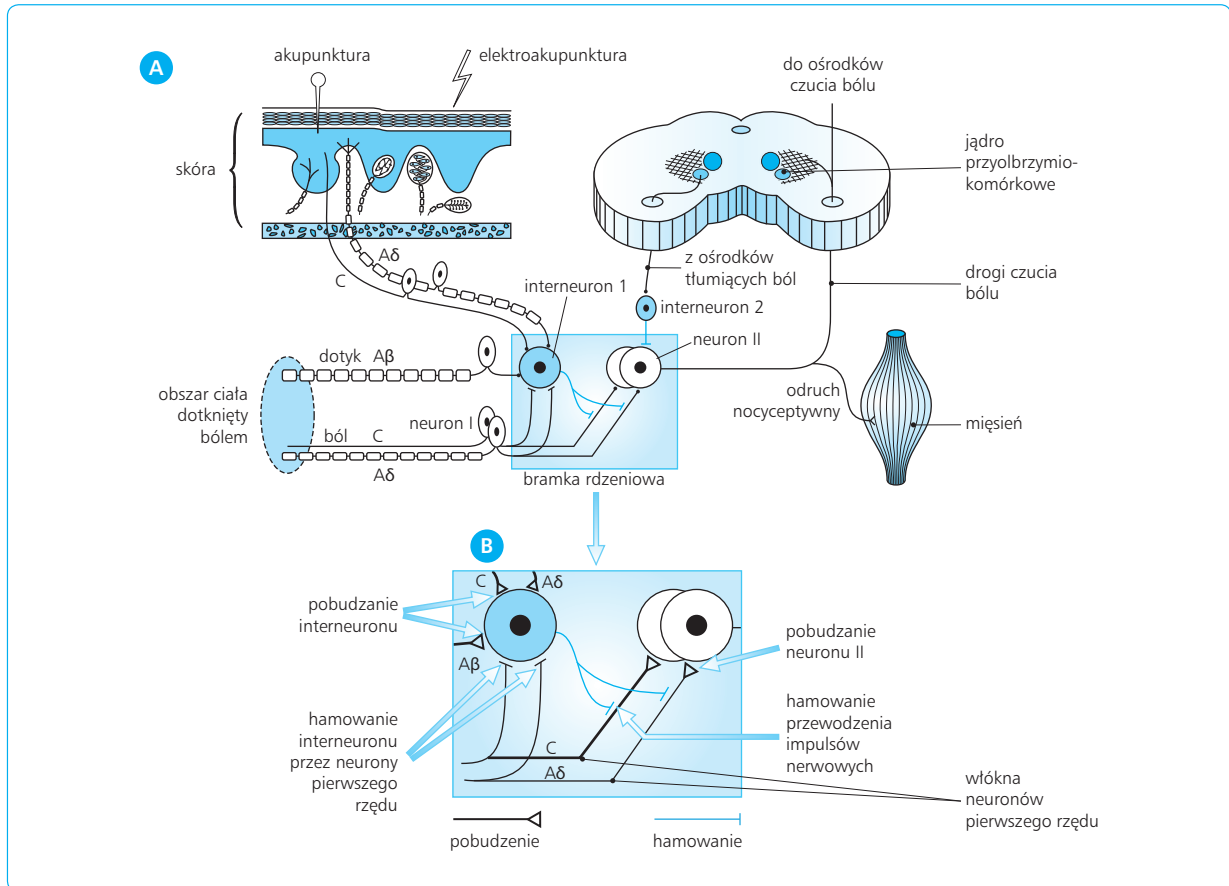
Zabieg akupunktury polega na wkłuciu specjalnie wykonanej igły w ściśle określone miejsce ciała, by złagodzić ból w innym obszarze. Wywołane w ten sposób impulsy nerwowe biegną do rdzenia kręgowego i przez drogi w obrębie rdzenia docierają do ośrodka, w którym jest reprezentowany obszar ciała dotknięty bólem. W ośrodku tym pobudzają interneurony hamujące, które blokują przepływ impulsów bólowych do neuronów II rzędu (zob. ryc. 12.46A). Choć samo wkłucie igły jest bolesne, ból ten jest niewspółmiernie mniejszy od bólu, przeciw któremu wkłucie jest skierowane. Inny mechanizm działania akupunktury polega na pobudzeniu ośrodków mózgu tłumiących ból (zob. podrozdz. 12.3.6).

12.3.4

DROGI I OŚRODKI CZUCIA BÓLU

Aksony neuronów II rzędu po opuszczeniu rogu grzbietowego przechodzą na przeciwną stronę rdzenia kręgowego i biegną dalej w obrębie sznurów bocznych drogą rdzeniowo-wzgórzową boczną i drogą rdzeniowo-siatkową (ryc. 12.47), Droga rdzeniowo-wzgórzowa przewodzi impulsy bólu „szybkiego” do ośrodków czuciowych wzgórza, skąd biegną one dalej do właściwych topograficznie części okolicy czuciowej kory mózgu. Dlatego pochodzenie bólu „szybkiego” można łatwo zlokalizować. Impulsy bólu „wolnego” dochodzą do tworów siatkowatego śródmózgowia oraz do jąder śródblaszkowych i jąder linii pośrodkowej wzgórza (zob. ryc. 12.52). Ból ten ma „tępy” charakter i jest trudny do lokalizacji, a ponieważ pobudza twór siatkowaty, zakłóca sen.

Impulsy czucia bólu osiągają także jądro przyramienne w grzbietowo-bocznej części mostu, z którego wychodzą dalsze połączenia do ciała migdałowatego, wyspy i zakrętu obręczy. Te części układu limbicznego odgrywają rolę w odczuwaniu bólu jako nieprzyjemnego doznania.



Ryc. 12.46 Model bramki rdzeniowej wg Walla i Melzacka. **A.** Schemat funkcjonowania bramki. **B.** Powiększenie fragmentu części A ryciny (ramka). Neurony I rzędu (neuron I, włókna A δ i C) przewodzą impulsy bólowe do neuronów II rzędu (neuron II). Przewodzenie to jest zablokowane przez interneuron 1 drogą hamowania presynaptycznego. Czucie bólu pozostaje jednak zachowane, ponieważ opisaną blokadę znosi neuron I, jednocześnie hamując interneuron 1 (drogą „hamowania hamowania”). Z kolei interneuron 1 jest pobudzany (wówczas zmniejsza się czucie bólu) zarówno przez włókna czucia dotyku A β unerwiające ten sam obszar ciała, jak i przez włókna czucia bólu A δ i C unerwiające skórę innego obszaru ciała. Taka organizacja unerwienia uzasadnia przeciwbólowe działanie akupunktury. Neuron II jest hamowany przez interneuron 2, który z kolei pobudza impulsy z ośrodków mózgowych tłumiących ból. W ten sposób na kontrolę przepływu impulsacji bólowej przez ośrodki rdzenia kręgowego wskutek działania bramki rdzeniowej nakłada się drugi, ośrodkowy mechanizm hamowania bólu.

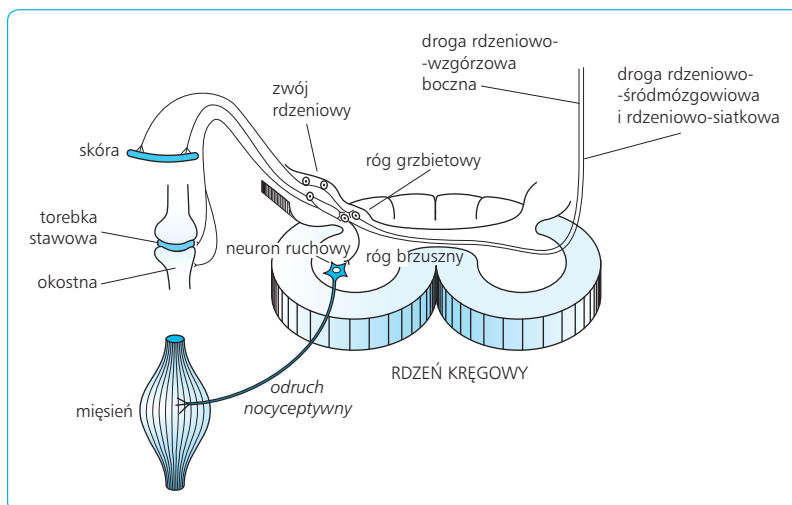
12.3.5

BÓL PATOLOGICZNY

Podłożem bólu patologicznego jest zwiększona wrażliwość komórek nocyceptorowych unerwiających chorą tkankę, zwłaszcza dotkniętą procesem zapalnym. W uszkodzonej tkance bowiem gromadzą się związki, które nasilają stan zapalny i uwrażliwiają neurony na bodźce. Związki te pochodzą zarówno z zakończeń nerwowych, głównie włókien C w tkance, jak też z nagromadzonych w tkance komórek tucznych, krwinek białych, makrofagów i fibroblastów.

W stanie zapalnym włókna C uwalniają do tkanki substancję P (SP) i peptyd zależny od genu kalcytoniny

(CGRP, *calcitonin-gene related peptide*). Neuropeptydy te powstają w ciele neuronu, skąd są przenoszone wzdłuż wypustki centralnej do zakończeń synaptycznych w rogu grzbietowym rdzenia kręgowego. Gdy natomiast, jak w stanie zapalnym, są wytwarzane w dużej ilości, mogą przenosić się też wzdłuż wypustki obwodowej i wtedy uwalniają się z zakończeń nerwowych do chorobowo zmienionej tkanki. Oba te związki ułatwiają rozwój stanu zapalnego. SP rozszerza naczynia krwionośne, przez co powoduje przekrwienie tkanki. CGRP ułatwia przenikanie wody przez ściany naczyń i przyczynia się do powstania obrzęku. Takie działanie obu peptydów sprzyja napływowi do ogniska zapalnego komórek z krwi, które wytwarzają związki chemiczne o działaniu prozapalnym, takie jak bradykinina, prostaglandyny, tromboksany, leukotrieny, endokannabin-



Ryc. 12.47 Drogi czucia bólu i łuk odruchu nocyceptywnego.

noidy, czynnik wzrostu nerwów, (NGF) i cytokiny (interleukina 1 β (IL-1 β), interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy guza α (TNF- α)), a także proteiny, które rozkładają białka tkanki, oraz protony, powodujące zakwaszenie tkanki. Pod wpływem IL-1 β uwalnianej przez leukocyty w komórkach uszkodzonej tkanki powstaje prostaglandyna E₂ (PGE₂), która uwrażliwia nocyceptory na bodźce. PGE₂ powstaje pod wpływem enzymów cyklooksygenaz z kwasu arachidonowego obecnego w błonie komórkowej.

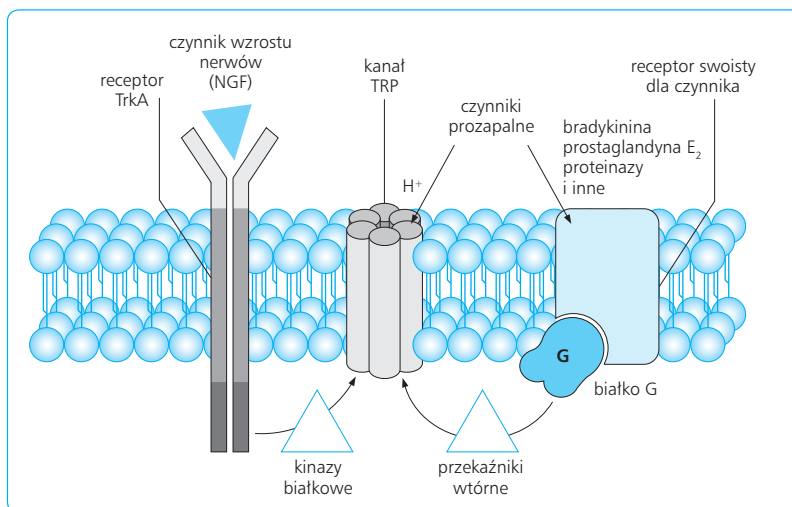
Związki prozapalne zwiększają wrażliwość zakończeń nerwowych poprzez aktywację kanałów TRPV1, TRPA1 i ASIC. Protony działają bezpośrednio na białko kanału TRPV1, inne, jak bradykinina, prostaglandyna E₂, NGF i TNF- α , wiążą się z własnymi receptorami w błonie zakończeń nerwowych i wpływają na kanały TRPV1 za pośrednictwem wtórnych przekaźników (ryc. 12.48). Dodatkowo NGF jest internalizowany wraz receptorem TrkA i przenoszony do perykariolu. Działając tam na ekspresję genów, pobudza syntezę substancji P i CGRP. Wszystkie te związki, niezależnie od sposobu działania, obniżają próg wrażliwości

TRPV1 na nieszkodliwe bodźce termiczne i prawdopodobnie też mechaniczne, które są wtedy odczuwane jako bolesne. Zjawisko to nazywa się allodynią. Związki prozapalne mogą także powodować hiperalgezę, czyli nasilać ból na bodźce szkodliwe. Do takiego stanu dochodzi po nadmiernym nasłonecznieniu skóry, po oparzeniach i w półpaścu.

Kanały TRPA1, poza odgrywaniem głównej roli w odczuwaniu zimna, są wrażliwe na związki chemiczne, zawarte w gazie łzawiącym, spalinach i dymie pochodzącym ze spalania roślin. Te lotne substancje drażnią zakończenia nerwowe w spojówce oka i drogach oddechowych, powodując ból, łzawienie, kaszel i stany zapalne.

Kanały ASIC, specyficznie wrażliwe na protony, podlegają aktywacji, tak jak kanały TRPV1, pod wpływem zakwaszenia tkanki. Występują one szczególnie licznie w zakończeniach włókien unerwiających mięsień sercowy i mięśnie szkieletowe.

W mięśniu sercowym kanały ASIC otwierają się pod wpływem zakwaszenia spowodowanego niedokrwieniem tkanki, odgrywają zatem rolę w bólach wieńco-



Ryc. 12.48 Uwrażliwienie kanału TRP w bólu patologicznym.

wych. Bóle mięśni szkieletowych mogą być spowodowane zakwaszeniem wskutek nagromadzenia kwasu mlekowego.

Poznanie procesów zachodzących w ognisku zapalnym stwarza nowe możliwości terapii bólu. Dotychczas jako przykład podawano przeciwbólowe działanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, takich jak aspiryna czy diklofenak. Leki te blokują cyklooksygenazy – enzymy niezbędne do syntezy prostaglandyny E_2 (PGE_2). Obecnie do leczenia bólu przewlekłego wprowadza się leki zawierające przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw czynnikowi wzrostu nerwów (NGF) lub czynnikowi wzrostu guza α ($TNF-\alpha$).

NASILENIE TRANSMISJI SYNAPTYCZNEJ W OŚRODKACH CZUCIOWYCH RDZENIA KRĘGOWEGO

Gdy impulsy nerwowe z nocycceptorów osiągną zakończenia synaptyczne neuronu I w rogu grzbietowym rdzenia, w synapsie zostaje uwolniony glutaminian, który działa na receptory AMPA w błonie postsynaptycznej i powoduje pobudzenie neuronu II. Ten mechanizm jest podłożem bólu fizjologicznego.

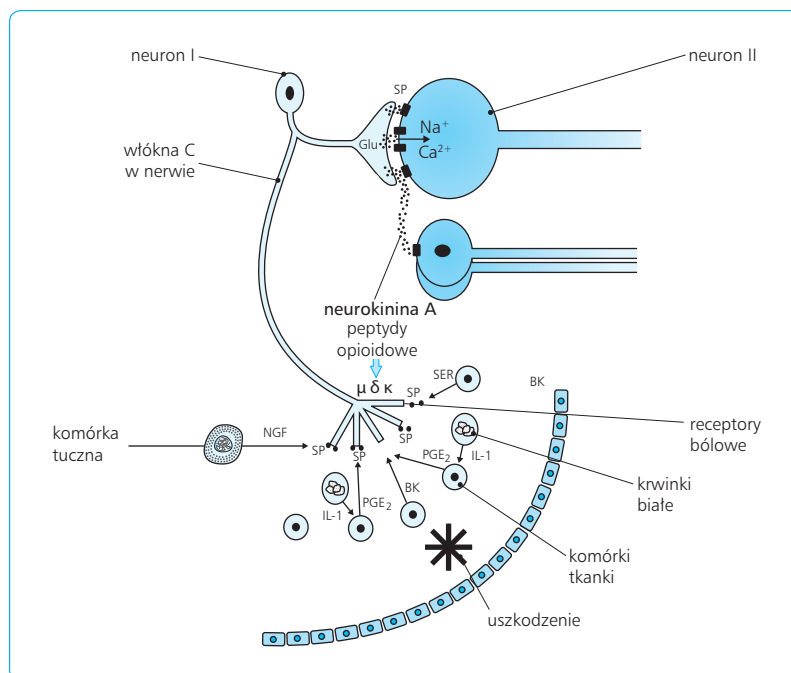
Gdy ból utrzymuje się odpowiednio długo, receptory AMPA są stale bombardowane przez glutaminian i stan depolaryzacji błony neuronu II przedłuża się. Pod wpływem tej depolaryzacji otwierają się kanały NMDA, do komórki wnika dodatkowa porcja jonów Na^+ , a wraz z nimi wnikają jony Ca^{2+} . Dochodzi do długotrwałego pobudzenia neuronu II, do uruchomienia przekazywników wtórnych i w efekcie do bólu chronicznego.

Jak wspomniano wyżej, neurony unerwiające tkankę objętą procesem zapalnym wytwarzają duże ilości substancji P i peptydu zależnego od genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), który jako neuromodulator potęguje działanie substancji P. Peptydy te wraz z glutaminianem uczestniczą w przekazywaniu informacji bólowej z neuronu I rzędu do neuronu II rzędu. Substancja P wzmacnia i przedłuża działanie glutaminianu. Powoduje bowiem długotrwałą depolaryzację neuronów II rzędu i przez to ułatwia wnikanie jonów Na^+ i Ca^{2+} przez kanał receptora NMDA do wnętrza komórki. Jony Ca^{2+} uczestniczą w aktywacji białek funkcjonalnych komórki i przyczyniają się do jej długotrwałego pobudzenia (ryc. 12.49).

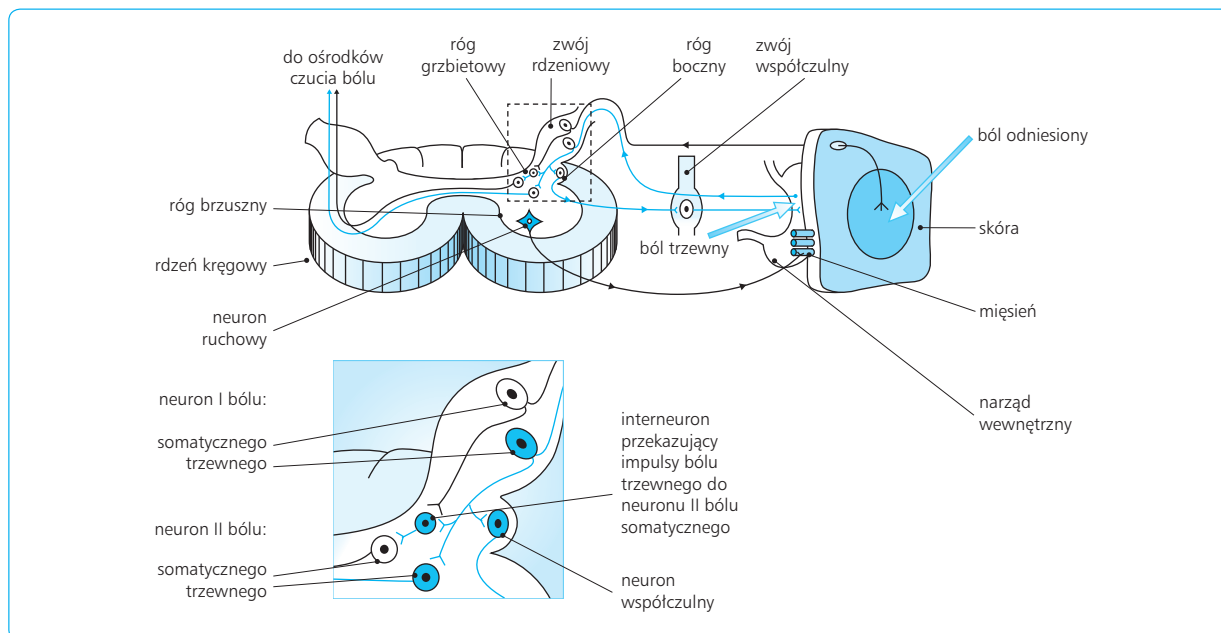
W warunkach patologicznych z zakończeń synaptycznych neuronu I uwalnia się jeszcze jeden peptyd – neurokinina A. Neurokinina A działa nie tylko w synapsie, w której została uwolniona, lecz także opuszcza szczelinę synaptyczną i rozprzestrzenia się na inne synapsy tego samego, a nawet sąsiednich neuronów. Ten rodzaj przekazywnictwa, zwany objętościowym, odpowiada za zjawisko zwane hiperalgeją wtórną, tj. zwiększoną wrażliwość na ból zdrowego obszaru skóry otaczającego ognisko zapalne.

BÓL ODNIESIONY

Bóle narządów wewnętrznych to ból trzewny, wywołany podrażnieniem przez proces chorobowy zakończeń włókien nerwowych C. Ból trzewny jest zazwyczaj rozlany i często towarzyszy mu wzmożone napięcie mięśni szkieletowych w okolicy chorego narządu. Bóle narządów wewnętrznych nierzadko promieniują do okolic



Ryc. 12.49 Wzmocniona aktywność neuronu czuciowego unerwiającego ognisko zapalne. SP – substancja P, Glu – glutaminian, NO – tlenek azotu, SER – serotonina, IL-1 – interleukina 1, PGE_2 – prostaglandyna E_2 , BK – bradykinina.



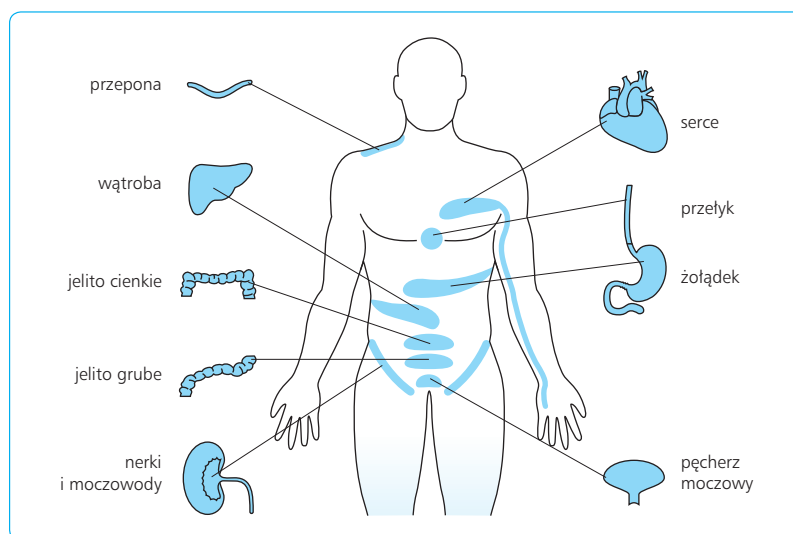
Ryc. 12.50 Mechanizm bólu odniesionego. Część dolna ryciny przedstawia powiększony fragment części górnej (ramka). Objasnienia w tekście.

ciała, dawniej zwanych strefami Heada, unerwianych przez ten sam odcinek (metamer) rdzenia kręgowego, który unerwia dany narząd. Promieniowanie bólu jest spowodowane szczególną organizacją tego unerwienia.

Narządy wewnętrzne są zaopatrywane przez wypustki obwodowe neuronów czucia trzewnego (neuronów czuciowych I rzędu), umiejscowionych w zwojach rdzeniowych. Wypustki centralne tych neuronów wchodzi do rogów grzbietowych rdzenia kręgowego i tam kontaktują się za pośrednictwem synaps z neuronami czuciowymi II rzędu (ryc. 12.50). Aksony neuronów II rzędu przewodzą impulsy do ośrodków mózgowych,

właściwych dla danego narządu. Gdy impulsacja ta jest nasiloną przez proces chorobowy, chory odczuwa ból tego narządu.

Od wypustek centralnych neuronów czucia trzewnego (I rzędu) odchodzą włókna do sąsiednich neuronów II rzędu czucia bólu pochodzącego ze skóry i tkanki podskórnej. Dlatego mimo braku zmian chorobowych w tym obszarze, chory odczuwa w nim ból, zwany bólem odniesionym. Przykładem tego jest promieniowanie bólu wzdłuż przyśrodkowej powierzchni lewej kończyny górnej w chorobie wieńcowej (ryc. 12.51).



Ryc. 12.51 Lokalizacja bólu odniesionego w chorobach narządów wewnętrznych.

Skurcz mięśni w okolicy chorego narządu jest spowodowany tym, że od aksonów neuronów czucia trzewnego odchodzą bocznie do rogów brzusznych rdzenia kręgowego, które w przypadku nasilonej impulsacji bólowej pobudzają neurony ruchowe.

zmniejszać dalsze pobudzenie rdzeniowych ośrodków czucia bólu. Przypuszcza się, że na tym mechanizmie opiera się drugi, mózgowy mechanizm przeciwbólowego działania akupunktury, ponieważ część impulsów wywołanych wkłuciem igły akupunkturalnej może dochodzić do istoty szarej okołowodociągowej.

12.3.6

OŚRODKOWY SYSTEM TŁUMIENIA BÓLU

Odczuwanie bólu może być zmniejszone wskutek działania ośrodków tłumiących ból. Nadrzędną rolę odgrywa wśród nich istota szara okołowodociągowa, która oddziałuje na jądro wielkie szwu i jądra w brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego. Z jądra wielkiego szwu wychodzą włókna nerwowe serotonergiczne, a z rdzenia przedłużonego włókna noradrenergiczne, które hamują przepływ impulsów czucia bólu w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego (ryc. 12.52, por. też ryc. 12.46).

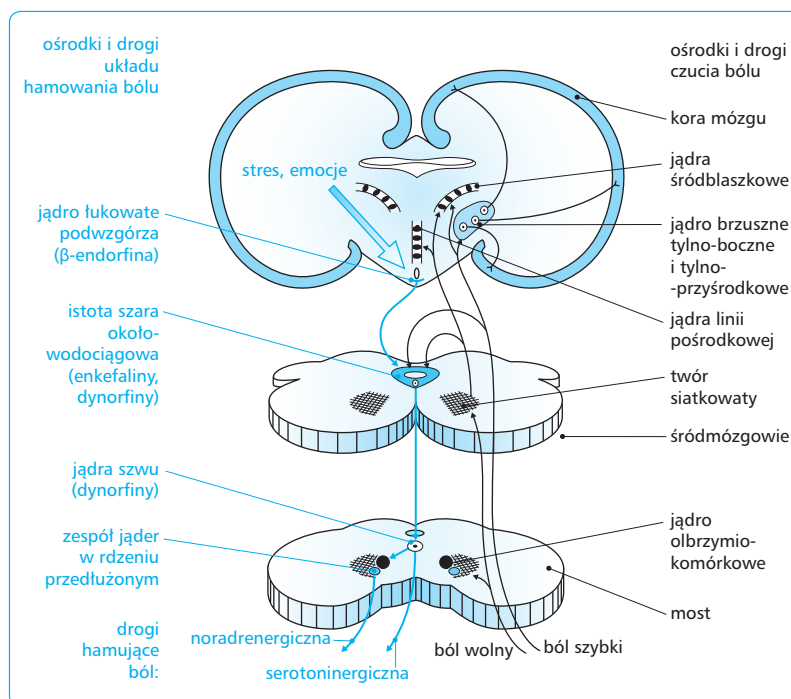
Obniżenie wrażliwości bólowej, czyli analgezja, występuje pod wpływem stresu i pobudzenia emocjonalnego, np. w trakcie zawodów sportowych, u żołnierzy podczas walki, podczas orgazmu. Ośrodki tłumiące ból są też pobudzane przez impulsy bólowe, które poprzez bocznie docierają od dróg czucia bólu do istoty szarej okołowodociągowej, jądra szwu wielkiego i jąder w brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego. Za pośrednictwem tych ośrodków już powstałe impulsy bólowe mogą, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego,

ROLA PEPTYDÓW OPIOIDOWYCH W TŁUMIENIU BÓLU

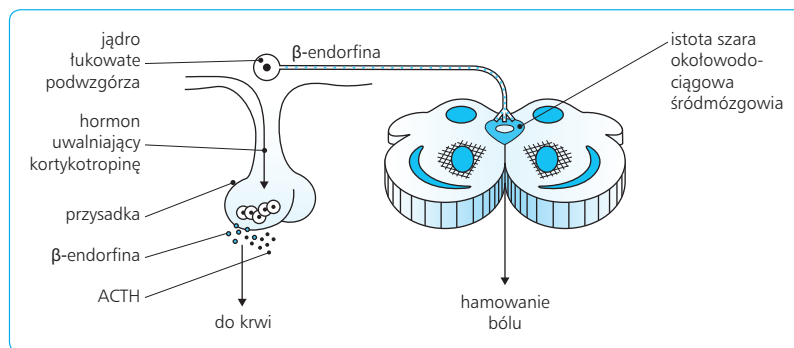
Tłumienie bólu wynika z funkcjonowania dwóch mechanizmów neurochemicznych. Pierwszy z nich polega na działaniu specjalnej klasy neuropeptydów, zwanych peptydami opioidowymi, na specyficzne receptory w błonie komórek nerwowych. Zmniejszenie czucia bólu jest wtedy nazywane analgezją opioidową. W drugim mechanizmie uczestniczą inne neuroprzekaźniki, takie jak noradrenalina, 5-hydroktryptamina czy endokannabinoidy. Analgezja jest wówczas kwalifikowana jako nieopioidowa.

Peptydy (neuropeptydy) opioidowe tłumiące ból są nazywane endorfinami (skrót od: *endogenne morfiny*), niekiedy też opioidami, czyli związkami działającymi w organizmie podobnie do opium – surowca, z którego pochodzi morfina. Endorfiny powstają z prekursorów, do których należą: pro-opiomelanokortykotropina, pro-enkefalina, pro-dynorfina i pro-endorfina.

Pro-opiomelanokortyna jest prekursorem kilku hormonów – adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), α -melanotropowego i β -endorfiny. β -endorfina odgrywa rolę w hamowaniu bólu, powstaje w przysadce i w jądrze łukowatym podwzgórza (ryc.



Ryc. 12.52 Ośrodki i drogi czucia bólu (kolor czarny) i układu tłumienia bólu (kolor bordowy).



Ryc. 12.53 Uwalnianie β -endorfiny do krwi i do istoty szarej okołowodociągowej śródmózgowia. POMC – pro-opiomelanokortyna, ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) – hormon adrenokortykotropowy.

12.53). Z przysadki uwalnia się, jak inne hormony, do krwiobiegu i uczestniczy w regulacji różnych funkcji organizmu, natomiast wytworzona w neuronach jądra łukowatego podwzgórza dociera transportem aksonalnym do istoty szarej okołowodociągowej śródmózgowia i ma znaczenie dla hamowania bólu.

Pro-enkefalina jest prekursorem dwóch enkefalin, z których każda składa się z pięciu aminokwasów. Cztery aminokwasy w obu związkach są identyczne, piąty to metionina albo leucyna – wyróżnia się więc enkefalinę metioninową (*met-enkefalinę*) i enkefalinę leucynową (*leu-enkefalinę*). Enkefaliny działają zazwyczaj na receptory w błonie komórkowej małych neuronów pośredniczących (*interneuronów*).

Z pro-dynorfiny powstają peptydy zwane dynorfinami. Dynorfiny występują w różnych miejscach ośrodkowego układu nerwowego, w tym w znacznych ilościach w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego.

Z pro-endomorfiny tworzą się dwa najmniejsze, najpóźniej odkryte peptydy opioidowe, zwane endomorfinaми. Każdy z tych peptydów jest zbudowany z czterech aminokwasów.

nie związanego z nim białka G typu hamującego i zahamowanie enzymu cykazy adenylanowej. Prowadzi to do obniżenia procesów metabolicznych w neuronie. Innym skutkiem działania endorfin jest otwarcie kanałów potasowych, wypływ jonów K^+ z komórki i hiperpolaryzacja błony komórkowej. W konsekwencji efektem działania endorfin jest więc hamowanie neuronów. Endorfiny wywołują jednak również efekt pobudzający, gdy hamują neuron, który, zazwyczaj za pośrednictwem kwasu gamma-aminomasłowego, hamuje inny neuron o działaniu pobudzającym. Pobudzenie jest tu więc wynikiem „hamowania hamowania”.

Rozróżnia się kilka rodzajów (subpopulacji) receptorów opioidowych. W tłumieniu bólu bierze udział triada receptorów: μ (*mi*), δ (*delta*) i κ (*kappa*). Pozostałe receptory pełnią inne funkcje fizjologiczne. Każda subpopulacja dzieli się na podklasy, których aktywacja powoduje różne efekty fizjologiczne. Receptory opioidowe występują we wszystkich strukturach układu tłumiącego ból. W istocie szarej okołowodociągowej i w jądrze wielkim szwu przeważają receptory μ i δ , zaś w rdzeniu kręgowym – receptory κ .

Receptory μ i δ są aktywowane z różnym nasileniem przez β -endorfinę oraz enkefaliny, zaś receptory κ wyłącznie przez dynorfiny. Morfina, tak samo jak endomorfiny, pobudza niemal wyłącznie receptory μ , a tylko w bardzo dużych dawkach receptory δ i κ (tab. 12.8).

RECEPTORY OPIOIDOWE

Endorfiny uwolnione w synapsach działają na receptory opioidowe, które są receptorami metabotropowymi. Aktywacja receptora opioidowego powoduje uczynnie-

Związek	Liczba aminokwasów	Wiązanie się z receptorami opioidowymi			
		μ	δ	κ	ϵ
β -endorfina	31	+++	++		+++
met-enkefalina	5	+	+++		
leu-enkefalina	5	++	+++		
dynorfiny	11			++++	
endomorfiny	4	++++			
morfina	–	++++	+–	+–	

Tabela 12.8 Powinowactwo opioidów do receptorów opioidowych.

12.3.7

ŚWIĄD

Świąd to nieprzyjemne, podobne do bólu doznanie, któremu towarzyszy uczucie potrzeby drapania się. Przyczyną świądu jest pobudzenie specjalnych zakończeń cienkich włókien C, zwanych receptorami świądowymi (pruritoceptorami), przez związki chemiczne – pruritogeny. Typowym pruritogenem jest histamina, która odgrywa rolę w odczynach alergicznych. Istnieją jednak rodzaje świądu niezależne od histaminy. Czucie świądu wywołane histaminą jest przewodzone do mózgu tymi samymi drogami, co czucie bólu, ale przez odrębne włókna. Informacja o świądzie, inaczej niż informacja bólowa, dociera też do okolicy ruchowej kory. Umożliwia to szybkie wywołanie czynności drapania.

Mimo wielu podobieństw, między bólem a świądem zachodzi odwrotna zależność: ból łagodzi świąd. Dlatego drapanie, choć bolesne, zmniejsza bardziej dokuczliwe uczucie swędzenia. Przypuszcza się, że hamowanie świądu może zależeć od tego samego układu, który hamuje ból. Impulsy bólowe, wywołane drapaniem, docierają do istoty szarej wodociągowej. Stąd biorą początek połączenia nerwowe do rogu grzbietowego rdzenia kręgowego, które hamują przepływ impulsów nerwowych odpowiedzialnych za czucie świądu.

12.4

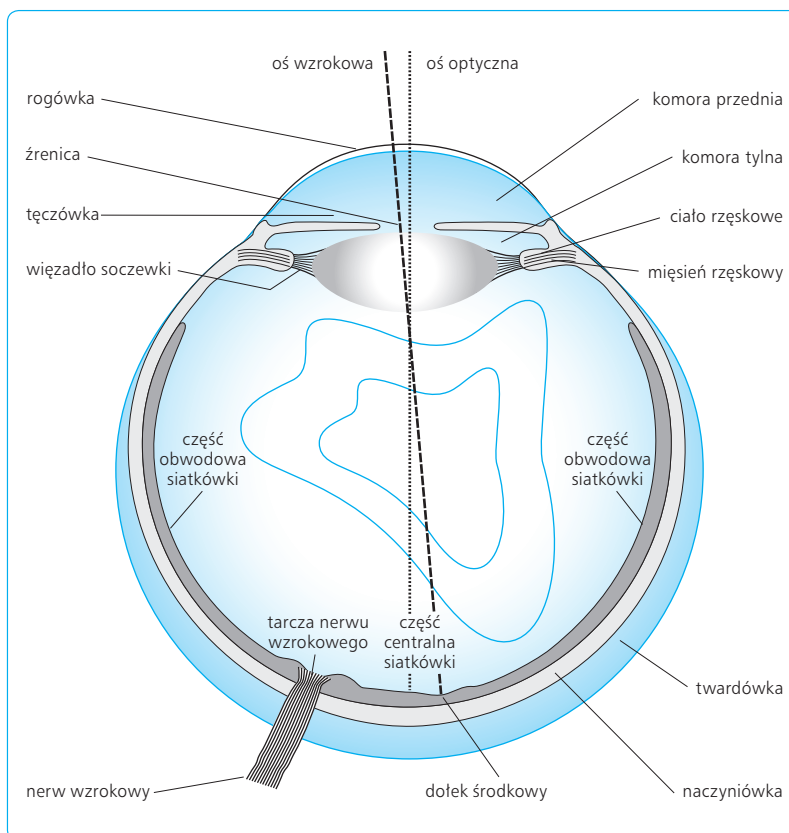
UKŁAD WZROKOWY

Światło ma dwoistą naturę – falową i kwantową. Zgodnie z naturą falową światła na siatkówce powstają obrazy oglądanych przedmiotów. Dzięki naturze kwantowej światło jest pochłaniane przez światłoczułe barwniki (fotopigmenty) i pobudza fotoreceptory.

12.4.1

BUDOWA I FUNKCJE OKA

Ściana gałki ocznej jest zbudowana z trzech warstw: twardówki, naczyniówki i siatkówki (ryc. 12.54). Przednią część twardówki stanowi przezroczysta rogówka. Naczyniówka, która zawiera naczynia krwionośne, ku przodowi grubieje, tworząc ciało rzęskowe i tęczęwkę, czyli błonę z otworem w środku, zwanym źrenicą. Wewnętrzna warstwa ściany gałki ocznej to siatkówka, zawierająca komórki światłoczułe.



Ryc. 12.54 Schemat gałki ocznej.

12.4.2

CIŚNIENIE ŚRÓDGAŁKOWE

Gałkę oczną wypełnia płyn, który składa się z cieczy wodnistej (płynu komorowego) i płynu uwieszonego w strukturze ciała szklanego. Ciśnienie wywierane przez płyn nadaje gałce i strukturom wewnątrz niej odpowiedni kształt.

Ciecz wodnista jest wydzielana w ilości 2–3 $\mu\text{l}/\text{min}$ do komory tylnej oka przez komórki nabłonka pokrywającego ciało rzęskowe. Komórki te czynnie wydzielają jony Na^+ , które powodują wypływ z komórek anionów chlorkowych i dwuwęglanowych. Nadmiar jonów w płynie jest przyczyną powstawania ciśnienia osmotycznego, pod wpływem którego z komórek wypływa woda. W skład cieczy wodnistej wchodzi też inne związki, np. kwas askorbinowy, glukoza i aminokwasy, które służą do odżywiania komórek nieunaczynionych części oka – soczewki i rogówki.

Ciecz wodnista wypływa przez otwór źreniczny do komory przedniej oka i płynie dalej, do kąta tęczówkowo-rogowkowego, gdzie poprzez złożony system beleczek dostaje się do kanału Schlemma i zostaje wchłonięta do żył (ryc. 12.55).

Dzięki zrównoważonemu wytwarzaniu i resorpcji cieczy wodnistej ciśnienie śródgałkowe jest utrzymywane w granicach 15 ± 2 mm Hg. Takie ciśnienie jest niezbędne do zapewnienia odpowiedniego kształtu gałki ocznej. Wzrost ciśnienia powyżej 20 mm Hg może mieć groźne konsekwencje dla zdolności widzenia i ostatecznie doprowadzić do ślepoty. Wysokie ciśnienie śródgałkowe, niekiedy 60–70 mm Hg, jest charakterystyczne dla jaskry. Najczęstszą przyczynę jaskry

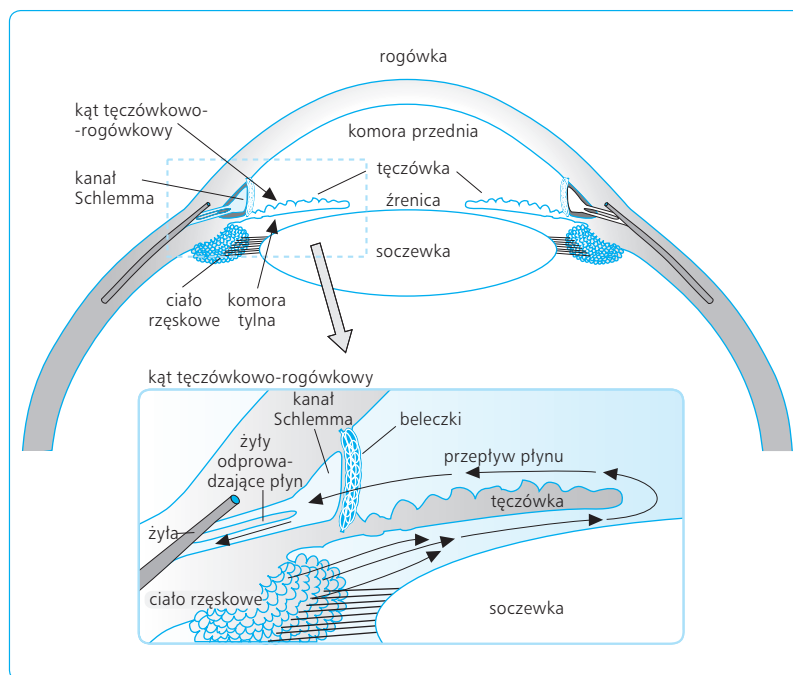
stanowi utrudniony przepływ cieczy wodnistej przez beleczki kąta tęczówkowo-rogowkowego do kanału Schlemma. Wzrost ciśnienia śródgałkowego powoduje ucisk aksonów komórek zwojowych siatkówki w obrębie dysku nerwu wzrokowego i zwężenie światła tętnicy siatkówkowej.

Ciśnienie śródgałkowe wzrasta pod wpływem atropiny. Dlatego przed zastosowaniem tego lub podobnego leku w celu rozszerzenia źrenicy wykonuje się pomiar ciśnienia śródgałkowego. Odwrotne działanie wywiera pilokarpina, która zmniejsza ciśnienie śródgałkowe i bywa stosowana u chorych z jaskrą.

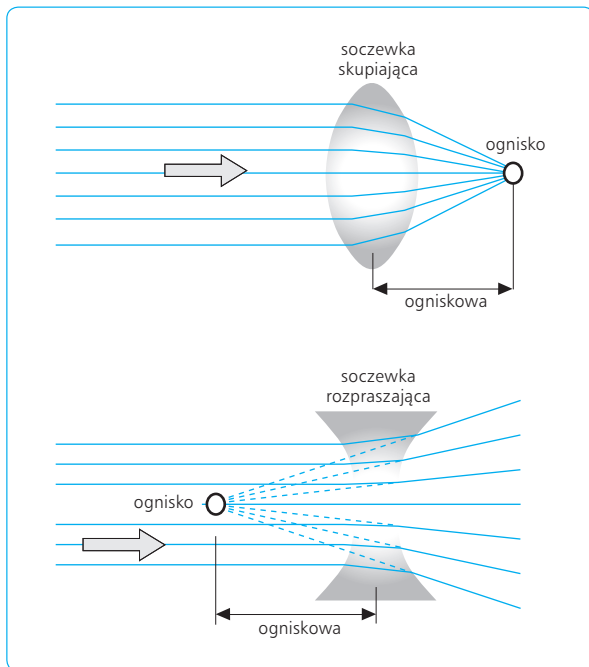
12.4.3

WŁAŚCIWOŚCI OPTYCZNE OKA

Promień światła biegnie po linii prostej z prędkością zależną od właściwości optycznych środowiska. Stosunek prędkości światła w powietrzu do jego prędkości w innym środowisku nazywa się współczynnikiem refrakcji tego środowiska. Światło zmienia kierunek, gdy przechodzi przez granicę dwóch środowisk o różnych współczynnikach refrakcji, ustawioną ukośnie względem promieni świetlnych. Zjawisko to określa się załamaniem (refrakcją) światła. Gdy granica między środowiskami, np. powierzchnia soczewki, jest zakrzywiona, promienie światła załamują się tym silniej, im bardziej ukośnie padają na tę krzywiznę, a po przejściu przez soczewkę skupiającą zbiegają się w jednym punkcie, zwanym ogniskiem soczewki (ryc. 12.56).



Ryc. 12.55 Krążenie cieczy wodnistej.



Ryc. 12.56 Załamywanie światła przez soczewki.

Ogniskiem soczewki rozpraszającej jest punkt, w którym schodzą się przedłużenia rozproszonych promieni. Odległość ogniska od środka soczewki to ogniskowa soczewki.

Stopień załamania światła przez soczewkę, czyli siłę refrakcyjną (łamlliwość) soczewki, mierzy się w dioptriach. Dioptria jest odwrotnością ogniskowej, wyrażonej w metrach. Soczewka o ogniskowej 1 m ma siłę refrakcyjną równą 1 dioptrii, soczewka o ogniskowej 0,5 m – równą 2 dioptriom.

Zanim światło dotrze do siatkówki, musi przejść przez cztery środowiska o różnych współczynnikach refrakcji: rogówkę (1,38), płyn przedniej komory oka (1,33), soczewkę (1,40) i ciało szkliste (1,3). Najsilniej światło załamuje się na granicy rogówki z powietrzem. Ogólna siła refrakcyjna oka ludzkiego przy patrzeniu w dal wynosi 59 dioptrii. Z tego 30%, czyli ok. 20 dioptrii, przypada na soczewkę. Człowiek widzi wówczas ostro przedmioty oddalone o co najmniej 6 m.

Zaburzenia refrakcji mogą prowadzić do krótkowzroczności lub nadwzroczności (ryc. 12.57). Gdy siła łamiąca oka we wszystkich płaszczyznach jest jednako- wa, wadę tę można skorygować soczewkami sferycznymi rozpraszającymi lub skupiającymi światło. Gdy siła łamiąca w dwóch różnych płaszczyznach nie jest jednako- wa, wówczas człowiek widzi mniej ostro elementy przedmiotu ułożone w jednej płaszczyźnie. W celu skorygowania tej wady, zwanej astygmatyzmem, trzeba stosować soczewki cylindryczne, skupiające światło tylko w jednej płaszczyźnie. W praktyce używa się socze- wek mieszanych (sferyczno-cylindrycznych), o różnej sile łamiącej w różnych płaszczyznach.

12.4.4

SIATKÓWKA

Siatkówka składa się z części pobudliwej i z niepobu- dliwej warstwy pigmentowej. Warstwa pigmentowa siatkówki, granicząca z naczyniówką, jest zbudowana z komórek zawierających barwnik (pigment) melaninę i pełni funkcję błony przeciwodblaskowej.

Część pobudliwą siatkówki tworzą trzy warstwy ko- mórek: (1) warstwa czopków i pręcików, która grani- czy z warstwą pigmentową; (2) warstwa komórek dwu- biegunowych; (3) warstwa komórek zwojowych (ryc. 12.58).

Budowę czopka i pręcika przedstawia ryc. 12.59. Czopki służą do widzenia przy intensywnym oświetle- niu i są czułe na barwy, natomiast pręciki są wrażliwe na bardzo słabe światło i służą do widzenia o zmroku. Ko- mórki te składają się z odcinka zewnętrznego, odcinka wewnętrznego, jądra i zakończenia synaptycznego. Od- cinek zewnętrzny zawiera charakterystyczną kolumnę tarczek, utworzonych przez fałdy błony komórkowej. W błonie tej są syntetyzowane i magazynowane bar- wniki wzrokowe – rodopsyna w pręcikach i fotopsyny w czopkach.

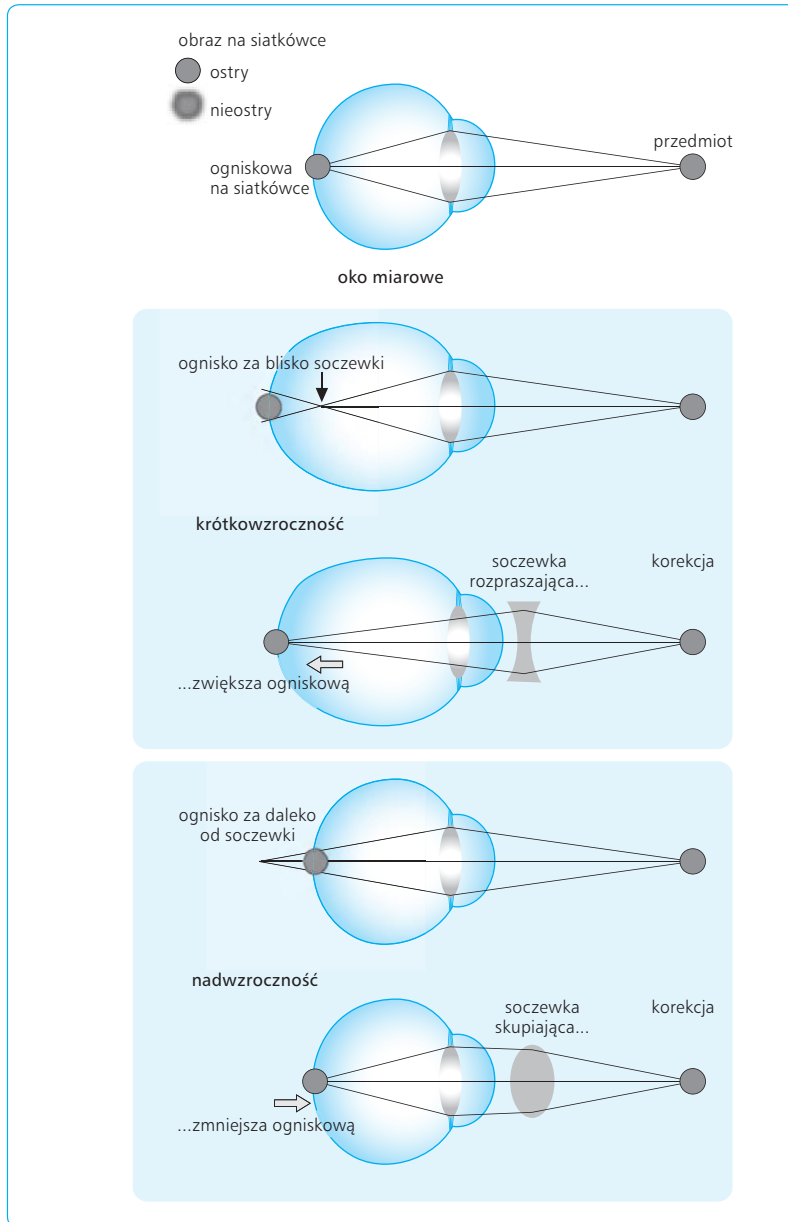
FOTORECEPCJA I FOTOTRANSDUKCJA

Światło padające na siatkówkę wywołuje proces chemicz- ny, zwany fotorecepcją. Fotorecepcja polega na zmia- nach konfiguracji światłoczułych barwników wzroko- wych – fotopigmentów, które znajdują się w tarczkach komórek fotoreceptorowych. Ponieważ fotopigmenty pochodzą od witaminy A (karotenu), są nazywane ka- rotenoidami.

Następstwem fotorecepcji jest fototransdukcja, czyli kaskada reakcji chemicznych wyzwalanych przez akty- wowany fotoreceptor.

Fotopigment pręcików to rodopsyna, zwana też czerwienią (purpurą) wzrokową. Rodopsyna składa się z dwóch części – retinalu (retinenu) i opsyny (skotop- syny). Ze względu na przestrzenną budowę cząsteczki może ona ulegać zmianom konfiguracyjnym, przed- stawionym na ryc. 12.60. Retinal występuje w posta- ci stabilnej (*trans*) i niestabilnej (11-*cis*). Postać 11-*cis* może istnieć tylko w ciemności w połączeniu z opsyną. Pod wpływem światła retinal odłącza się od opsyny i przekształca w formę *trans*, która może utrzymywać się samodzielnie. Opsyna natomiast podlega wieloeta- powym przemianom, w wyniku których powstaje me- tarodopsyna I, a z niej metarodopsyna II.

Jak pokazano w części górnej ryc. 12.61, w ciemności w cytoplazmie pręcików gromadzi się duża ilość cGMP, ponieważ jest on stale syntetyzowany wskutek działania enzymu cykazy guanylanowej, obecnej w błonie pręcika. Błona pręcika zawiera wówczas rodopsynę, z którą



Ryc. 12.57 Wady refrakcji oka i zasady ich korekcji.

jest sprzężona nieaktywna transducyna, należąca do rodziny białek G.

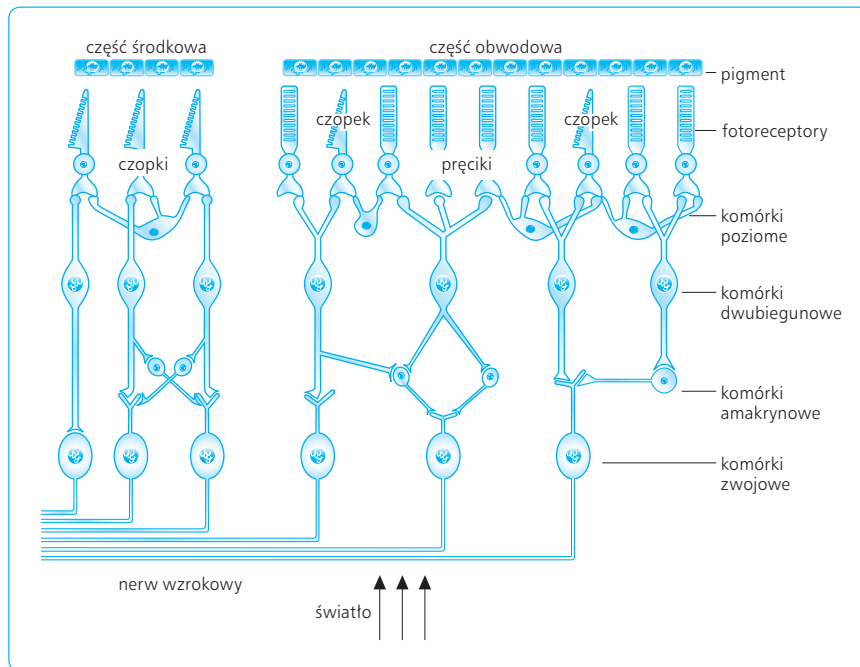
Pod wpływem cGMP kanały sodowe w błonie odcinka zewnętrznego pręcika są w ciemności otwarte i jony Na^+ wnikają do cytoplazmy. Jednocześnie wskutek pracy pompy sodowej w błonie odcinka wewnętrznego część jonów Na^+ jest aktywnie usuwana z komórki na zewnątrz. Ruch jonów Na^+ określa się mianem prądu ciemniowego; płynie on między odcinkiem wewnętrznym a zewnętrznym komórki. W efekcie w odcinku zewnętrznym fotoreceptora gromadzi się pewien nadmiar dodatnich ładunków elektrycznych, które powodują stałą depolaryzację błony komórkowej.

Pod wpływem światła (dolna część ryc. 12.61) rodopsyna ulega przekształceniu w metarodopsynę II (MII), która jest enzymem aktywującym transducynę. Uczynniona transducyna aktywuje fosfodiesterazę, która unieczynnia cGMP. Wskutek powstałego niedoboru

cGMP zamykają się kanały sodowe i jony Na^+ przestają wnikać do komórki. Nadal jednak w błonie odcinka wewnętrznego funkcjonuje pompa sodowa, usuwająca z komórki jony Na^+ , a tym samym dodatnie ładunki elektryczne. W efekcie potencjał błonowy staje się bardziej elektroujemny, czyli dochodzi do hiperpolaryzacji błony pręcika. Ekwiwalentem pobudzenia fotoreceptora jest zatem hiperpolaryzacja jego błony, a nie – jak w innych komórkach pobudliwych – depolaryzacja.

W identyczny sposób są pobudzane czopki. Opsyna czopków występuje w trzech odmianach, zwanych fotopsynami, o różnej wrażliwości na barwy.

Proces transdukcji sygnału świetlnego odznacza się pewną bezwładnością. Dlatego pobudzenie fotoreceptorów i wywołane nim wrażenie wzrokowe utrzymuje się dłużej niż obraz na siatkówce. Gdy siatkówka jest oświetlana krótkimi błyskami światła, wrażenie migania przy pewnej częstotliwości powtarzania błysków (tzw.



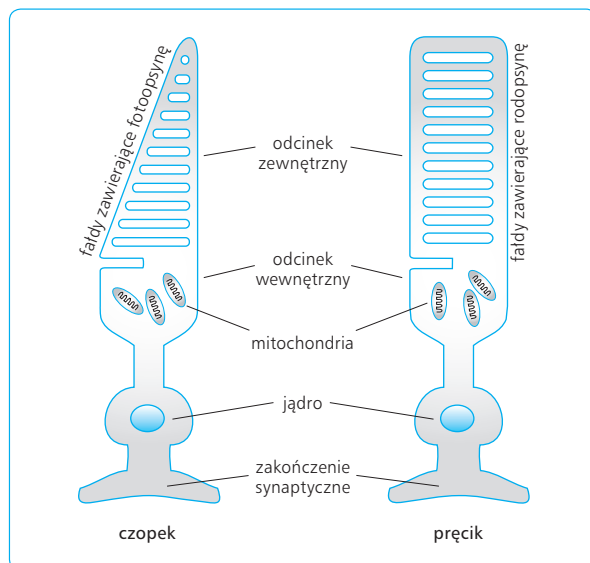
Ryc. 12.58 Schemat budowy siatkówki.

częstości krytycznej) przekształca się we wrażenie światła ciągłego, wykorzystywane w kinematografii i telewizji. Częstość krytyczna jest wyższa dla czopków (ok. 50 Hz) niż dla pręcików (16 Hz).

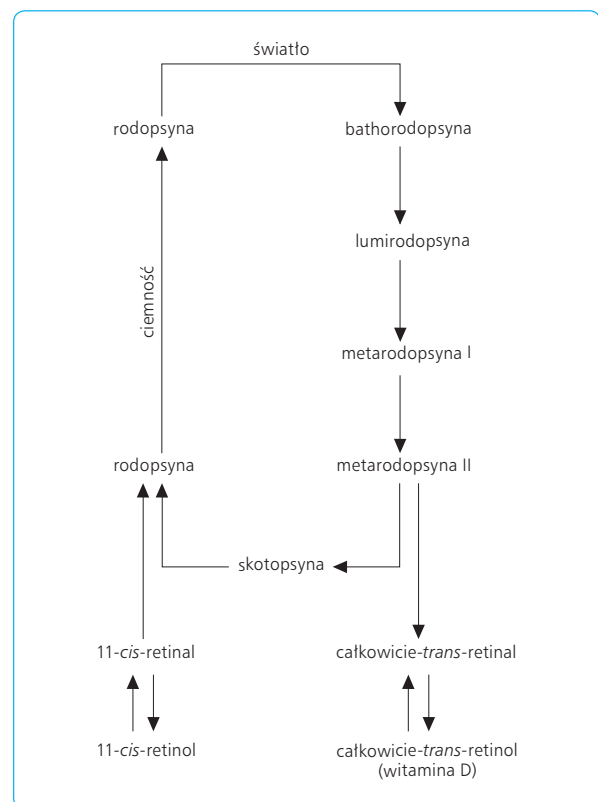
inne komórki bez potencjału czynnościowego, a jedynie wskutek stopniowanej depolaryzacji lub hiperpolaryzacji błony komórkowej. Impulsy nerwowe powstają dopiero w komórkach zwojowych, których aksony tworzą nerw wzrokowy.

PRZENOSZENIE INFORMACJI WZROKOWEJ W SIATKÓWCE

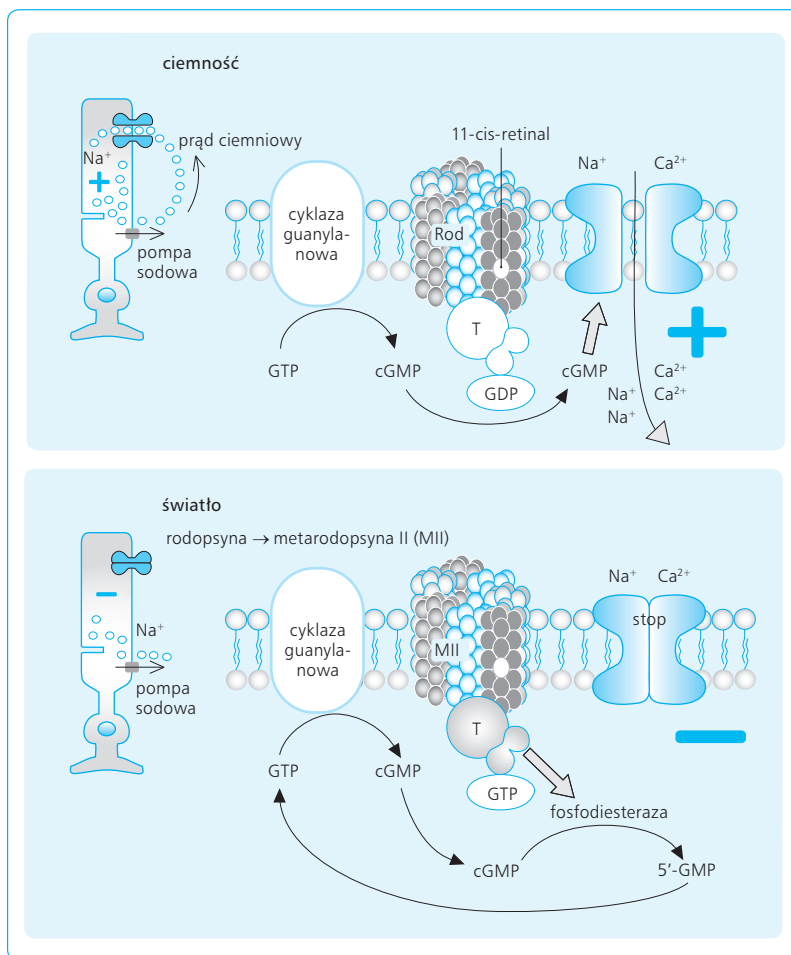
Pobudzenie między komórkami siatkówki szerzy się za pośrednictwem synaps elektrycznych i chemicznych na



Ryc. 12.59 Budowa czopka i pręcika.



Ryc. 12.60 Cykl rozpadu i syntezy rodopsyny.



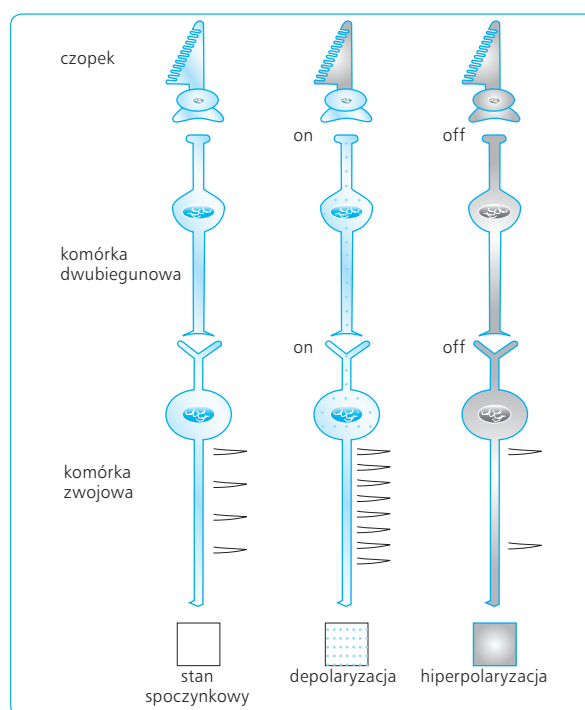
Ryc. 12.61 Transdukcja sygnału świetlnego w pręciku. W ciemności kanał kationowy w błonie komórki jest otwarty wskutek działania cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), stale syntetyzowanego przez cyklazę guanylanową. Powoduje to przepływ prądu sodowego z zewnątrz do wnętrza komórki i jej depolaryzację. Pod wpływem światła rodopsyna przekształca się w metarodopsynę II, która uaktywnia transdukcję, a ta z kolei uczynnia fosfodiesterazę. Pod wpływem fosfodiesterazy z cGMP tworzy się nieaktywny 5'-guanozynomonofosforan (5'-GMP). Kanał kationowy zamyka się, nadmiar jonów Na^+ zostaje usunięty z komórki wskutek działania pompy sodowej. Prowadzi to do hiperpolaryzacji i pobudzenia komórki. GTP – guanozynotriofosforan, cGMP – cykliczny guanozynomonofosforan, Rod – rodopsyna, T – transducyna, GDP – guanozynodifosforan, 5'-GMP – 5'-guanozynomonofosforan.

Pobudzenie czopków

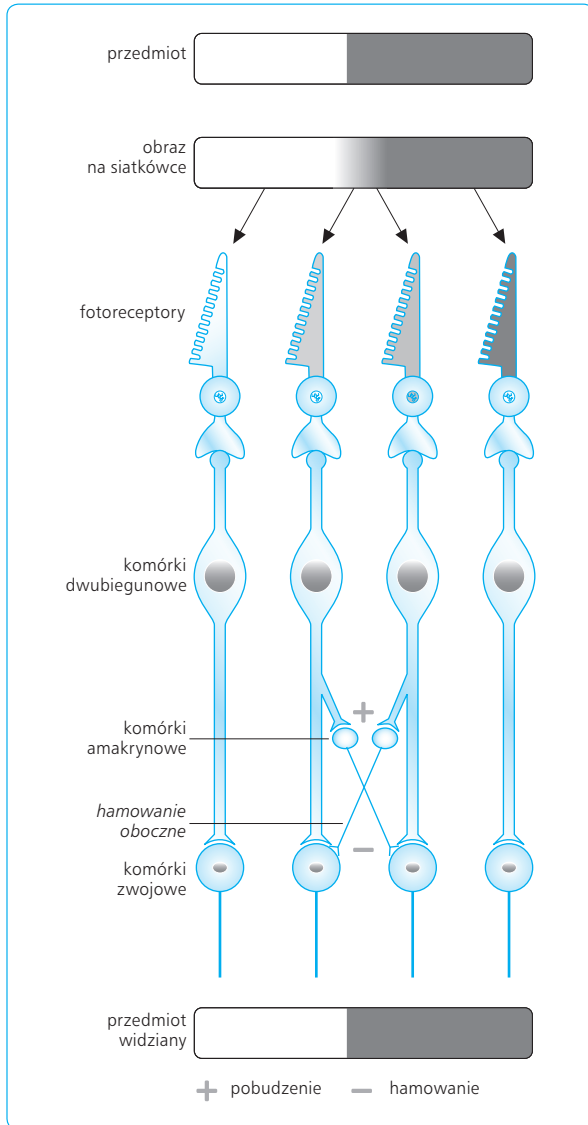
Czopki kontaktują się z komórkami dwubiegunowymi typu włączeniowego (*ON*) i wyłączeniowego (*OFF*). Gdy czopek zostanie pobudzony przez światło, stykająca się z nim komórka dwubiegunowa typu *ON* podlega depolaryzacji, zaś komórka typu *OFF* – hiperpolaryzacji. Komórki dwubiegunowe przekazują stan czynnościowy dalej do komórek zwojowych w taki sposób, że komórki typu *ON* pobudzają, a komórki typu *OFF* hamują kontaktujące się z nimi komórki zwojowe (ryc. 12.62). W wyniku pobudzenia czopka może zatem dojść do pobudzenia lub do zahamowania komórki zwojowej. Pobudzenie czopka za pośrednictwem komórek poziomych i amakrynowych może powodować hamowanie oboczne sąsiedniej komórki zwojowej, pobudzanej przez inny czopek. Zjawisko to ma duże znaczenie dla widzenia kontrastowego (ryc. 12.63).

Pobudzenie pręcików

Na innym mechanizmie opiera się przenoszenie pobudzenia z pręcików. Komórki dwubiegunowe kontaktujące się z pręcikami to komórki typu *ON*. Nie kontaktują się one bezpośrednio z komórkami zwojowymi, lecz przekazują pobudzenie do komórek amakrynowych, a te dopiero do komórek zwojowych. Pręciki



Ryc. 12.62 Pobudzenie i hamowanie komórki zwojowej wskutek oświetlenia czopka.



Ryc. 12.63 Poprawa kontrastowości widzenia wskutek działania mechanizmu hamowania obocznego.

mogą też pobudzać podprogowo sąsiadujące z nimi czopki. Czopki bowiem za pośrednictwem odchodzącej w bok wypustki kontaktują się średnio z 50 sąsiadującymi pręcikami. Dlatego, choć są wrażliwe tylko na silne światło, mogą niekiedy reagować paradoksalnie również na słabe oświetlenie.

ŚWIATŁOCZUŁE KOMÓRKI ZWOJOWE

Pewna liczba komórek zwojowych siatkówki, inaczej niż ogół tych komórek, jest wrażliwa na światło. W ich błonie komórkowej znajduje się melanorodopsyna – barwnik, który po zmianie pod wpływem światła uruchamia procesy powodujące pobudzenie komórki.

Pobudzenie światłoczułej komórki zwojowej polega na depolaryzacji jej błony i powstaniu potencjału czynnościowego.

Komórki zwojowe wrażliwe na światło nie uczestniczą w czynności widzenia, lecz przekazują informację o obecności światła w otoczeniu do ośrodków w mózgu sterujących dobową rytmiką funkcji fizjologicznych. Pobudzenie tych komórek wyzwała również odruch źreniczny na światło.

12.4.5

ADAPTACJA OKA DO ŚWIATŁA I DO CIEMNOŚCI

Widzenie zarówno przy intensywnym, jak i słabym oświetleniu umożliwia adaptacja oka do światła i do ciemności.

Gdy człowiek przebywa w normalnie oświetlonym pomieszczeniu, jego oczy są zaadaptowane do światła. Gdy nagle znajdzie się on w pomieszczeniu ciemnym, na początku nie widzi nic. Po kilku-kilkunastu minutach zaczyna dostrzegać coraz więcej szczegółów, oczy bowiem adaptują się do ciemności. Jeżeli następnie osoba ta znów przejdzie do oświetlonego pomieszczenia, światło wyda się jej zbyt jaskrawe, a nawet będzie razić. Po pewnym czasie objawy te ustąpią i intensywność oświetlenia będzie oceniana jako normalna – oczy ponownie zaadaptują się do światła.

W adaptacji do światła największe znaczenie ma mechanizm fotochemiczny, polegający na zmianach stężenia rodopsyny w pręcikach siatkówki. Rodopsyna jest rozkładana pod wpływem światła i syntetyzowana ponownie w ciemności. W warunkach pełnej adaptacji do ciemności stężenie rodopsyny w pręcikach jest maksymalne. Już słabe bodźce świetlne wystarczają, by w wyniku rozpadu niewielkiej części rodopsyny powstała metarodopsyna II w ilości wystarczającej do pobudzenia pręcików. Gdy oko zaadaptowane do ciemności zostanie oświetlone silnym światłem, pręciki będą silnie pobudzone wskutek nagłego rozkładu rodopsyny i pojawienia się dużych ilości metarodopsyny II. Dopiero po pewnym czasie, gdy stężenie rodopsyny się zmniejszy, zmniejszy się również pobudzenie pręcików – wtedy odczuwana intensywność oświetlenia będzie wydawać się właściwa. Fotochemiczna adaptacja receptorów rozwija się w ciągu kilku do kilkunastu minut i może zwiększyć pobudliwość fotoreceptorów aż 25 000 razy.

Brak zdolności widzenia przy słabym oświetleniu (tzw. kurza ślepoty) jest spowodowany niedoborem witaminy A w organizmie. W miarę rozpadu rodopsyny zużywa się bowiem retinal, zaś do jego odnowy potrzebne są nowe cząsteczki tej witaminy. Witamina A jest normalnie pobierana z pokarmem i w niewielkich

ilościach magazynowana w wątrobie. Dopiero wyczerpanie tego zapasu i brak witaminy w pokarmach powodują awitaminozę A.

MECHANIZM FOTOTOPOWY I SKOTOTOPOWY WIDZENIA

Adaptacja oka do światła i ciemności umożliwia posługiwanie się dwoma mechanizmami widzenia: fototopowym (w świetle dziennym) i skototopowym (przy skąnym oświetleniu).

Widzenie fototopowe odbywa się z udziałem czopków i jest precyzyjniejsze niż skototopowe, ponieważ znaczne zagęszczenie czopków w dołku środkowym oraz niski stosunek liczby czopków do liczby komórek zwojowych zapewniają większą rozdzielczość wzroku. Czopki jednak muszą być oświetlone silnym światłem.

W widzeniu skototopowym uczestniczą pręciki. Komórki zwojowe są wtedy pobudzane pośrednio, poprzez komórki amakrynowe. Poza tym jedna komórka zwojowa jest związana z wieloma komórkami recepcyjnymi. Jest to niekorzystne dla ostrości widzenia, ale wskutek sumowania się efektów pobudzenia wielu pręcików umożliwia orientację w przestrzeni nawet przy bardzo niewielkim oświetleniu.

ZJAWISKO PURKINJEGO

Przechodzenie z widzenia fototopowego na skototopowe jest przyczyną przesunięcia szczytu wrażliwości siatkówki na barwy. Zjawisko to, odkryte przez Purkiniego, polega na tym, że oko adaptowane do światła jest najwrażliwsze na fale o długości ok. 550 nm, natomiast oko adaptowane do ciemności – na fale o długości 505 nm. Dlatego przy zapadającym zmierzchu zmienia się wrażenie względnej jasności przedmiotów o różnym zabarwieniu. Na przykład kwiaty czerwone wydają się wówczas czarne, zaś niebieskie – jaśniejsze.

12.4.6

POLA RECEPCYJNE KOMÓREK ZWOJOWYCH SIATKÓWKI

Komórka zwojowa otrzymuje informacje z fotoreceptorów rozmieszczonych w określonym obszarze siatkówki, który jest nazywany polem recepcyjnym tej komórki zwojowej. Małe komórki zwojowe mają małe pola recepcyjne, co zapewnia wysoką rozdzielczość wzroku i umożliwia rozpoznawanie szczegółów. Ponieważ komórki te mają cienkie aksony, które przewodzą

impulsy powoli, z prędkością 14 m/s, są predestynowane do odbioru informacji o cechach przedmiotów nieruchomych lub poruszających się powoli. Duże komórki zwojowe mają duże pola recepcyjne, co wpływa niekorzystnie na rozdzielczość wzroku. Za to grube aksony tych komórek przewodzą z prędkością 50 m/s, umożliwiając wykrywanie ruchu przedmiotu.

12.4.7

ZDOLNOŚĆ ROZDZIELCZA OKA

Ostre widzenie jest niezbędne do rozróżniania dwóch znajdujących się blisko siebie punktów. Właściwość ta nazywa się zdolnością rozdzielczą oka.

Człowiek o prawidłowej ostrości wzroku może rozróżnić z odległości 10 m dwa jasne punkty oddalone od siebie o 2–3 mm, co odpowiada odległości 45 sekund kątowych. Obrazy tych punktów padają wówczas na pola recepcyjne dwóch różnych komórek zwojowych. Na tych wyliczeniach opiera się wielkość znaków na tablicach Snellena, używanych do badania ostrości wzroku.

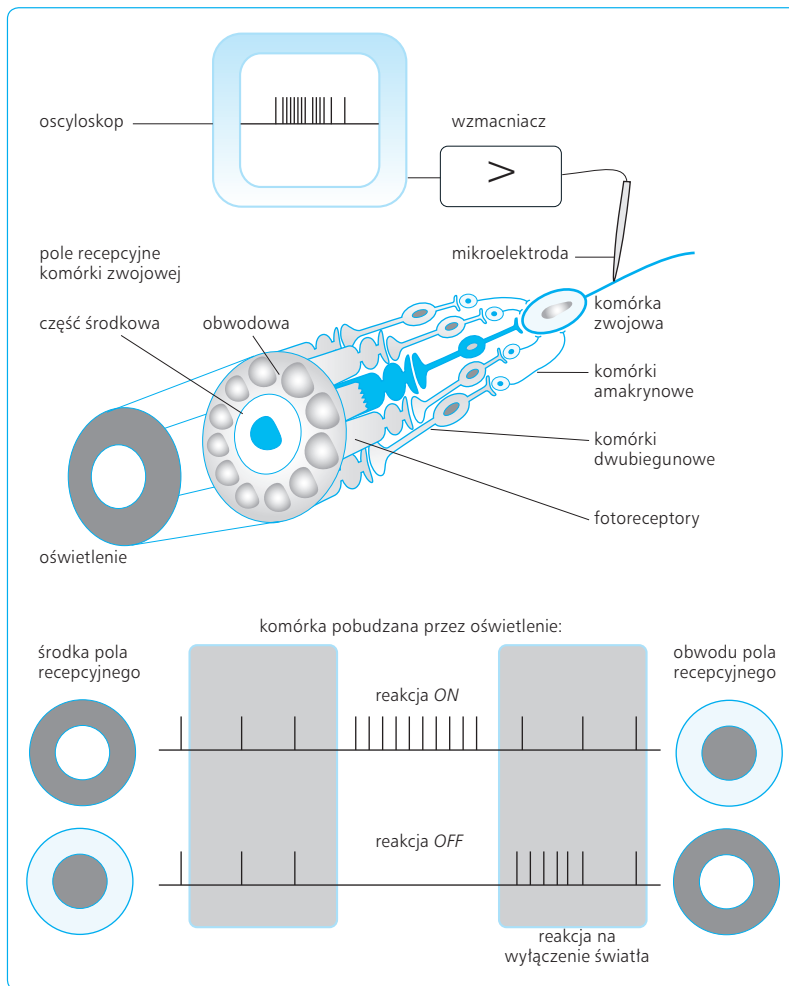
Zdolność rozdzielcza jest największa w obrębie dołka środkowego. Dzieje się tak z powodu dużego zagęszczenia czopków w tym miejscu. Pręciki znajdują się dopiero na obwodzie dołka środkowego i dalej, w części obwodowej siatkówki. Zdolność rozdzielcza w tej części siatkówki jest znacznie mniejsza, lecz wystarcza do wykrywania ruchu przedmiotów.

12.4.8

KONCENTRYCZNA ORGANIZACJA PÓL RECEPCYJNYCH KOMÓREK ZWOJOWYCH

W celu badania pól recepcyjnych komórek zwojowych przed oczami narkotyzowanego kota umieszczano ekran, na który rzucano plamki świetlne (ryc. 12.64). Do pasma wzrokowego, w pobliżu aksonu badanej komórki, wprowadzano metalową mikroelektrodę. Przebieg potencjałów elektrycznych z mikroelektrody obserwowano na ekranie oscyloskopu.

Badania te wykazały, że komórki zwojowe są stale aktywne w ciemności. Aktywność ta może się zwiększać lub zmniejszać przy oświetlaniu ich pól recepcyjnych. Sposób reagowania polegający na tym, że oświetlenie pola recepcyjnego komórki zwojowej zwiększa częstość wytwarzanych przez nią potencjałów, nazywany jest reakcją włączeniową (typu *ON*). Gdy natomiast oświe-



Ryc. 12.64 Koncentryczna organizacja pola recepcyjnego komórki zwojowej na siatkówce. Reakcje komórki na oświetlenie środka lub obwodu jej pola recepcyjnego.

lenie powoduje zmniejszenie częstości potencjałów, reakcję komórki definiuje się jako wyłączeniową (typu *OFF*).

Małe komórki zwojowe mają koncentryczne pola recepcyjne, składające się z części środkowej i obwodowej. Ich aktywność zależy od tego, która z tych części jest oświetlona. Jeżeli komórka reaguje pobudzeniem na oświetlenie części środkowej jej pola recepcyjnego (czyli wykazuje reakcję typu *ON*), na ogół reaguje hamowaniem na oświetlenie części obwodowej jej pola (czyli wykazuje reakcję typu *OFF*). Istnieją również komórki o odwrotnym sposobie reagowania, tj. wykazujące reakcję *ON* na oświetlenie części obwodowej, a reakcję *OFF* na oświetlenie części środkowej pola recepcyjnego. Taka organizacja pól recepcyjnych siatkówki, wraz z omówionym wyżej hamowaniem obocznym, zwiększa kontrastowość widzenia granic między jasnymi i ciemnymi elementami przedmiotów. Bez tego szary przedmiot, jak na prześwietlonej fotografii, niewiele różniłby się od jasnego tła.

Duże komórki zwojowe przejawiają krótkotrwałe pobudzenie, gdy w ich polu recepcyjnym pojawia się plamka świetlna, a także gdy następnie je opuszcza. Dlatego komórki te umożliwiają wykrywanie ruchu przedmiotów w polu widzenia.

12.4.9

WIDZENIE BARW

Widzenie barw, wynikające ze zróżnicowanej wrażliwości fotoreceptorów na fale elektromagnetyczne z różnych zakresów widma słonecznego, umożliwia skuteczniejsze rozróżnianie przedmiotów niż tylko na podstawie oceny stopni szarości.

Zgodnie z teorią Younga i Helmholtza w siatkówce występują czopki wrażliwe na barwę czerwoną (czopki „czerwone”), zieloną (czopki „zielone”) i niebieską (czopki „niebieskie”). Komórki te zawierają różne barwniki wzrokowe (fotopigmenty), rozkładane przez fale elektromagnetyczne o długości odpowiadającej podanym barwom. Czopki „czerwone” są najbardziej wrażliwe na fale elektromagnetyczne o długości ok. 580 nm, czopki „zielone” – na fale ok. 540 nm, czopki „niebieskie” – na fale ok. 450 nm. Barwnikiem światłoczułym czopków „czerwonych” jest fopsyna I (porfiropsyna), czopków „zielonych” fopsyna II (jodopsyna), zaś czopków „niebieskich” fopsyna III (cyjanopsyna).

Zakresy wrażliwości różnych czopków zachodzą na siebie, dlatego światło zielone pobudza nie tylko czopki

„zielone”, lecz także, choć słabiej, czopki „czerwone”. Dokładne rozróżnianie konkretnych barw jest wynikiem złożonych procesów nerwowych zachodzących zarówno w siatkówce, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym.

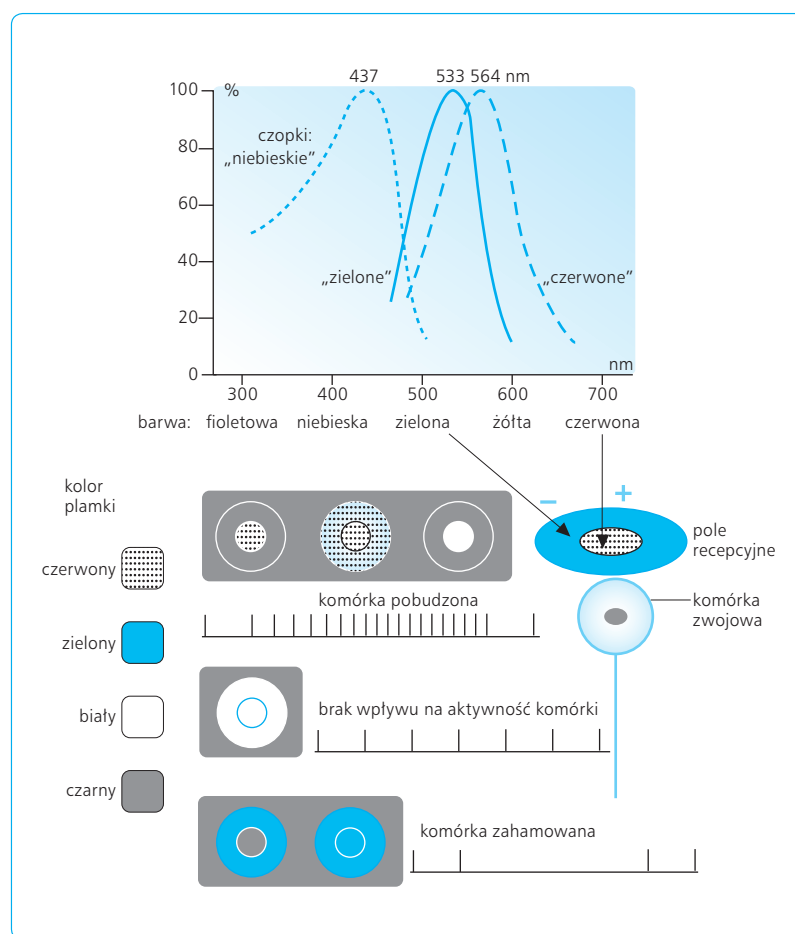
REAKCJE KOMÓREK ZWOJOWYCH NA BARWY DOPEŁNIAJĄCE

W widzeniu barw uczestniczą jedynie małe komórki zwojowe. W środku ich pola recepcyjnego zazwyczaj znajduje się jeden czopek, połączony z jedną komórką dwubiegunową, która z kolei łączy się z jedną komórką zwojową. Gdy komórka zwojowa reaguje pobudzeniem (reakcja *ON*) na oświetlenie części środkowej jej pola recepcyjnego jednej z pary barw dopełniających, oświetlenie części obwodowej tego pola drugą barwą hamuje komórkę (reakcja *OFF*, ryc. 12.65). W doświadczeniach na makakach (pod względem budowy i czynności narządu wzroku bliskich człowiekowi) wykazano, że najwięcej zbadanych komórek zwojowych siatkówki reaguje w sposób antagonistyczny na parę barw czerwona–zielona lub niebieska–żółta.

Jeżeli w środku pola recepcyjnego komórki zwojowej znajduje się czopek wrażliwy na barwę czerwoną, ob-

wód pola wypełniają czopki wrażliwe na barwę zieloną. Pobudzenie czopka „czerwonego” powoduje pobudzenie komórki zwojowej, natomiast pobudzenie czopków „zielonych” hamuje ją. Komórka zwojowa wykazuje pobudzenie, gdy środek pola jest oświetlony światłem czerwonym lub światłem białym, a obwód pola nie jest oświetlony, albo gdy całe pole recepcyjne jest oświetlone światłem czerwonym. Natomiast gdy całe pole jest oświetlone światłem białym, komórka jest nieaktywna, a przy oświetleniu obwodu lub całego pola światłem zielonym – zahamowana.

Światło białe zawiera wszystkie długości fal elektromagnetycznych widma słonecznego, pobudza zatem w danym polu recepcyjnym zarówno czopek „czerwony”, jak i czopki „zielone”. Gdy światło białe pada na środek pola, komórka zwojowa reaguje pobudzeniem, ale gdy pada na całe pole, komórka nie reaguje, ponieważ wtedy jej pobudzenie przez „czerwony” czopek centralny jest niwelowane przez hamujące działanie obwodowych czopków „zielonych”. Komórka zwojowa odbiera światło czerwone jako czerwone, gdy jest nim oświetlone całe pole recepcyjne tej komórki. Wówczas światło czerwone silnie pobudza czopek „czerwony”, słabiej natomiast czopki „zielone”. Przy różnych odcieniach barwy światła czerwonego zmienia się relacja między wpływem pobudzającym z części środkowej i hamującym z części obwodowej pola.



Ryc. 12.65 Mechanizm kodowania

barw w siatkówce. Część górna – krzywe wrażliwości czopków „czerwonych”, „zielonych” i „niebieskich” na promieniowanie elektromagnetyczne o różnej długości fal. Część dolna – reakcje komórki zwojowej na oświetlenie jej pola recepcyjnego światłem czerwonym, zielonym lub białym.

ZABURZENIA WIDZENIA BARW

Geny fotopigmentu „czerwonego” i „zielonego” znajdują się na chromosomie płciowym X, zaś gen pigmentu „niebieskiego” na chromosomie autosomalnym 7. Prawidłowe funkcjonowanie tych genów umożliwia syntezę odpowiednich barwników i normalne widzenie trójbarwne (trichromatyczne). Brak jednego z genów powoduje widzenie dwubarwne (dichromatyczne). Gdy deficyt dotyczy pigmentu „czerwonego”, zaburzenie widzenia barw nazywa się protanopią, gdy dotyczy pigmentu „zielonego” – deuteranopią, a gdy dotyczy pigmentu „niebieskiego” – tritanopią. Protanopia i deuteranopia są przenoszone z pokolenia na pokolenie przez kobiety, ale ujawniają się na ogół tylko u męskich potomków, którzy odziedziczyli uszkodzony chromosom X. Za pomocą specjalnych tablic można wówczas stwierdzić, że badany nie odróżnia niektórych odcieni barwy czerwonej lub zielonej. Bardzo rzadkie zaburzenie typu tritanopii występuje u obu płci.

12.4.10

STRUMIENIE INFORMACJI WZROKOWEJ

Impulsy z małych i dużych komórek zwojowych biegną do ciała kolankowatego bocznego, podkorowego ośrodka wzroku, odrębnymi drogami. Ze względu na różny przebieg tych dróg w mózgu droga od małych komórek została nazwana strumieniem brzuszным, a droga od dużych komórek – strumieniem grzbietowym. Strumieniem brzuszным płynie informacja o cechach stacjonarnych przedmiotu (czyli o jego kształcie, barwie, powierzchni), zaś strumieniem grzbietowym – o lokalizacji i ruchu przedmiotu.

Informacje z ciała kolankowatego bocznego dochodzą do projekcyjnej okolicy wzrokowej (V1) w biegunie płata potylicznego (pole 17 wg Brodmanna). Obszar ten odznacza się organizacją retinotopową. Najrozleglejsze przedstawicielstwo ma dołek środkowy (ryc. 12.66A).

Z okolicy V1 informacja wzrokowa zostaje przekazana do okolic asocjacyjnych V2 (pole 18) i V3 (pole 19). Dalszy przepływ informacji obydwoma strumieniami rozdziela się. Informacja o barwie, kształcie i cechach powierzchni przedmiotu („Jaki jest?”) dociera strumieniem brzuszным do pola V4 w zakręcie skroniowym dolnym. Informacja o lokalizacji i ruchu oglądanego przedmiotu („Gdzie jest?”) dociera strumieniem grzbietowym głównie do okolicy MT (*mediotemporal*) na przyśrodkowej powierzchni zakrętu skroniowego górnego (ryc. 12.66B). Stąd jest przekazywana do okolic w tylnej części płata ciemieniowego.

12.4.11

REAGOWANIE UKŁADU WZROKOWEGO NA WZORCE BODŹCÓW

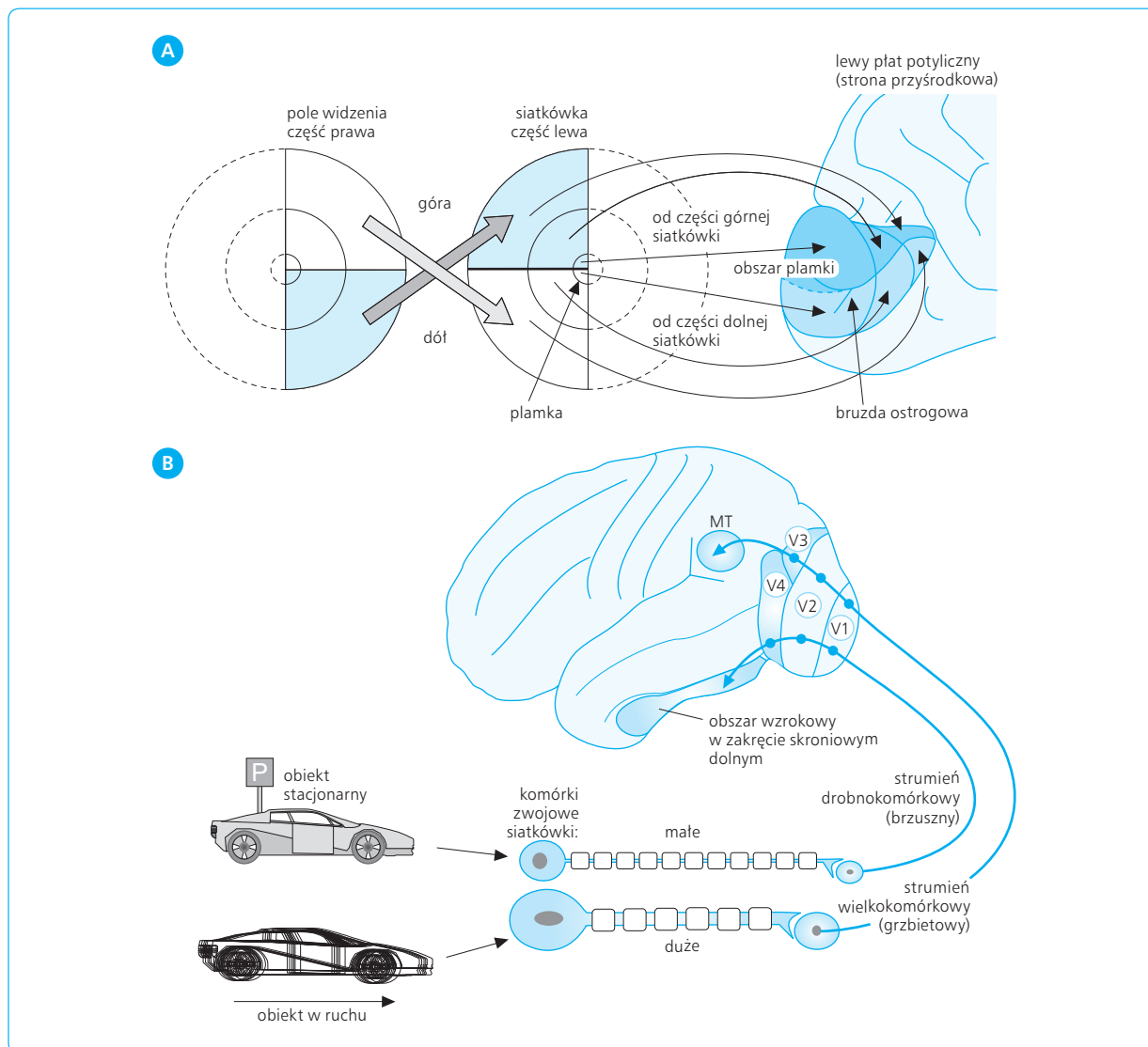
Neurony okolic wzrokowych kory mózgu na ogół słabo reagują na oświetlenie całej siatkówki. Silna reakcja pojawia się natomiast, gdy na ekranie ukazują się pewne elementy przedmiotów, takie jak pałeczki, linie, krawędzie czy nawet części figur geometrycznych. W typowym eksperymencie przed oczami kota ustawiano ekran, na którym wyświetlano różne bodźce wzrokowe. Do okolicy wzrokowej w płacie potylicznym wprowadzano mikroelektrodę metalową, której położenie można było precyzyjnie zmieniać za pomocą mikromanipulatora. Gdy zakończenie mikroelektrody znajdowało się w pobliżu analizowanego neuronu, na ekranie oscyloskopu obserwowano reakcje tego neuronu na prezentowane bodźce wzrokowe w postaci zwiększenia lub zmniejszenia częstości wyładowań elektrycznych.

W zależności od stopnia złożoności reakcji na bodźce rozróżnia się komórki „proste” i „kompleksowe”, wrażliwe na bodźce stacjonarne, oraz komórki „hiperkompleksowe”, pobudzane przez bodźce ruchome. Komórki „proste”, występujące w okolicy V1, odpowiadają na oświetlenie wydłużonego obszaru w ich polu recepcyjnym, który zazwyczaj ma postać pałeczki ustawionej pod określonym kątem. Dzieje się tak, ponieważ komórka „prosta” otrzymuje informację od kilku neuronów ciała kolankowatego bocznego, zaś pola recepcyjne tych neuronów tworzą na siatkówce szereg o takim samym kierunku. Komórki „kompleksowe”, które są połączone z kilkoma komórkami „prostymi”, reagują na tzw. krawędzie, czyli na odpowiednio ustawione granice między jasną i ciemną częścią wyświetlanej na ekranie figury. Komórki te są obecne w okolicy V1 i V2. Komórki „hiperkompleksowe”, występujące w okolicy V3 i MT, otrzymują zintegrowaną informację z wielu komórek „kompleksowych”; są pobudzane przez bodźce o specyficznym kształcie, np. pałeczki, które poruszają się z odpowiednią prędkością w określonym kierunku (ryc. 12.67). Eksperyment ten pokazuje, że neurony obszaru wzrokowego kory są wrażliwe nie na pojedyncze punkty w polu widzenia, lecz na bodźce złożone, stanowiące elementy oglądanych przedmiotów.

12.4.12

POLE WIDZENIA

Polem widzenia nazywa się obszar przestrzeni, którego obraz pada na siatkówkę.



Ryc. 12.66 Obszary wzrokowe kory mózgu. **A.** Reprezentacja siatkówki w polu 17 (obszar V1). **B.** Przebieg strumienia brzuszno (drobnokomórkowego) i grzbietowego (wielkokomórkowego) do kory mózgu. Objasnienia w tekście.

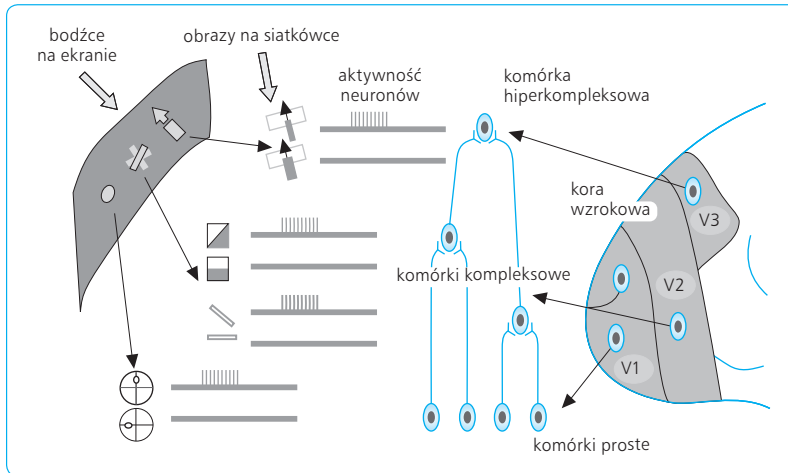
W obrębie pola widzenia rozróżnia się bardzo małą część środkową, która odpowiada obszarowi dołka środkowego siatkówki, oraz część obwodową (ryc. 12.68).

WIDZENIE STEREOSKOPOWE

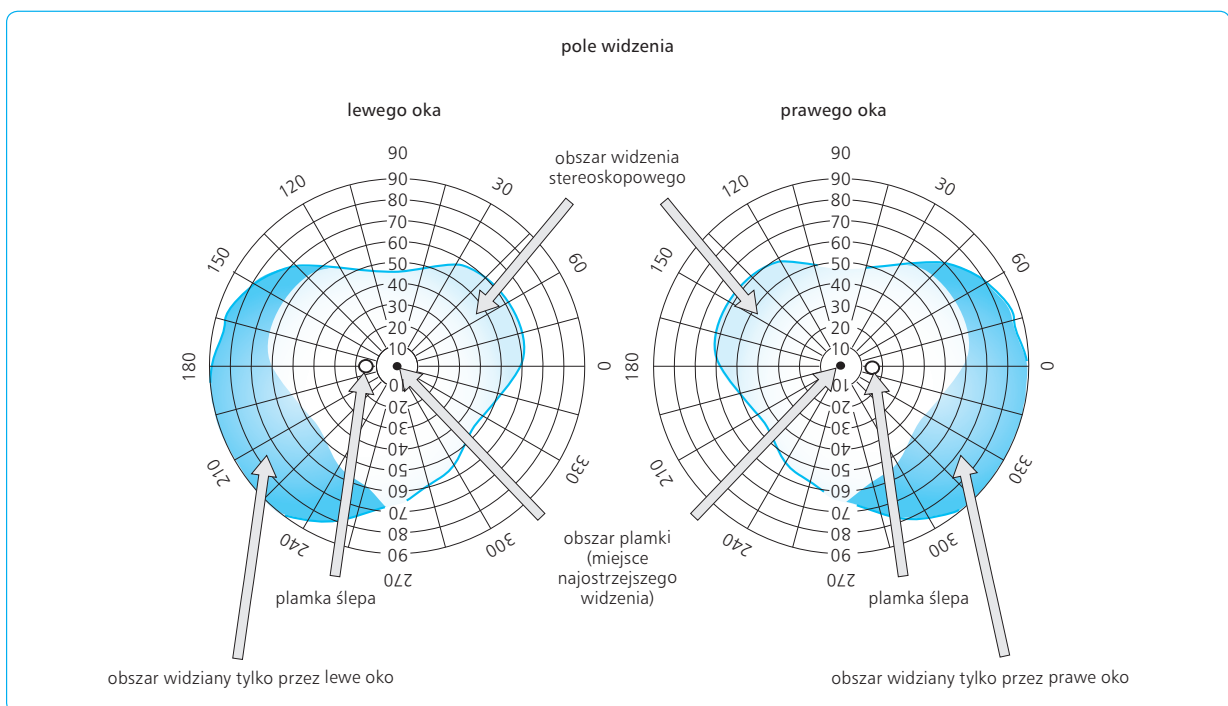
Wskutek częściowego skrzyżowania włókien obu nerwów wzrokowych informacje z wewnętrznej (nosowej) części każdej siatkówki docierają do przeciwnej półkuli mózgu, natomiast informacje z części zewnętrznej (skroniowej) dochodzą do półkuli po tej samej stronie ciała (ryc. 12.69). Taka budowa narządu wzroku umożliwia widzenie stereoskopowe (trójwymiarowe) i ocenę odległości, pod warunkiem że obraz przedmiotu pada

na korespondujące miejsca obu siatkówek. Konieczne jest przy tym takie ustawienie gałek ocznych, by osie wzrokowe obojga oczu, czyli linie przechodzące przez dołek środkowy siatkówki i miejsce największej wypukłości rogówki (zob. ryc. 12.54), przecięły się w miejscu lokalizacji tego przedmiotu.

Gdy obrazy przedmiotu wskutek zezów nie padają na korespondujące miejsca siatkówek, widzenie obuoczne jest zakłócone. Podobne zaburzenie występuje przy znacznej różnicy refrakcji obojga oczu, przekraczającej 2 dioptrie. Przedmiot jest wówczas widziany podwójnie, a oczy „przeszkadzają” sobie wzajemnie (ryc. 12.70). Układ nerwowy przeciwdziała temu zjawisku, blokując informację z jednego oka. Utrzymywanie się takiego stanu w okresie rozwoju uniemożliwia wytworzenie się niezbędnych połączeń nerwowych i synaps



Ryc. 12.67 Reakcje komórek kory wzrokowej na oświetlenie ich pól recepcyjnych bodźcami o różnej konfiguracji.



Ryc. 12.68 Pole widzenia oka lewego i prawego.

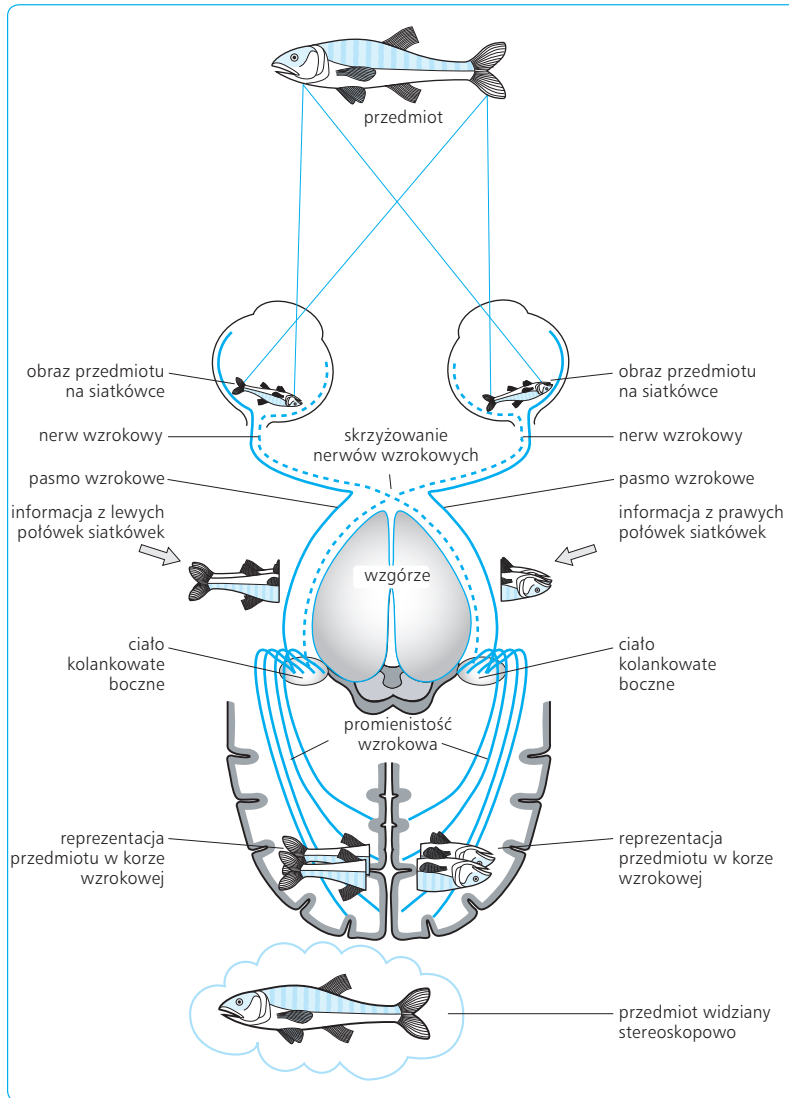
w obszarach wzrokowych kory mózgu i prowadzi do znacznego upośledzenia ostrości widzenia blokowanego oka (tzw. ambliopii).

Ocena odległości oglądanego przedmiotu opiera się na porównaniu różnic między obrazami tego przedmiotu na siatkówkach obojga oczu. Mechanizm ten przestaje funkcjonować przy odległości większej niż 60 m, ponieważ oba obrazy wyglądają wtedy niemal identycznie. W takiej sytuacji odległość można ocenić, analizując różnicę wielkości dwóch obserwowanych znanych przedmiotów. Innym miernikiem jest zjawisko paralaksy, polegające na tym, że przy ruchach głowy obrazy bliskich i dalekich przedmiotów przesuwają się w przeciwnych kierunkach.

UBYTKI W POLU WIDZENIA

Badając pole widzenia, można się przekonać, że obserwowany przez badanego przedmiot „znika”, gdy znajdzie się w odległości 15° bocznie od środka pola, czyli w obrębie plamki ślepej, jedyne go fizjologicznego ubytku w polu widzenia. Obraz przedmiotu pada wówczas na niewrażliwy na światło dysk nerwu wzrokowego. Inne ubytki świadczą o chorobie siatkówki lub o uszkodzeniu drogi wzrokowej.

Uszkodzenie okolicy wzrokowej w korze mózgu jest przyczyną niedowidzenia połowicznego, czyli nierozpoznanawania przedmiotów w połowie pola widzenia prze-



Ryc. 12.69 Przebieg informacji wzrokowej z różnych części pola widzenia do kory wzrokowej obu półkul mózgu.

ciwej do strony uszkodzenia. Inny charakterystyczny ubytek stanowi niedowidzenie skroniowe, polegające na tym, że pacjent widzi tylko przedmioty w środku pola widzenia, nie widzi natomiast przedmiotów położonych boczenie. Zaburzenie to występuje, gdy powiększający się guz przysadki mózgowej uszkadza przednią część skrzyżowania nerwów wzrokowych. Inne ubytki w polu widzenia, zależne od uszkodzenia mózgu, przedstawia ryc. 12.71.

ka (w kierunku nosa), a częściowo także, wraz z nerwem IV, ruchami rotacyjnymi. Pobudzenie nerwu VI powoduje zwrot gałki ocznej do boku (ku skroni).

Jądra nerwów III, IV i VI są wzajemnie połączone przez pęczek podłużny przyśrodkowy, a ich działanie jest koordynowane przez ośrodek umiejscowiony w moście, w sąsiedztwie jądra nerwu VI (ryc. 12.72). Dlatego obie gałki oczne zwracają się jednocześnie w tym samym kierunku, choć przy patrzeniu w bok wymaga to skurczu różnych mięśni.

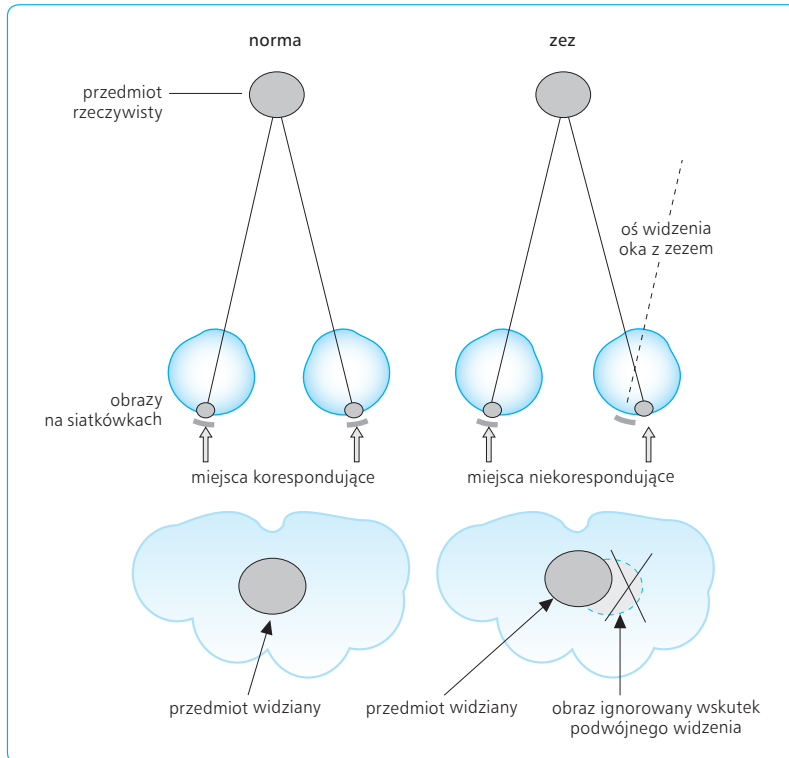
12.4.13

RUCHY GAŁEK OCZNYCH

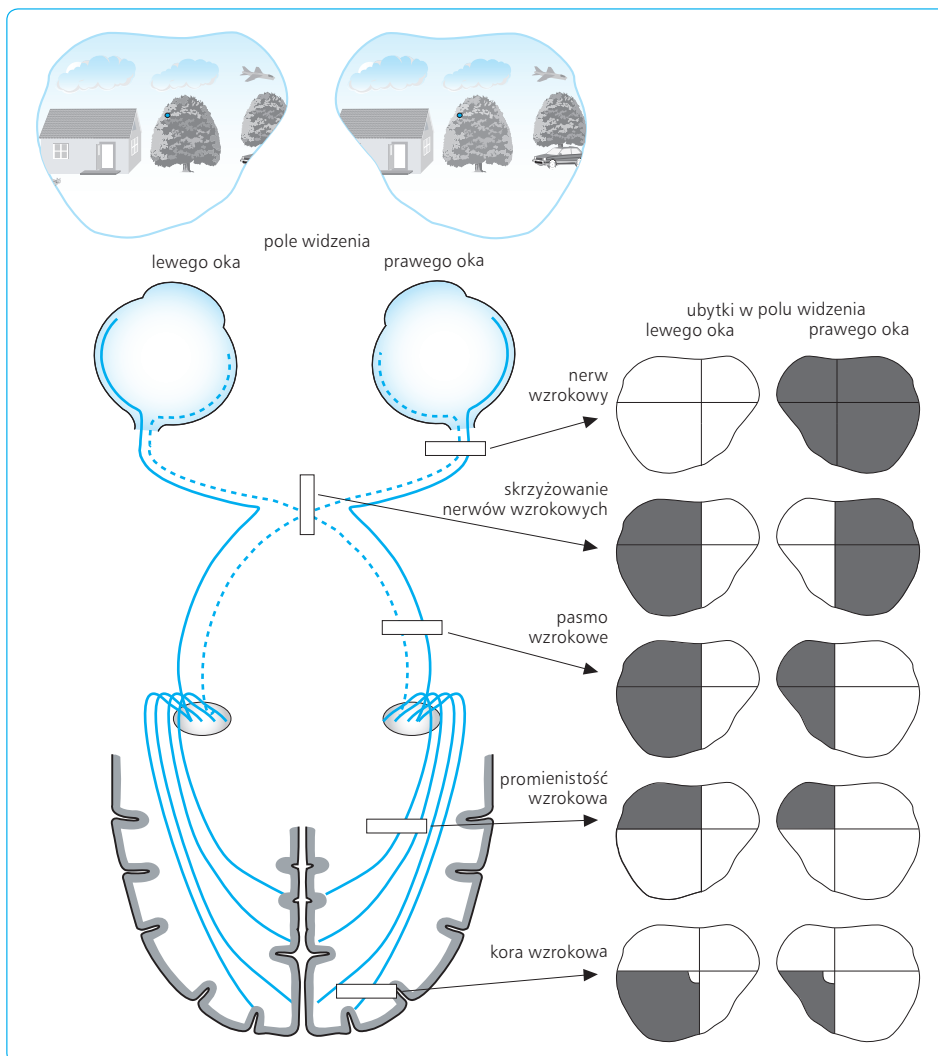
Mięśnie gałki ocznej są unerwione przez nerw okoruchowy (III), błoczkowy (IV) i odwodzący (VI). Nerw III kieruje ruchami oczu w górę, w dół i do środ-

ZNACZENIE RUCHÓW GAŁEK OCZNYCH

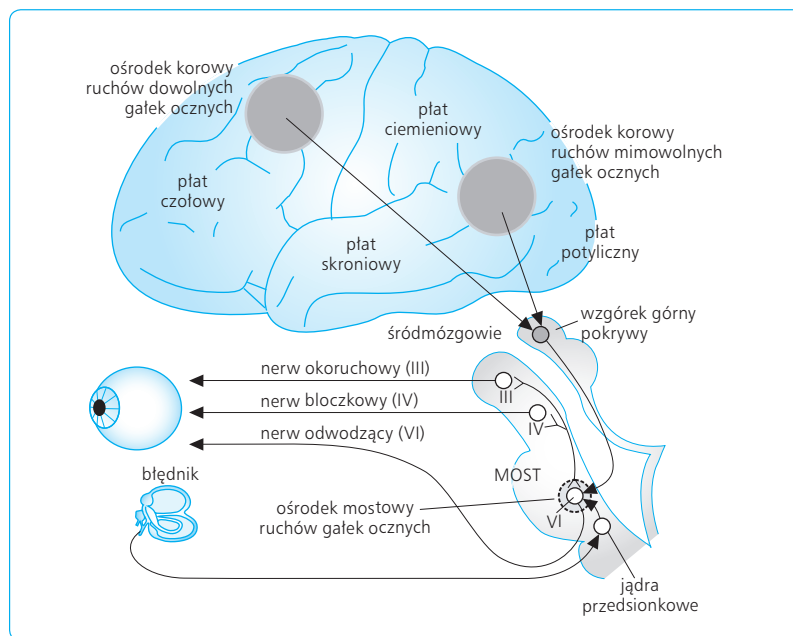
Gdy w polu widzenia pojawi się jakiś nieznanany przedmiot, wówczas oczy, a nawet głowa i cały tułów zwracają się odruchowo ku niemu. Następnie gałki oczne są utrzymywane w takim położeniu, by obraz tego przedmiotu padał na dołek środkowy w obu siatkówkach. „Uciekaniu” obrazu z tego obszaru przeciwdziałają



Ryc. 12.70 Przyczyna podwójnego widzenia w przypadku zezu.



Ryc. 12.71 Ubytki w polu widzenia w zależności od miejsca uszkodzenia drogi wzrokowej.



Ryc. 12.72 Ośrodki sterujące ruchami gałek ocznych.

drobne ruchy oczu, pojawiające się natychmiast, gdy obraz znajdzie się poza dołkiem środkowym.

Do ruchów gałek ocznych o większym zakresie należą: odruch błędnikowo-oczny, reakcja optokinetyczna, ruchy skokowe (sakadyczne), ruchy podążania i zbieżność.

ODRUCH BŁĘDNIKOWO-OCZNY

Odruch błędnikowo-oczny jest wywołany pobudzeniem receptorów w narządzie równowagi. Jego zadaniem jest zmiana położenia gałek ocznych przy ruchach głowy, mająca na celu utrzymanie obrazu otoczenia w tych samych miejscach siatkówek. Podczas badania na obracającym się krześle odruch błędnikowo-oczny występuje w postaci tzw. oczopląsu obrotowego. Najpierw gałki oczne, zwrócone ku jakiemś przedmiotowi, poruszają się wolno w kierunku przeciwnym do ruchu głowy, a gdy osiągną skrajne położenie, wykonują szybki ruch zgodny z ruchem głowy do pozycji wyjściowej i kierują się ku nowemu obiektowi.

Po nagłym zatrzymaniu krzesła pojawia się krótkotrwały oczopląs porotacyjny, spowodowany tym, że śródchłonka przez pewien czas przesuwa się jeszcze w przewodach półkolistych i powoduje pobudzenie receptorów równowagi. Kierunek fazy szybkiej i wolnej oczopląsu porotacyjnego jest przeciwny do kierunku fazy oczopląsu obrotowego.

REAKCJA OPTOKINETYCZNA

Reakcja optokinetyczna polega na wodzeniu oczami za przesuwanym się obrazem. Gdy gałki oczne osiąga-

ją skrajne położenie, następuje ich szybki powrót do pozycji wyjściowej. Oczopląs ten, zwany optokinetycznym, można wywołać w warunkach laboratoryjnych, polecając badanemu, aby przy unieruchomionej głowie śledził przesuwaną się prążki lub plamki. Reakcja ta jest powszechnie znana jako oczopląs „kolejowy”, ponieważ wyraźnie występuje u pasażera obserwującego przez okno przesuwaną się krajobraz.

RUCHY SAKADYCZNE, RUCHY PODĄŻANIA, ODRUCH WPATRYWANIA SIĘ

Ruchy sakadyczne (skokowe) polegają na szybkim „przeskakiwaniu” wzroku na kolejne fragmenty poznawanej sceny, np. przy oglądaniu dużych obrazów w muzeum, obserwowaniu wskaźników na tablicy rozdzielczej lub czytaniu książki.

Ruchy podążania występują przy szybkich nieregularnych lub nieoczekiwanych zmianach prędkości albo kierunku ruchu obserwowanego przedmiotu. Przedmiot poruszający się wolno wywołuje powolne ruchy oczu, zwane ruchami wodzenia.

Gdy w polu widzenia pojawi się nowy przedmiot, wywołuje on odruch wpatrywania się, zwany też odruchem fiksacji gałek ocznych. Gałki oczne ustawiają się wówczas tak, że osie wzrokowe oczu przecinają się w miejscu oglądanego przedmiotu. Odruchowi wpatrywania się towarzyszy akomodacja oczu, umożliwiająca ostre widzenie przedmiotu, oraz zwężenie źrenic, które zwiększa głębię ostrości.

OŚRODKI KONTROLUJĄCE RUCHY GAŁEK OCZNYCH

W kontroli ruchów gałek ocznych uczestniczą struktury pnia mózgu oraz wyspecjalizowane okolice w korze mózgu. Odruch błędnikowo-oczny jest wyzwalany przez pobudzenie receptorów narządu równowagi w błędniku. Impulsy nerwowe z błędnika biegną do jąder przedsińkowych i stąd do ośrodka mostowego, koordynującego ruchy gałek ocznych.

W powstawaniu ruchów sakadycznych odgrywają rolę wzgórkę górne pokrywy. We wzgórkach jest kodowana mapa przestrzeni, według której jest wyzwalany kolejny ruch.

Bardziej złożoną funkcję sprawuje ośrodek w płacie potylicznym, sterujący mimowolnymi ruchami gałek ocznych. Otrzymuje on informacje z obszaru wzrokowego kory w płacie potylicznym, a następnie przekazuje je do ośrodka w moście. Informacje te odgrywają rolę w wyzwalaniu reakcji optokinetycznej, w ruchach podążania i w zbieżnym ustawianiu gałek ocznych.

Poszukiwanie przedmiotów w polu widzenia jest też czynnością dowolną, którą kieruje ośrodek umiejscowiony w polu 8a w płacie czołowym kory mózgu. W wyniku jego pobudzenia gałki oczne zwracają się w stronę przeciwną. Dlatego wskutek uszkodzenia tego ośrodka przez proces chorobowy chory „patrzy” w kierunku źródła choroby. Przeważa bowiem wówczas ośrodek w zdrowej półkuli mózgu.

12.4.14

UNERWIENIE AUTONOMICZNE OKA

AKOMODACJA OKA

Akomodacja oka polega na dostosowywaniu wypukłości soczewki do odległości oglądanego przedmiotu. Wypukłość soczewki zależy od napięcia więzadeł między soczewką i naczyniówką, które przemieszczając się do przodu i tyłu, silniej lub słabiej rozciągają soczewkę. Zmiany położenia więzadeł zależą od skurczu mięśnia rzęskowego, który jest unerwiony przez neurony przywspółczulne zwoju rzęskowego. Gdy mięsień ten się kurczy, soczewka jest słabiej rozciągnięta. Wskutek właściwości sprężystych przyjmuje wtedy kształt zbliżony do kulistego i silniej skupia promienie świetlne, co umożliwia ostre widzenie przedmiotu bliskiego. Gdy natomiast mięsień rzęskowy jest rozluźniony, więzadła silniej rozciągają soczewkę i jej siła łamiąca jest mniejsza. Sprzyja to ostremu widzeniu przedmiotów odległych.

Akomodacja oka umożliwia ostre widzenie przedmiotów znajdujących się w różnej odległości od pa-

trzącego. Zachodzi ona dzięki zmiennemu kształtowi i zmiennej sile refrakcyjnej soczewki. Zakres akomodacji u młodego człowieka wynosi 14 dioptrii, co umożliwia mu ostre widzenie przedmiotów zarówno odległych, jak i znajdujących się zaledwie 6 cm od oka. Z wiekiem, wskutek stopniowego zmniejszania się sprężystości soczewki, zakres akomodacji maleje aż do ok. 2 dioptrii.

REGULACJA SZEROKOŚCI ŻRENIC

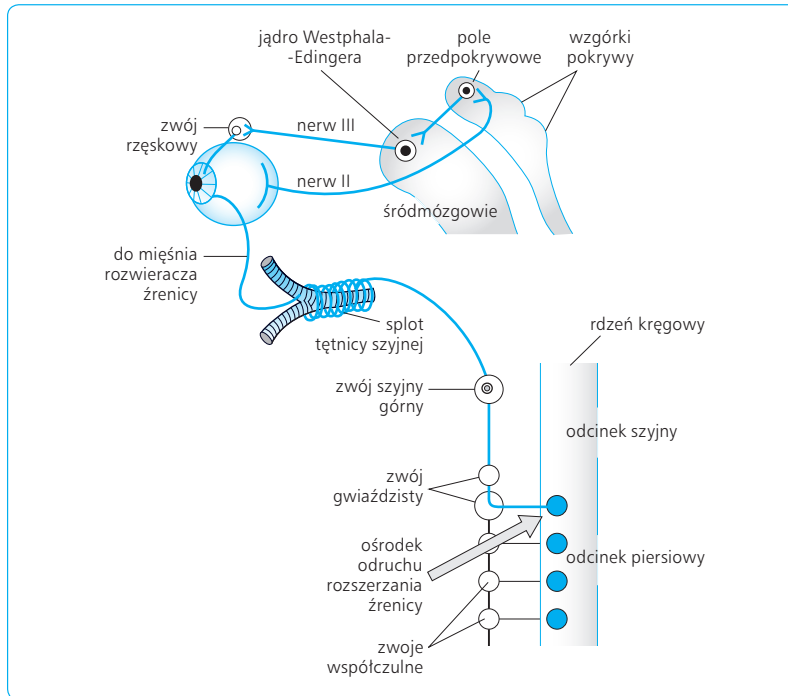
Szerokość źrenicy jest regulowana przez mięsień zwieracz i mięsień rozwieracz źrenicy. Zwieracz źrenicy unerwiają włókna przywspółczulne wychodzące ze zwoju rzęskowego. Neurony zwoju rzęskowego otrzymują połączenia z jąder Westphala-Edingera w śródmózgowiu. Włókna te biegną w pniu nerwu III (okoruchowego), po czym odłączają się, zmierzając do zwoju rzęskowego.

Źrenice zwężają się pod wpływem oświetlenia siatkówki, przy zbieżnym ustawieniu gałek ocznych i podczas akomodacji oka.

Reakcję źrenicy na światło zapoczątkowuje pobudzenie światłoczułych komórek zwojowych siatkówki. Włókna przewodzące impulsy nerwowe biegną w pniu nerwu II (wzrokowego), a następnie dochodzą do pola przedpokrywowego w śródmózgowiu i stąd do lewego i prawego jądra Westphala-Edingera (ryc. 12.73). Dlatego przy oświetleniu jednego oka zwęża się również źrenica oka nieoświetlonego. Zjawisko to nazywa się reakcją konsensualną.

Zwężanie się źrenicy przy zbieżnym ustawieniu gałek ocznych można zauważyć obserwując źrenice u osoby, której poleca się skoncentrować wzrok na przedmiocie zbliżonym powoli ku jej oczom. Natomiast zwężanie źrenicy podczas akomodacji występuje przy nagłym przeniesieniu wzroku z przedmiotu odległego na bliski. Łuk tego odruchu biegnie z siatkówki do okolicy wzrokowej w płacie potylicznym, stąd do wzgórek górnych pokrywy i dalej, do prawego i lewego jądra nerwu okoruchowego oraz do zwoju rzęskowego. W rezultacie powstaje skurcz mięśni prostych wewnętrznych obojga oczu, powodujących zbieżne ustawienie gałek ocznych i skurcz mięśnia zwieracza źrenicy. Ze względu na współistnienie obu reakcji są one wspólnie nazywane odruchem akomodacyjno-konwergencyjnym.

Mięsień rozwieracz źrenicy jest unerwiony przez włókna współczulne. Ośrodek kierujący tym mięśniem znajduje się w odcinku piersiowym rdzenia kręgowego. Do rozszerzenia źrenicy dochodzi podczas reakcji emocjonalnych, a także drogą odruchową przy zmniejszeniu intensywności oświetlenia.



Ryc. 12.73 Droga odruchu zwężenia źrenic w reakcji na światło i rozszerzenia źrenic wskutek pobudzenia układu współczulnego.

12.5

UKŁAD SŁUCHOWY

Narząd słuchu odbiera informacje za pośrednictwem fal dźwiękowych, czyli drgań cząsteczek, zazwyczaj powietrza. Dla człowieka słyszalne są drgania o częstotliwości od 16 do 20 000 Hz. Proste dźwięki, o drganiach sinusoidalnych w zakresie jednej częstotliwości, nazywane są tonami. Tony są wytwarzane przez takie przyrządy, jak elektroniczne generatory akustyczne lub widelki stroikowe, a w przyrodzie występują jako składowe harmoniczne dźwięków. Częstotliwość dźwięku, którą człowiek odbiera jako wysokość, zależy od częstotliwości pierwszej harmonicznej.

Fale dźwiękowe mogą docierać do narządu słuchu również przez kości czaszki, czyli za pośrednictwem przewodzenia kostnego. Jednak próg słyszenia dźwięków jest w tym przypadku o 30–40 dB wyższy niż przy przewodzeniu powietrznym.

12.5.1

BUDOWA I CZYNNOŚĆ NARZĄDU SŁUCHU

Narząd słuchu składa się z ucha zewnętrznego, ucha środkowego i ucha wewnętrznego. Ucho zewnętrzne oddziela od ucha środkowego błona bębenkowa.

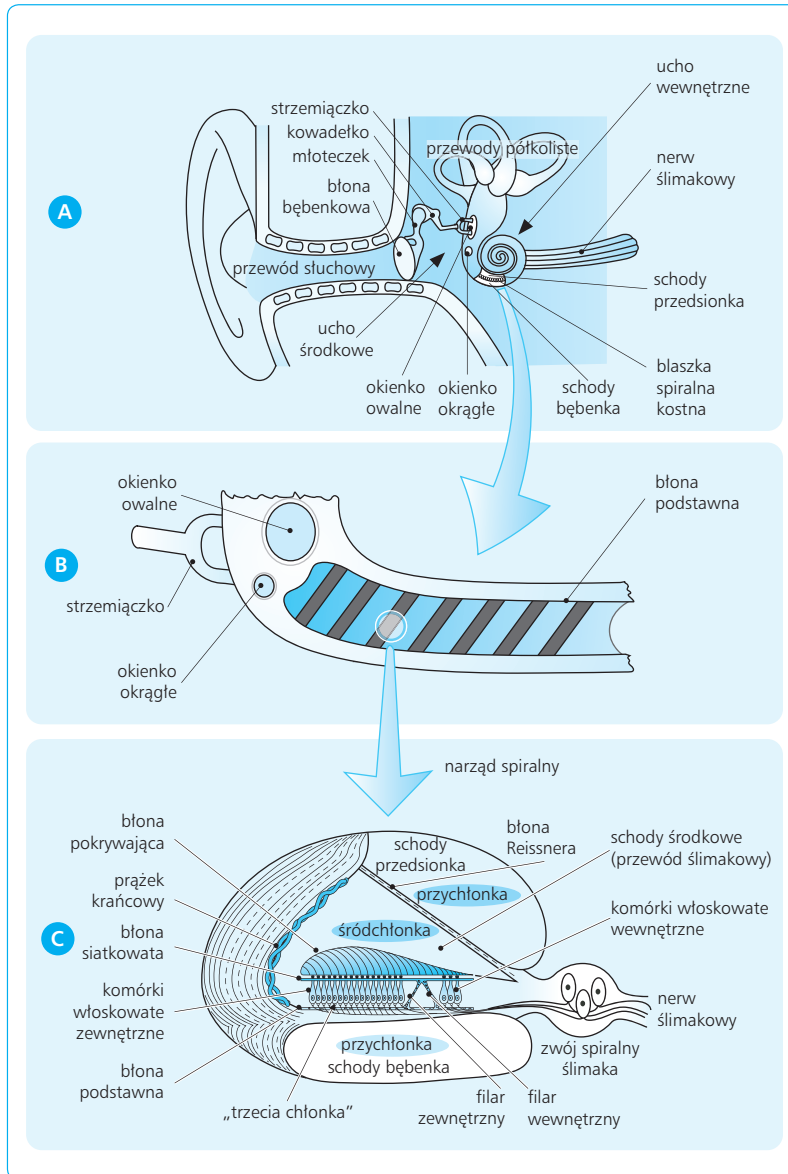
Drgania błony bębenkowej przenoszą się na kosteczki słuchowe – młoteczek, kowadełko i strzemiączko, połączone ze sobą stawami. Między uchem środkowym a uchem wewnętrznym znajduje się błazka kostna z dwoma otworami przykrytymi błonami, z których jeden zwany jest okienkiem owalnym (albo okienkiem przedsionka), a drugi okienkiem okrągłym (lub okienkiem ślimaka). Z błoną okienka owalnego styka się podstawa strzemiączka, przenosząc na nią drgania błony bębenkowej (ryc. 12.74A).

KOSTECZKI SŁUCHOWE

Kosteczki słuchowe tworzą system dźwigni, dzięki któremu siła wywierana na błonę okienka owalnego jest ponad 20 razy większa od siły drgań błony bębenkowej. Inną rolą kosteczek jest regulacja amplitudy drgań akustycznych. Nadmiernie silny dźwięk wywołuje odruchowy skurcz mięśnia napinacza błony bębenkowej i mięśnia strzemiączkowego. Skutkiem tego jest zmiana położenia młoteczka i strzemiączka oraz usztywnienie systemu przenoszącego drgania. Dzięki temu głośność dźwięku, zwłaszcza w zakresie niskich częstotliwości, zmniejsza się o 30–40 dB, co chroni narząd słuchu przed zbyt silnymi wibracjami.

UCHO WEWNĘTRZNE

Ucho wewnętrzne, zwane błędnikiem, znajduje się w części skalistej kości skroniowej. Część środkową



Ryc. 12.74 Budowa narządu słuchu. **A.** Ucho zewnętrzne, środkowe i wewnętrzne. **B.** Ślimak wraz z błoną podstawną przedstawiony w postaci rozwiniętej. **C.** Przekrój przez narząd spiralny.

błędnika stanowi przedsionek. Ku tyłowi od przedsionka położone są kanały półkoliste, zawierające narząd równowagi, zaś od przodu znajduje się ślimak, obejmujący narząd słuchu.

KANAŁ SPIRALNY ŚLIMAKA I PRZEWÓD ŚLIMAKOWY

Wnętrze ślimaka jest utworzone przez kanał spiralny, który owija się wokół stożka kostnego, zwanego wrzecionkiem. Od ściany przyśrodkowej (wewnętrznej) kanału spiralnego ślimaka odchodzi blaszka spiralna kostna, która dzieli kanał na dwie przestrzenie, zwane schodami przedsionka i schodami bębenka.

Wewnątrz błędnika kostnego znajduje się błędnik błoniasty, którego część przednia, zwana przewodem ślimakowym, należy do narządu słuchu. Przewód śli-

makowy, umieszczony wewnątrz kanału spiralnego ślimaka, ma kształt zwiniętej rury tworzącej 2,5 zwoju. Od strony przyśrodkowej (wewnętrznej) przewód ślimakowy jest przytwierdzony do blaszki spiralnej kostnej, zaś jego ściana boczna (zewnętrzna) jest zrosnięta z okostną kanału spiralnego. Ścianę tę wyściela sieć naczyń krwionośnych, zwana prążkiem naczyńowym. Ścianę podstawną przewodu ślimakowego, sąsiadującą ze schodami bębenka, tworzy błona podstawna (ryc. 12.74B), na której spoczywa narząd spiralny (Cortiogo). Narząd ten zawiera receptory słuchowe. Nad błoną podstawną znajduje się blaszka siatkowata, a nad nią błona pokrywająca (ryc. 12.74C). Przemieszczenia tych błon wywołane drganiami akustycznymi powodują pobudzenie receptorów słuchowych. Po przeciwnej stronie od ściany podstawnej znajduje się błona Reissnera, która odgarnia wewnątrz przewodu ślimakowego, zwane schodami środkowymi, od schodów przedsionka.

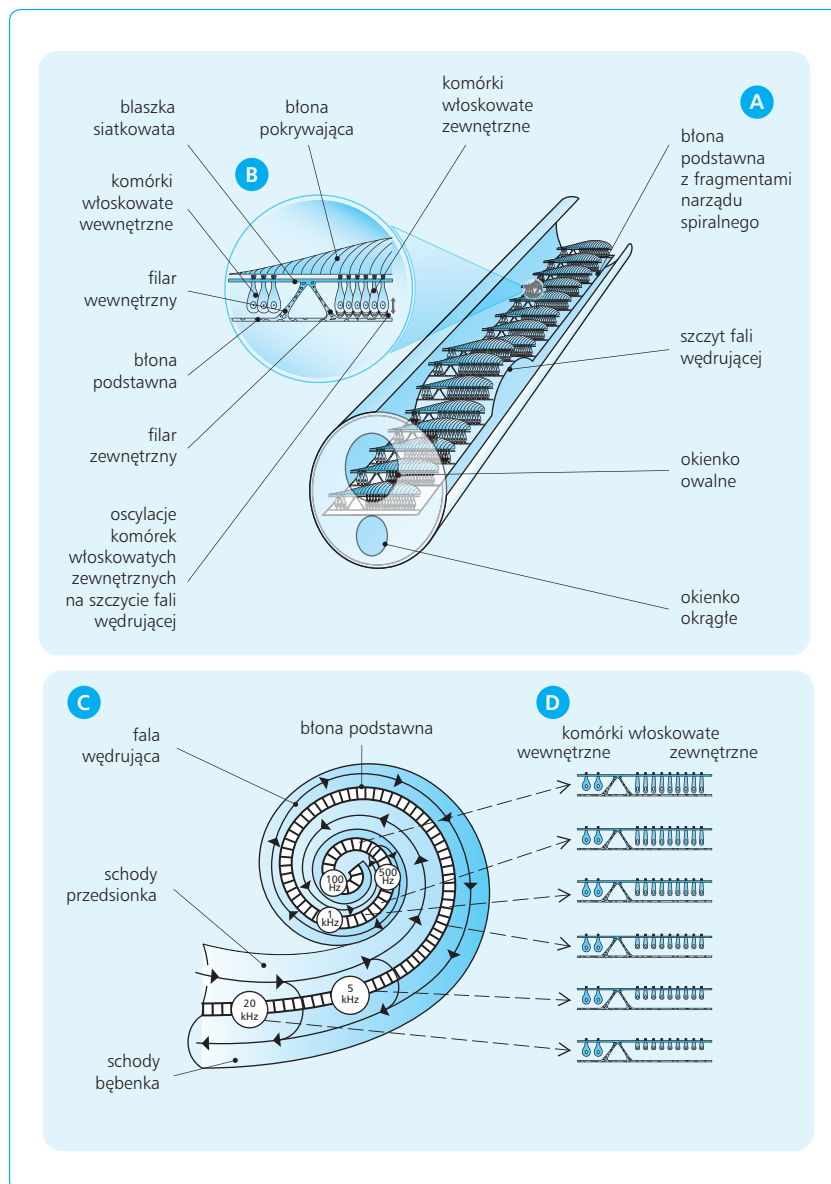
PŁYNY W NARZĄDACH UCHA WEWNĘTRZNEGO

Schody bębienka i schody przedsionka wypełnia płyn – przychłonka (perylimfa), która obfituje w jony Na^+ (154 mM) przy niewielkim stężeniu jonów K^+ (3 mM). Natomiast w schodach środkowych, wewnątrz przewodu ślimakowego, znajduje się śródchłonka (endolimfa), wydzielana przez prążek naczyńniowy. Charakteryzuje się ona dużym stężeniem jonów K^+ (161 mM) i niskim stężeniem jonów Na^+ (1 mM). Przestrzeń narządu spiralnego wypełnia płyn zwany „trzęcią chłonką” (chłonką Cortiego), o składzie podobnym do przychłonki (zob. ryc. 12.74C).

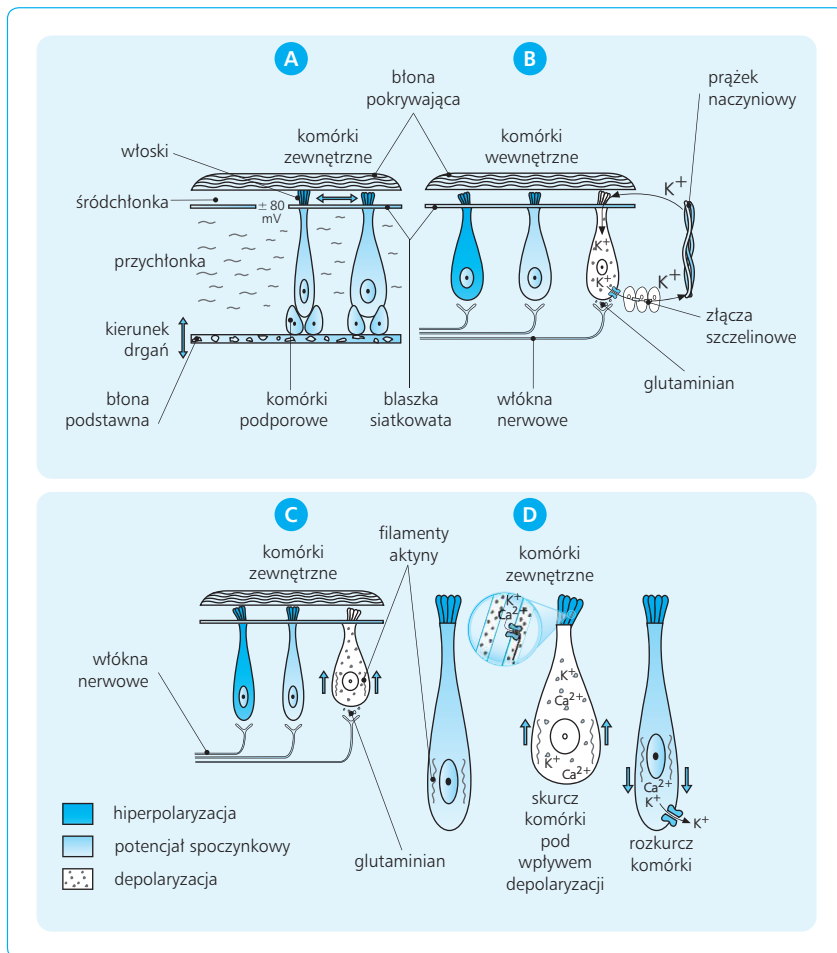
KOMÓRKI WŁOSKOWATE

Komórki receptorowe (zmysłowe) w narządzie spiralnym są zaopatrzone we włoski i dlatego nazywają się komórkami włoskowatymi. Rozróżnia się komórki włoskowate wewnętrzne, czyli właściwe receptory słuchowe, umieszczone na błonie podstawnej w jej części wewnętrznej (przyśrodkowej), oraz komórki włoskowate zewnętrzne, które znajdują się w części zewnętrznej (bocznej) tej błony (ryc. 12.74C, 12.75B).

Włoski są umocowane w płytce, utworzonej przez zgubiały odcinek błony komórkowej, za pomocą której komórka jest osadzona w blaszce siatkowatej (ryc. 12.76A). Końce włosków stykają się z błoną pokrywającą, a włoski niektórych komórek penetrują w głąb tej błony. Przeciwny biegun komórki za pośrednictwem komórek podporowych kontaktuje się z błoną podstawną.



Ryc. 12.75 Szerzenie się fal akustycznych w uchu wewnętrznym. **A.** Schemat otwartego kanału spiralnego z błoną podstawną i szczytem fali wędrującej. **B.** Oscylacje komórek włoskowatych zewnętrznych wskutek ich właściwości rezonansowych. **C.** Zasięg fali wędrującej w błonie podstawnej w zależności od częstotliwości tonów. **D.** Wielkość komórek włoskowatych zewnętrznych w różnych miejscach błony podstawnej.



Ryc. 12.76 Pobudzenie komórek włoskowatych wewnętrznych i zewnętrznych. **A.** Umieszczenie komórek włoskowatych względem przestrzeni płynowych kanału spiralnego i drgania błon w narządzie spiralnym. **B.** Przepływ jonów K^+ w narządzie spiralnym i pobudzenie komórek wewnętrznych. **C.** Pobudzenie i skurcz komórek zewnętrznych. **D.** Mechanizm jonowy sprzężenia elektromechanicznego w komórkach zewnętrznych.

12.5.2

PRZEBIEG FALI AKUSTYCZNEJ W UCHU WEWNĘTRZNYM

Pod wpływem drgań strzemiączka błona okienka owalnego, zakrywająca schody przedsionka, wykonuje drobne ruchy, jednak dostatecznie silne, by spowodować oscylacyjne zmiany ciśnienia płynu w kanale spiralnym ślimaka. W celu skompensowania tego ciśnienia podobne, lecz odwrotnie skierowane ruchy wykonuje błona okienka okrągłego, zakrywająca schody bębienka. Drgania cząsteczek płynu udzielają się błonie podstawnej i są przyczyną jej odkształcenia, które jako fala wędrująca biegnie od podstawy przewodu ślimakowego, gdzie błona podstawna jest najwęższa, w kierunku jego szczytu, gdzie błona podstawna jest najszersza. Błona ta ma właściwości rezonansowe – dlatego fale o niskiej częstotliwości (poniżej 500 Hz), czyli odpowiadające tonom niskim, powodują maksymalne drgania w odcinku końcowym błony podstawnej, fale o wysokiej częstotliwości (powyżej 10 000 Hz) powodują takie drgania w odcinku początkowym, zaś fale o pośrednich częstotliwościach – w obrębie części środkowej błony

ny (ryc. 12.75C). Receptory słuchowe są pobudzone w najsilniej drgającym odcinku błony (ryc. 12.75A).

Na ten zgrubny sposób kodowania wysokości tonów nakłada się drugi, precyzyjny mechanizm. Sprawia on, że człowiek może odróżnić dwa tony, które różnią się częstotliwością zaledwie o 0,3%, np. 1000 i 1003 Hz, chociaż w obrębie fali wędrującej mieści się o wiele większy zakres częstotliwości, odpowiadający co najmniej części gamy muzycznej. Mechanizm ten opiera się na rezonansowych właściwościach komórek włoskowatych zewnętrznych – komórki te wchodzi w rezonans z drganiami błony podstawnej i wykonują ruchy oscylacyjne, które wzmagają drgania błony dokładnie w obrębie szczytu fali wędrującej (ryc. 12.75A).

POBUDZENIE KOMÓREK WŁOSKOWATYCH WEWNĘTRZNYCH

Drgania błony podstawnej przenoszą się na osadzone w niej filary, które swymi drugimi końcami łączą się z błoną siatkowatą (zob. ryc. 12.74C). Wskutek tego drgania akustyczne łatwo przenoszą się na blaszkę siat-

kowatą, w której są osadzone komórki włoskowate. Ponieważ włoski komórek kontaktują się z nieruchomą błoną pokrywającą, są one rytmicznie przeginane w takt drgań akustycznych, poprzecznie względem błony podstawnej (ryc. 12.76A).

Włoski komórek włoskowatych są zanurzone w śródchłonce, a ich części podstawne – w „trzeciej chłonce”. Przy włoskach wyprostowanych niewielka liczba jonów K^+ stale wnika ze śródchłonki do komórki i przyczynia się do utrzymania jej potencjału spoczynkowego. Gdy włoski zginają się w kierunku zewnętrznej ściany przewodu ślimakowego, odkształcenie ich błony powoduje otwarcie kanałów potasowych, w wyniku czego znaczne ilości jonów K^+ wnikają do komórki i powodują depolaryzację jej wnętrza (ryc. 12.76B). Ruch tych jonów odbywa się zgodnie zarówno z gradientem stężeń, jak i z gradientem elektrochemicznym, ponieważ wskutek różnicy stężeń jonów potencjał elektryczny śródchłonki (tzw. potencjał endolimfatyczny) jest o 80 mV wyższy od potencjału przychłonki (ryc. 12.76A). Następnie jony K^+ , również zgodnie z gradientem stężeń i gradientem elektrycznym, wydostają się z komórki i wracają do prążka naczyniowego przez cytoplazmę komórek podporowych i fibroblastów błony podstawnej oraz przez złącza szczelinowe między tymi komórkami (ryc. 12.76B). Natomiast zgięcie włosków w przeciwnym kierunku powoduje „uszczelnienie” kanałów potasowych i hiperpolaryzację komórki.

SPRĘŻENIE ELEKTROMECHANICZNE W KOMÓRKACH WŁOSKOWATYCH ZEWNĘTRZNYCH

Gdy wskutek odkształcenia włosków do komórki wnikną jony K^+ i spowodują depolaryzację jej wnętrza, otwierają się kanały wapniowe i do komórki dostają się jony Ca^{2+} , które zwiększają stan depolaryzacji. Jony Ca^{2+} prowadzą do otwarcia kanałów potasowych w części podstawnej komórki i część jonów K^+ opuszcza komórkę, w wyniku czego zmniejsza się depolaryzacja błony komórkowej. Ubytek jonów K^+ zostaje wówczas wyrównany wskutek dalszego ich napływu do komórki przez kanały potasowe włosków. Proces ten powtarza się cyklicznie i powoduje oscylacyjne wahania potencjału elektrycznego komórki. Konsekwencją wahań potencjału są zmiany długości komórki. Bowiemy w cytoplazmie komórek włoskowatych zewnętrznych, w pobliżu błony komórkowej, znajdują się filamety białka aktyny, które kurczą się, gdy błona komórkowa jest zdepolaryzowana, rozluźniają natomiast, gdy stan depolaryzacji się zmniejsza. W następstwie oscylacji potencjału dochodzi do cyklicznych zmian długości komórki, a zatem komórka drga (ryc. 12.76C,D). Zjawisko to, zwane sprzężeniem elektromechanicznym, odgrywa zasadniczą rolę w precyzyjnym kodowaniu wysokości tonów.

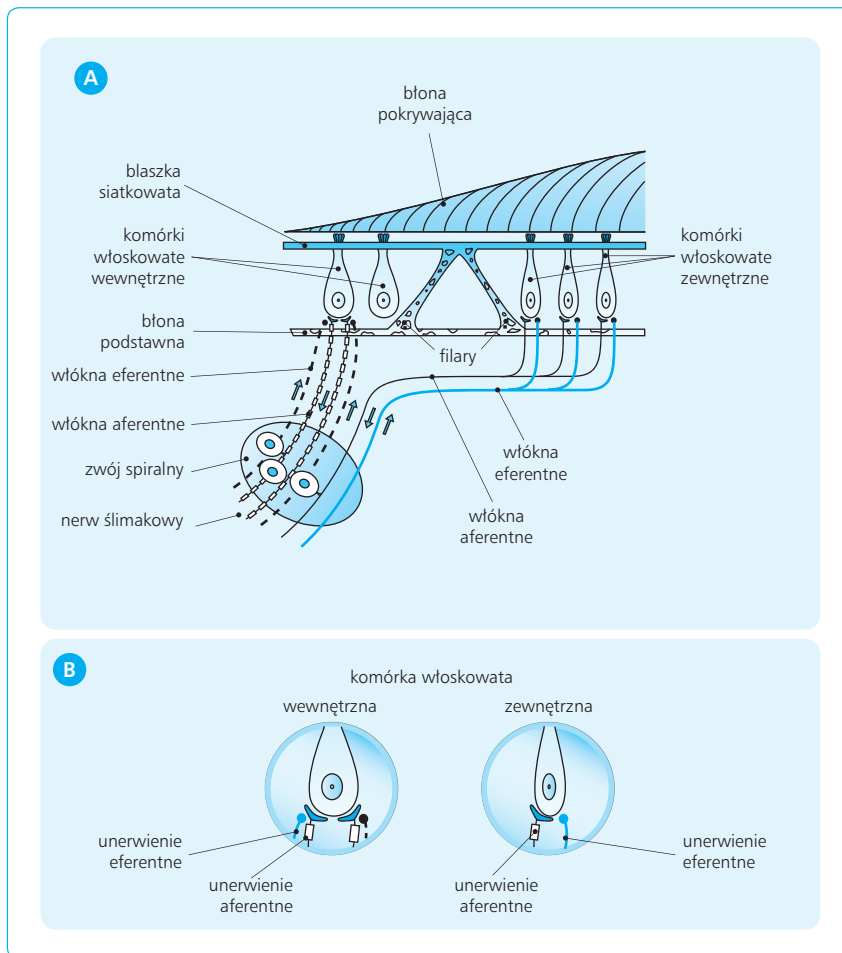
Komórki zewnętrzne w różnych częściach błony podstawnej różnią się wielkością i właściwościami elektrycznymi, przez co są „nastawione” na stosunkowo wąskie zakresy częstotliwości drgań (ryc. 12.75D). Dlatego wskutek drgań komórek zewnętrznych zostają nasilone drgania tylko niewielkiego odcinka błony podstawnej.

Rezonansowe własności komórek włoskowatych zewnętrznych są przyczyną zjawiska echa błony bębenkowej, znanego jako efekt Kempa. Gdy do ucha badanego podaje się dźwięki z miniaturowego głośnika, można zaobserwować drgania błony bębenkowej, które pojawiają się z pewnym opóźnieniem w stosunku do dźwięku. Pochodzą one od pobudzonych komórek włoskowatych zewnętrznych, których drgania udzielają się zwrotnie, jak echo, błonie bębenkowej. Zjawisko Kempa nie występuje u osób z upośledzeniem słuchu wskutek uszkodzenia narządu spiralnego.

UNERWIENIE KOMÓREK WŁOSKOWATYCH

Komórki włoskowate są unerwione przez włókna doprowadzające (afferentne), którymi pobudzenie receptorów słuchowych jest przekazywane do zwoju spiralnego i dalej do ośrodków mózgowych, oraz przez włókna eferentne, za pomocą których ośrodki mózgowie regulują pobudzenie tych komórek (ryc. 12.77A). Komórki wewnętrzne są unerwione przez grube włókna mielinowe, które przewodzą impulsy nerwowe znacznie szybciej niż cienkie włókna bezmielinowe, unerwiające komórki zewnętrzne. Pod wpływem depolaryzacji błony komórki włoskowatej dochodzi do uwolnienia glutaminianu w synapsie między podstawną częścią komórki i włóknem aferentnym. Powoduje to powstanie we włóknie potencjału czynnościowego, który jest przewodzony do zwoju spiralnego.

Oba rodzaje komórek włoskowatych otrzymują włókna nerwowe eferentne z jądra górnego oliwki. Zakończenie włókna łączy się z podstawną częścią komórki zewnętrznej za pomocą synapsy, w której uwalnia się acetylocholina jako neuroprzebieżnik hamujący. Hamowane komórki zewnętrzne trudniej wchodzi w rezonans z drganiami błony podstawnej. Amplituda drgań zmniejsza się i przez to komórki włoskowate wewnętrzne są słabiej pobudzane. Natomiast włókno eferentne nie hamuje bezpośrednio komórki wewnętrznej, lecz tworzy synapsę z włóknem aferentnym i za jej pośrednictwem hamuje przepływ impulsów w tym włóknie (ryc. 12.77B). Oba mechanizmy na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego zapobiegają nadmiernemu pobudzeniu komórek włoskowatych wewnętrznych, które mogłyby być przyczyną nieprzyjemnych doznań akustycznych.



Ryc. 12.77 Unerwienie komórek włoskowatych. **A.** Włókna aferentne i eferentne. **B.** Zakończenia synaptyczne w obrębie komórek wewnętrznych i zewnętrznych.

12.5.3

KODOWANIE INFORMACJI SŁUCHOWEJ W NERWIE ŚLIKAKOWYM

Wypustki centralne komórek zwoju spiralnego ślimaka tworzą nerw ślimakowy, który wchodzi w skład VIII nerwu czaszkowego. Kodowanie wysokości tonów w nerwie ślimakowym odbywa się na zasadzie częstotliwości i na zasadzie miejsca.

Zasada częstotliwości polega na odwzorowaniu wysokości tonu w częstości wyładowań elektrycznych generowanych przez włókno nerwowe. Tak są kodowane niskie tony.

Gdy częstotliwość tonu przekracza 1–2 kHz, znaczna część fal dźwiękowych przypada na okres refrakcji włókna, nie może więc go pobudzić. Wówczas kodowanie wysokości tonów odbywa się zgodnie z zasadą miejsca. Tony o różnej intensywności powodują pobudzenie komórek w mniejszym lub większym obszarze błony podstawnej. Informacje słuchowe są przekazywane przez różne – zależnie od wysokości tonu – włókna nerwu ślimakowego i doprowadzane do różnych miejsc w ośrodkach słuchowych. Kodowanie natężenia tonu może się odbywać w taki sposób, że przy niskich to-

nach pobudzone są jedynie włókna specyficzne dla danej wysokości tonu, natomiast przy tonach wyższych – również włókna właściwe dla innych, zbliżonych wysokości tonów.

12.5.4

PODKOROWE OŚRODKI SŁUCHU. OCENA POŁOŻENIA ŹRÓDŁA DŹWIĘKU

Nerw ślimakowy dochodzi do dwóch jąder ślimakowych – grzbietowego i brzuszno, położonych na granicy mostu i rdzenia przedłużonego. Część aksonów komórek jąder ślimakowych biegnie bezpośrednio do wzgórek dolnego pokrywy śródmózgowia po tej samej stronie, inne wchodzi w skład ciała czworobocznego – rozległego systemu ośrodków i połączeń nerwowych w móście. Impulsy z ciała czworobocznego dochodzą do jądra górnego oliwki głównie po przeciwnej stronie ciała, a niewielka ich część – do jądra po tej samej stronie. W jądrach górnych oliwki bierze początek wstęga boczna – droga nerwowa, która dochodzi do wzgórek dolnych pokrywy śródmózgowia. Każdy wzgórek

dolny otrzymuje zatem informacje z narządu słuchu po tej samej i po przeciwnej stronie ciała (ryc. 12.78). Wzgórki dolne odznaczają się organizacją tonotopową, co oznacza, że tony o różnej częstotliwości pobudzają różne neurony wzgórków.

Wzgórki dolne łączą się z ciałami kolankowatymi przyśrodkowymi wzgórza, które również są częściowo zorganizowane tonotopowo. W ciele kolankowatym przyśrodkowym rozpoczyna się ostatni odcinek drogi słuchowej, zmierzający do projekcyjnego pola słuchowego w płacie skroniowym kory mózgu.

Zadaniem podkorowych ośrodków słuchowych jest nie tylko opracowanie informacji słuchowej przed jej przesłaniem do ośrodków korowych, lecz także ocena miejsca pochodzenia dźwięku. Człowiek potrafi rozróżnić kierunki pochodzenia dwóch dźwięków różniące się o jeden stopień kątowy. Kierunek, z którego dojdzie dźwięk, układ nerwowy może wykryć dwoma sposobami. Przy tonach o częstotliwości nie większej niż 1 kHz mierzy czas, w jakim informacja z każdego ucha dociera do ośrodków słuchu. Gdy częstotliwość tonu przekracza 1 kHz, porównuje natężenie tego dźwięku słyszanego przez każde ucho.

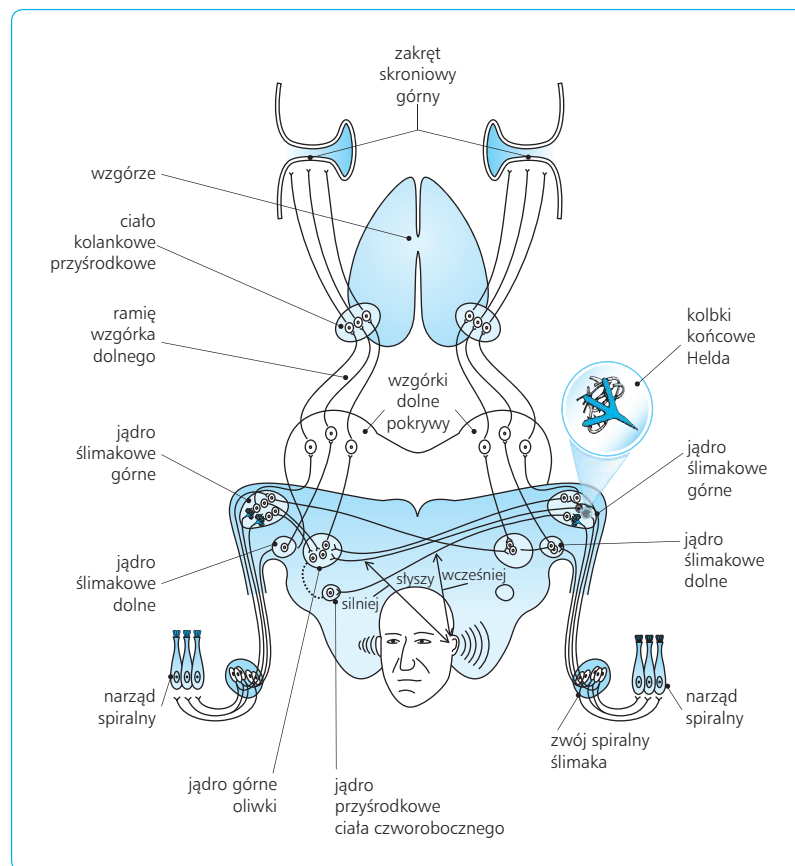
W ocenie kierunku pochodzenia dźwięku główną rolę odgrywa jądro górne oliwki. Analiza różnicy w czasie dokonuje się na podstawie informacji otrzymywanych wcześniej z ucha bliższego i później z ucha dalszego od źródła dźwięku. Natomiast różnice natężenia dźwięku są analizowane również przez jądro przyśrodkowe ciała

czworobocznego. Informacja z jąder ślimakowych dociera krótszą drogą do jądra górnego oliwki po tej samej stronie, zaś impulsy z jąder ślimakowych po przeciwnej stronie biegną najpierw do jądra przyśrodkowego ciała czworobocznego i pobudzają w nim neurony, które hamują neurony w jądrze górnym oliwki. Jądro górne oliwki jest zatem pobudzane przez impulsy pochodzące z jednego ucha i jednocześnie hamowane przez impulsy z drugiego ucha. Do oceny kierunku pochodzenia dźwięku służy wypadkowy stan pobudzenia obu jąder – lewego i prawego.

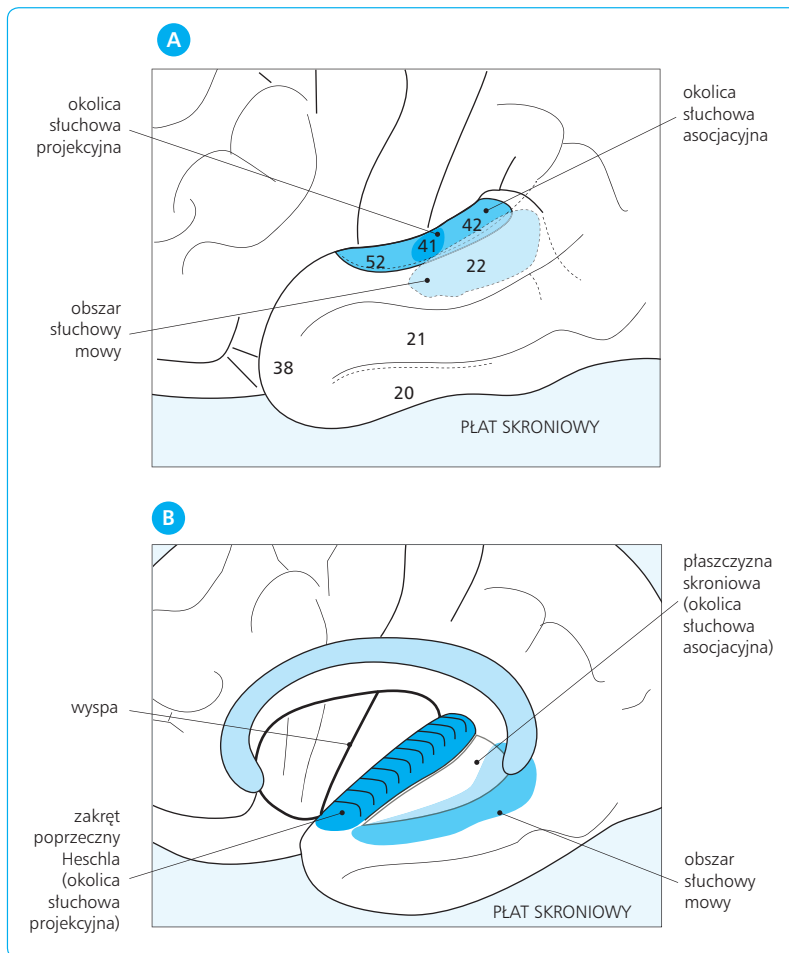
12.5.5

ORGANIZACJA OKOLICY SŁUCHOWEJ KORY MÓZGU

Pierwotne pole słuchowe znajduje się w grzbietowej części zakrętu skroniowego górnego w miejscu, w którym widoczny jest jeden lub dwa zakręty poprzeczne (Heschla). Obszar ten pokrywa się z polem 41 według Brodmanna. Wokół niego znajduje się obszar asocjacyjny, odpowiadający polom 52, 42 i częściowo 22. W płacie skroniowym leżą jeszcze inne obszary asocjacyjne, służące do analizy specjalnych kategorii



Ryc. 12.78 Podkorowe ośrodki słuchu i dwa sposoby oceny kierunku pochodzenia dźwięku.



Ryc. 12.79 Obszary słuchowe kory mózgu. **A.** Powierzchnia górnoboczna lewej półkuli mózgu z zaznaczonymi obszarami słuchu i polami cytoarchitektonicznymi wg Brodmanna. **B.** Obszary słuchowe na grzbietowo-przyśrodkowej powierzchni zakrętu skroniowego górnego.

dźwięków. Obszary asocjacyjne otrzymują połączenia z pierwotnej okolicy słuchowej, a także z różnych części ciała kolankowatego przyśrodkowego (ryc. 12.79). W pierwotnej okolicy słuchowej występuje tonotopowe odzwierciedlenie błony podstawnej ślimaka. Tony wysokie są reprezentowane w części przedniej, a tony niskie – w części tylnej tego obszaru.

12.5.6

BADANIE SŁUCHU

AUDIOMETRIA

Jednostki fizyczne używane w akustyce są mało przydatne do oceny zdolności słyszenia, ponieważ nie odzwierciedlają subiektywnej oceny głośności tonu. Do pomiarów głośności skonstruowano zatem skalę decybelową, zgodnie z zasadami omówionymi w podrozdz. 12.2.1, s. 607. Jako bodziec progowy przyjęto falę o częstotliwości 1000 Hz, wywierającą ciśnienie $2 \cdot 10^{-5}$ Pa i działającą z mocą 10^{-16} W/cm².

Głośność dźwięku (w decybelach) oblicza się według wzoru:

$$\text{głośność} = 10 (\log M - \log M_p)$$

gdzie M – moc mierzonej fali akustycznej, M_p – moc progowa.

Tak więc dźwięk o mocy progowej (10^{-16} W/cm²) ma głośność 0 decybeli (dB), o mocy 10^{-15} W/cm² – 10 dB, o mocy 10^{-14} W/cm² – 20 dB itd. Głośność wybranych dźwięków podano w tab. 12.9.

Badanie słuchu wykonuje się za pomocą audiometru. Przyrząd ten składa się z elektronicznego generatora tonów (wyskalowanego w decybelach), słuchawek i wibratora (przykładanego do głowy). Zdolność słyszenia za pomocą przewodnictwa powietrznego jest określana dla częstotliwości od 125 do 10 000 Hz, za pomocą przewodnictwa kostnego – od 250 do 4000 Hz. Pomiar zaczyna się od dźwięku o głośności progowej (0 dB), słyszalnej dla osób o normalnym słuchu, a następnie głośność podnosi się do wartości, przy której dźwięk jest słyszany przez badanego. Wartość ta stanowi miarę ubytku słuchu przy danej częstotliwości dźwięku.

Do percepcji mowy człowiek wykorzystuje zakres od 100 Hz do 4 kHz, a przy odbiorze muzyki – zakres od 50 Hz do 12 kHz.

Źródło dźwięku	Głośność (dB)
szept	10
mieszkanie	25–30
wentylator	40–60
biuro	40
rozmowa	60
ulica	70
świder pneumatyczny	80
samolot	90–120
dyskoteka	90–110

Tabela 12.9 Głośność niektórych dźwięków.

ZABURZENIA SŁUCHU

Zaburzenia słuchu dzieli się na odbiorcze (powstałe na skutek zmian chorobowych w uchu wewnętrznym lub w obrębie ośrodków słuchu w mózgu) oraz przewodzeniowe (spowodowane zaburzeniami przekazywania drgań powietrza przez kosteczki słuchowe do ucha wewnętrznego). Rodzaj upośledzenia słuchu można ustalić za pomocą prób z drgającymi widelkami stroikowymi.

1. Próba Webera. Widelki stroikowe stawia się na szczycie głowy lub na czole badanego, tak że ton dochodzi do narządu słuchu przez kości czaszki. Człowiek zdrowy słyszy ten ton jednakowo w obu uszach. Chory z wadą słuchu typu przewodzeniowego słyszy ton, paradoksalnie, lepiej w uchu chorym. Dzieje się tak dlatego, że w uchu zdrowym słyszenie za pomocą przewodzenia powietrznego interferuje ze słyszeniem za pomocą przewodzenia kostnego i przytłumia je. Gdy upośledzona jest funkcja elementów odbiorczych słuchu, pacjent słyszy ton widelkę lepiej w uchu zdrowym.
2. Próba Rinnego. Widelki stroikowe zbliża się do ucha badanego. Następnie należy określić, jak długo badany słyszy ton. Później powtarza się próbę, dotykając stroikiem do wyrostka sutkowatego. Z wyników obu pomiarów oblicza się stosunek przewodnictwa powietrznego i kostnego, czyli ułamek Rinnego. U osób zdrowych ułamek ten jest większy od 1. Ułamek mniejszy od 1 świadczy o uszkodzeniu przewodzenia. Skrócony czas w obu pomiarach przemawia za uszkodzeniem odbioru.
3. Próba Schwabacha. Drgające widelki przystawia się do wyrostka sutkowatego i określa, jak długo badany słyszy ton. Jeśli czas ten przekracza 30 s, można podejrzewać uszkodzenie przewodzenia, jeśli jest krótszy niż 20 s – uszkodzenie odbioru.

Najczęstszą przyczyną upośledzenia słuchu u osób młodych jest długotrwały hałas powyżej 90 dB, powodujący uszkodzenie włosków komórek włosko-

watych, zakończeń synaptycznych, jak też samych komórek. Zakończenia synaptyczne mogą ulegać zwyrodnieniu wskutek uwalniania przez komórkę włoskową pobudzoną silnym dźwiękiem nadmiernej ilości glutaminianu. Uszkodzenie synaps, podobnie jak uszkodzenie włosków, może być odwracalne. Do trwałego ubytku słuchu dochodzi natomiast wskutek uszkodzenia komórek. Szczególnie groźny dla narządu słuchu jest dźwięk o natężeniu 130 dB, nawet trwający tylko 15 min. Źródłem takiego dźwięku może być głośna muzyka słuchana za pomocą słuchawek.

Do uszkodzenia komórek włoskowatych może dochodzić wskutek stosowania leków ototoksycznych, takich jak niektóre antybiotyki i chemioterapeutyki stosowane w leczeniu nowotworów.

Upośledzenie słuchu, nazywane głuchotą starczą (*presbycusis*), występuje u osób powyżej 60 roku życia. Przyczyną głuchoty starczej jest uszkodzenie komórek włoskowatych i neuronów zwoju spiralnego. Upośledzenie to najwcześniej dotyczy wysokich częstotliwości (powyżej 4 kHz).

12.6

WĘCH I SMAK

Zmysły węchu i smaku są zmysłami chemicznymi, które służą do wykrywania określonych substancji w powietrzu oraz w pokarmach. Receptory wrażliwe na związki chemiczne nazywa się chemoreceptorami. Chemoreceptory występują też wewnątrz organizmu i są zaliczane do interoceptorów.

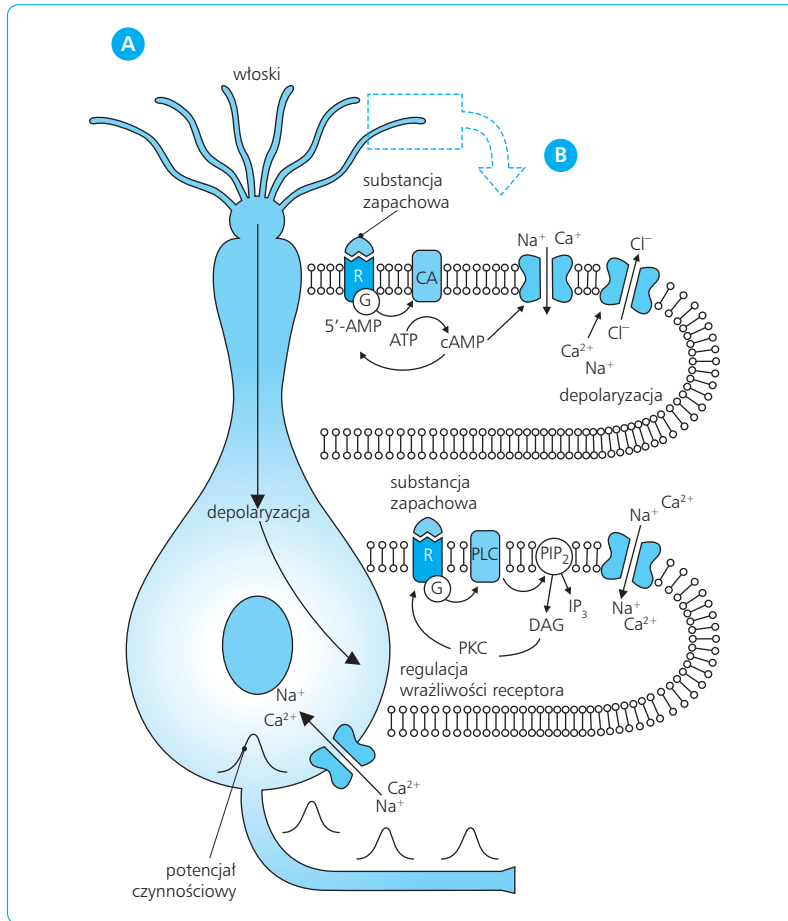
12.6.1

WĘCH

U człowieka narząd węchu jest umieszczony w nabłonku węchowym górnej części jamy nosowej. Choć nabłonek ten zawiera ok. 5 mln komórek zmysłowych, człowiek jest istotą o słabym powonieniu. Posiada jednak, w odróżnieniu od innych ssaków, nos zewnętrzny, który usprawnia kontakt powietrza z nabłonkiem węchowym i ułatwia recepcję bodźców zapachowych.

BUDOWA I CZYNNOŚĆ KOMÓREK WĘCHOWYCH

Komórka węchowa ma kształt wydłużony; składa się z ciała komórki i dwóch wypustek. Jedna wypustka, zwrócona do jamy nosowej, pełni funkcję dendrytu,



Ryc. 12.80 Receptor węchowy. **A.** Komórka receptorowa. **B.** Układy przekazywania sygnału w pobudzeniu komórki receptorowej węchu. Część górna – układ cAMP, część dolna – układ pochodnych fosfatydyloinozytolu. R – białko receptorowe, CA – cyklaza adenylanowa, 5'-AMP – 5'-adenozynomonofosforan, ATP – adenozynotrifosforan, cAMP – cykliczny adenozynomonofosforan, PLC – fosfolipaza C, PIP₂ – 4,5-bisfosforan fosfatydyloinozytolu, G – białko G, DAG – diacyloglicerol, IP₃ – trisfosforan inozytolu, PKC (*protein kinase C*) – kinaza białkowa C.

a druga, podążająca do opuszki węchowej, jest aksonem. Na końcu dendryt komórki rozszerza się i tworzy kolbkę węchową, z której wychodzi kilka nici węchowych. W błonie nici węchowych zakotwiczone są białka, które w sposób swoisty wiążą substancje zapachowe, ulegają pod ich wpływem zmianom strukturalnym i tak uczynnione wyzwalają procesy biochemiczne prowadzące do pobudzenia komórki węchowej – funkcjonują zatem podobnie do receptorów metabotropowych w innych komórkach. To właśnie te białka, a nie komórki zmysłowe, uważa się obecnie za właściwe receptory substancji zapachowych (ryc. 12.80A).

Narząd węchu człowieka rozróżnia kilka tysięcy zapachów i jest wrażliwy na nikłą zawartość substancji zapachowych w powietrzu – wykrywa np. kwas octowy w stężeniu 10^{-10} g/cm³, a merkaptany w stężeniu $4,5 \times 10^{-15}$ g/cm³ powietrza.

BIAŁKA RECEPTOROWE

Funkcję receptorów węchowych pełni ok. 1000 białek receptorowych. Każde z nich jest zbudowane z ok. 300 aminokwasów i zakotwiczone w błonie w postaci siedmiu domen transbłonowych, połączonych pętlami zewnątrz- i wewnątrzkomórkowymi. Białka różnią się

sekwencją aminokwasów zarówno w obrębie domen, jak i wolnych pętli poza domenami. Te właśnie różnice stanowią o swoistości białek wobec substancji zapachowych. W każdej komórce węchowej występuje zwykle jeden rodzaj białka, które wiąże substancje zapachowe o podobnej budowie chemicznej, np. związki aromatyczne, czyli zawierające w cząsteczce pierścień benzenowy, lub alifatyczne, o prostym łańcuchu węglowo-wodorowym.

TRANSDUKCJA SYGNAŁU W KOMÓRCE WĘCHOWEJ

Po przyłączeniu specyficznej substancji zapachowej białko receptorowe zmienia swą strukturę, aktywuje związane z nim białko G i w ten sposób inicjuje proces transdukcji sygnału węchowego w komórce. Na kolejnych etapach tego procesu efekt działania słabego bodźca zapachowego na białko receptorowe zostaje wielokrotnie zwiększony. Białko G aktywuje cyklazę adenylanową, która katalizuje przekształcenie ATP w cAMP. Cykliczny AMP otwiera kanał jonowy, przez który wnikają z zewnątrz do cytoplazmy jony Na⁺ i Ca²⁺, powodując depolaryzację błony. Jony Ca²⁺ otwierają również zależne od nich kanały chlorkowe, przez które

jony Cl^- wydostają się na zewnątrz komórki. Ubytek anionów dodatkowo zwiększa depolaryzację błony komórkowej. Gdy depolaryzacja ta osiągnie odpowiednią wartość krytyczną, powstaje potencjał czynnościowy, przewodzony przez akson do opuszki węchowej (ryc. 12.80B). Niektóre komórki wykorzystują jako przekazniki wtórne pochodne fosfatydyloinozytolu.

SIEĆ NERWOWA OPUSZKI WĘCHOWEJ

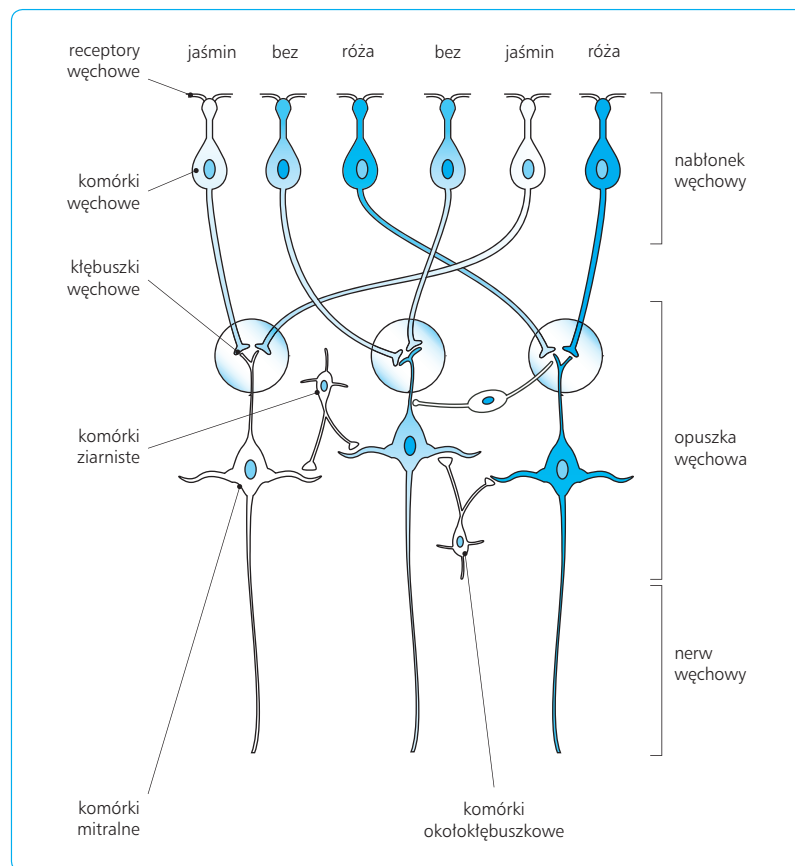
Po wejściu do opuszki węchowej aksony komórek węchowych łączą się z dendrytami komórek mitralnych i pędzelkowatych za pomocą synaps glutaminergicznych. Silnie rozgałęzione włókna nerwowe uczestniczące w tych kontaktach tworzą sieć, w obrębie której wyróżniają się kłębuszki węchowe. Do każdego kłębuszka węchowego dochodzi informacja z komórek węchowych wrażliwych na ten sam zapach. Ta sama informacja jest przekazywana dalej przez komórkę mitralną do ośrodków węchu (ryc. 12.81). Aksony komórek mitralnych i pędzelkowatych po wyjściu z opuszki węchowej tworzą nerw węchowy (I nerw czaszkowy).

W kłębuszkach węchowych zachodzi wstępny etap opracowania informacji pochodzących z komórek węchowych. Główną rolę w tym procesie odgrywają komórki okołokłębuszkowe i komórki ziarniste. Ich zadanie polega na koordynacji funkcji sąsiadujących kłębuszków i komórek mitralnych.

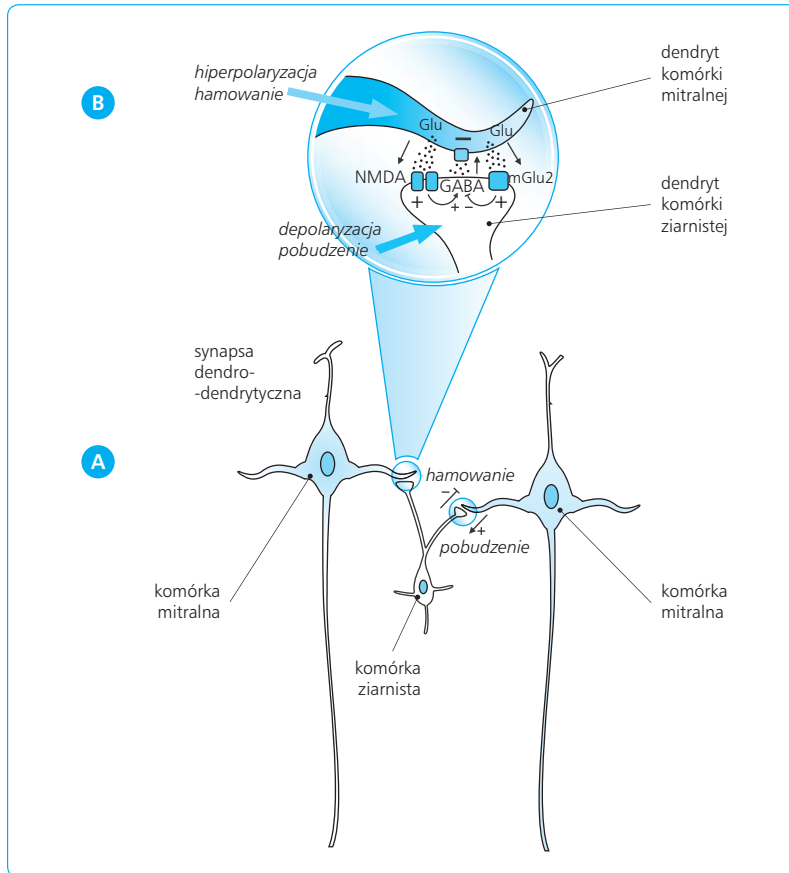
Komórki okołokłębuszkowe i komórki ziarniste

Komórki okołokłębuszkowe są komórkami dwubiegunowymi. Jedna wypustka biegnie do kłębuszka, gdzie kontaktuje się, za pośrednictwem synapsy pobudzającej, z zakończeniem aksonu komórki węchowej lub z dendrytem komórki mitralnej. Druga wypustka tworzy synapsę, przeważnie hamującą, choć niekiedy pobudzającą, z sąsiednią komórką mitralną. Zadaniem komórek okołokłębuszkowych jest koordynacja funkcji sąsiednich kłębuszków węchowych.

Komórki ziarniste nie mają aksonów, lecz tylko dendryty, które stykają się z dendrytami komórek mitralnych. Synapsy dendro-dendrytyczne, które występują w miejscach styku, umożliwiają dwukierunkowe oddziaływanie na siebie obu kontaktujących się neuronów (ryc. 12.82A). Oddziaływanie to odbywa się za pośrednictwem neuroprzekazników uwalnianych przez dendryt jednego neuronu; pobudzają one lub hamują drugi neuron. Z dendrytu komórki mitralnej uwalnia się glutaminian, który działa na glutaminergiczne receptory jonotropowe i metabotropowe w błonie dendrytu komórki ziarnistej. Aktywacja jonotropowych receptorów NMDA powoduje depolaryzację i pobudzenie komórki ziarnistej. Pod wpływem depolaryzacji komórki ziarnistej uwalnia się z jej dendrytu w innej synapsie kwas gamma-aminomasłowy (GABA), który zwrótnie hamuje komórkę mitralną. Jednocześnie aktywowanie przez glutaminian receptora metabotropowego $\text{mGlu}2$ ogranicza uwalnianie GABA z komórki



Ryc. 12.81 Struktura opuszki węchowej i reagowanie jej komórek na substancje zapachowe (na rycinie reprezentowane przez nazwy kwiatów).



Ryc. 12.82 Funkcjonowanie synaps dendro-dendrytycznych w opuszcze węchowej. Glu – glutaminian, NMDA – receptor glutaminergiczny jonotropowy typu NMDA, mGlu2 – receptor glutaminergiczny metabotropowy typu 2, GABA – kwas gamma-aminomasłowy, + pobudzenie, – hamowanie. Część B przedstawia powiększony fragment części A.

ziarnistej do szczeliny synaptycznej i w konsekwencji zmniejsza hamowanie komórki mitralnej. W ten sposób komórka mitralna pobudza komórkę ziarnistą, zaś komórka ziarnista na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamuje komórkę mitralną (ryc. 12.82B).

Komórka ziarnista może wpływać na stan czynnościowy neuronu, przez który została pobudzona; może także hamować, za pośrednictwem GABA, inne komórki mitralne. Oddziaływanie to stanowi istotę hamowania obocznego, które zwiększa zdolność rozróżniania przez narząd węchowy substancji zapachowych o zbliżonej budowie chemicznej.

Rozpoznawanie podobnych do siebie zapachów może ułatwiać przestrzenna organizacja nabłonka węchowego i opuszki węchowej, jeśli zapachy te w niejednakowy sposób pobudzają komórki węchowe w różnych miejscach nabłonka węchowego.

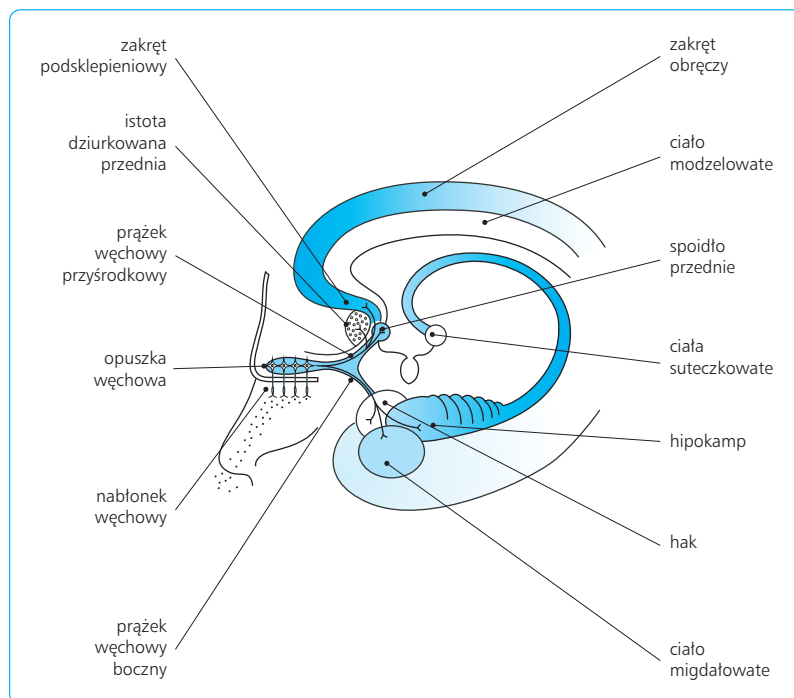
Swoistość doznań węchowych może też zależeć od dwutorowości transdukcji sygnału w komórkach węchowych, opartej na różnych przekaznikach wtórnych. W zależności od tego, czy w danym momencie wykorzystywany jest w komórce cAMP czy pochodne fosfatydyloinozytolu, komórka może przejawiać różną wrażliwość na substancje zapachowe.

WYBIÓRCZOŚĆ PERCEPCJI WĘCHOWEJ

Człowiek rozróżnia ok. 7 tys. zapachów, jest więc oczywiste, że liczba substancji zapachowych kilkakrotnie przekracza liczbę dostępnych rodzajów białek receptorowych. Sama zatem różnorodność tych białek nie tłumaczy tak dużej zdolności rozdzielczej narządu węchu. Przypuszcza się, że poszczególne komórki węchowe odbierają pewne zespoły zapachów substancji o podobnej budowie chemicznej, ale mogą się różnić wrażliwością na poszczególne zapachy w danym zespole. Wyodrębnienie tych subtelnych odmienności jest możliwe dzięki hamowaniu obocznemu między komórkami mitralnymi w obrębie tego samego kłębuszka węchowego.

OŚRODKI WĘCHU

Informacje węchowe docierają do ośrodków mózgowych zaliczanych do węchomózgowia (ryc. 12.83). Jedna droga dochodzi do części korowo-przyśrodkowej ciała migdałowatego i do okolicy haka płata skroniowego. Druga prowadzi do istoty dziurkowanej przedniej, zakrętu podsklepieniowego i spoidła przedniego, a dalej biegnie do tylnej części zakrętów oczodołowych. Przypuszcza się, że zakręty oczodołowe wraz z okolicą haka odgrywają główną rolę w powstawaniu wrażeń węchowych.



Ryc. 12.83 Ośrodki węchu w mózgowiu.

12.6.2

SMIAK

Człowiek rozróżnia cztery jakości smakowe: smak słony, kwaśny, słodki i gorzki. Ostatnio dodano do nich jakość piątą – smak *umami* – przypraw kulinarnych zawierających glutaminian sodu, używanych w krajach azjatyckich. Przyprawy o podobnym smaku są w użyciu również w Europie.

Bodźce wywołujące wrażenia smakowe to substancje rozpuszczalne w wodzie, które mogą docierać do receptorów smaku w roztworach lub po rozpuszczeniu w ślinie.

RECEPTORY SMAKU

Receptorami smaku są komórki smakowe, umieszczone w kubkach smakowych (ryc. 12.84A). Kubek smakowy zawiera 50–100 komórek smakowych. Kubki smakowe znajdują się w brodawkach języka (głównie okolonych i liściastych), a także na podniebieniu, w górnej części przełyku i w krtani.

Komórka smakowa składa się z części szczytowej i części podstawno-bocznej. Część szczytowa jest wyposażona we włoski smakowy, sięgający do otworu smakowego w szczycie kubka smakowego. Włoski smakowy składa się z kilku sklejonnych ze sobą mikrokosmków. Do kubka wnikają włókna nerwowe czuciowe, które

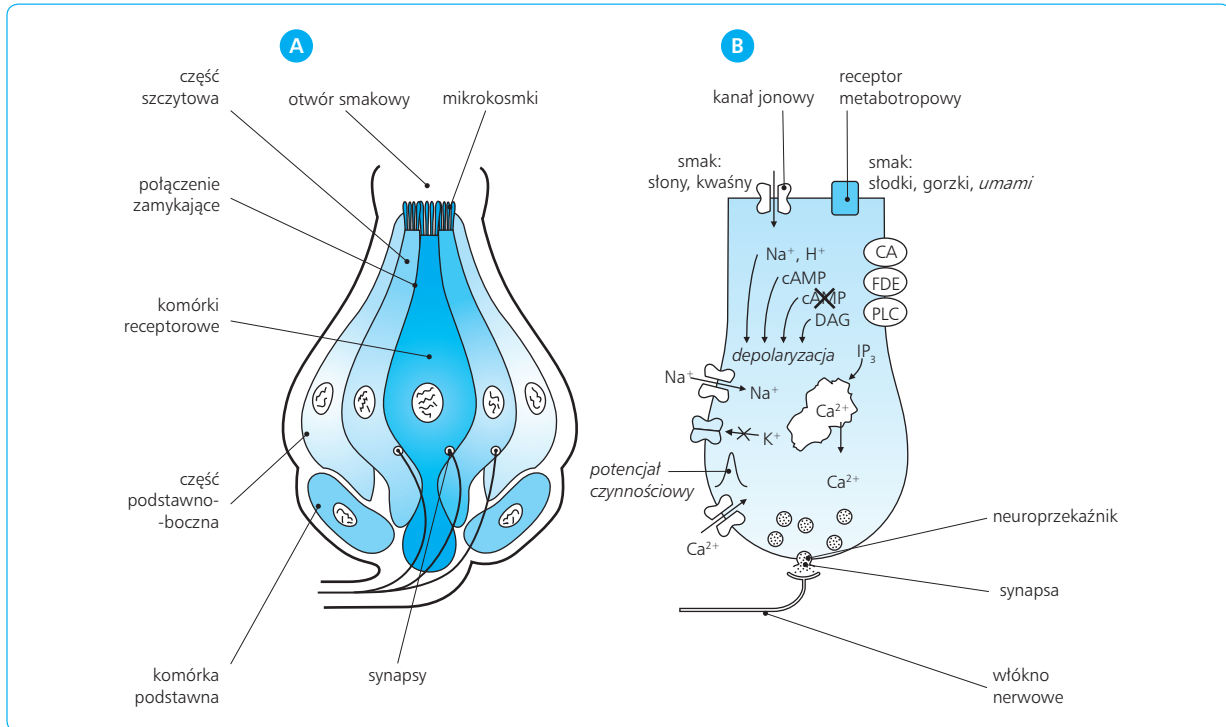
kontaktują się za pośrednictwem synaps z częścią podstawno-boczną komórek smakowych.

Ślina wraz z rozpuszczonymi w niej substancjami wnika do kubka smakowego przez otwór smakowy i kontaktuje się z kanałami jonowymi lub receptorami metabotropowymi w szczycie komórki. Ogólny schemat pobudzenia komórki smakowej przedstawia ryc. 12.84B.

Działanie substancji smakowych na komórki smakowe

Mechanizm działania poszczególnych substancji smakowych przedstawia ryc. 12.85. Jony Na^+ , zawarte w potrawach słonych, wnikają do cytoplazmy i jako nośniki dodatnich ładunków elektrycznych powodują depolaryzację błony komórkowej. Bardziej złożone jest działanie jonów H^+ , pochodzących z potraw kwaśnych. Część z nich wnika do cytoplazmy przez specjalne kanały protonowe. Pozostałe jony H^+ otwierają kanały sodowe, umożliwiając wniknięcie jonów Na^+ do cytoplazmy, i jednocześnie zamykają kanały potasowe, powodując zatrzymanie jonów K^+ w komórce. Skutkiem tego jest nagromadzenie kationów w cytoplazmie i depolaryzacja błony komórkowej.

Pozostałe substancje smakowe działają na receptory metabotropowe w błonie komórkowej. Szczególną uwagę zwraca długi zewnątrzkomórkowy łańcuch N receptorów smaku słodkiego i *umami* (ryc. 12.85A). Substancje słodkie i *umami* powodują aktywację cyklicznej adenylanowej, co prowadzi do nagromadzenia cAMP w cytoplazmie. Cykliczny AMP powoduje zamknięcie



Ryc. 12.84 Receptory smaku. **A.** Kubek smakowy. **B.** Ogólny schemat funkcjonowania komórek smakowych. Substancje słone i kwaśne otwierają kanały jonowe; substancje słodkie, gorzkie i o smaku *umami* działają za pośrednictwem przekaźników wtórnych. cAMP – cykliczny adenosinomonofosforan, CA – cyklaza adenylanowa, FDE – fosfodiesteraza, PLC – fosfolipaza C, DAG – diacylglicerol, IP_3 – trifosforan inozytolu.

kanałów potasowych, zablokowanie wypływu jonów K^+ z komórki, a przez to zwiększenie liczby dodatnich ładunków elektrycznych w cytoplazmie i depolaryzację błony komórkowej.

Z receptorem smaku gorzkiego sprzężone jest białko G, którego podjednostki charakteryzują się różnym mechanizmem działania. Podjednostki β/γ aktywują syntezę pochodnych fosfatydyloinozytolu (nr 1 na ryc. 12.85B). DAG za pośrednictwem kinazy białkowej C powoduje zamknięcie kanałów potasowych i nagromadzenie jonów K^+ w cytoplazmie. Z kolei IP_3 uwalnia jony Ca^{2+} z siateczki śródplazmatycznej.

Podjednostka α , zwana α -gustducyną, aktywuje fosfodiesterazę (nr 2 na ryc. 12.85B), która unieczynnia cAMP. Ponieważ zadaniem cAMP w tych komórkach jest zamykanie kanału kationowego, zniesienie tego działania prowadzi do otwarcia kanału oraz napływu jonów Na^+ i Ca^{2+} do komórki.

Gorzkie substancje mogą też bezpośrednio zamykać kanały potasowe (nr 3 na ryc. 12.85B) i powodować nagromadzenie jonów K^+ w komórce.

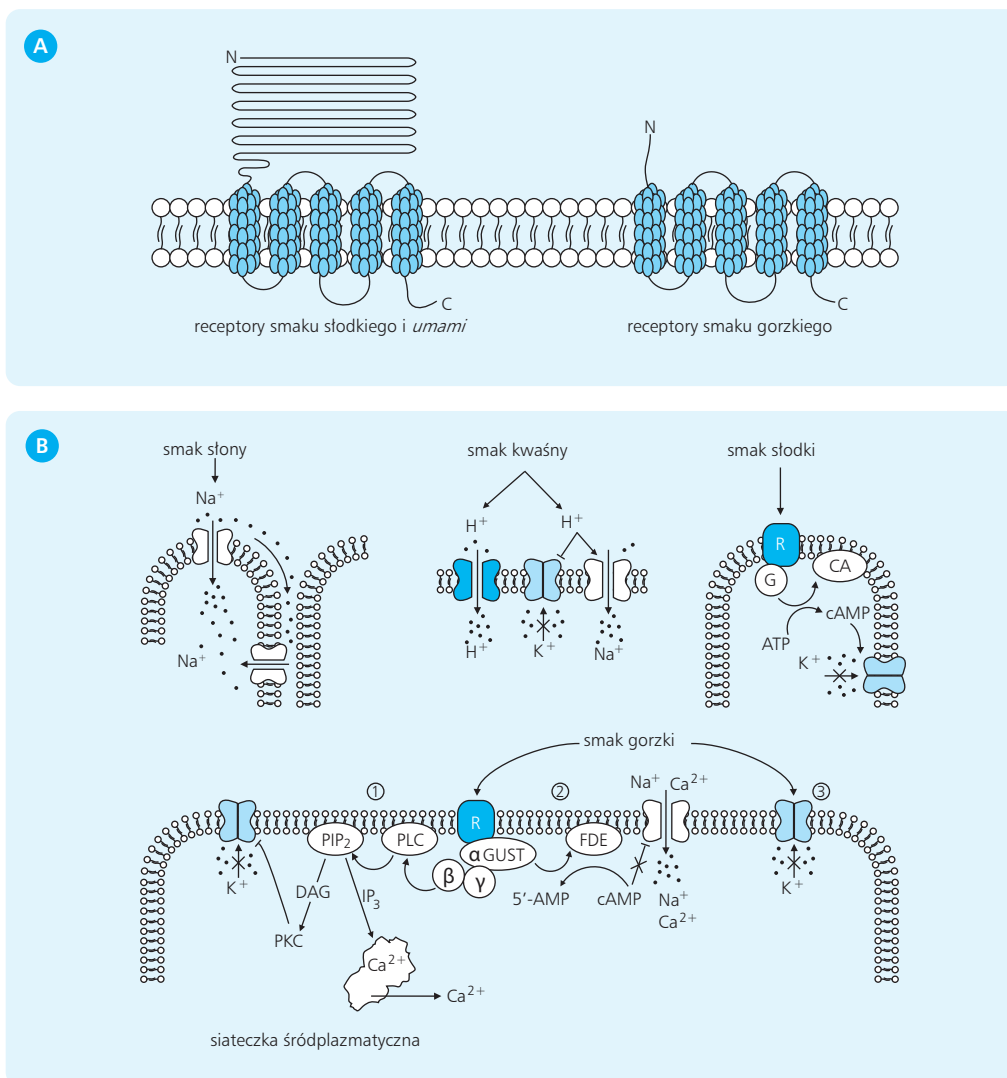
Efektom działania substancji gorzkich jest depolaryzacja błony komórkowej wskutek nagromadzenia kationów w cytoplazmie i powstanie potencjału czynnościowego. Zwiększenie stężenia jonów Ca^{2+} umożliwia

uwolnienie neuroprzekaźnika w synapsie między komórką smakową a zakończeniem włókna nerwowego.

DROGI CZUCIA SMAKU

Impulsy smakowe docierają do jądra smakowego w rdzeniu przedłużonym, które stanowi przednią część jądra pasma samotnego. Stąd pobudzenie zostaje przesłane do jądra brzuszno-tylno-przyśrodkowego wzgórza, a następnie do obszaru reprezentacji smaku w zakręcie zaśrodkowym płata ciemieniowego kory mózgu, w pobliżu czuciowej reprezentacji języka (ryc. 12.86).

W analizie informacji smakowych uczestniczą też wyspa i zakręty oczodołowe w płacie czołowym kory mózgu. W zakrętach oczodołowych dochodzi do integracji informacji z receptorów smaku, węchu i dotyku w jamie ustnej. Na tej podstawie powstają złożone doznania związane ze spożywanym pokarmem.



Ryc. 12.85 A. Budowa smakowych receptorów metabotropowych. B. Przekazywanie sygnału w komórkach smakowych.

R – receptor smakowy metabotropowy, CA – cyklaza adenylanowa, G – białko G, ATP – adenozyntrifosforan, cAMP – cykliczny adenozyntmonofosforan, PKC (*protein kinase C*) – kinaza białkowa C, DAG – diacylglicerol, PIP₂ – bisfosforan fosfatydyloinozytolu, IP₃ – trisfosforan inozytolu, PLC – fosfolipaza C, α -Gust – α -gustducyna, FDE – fosfodiesteraza, 5'-AMP – 5'-adenozyntmonofosforan, 1 – transdukcja sygnału smaku gorzkiego z udziałem pochodnych fosfatydyloinozytolu, 2 – transdukcja sygnału smaku gorzkiego z udziałem cAMP, 3 – bezpośrednie działanie substancji smaku gorzkiego na kanały potasowe.

12.7

CZYNNOŚCI RUCHOWE

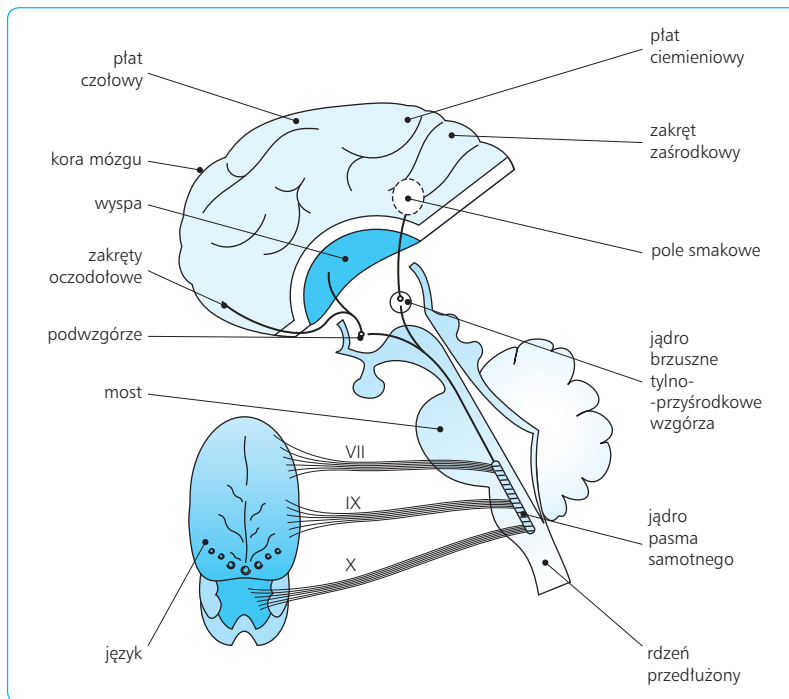
Do czynności ruchowych człowieka zalicza się utrzymanie postawy ciała, lokomocję i czynności manipulacyjne. Czynnościami ruchowymi sterują ośrodki na kilku poziomach układu nerwowego. Poziomy te obejmują (1) rdzeń kręgowy, (2) ośrodki nadrdzeniowe, (3) zwoje podstawne, (4) korę mózgu i (5) mózdzek. Proste ruchy mogą opierać się na niezależnych od woli odruchach, bardziej złożone ruchy mogą być wykony-

wane automatycznie, najbardziej złożone akty ruchowe mają charakter ruchów dowolnych.

12.7.1

ODRUCHY

Odruch to reakcja ustroju na bodziec przebiegająca za pośrednictwem ośrodkowego układu nerwowego. Aby wystąpił odruch, impulsy nerwowe wywołane działa-



Ryc. 12.86 Drogi czucia smaku. VII – włókna nerwu twarzewego, IX – włókna nerwu językowo-gardłowego, X – włókna nerwu błędnego.

niem bodźca na narząd odbiorczy (receptor) muszą dotrzeć do narządu wykonawczego (efektora). Droga, po której przebiegają impulsy, nazywa się łukiem odruchowym. Zazwyczaj wyodrębnia się pięć części łuku odruchowego: (1) receptor, (2) drogę doprowadzającą impulsy nerwowe do ośrodka, (3) ośrodek odruchu, (4) drogę odprowadzającą impulsy z ośrodka do efektora i (5) efektor (narząd wykonawczy).

Łuk najprostszego odruchu składa się tylko z dwóch neuronów – doprowadzającego, tj. czuciowego (komórki zwojowej), i odprowadzającego (neuronu ruchowego). Taki odruch określa się jako dwuneuronowy albo monosynaptyczny, ponieważ w jego ośrodku znajduje się tylko jedna synapsa. W skład łuku odruchu złożonego wchodzi jeszcze neurony wstawkowe (pośredniczące, interneurony), a więc obecnych jest wiele synaps, dlatego odruchy złożone nazywane są wieloneuronowymi lub polisynaptycznymi.

Czas upływający od zadziałania bodźca na receptory do pojawienia się odruchu to tzw. okres utajenia (latencja) odruchu. Latencja odruchu zależy głównie od liczby synaps w łuku odruchowym.

W zależności od umiejscowienia ośrodka odruchu rozróżnia się odruchy rdzeniowe i odruchy mózgowie. Ośrodki odruchów rdzeniowych znajdują się w rogach brzusznych rdzenia kręgowego, a odruchów mózgowych w jądrach ruchowych nerwów czaszkowych.

Rozróżnia się odruchy somatyczne, których efektem jest skurcz mięśnia szkieletowego na bodziec, i odruchy autonomiczne, które polegają na pobudzeniu czynności narządu wewnętrznego albo gruczołu. Odruch może też prowadzić do zmniejszenia czynności narządu, na przykład do zmniejszenia napięcia mięśnia. Takie odruchy nazywają się hamulcowymi.

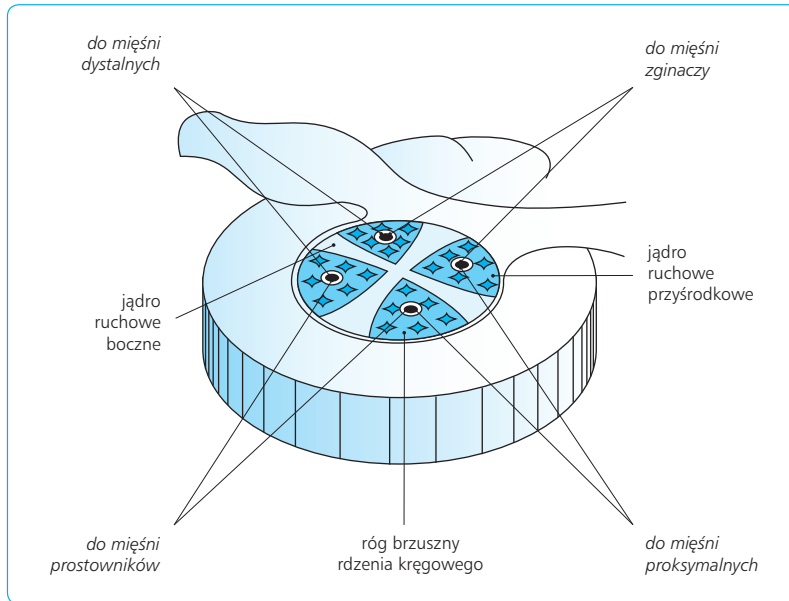
Niektóre odruchy, jak odruch ssania, występują tylko w pewnym okresie życia. Badacze odruchów warunkowych rozróżniają odruchy wrodzone (bezw warunkowe) i odruchy nabyte (warunkowe).

12.7.2

ORGANIZACJA OŚRODKÓW RUCHOWYCH RDZENIA KRĘGOWEGO

W rogach brzusznych rdzenia kręgowego znajdują się ośrodki ruchowe, które odznaczają się organizacją topograficzną i funkcjonalną. W zgrubieniu szyjnym i lędźwiowym rdzenia neurony unerwiające mięśnie bliższe osi ciała (tzw. proksymalne), takie jak mięśnie barku lub uda, skupiają się w części przyśrodkowej rogu brzuszego, tworząc jądra ruchowe przyśrodkowe. Neurony unerwiające mięśnie oddalone od osi ciała (tzw. dystalne), np. mięśnie ręki lub stopy, skupiają się natomiast w jądrach ruchowych bocznych w części bocznej rogu brzuszego. Zgodnie z organizacją funkcjonalną, neurony unerwiające mięśnie zginacze zajmują położenie grzbietowe, zaś neurony unerwiające prostowniki znajdują się w części brzusznej rogu brzuszego (ryc. 12.87).

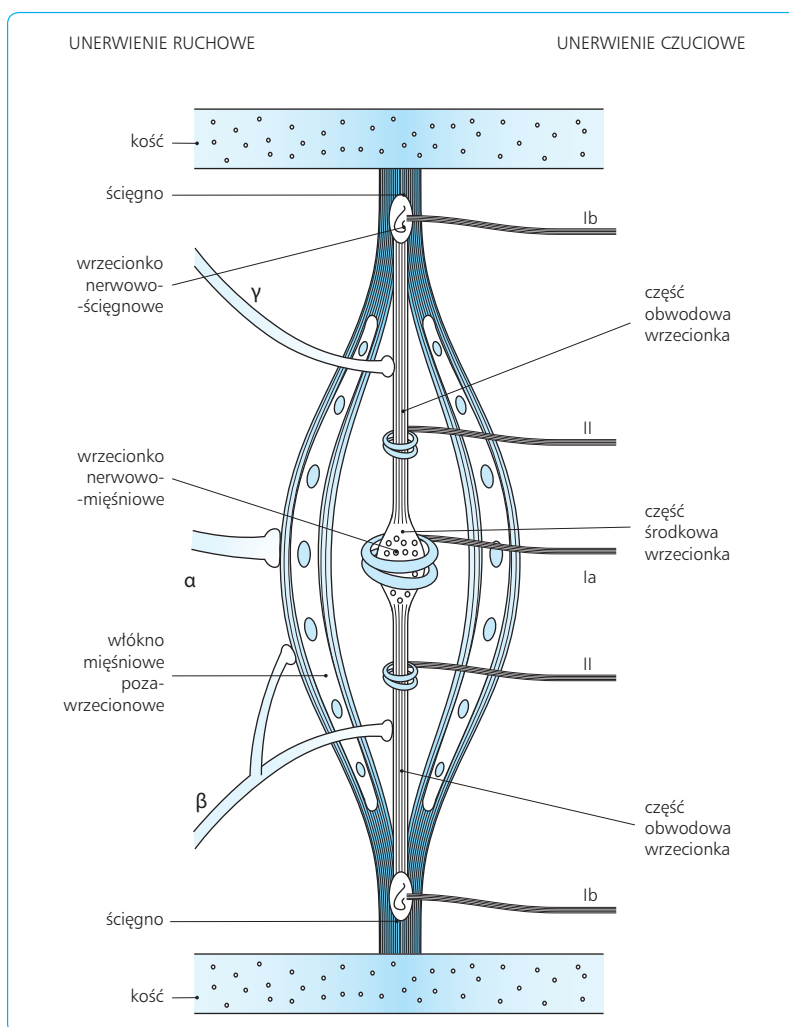
W jądrach ruchowych rdzenia są skupione neurony (motoneurony) typu alfa, gamma i beta. Motoneurony alfa unerwiają właściwe włókna mięśniowe decydujące o skurczu mięśnia, a motoneurony gamma zaopatrują włókna mięśniowe we wrzecionkach nerwowo-mię-



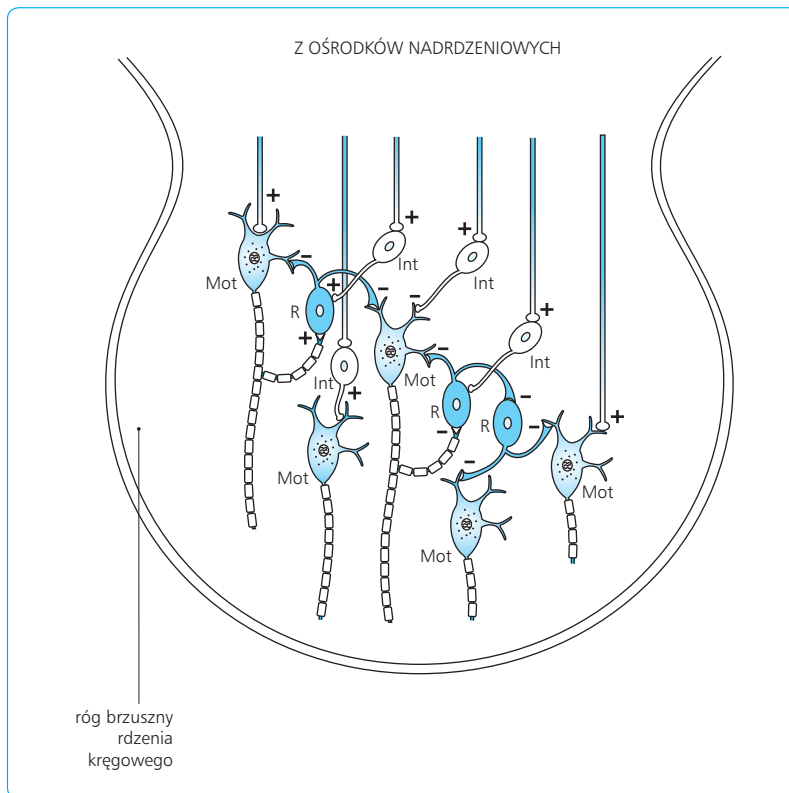
Ryc. 12.87 Zróżnicowanie funkcjonalne ośrodka ruchowego w rdzeniu kręgowym.

śniowych, które mają znaczenie dla regulacji napięcia mięśniowego. Motoneurony beta unerwiają zarówno właściwe włókna mięśniowe, jak i włókna mięśniowe we wrzecionkach (ryc. 12.88, strona lewa).

W czynnościach ruchowych rdzenia kręgowego ważną rolę odgrywają interneurony. Niektóre z nich pośredniczą w oddziaływaniach między „dużymi” neuronami. Do grupy tej należą komórki Renshawa, które są



Ryc. 12.88 Unerwienie ruchowe i czuciowe mięśnia.



Ryc. 12.89 Relacje między motoneuronami α i interneuronami w ośrodku ruchowym rdzenia kręgowego. R – komórka Renshawa, mot – motoneuron alfa, int – interneuron, + pobudzenie, – hamowanie.

pobudzane przez motoneurony alfa, hamują natomiast te same motoneurony i inne pobliskie motoneurony alfa. Hamowanie to zapobiega nadmiernemu pobudzeniu mięśnia. Komórki Renshawa są też pobudzane przez ośrodki pnia mózgu, które w ten sposób hamują czynność rdzenia kręgowego (ryc. 12.89).

Po dojściu do mięśnia akson motoneuronu alfa rozdziela się na włókna bezmielinowe, które docierają bezpośrednio do komórek mięśniowych. Na styku włókna nerwowego z błoną komórki mięśniowej znajduje się synapsa nerwowo-mięśniowa, zwana też płytką końcową. Przekazywanie pobudzenia w płytce końcowej odbywa się za pomocą acetylocholiny, która działa na receptory nikotynowe N1 w błonie postsynaptycznej (zob. rozdz. 13).

jednoczesny maksymalny skurcz wszystkich włókien mięśniowych należących do jednostki. Stopniowanie amplitudy skurczu mięśnia odbywa się skokowo przez pobudzenie coraz większej liczby jednostek. Im mniejsze jednostki ruchowe uczestniczą w skurczu, tzn. im mniej włókien mięśniowych jest unerwionych przez jeden neuron, tym mniejszy przyrost amplitudy skurczu na każdą pobudzoną jednostkę, a zatem tym większa płynność skurczu i precyzja ruchu. Duże jednostki, gdy kurczy się jednocześnie wiele włókien mięśniowych, zapewniają dużą siłę skurczu przy niewielkiej precyzji ruchu (zob. rozdz. 13).

12.7.3

JEDNOSTKI RUCHOWE

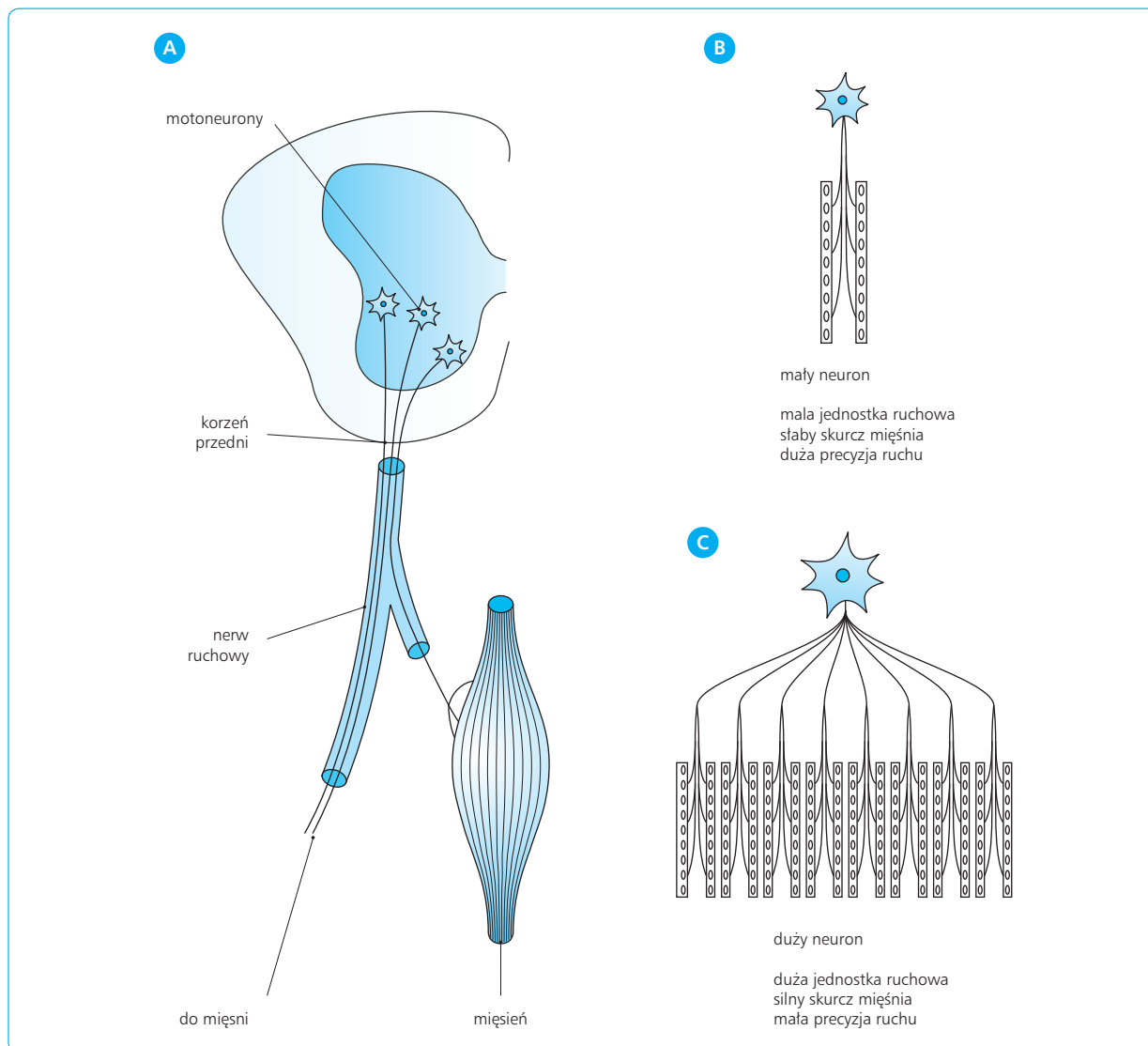
Podstawowy element funkcjonalny w obwodowym układzie nerwowym stanowi jednostka ruchowa, złożona z motoneuronu alfa i unerwianych przez niego komórek (włókien) mięśniowych (ryc. 12.90). Każda komórka mięśniowa jest unerwiona przez odgałęzienie tylko jednego motoneuronu. Pobudzenie motoneuronu powoduje, zgodnie z zasadą „wszystko albo nic”,

12.7.4

UNERWIENIE CZUCIOWE MIĘŚNI

WRZECIONKA NERWOWO-MIĘŚNIOWE

Narządami czucia mięśniowego są wrzecionka nerwowo-mięśniowe (zwane też wrzecionami mięśniowymi). W ścięgnach podobną rolę pełnią wrzecionka nerwowo-ścięgnowe (dawniej zwane narządami ścięgowymi Golgiego). Wrzecionka nerwowo-mięśniowe są ułożone równoległe do komórek mięśniowych. Główne elementy wrzecionka to włókna (komórki) mięśniowe o niewielkiej sile skurczu, zwane włóknami śródwrze-



Ryc. 12.90 A. Unerwienie mięśnia przez motoneurony alfa. B. Jednostka ruchowa mała. C. Jednostka ruchowa duża.

cionowymi. Jądra tych komórek mogą skupiać się w części środkowej komórki i powodować jej zgrubienie, mogą też być ułożone równomiernie w całej cytoplazmie. Pierwszy rodzaj komórek określa się włóknami z woreczkiem jąder, drugi – włóknami z łańcuszkiem jąder (ryc. 12.91). Włókna mięśniowe śródwrzecionowe mają unerwienie czuciowe i ruchowe.

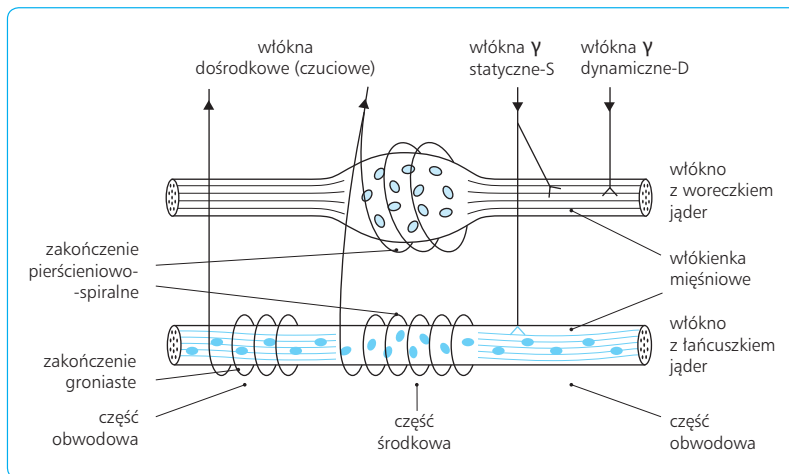
Unerwienie czuciowe wrzecionek nerwowo-mięśniowych

Wrzecionka nerwowo-mięśniowe zawierają receptory wrażliwe na siły rozciągania. Rozróżnia się receptory pierścieniowo-spiralne, które kontaktują się z częścią środkową włókien śródwrzecionowych obu typów, i receptory groniaste, kontaktujące się tylko z częściami obwodowymi włókien z łańcuszkiem jąder. Receptory pierścieniowo-spiralne reagują na rozciąganie w sposób

dynamiczny, czyli są wrażliwe na szybki przyrost siły rozciągającej wrzecionko. Ich pobudzenie jest przekazywane do ośrodku nerwowego za pośrednictwem grubych włókien nerwowych grupy Ia, szybko przewodzących impulsy. Receptory groniaste reagują na rozciąganie w sposób statyczny, tzn. przez cały czas jego trwania. Ich pobudzenie przekazują do ośrodków włókna nerwowe grupy II, przewodzące impulsy z mniejszą prędkością.

Unerwienie ruchowe wrzecionek nerwowo-mięśniowych

Włókna mięśniowe śródwrzecionowe są unerwione przez motoneurony gamma, a także przez motoneurony beta, unerwiające oprócz włókien śródwrzecionowych również właściwe włókna mięśniowe. Rozróżnia się motoneurony (i włókna) statyczne γ_S i β_S oraz dy-



Ryc. 12.91 Budowa i unerwienie wrzecionka nerwowo-mięśniowego. Opis w tekście.

dynamiczne – γ_D i β_D . Włókna nerwowe typu statycznego unerwiają oba rodzaje włókien śródwrzecionowych, natomiast włókna nerwowe typu dynamicznego tylko włókna z woreczkiem jąder (zob. ryc. 12.91).

Ponieważ motoneurony gamma są pobudzane jednocześnie z motoneuronami alfa, wraz ze skurczem mięśnia następuje też skurcz włókien śródwrzecionowych. Rolą włókien śródwrzecionowych jest regulacja wrażliwości wrzecionek na siły rozciągania. Receptory we wrzecionkach mogą być pobudzone tylko wówczas, gdy wraz z rozciąganiem mięśnia zwiększa się długość wrzecionka, dlatego w czasie skurczu mięśnia również włókna śródwrzecionowe muszą znajdować się w stanie pewnego skurczu. Skurcz ten jest wywołany właśnie przez motoneurony gamma i beta. Motoneurony gamma i beta typu statycznego utrzymują wrażliwość wrzecionka na stałym poziomie przez dłuższy czas, co ma znaczenie dla powolnych czynności ruchowych, takich jak stanie, siedzenie i powolny chód. Natomiast skurcz motoneuronów gamma i beta typu dynamicznego trwa krótko, dlatego jest istotny dla regulacji napięcia mięśniowego podczas wykonywania szybkich ruchów.

ki centralne neuronów, do których należą włókna II, przewodzące impulsy od receptorów groniastych, po wejściu do rdzenia kręgowego nie stykają się bezpośrednio z motoneuronami alfa, lecz pobudzają je za pośrednictwem interneuronów. Ponieważ receptory groniaste, jako receptory statyczne, wolno podlegają adaptacji, a impulsy nerwowe wskutek ich pobudzenia muszą przejść dłuższą drogę polisynaptyczną, skurcz mięśnia rozpoczyna się po dłuższym okresie utajenia (inaczej niż w przypadku odruchu dynamicznego) i trwa przez cały czas działania siły rozciągania. Statyczne odruchy na rozciąganie odgrywają rolę w długotrwałym skurczu mięśni antygravitacyjnych, zapewniających pionową postawę ciała. Natomiast odruchy dynamiczne subtelnie regulują siłę szybkich i krótkotrwałych skurczów, np. podczas chodzenia czy wykonywania precyzyjnych ruchów.

Badanie odruchów na rozciąganie ma ważne znaczenie diagnostyczne. Najczęściej badany jest odruch kolanowy, wywołany uderzeniem młoteczką w ścięgno mięśnia czworobocznego uda poniżej rzepki. Uderzenie powoduje nagle rozciągnięcie tego mięśnia, które wyzwala jego skurcz i energiczny ruch wyprostny podudzia.

ODRUCH NA ROZCIĄGANIE (MIOTATYCZNY)

Rolą odruchu na rozciąganie (miotatycznego) jest regulacja napięcia kurczącego się mięśnia, tak aby ruch przebiegał stosownie do bieżącej potrzeby. Rozróżnia się odruch miotatyczny dodatni, ujemny i odwrócony.

Dodatni odruch miotatyczny

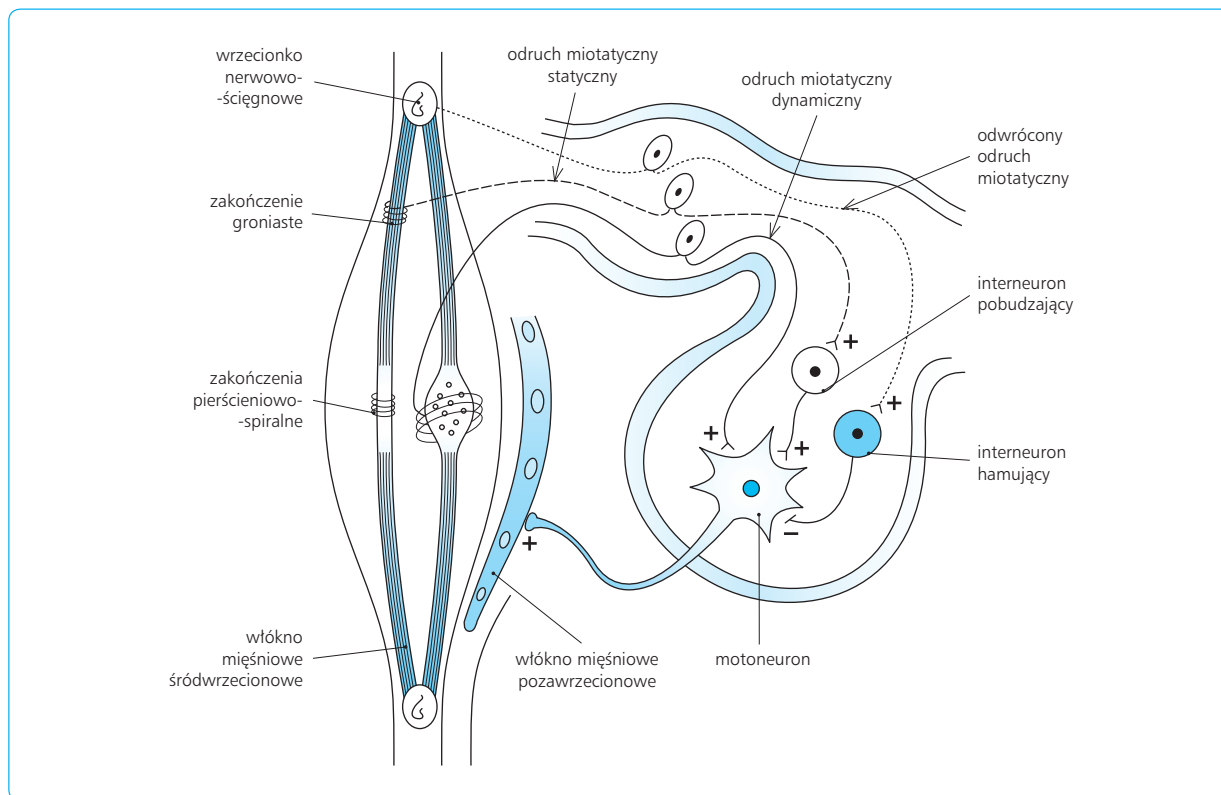
Wskutek rozciągania mięśnia zostają uruchomione dwa rodzaje odruchu na rozciąganie – dynamiczny i statyczny (ryc. 12.92). Pobudzenie włókien Ia dochodzi bezpośrednio do motoneuronów alfa unerwiających rozciągany mięsień, dlatego odruch dynamiczny, jako monosynaptyczny, pojawia się szybko w postaci nagłego, krótkotrwałego skurczu mięśnia. Natomiast wypust-

Ujemny odruch miotatyczny

Ponieważ włókna śródwrzecionowe kurczą się po dłuższej latencji niż właściwe włókna mięśniowe, wskutek silnego, nagłego skurczu mięśnia dochodzi do natychmiastowego rozluźnienia wrzecionek nerwowo-mięśniowych i ustaje impulsacja z receptorów we wrzecionkach. Uruchamia to proces nerwowy, zwany ujemnym odruchem miotatycznym, który zmniejsza stan pobudzenia motoneuronów alfa. Odruch ten przeciwdziała powstawaniu nadmiernej siły na początku skurczu mięśnia.

Odwrócony odruch miotatyczny

Gdy skurcz mięśni jest tak silny, że może spowodować oderwanie ścięgna od kości, zostają pobudzone receptory we wrzecionkach nerwowo-ścięgnowych. Powstałe



Ryc. 12.92 Odruch na rozciąganie (miotacyjny). + pobudzenie, – hamowanie.

wskutek tego impulsy nerwowe docierają włóknami Ib do rdzenia kręgowego i pobudzają interneurony, które za pośrednictwem aminokwasu glicyny hamują motoneurony alfa unerwiające dany mięsień. Odwrócony odruch na rozciąganie chroni zatem mięsień i ścięgna przed konsekwencjami nadmiernego skurczu.

Odwrócony odruch miotacyjny można obserwować u sportowców, którzy usiłują poprawić swój wynik w podnoszeniu ciężarów. Gdy zbyt duży ciężar znajdzie się już na poziomie klatki piersiowej, próba dźwignięcia go wyżej powoduje nagłe zahamowanie zaangażowanych mięśni i upuszczenie sztangi na ziemię.

12.7.5

ROLA ODRUCHÓW RDZENIOWYCH W STEROWANIU RUCHEM

Choć u człowieka rdzeń kręgowy znajduje się pod kontrolą ośrodków ruchowych mózgu, niektóre czynności rdzeń wykonuje, wykorzystując właściwości własnych sieci nerwowych. Do samodzielnych czynności ruchowych rdzenia należą: (1) regulacja napięcia mięśniowego podczas ruchów, (2) koordynacja czynności mięśni

antagonistycznych, (3) sterowanie prostymi reakcjami obronnymi i (4) uruchamianie elementarnych reakcji lokomocyjnych.

NAPIĘCIE MIĘŚNIOWE

Napięciem mięśniowym jest nazywany stan częściowego skurczu mięśnia, niezbędny do wykonywania czynności przez dany mięsień. Skoordynowany stan napięcia mięśni agonistycznych i antagonistycznych umożliwia płynny przebieg ruchu. Napięcie mięśniowe można zbadać zginając i prostując kończyny pacjenta kolejno w różnych stawach. Badający napotyka wówczas opór, który jest wyrazem napięcia rozciąganych mięśni.

Napięcie mięśniowe zależy od (1) elastycznych właściwości mięśnia, (2) odruchów rdzeniowych powodujących skurcz mięśni i (3) działania ośrodków nadrdzeniowych na ośrodki ruchowe rdzenia kręgowego.

W utrzymaniu napięcia mięśniowego podczas wykonywania ruchów odgrywają rolę odruchy na rozciąganie (miotacyjne), bowiem szybkie rozciągnięcie mięśni podczas ruchów powoduje pobudzenie receptorów we wrzecionkach nerwowo-mięśniowych. Pobudzenie to uruchamia odruchy powodujące niewielki skurcz mięśni i wzrost napięcia mięśniowego.

W chorobach układu nerwowego napięcie mięśniowe może być większe lub mniejsze niż normalnie.

Wzmożone napięcie mięśniowe bywa typu spastycznego, jak w uszkodzeniu rdzenia kręgowego lub drogi piramidowej w mózgu, albo typu „koła zębatego”, jak w chorobie Parkinsona. Obniżenie napięcia mięśniowego następuje wskutek uszkodzenia obwodowych neuronów ruchowych, a także w niektórych uszkodzeniach zwojów podstawnych i w chorobach mózdzku.

WZAJEMNE UNERWIENIE MIĘŚNI ANTAGONISTYCZNYCH

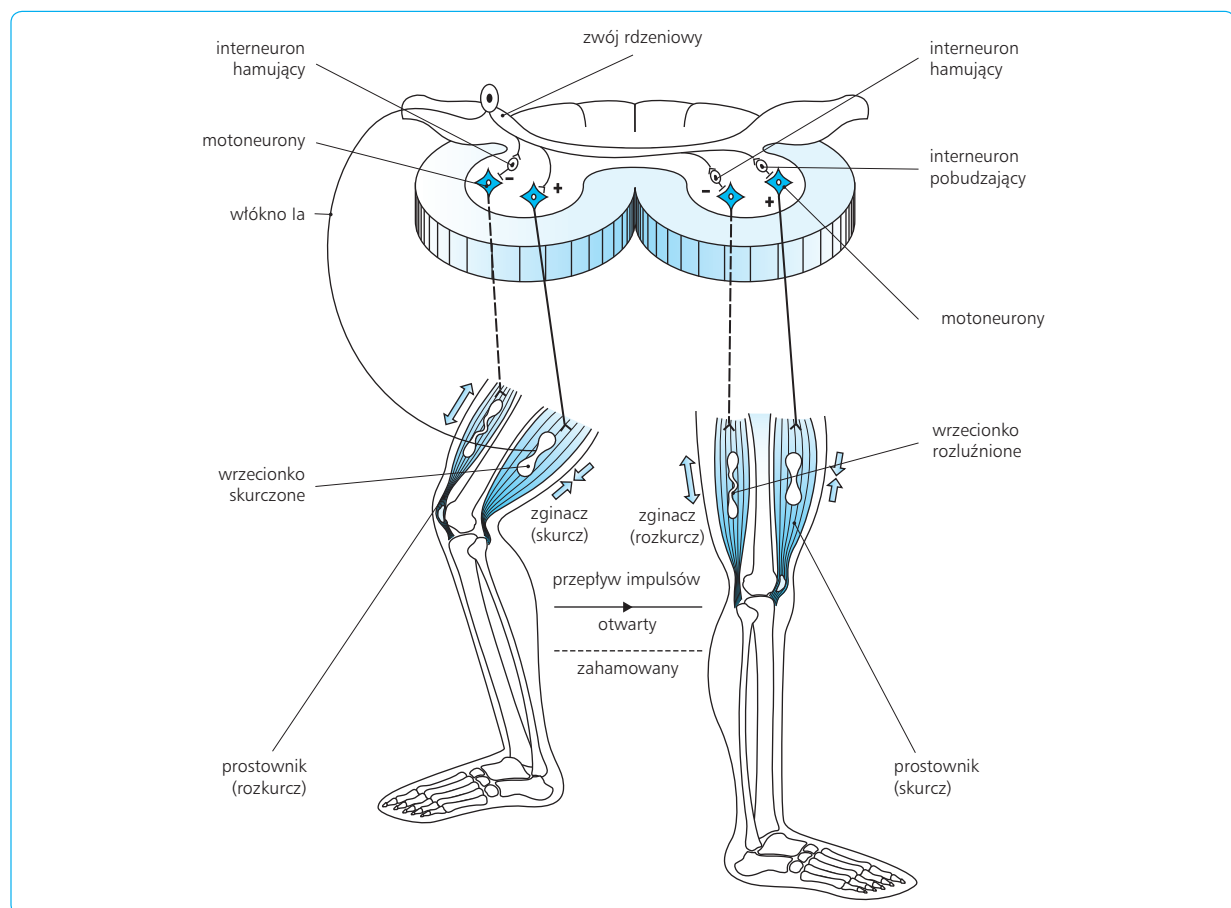
Ruch jest wynikiem zsynchronizowanego współdziałania wielu mięśni agonistycznych, tj. wykonujących tę samą czynność (np. zginania kończyny), i mięśni antagonistycznych, wykonujących czynność przeciwną do danej (np. prostowania kończyny). Gdyby wszystkie te mięśnie kurczyły się jednocześnie, nie byłby możliwy żaden ruch. Synchronizację pracy mięśni, niezbędną do płynności ruchu, zapewnia mechanizm wzajemnie zwrotnego unerwienia mięśni antagonistycznych, funkcjonujący w opisany poniżej sposób.

Wzrost napięcia mięśnia, np. zginacza podczas zginania kończyny, powoduje pobudzenie receptorów pier-

ścieniowo-spiralnych. Pobudzenie to zostaje przekazane włóknami Ia do motoneuronów alfa unerwiających ten sam mięsień i ułatwia jego skurcz. Jednocześnie zostają pobudzone interneurony, które hamują motoneurony alfa unerwiające mięsień antagonistyczny, czyli prostownik. Wskutek tego prostownik się rozkurcza. Pobudzenie receptorów pierścieniowo-spiralnych w zginaczu przesyła się też do motoneuronów po drugiej stronie rdzenia, co pobudza do skurczu mięsień o przeciwnej funkcji, czyli prostownik. Jednocześnie zostają tam pobudzone interneurony, które hamują motoneurony alfa unerwiające mięsień antagonistyczny względem tego prostownika, czyli zginacz. Ostatecznym efektem tej interakcji pobudzania i hamowania jest jednoczesne zgięcie jednej kończyny i wyprostowanie drugiej (ryc. 12.93).

RDZENIOWE ODRUCHY OBRONNE

Odruchem obronnym jest reakcja zmierzająca do przerwania kontaktu części ciała z potencjalnie szkodliwym bodźcem bólowym – np. cofnięcie kończyny po ukłuciu jej igłą. Łuk odruchu obronnego przebiega przez



Ryc. 12.93 Unerwienie mięśni antagonistycznych. + pobudzenie, – hamowanie.

rdzeń kręgowy, ponieważ odruchy te są obecne, a nawet wzmożone, w przypadku przerwania ciągłości rdzenia kręgowego powyżej ośrodka tego odruchu, choć chory nie odczuwa wówczas bólu.

Skutek odruchów obronnych bywa niekiedy niekorzystny dla organizmu. Dzieje się tak w przypadku złamania kości – w chorej kończynie dochodzi do odruchowego przykurczu mięśni, wywołanego pobudzeniem receptorów bólowych w narządzie ruchu. Przykurcz ten często utrudnia nastawienie złamanej kończyny.

PROSTE CZYNNOŚCI LOKOMOCYJNE WYWOŁYWANE PRZEZ RDZEŃ KRĘGOWY

W doświadczeniach na zwierzętach z przeciętym rdzeniem kręgowym stwierdzono, że sieci nerwowe części lędźwiowo-krzyżowej rdzenia, utworzone głównie z interneuronów, zachowują po tym zabiegu zdolność wytwarzania rytmicznych impulsów, niezbędnych do utrzymania postawy ciała i lokomocji. Lekkie dotknięcie stopy takiego zwierzęcia powoduje wyprostowanie kończyny, czyli wywołuje reakcję normalnie wykorzystywaną podczas chodzenia: gdy zwierzę opiera kończynę o podłoże i przenosi na nią ciężar ciała, kończyna ta automatycznie się prostuje. Często bodziec dotykowy u zwierzęcia z przeciętym rdzeniem wywołuje przeciwstawne oscylacyjne ruchy zginania i prostowania drażnionej i niedrażnionej kończyny, utrzymujące się przez pewien czas po ustaniu działania bodźca; ruchy te przypominają stąpanie, jak podczas lokomocji. Wyniki tych badań świadczą, że w rdzeniu kręgowym funkcjonuje centralny generator wzorców ruchowych, który jest podporządkowany ośrodkom mózgowym. Działalność generatora trwa nadal, mimo odcięcia rdzenia od wpływu tych ośrodków. Dlatego elementarne czynności lokomocyjne, zależne od rdzenia kręgowego, są zachowane, ale ich uruchomienie wymaga zastosowania odpowiednich bodźców dotykowych i proprioceptywnych. Zwierzę z przeciętym rdzeniem, zawieszona na hamaku, tak by jego kończyny dotykały przesuwającego się pasa bieżni, przebiera kończynami, podobnie jak to czyni normalne zwierzę podczas chodu, a nawet uczy się wyżej podnosić kończynę, by pokonać przeszkodę. Obserwacje te dowodzą, że rdzeń kręgowy ma właściwości plastyczne, które mogą być wykorzystane do poprawy lokomocji u ludzi po uszkodzeniach rdzenia wskutek urazu kręgosłupa lub procesu chorobowego.

Podobnie jak u zwierząt, sieci nerwowe rdzenia kręgowego człowieka przejawiają spontaniczną rytmiczną aktywność oscylacyjną, która może być doskonalona przez zabiegi rehabilitacyjne. Pacjent może nauczyć się uruchamiać odruchowe mechanizmy rdzeniowe, mimo że nie ma nad nimi świadomej kontroli. W tym celu musi wykonywać odpowiednie ruchy dowolne górnymi częściami ciała, tak by za pomocą tych ruchów pobudzać proprioceptory w mięśniach unerwionych przez odizolowany odcinek rdzenia. Gdy stoi podtrzy-

mywany na podłożu, może przechylić głowę i górną część tułowia i w ten sposób obciążyć jedną z kończyn dolnych. Na zasadzie wzajemnego unerwienia mięśni antagonistycznych wywoła to odruchowy skurcz prostowników w tej kończynie i zginaczy w drugiej kończynie. Trening ten mógłby być wspomagany leczeniem farmakologicznym albo drażnieniem elektrycznym odizolowanego odcinka rdzenia. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano bowiem, że mikroiniekcje agonistów receptorów serotoninergicznym do rdzenia kręgowego lub drażnienie elektryczne rdzenia poprawiało skuteczność treningu na bieżni.

12.7.6

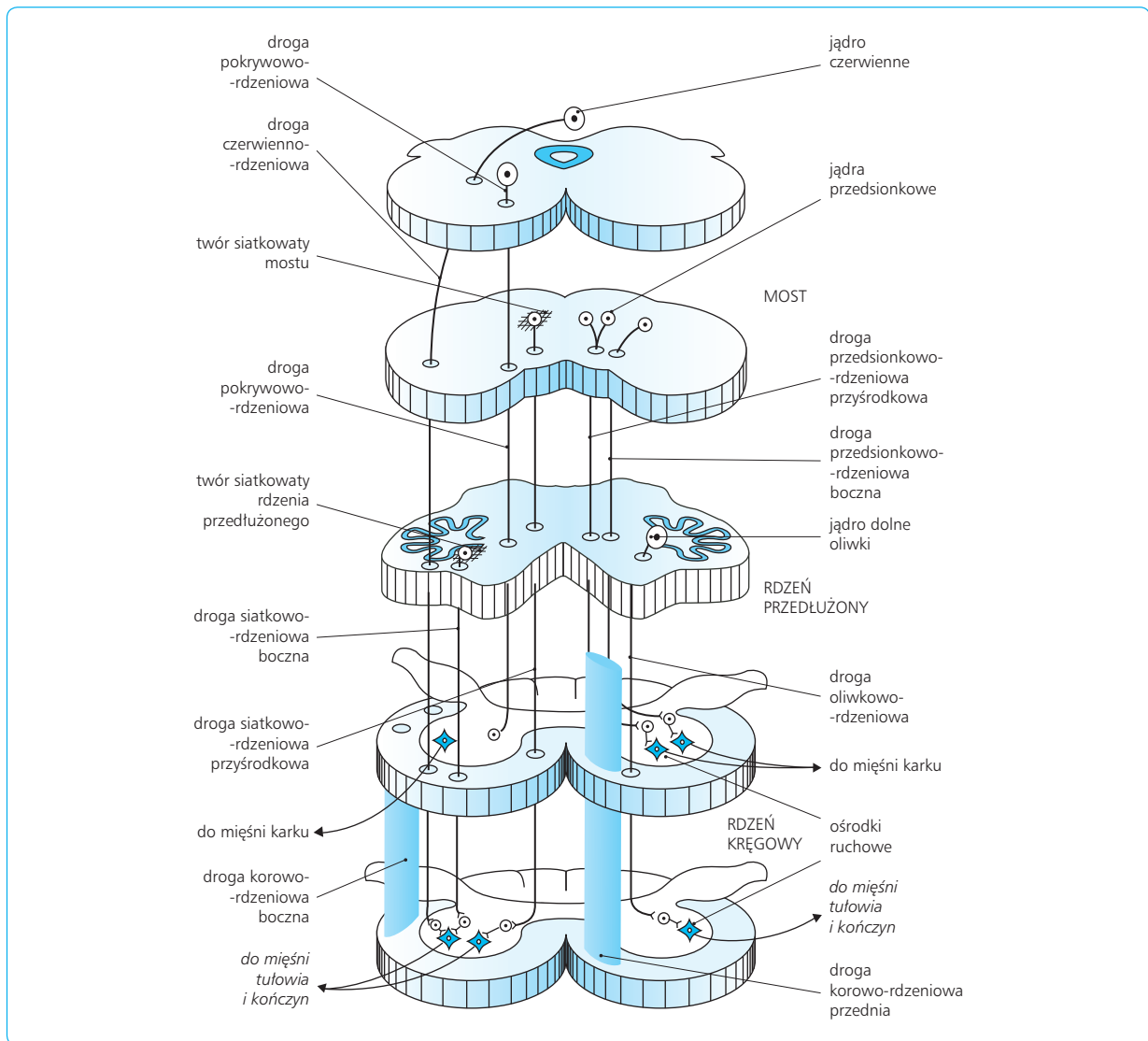
SPASTYCZNOŚĆ RDZENIOWA

Bezpośrednim następstwem nagłego przerwania rdzenia jest przejściowy brak odruchów rdzeniowych i brak napięcia mięśni w porażonych kończynach. Po ustąpieniu tego stanu rdzeń wykazuje, odwrotnie, zwiększoną aktywność. W porażonych kończynach stwierdza się wzmożone napięcie mięśniowe typu spastycznego, zwane spastycznością rdzeniową. Napięcie to jest tym większe, im silniej i gwałtowniej badający zgina i prostuje kończynę pacjenta. W pewnym momencie badania opór mięśni nagle ustaje i dalszy bierny ruch kończyny odbywa się już bez trudności. Zjawisko to przypomina zamykanie szczyryka, dlatego zostało nazwane „objawem szczyrykowym”. Jego przyczyną jest odwrócony odruch miotacyjny, który powoduje nagłe zahamowanie motoneuronów alfa unerwiających rozciągane mięśnie. Spastyczność rdzeniowa i towarzyszące jej nasilenie odruchów rdzeniowych są przejawami autonomicznej aktywności części rdzenia kręgowego odciętej od wyższych ośrodków, które normalnie działają hamująco na ośrodki rdzeniowe.

12.7.7

NADRDZENIOWA KONTROLA CZYNNOŚCI RUCHOWYCH

Do ośrodków ruchowych rdzenia docierają impulsy z pnia mózgu (ryc. 12.94). Impulsy te, pobudzając za pośrednictwem interneuronów motoneurony alfa, wpływają na napięcie mięśniowe, a pobudzając motoneurony gamma, regulują wrażliwość wrzecionek nerwowo-mięśniowych na siły rozciągania. Ośrodki mózgu oddziałują też na komórki Renshawa i w ten sposób wpływają na stopień pobudzenia mięśni agonistycznych i antagonistycznych.



Ryc. 12.94 Ośrodki i drogi nerwowe uczestniczące w nadrdzeniowej kontroli czynności ośrodków ruchowych.

Do pobudzenia motoneuronów alfa może dojść też pośrednio przy udziale pętli gamma w sposób przedstawiony na ryc. 12.95.

REGULACJA NAPIĘCIA MIĘŚNIOWEGO PRZEZ PIEŃ MÓZGU

W regulacji napięcia mięśniowego przez pień mózgu główną rolę odgrywa zstępująca część tworu siatkowatego i jądra przedsionkowe. Funkcjonowanie jąder przedsionkowych zostało opisane w podrozdz. 12.2.11, s. 616.

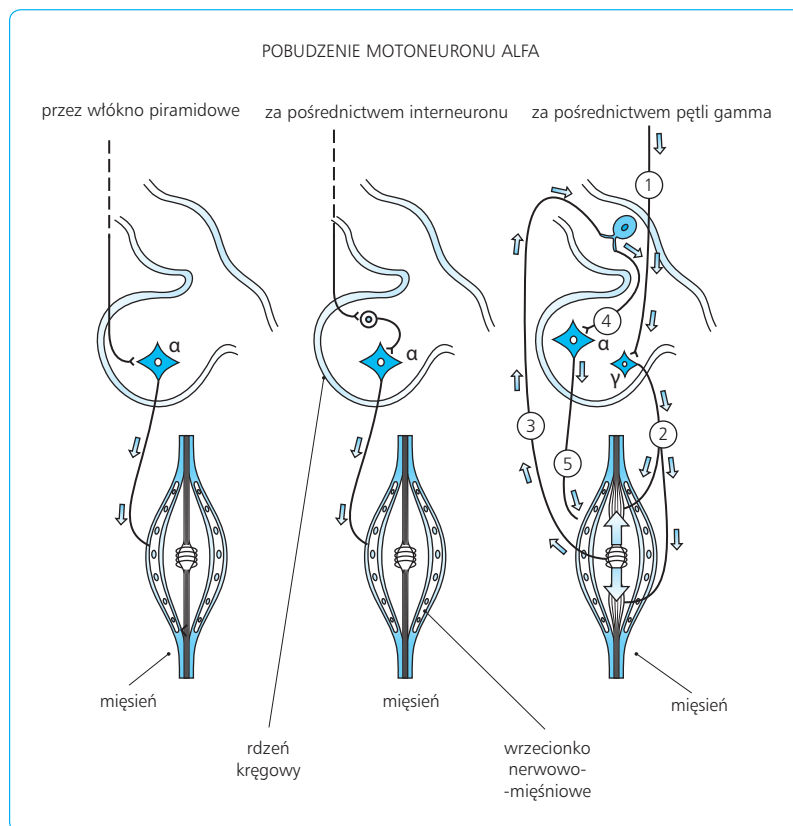
Twór siatkowaty zstępujący

Twór siatkowaty znajduje się w pośrodkowej części pnia mózgu i dzieli na część wstępującą i zstępującą.

Twór siatkowaty wstępujący uczestniczy w utrzymaniu mózgu w stanie czuwania (zob. podrozdz. 12.10). Natomiast w regulacji napięcia mięśniowego odgrywa rolę twór siatkowaty zstępujący, który składa się z dwóch części o odmiennej funkcji – tworu siatkowatego mostu i tworu siatkowatego rdzenia przedłużonego.

W tworze siatkowatym mostu bierze początek droga siatkowo-rdzeniowa przyśrodkowa (mostowa) (zob. ryc. 12.94). Droga ta dochodzi do ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego i za pośrednictwem interneuronów pobudza te motoneurony alfa i gamma, które unerwiają mięśnie antygravitacyjne, czyli przeciwstawiające się działaniu siły ciężkości. U człowieka taką rolę pełnią głównie prostowniki w kończynach dolnych i mięśnie stabilizujące kręgosłup.

Twór siatkowaty mostu wykazuje własną, spontaniczną aktywność i jest dodatkowo pobudzany przez jądra przedsionkowe i jądra mózdzku. Powoduje to sta-



Ryc. 12.95 Mechanizmy pobudzenia motoneuronu alfa bezpośrednio przez drogi korowo-rdzeniowe, z udziałem interneuronów i za pośrednictwem pętli gamma. Impulsy nerwowe ze struktur nadrzeniowych (1) pobudzają motoneuron gamma, który wysyła akson do włókna mięśniowego śródwrzecionowego (2). Powoduje to rozciągnięcie wrzecionka nerwowo-mięśniowego i pobudzenie receptorów. Wyzwolone w ten sposób impulsy biegają do rdzenia kręgowego (3) i pobudzają motoneuron alfa (4), który z kolei pobudza włókno mięśniowe pozawrzecionowe (5). α – motoneuron alfa, γ – motoneuron gamma, int – interneuron.

ły stan napięcia prostowników i umożliwia utrzymywanie pionowego położenia ciała.

Inaczej działa twór siatkowaty rdzenia przedłużonego, w którym bierze początek droga siatkowo-rdzeniowa boczna (opuszkowa). Droga boczna, podobnie jak droga przyśrodkowa, dochodzi do ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego, ale powoduje pobudzenie mięśni zginaczy, antagonistycznych względem mięśni antygravitacyjnych.

Nadmierną aktywność tworu siatkowatego mostu hamują jądra podstawne (głównie jądro ogoniaste) i okolica przedruchowa kory mózgu. Te same struktury pobudzają twór siatkowaty rdzenia przedłużonego (ryc. 12.96). Dzięki skoordynowanym oddziaływaniom obu części tworu siatkowatego jest możliwa płynna regulacja skurczów zginaczy i prostowników podczas chodu.

Sztynność odmóżdzeniowa

Przecięcie pnia mózgu między śródmózgowiem a mostem, zwane odmóżdzeniem (decerebracją), powoduje u zwierzęcia wzmocnienie napięcia mięśni prostowników we wszystkich czterech kończynach, zwane sztywnością odmóżdzeniową. Mięśnie te u czworonożnych pełnią rolę mięśni antygravitacyjnych.

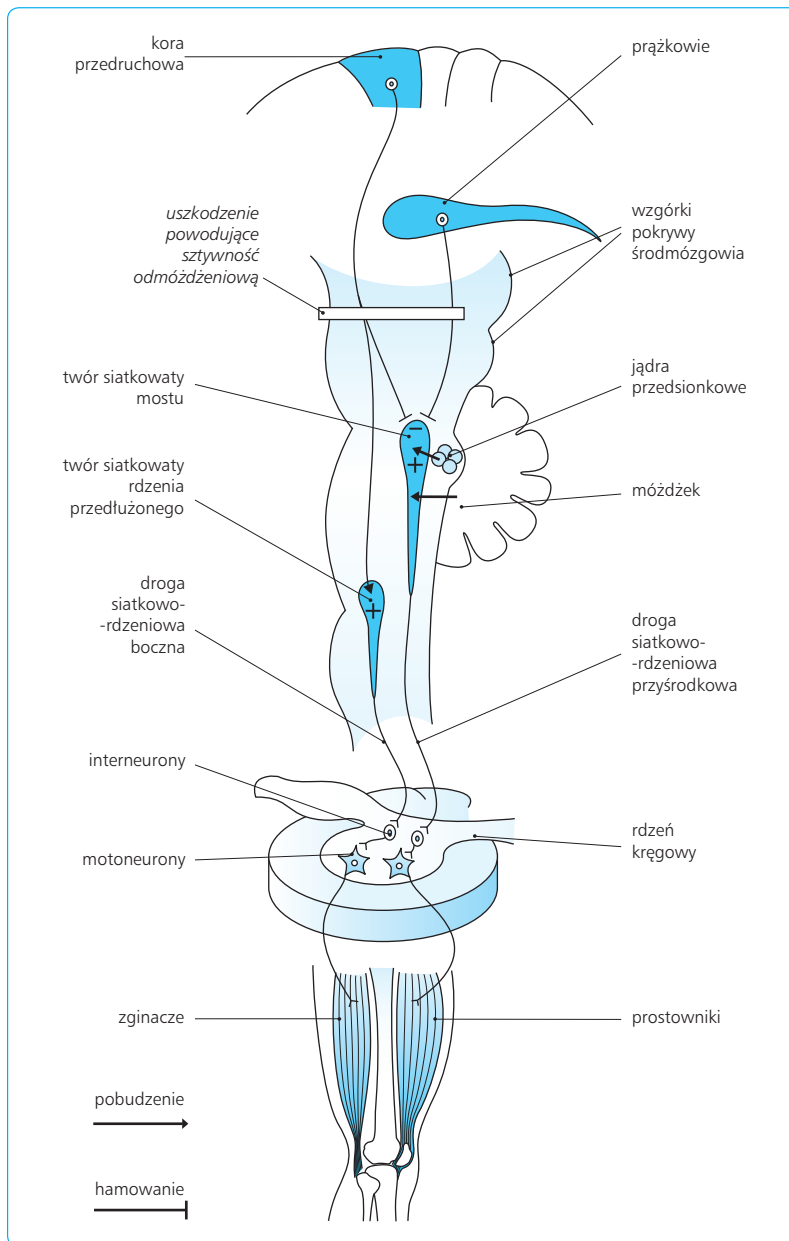
Sztynność odmóżdzeniowa u człowieka powstaje wskutek uszkodzenia pnia mózgu przez krwotok lub nowotwór albo przez ucisk spowodowany podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym. Wzmoczone napięcie

obserwuje się w prostownikach kończyn dolnych oraz (inaczej niż u zwierząt czworonożnych) w zginaczach kończyn górnych.

Przyczyną sztywności odmóżdzeniowej jest przerwanie włókien nerwowych, za pomocą których okolica przedruchowa kory mózgu i jądra podstawne (głównie jądro ogoniaste) hamują twór siatkowaty mostu. Struktura ta, niezależnie od własnej spontanicznej aktywności, pozostaje wówczas pod pobudzającym wpływem jąder przedsińkowych. Jednocześnie zostaje zniesiony pobudzający wpływ okolicy przedruchowej na twór siatkowaty rdzenia przedłużonego, co eliminuje przeciwwagę ze strony zginaczy.

JĄDRO CZERWIENNE

Jądro czerwienne, umiejscowione w śródmózgowiu, otrzymuje impulsy nerwowe z okolicy ruchowej kory mózgu i przekazuje je drogą czerwienno-rdzeniową do ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego. W ten sposób jądro czerwienne współdziała z drogami korowo-rdzeniowymi (piramidowymi) w sterowaniu ruchami dowolnymi, a nawet w przypadkach niektórych uszkodzeń mózgu może częściowo przejmować ich funkcję. Jądro czerwienne pośredniczy również w przekazywaniu impulsów nerwowych z kory mózgu do mózdzku.



Ryc. 12.96 Kontrola napięcia mięśni zginaczy i prostowników przez twór siatkowaty zstępujący.

12.7.8

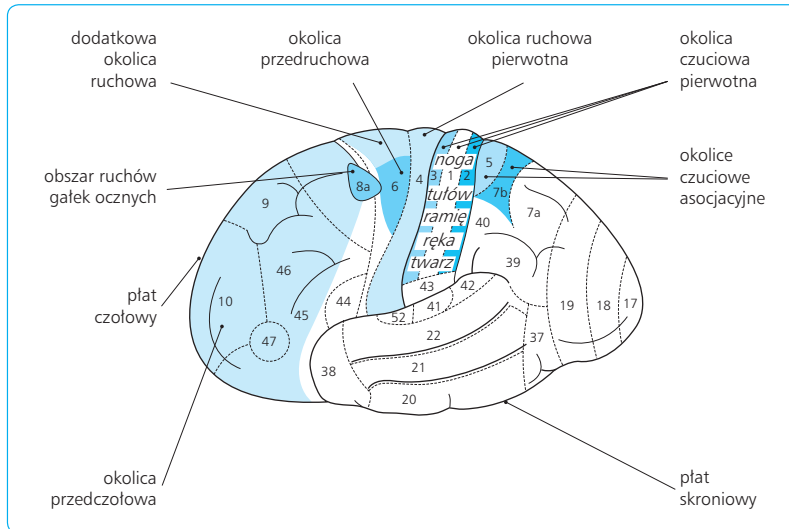
OBSZARY RUCHOWE KORY MÓZGU

Obszary kory mózgu sterujące czynnościami ruchowymi są położone w płacie czołowym ku przodowi od bruzdy środkowej mózgu. Należą do nich: (1) pierwotna (pierwszorzędowa) okolica ruchowa; (2) okolica przedruchowa i (3) dodatkowa okolica ruchowa (ryc. 12.97). Informacje z narządu ruchu, niezbędne do zapoczątkowania ruchu i do kontroli jego przebiegu, docierają do obszaru czuciowego w płacie ciemieniowym i stamtąd są przekazywane do pierwotnej okolicy ruchowej. Część tych informacji omija jednak obszar czuciowy i dochodzi bezpośrednio do okolic ruchowych, które tym samym pełnią, oprócz ruchowych, również

funkcje czuciowe. Podobnie obszary czuciowe mogą, w razie potrzeby, bezpośrednio wyzwać ruch. Dlatego często obszary ruchowe i czuciowe kory są nazywane wspólnie korą czuciowo-ruchową.

PIERWOTNA OKOLICA RUCHOWA

Pierwotna (pierwszorzędowa) okolica ruchowa znajduje się w zakręcie przedśrodkowym, w polu 4 wg Brodmanna. Okolice ruchowe są zróżnicowane pod względem somatotopowym. Poszczególne jej części zawiadują mięśniami ściśle określonych obszarów ciała i otrzymują informacje z tych obszarów, czyli stanowią reprezentację tych mięśni. W części brzusznej okolicy ruchowej znajduje się rozległa reprezentacja mięśni twarzy, jamy



Ryc. 12.97 Obszary ruchowe kory mózgu.

ustnej i krtani. Sąsiaduje z nią również rozległa reprezentacja mięśni ręki. Dalej, bardziej grzbietowo, zlokalizowana jest reprezentacja mięśni tułowia, a w pobliżu szczeliny podłużnej mózgu – reprezentacja mięśni stopy. Z obszarów tych reprezentacji wydawane są rozkazy dla właściwych mięśni.

wowych i więzadłach – do pola 2. Informacje z receptorów mięśniowych otrzymuje również bezpośrednio pierwotna okolica ruchowa (pole 4); większe znaczenie dla regulacji czynności ruchowych ma jednak pobudzenie okolic czuciowych (ryc. 12.98).

OKOLICA PRZEDRUCHOWA I DODATKOWA OKOLICA RUCHOWA

Ku przodowi od pierwotnej okolicy ruchowej znajdują się dwa obszary odgrywające rolę w programowaniu ruchów i w pamięci wzorców czynności ruchowych. Są to: okolica przedruchowa i położona grzbietowo od niej dodatkowa okolica ruchowa. Ich lokalizacja, zwłaszcza okolicy przedruchowej, częściowo pokrywa się z polem 6 wg Brodmanna.

UDZIAŁ KORY CZUCIOWEJ W STEROWANIU RUCHAMI

W sterowaniu ruchami uczestniczy zarówno pierwotna okolica czuciowa (somatosensoryczna, czucia somatycznego), jak i czuciowe pole asocjacyjne 5. W pierwotnej okolicy czuciowej są reprezentowane poszczególne części ciała w podobnym układzie somatotopowym, jak w pierwotnej okolicy ruchowej, z obszarem twarzy i jamy ustnej umiejscowionym brzusznie oraz obszarem stopy położonym grzbietowo w pobliżu szczeliny podłużnej mózgu.

Pierwotna okolica czuciowa jest też zróżnicowana pod względem funkcjonalnym. Dla mechanizmów sterujących ruchem istotne znaczenie ma to, że informacja z receptorów we wrzcionkach nerwowo-mięśniowych dochodzi do pola 3a, zaś z receptorów w torebkach sta-

12.7.9

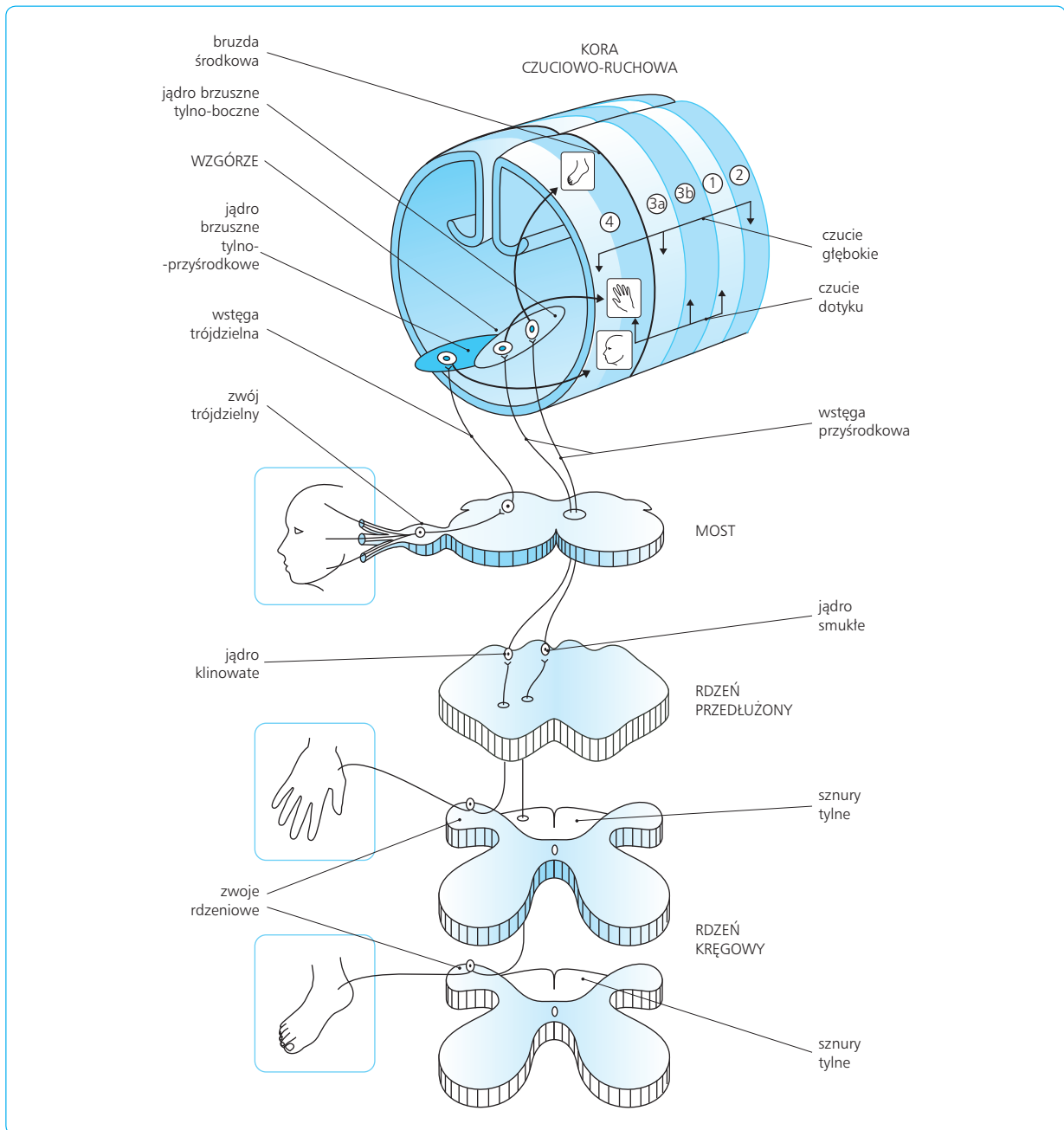
STEROWANIE RUCHAMI DOWOLNYMI

Domeną kory czuciowo-ruchowej jest sterowanie ruchami dowolnymi, czyli zależnymi od woli człowieka.

PLANOWANIE I PROGRAMOWANIE RUCHU

Metodą emisyjnej tomografii pozytonowej i metodą elektroencefalograficzną stwierdzono, że w opracowywaniu rozkazu ruchu dowolnego u ludzi bierze udział jednocześnie kilka obszarów kory czuciowo-ruchowej. Już na sekundę przed rozpoczęciem ruchu zaczyna narastać aktywność elektryczna dodatkowej i pierwotnej okolicy ruchowej. Aktywność ta nasila się w trakcie wykonywania ruchu. Sterowanie ruchami przez korę mózgu przebiega według opisanego poniżej schematu.

Główną rolę w planowaniu aktywności ruchowej odgrywa okolica przedczołowa. Obszar ten, największy u człowieka, zajmuje przednią część płata czołowego. W obszarze tym powstają programy złożonych działań, które są realizowane przez właściwe obszary kory czuciowo-ruchowej. Jest w nim kodowana zasadnicza treść aktów ruchowych i opracowywane są ogólne założenia planów działania. Stosownie do tych założeń powstają wzorce ruchów, które są przechowywane



Ryc. 12.98 Dopływ informacji czuciowej do kory czuciowo-ruchowej.

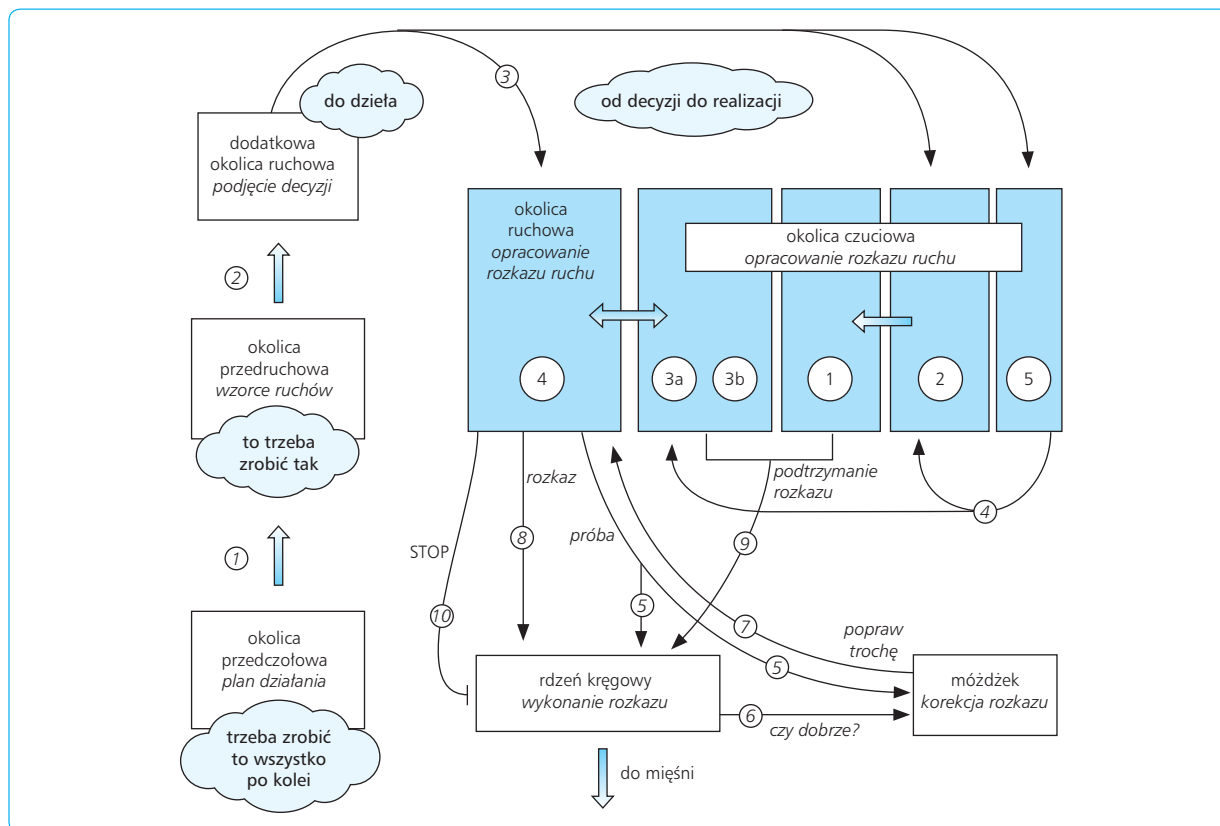
w okolicy przedruchowej. Na podstawie tych wzorców w pierwotnej okolicy ruchowej i w sąsiednich obszarach kory czuciowo-ruchowej powstaje rozkaz ruchu, który zostaje wysłany drogami korowo-rdzeniowymi (piramidowymi) do ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego.

W ustalaniu planów działania i kontroli sekwencji ruchów uczestniczy prążkowie, a zwłaszcza jądro ogoniaste (zob. podrozdz. 12.7.10, s. 675).

POWSTAWANIE ROZKAZU WYKONANIA RUCHU

Aby został wykonany ruch, musi dojść do pobudzenia określonej grupy mięśni agonistów i do zahamowania mięśni antagonistycznych. Proces ten przebiega w kilku etapach (ryc. 12.99).

Najpierw zostaje podjęta decyzja o wykonaniu ruchu. Badania elektrofizjologiczne wskazują na zaangażowanie dodatkowej okolicy ruchowej w tym procesie.



Ryc. 12.99 Sekwencja pobudzeń obszarów ruchowych i czuciowych kory mózgu oraz mózdzku w związku z wykonywaniem ruchu.

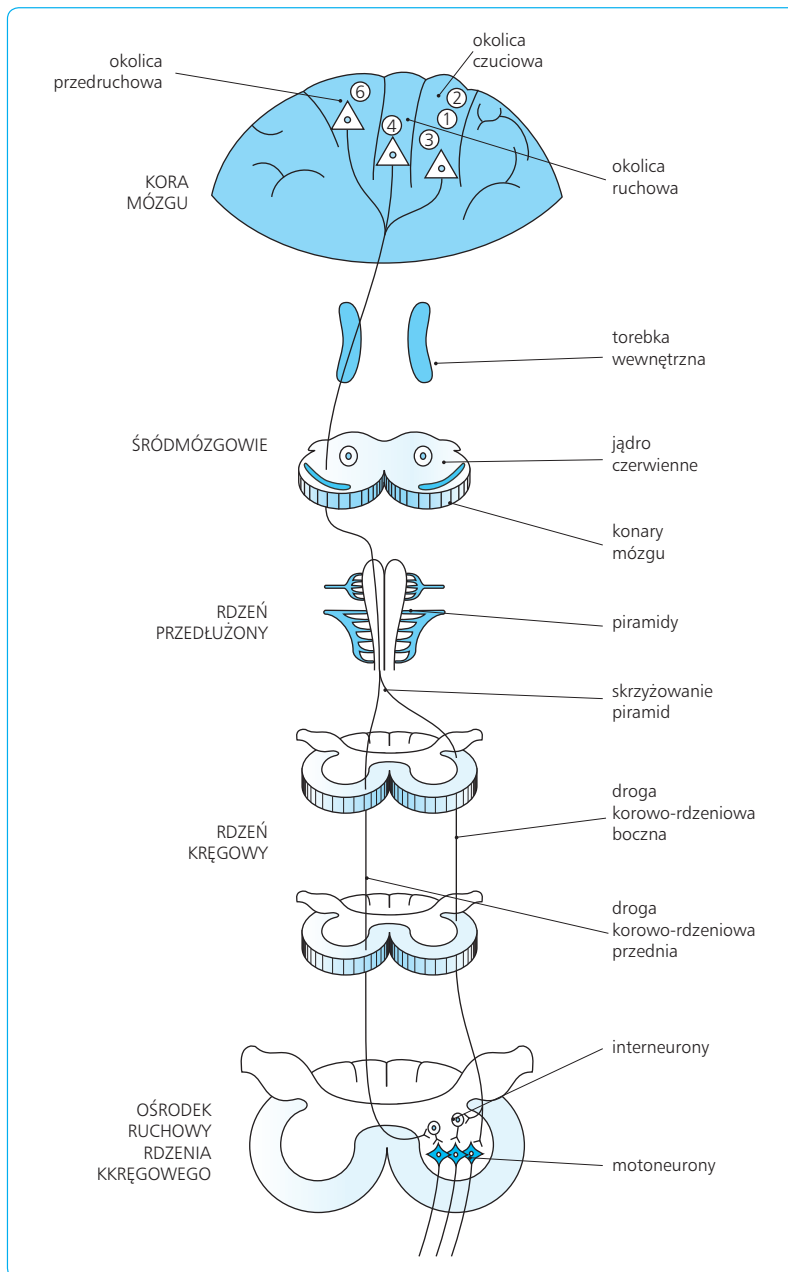
Pobudzenie z tej okolicy zostaje przekazane do pól 2, 5 i 4 bezpośrednio albo przez jądra podstawne. Pola te wysyłają impulsy nerwowe do reprezentacji czuciowej mięśni, które mają zostać pobudzone, i przez to ułatwiają odbiór informacji z tych mięśni. Część informacji z kory mózgu o zamierzonym ruchu dociera do mózdzku, który porównuje te informacje ze stanem pobudzenia ośrodków i w razie potrzeby sygnalizuje obszarom ruchowym kory mózgu potrzebę korekty komendy ruchu. Komendę tę, na podstawie informacji z mózdzku, wydaje pole 4. Skurcz mięśni jest później podtrzymywany przez impulsy z pól 3a, 3b i 1. Na koniec pole 4 wysyła komendę zakończenia ruchu.

W powstawaniu wzorców ruchów odgrywają również rolę informacje z proprioceptorów, które docierają do pola 3a i 2. Następnie zostają one przekazane z pola 2 do czuciowego pola asocjacyjnego 5, które przesyła je do okolicy przedruchowej, gdzie są kodowane wzorce ruchów. Informacje o stanie narządu ruchu otrzymuje też pole 4, w którym są one wykorzystywane do opracowania komendy ruchu.

WYSYŁANIE ROZKAZU RUCHU. DROGI KOROWO-RDZENIOWE

Droga korowo-rdzeniowa (piramidowa) rozpoczyna się we wszystkich polach kory czuciowo-ruchowej (ryc. 12.100). Najgrubsze włókna tej drogi są aksonami dużych komórek piramidalnych pierwotnej okolicy ruchowej. Po opuszczeniu kory drogi piramidowe biegną przez tylne ramię torebki wewnętrznej w sąsiedztwie dróg czuciowych. Przechodząc przez rdzeń przedłużony, tworzą zgrubienia, zwane piramidami, od których pochodzi ich nazwa. Po opuszczeniu piramid 90% włókien przechodzi na przeciwną stronę ciała i biegnie jako droga korowo-rdzeniowa boczna w sznurze bocznym do ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego. Pozostałe 10% włókien wchodzi w skład drogi korowo-rdzeniowej przedniej. Włókna te ostatecznie również dochodzą do ośrodków ruchowych po stronie przeciwnej. Część włókien drogi piramidowej dociera do jądra czerwienego i do jąder mostu, w których biorą początek połączenia do mózdzku.

W odcinku szyjnym rdzenia włókna dróg piramidowych tworzą bezpośrednie połączenia z motoneuronami alfa, unerwiającymi mięśnie rąk. Zapewnia to



Ryc. 12.100 Przebieg drogi piramidowej.

precyzyjną kontrolę ruchu tych mięśni przez neurony piramidalne kory mózgu. W niższych odcinkach rdzenia, unerwiających mięśnie tułowia i kończyn dolnych, o mniejszej precyzji ruchu, włókna piramidowe tworzą synapsy z interneuronami, a dopiero te pobudzają motoneurony.

OBJAWY USZKODZENIA DROGI PIRAMIDOWEJ

Częstym następstwem udaru mózgu jest przerwanie drogi piramidowej w obrębie torebki wewnętrznej. Wraz z niedowładem kończyn występuje wówczas

zwiększone napięcie mięśniowe (hipertonie) typu spastycznego. Przy zginaniu porażonej kończyny stwierdza się największy opór mięśni na początku próby, który natychmiast zmniejsza się po pokonaniu go przez badającego. Hipertonie ta nie wynika z uszkodzenia pierwotnej okolicy ruchowej, lecz innych obszarów kory mózgu (głównie okolicy przedruchowej), które u ludzi zdrowych hamują czynność tworu siatkowatego mostu i przeciwdziałają nadmiernemu napięciu mięśni.

Typowym objawem uszkodzenia drogi korowo-rdzeniowej u osoby dorosłej jest odruch Babińskiego. Wywołuje się go, przesuując tępy przedmiot wzdłuż zewnętrznej krawędzi podeszwy stopy. Reakcją na ten bodziec jest wyprostowanie palucha przy zgięciu pozostałych palców.

12.7.10

JĄDRA PODSTAWNE

Jądra podstawne znajdują się w brzusznej (podstawnej) części kresomózgowia. Wśród nich, ze względu na wielkość, wyróżnia się ciało prążkowane, złożone z jądra ogoniastego, skorupy i gałki bladej. Jądro ogoniaste wraz ze skorupą nazywane jest wspólnie prążkowiem.

Przyśrodkowo od skorupy znajduje się gałka bladej, składająca się z części zewnętrznej, zwróconej ku skorupie, i z części wewnętrznej (ryc. 12.101).

Oprócz ciała prążkowanego do jąder podstawnych zalicza się jądro niskowzgórzowe oraz istotę czarną, umiejscowioną w śródmózgowiu. Istota czarna składa się z części siatkowatej i części zbitej.

POŁĄCZENIA JĄDER PODSTAWNYCH

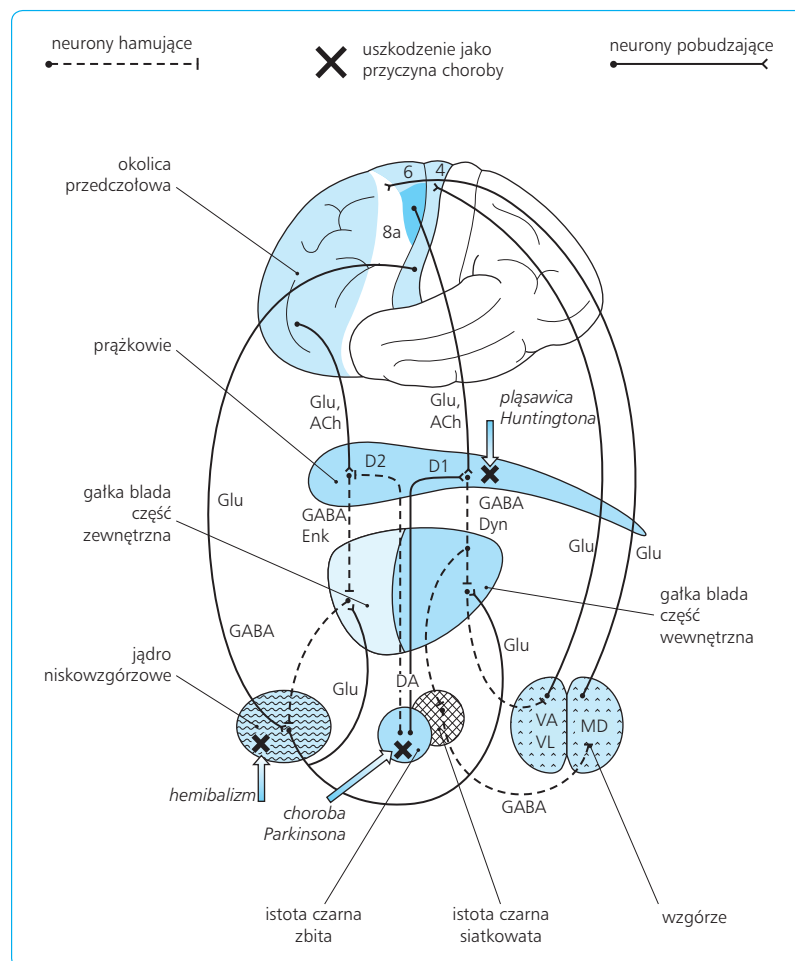
Jądra podstawne otrzymują połączenia z kory mózgu, natomiast wysyłają połączenia do jąder wzgórza i do ośrodków ruchowych w pniu mózgu, regulujących napięcie mięśniowe. We wzgórzu rozpoczynają się po-

łączenia do kory mózgu. Dzięki nim jądra podstawne mogą zarówno korygować stan pobudzenia obszarów ruchowych kory mózgu, jak i wpływać na wykonywanie ruchów poprzez zmiany napięcia mięśniowego.

Na zakończeniach nerwowych w jądrach podstawnych uwalniają się neuroprzekaźniki pobudzające, takie jak glutaminian i acetylocholina, oraz hamujące czynność neuronów, np. GABA, enkefality i dynorfiny. Dopamina natomiast odznacza się działaniem dwukierunkowym – zależnie od rodzaju aktywowanych receptorów pobudza lub hamuje prążkowie (ryc. 12.101).

PROJEKCJE Z KORY MÓZGU DO JĄDER PODSTAWNYCH

Połączenia z kory mózgu pochodzą z okolicy przedczołowej, okolicy przedruchowej i dodatkowego pola ruchowego. Na zakończeniach tych włókien w prążkowie uwalniają się glutaminian i acetylocholina. Z kolei prążkowie, za pośrednictwem neuronów GABA-ergicznych, enkefalinergicznych i dynorfinergicznych, hamuje zewnętrzną i wewnętrzną część gałki bladej. Inne włókna glutaminergiczne, pochodzące z pierwotnej okolicy ruchowej, okolicy przedruchowej i dodatkowe-



Ryc. 12.101 Połączenia między kory mózgu i jądrami podstawnymi oraz udział neuroprzekaźników w przekazywaniu stanów pobudzenia i hamowania. Glu – glutaminian, ACh – acetylocholina, D1 i D2 – receptory dopaminy, GABA – kwas gamma-aminomasłowy, enk – enkefality, dyn – dynorfiny, DA – dopamina. Jądra wzgórza: MD (medial dorsal) – przyśrodkowe grzbietowe, VA (ventral anterior) – brzuszne przednie, VL (ventral lateral) – brzuszne boczne.

go pola ruchowego, pobudzają jądro niskowzgórzowe. Z kolei jądro niskowzgórzowe pobudza część zewnętrzną gałki bladej i jest przez nią zwrotnie hamowane. To wzajemne unerwienie jądra niskowzgórzowego i części zewnętrznej gałki bladej tworzy pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego. Utrzymuje ona odpowiedni stan pobudzenia jądra niskowzgórzowego, które oddziałuje pobudzająco na część wewnętrzną gałki bladej, a za jej pośrednictwem na część zbitą istoty czarnej.

ODDZIAŁYWANIE JĄDER PODSTAWNYCH NA STRUKTURY PNIA MÓZGU

Jądra podstawne za pośrednictwem włókien GABA-ergicznych oddziałują hamująco na wzgórze i ośrodki niższych części pnia mózgu.

Włókna z części wewnętrznej gałki bladej biegną do jąder brzusznych przednich (VA, *ventral anterior*) i jądra brzuszno-bocznego (VL, *ventral lateral*) wzgórza. Z jąder tych wychodzą połączenia pobudzające okolicę ruchową kory mózgu. Gałka bladej, hamując jądra wzgórza, może pośrednio zmniejszać pobudzenie tego obszaru kory.

Włókna z obu części gałki bladej biegną do tworzącego siatkowatego zstępującego i uczestniczą w regulacji napięcia mięśniowego.

UNERWIENIE DOPAMINERGICZNE PRAŻKOWIA

Na zakończeniach włókien, które dochodzą do prążkowie z części zbitą istoty czarnej, uwalnia się dopamina, oddziałująca na dwa rodzaje receptorów: D₁ w synapsach pobudzających i D₂ w synapsach hamujących. Istota czarna, za pośrednictwem tych dwóch rodzajów receptorów, może pobudzać lub hamować prążkowie. Upośledzenie tego oddziaływania wskutek zwyrodnienia włókien dopaminergicznych występuje w chorobie Parkinsona.

ODDZIAŁYWANIA JĄDER PODSTAWNYCH NA KOROWE I PODKOROWE OŚRODKI RUCHOWE

Jądra podstawne wchodzi w skład dwóch pętli połączeń nerwowych, za pośrednictwem których obszary asocjacyjne kory mózgu oddziałują na obszary sterujące czynnościami ruchowymi. Jedną z tych pętli przebiega przez skorupę, drugą przez jądro ogoniaste (ryc. 12.102).

Pętla przechodząca przez skorupę kontroluje polecenia wysyłane przez okolicę ruchową kory do ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego. Do skorupy dochodzą impulsy z okolicy przedruchowej i dodatkowej okolicy ruchowej kory, niosące informacje o wzorcu rozkazu. Informacje te zostają przekazane do gałki bladej i stąd, poprzez wzgórze, dochodzą do pierwotnej okolicy ru-

chowej. Funkcjonowanie pętli skorupy jest niezbędne do kontroli wykonywania precyzyjnych, zautomatyzowanych czynności, takich jak pisanie, rysowanie, szycie itp.

Pętla przechodząca przez jądro ogoniaste rozpoczyna się w korowych obszarach asocjacyjnych wyższego rzędu, takich jak okolica przedczołowa i asocjacyjne okoliczności czucia somatycznego. Przebiega, jak poprzednia, przez gałkę bladą i wzgórze, ale jej celem jest okolica przedczołowa, w której powstają plany złożonych działań, a także okolica przedruchowa i ruchowa dodatkowa. Za pośrednictwem tej pętli prążkowie kontroluje poprawność sekwencji planowanych aktów ruchowych i celowość ich wykonania w konkretnej sytuacji.

OBJAWY USZKODZENIA JĄDER PODSTAWNYCH

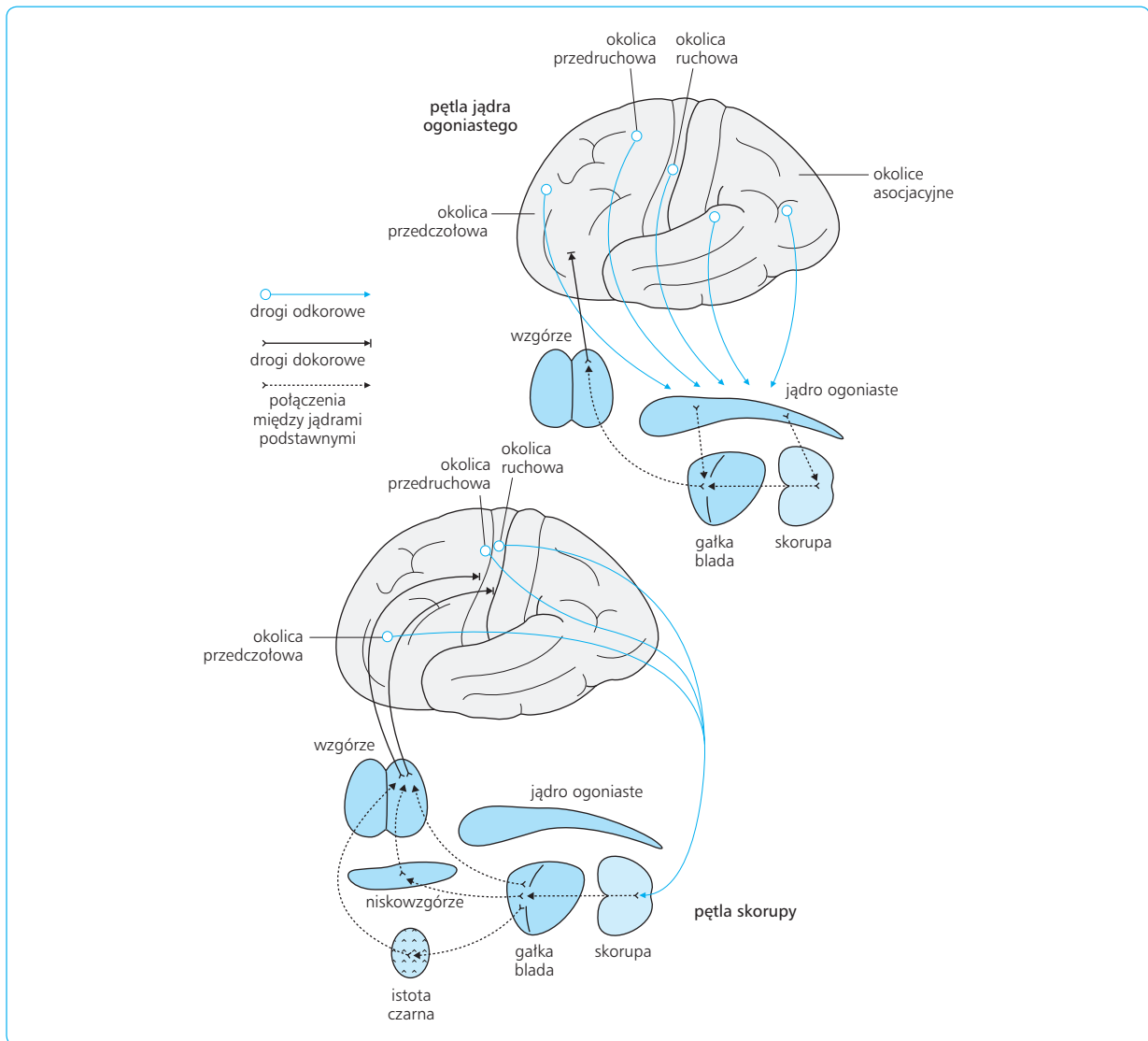
Uszkodzenia jąder podstawnych charakteryzują się zaburzeniem ruchów lub odwrotnie, występowaniem ruchów mimowolnych, czyli niepoddających się świadomej kontroli chorego. Choroby, w których występuje zmniejszenie aktywności ruchowej, to tzw. zespoły hipokinetyczne, zaś choroby z nadmierną aktywnością ruchową – zespoły hiperkinetyczne. Najlepiej poznany zespół hipokinetycznym jest choroba Parkinsona, natomiast do zespołów hiperkinetycznych należy płasawica Huntingtona i hemibalizm.

Choroba Parkinsona

Do objawów choroby Parkinsona zalicza się wzmożone napięcie mięśniowe, drżenie mięśni z częstością 3–6/s i szczególnie dokuczliwą dla chorego niemożność rozpoczęcia ruchu, czyli akinezę. Chory porusza się drobnymi krokami, pochylony do przodu. Akineza wyraża się też ograniczeniem mimiki, co nadaje twarzy chorego wygląd maskowaty.

Jedną z przyczyn choroby Parkinsona może być zakłócona interakcja między istotą czarną a prążkowie. Prążkowie za pośrednictwem neuronów GABA-ergicznych hamuje czynność istoty czarnej. Z kolei istota czarna, za pośrednictwem neuronów dopaminergicznych, oddziałuje zwrotnie na prążkowie. Wpływ ten, zależnie od rodzaju zaangażowanych receptorów (D₁ lub D₂), jest pobudzający lub hamujący. Zakłócenie tego mechanizmu wskutek uszkodzenia istoty czarnej upośledza prawidłową sekwencję pobudzenia i hamowania obszarów ruchowych kory mózgu, niezbędną dla płynności ruchu; może też powodować drżenie rąk.

Innym objawem choroby Parkinsona jest wzmożone napięcie mięśniowe (hipertonia). Podczas badania napięcia wyczuwa się stały opór mięśni, który co pewien czas na chwilę ustępuje, umożliwiając stopniowe zginanie kończyny w sposób skokowy. Z tego powodu zjawisko to jest nazywane objawem „koła zębatego”. Hipertonia jest spowodowana niedostatecznym hamowaniem przez prążkowie tworzącego siatkowatego mostu.



Ryc. 12.102 Pętle korowo-korowe przebiegające przez jądra podstawne.

Zespoły hiperkinetyczne

Do zespołów hiperkinetycznych zalicza się chorobę Huntingtona i hemibalizm.

Choroba (płasawica) Huntingtona charakteryzuje się występowaniem nagłych, krótkich ruchów mimowolnych, tj. niezależnych od woli chorego. Badanie mózgu osób zmarłych z objawami tej choroby wykazywało zanik neuronów w prążkowie. Przyczyną choroby Huntingtona jest defekt genetyczny, który prowadzi do syntezy patologicznego białka, nazwanego huntingtyną. Ma ono właściwości neurotoksyczne – uszkadza neurony, zwłaszcza w gałce bladej.

Hemibalizm powstaje w wyniku uszkodzenia jądra niskowzgórzowego. Objawia się gwałtownymi mimowolnymi ruchami przeciwległych kończyn górnej i dolnej. Za ich przyczynę uważa się brak pobudzającego wpływu jądra niskowzgórzowego na część wewnętrzną

gałki bladej, która normalnie hamuje jądra wzgórza i w ten sposób przeciwdziała nadczynności okolicy ruchowej kory mózgu.

12.7.11

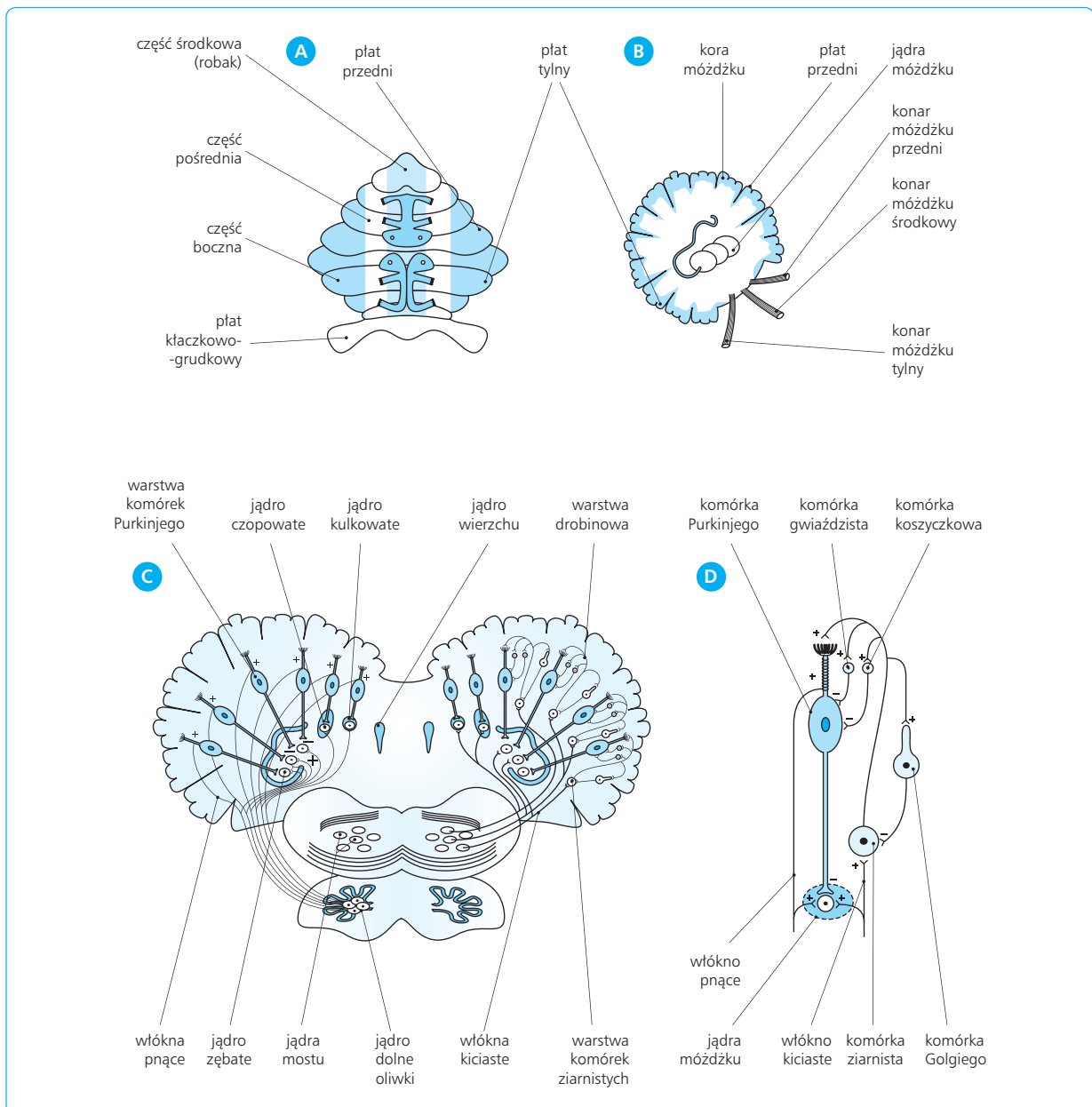
MÓZDŻEK

BUDOWA MÓZDŻKU

Mózdzek składa się z części środkowej, zwanej robakiem, i bocznie położonych półkul. W obrębie mózdzku rozróżnia się ponadto płat przedni, płat tylny i płat kłaczkowo-grudkowy. W obrębie płata przedniego

i płata tylnego można wyodrębnić strefy o różnym znaczeniu funkcjonalnym: strefę środkową (w jej obrębie znajduje się robak), strefę pośrednią i strefę boczną (ryc. 12.103A). Robak i sąsiadująca z nim strefa pośrednia współdziałają z rdzeniem kręgowym w regulacji napięcia mięśniowego. W tej części znajduje się somatotopowa reprezentacja poszczególnych części ciała. Strefa boczna koryguje program ruchu jeszcze przed jego wykonaniem. Płat kłaczkowo-grudkowy wraz z jądrami przedśionkowymi uczestniczy w utrzymaniu równowagi ciała.

Mózdzek jest zbudowany z kory i jąder mózdzku (ryc. 12.103B,C). Kora mózdzku składa się z trzech warstw – warstwy drobinowej, warstwy komórek Purkiniego i warstwy komórek ziarnistych. Rozgałęzione dendryty komórek Purkiniego kontaktują się z neuronami w warstwie drobinowej, które regulują pobudliwość tych komórek. Z kolei aksony komórek Purkiniego dochodzą do jąder mózdzku i hamują ich czynność.



Ryc. 12.103 Budowa mózdzku. **A.** Części mózdzku widziane od strony grzbietowej, z zaznaczeniem schematu projekcji czuciowej. **B.** Części mózdzku widziane na przekroju strzałkowym. **C.** Kora mózdzku i jej połączenia z jądrami mostu, jądrem dolnym oliwki i jądrami mózdzku. **D.** Oddziaływania włókien kiciastych i włókien pnących na komórki Purkiniego.

POŁĄCZENIA MÓZDŻKU

Dopływ informacji do mózdzku

Mózdzek otrzymuje informacje: (1) z narządu ruchu, tj. z mięśni, stawów i więzadeł; (2) z receptorów dotyku, z narządu wzroku i słuchu; (3) z okolicy ruchowej kory mózgu; (4) z ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego. Informacje z mięśni i z rdzenia kręgowego docierają do mózdzku bezpośrednio drogami rdzeniowo-mózdkowymi, pozostałe zaś za pośrednictwem innych ośrodków, takich jak jądro dolne oliwki, jądra mostu i twór siatkowaty.

Jądro dolne oliwki współdziała z mózdzkiem w precyzyjnej kontroli ruchów dowolnych. Aksony neuronów tego jądra, zwane włóknami pnącymi, pobudzają jądra mózdzku i komórki Purkiniego. Z jąder mostu, z tworu siatkowatego i z rdzenia kręgowego pochodzą włókna kiciaste. Pobudzają one komórki Purkiniego pośrednio poprzez komórki ziarniste i komórki Golgiego. Działanie włókien pnących i kiciastych jest dwufazowe – najpierw włókna te bezpośrednio pobudzają jądra mózdzku, a wkrótce potem za pośrednictwem komórek Purkiniego hamują te jądra (ryc. 12.103D). Taka sekwencja działań obu rodzajów włókien ma istotne znaczenie dla hamowania ruchu, który spełnił swe zadanie.

Mózdzek otrzymuje informacje o wzajemnym ułożeniu części ciała i stanie narządu ruchu, a także rozpoznaje stan wstępnego pobudzenia ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego. Informacje te pochodzą od interneuronów, które pobudzają motoneurony alfa (ryc. 12.104).

Ponieważ pobudzenie ośrodków rdzenia powstaje pod wpływem rozkazów z okolicy ruchowej kory mózgu, stan pobudzenia tych ośrodków pośrednio odzwierciedla wzorzec pobudzenia neuronów kory

w momencie wydawania rozkazu. Na podstawie informacji z narządu wzroku i słuchu oraz zintegrowanej informacji o stanie pobudzenia ośrodków ruchowych rdzenia, o bieżącym stanie narządu ruchu, a także o sytuacji w otoczeniu, mózdzek może szybko i skutecznie zmodyfikować ten rozkaz i skorygować ruch.

Drogi odmózdkowe

Wszystkie drogi wychodzące z mózdzku biorą początek w czterech jądrach mózdzku – jądrze wierzchu, jądrze czopowatym, jądrze kulkwatym i jądrze zębatym. Pierwsze trzy oddziałują na rdzeń kręgowy poprzez jądra przedśionkowe, twór siatkowaty zstępujący i jądro czerwienne. Za pomocą tych połączeń mózdzek koryguje ruchy wykonywane w danej chwili.

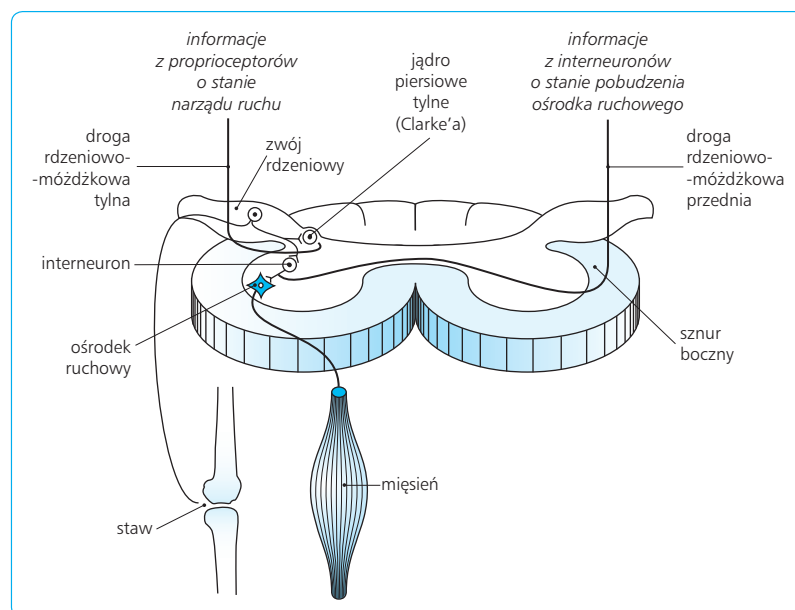
Włókna nerwowe z jądra zębatego dochodzą do jądra brzuszno-bocznego (VL) wzgórza, w którym mają początek połączenia wzgórzowo-korowe. Połączenia te docierają do okolicy ruchowej kory. Tą drogą mózdzek modyfikuje polecenia, jakie mają być wysłane z obszaru ruchowej kory do ośrodków ruchowych rdzenia.

KOREKCJA CZYNNOŚCI RUCHOWYCH PRZEZ MÓZDŻEK

Do najważniejszych zadań mózdzku należą: (1) tłumienie ruchów oscylacyjnych, (2) korekcja ruchu wykonywanego w danej chwili i (3) korekcja planu czynności ruchowej.

Tłumienie ruchów oscylacyjnych

Większość ruchów ma tendencję do przekraczania niezbędnego zakresu i do powtarzania się, czyli oscylacji. Mózdzek przeciwdziała temu zjawisku.



Ryc. 12.104 Drogi rdzeniowo-mózdkowe i rodzaj przenoszonych przez nie informacji.

Impulsy nerwowe z okolicy ruchowej kory mózgu dochodzą do ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego i do jąder mostu. Z jąder mostu biegną dalsze połączenia zarówno do jąder mózdzku, jak i do komórek ziarnistych kory mózdzku. Pobudzenie jąder mózdzku wyzwala serię impulsów biegnących poprzez jądro czerwienne do ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego. Impulsy te przyczyniają się do nasilenia ruchu. Wkrótce potem pobudzenie komórek ziarnistych zostaje przekazane do komórek Purkiniego, a te z kolei hamują jądra mózdzku. Powoduje to nagłe przerwanie pobudzającego oddziaływania tych jąder na ośrodki rdzenia, a tym samym osłabienie ruchu w momencie, gdy spełni on swe zadanie.

Korekcja ruchu wykonywanego w danej chwili

Korygowanie ruchów opiera się na porównaniu zgodności bieżących skutków ruchu z zakodowanym w obszarach ruchowych kory programem tego ruchu. Informacje niezbędne do korekcji ruchu pochodzą z mięśni i rdzenia kręgowego oraz z okolicy ruchowej kory. Źródłem informacji z rdzenia jest stan wstępno pobudzenia ośrodków ruchowych. Część pośrednia mózdzku stanowi integrator informacji napływających z tych źródeł.

Gdy wykonywanie ruchu okazuje się utrudnione, np. z powodu pojawienia się przeszkody czy nieoczekiwanego oporu, mózdzek sygnalizuje korze mózgu konieczność skorygowania wydanego polecenia. Okolica ruchowa kory wysyła wtedy do ośrodków ruchowych rdzenia polecenie zwiększenia siły skurczu mięśni.

Korekcja planu czynności ruchowej

W korygowanie planu czynności ruchowej jest zaangażowana boczna część mózdzku i jądro zębate. Informacje o planie ruchu pochodzą z okolicy przedruchowej i czuciowych okolic asocjacyjnych kory; docierają do mózdzku za pośrednictwem jąder mostu. Sygnał korygujący plan ruchu wychodzi z jądra zębatego mózdzku i przez jądro brzuszne boczne (VL) wzgórze dochodzi do tych samych okolic asocjacyjnych kory, z których wyszły informacje o zamiarze wykonania tego ruchu.

OBJAWY USZKODZENIA MÓZDZKU

Uszkodzenia mózdzku odzwierciedlają rolę tej struktury w kontroli czynności ruchowych.

1. Zaburzenia równowagi są skutkiem uszkodzenia płata grudkowo-kłaczkowego. Można je stwierdzić, polecając pacjentowi stać ze złączonymi stopami i wyciągniętymi do przodu rękami. Otwarcie oczu tylko nieznacznie poprawia wynik tej próby.
2. Oczopląs pochodzenia mózdzkowego ma postać drżenia gałek ocznych podczas oglądania przedmiotu i zakłóca stałość percepcji wzrokowej.

3. Ataksja polega na nieskoordynowanych ruchach oscylacyjnych kończyny podczas ruchów ukierunkowanych na określony cel. Ruchy te nasilają się w miarę zbliżania się do celu, utrudniając jego osiągnięcie.
4. Formą ataksji mózdzkowej jest zaburzenie płynności mowy, zwane mową skandowaną. Pacjent mówi niewyraźnie, przesadnie akcentując wyrazy lub sylaby. Przyczyną tego zjawiska jest brak koordynacji skurczów mięśni oddechowych, mięśni krtani i mięśni jamy ustnej.
5. Dysmetria uwidacznia brak normalnego ograniczenia przez mózdzek nadmiernego zakresu ruchu. Pacjent proszony o dotknięcie palcem nosa, zamiast łagodnie wykonać ten ruch, uderza ręką w nos.
6. Adiadochokineza to trudność w wykonywaniu szybkich ruchów odwracania i nawracania przedramienia. Jest ona wyrazem braku współdziałania mięśni antagonistycznych.
7. Jednostronne obniżenie napięcia mięśniowego bywa skutkiem uszkodzenia jąder mózdzku po tej samej stronie. Zaburzenie to odzwierciedla brak pobudzającego działania mózdzku na korę mózgu i twór siatkowaty mostu.

12.8

UKŁAD AUTONOMICZNY

Układ autonomiczny to część układu nerwowego, która reguluje czynność narządów wewnętrznych i procesy przemiany materii w tkankach. Układ autonomiczny wraz z układem hormonalnym uczestniczą w procesach utrzymania homeostazy wewnątrzustrojowej. Dzięki regulacji czynności serca i skurczu naczyń krwionośnych przez układ autonomiczny możliwe jest optymalne dostosowanie czynności organizmu do bieżących zadań, np. do zwiększonej aktywności ruchowej, obrony przed niebezpieczeństwem czy też do odpoczynku i snu.

Układ autonomiczny jest zazwyczaj przeciwstawiany układowi somatycznemu, ponieważ w odróżnieniu od niego steruje czynnościami, które nie zależą od woli człowieka.

12.8.1

CZĘŚCI UKŁADU AUTONOMICZNEGO

W obrębie układu autonomicznego wyróżnia się układ współczulny (sympatyczny) i układ przywspółczulny (parasympatyczny), przy czym do układu współczulnego należą też rdzeń nadnerczy. Za odrębną część układu

autonomicznego uważa się sieć nerwową unerwiająca przewód pokarmowy, zwaną jelitowym układem nerwowym (zob. rozdz. 6).

Ośrodki układu autonomicznego znajdują się w pniu mózgowia i w rdzeniu kręgowym. Zawierają one neurony, których aksony, zwane włóknami przedzwojowymi, opuszczają ośrodki i biegną do zwojów autonomicznych poza ośrodkowym układem nerwowym. W zwojach tych włókna przedzwojowe tworzą synapsy z neuronami, których aksony, jako włókna zazwojowe, unerwiają narządy.

Do układu autonomicznego należą również neurony aferentne (czuciowe) przewodzące impulsy czucia trzewnego z narządów wewnętrznych. Informacje te mają znaczenie dla regulacji czynności narządów za pomocą pobudzających i hamujących odruchów autonomicznych.

12.8.2

NEUROPRZEKAŹNIKI W UKŁADZIE AUTONOMICZNYM

Przekazywanie pobudzenia w układzie autonomicznym zachodzi z udziałem klasycznych neuroprzekaźników – acetylocholiny i dwóch katecholamin – noradrenaliny i adrenaliny. Acetylocholina uwalnia się na zakończeniach wszystkich włókien przedzwojowych w zwojach współczulnych i przywspółczulnych oraz w rdzeniu nadnerczy, a także na wszystkich zakończeniach przywspółczulnych włókien zazwojowych.

Na zakończeniach włókien współczulnych zazwojowych uwalnia się przeważnie noradrenalina, nie jest to jednak regułą – na zakończeniach włókien współczulnych unerwiających gruczoły potowe uwalnia się bowiem acetylocholina. Natomiast rdzeń nadnerczy wytwarza głównie adrenalinę. Zależnie od rodzaju neuroprzekaźnika uwalnianego na zakończeniach włókien zazwojowych, układ autonomiczny dzieli się na układ adrenergiczny i cholinergiczny, które tylko częściowo stanowią odpowiedniki układu współczulnego i przywspółczulnego.

Oprócz klasycznych neuroprzekaźników w funkcjach układu autonomicznego odgrywają rolę także inne związki, uwalniane na zakończeniach nerwowych wraz z neuroprzekaźnikami jako ich kotransmitery lub też uwalniane samodzielnie jako neuromodulatory.

12.8.3

UKŁAD WSPÓŁCZULNY

W skład układu współczulnego wchodzi ośrodki, zwoje współczulne, nerwy współczulne i sploty autonomiczne.

OŚRODKI UKŁADU WSPÓŁCZULNEGO

Ośrodki układu współczulnego znajdują się w rdzeniu kręgowym: od pierwszego segmentu piersiowego (Th₁) aż do drugiego lub trzeciego segmentu lędźwiowego (L₂ lub L₃) (ryc. 12.105). W każdym z tych segmentów, w obrębie rogu bocznego, znajduje się jądro pośrednio-boczne, w którym są skupione neurony przedzwojowe. Neurony przedzwojowe otrzymują za pośrednictwem interneuronów pobudzenie z neuronów czucia trzewnego w zwojach rdzeniowych w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego i wraz z tymi neuronami wchodzi w skład łuków odruchów autonomicznych.

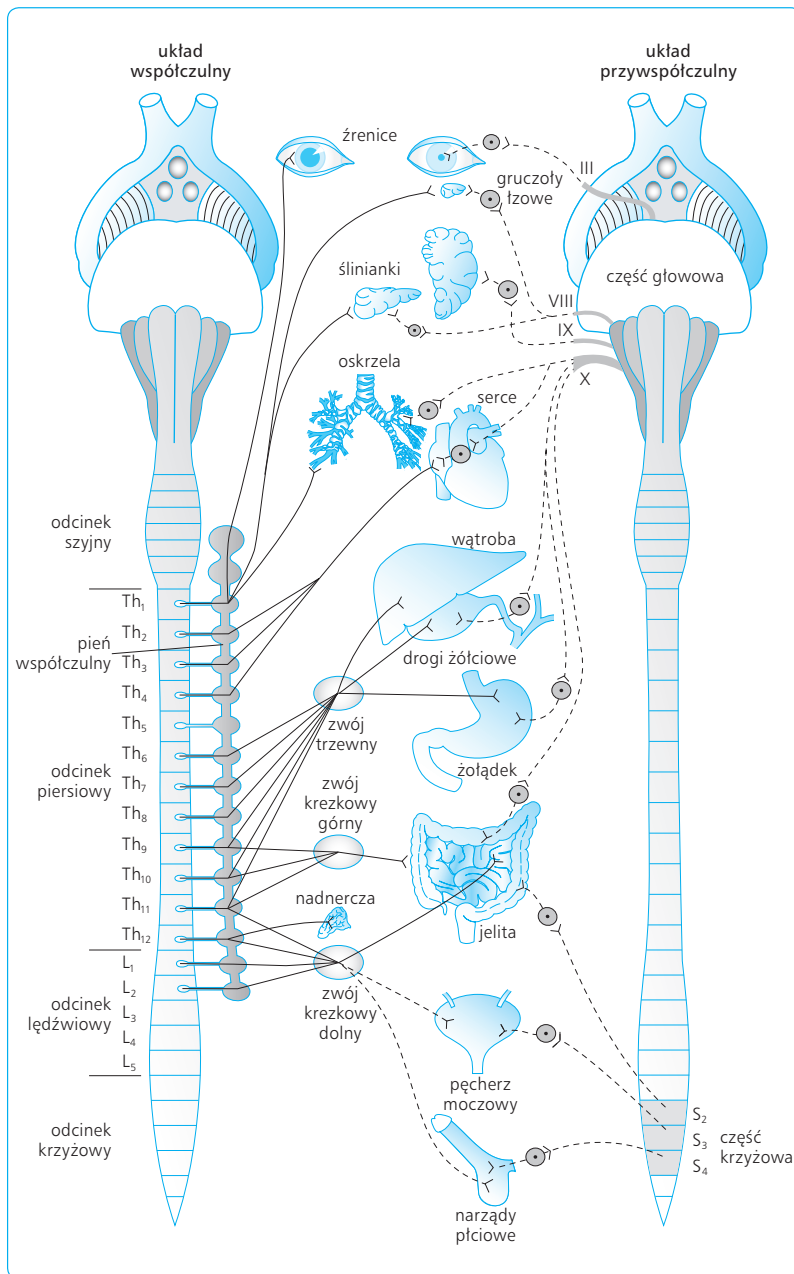
Aksony neuronów przedzwojowych, czyli włókna przedzwojowe, opuszczają rdzeń przez korzeń przedni, i wkrótce przez gałąź łączącą białą dochodzą do zwoju kręgowego odpowiadającego danemu segmentowi rdzenia, jak też do zwojów położonych wyżej lub niżej. Niektóre kończą się w tych zwojach, inne tylko przechodzą przez nie i podążają do dalszych zwojów współczulnych.

PIEŃ WSPÓŁCZULNY I NERWY WSPÓŁCZULNE

Z przodu od kręgosłupa znajduje się parzysty pień współczulny, utworzony przez zwoje kręgowy. Każdy zwój kręgowy łączy się ze zwojem położonym wyżej i niżej, a także z odpowiadającym mu zwojem po drugiej stronie kręgosłupa. W pniu współczulnym rozróżnia się trzy parzyste zwoje szyjne (górny, środkowy i dolny), 10–12 zwojów piersiowych, 3–4 zwoje lędźwiowe, 2–6 zwojów krzyżowych i jeden nieparzysty zwój guziczny, wspólny dla prawego i lewego pnia współczulnego. Zwój szyjny dolny zwykle łączy się z pierwszym, a niekiedy też i z drugim zwojem piersiowym w duży zwój gwiazdzisty. Do zwojów pnia współczulnego dochodzą włókna przedzwojowe. Część z nich kończy się tutaj, inne biegną do zwojów współczulnych przedkręgowych, a pozostałe jeszcze dalej – do zwojów współczulnych w pobliżu narządów. Włókna przedzwojowe otacza cienka osłonka mielinowa. Zalicza się je do włókien nerwowych grupy B.

W odcinku szyjnym, w dolnej części odcinka lędźwiowego i w odcinku krzyżowym rdzenia kręgowego nie ma ośrodków współczulnych. Dlatego włókna przedzwojowe dochodzące do części szyjnej pnia współczulnego pochodzą z ośrodków w górnych segmentach piersiowych rdzenia, zaś współczulne włókna przedzwojowe wchodzące w skład nerwu podbrzusznego dolnego (miednicznego) biorą początek w położonym wyżej odcinku lędźwiowym rdzenia kręgowego.

Te włókna przedzwojowe, które kończą się w najbliższym zwoju kręgowym, tworzą synapsy z jego neuronami. Aksony tych neuronów nazywają się włóknami zazwojowymi. Niektóre włókna zazwojowe wracają



Ryc. 12.105 Układ współczulny i przywspółczulny. Ośrodki współczulne znajdują się w odcinku piersiowym i w dwóch górnych segmentach odcinka lędźwiowego rdzenia kręgowego. Ku przodowi od kręgosłupa leżą zwoje kręgowo, które, łącząc się ze sobą, tworzą pień współczulny. W dalszej odległości od kręgosłupa znajdują się zwoje przedkręgowo i śródścienne. Układ przywspółczulny składa się z części głowowej, do której należą jądra przywspółczulne nerwu III (okoruchowego), VII (twarzowego), IX (językowo-gardłowego) i X (błędnego), oraz z części krzyżowej (segmenty 2–4).

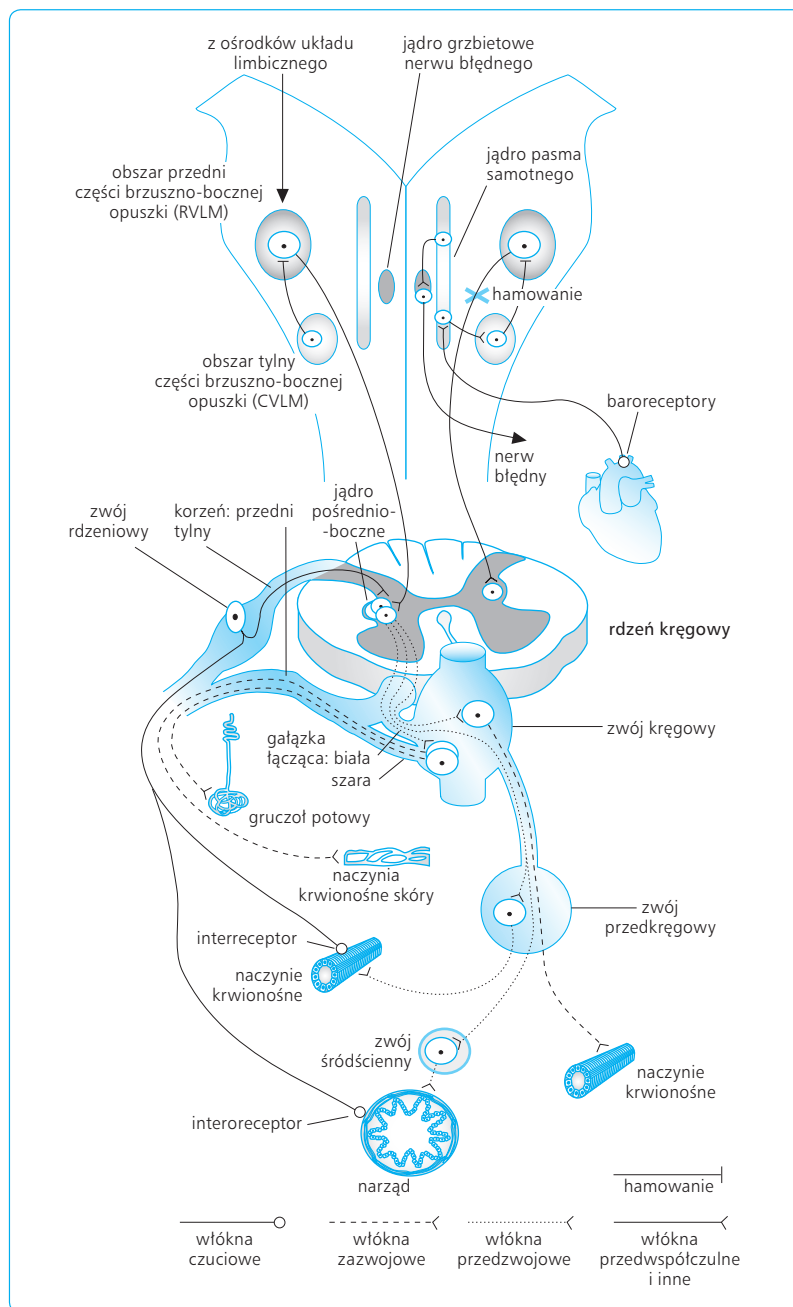
przez gałąź łączącą szarą do korzenia brzusznego i dalej nerwem rdzeniowym bieżą do naczyń tułowia i kończyn, do gruczołów potowych i do mięśni przywłosowych. Inne włókna zazwojowe po opuszczeniu pnia współczulnego wchodzi w skład nerwów współczulnych, którymi podążają do narządów (ryc. 12.106). Największymi nerwami współczulnymi są nerwy sercowe szyjne i piersiowe, nerw trzewny większy i nerw trzewny mniejszy oraz nerw miedniczny.

Część włókien przedzwojowych nie kończy się w zwojach kręgowych, lecz opuszcza pień współczulny i biegnie dalej do zwojów przedkręgowych, do zwojów współczulnych w splotach układu autonomicznego albo aż do zwojów śródściennych w ścianach narządów. Ze wszystkich tych zwojów wychodzą włókna zazwojowe, unerwiające narządy,

Większość włókien zazwojowych nie ma osłonki mielinowej, a tylko osłonkę Schwanna.

SPLOTY AUTONOMICZNE

Sploty autonomiczne są utworzone przez współczulne włókna przedzwojowe i zazwojowe i przez mniejszą liczbę włókien przedzwojowych przywspółczulnych. W obrębie splotów znajdują się zwoje. Rozróżnia się sploty główne (przedkręgowo), umieszczone z przodu od kręgosłupa, a także mniejsze sploty okołonaczyniowe, oplatające naczynia krwionośne, i sploty śródścienne, umiejscowione w obrębie narządów. Do wyróżniających się splotów w klatce piersiowej należy splot



Ryc. 12.106 Organizacja unerwienia współczulnego. Neurony współczulne znajdują się w jądrach pośrednio-bocznych rdzenia kręgowego. Ich aksony (włókna przedzwojowe), po krótkim przebiegu w korzeniu przednim, przez gałąź łączącą białą dochodzą do zwoju kręgowego. Do neuronów współczulnych dochodzą informacje z receptorów w narządach dotyczące czucia trzewnego. Górna część ryciny ilustruje organizację obszaru przedniego części brzusno-przyrodkowej rdzenia przedłużonego (RVLM, *rostral ventrolateral medulla*). Obszar ten zawiera neurony przedwspółczulne, które unerwiają neurony współczulne. RVLM jest hamowany przez obszar tylny tej części rdzenia przedłużonego (CVLM, *caudal ventrolateral medulla*).

sercowy i spłot płucny, w jamie brzusznej – spłot trzewny, spłot międzykręzkowy i spłot podbrzusny górny, a w obrębie miednicy mniejszej – spłot podbrzusny dolny, zwany też miednicznym.

Spłot trzewny (dawniej zwany spłotem słonecznym) jest największym spłotem autonomicznym. W jego obrębie znajduje się zwój trzewny.

CZĘŚĆ RDZENNA NADNERCZY

Do układu współczulnego należy rdzeń nadnerczy, który – podobnie jak zwoje współczulne – pochodzi z grzebienia nerwowego. Zawiera on komórki chro-

mafino, unerwione przez przedzwojowe włókna współczulne. Komórki te wydzielają adrenalinę oraz w mniejszych ilościach noradrenalinę, które przedostają się z nadnerczy bezpośrednio do krwi.

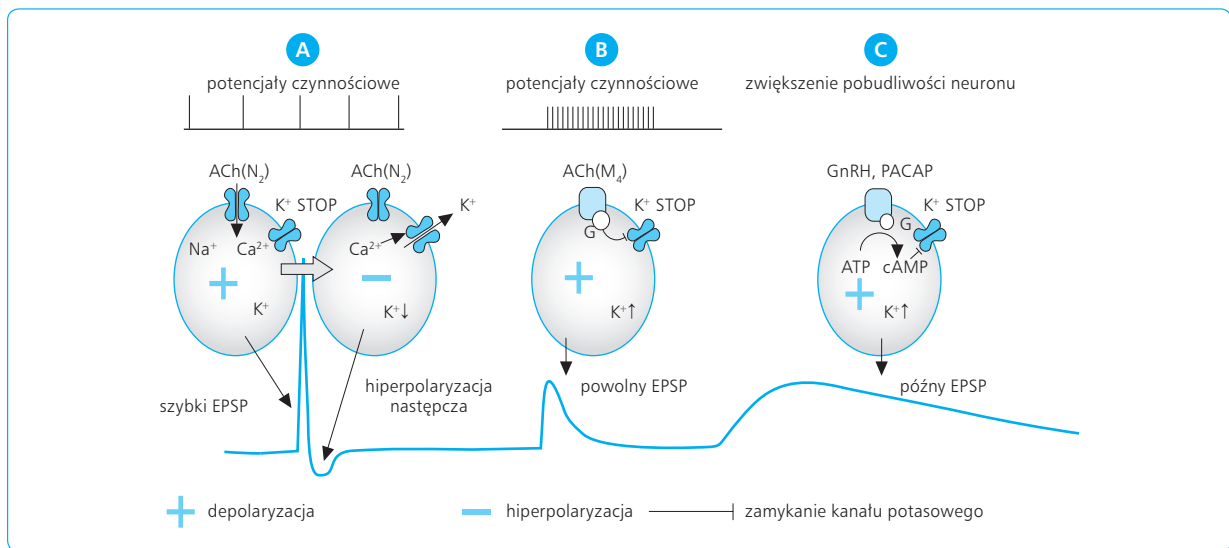
PRZEKAZYWANIE POBUDZENIA W ZWOJACH WSPÓLCZULNYCH

Zwoje współczulne nie są jedynie miejscem przekazywania pobudzenia z włókien przedzwojowych do neuronów zwojowych. Pełnią też ważną rolę integracyjną, dzięki której ich funkcjonowanie jest dostosowane do bieżących potrzeb organizmu.

Etapy pobudzenia neuronów zwoju współczulnego

W przebiegu pobudzenia neuronów zwoju współczulnego rozróżniono następujące etapy:

1. Acetylocholina uwolniona z zakończeń włókien przedzwojowych działa na receptory nikotynowe typu N_2 i na receptory muskarynowe typu M_4 w błonie neuronów zwojowych. Receptory N_2 są receptorami jonotropowymi. Aktywacja receptora N_2 powoduje otwarcie kanału kationowego oraz napływ do cytoplazmy jonów Na^+ i Ca^{2+} . Skutkiem tego jest depolaryzacja błony neuronu i powstanie postsynaptycznego potencjału pobudzającego (EPSP) o krótkiej latencji (0,5–1 ms), stąd zwanego szybkim EPSP. Szybki EPSP trwa jednak krótko, ponieważ jony Ca^{2+} otwierają regulowane przez siebie kanały potasowe, co powoduje wypływ jonów K^+ z komórki i doprowadza do obniżenia potencjału błonowego, czyli hiperpolaryzacji następczej (ryc. 12.107A).
2. Po szybkim EPSP pojawia się postsynaptyczny potencjał hamujący (IPSP), który nakłada się na zastaną hiperpolaryzację następczą i jest wyrazem krótkotrwałego hamowania komórki. Przyczynę IPSP stanowi oddziaływanie na błonę neuronu zwojowego interneuronów hamujących, zwanych komórkami SIF (*small immunofluorescent cells*, małe komórki znakowane immunofluorescencją), które uwalniają dopaminę.
3. Następnie, po 0,1–0,2 s od uwolnienia acetylocholine w synapsie, pojawia się drugi potencjał pobudzający, zwany powolnym EPSP, o czasie trwania do kilkudziesięciu sekund. Powolny EPSP zależy od aktywacji przez acetylocholinę metabotropowych receptorów muskarynowych M_4 . Z receptorami tymi są sprzężone białka G, których działanie w neuronach współczulnych powoduje zamknięcie kanałów potasowych. Jony K^+ gromadzą się wówczas w komórce i powodują długotrwałą depolaryzację jej błony (ryc. 12.107B).



Ryc. 12.107 Reakcje neuronów zwojowych na podrażnienie włókien przedzwojowych. **A.** Acetylocholina działa na receptory nikotynowe (co powoduje otwarcie kanału kationowego, wniknięcie jonów Na^+ i Ca^{2+} do cytoplazmy oraz depolaryzację błony komórki). W drugiej fazie, pod wpływem tej depolaryzacji i/lub jonów Ca^{2+} , zostają otwarte kanały potasowe i jony K^+ opuszczają komórkę, co jest przyczyną hiperpolaryzacji następczej. EPSP powstaje więc szybko, lecz jest krótkotrwały. Komórka wytwarza potencjały czynnościowe o niskiej częstotliwości, ponieważ w okresie hiperpolaryzacji jest niepobudliwa.

B. Acetylocholina działa na receptory muskarynowe. Związane z receptorem białko G powoduje zamknięcie kanału potasowego. Jony K^+ pozostają w komórce i przyczyniają się do depolaryzacji jej błony. Na tle powolnego EPSP, bez hiperpolaryzacji następczej, powstają potencjały czynnościowe o dużej częstotliwości. **C.** Do depolaryzacji komórki dochodzi wskutek działania hormonu uwalniającego gonadotropiny lub peptydu aktywującego przysadkową cyklazę adenylanową. Powstały cAMP zamyka kanały potasowe. Ta późna forma EPSP rozwija się bardzo powoli i powoduje zwiększenie pobudliwości komórki na acetylocholinę i inne związki. ACh – acetylocholina, N – receptory nikotynowe, EPSP (*excitatory postsynaptic potential*) – postsynaptyczny potencjał pobudzający, M – receptory muskarynowe, GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) – hormon uwalniający gonadotropiny, PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*) – peptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylanową, G – białko G, ATP – adenozyntrifosforan, cAMP – cykliczny adenozyntriposforan.

4. W ostatnim etapie powstaje trzeci potencjał pobudzający – późny powolny EPSP (ryc. 12.107C). W przeciwieństwie do poprzednich, potencjał ten nie jest spowodowany działaniem acetylocholino. Wywołuje go peptyd o takiej samej budowie, jak podwzgórzowy hormon uwalniający gonadotropiny (GnRH), który uwalnia się na zakończeniach niektórych włókien przedzwojowych. Podobną rolę odgrywają też inne związki, takie jak peptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylanową (PACAP, *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*), substancja P, peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonine gene-related peptide*) i cholecystokinina (CCK). Działanie tych peptydów polega na powolnym zamykaniu kanałów potasowych – w ten sposób przyczyniają się one do długotrwałej depolaryzacji neuronu.

Ponieważ neurony w zwojach współczulnych różnią się pod względem liczby receptorów nikotynowych i muskarynowych, mogą reagować na acetylocholinę różnymi rodzajami EPSP, a także generować potencjały czynnościowe o różnej częstotliwości.

Powstawanie serii potencjałów czynnościowych w neuronach zwojów współczulnych

Neurony zwojów współczulnych, gdy są pobudzone, wytwarzają serie potencjałów czynnościowych. Charakter tej aktywności zależy od rodzaju receptorów acetylocholino obecnych w błonie neuronu. Neurony, które oprócz receptorów nikotynowych mają również receptory muskarynowe, wytwarzają długie serie potencjałów czynnościowych o dużej częstotliwości, które nakładają się na powolny EPSP (zob. ryc. 12.107B). Długi czas trwania każdej serii potencjałów jest spowodowany brakiem hiperpolaryzacji następczej. Jej powstaniu zapobiega zamykanie kanałów potasowych przez białka G, aktywowane przez receptory muskarynowe. Jony K^+ pozostają wówczas w komórce i przyczyniają się do jej depolaryzacji. Natomiast neurony z przewagą receptorów nikotynowych wytwarzają potencjały czynnościowe o małej częstotliwości, które nakładają się na szybki EPSP, ponieważ hiperpolaryzacja następcza uniemożliwia powstanie kolejnego potencjału (zob. ryc. 12.107A).

Zróznicowany rodzaj aktywności neuronów zwojowych przyczynia się do subtelnej regulacji czynności narządów przez układ współczulny.

Plastyczność zwojów współczulnych

Zwoje współczulne mają właściwości plastyczne – mogą przez pewien czas przechowywać pobudzenie i przekazywać je stopniowo do narządów. Stan ten zależy od zwiększonej efektywności synaps w przekazywaniu sta-

nu pobudzenia między neuronami i rozwija się w miarę trwania nasilonej aktywności zwoju. Dochodzi wtedy do usprawnienia transmisji synaptycznej, którego przyczyną jest nagromadzenie jonów Ca^{2+} w zakończeniach włókien przedzwojowych albo napływ dużej liczby jonów Ca^{2+} do neuronu zwoju współczulnego. W pierwszym przypadku wzmagają się ruch pęcherzyków synaptycznych i uwalnia się więcej acetylocholino w synapsie. W drugiej sytuacji napływ jonów Ca^{2+} prowadzi do zwiększenia wrażliwości neuronu na acetylocholinę. Stan ten przypomina długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP, *long-term potentiation*), obserwowane w neuronach hipokampa (zob. podrozdz. 12.11.7, s. 723).

Ponieważ pobudzenie zwojów współczulnych utrzymuje się dłużej niż trwają wywołujące je bodźce, umożliwia to skuteczniejsze przystosowanie się organizmu do sytuacji stresowych, pozwala bowiem organizmowi wcześniej przygotować się do oczekiwanego kolejnego pojawienia się lub nagłego nasilenia stresora.

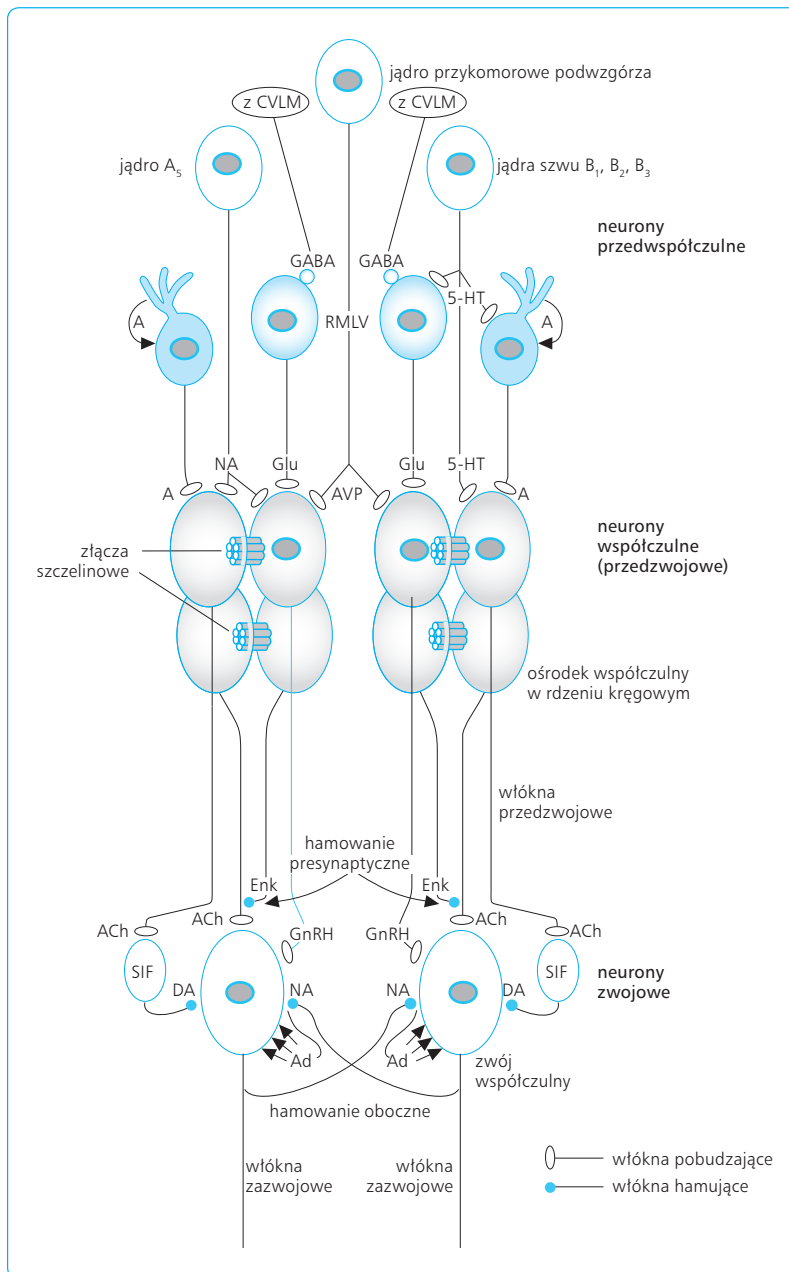
Nadmiernie silne i przedłużające się pobudzenie układu współczulnego, powstałe wskutek działania różnych czynników fizycznych i psychicznych, może jednak przynosić także niekorzystne skutki. Bywa na przykład, że po krótkotrwałym przeżyciu psychicznym rozwija się długotrwały wzrost ciśnienia tętniczego, a powtarzanie się takich sytuacji może prowadzić do nadciśnienia.

Procesy hamowania w zwojach współczulnych

W czynności zwojów współczulnych ważną rolę odgrywają procesy hamowania obocznego i hamowania presynaptycznego.

Hamowanie oboczne zachodzi w zwojach współczulnych między komórkami zwojowymi (zob. dół ryc. 12.108). Od aksonu komórki zwojowej (włókna zazwojowego) odchodzi bocznicą do sąsiedniej komórki. Noradrenalina uwalniająca się na zakończeniach bocznicy działa na receptory adrenergiczne α_2 , których aktywacja hamuje syntezę cAMP, a przez to czynność tej komórki. Hamowanie oboczne dokonuje się też z udziałem adenozyiny, powstałej z rozpadu ATP uwolnionego wraz z noradrenaliną z zakończeń bocznicy. Adenozyina wywiera działanie za pośrednictwem receptorów purynergicznyc A_1 . Dzięki hamowaniu obocznemu pobudzenie układu współczulnego może mieć charakter wiscerotopowy, tj. przenosić się tylko do niektórych narządów.

Hamowanie presynaptyczne dokonuje się wskutek działania peptydu opioidowego, zazwyczaj enkefaliny metioninowej. Peptyd ten jest uwalniany na zakończeniach niektórych włókien przedzwojowych w synapsach akso-aksonalnych, które znajdują się w obrębie zakończeń synaptycznych innych włókien przedzwojowych. Uniemożliwia to uwalnianie acetylocholino z tych zakończeń i zapobiega pobudzeniu neuronu.



Ryc. 12.108 Udział neuroprzebieżników w oddziaływaniach między neuronami przedwspółczulnymi, współczulnymi i wzwojowymi. A – adrenalina, RVLM (rostral ventrolateral medulla) – obszar górny brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego, 5-HT – 5-hydroksytryptamina, NA – noradrenalina, Glu – glutaminian, AVP – wazopresyna, CVLM (caudal ventrolateral medulla) – obszar dolny brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego, ACh – acetylcholina, SIF (small immunofluorescent cells) – małe komórki znakowane immunofluorescencją, DA – dopamina, Enk – enkefalina, GnRH (gonadotropin releasing hormone) – hormon uwalniający gonadotropiny, Ad – adenozyzna. Objaśnienia w tekście.

REGULACJA CZYNNOŚCI OŚRODKÓW WSPÓŁCZULNYCH

W regulacji czynności układu współczulnego biorą udział ośrodki i grupy neuronów zlokalizowane w rdzeniu przedłużonym i moście, a także struktury układu limbicznego.

Neurony w rdzeniu przedłużonym i w moście, które unerwiają bezpośrednio neurony przedwzwojowe w ośrodkach współczulnych rdzenia kręgowego, nazywają się neuronami przedwspółczulnymi. Neurony wyższych struktur mózgowych regulują czynności współczulne pośrednio, działając na neurony przedwspółczulne.

Obszar przedni brzuszno-przyśrodkowej części rdzenia przedłużonego (RVLM)

Duże skupienie neuronów przedwspółczulnych znajduje się w tzw. obszarze przednim brzuszno-bocznej części opuszki (RVLM, *rostral ventrolateral medulla*). Aksony neuronów RVLM kontaktują się monosynaptycznie, czyli bez pośrednictwa interneuronów, z neuronami przedwzwojowymi w ośrodkach współczulnych (jądrach pośrednio-bocznych) rdzenia kręgowego, dlatego nazywają się neuronami przedwspółczulnymi. W RVLM występują dwa rodzaje neuronów przedwspółczulnych. Pierwsze z nich to neurony adrenergiczne; na zakończeniach ich aksonów uwalnia się adrenalina. Drugi rodzaj stanowią neurony glutaminergiczne, które przekazują pobudzenie na neurony przedwzwojowe za pomocą glutaminianu (ryc. 12.108).

RVLM jest rozrusznikiem rytmu o częstotliwości kilku herców. Rytm ten zależy od spontanicznej aktywności neuronów RVLM, zarówno glutaminergicznych, jak i adrenergicznych, i jest przyczyną stałej tonicznej aktywności układu współczulnego. Neurony adrenergiczne modulują swą aktywność za pomocą ujemnego sprzężenia zwrotnego. Wykorzystują przy tym adrenalinę uwalnianą z własnych dendrytów w obrębie RVLM, która hamuje ten sam neuron, jak i neurony sąsiednie, za pośrednictwem receptorów adrenergicznych α_2 .

RVLM steruje głównie czynnościami układu krążenia i odznacza się organizacją wiscerotopową, a nie somatotopową. Oznacza to, że pobudzenie jakiejś części RVLM przyspiesza czynność serca albo reguluje skurcz naczyń krwionośnych w określonym narządzie, a nie w różnych narządach unerwionych przez dany segment rdzenia kręgowego. Neurony przedwspółczulne sterujące innymi czynnościami współczulnymi (takimi jak wydzielanie potu, rozszerzenie źrenic, skurcz mięśni pęcherza moczowego) znajdują się w obszarach rdzenia przedłużonego sąsiadujących z RVLM.

Obszar tylny brzuszno-przyśrodkowej części rdzenia przedłużonego (CVLM)

Ku tyłowi od obszaru przedniego (RVLM) znajduje się obszar tylny brzuszno-przyśrodkowej części rdzenia przedłużonego (CVLM, *caudal ventrolateral medulla*). CVLM zawiera neurony GABA-ergiczne, których aksony biegną do RVLM i kontaktują się z jego neuronami za pośrednictwem synaps hamujących GABA_A-ergicznych. Skutkiem tego jest zmniejszenie napięcia układu współczulnego, zmniejszenie częstości skurczów serca, obniżenie ciśnienia tętniczego i rozszerzenie tętniczek. CVLM wchodzi w skład łuku odruchu z baroreceptorów. Neurony CVLM są pobudzone przez neurony glutaminergiczne jądra pasma samotnego, zaś do jądra pasma samotnego dochodzą połączenia z baroreceptorów tętniczych i mechanoreceptorów sercowo-płucnych. Ponieważ pobudzenie baroreceptorów oscyluje zgodnie ze zmianami ciśnienia krwi podczas cyklu sercowego, każdy kolejny wzrost ciśnienia tętniczego powoduje drogą odruchową hamowanie neuronów przedwspółczulnych RVLM i zmniejszenie ciśnienia tętniczego (zob. rozdz. 4).

Jądro A₅

Noradrenergiczne jądro A₅, umiejscowione w tylnej części mostu, jest obok RVLM drugim ważnym skupiskiem neuronów przedwspółczulnych w tylnej części pnia mózgowia. Neurony te wysyłają aksony do neuronów przedwzrostowych w ośrodkach współczulnych rdzenia kręgowego. Na zakończeniach tych włókien uwalnia się noradrenalina.

Jądra szwu

Jądra szwu, zawierające neurony serotonergiczne, są umieszczone w części pośrodkowej pnia mózgowia

i spełniają wiele funkcji w organizmie. Ich zadaniem jest m.in. regulacja czynności układu współczulnego. W regulacji tej uczestniczą trzy jądra: jądro wielkie szwu (B₃) na granicy mostu i rdzenia przedłużonego, a także jądro blade (B₁) i jądro ciemne (B₂) w rdzeniu przedłużonym. Aksony neuronów tych jąder unerwiają neurocytów obszaru przedniego brzuszno-przyśrodkowej części rdzenia przedłużonego (RVLM), jak również zstępują do ośrodków współczulnych rdzenia kręgowego, w których kontaktują się z neuronami przedwzrostowymi monosynaptycznie, czyli bez udziału interneuronów.

Oddziaływanie jąder szwu na układ współczulny, pobudzające lub hamujące, zależy od rodzaju aktywowanych receptorów 5-hydroksytryptaminy. Na charakter tego oddziaływania wpływa też stan fizjologiczny organizmu, poziom czuwania, a nawet pora dnia.

Istota szara okołowodociągowa

Istota szara okołowodociągowa jest częścią układu limbicznego. Otrzymuje połączenia z pola bocznego i jądra brzuszno-przyśrodkowego podwzgórza, z pola przedwzrostowego, a także z innych struktur tego układu, takich jak zakręt obręczy i ciało migdałowe. Uczestniczy w regulacji czynności układu krążenia w zależności od stanu emocjonalnego.

Grzbietowo-boczna część istoty okołowodociągowej steruje reakcjami współczulnymi towarzyszącymi zachowaniom obronnym, sterowanym przez strach czynny. Jej pobudzenie powoduje zwiększenie napięcia układu współczulnego, wzrost ciśnienia tętniczego i przyspieszenie czynności serca. Odwrotnie działa część brzuszno-boczna, zmniejszając napięcie układu współczulnego. Stan taki może być wyrazem strachu biernego, który paraliżuje człowieka i uniemożliwia mu racjonalne działanie w sytuacji zagrożenia.

Istota okołowodociągowa oddziałuje na neurony RVLM za pomocą połączeń bezpośrednich, ale też pośrednio poprzez jądra szwu.

Jądro przykomorowe i nadwzrostkowe podwzgórza

W części wielkokomórkowej jądra przykomorowego i w jądrze nadwzrostkowym znajdują się komórki neuroendokryne wytwarzające wazopresynę (zob. rozdz. 10). Niektóre z nich są neuronami przedwspółczulnymi – mają długie aksony, niedochodzące do przysadki, lecz biegnące inną drogą aż do ośrodków współczulnych rdzenia kręgowego. Na zakończeniach tych aksonów uwalnia się wazopresyna, która aktywuje receptory wazopresynergiczne V₁ w błonie komórek przedwzrostowych.

Komórki jądra przykomorowego i nadwzrostkowego są szczególnie silnie pobudzone w warunkach stresu, ponieważ oddziałują na nie struktury układu limbicznego odgrywające rolę w reakcji organizmu na bodźce stresowe.

12.8.4

UKŁAD PRZYWSPÓŁCZULNY

Układ przywspółczulny różni się od układu współczulnego nie tylko umiejscowieniem ośrodków, lecz także organizacją unerwienia narządów. Długie włókna przedzwojowe po opuszczeniu ośrodka biegną do zwojów przywspółczulnych, które znajdują się w pobliżu, a niekiedy w obrębie narządu. Dlatego włókna zazwojowe są krótkie i unerwiają tylko dany narząd. W ten sposób układ przywspółczulny może wywierać lokalny efekt ograniczony do tego narządu.

Ośrodki przywspółczulne znajdują się w pniu mózgu i w części krzyżowej rdzenia kręgowego. Ośrodki przywspółczulne pnia mózgu, czyli część głowowa układu przywspółczulnego, są jądrami nerwów czaszkowych III, VII, IX i X.

Jądro przywspółczulne nerwu III okoruchowego (jądro Westphala-Edingera), znajduje się w śródmózgowiu na poziomie wzgórków górnych pokrywy; steruje reakcjami źrenicznymi i akomodacją oka (zob. podrozdz. 12.4.14).

Jądro przywspółczulne nerwu VII twarzowego, zwane jądrem ślinowym górnym, znajduje się w moście. Włókna przedzwojowe biegną stąd nerwem pośrednim i skalistym większym do zwoju skrzydłowo-podniebiennego. Włókna zazwojowe zaopatrują gruczoły jamy nosowej i podniebienia. Inne włókna przedzwojowe odłączają się od nerwu pośredniego i struną bębenkową podążają do zwoju podzuchwowego. Stąd włókna zazwojowe biegną do ślinianki podzuchwowej i ślinianki podjęzykowej.

Włókna przywspółczulne zawarte w nerwie językowo-gardłowym (IX) rozpoczynają się w jądrze ślinowym dolnym rdzenia przedłużonego i biegną przez nerw bębenkowy do zwoju usznego. Włókna zazwojowe tworzą zespolenia z odgałęzieniami nerwu twarzowego i ostatecznie unerwiają śliniankę przyuszną.

Nerw błędny (X), największy nerw przywspółczulny, unerwia wszystkie narządy klatki piersiowej i większość narządów jamy brzusznej. Jego ośrodkiem przywspółczulnym jest jądro grzbietowe w rdzeniu przedłużonym. Neurony zwojowe znajdują się w zwojach spłotów autonomicznych i w zwojach śródściennych w narządach, jak również w małych zwojach przywspółczulnych wśród gałęzi nerwu błędnego.

Ośrodki części krzyżowej układu przywspółczulnego znajdują się w jądrach pośrednio-bocznych drugiego, trzeciego i czwartego segmentu krzyżowego rdzenia kręgowego. Włókna przedzwojowe biegną nerwami miednicznymi do spłotu podbrzusznego dolnego, zawierającego liczne zwoje miedniczne. Włókna zazwojowe neuronów tych zwojów unerwiają końcową część przewodu pokarmowego, pęcherz moczowy i narządy płciowe. Do spłotu podbrzusznego dolnego dochodzą też włókna nerwów współczulnych.

12.8.5

FUNKCJE CZUCIOWE UKŁADU AUTONOMICZNEGO

Układ autonomiczny przenosi informację od receptorów w narządach wewnętrznych (interoceptorów) do ośrodkowego układu nerwowego i dlatego odgrywa zasadniczą rolę w czuciu trzewnym. Źródłem czucia trzewnego (interoceptywnego) jest nie tylko praca poszczególnych narządów, lecz także szeroko rozumiane procesy homeostatyczne. Człowiek odczuwa temperaturę wnętrza ciała, przebieg czynności trawiennych, pracę serca, ciśnienie krwi, zapotrzebowanie na tlen, wodę, składniki pokarmowe, hormony i inne czynniki decydujące o stałości środowiska wewnętrznego organizmu.

Czucie trzewne przewodzą neurony czuciowe obu części układu autonomicznego. Włókna czuciowe przywspółczulne wchodzi w skład nerwu językowo-gardłowego i nerwu błędnego. Niosą one informację głównie z mechanoreceptorów i chemoreceptorów do jądra pasma samotnego, rozległego przywspółczulnego ośrodka czuciowego w rdzeniu przedłużonym.

Włókna czuciowe współczulne, biegnące w nerwach rdzeniowych, niosą głównie informację termiczną oraz impulsy z nocycceptorów wrażliwych na bodźce mechaniczne i chemiczne. Informacja ta jest przekazywana do neuronów czuciowych II rzędu w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego.

Ostatecznie wszystkie informacje z interoceptorów trafiają poprzez ośrodki czuciowe wzgórza do ośrodka czucia trzewnego w wyspie. Z wyspy wychodzą dalsze połączenia do zakrętów oczodołowych płata czołowego, należących do układu limbicznego, w których dokonuje się ocena emocjonalnego charakteru doznań z wnętrza ciała. W ten sposób czucie trzewne, choć mało precyzyjne, wpływa na sferę psychiczną człowieka w normie i patologii, na jego samopoczucie i nastrój.

12.8.6

DZIAŁANIE UKŁADU AUTONOMICZNEGO NA NARZĄDY

Rozróżnia się pięć głównych celów działania układu autonomicznego: (1) gruczoły, (2) mięśnie gładkie, (3) układ przewodzący serca, (4) mięsień sercowy i (5) procesy metaboliczne w tkankach.

Jak pokazano w tab. 12.10, niektóre narządy są unerwione zarówno przez układ współczulny, jak i przywspółczulny. Często jednak narząd jest unerwiony przez tylko jeden układ – współczulny albo przywspół-

Narząd lub funkcja	Układ		
	adrenergiczny	receptor	cholinergiczny
serce	zwiększenie częstości skurczów	β_1	zmniejszenie częstości skurczów
	zwiększenie siły skurczu komór	β_1, β_2	
tętnice i tętniczki	zwężenie	$\alpha_1 (\alpha_2)$	rozszerzenie
tętnice w mięśniach	rozszerzenie (przez adrenalinę z krwi)	β_2	rozszerzenie (włókna współczulne)*
ciała jamiste prącia			rozszerzenie
żyły	zwężenie	α_1	
	rozszerzenie	β_2	
oskrzela	rozkurcz	β_2	skurcz, wydzielanie śluzu
torebka śledziony	skurcz		
torebka gruczołu krokowego	skurcz	α_1	
nasieniowód i pęcherzyki nasienne	skurcz	α_1	
mięsień wypieracz moczu	rozkurcz	β_2	skurcz
mięsień zwieracz wewnętrzny cewki moczowej	skurcz	α_1	rozkurcz
moczowody	rozkurcz	α_2	pobudzenie perystaltyki
gruczoły potowe			pobudzenie (włókna współczulne)
mięśnie przywłosowe	piloerekcja	α_1	
gruczoły ślinowe	zwiększenie wydzielania śliny	α_1	zwiększenie wydzielania śliny (wodnistej)
gruczoły łzowe			pobudzenie
żołądek i jelita	zmniejszenie perystaltyki	α_2, β_2	zwiększenie perystaltyki i wydzielania
pęcherzyk żółciowy i drogi żółciowe			skurcz
trzustka (część trawienna)	zmniejszenie wydzielania	α_1, α_2	zwiększenie wydzielania
wydzielanie insuliny	zmniejszenie	α_1, α_2	zwiększenie
glikogenoliza w wątrobie	pobudzenie	β_2	
brunatna tkanka tłuszczowa	lipoliza	β_3	
mięsień okrężny źrenicy			skurcz (zwężenie źrenicy)
mięsień rozwieracz źrenicy	skurcz (rozszerzenie źrenicy)	α_1	
mięsień rzęskowy			skurcz (przemieszczenie więzadeł soczewki, zwiększenie wypukłości soczewki)

*Tylko u niektórych zwierząt.

Tabela 12.10 Działanie układu adrenergicznego i cholinergicznego na niektóre narządy.

czulny – w takiej sytuacji czynność narządu zależy od stanu napięcia danego układu.

Niektóre gruczoły są unerwione przez włókna współczulne i przywspółczulne, często jednak układ współczulny działa na gruczoł pośrednio, regulując światło naczyń krwionośnych, a tym samym ukrwienie gruczołu. Dlatego do zmniejszenia wytwarzania wydzieliny przez gruczoł może dochodzić nie wskutek zahamowania czynności jego komórek, lecz w wyniku zwężenia naczyń krwionośnych.

Obie części układu autonomicznego często działają na mięśnie gładkie narządów wewnętrznych w sposób przeciwstawny – np. mięśnie gładkie oskrzeli kurczą się

w wyniku pobudzenia układu przywspółczulnego, zaś rozkurczają pod wpływem pobudzenia układu współczulnego. Niektóre mięśnie gładkie są natomiast pobudzane przez jeden układ, nie są jednak hamowane przez układ drugi. Na przykład układ współczulny pobudza mięsień rozszerzający źrenicę, a układ przywspółczulny mięsień zwieracz źrenicy. Wtedy w celu uzyskania dwóch przeciwstawnych efektów działania obu układów – rozszerzenia i zwężenia źrenic – są wykorzystywane różne mięśnie, unerwione przez różne układy.

Obie części układu autonomicznego wywierają przeciwstawny wpływ na układ przewodzący serca: układ współczulny przyspiesza, a przywspółczulny zwalnia

częstość skurczów serca. Natomiast siła skurczów serca jest regulowana tylko przez stan napięcia układu współczulnego. Podobnie jedynie układ współczulny wpływa na procesy metaboliczne w tkankach (zob. tab. 12.10).

NAPIĘCIE UKŁADU WSPÓŁCZULNEGO I PRYWSPÓŁCZULNEGO

Układ współczulny i przywspółczulny znajdują się w stanie stałego pobudzenia, które określa się odpowiednio napięciem (tonusem) współczulnym i napięciem (tonusem) przywspółczulnym. Stan zwiększonego tonusu współczulnego nazywany jest sympatykonią, a przywspółczulnego – wagotonią. W wyniku normalnego napięcia (tonusu) współczulnego tętniczki są stale częściowo skurczone; ich szerokość stanowi ok. połowę szerokości maksymalnej. Gdy napięcie układu współczulnego się obniża, tętniczki rozszerzają się, natomiast gdy tonus współczulny wzrasta, tętniczki się kurczą. Podobnie w wyniku wzrostu lub obniżenia napięcia przywspółczulnego przyspieszają się lub zwalniają ruchy przewodu pokarmowego. Przykłady te wskazują, że regulacja czynności narządów wewnętrznych może odbywać się poprzez zmiany napięcia (tonusu) tylko jednego układu. Oczywiście gdy narząd jest unerwiony przez oba układy, obniżenie napięcia jednego z nich daje przewagę drugiemu.

UOGÓLNIONE I MIEJSCOWE DZIAŁANIE UKŁADU AUTONOMICZNEGO

Odmienna organizacja unerwienia narządów przez układ współczulny i przywspółczulny powoduje, że pobudzenie jakiejś części układu współczulnego może rozprzestrzeniać się za pośrednictwem długich włókien zazwojowych jednocześnie na wiele narządów, natomiast pobudzenie układu przywspółczulnego, z powodu umiejscowienia jego zwojów w pobliżu narządów, ma charakter bardziej lokalny. Mobilizacja wielu narządów przez układ współczulny, powodująca przyspieszenie czynności serca, zwiększenie przepływu krwi przez narządy, rozszerzenie oskrzeli, nasilenie procesów metabolicznych, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, np. podczas wysiłku fizycznego lub w stanie stresu, jest korzystna, ponieważ zwiększa szansę wykonania zadania czy przystosowanie się organizmu do zmienionych warunków.

Niekiedy jednak nadmierne pobudzenie narządu przez układ współczulny może się okazać niekorzystne. Przeciwdziała temu hamowanie transmisji noradrenergicznej przez nerw błędny. Acetylocholina uwolniona z zakończeń nerwu błędnego dociera drogą dyfuzji do pobliskich zakończeń włókien noradrenergicznych i działa na receptory (tzw. heteroreceptory) cholinergiczne w błonie tych zakończeń, hamując uwalnianie z nich noradrenaliny.

Należy jednak podkreślić, że układ współczulny może również działać na jeden lub zaledwie na kilka narządów. Zależy to od wielu czynników, m.in. od omówionego wyżej hamowania obocznego w zwojach współczulnych.

UNERWIENIE NARZĄDÓW PRZEZ UKŁAD WSPÓŁCZULNY I PRYWSPÓŁCZULNY

Zakończenia włókien układu autonomicznego nie łączą się z komórkami narządów wykonawczych za pomocą takich synaps, jakie występują w ośrodkowym układzie nerwowym. Organizacja tego unerwienia różni się nieco w przypadku włókien adrenergicznych i cholinergicznych.

Organizacja unerwienia współczulnego

Po dotarciu do narządu akson noradrenergicznej komórki zwojowej rozdziela się na sieć cienkich włókienek, zwaną splotem podstawnym. Funkcję synaps pełni tu żyłakowatość, które występują na przebiegu tych włókienek w regularnych odstępach. W obrębie żyłakowatości skupiają się pęcherzyki synaptyczne – małe, zawierające neuroprzekaznik noradrenalinę, która jest związana z ATP, i duże, zawierające neuromodulator neuropeptyd Y (NPY).

Podobnie jak w „standardowych” synapsach, pod wpływem depolaryzacji zakończenia aksonu przez potencjał czynnościowy do cytoplazmy żyłakowatości napływają jony Ca^{2+} . Pęcherzyki synaptyczne zbliżają się wtedy do błony żyłakowatości, a następnie ich zawartość jest uwalniana na zewnątrz drogą egzocytozy.

Każdy kolejny impuls nerwowy, który dochodzi do splotu podstawnego, uaktywnia tylko niektóre, coraz to inne żyłakowatości. Dlatego działanie układu współczulnego na narząd ma charakter ciągły.

Noradrenalina uwolniona z żyłakowatości łatwo dociera do pobliskich receptorów adrenergicznych α_1 , β_1 i β_2 w błonie komórek narządów docelowych. Trudniej natomiast podlegają aktywacji postsynaptyczne receptory α_2 , ponieważ znajdują się w pewnym oddaleniu od żyłakowatości. Do receptorów adrenergicznych dociera też adrenalina i noradrenalina poprzez krew.

Uwolniona z żyłakowatości noradrenalina działa także na receptory α_2 w błonie żyłakowatości i na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamuje uwalnianie tego neuroprzekaznika.

Wraz z noradrenaliną na zakończeniach włókien noradrenergicznych uwalnia się z tych samych pęcherzyków ATP, a z dużych pęcherzyków NPY. Związki te wspomagają działanie noradrenaliny na niektóre narządy. NPY odgrywa rolę tylko przy silnym pobudzeniu układu współczulnego, np. w stanie stresu lub podczas wysiłku fizycznego. Zwęża on wówczas naczynia krwionośne i przyczynia się do wzrostu ciśnienia tętniczego.

Organizacja unerwienia przywspółczulnego

Sploty podstawne występują również na zakończeniach włókien zazwojowych cholinergicznym, są one jednak znacznie mniejsze, a miejsca styków tych splotów z komórkami narządów przypominają synapsy w ośrodkowym układzie nerwowym. Uwolniona w tych synapsach acetylocholina działa na postsynaptyczne receptory muskarynowe w błonie komórek narządów. Wraz z acetylocholiną w splotach podstawnych uwalniają się też inne związki – ATP, naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) i w niektórych narządach galanina. ATP wspomaga działanie acetylocholino za pośrednictwem receptorów P2X, natomiast poprzez receptory metabotropowe P2Y pobudza uwalnianie tlenku węgla (CO) i tlenku azotu (NO) ze śródbłonka naczyń krwionośnych i z innych komórek. NO i CO wpływają rozkurczająco na komórki mięśni gładkich. VIP jest kotransmiterem acetylocholino, głównie w płucach, przewodzie pokarmowym i mięśniach gładkich naczyń krwionośnych.

Uwalnianie acetylocholino jest regulowane przez mechanizm oparty na sprzężeniu zwrotnym. Acetylocholina, aktywując presynaptyczne receptory M₂ (autoreceptory), zmniejsza uwalnianie dalszych porcji tego neuroprzekaźnika.

Jeśli dany narząd jest unerwiony również przez układ współczulny, uwalnianie acetylocholino podlega hamowaniu przez neuroprzekaźniki uwalniane z zakończeń włókien współczulnych – noradrenalinę, ATP i NPY. Związki te dyfundują do pobliskich zakończeń włókien przywspółczulnych i działają na receptory presynaptyczne (heteroreceptory) w błonie tych zakończeń.

12.8.7

REGULACJA CZYNNOŚCI UKŁADU AUTONOMICZNEGO PRZEZ UKŁAD LIMBICZNY

Na czynność neuronów przedwspółczulnych wywierają wpływ struktury mózgu należące do układu limbicznego, wśród których szczególne znaczenie ma podwzgórze. W latach trzydziestych XX w. Hess wyodrębnił w podwzgórzu dwa układy funkcjonalne – ergotropowy i trofotropowy, wyzwalające przeciwieście skierowane reakcje homeostatyczne. Układ ergotropowy jest zlokalizowany głównie w tylnej części podwzgórza, która pobudza układ współczulny podczas reakcji wzbudzenia (zob. podrozdz. 12.10.3, s. 704), a szczególnie silnie w stanach emocjonalnych typu strachu i wściekłości. Układ trofotropowy steruje pobieraniem i przyswajaniem pokarmu, regulacją temperatury ciała i ogólnie sprzyja stanom odprężenia i odpoczynku. Jest zlokalizowany w przedniej i bocznej części podwzgórza oraz w położonym ku przodowi od podwzgórza polu przed-

wzrokowym. Pobudzenie układu trofotropowego wyzwała reakcje naczynioruchowe w różnych narządach, np. powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych skóry pod wpływem ogrzania organizmu. Innym działaniem układu trofotropowego jest rozszerzenie naczyń krwionośnych przewodu pokarmowego po przyjęciu pokarmu, co ułatwia procesy trawienia.

Tonusy współczulny i przywspółczulny są też regulowane przez inne struktury układu limbicznego, takie jak zakręty obręczy, przegroda, ciało migdałowate i hipokamp, a nawet przez korę mózgu. Wpływ ten ujawnia się w reakcjach autonomicznych towarzyszących procesom uwagi i uczenia się oraz przeżywaniu emocji. Pobudzenie okolicy ruchowej w płacie czołowym zwiększa napięcie układu współczulnego. Umożliwia to dostosowanie czynności układu krążenia do wykonywanych w danej chwili czynności ruchowych.

12.9

CZYNNOŚCI POPĘDOWO-EMOCJONALNE

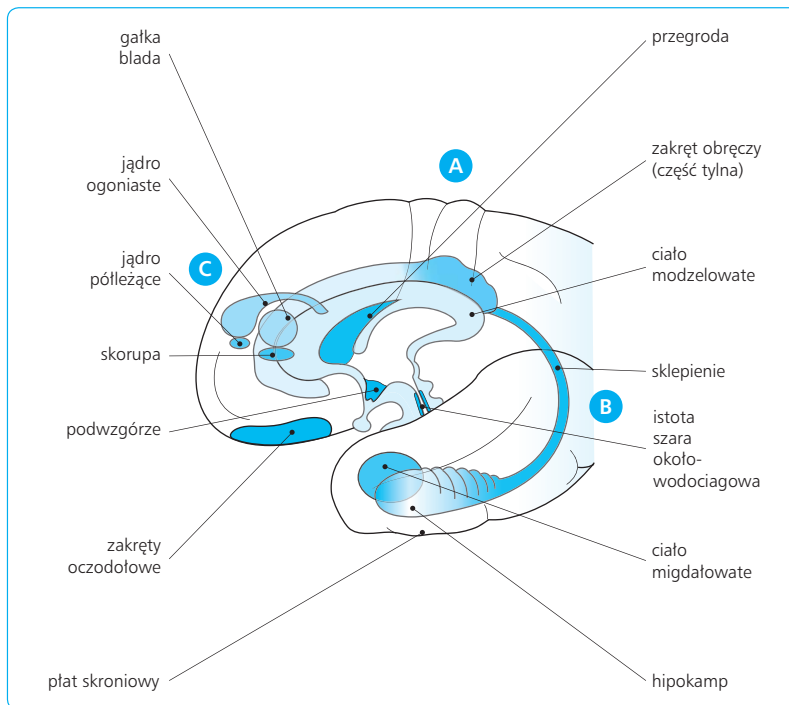
Czynnościami popędowo-emocjonalnymi steruje zespół struktur o różnej lokalizacji w mózgu, tworzących wspólnie funkcjonalnie rozumiany układ limbiczny (rąbkowy). Do układu tego zalicza się: (1) struktury korowe – zakręty obręczy i zakręty oczodołowe, oraz hipokamp i korę śródwęczową, omówione w podrozdz. 12.11.5, s. 720; (2) przegrodę (filogenetycznie starą formację korową, która pod względem funkcjonalnym jest podobna do struktur podkorowych układu limbicznego); (3) ciało migdałowate, najważniejszą strukturę podkorową tego układu; (4) podwzgórze; (5) część brzuszna prądkowia i gałki bladej, w tym jądro połączone; (6) pole brzuszne nakrywki śródmózgowia; (7) istotę szarą okołowodociągową śródmózgowia; (8) jądra układu noradrenergicznego, dopaminergicznego i serotonergicznego.

Rozmieszczenie tych struktur w mózgowiu przedstawia ryc. 12.109, a oddziaływania między nimi – ryc. 12.110.

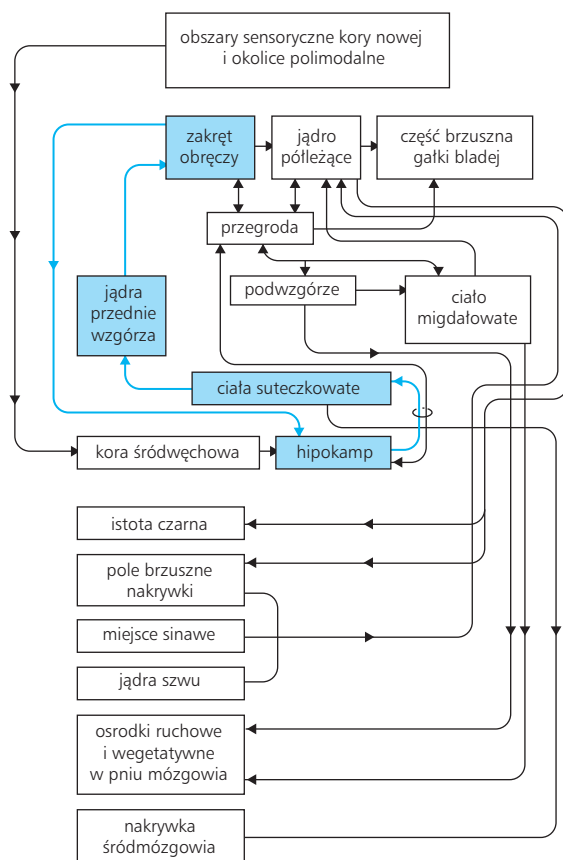
12.9.1

STRUKTURY KOROWE UKŁADU LIMBICZNEGO

Główne struktury korowe układu limbicznego to zakręty obręczy i zakręty oczodołowe. Zakręty obręczy znajduje się na przyśrodkowej powierzchni półkuli mózgu. Jedną z jego funkcji jest ocena emocjonalne-



Ryc. 12.109 Struktury układu limbicznego (oznaczone kolorem bordowym). **A.** Rozmieszczenie struktur limbicznych na przyśrodkowej powierzchni półkuli mózgu. **B.** Umiejscowienie hipokampa i ciała migdałowego w głębi płata skroniowego. **C.** Umiejscowienie ciała prądkowanego w głębi półkuli mózgu.



Ryc. 12.110 Główne połączenia między strukturami układu limbicznego. Kolorem zaznaczono obszary mózgu należące do tzw. kręgu emocjonalnego Papeza, który najwcześniej uznano za anatomiczne podłoże czynności popędowo-emocjonalnych.

go komponentu bólu. Pacjenci, u których stwierdzono uszkodzenie tego obszaru, odczuwali ból jako doznanie sensoryczne, bez nieprzyjemnego, awersyjnego doznania. Uszkodzenie tego obszaru powoduje zmniejszenie uczucia lęku. Zakręt obręczy jest też niezbędny do prawidłowego odczuwania lęku.

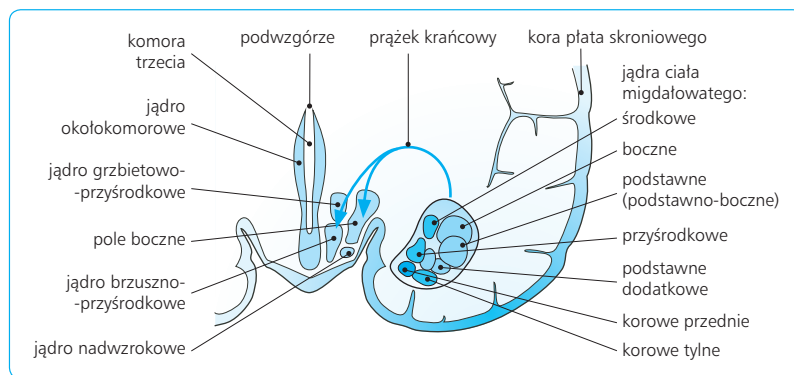
Zakręty oczodołowe znajdują się na brzusznej powierzchni płata czołowego. Dochodzą tu połączenia z ciała migdałowego i z obszarów sensorycznych kory mózgu, jak również aksony neuronów dopaminergicznych pola brzusznego nakrywki. Z kolei z zakrętów oczodołowych biegną połączenia do zakrętu obręczy, kory śródmózgowia, podwzgórze i pola brzusznego nakrywki.

Uszkodzenia zakrętów oczodołowych u zwierząt powodują podobne objawy, jak uszkodzenia ciała migdałowego. Małpy wykazują osłabienie strachu, nie boją się widoku węża, a także stają się mniej agresywne. Do funkcji zakrętów oczodołowych należy także ocena walorów pokarmu na podstawie jego smaku, konsystencji i wyglądu. Okolica ta uczestniczy też w rozpoznawaniu stanu emocjonalnego osób na podstawie wyglądu ich twarzy.

12.9.2

CIAŁO MIGDAŁOWATE

W obrębie ciała migdałowego rozróżnia się filogenetycznie starszą część korowo-przyśrodkową i młodszą część podstawno-boczną (ryc. 12.111). Obie te części



Ryc. 12.111 Jądra ciała migdałowego i ich połączenia z podwzgórzem.

sterują czynnościami emocjonalnymi, natomiast część korowo-przyśrodkowa otrzymuje również informacje z narządu węchu.

Część podstawno-boczna składa się z jądra bocznego, podstawnego (podstawno-bocznego) i podstawnego dodatkowego.

POŁĄCZENIA CIAŁA MIGDAŁOWATEGO

Ciało migdałowe sąsiaduje i współdziała z podwzgórzem za pośrednictwem prążka krańcowego i innych połączeń (zob. ryc. 12.111). Jest też silnie związane z korowymi obszarami limbicznymi – zakrętami oczodołowymi i zakrętem obręczy, a także z okolicą przedczołową.

Ciało migdałowe otrzymuje informacje sensoryczne z okolic asocjacyjnych czuciowych, słuchowych i wzrokowych, oddziałuje natomiast na obszary sensoryczne zarówno asocjacyjne, jak i pierwotne, dlatego może modyfikować procesy sensoryczne już na wczesnych etapach ich powstawania.

Oddziaływanie ciała migdałowego na układ ruchowy zachodzi głównie za pośrednictwem prążkownika.

Ciało migdałowe wpływa też na jądro pasma samotnego i na jądro nerwu błędnego, a w ten sposób – na czynność układu autonomicznego.

CZYNNOŚCI CIAŁA MIGDAŁOWATEGO

Czynności ciała migdałowego pod niektórymi względami są podobne do czynności podwzgórza. Uszkodzenie korowo-przyśrodkowej części ciała migdałowego, tak samo jak bocznej części podwzgórza, powoduje afagię, czyli upośledzenie pobierania pokarmu. Oprócz afagii zwierzęta wykazują zahamowanie ruchowe. Zespół tych objawów przypomina obniżenie nastroju u człowieka, czyli stan depresji. Drażnieniem części korowo-przyśrodkowej u zwierząt różnych gatunków wywoływano agresję.

Ciało migdałowe odgrywa również rolę w zachowaniach obronnych. Drażnienie części podstawno-bocz-

nej tej struktury prądem elektrycznym wywoływało takie formy zachowania się, jakie zwierzęta przejawiają zazwyczaj pod wpływem strachu.

Obustronne przecięcie płata skroniowego u małp, czyli oddzielenie ciała migdałowego od reszty mózgu, jest przyczyną objawów nazywanych zespołem Klüvera-Bucy'ego. Po takim zabiegu zwierzęta stają się łagodne, a ich reakcje emocjonalne, w tym oparte na strachu, są znacznie zredukowane. Małpy wykazują skłonność do badania przedmiotów, zwłaszcza wargami; jedzą też niejadalne dla siebie pokarmy, np. mięso. Podobny zespół wskutek uszkodzenia płata skroniowego obserwowano u ludzi.

12.9.3

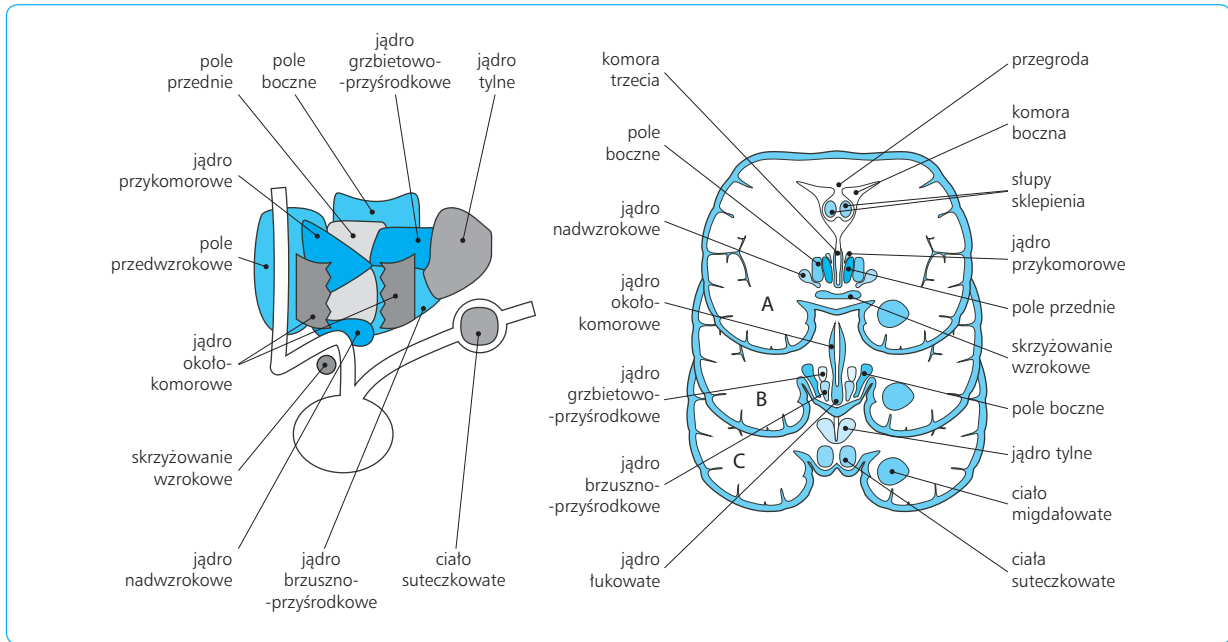
PODWZGÓRZE

Podwzgórze jest położone w brzusznej części przodomózgowia (ryc. 12.112). Pod względem anatomicznym i czynnościowym w obrębie podwzgórza rozróżnia się część przednią, środkową (guzową) i tylną.

JĄDRA PODWZGÓRZA

W części przedniej podwzgórza znajdują się cztery jądra regulujące wiele funkcji organizmu. Jądro nadwzrokowe i jądro przykomorowe zawierają komórki neurowydzielnicze, wytwarzające wazopresynę i oksytocynę. Jądro przykomorowe odgrywa też rolę w regulacji przyjmowania pokarmu. Trzecie jądro, okołokomorowe, leżące blisko komory trzeciej, steruje reakcjami obronnymi. Czwarte jądro, nadskrzyżowaniowe, jest rozrusznikiem rytmów okołodobowych (zob. podrozdz. 12.10.7, s. 712).

Część środkowa (guzowa) podwzgórza tworzy na brzusznej powierzchni mózgowia uwypuklenie o ciemnym zabarwieniu, zwane guzem popielatym. W części środkowej podwzgórza, w ścianie brzusznej komory



Ryc. 12.112 Jądra podwzgórza. Strona lewa: przekrój strzałkowy. Strona prawa: przekrój czołowy przez część przednią (A), środkową (guzową) (B) i tylną (C) podwzgórza.

trzeciej, znajduje się wyniosłość pośrodkowa. W jej obrębie uwalniane są hormony podwzgórzowe, które przedostają się stąd do naczyń krążenia wrotnego przysadki. W części guzowej znajduje się jądro grzbietowo-przyśrodkowe i brzuszno-przyśrodkowe. Jądra te regulują pobieranie pokarmu i gospodarkę energetyczną organizmu, a jądro brzuszno-przyśrodkowe steruje również zachowaniem obronnym. Znajduje się tu też jądro łukowate, które ma znaczenie dla pobierania pokarmu i regulacji uwalniania hormonów.

Szczególną rolę w zachowaniach popędowo-emocjonalnych odgrywa pole boczne podwzgórza. Jego istotną składową są nie tylko ciała neuronów, lecz także przebiegające tędy włókna pęczka przyśrodkowego przodomózgowia (zob. podrozdz. 12.9.6, s. 695).

W ciałach suteczkowatych, ku tyłowi od guza popielatego, rozpoczynają się i kończą ważne szlaki układu limbicznego, takie jak sklepienie, szlak sutkowo-wzgórzowy i szlak sutkowo-nakrywkowy. Grzbietowo od ciał suteczkowatych jest położone jądro tylne podwzgórza, zaliczane do układu siatkowatego (zob. podrozdz. 12.10.2).

Z przednią częścią podwzgórza graniczy pole przedwzrokowe. Struktury te razem pełnią istotną funkcję w kierowaniu niektórymi popędami apetytywnymi, zwłaszcza pragnieniem, popędem seksualnym i opieką nad potomstwem. Tu znajduje się też ośrodek termoregulacji.

POŁĄCZENIA PODWZGÓRZA

Wśród licznych połączeń podwzgórza z innymi strukturami rozróżnia się drogi dopodwzgórzowe, drogi odpodwzgórzowe i drogi przechodzące przez podwzgórze. Podwzgórze otrzymuje informacje z ciała migdałowego za pośrednictwem prążka krańcowego (zob. ryc. 12.111), zaś informacje z hipokampa dochodzą tu przez sklepienie (zob. ryc. 12.123B). Włókna nerwowe dobiegające z zakrętu obręczy unerwiają pole boczne podwzgórza.

Dużą drogą odpodwzgórzową jest pęczek sutkowo-wzgórzowy, łączący ciała suteczkowate z jądrami przednimi wzgórza, z których biegną dalej włókna do zakrętu obręczy. W ciałach suteczkowatych rozpoczyna się też szlak sutkowo-nakrywkowy, podążający do nakrywki śródmózgowia i tworzącego siatkowatego. Za pośrednictwem tej drogi układ limbiczny wpływa na reakcję wzbudzenia, wywołwaną przez bodźce o charakterze emocjonalnym.

Pole boczne podwzgórza wysyła włókna do istoty szarej okołowodociągowej śródmózgowia, a także do ośrodków przywspółczulnych opuszki i ośrodków współczulnych rdzenia kręgowego.

Rozległe połączenia o szczególnym charakterze wychodzą z jądra łukowatego podwzgórza i docierają do innych jąder podwzgórza. Na zakończeniach tych włókien w jądrze przykomorowym uwalnia się neu-

ropeptyd Y, który odgrywa główną rolę w sterowaniu pobieraniem pokarmu (zob. rozdz. 6). W neuronach jądra łukowatego jest też wytwarzana β -endorfina, przenoszona transportem aksonalnym do istoty szarej okołowodociągowej śródmózgowia – głównego ośrodka tłumiącego ból.

12.9.4

JĄDRO PÓŁLEŻĄCE

Jądro półleżące jest położone brzusznie względem głowy jądra ogoniastego. Do jądra półleżącego dochodzą połączenia z zakrętu obręczy, z okolicy przedczołowej i z części podstawno-bocznej ciała migdałowatego. Źródłem połączeń są też neurony dopaminergiczne pola brzuszno-bocznej nakrywki, neurony serotoninerdyczne jąder szwu i neurony noradrenergiczne jądra miejsca sinawego.

Jądro półleżące wysyła włókna do części brzusznej gałki bladej i do istoty czarnej, do okolic limbicznych kory oraz do okolicy przedczołowej i przedruchowej. Działając na pole brzuszno-bocznej nakrywki, jądro półleżące reguluje czynność dopaminergicznego układu neuroprzekaznikowego, odgrywającego ważną rolę w kontroli czynności popędowo-emocjonalnych. Natomiast dzięki połączeniom z ośrodkami ruchowymi i autonomicznymi pnia mózgu jądro półleżące modyfikuje reakcje ruchowe i wpływa na przejawy emocji w czynnościach narządów wewnętrznych.

12.9.5

PRZEGRODA

Przegroda znajduje się w kresomózgowiu, w sąsiedztwie spoidła przedniego. Jej główne jądra to jądro przyśrodkowe i jądro boczne przegrody. Przegroda jest połączona z hipokampem, ciałem migdałowatym i jądrem półleżącym, wysyła też połączenia do obszarów limbicznych w śródmózgowiu. Uszkodzenie przegrody nasila wrażliwość zwierząt na bodźce otoczenia, a nawet wywołuje agresywność. Przegroda zatem hamuje ośrodki kierujące strachem, których aktywność nasila się po uszkodzeniu tej struktury. Przegroda uczestniczy też w wyzwalaniu reakcji wzbudzenia, powodując powstawanie w hipokampie fal *theta*, charakterystycznych dla tej reakcji (zob. podrozdz. 12.10.5, s. 709).

12.9.6

SYSTEMY O JEDNOLITYM NEUROCHEMICZNYM PODŁOŻU TRANSMISJI SYNAPTYCZNEJ

W pniu mózgowia znajdują się jądra zawierające neurony, które wytwarzają jako neuroprzekaźniki noradrenalinę, dopaminę lub 5-hydroksytryptaminę. W jądrach tych biorą początek drogi noradrenergiczne, dopaminergiczne i serotoninerdyczne. Dwa pierwsze systemy dróg są nazywane wspólnie drogami katecholaminergicznymi. Ośrodki dające początek drogom katecholaminergicznym określa się literą A i liczbą, zaś ośrodki dróg serotoninerdycznych – literą B i liczbą (ryc. 12.113). W tylnej części pnia mózgu znajdują się ośrodki adrenergiczne, oznaczone literą C. Uczestniczą one w regulacji układu współczulnego.

SYSTEMY NORADRENERGICZNE

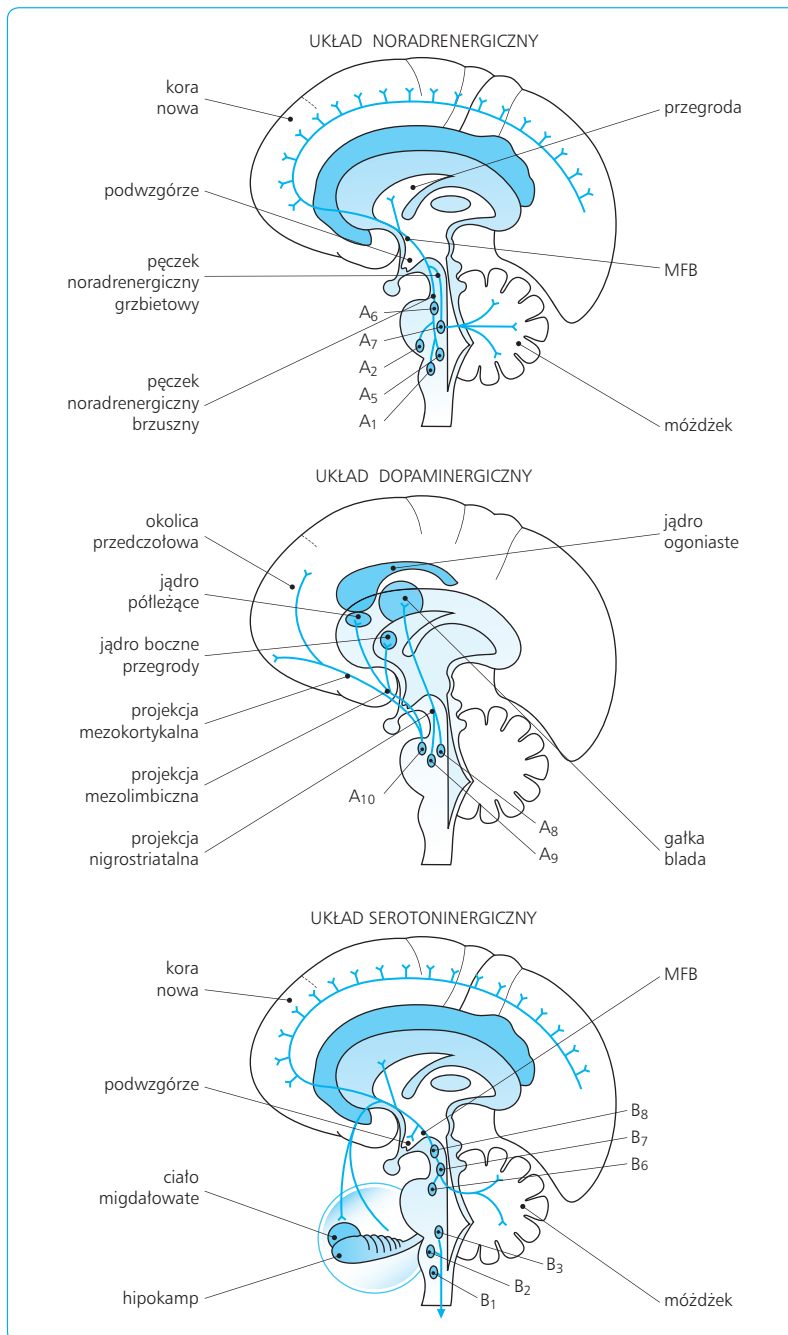
Włókna nerwowe noradrenergiczne są główną składową pęczka przyśrodkowego przodomózgowia (MFB, *medial forebrain bundle*). W skład MFB wchodzi dwa pęczki noradrenergiczne – brzuszny i grzbietowy. Pęczek noradrenergiczny brzuszny rozpoczyna się w jądrach A₁, A₂ i A₄ w rdzeniu przedłużonym oraz w jądrze A₇ w moście. Stąd dociera do podwzgórza, głównie do jądra brzuszno-przyśrodkowego. Jądro to otrzymuje informacje z narządów wewnętrznych, w tym z przewodu pokarmowego. Uszkodzenia obejmujące pęczek brzuszny powodują u szczurów hiperfagię, czyli zwiększenie pobierania pokarmu. Pęczek noradrenergiczny grzbietowy rozpoczyna się w miejscu sinawym (jądro A₆) i unerwia rozległe obszary podwzgórza, głównie jego część boczną, pole przedwzrokowe, ciało migdałowate, przegrodę, korowe części układu limbicznego i okolicę przedczołową.

Znaczna część włókien pęczka noradrenergicznego grzbietowego dochodzi do okolic sensorycznych kory mózgu. Włókna te odgrywają rolę w procesach czuwania i uwagi (zob. podrozdz. 12.10.5, s. 707).

SYSTEMY DOPAMINERGICZNE

Neurony dopaminergiczne znajdują się w jądrach śródmózgowia A₈, A₉ i A₁₀. Aksony tych neuronów tworzą trzy projekcje – mezolimbiczną, mezokortykalną i mezostriatalną.

Projekcja mezolimbiczna rozpoczyna się w polu brzuszno-bocznej nakrywki (jądro A₁₀). Jej celem jest jądro półleżące i inne ośrodki układu limbicznego w przodo-



Ryc. 12.113 Układy neuroprzebieżnikowe w obrębie układu limbicznego. MFB (medial forebrain bundle) – pęczek przyśrodkowy przodomózgowia.

mózgowiu. Zadanie tej projekcji polega na sterowaniu procesami odczuwania przyjemności.

Projekcja mezokortykalna, podobnie jak poprzednia, rozpoczyna się w jądrze A_{10} i biegnie z niego do okolicy przedczołowej, zakrętu obręczy, ciała migdałowatego i przegrody. Projekcja ta uczestniczy w opracowywaniu przez okolicę przedczołową schematów czynności ruchowych zgodnie z bieżącym stanem motywacyjnym organizmu.

Projekcja mezostriałalna, częściej zwana nigrostriatalną (czarno-prążkowiową), rozpoczyna się w części zbitej istoty czarnej (jądro A_9), a częściowo też w jądrze A_8 w obrębie tworu siatkowatego śródmózgowia. Jej celem jest ciało prążkowane, wraz z którym uczestni-

czy w regulacji czynności ruchowych (zob. podrozdz. 12.7.10, s. 675).

SYSTEM SEROTONINERGICZNY

Ośrodki, w których występują neurony zawierające serotoninę (5-hydroksytryptaminę), znajdują się w jądrach szwu w pośrodkowej części rdzenia przedłużonego, mostu i śródmózgowia, a także w istocie szarej okołowodociągowej śródmózgowia. Włókna serotoninergiczne biegnące w kierunku zstępującym regulują wrażliwość organizmu na bodźce bólowe (zob.

podrozdz. 12.3.6, s. 626). Włókna wstępujące zdążają do jąder wzgórza i obszarów kory mózgu. Włókna te uczestniczą w regulacji stanu czuwania (zob. podrozdz. 12.10.5, s. 707) i czynności emocjonalnych. Deficyt uwalniania 5-hydroksytryptaminy w synapsach uważa się za jedną z przyczyn depresji.

12.9.7

ISTOTA SZARA OKOŁOWODOCIĄGOWA

Istota szara okołowodociągowa otacza na kształt mankietu wodociąg mózgu na całym jego przebiegu przez śródmózgowie. Struktura ta, mimo niewielkich rozmiarów, jest znacznie zróżnicowana pod względem funkcjonalnym.

Część boczna tylnego odcinka istoty szarej okołowodociągowej steruje czynnymi i biernymi reakcjami strachu, zwłaszcza ich komponentem autonomicznym. Reakcjom strachu u szczurów towarzyszy wzrost ciśnienia tętniczego krwi i częstości skurczów serca, natomiast reakcji znieruchomienia – obniżenie ciśnienia krwi i zwolnienie częstości skurczów serca, tj. objawy należące do biernych reakcji obronnych. Podobne zmiany autonomiczne zachodzą podczas biernej reakcji strachu u człowieka.

Istota szara okołowodociągowa oddziałuje na ośrodki ruchowe i autonomiczne rdzenia kręgowego za pośrednictwem jąder szwu.

12.9.8

POTRZEBY, POPĘDY, EMOCJE

Organizmy zwierzęce mają określone potrzeby biologiczne i psychiczne, których zaspokojenie jest niezbędne do życia osobnika lub przetrwania gatunku. Zaspokajaniu potrzeb służą popędy, takie jak głód, pragnienie czy popęd seksualny. U człowieka popędy nie tylko wywołują odpowiednie rodzaje zachowania, lecz także przejawiają się w doznaniach, które gdy są szczególnie nasilone, określa się jako emocje. Ponieważ popędami i emocjami sterują podobne mechanizmy nerwowe, mówi się ogólnie o czynnościach popędowo-emocjonalnych.

Jednym z kryteriów klasyfikacji popędów jest stosunek organizmu do źródła bodźca. Rozróżnia się więc popędy apetytywne (o pozytywnej walencji), pod wpływem których organizm dąży do kontaktu z danym czynnikiem (np. pokarmem), i popędy awersyjne (o negatywnej walencji), powodujące odsuwanie

się organizmu od bodźca (np. wywołującego ból). Popędy mogą być wrodzone (pierwotne), takie jak głód, pragnienie czy popęd seksualny, oraz nabyte w toku życia osobniczego (czyli wtórne), np. głód powstający w określonych sytuacjach czy strach przed bólem.

12.9.9

EMOCJE

Emocje dzieli się na pozytywne (np. radość) i negatywne (np. lęk).

Emocje mają aspekt subiektywny i obiektywny. Aspekt subiektywny obejmuje doznania zwane uczuciami. Obiektywnymi przejawami emocji są zmiany autonomiczne (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i częstości skurczów serca, rozszerzenie źrenic, zwężenie lub rozszerzenie naczyń krwionośnych skóry), zmiana częstości oddechów, stężenia hormonów we krwi oraz zachowania (zmiany behawioralne). Do typowych przejawów behawioralnych emocji u zwierząt należy ucieczka, walka, znieruchomienie, pobudzenie ruchowe, a także wokalizacja (krzyki, jęki, prychnanie). U naczelnych ważnym odzwierciedleniem emocji jest mimika, a u ludzi płacz i śmiech. Emocje człowieka wyrażają się również w treści i formie wypowiedzi. Dowodzi to, że system kierujący emocjami jest u człowieka powiązany z mózgowymi mechanizmami mowy. Emocje przejawiają się w sposobie mówienia, zwłaszcza w aspekcie afektywnym prozodii, na który składa się głośność, intonacja, akcentacja, szybkość wypowiedzianych słów itp. Ponadto człowiek wyraża emocje za pomocą odpowiedniej gestykulacji, samoistnej lub towarzyszącej mowie.

EMOCJE CZŁOWIEKA

Do emocji podstawowych (pierwotnych) człowieka należą: gniew, lęk, wstręt, smutek, radość i zaskoczenie. Wśród emocji o wyższej randze, tzw. społecznych, wymienić trzeba m.in. miłość, przyjaźń, nienawiść, szczęście, dumę, wstyd, zazdrość, litość, satysfakcję z sukcesu, poczucie winy, doznania spowodowane obserwacją sukcesów i niepowodzeń konkurentów, doznanie aprobaty (lub dezaprobaty) własnych działań przez otoczenie.

Emocje pierwotne człowieka są funkcją podkorowych struktur układu limbicznego, zwłaszcza ciała migdałowatego, natomiast w uzewnętrznianiu się tych stanów w aktywności ruchowej i w funkcjach układu autonomicznego odgrywa rolę podwzgórze, przegroda i istota szara okołowodociągowa śródmózgowia. W obszarach tych bowiem biorą początek połączenia

docierające do ośrodków ruchowych i autonomicznych, które wyzwalają odpowiednie formy zachowania się i zmiany czynności narządów wewnętrznych. Sterowanie emocjami społecznymi jest zadaniem okolicy przedczołowej kory mózgu.

W kontroli emocji zaznacza się u człowieka pewna specjalizacja półkul. Emocjami pierwotnymi steruje głównie prawa półkula mózgu, zaś emocje społeczne są domeną przeważnie lewej półkuli. Lewa półkula uczestniczy również w mechanizmie ekspresji stanów emocjonalnych. Dlatego pacjenci z uszkodzeniami tej półkuli często nie skrywają, jak ogół ludzi zdrowych, swych emocji negatywnych, a nawet demonstrują je płaczem.

STRACH I LĘK

Reakcje oparte na strachu bywają wrodzone i nabyte. U człowieka wrodzony jest strach przed widokiem zwłok ludzkich, zwłaszcza zniekształconych, u dzieci – strach przed nieznanymi, dużymi postaciami. Niektóre osoby boją się małych, niegroźnych zwierząt, takich jak żaby lub myszy. Nabyty jest strach przed bólem, przed pokarmem, który kiedyś spowodował chorobę, przed sytuacją, w której zaistniało niebezpieczeństwo.

Pod wpływem strachu czynnego zwierzęta wykazują silne pobudzenie ruchowe w celu oddalenia się od źródła niebezpieczeństwa. Podwyższa się wtedy napięcie układu współczulnego. U człowieka naczynia krwionośne skóry zwężają się, powodując charakterystyczną błądź twarży. Strach bierny charakteryzuje się zneruchomieniem i występuje często u małych zwierząt, dla których bezruch może być szansą zmylenia napastnika. U człowieka bierny strach jest zazwyczaj szkodliwy i paraliżuje aktywność, uniemożliwiając ratunek w niebezpiecznych sytuacjach; niekiedy objawia się omdleniem.

Popędem zbliżonym do strachu jest lęk. W odróżnieniu od strachu, który wyzwala odpowiednie zachowania dopiero w obliczu bezpośredniego, realnego niebezpieczeństwa, lęk dotyczy zagrożeń potencjalnych i steruje zachowaniami uprzedzającymi (antycypacyjnymi), a często motywuje przygotowanie planu działania. Lęk oraz związane z nim troski i niepokoje odgrywają ważną rolę w życiu człowieka. Lęk przed ewentualną chorobą może skłaniać do poddawania się okresowym badaniom lekarskim. Istnieją jednak patologiczne formy lęku, zakłócające normalny przebieg procesów psychicznych i prawidłowe działanie człowieka w życiu codziennym.

WŚCIEKŁOŚĆ

Wściekłość jest popędem wyzwalającym u zwierząt agresję. U człowieka pełna agresja ujawnia się w różnych formach przemocy. Łagodniejsza postać wściekło-

ści to gniew. Jego wyrazem są obraźliwe wypowiedzi, dokuczliwe działania lub konfliktowość, a w nasilonej formie – gesty (mimika, ruchy rąk, bieganie, uderzenie pięścią w stół).

W stanie wściekłości silnie pobudzony jest układ autonomiczny i hormonalny. Czynność serca jest przyspieszona, ciśnienie tętnicze krwi znacznie wzrasta. Zmiany te są o wiele bardziej zaawansowane niż w czynnym strachu i często mają inny charakter. Naczynia krwionośne skóry nie zwężają się, jak w strachu, lecz rozszerzają – co powoduje, że twarz zagniewanego człowieka jest czerwona (podczas strachu jest błądź). Bardziej niż podczas strachu nasila się też wydzielanie hormonów kory nadnerczy (glikokortykosteroidów) i rdzenia nadnerczy (noradrenaliny i adrenaliny).

STEROWANIE STRACHEM I WŚCIEKŁOŚCIĄ PRZEZ UKŁAD LIMBICZNY

Struktury wyzwalające strach są umiejscowione głównie w przyśrodkowej części podwzgórza, w sąsiedztwie komory trzeciej. Są to jądra: okołokomorowe, grzbietowo-przyśrodkowe i brzuszno-przyśrodkowe. Reakcje oparte na popędzie strachu wywoływano u zwierząt, drażniąc również pole przedwzrokowe i boczną część istoty szarej okołowodociągowej.

Szczególną rolę w wyzwalaniu strachu jako popędu nabytego odgrywa podstawno-boczna część ciała migdałowatego. Są w niej kodowane ślady pamięciowe sytuacji, w których wystąpiły niebezpieczne zdarzenia. Gdy dana sytuacja się powtarza, działa jako bodziec warunkowy wyzwalający strach. W badaniach z użyciem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego wykazano, że u ludzi zwiększa się wówczas przepływ krwi przez ciało migdałowate, co świadczy o wzmożonej aktywności tej struktury.

Za główną strukturę wywołującą wściekłość i agresję uważa się część korowo-przyśrodkową ciała migdałowatego. Zachowania agresywne wywoływano u zwierząt, drażniąc również boczną część podwzgórza, istotę szarą okołowodociągową i pokrywę śródmózgowia.

Badania kliniczne wykazały, że zachowaniem agresywnym człowieka kierują podobne ośrodki mózgowie, jak u zwierząt. Do pobudzenia tych ośrodków może dojść w wyniku drażniącego działania różnych procesów chorobowych, np. nowotworów. Usunięcie ogniska chorobowego zwykle zmniejsza agresywność pacjenta. Zabiegi takie okazały się skuteczne w przypadkach padaczki z częstymi napadami niepoddającymi się leczeniu farmakologicznemu. Gdy ognisko padaczkowe znajdowało się w płacie skroniowym, pacjenci byli agresywni i konfliktowi. Usunięcie ogniska nie tylko eliminowało napady lub zmniejszało ich częstość, lecz także poprawiało stan psychiczny pacjenta.

U jednej z pacjentek, poddanej operacji neurochirurgicznej, drażnienie ciała migdałowatego w trakcie zabiegu wywoływało uczucia nieprzyjemne dla otocze-

nia oraz agresję werbalną wobec lekarza. Po zaprzestaniu drażnienia agresywność mijała, pacjentka żałowała swych wypowiedzi i przepraszała za nie.

Najważniejszą strukturą hamującą strach i wściekłość jest przegroda. Obszary hamujące te popędy są jednak rozproszone również w innych częściach układu limbicznego, gdzie niejednokrotnie sąsiadują z ośrodkami wyzwalającymi strach lub wściekłość.

LĘK JAKO CHOROBA

Wśród patologicznych form lęku rozróżnia się fobie i stany lękowe (nerwice lękowe). Do fobii należy agorafobia, czyli lęk przed otwartą przestrzenią, oraz klaustrofobia, czyli lęk przed małymi pomieszczeniami. Pacjenci ze stanami lękowymi przeżywają niepokój wobec różnych wydarzeń w ich życiu. Towarzyszy temu drażliwość, trudności w skupieniu uwagi, zaburzenia snu. Stan lękowy może pojawić się w odpowiedzi na sytuację stresową.

Środkami zmniejszającymi lęk (anksjolitykami) są leki z grupy benzodiazepin. Miejsce uchwytu benzodiazepin znajduje się w obrębie receptora GABA-ergicznego typu GABA_A. Receptory te występują w strukturach układu limbicznego wyzwalających strach. Aktywacja receptora GABA_A prowadzi do otwarcia kanałów chlorkowych. Wskutek tego jony Cl⁻ wnikają do wnętrza komórki, powodując hiperpolaryzację jej błony, a zatem hamowanie czynności neuronu (zob. podrozdz. 12.1.6, s. 582).

Istnieje hipoteza, że receptory benzodiazepinowe są stale blokowane przez naturalny endogenny (wewnątrzustrojowy) związek, którego działanie jest niezbędne do normalnego przeżywania lęku.

Odrębną postacią patologicznego lęku są napady paniki. Uczucie strachu jest wtedy szczególnie wielkie, pacjent obawia się choroby psychicznej, bliskiej śmierci, występuje uczucie niedowładu kończyn, pojawiają się zaburzenia widzenia. Stanom tym towarzyszy przyspieszenie czynności serca, pocenie, drżenie mięśni, zaburzenia czynności jelit.

12.9.10

ODCZUWANIE PRZYJEMNOŚCI I PRZYKROŚCI

Zwierzęta różnych gatunków łatwo uczą się reakcji samodrażnienia, czyli naciskania dźwigni w celu podrażnienia prądem elektrycznym niektórych struktur układu limbicznego, nazwanych układem nagrody. Do tego układu należą głównie neurony dopaminergiczne pola brzuszego nakrywki i struktury unerwiane przez akso-

ny tych neuronów, takie jak pole boczne podwzgórza, pole przedwzrokowe, jądro półleżące i niektóre obszary kory mózgu.

Z kolei drażnienie części przyśrodkowej i tylnej podwzgórza, części bocznej istoty szarej okołowodociągowej śródmózgowia oraz niektórych jąder podstawno-bocznej części ciała migdałowego wywołuje reakcje przypominające ucieczkę przed niebezpieczeństwem. Struktury te nazwano układem kary.

Podobne efekty obserwowano u chorych podczas drażnienia niektórych obszarów mózgu w trakcie operacji neurochirurgicznych. Pacjenci przeżywali doznania, które oceniali w kategoriach przyjemności lub przykrości. Obszary, których drażnienie wywoływało powyższe objawy, odpowiadały lokalizacji struktur, z których uzyskuje się u zwierząt reakcję samodrażnienia albo których drażnienia zwierzęta zdecydowanie unikają. Brak odczuwania przyjemności wskutek dysfunkcji układu dopaminergicznego nazywa się anhedonią.

12.9.11

NASTRÓJ

Nastrojem określa się stan psychiczny wynikający z emocjonalnej oceny sytuacji. Jednym biegunem tego stanu jest poczucie komfortu psychicznego, pozytywna ocena osiągnięć życiowych i optymistyczne oczekiwanie realizacji życiowych planów, drugim – poczucie dyskomfortu, osamotnienia, izolacji i braku perspektyw. Zaburzenia polegające na szczególnie znacznym lub długotrwałym obniżeniu nastroju nazywane są stanami depresyjnymi (depresją). Z kolei nieprawidłowe podwyższenie nastroju określa się jako stan maniakałny. Gdy oba rodzaje zmian nastroju występują naprzemiennie, mówi się o zespole maniakałno-depresyjnym.

NEUROANATOMICZNE PODŁOŻE DEPRESJI

Za pomocą metod obrazowania mózgu wykazano u chorych ze stanami depresyjnymi wzmożoną aktywność okolicy przedczołowej i zakrętu obręczy, a także środkowej części wzgórza i ciała migdałowego. Natomiast aktywność asocjacyjnych obszarów kory była zmniejszona. Aktywność okolicy przedczołowej okazuje się zwiększona również u ludzi zdrowych podczas rozmyślenia o rzeczach smutnych („indukowany smutek”), ale aktywność ciała migdałowego jest w tych przypadkach zmniejszona.

Wyniki tych badań wskazują, że upośledzenie czynności układu limbicznego w stanach depresji może powodować: (1) ograniczenie dopływu informacji z asocjacyjnych okolic sensorycznych – upośledzenie

to może być przyczyną niewłaściwej oceny sytuacji; (2) nieprawidłowe funkcjonowanie okolicy przedczołowej – prowadzi ono do dziwacznych przekonań i zachowań; (3) utrzymywanie się nieprawidłowych asocjacji śladów pamięciowych z kontekstem sytuacyjnym, sprawiające, że nastrój chorego pozostaje obniżony nieadekwatnie do istniejącej sytuacji.

NEUROCHEMICZNE PODŁOŻE DEPRESJI

Depresja może być spowodowana upośledzeniem funkcjonowania układów neuroprzekątnikowych pnia mózgowia, głównie układu noradrenergicznego i serotonergicznego. Przemawia za tym skuteczność leczenia depresji trójcyklicznymi środkami przeciwdepresyjnymi. W wyniku takiej terapii neuroprzekątniki, noradrenalina i 5-hydrokсыtryptamina, uwolnione z zakończeń synaptycznych, utrzymują się dłużej w szczelinie synaptycznej w stężeniu powodującym aktywację receptorów postsynaptycznych.

W powstawaniu depresji może też odgrywać rolę dopamina, na co wskazuje obniżenie nastroju w chorobie Parkinsona. Z kolei stosowanie L-DOPA, prekursora dopaminy, bywa u niektórych pacjentów przyczyną stanu hipomaniakalnego.

Powyższe wyjaśnienie przyczyn depresji okazało się jednak niespójne z obserwacjami klinicznymi dotyczącymi działania leków przeciwdepresyjnych. Trójpierścieniowe antydepresanty zwiększają stężenie neuroprzekątnika w synapsach niemal natychmiast, natomiast stan pacjenta poprawia się najwcześniej po kilku lub kilkunastu dniach przyjmowania leku, kiedy należy się spodziewać obniżenia gęstości („regulacji w dół”) jego receptorów. Depresja może więc wynikać nie z upośledzenia transmisji synaptycznej, lecz z nasilenia procesu transdukcji sygnału w neuronach.

O znaczeniu przekątników wtórnych w etiologii depresji świadczy skuteczność soli litu w leczeniu zaburzeń nastroju. Lit podawany chronicznie hamuje w neuronach syntezę cAMP i pochodnych fosfatydiloinozytolu (zob. podrozdz. 12.1.9, s. 587). Przyczyną depresji może nie być zmniejszona aktywność, lecz przeciwnie – nadmierne pobudzenie niektórych neuronów w układzie limbicznym wskutek zwiększonej syntezy przekątników wtórnych.

12.9.12

STRES

Stres jest stanem podwyższonej gotowości organizmu powstającym jako reakcja na czynniki środowiska zewnętrznego i wewnętrznego, nazywane stresorami.

Różnią się one natężeniem i znaczeniem biologicznym, niektóre są chorobotwórcze. Stresorami bywają bodźce fizyczne, czynniki infekcyjne, a także bodźce psychiczne o znaczącym podłożu emocjonalnym lub ważne z punktu widzenia osobowości człowieka.

W reakcji organizmu na stresory uczestniczy układ hormonalny i układ autonomiczny (ryc. 12.114).

HORMONY STRESOWE

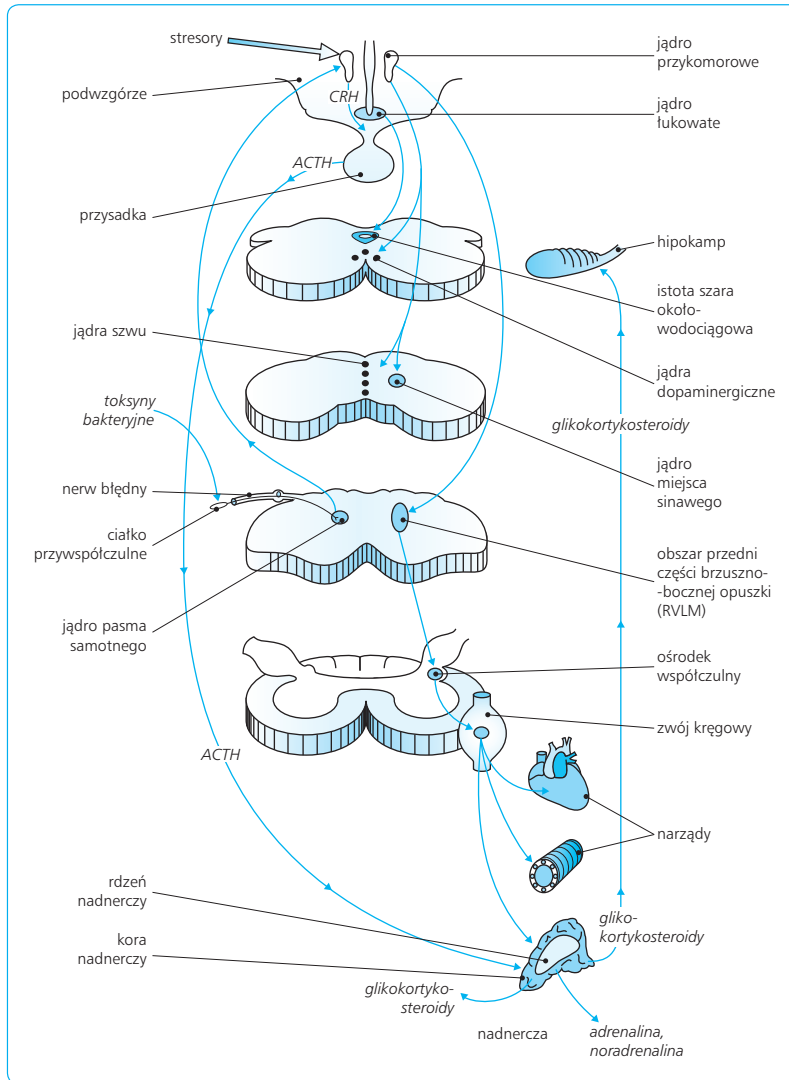
Bodźce stresowe modyfikują czynności narządów organizmu za pośrednictwem podwzgórza. Wskutek pobudzenia ośrodków sterujących wytwarzaniem i wydzielaniem hormonów zostają uwolnione tzw. hormony stresowe, do których należą: ACTH, glikokortykosteroidy, hormon wzrostu, wazopresyna, prolaktyna, a częściowo też glukagon.

POBUDZENIE OSI PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWO-NADNERCZOWEJ

Najlepiej zbadaną reakcją hormonalną na bodźce stresowe jest aktywacja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Pod wpływem bodźca stresowego zostają pobudzone neurony części drobnokomórkowej jądra przykomorowego, które wytwarzają hormon uwalniający kortykotropinę (CRH, *corticotropin releasing hormone*), zwany też kortykoliberyną. Aksony tych neuronów biegną do wyniosłości pośredniej podwzgórza. CRH uwolniony z zakończeń tych aksonów przenika do naczyń włosowatych i żyłami wrotnymi dochodzi do przedniego płata przysadki. Znalazszy się w przysadce, powoduje uwolnienie do krwi hormonu ACTH, zwanego też kortykotropiną. ACTH dociera z przysadki drogą krwi do kory nadnerczy, gdzie pobudza uwalnianie glikokortykosteroidów. Głównym glikokortykosteroidem u człowieka jest kortyzol.

Aksony niektórych neuronów wytwarzających CRH dochodzą do innych obszarów podwzgórza i do jądra miejsca sinawego w móście.

Wraz z ACTH pod wpływem bodźca stresowego uwalnia się z przysadki neuropeptyd opioidowy β -endorfina. Powstaje ona również w neuronach jądra łukowatego podwzgórza, skąd wzdłuż ich aksonów przesuwają się do istoty szarej okołowodociągowej śródmózgowia – głównego ośrodka tłumiącego ból. Na tym mechanizmie opiera się obniżenie czucia bólu (analgezyja) w stanie stresu (zob. podrozdz. 12.3.6). Analgezyja spowodowana stresem może też wynikać z uwolnienia w podwzgorzu innych peptydów opioidowych – dynorfin. Do uwolnienia dynorfin dochodzi wskutek działania CRH na neurony dynorfinergiczne.



Ryc. 12.114 Sterowanie reakcjami stresowymi przez układ nerwowy. CRH (*corticotropin releasing hormone*) – hormon uwalniający kortykotropinę, ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) – hormon adrenokortykotropowy, RVLM (*rostral ventrolateral medulla*) – obszar przedni brzuszno-bocznej części opuszki.

ZMIANY AKTYWNOŚCI UKŁADÓW NEUROPRZEKAŹNIKOWYCH MÓZGU W STANIE STRESU

Podwzgórzowy hormon CRH, uwolniony z zakończeń aksonów w jądrze miejsca sinawego (jądro A₆, zob. podrozdz. 12.9.6, s. 695), pobudza neurony noradrenergiczne, które unerwiają rozległe obszary układu limbicznego i kory mózgu. Pobudzenie układu noradrenergicznego w stanie łagodnego stresu może poprawiać funkcjonowanie mechanizmu uwagi (zob. podrozdz. 12.10.5, s. 707) i percepcji bodźców. W stanie stresu jest również pobudzony układ dopaminergiczny, co może mieć znaczenie dla pobudzenia układu limbicznego i przeżywania emocji. Natomiast w stanie silnego stresu nadmiar noradrenaliny w korze mózgu nasila odbiór bodźców nieistotnych i utrudnia skupienie się na bodźcach ważnych. Niekorzystne działanie na percepcję bodźców ma też nadmiar dopaminy, która poprzez receptory D1 wywołuje silne pobudzenie neuronów kory

mózgu i zakłóca przewodzenie impulsów w dendrytach tych neuronów. Podczas stresu jest również pobudzony układ serotoninerdyczny. Aktywacja receptorów serotoninerdycznych wspomaga działanie glikokortykosteroidów na neurony hipokampa.

POBUDZENIE UKŁADU WSPÓŁCZULNEGO

Neurony przedwspółczulne, które znajdują się w obszarze przednim brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (RVLM), pozostają pod wpływem układu limbicznego, są więc łatwo pobudzane w warunkach stresu i przekazują to pobudzenie do neuronów współczulnych w rdzeniu kręgowym. Neurony przedzwojowe pobudzają neurony zwojowe w zwojach autonomicznych.

Pobudzenie układu współczulnego w warunkach stresu ma zazwyczaj charakter rozlany i dotyczy wielu narządów. Istnieją jednak stresory, które pobudzają

narządy w sposób wybiórczy i powodują skurcz (lub rozszerzenie) naczyń krwionośnych w niektórych tylko narządach. Umożliwia to wiscerotopowa organizacja RVLM oraz hamowanie oboczne w zwojach autonomicznych (zob. podrozdz. 12.8.3, s. 685 i 12.8.3, s. 686).

W pobudzeniu części rdzennej nadnerczy w warunkach stresu uczestniczą także glikokortykosteroidy, które przedostają się tu z części korowej i aktywują enzym N-metylotransferazę fenyletanolaminy. Pod jego wpływem noradrenalina przekształca się w adrenalinę.

ADAPTACYJNE ZNACZENIE STRESU

Glikokortykosteroidy pobudzają przemianę węglowodanów i nasilają proces rozkładania tłuszczów (lipolizę). Podobne działanie wywiera w stanie stresu układ współczulny. Objawia się to zwiększonym stężeniem glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych we krwi, co umożliwia pokrycie zapotrzebowania organizmu na energię w sytuacjach wymagających intensywnego wysiłku fizycznego lub przeciwstawienia się ochłodzeniu ciała. Nie bez znaczenia jest też lepsze zaopatrzenie mózgu w glukozę. Podobne działanie wywierają też inne hormony stresowe, zwłaszcza hormon wzrostu, a niekiedy także glukagon.

Glikokortykosteroidy działają przeciwwapalnie i zwiększają odporność organizmu na infekcje. Świadczy o tym to, że szczury po usunięciu nadnerczy stają się bardzo wrażliwe na stresory i podatne na zakażenia.

Pobudzenie układu współczulnego stymuluje czynność układu krążenia, czego rezultatem jest lepsze ukrwienie mięśni i mózgu.

Choć wiele postaci stresu ma znaczenie adaptacyjne, reakcja na sytuację stresową może mieć negatywne, a nawet szkodliwe skutki. Zdarza się to u człowieka w przypadku silnych emocji, które przejawiają się nadmiernym i zbędnym w danej sytuacji pobudzeniem układu współczulnego.

W stanie łagodnego stresu, gdy kora nadnerczy wydziela niewielkie ilości glikokortykosteroidów, aktywacji podlegają tylko receptory MR. Działanie glikokortykosteroidów polepsza wtedy powstawanie śladów pamięciowych i umożliwia zapamiętanie okoliczności sytuacji stresotwórczej. Natomiast aktywacja receptorów GR przy większym stężeniu glikokortykosteroidów jest niekorzystna, ponieważ powoduje upośledzenie pamięci.

Gdy stan stresu utrzymuje się przez wiele dni i tygodni, dochodzi do kurczenia się (retrakcji) i zaniku dendrytów komórek piramidalnych hipokampa. Efekt ten może być odwracalny. W zjawisku tym uczestniczy serotonina; obniżenie napięcia układu serotonergicznego za pomocą środków farmakologicznych zapobiega zmianom w dendrytach. Silny długotrwały stres może nawet doprowadzić do zupełnego zniszczenia neuronów znacznej części hipokampa. Dzieje się tak z powodu nasilenia transmisji glutaminergicznej między neuronami przez glikokortykosteroidy, które stymulują proces syntezy białek w komórce i powodują zwiększenie liczby aktywnych receptorów NMDA. Aktywacja tych receptorów przez uwalnianie w dużych ilościach glutaminian prowadzi do nagromadzenia w komórce nadmiernej liczby jonów Ca^{2+} , które w takim stężeniu działają toksycznie i powodują śmierć komórki (zob. podrozdz. 12.1.12, s. 598). Dlatego niektórzy badacze sądzą, że retrakcja dendrytów neuronów hipokampa w stanie stresu, choć zaburza pamięć, jest korzystna dla organizmu. Przerywając funkcjonowanie sieci nerwowych, zmniejsza pobudzenie neuronów i chroni je przed ekscytotoksycznym działaniem glutaminianu.

Zmniejszoną objętość hipokampa obserwowano u osób, które w dzieciństwie były maltretowane lub wykorzystywane seksualnie. Badanie mózgu wykonane u zmarłych wykazało wtedy zanik neuronów hipokampa.

12.10

CZUWANIE, SEN I RYTMIKA FUNKCJI FIZJOLOGICZNYCH

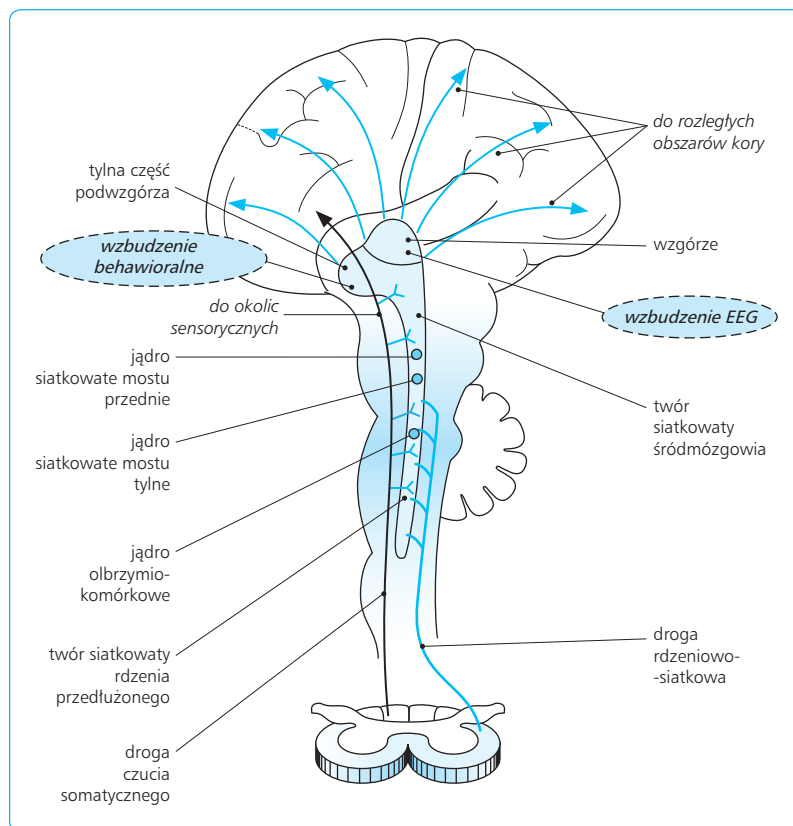
DZIAŁANIE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW NA UKŁAD NERWOWY

Glikokortykosteroidy uwolnione w nadnerczach w stanie stresu dostają się do płynu mózgowo-rdzeniowego i stąd wnikają do struktur mózgu. Szczególnie ważny jest wpływ glikokortykosteroidów na neurony hipokampa.

Neurony hipokampa zawierają receptory glikokortykosteroidów, które znajdują się nie tylko, jak w innych komórkach, w jądrze komórkowym, lecz także w błonie komórki. Rozróżnia się receptory MR (wrażliwe zarówno na mineralokortykosteroidy, jak i na glikokortykosteroidy) oraz receptory GR (wrażliwe tylko na duże stężenie glikokortykosteroidów).

Czuwanie i sen to dwa podstawowe stany czynnościowe mózgu. Czuwaniem steruje zespół struktur mózgu zaliczanych do układu siatkowego. Trzon tego układu stanowi część wstępująca tworzącego siatkowego zlokalizowana w pniu mózgowia. Jest ona pobudzana przez impulsy ze wszystkich narządów zmysłów i oddziałuje na całą korę mózgu.

Część impulsów z receptorów opuszcza drogi swoje, biegnące do odpowiednich obszarów sensorycznych kory mózgu, i dociera poprzez odgałęzienia tych



Ryc. 12.115 Twór siatkowaty i jego oddziaływanie na korę mózgu.

dróg do tworu siatkowatego. Do tworu siatkowatego docierają też impulsy bezpośrednio z rdzenia kręgowego przez drogę rdzeniowo-siatkową.

Pobudzenie tworu siatkowatego ma charakter nieswoisty, ponieważ wywołują je bodźce z różnych narządów. Jest ono niezbędne do utrzymywania ośrodków mózgu w stanie odpowiedniej gotowości funkcjonalnej (ryc. 12.115).

12.10.1

CZUWANIE I ŚWIADOMOŚĆ

Stałe (toniczne) pobudzenie tworu siatkowatego jest niezbędne do utrzymania mózgu w stanie czuwania. Ponieważ człowiek w stanie czuwania odbiera informacje z otoczenia (czyli jest świadomy tego, co się wokół niego dzieje), a także świadomie oddziałuje na otoczenie, przyjęło się uważać, że pobudzenie tworu siatkowatego stanowi podstawę świadomości. Zablockowanie tej struktury za pomocą środków farmakologicznych stosowanych w narkozie chirurgicznej powoduje przejściową utratę świadomości. Pojęcie świadomości w psychologii i medycynie nie jest jednak jednorodne. Damasio rozróżnia świadomość podstawową, tzw.

rdzenną (*core consciousness*), która jest funkcją tworu siatkowatego, oraz świadomość wyższego rzędu, która u człowieka obejmuje procesy intelektualne, czynności emocjonalne i mechanizmy pamięci, czyli czynności sterowane głównie przez korę mózgu.

12.10.2

TWÓR SIATKOWATY I UKŁAD SIATKOWATY

Twór siatkowaty składa się z części śródmózgowej, części mostowej i części opuszkowej. Obecne tu zgrupowania neuronów tworzą jądra siatkowate. Do większych jąder zalicza się jądra siatkowate mostu przednie i tylne, a w rdzeniu przedłużonym – jądro olbrzymio-komórkowe.

Oprócz tworu siatkowatego w regulacji stanów czynnościowych mózgu odgrywają rolę inne struktury, takie jak środkowa część wzgórza, tylna część podwzgórza i ośrodki w pniu mózgu, głównie jądro miejsca sinawego, jądra szwu, pole brzuszne nakrywki i jądra cholinergiczne przedniej części mostu. Struktury te wraz z tworem siatkowatym wchodzi w skład funkcjonalnie pojętego układu siatkowatego.

12.10.3

ELEKTROENCEFALOGRAFICZNE
KORELATY CZUWANIA

Metodą powszechnie używaną do badania stanów czuwania i snu jest elektroencefalografia (EEG). Potencjały elektryczne wytwarzane przez mózg odprowadza się u ludzi za pomocą elektrod przyciskanych lub przyklejanych do skóry głowy. Odebrane potencjały elektryczne można zapisać na przesuwającym się papierze w postaci krzywej, której wychylenia nazwano falami EEG. Obecnie zapis EEG przechowuje się w pamięci komputera, co umożliwia jego późniejszą analizę.

SYNCHRONIZACJA I DESYNCHRONIZACJA
FAL EEG

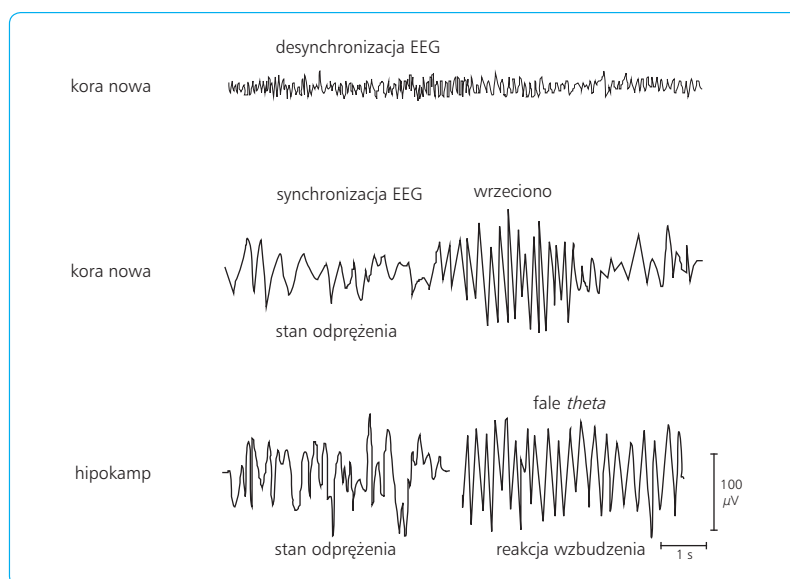
Fale EEG odzwierciedlają zbiorczą aktywność elektryczną tysięcy neuronów dużych obszarów mózgu. Jeżeli neurony te wytwarzają potencjały w sposób nieskoordynowany, powstają fale EEG o dużej częstotliwości, lecz małej amplitudzie. Fale te nazywa się falami szybkimi, a czynność mózgu, która je wytwarza, określa się jako zdesynchronizowaną. Jeżeli natomiast wyładowania elektryczne poszczególnych neuronów są skoordynowane przez ośrodek nadrzędny (tzw. rozrusznik) i odbywają się jednocześnie, potencjały tych neuronów sumują się i ostatecznie fale EEG mają małą częstotliwość, lecz dużą amplitudę. Taka aktywność elektryczna mózgu nazywa się zsynchronizowaną, a towarzyszące jej fale EEG – falami wolnymi.

Podstawowym źródłem wiedzy o mechanizmach czuwania i snu są wyniki badań na zwierzętach. W elektro-

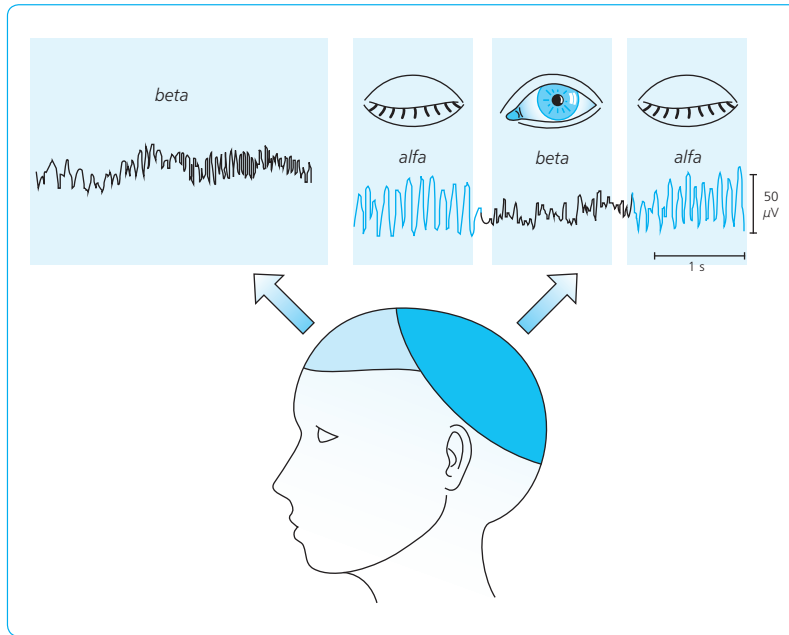
encefalogramie czuwającego zwierzęcia rejestrowanym z kory nowej (głównie z przedniego obszaru głowy) dominują fale szybkie o częstotliwości dochodzącej do 25 Hz i amplitudzie nieprzekraczającej 50 μV . Jest to typowa aktywność zdesynchronizowana. Odmienne cechy wykazuje EEG odbierane z elektrod wszczepionych w głąb mózgu hipokampa, filogenetycznie starej struktury korowej. Gdy zwierzę, np. kot lub królik, wykazuje zainteresowanie otoczeniem i wykonuje intensywne ruchy poszukiwawcze, w strukturze tej pojawiają się charakterystyczne potencjały o wysokiej amplitudzie (100–200 μV) i niskiej częstotliwości (5–9 Hz), zwane falami *theta*. Gdy zwierzę odpoczywa i drzemie, fale szybkie występują nieregularnie; w ich miejsce mogą się pojawiać fale wolne, które często przybierają postać wrzecion, czyli zespołów potencjałów o narastającej i zmniejszającej się amplitudzie (ryc. 12.116).

ELEKTROENCEFALOGRAM CZŁOWIEKA
W STANIE CZUWANIA

W elektroencefalogramie człowieka czuwającego występują fale *beta* i *alfa*. Fale *beta*, o małej amplitudzie i częstotliwości powyżej 15 Hz, to zdesynchronizowana aktywność EEG. Występują one w zapisie EEG z przedniej części czaszki, a w stanach pobudzenia psychicznego również z innych okolic. Fale *alfa* natomiast charakteryzują się mniejszą częstotliwością (8–13 Hz). Ich amplituda jest zmienna, wynosi średnio 50 μV ; często okresowo narasta i maleje (ryc. 12.117). Fale *alfa* stanowią szczególny rodzaj synchronizacji EEG, właściwy człowiekowi. Występują w okolicy potylicznej i ciemieniowej tylko w stanie odprężenia psychicznego podczas czuwania, nie pojawiają się natomiast podczas snu.



Ryc. 12.116 Fale EEG rejestrowane u królika w różnych stanach czynnościowych.



Ryc. 12.117 Fale beta i alfa rejestrowane u człowieka.

REAKCJA WZBUDZENIA

Gdy na drzemiące zwierzę zadziała jakiś słaby bodziec, np. niezbyt głośny dźwięk, w rejestrowanym wówczas elektroencefalogramie pojawi się desynchronizacja czynności kory nowej, a niekiedy też fale *theta* w zapisie z hipokampa (zob. ryc. 12.116). Zjawisko to jest nazywane elektroencefalograficzną reakcją wzbudzenia, która w tej sytuacji może wystąpić bez widocznych zmian zachowania się zwierzęcia. Natomiast w przypadku silnego bodźca, zwłaszcza nowego, zmianie aktywności EEG towarzyszy behawioralna reakcja wzbudzenia – zwierzę rozgląda się, węszy, bada otoczenie. Obie te składowe reakcje wzbudzenia zależą od różnych struktur mózgu. Komponent elektroencefalograficzny w postaci desynchronizacji EEG pojawia się za pośrednictwem środkowej okolicy wzgórza, natomiast pobudzenie ruchowe – za pośrednictwem tylnej części podwzgórza (zob. ryc. 12.115).

U człowieka reakcja wzbudzenia charakteryzuje się zanikiem fal *alfa* w EEG i pojawieniem się w ich miejsce fal *beta*. Występuje, gdy poleci się badanemu otworzyć oczy lub zajmie się go pracą umysłową, np. wykonywaniem w myśli prostych działań arytmetycznych. Fale *alfa* pojawiają się znowu, gdy po zakończeniu testu badany zamyka oczy i odpręża się psychicznie (zob. ryc. 12.117).

12.10.4

SEN

Podczas snu łączność organizmu z otoczeniem jest przerwana, co – wbrew obiegowej opinii – bynajmniej

nie oznacza czasowej utraty świadomości. Podczas snu bowiem świadomość przejawia się w postaci marzeń sennych, których treść bywa niekiedy bogatsza od doznań w czasie czuwania.

Sen nie jest zjawiskiem jednorodnym, lecz składa się z dwóch różnych, na przemian występujących faz. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki badań snu zwierząt, niezbędne do zrozumienia fizjologicznego podłoża snu u człowieka.

FAZY SNU U ZWIERZĄT

Gdy zwierzę zasypia, w miejsce szybkich fal EEG pojawiają się fale wolne, o częstotliwości 8–13 Hz, mające postać wrzecion. W miarę pogłębiania się snu wrzeciona przechodzą w fale jeszcze wolniejsze, o częstotliwości 0,5–4 Hz i amplitudzie dochodzącej do 200 μV , zwane falami *delta*. Ze względu na występowanie fal wolnych tę fazę snu nazwano snem wolnofalowym.

W trakcie nieprzerwanej rejestracji EEG można uchwycić epizody, w których czynność bioelektryczna kory nowej nagle ulega desynchronizacji. W zapisie EEG z hipokampa obserwuje się fale *theta*, podobne do tych, które u czuwającego zwierzęcia występują podczas nasilonej reakcji wzbudzenia. Ponieważ – mimo takiego zapisu EEG – zwierzę wówczas śpi, tę fazę snu początkowo nazwano snem paradoksalnym. Zaobserwowano również, że podczas snu paradoksalnego u zwierzęcia pojawiają się regularnie charakterystyczne szybkie ruchy gałek ocznych. Ze względu na ten objaw sen paradoksalny nazwano snem z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM, *rapid eye movements*). Odpowiednio sen wolnofalowy określono snem bez szybkich ruchów gałek ocznych (Non-REM albo NREM).

Charakterystyczne dla snu REM są również pojedyncze krótkotrwałe potencjały, zwane iglicami PGO – skrót ten pochodzi od łacińskich nazw struktur, w których potencjały te występują: mostu (*pons*), ciała kolankowatego bocznego (*corpus geniculatum laterale*) i płata potylicznego (*lobus occipitalis*).

Do fizjologicznych objawów snu REM należy znaczne zmniejszenie, a nawet zanik napięcia mięśniowego.

FAZY I OKRESY SNU U CZŁOWIEKA

Podobnie jak u zwierząt, u człowieka rozróżnia się sen NREM i sen REM. Przebieg tych faz jest jednak u człowieka bardziej złożony, a sen REM charakteryzuje się innym niż u zwierząt rodzajem czynności bioelektrycznej mózgu.

Sen NREM

W fazie NREM snu człowieka rozróżnia się cztery okresy:

1. W okresie I, przejściowym między czuwaniem i snem, zanikają fale *alfa*, a fale *beta* stają się nieregularne i mają bardzo małą amplitudę.
2. W okresie II pojawiają się wyładowania w postaci wrzecion i niekiedy tzw. zespoły K, utworzone przez iglicę (czyli krótki potencjał o wysokiej amplitudzie) i następującą po niej falę wolną. W tym okresie człowiek porusza się i poprawia położenie ciała. Zespoły K występujące w znacznej liczbie są typowe dla padaczki.

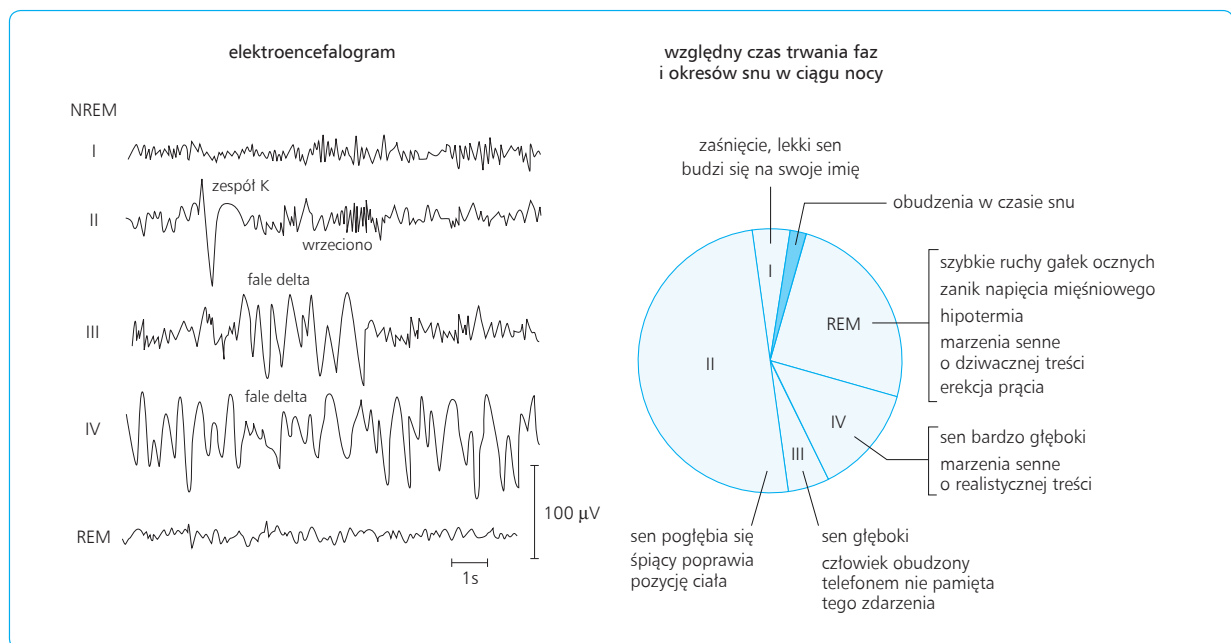
3. W okresie III, gdy sen jest już dość głęboki, w zapisie EEG pojawiają się fale *delta* o wysokiej amplitudzie i częstotliwości od 0,5 do 4 Hz.
4. W okresie IV fale *delta* występują już nieprzerwanie, dlatego okres ten bywa nazywany snem *delta* (ryc. 12.118, część lewa).

Podczas snu NREM obniża się napięcie mięśniowe, ciśnienie tętnicze krwi, częstość skurczów serca, częstość oddechów, temperatura ciała. Ogólnie, zaznacza się przewaga układu przywspółczulnego nad współczulnym. Zmniejsza się podstawowa przemiana materii i ilość krwi przepływającej przez mózg, co świadczy o obniżeniu procesów metabolicznych w mózgu.

Sen REM

Sen REM pojawia się nagle po pewnym czasie trwania snu NREM. Fale wolne zanikają. Elektroencefalogram przypomina zapis, jaki występuje w I okresie snu NREM, a nie – jak u zwierząt – w okresie czuwania. Na podstawie elektromiogramu (EMG) rejestrowanego podczas snu REM stwierdza się znaczne obniżenie napięcia mięśniowego, aczkolwiek występują wtedy izolowane skurcze mięśni kończyn i twarzy oraz mięśni powodujących szybkie ruchy gałek ocznych.

Podczas snu REM dochodzi do nasilenia niektórych funkcji fizjologicznych – przyspiesza się czynność serca, wzrasta ciśnienie tętnicze krwi, oddech jest przyspieszony i nieregularny. Objawy te mogłyby sugerować przewagę układu współczulnego, są one jednak niestałe. Niekiedy obserwuje się też zwolnienie czynności serca. Charakterystyczne dla snu REM są epizody erekcji prącia. Zahamowaniu ulegają mechanizmy termo-



Ryc. 12.118 Charakterystyka snu u człowieka. Część lewa – zapis EEG wg Carskadon i Dementa; część prawa – procentowy udział faz i okresów snu w całym czasie trwania snu oraz objawy towarzyszące poszczególnym rodzajom snu.

regulacji, co prowadzi do obniżenia temperatury wewnętrznej.

U człowieka niekiedy udaje się zaobserwować w elektroencefalogramie potencjały odpowiadające iglicom PGO u zwierząt, wymaga to jednak zastosowania specjalnej procedury eliminującej inne fale EEG.

12.10.5

MECHANIZM POWSTAWANIA FAL EEG

ŚRODKOWA CZĘŚĆ WZGÓRZA JAKO ROZRUSZNIK FAL WOLNYCH

Wrzeciona, charakterystyczne dla płytkiego snu NREM, powstają wskutek spontanicznej rytmicznej aktywności neuronów jądra siatkowatego wzgórza. Jądro siatkowate pobudza jądra środkowej części wzgórza, te zaś pobudzają rozległe obszary kory mózgu. Z kolei neurony kory zwrotnie oddziałują na neurony środkowej części wzgórza i na neurony jądra siatkowatego. W ten sposób jądro siatkowate pełni rolę rozrusznika generującego impulsy nerwowe, które krążą w obrębie sieci nerwowej tworzącej pętlę wzgórzowo-korową. Wrzeciona widoczne w zapisie EEG bezpośrednio odzwierciedlają rytmiczną aktywność neuronów kory, a pośrednio – całej pętli (ryc. 12.119). Narastanie i zmniejszanie się amplitudy potencjałów tworzących wrzeciona zależy od zwiększania (czyli rekrutacji), a następnie zmniejszania się liczby pobudzonych neuronów.

Aby wystąpiły wrzeciona, neurony środkowej części wzgórza muszą się znajdować w stanie niewielkiej hiperpolaryzacji. Gdy hiperpolaryzacja wzrasta, w miejsce wrzecion pojawiają się fale *delta*, charakterystyczne dla głębokiego snu NREM. Powstawanie fal *delta* i rozprzestrzenianie się ich na rozległe obszary kory mózgu jest, podobnie jak wytwarzanie wrzecion, kontrolowane przez jądro siatkowate wzgórza.

W powstawaniu fal wolnych odgrywa rolę kwas gamma-aminomasłowy (GABA), który może też uczestniczyć w hamowaniu czynności kory mózgu podczas snu NREM.

POZAWZGÓRZOWE OŚRODKI SYNCHRONIZACJI EEG

W powstawaniu snu NREM uczestniczą też ośrodki poza wzgórzem. Należy do nich przednia część podwzgórza. Od pobudzenia tego obszaru może zależeć przewaga układu przywspółczulnego podczas snu NREM.

Inny obszar sterujący snem NREM znajduje się w tworze siatkowatym rdzenia przedłużonego, blisko

jądra pasma samotnego. Jego rola polega na hamowaniu przedniej części tworze siatkowatego. Działanie to uniemożliwia powstawanie desynchronizacji EEG. Do obszaru sterującego snem NREM docierają impulsy nerwowe z narządów wewnętrznych za pośrednictwem nerwu błędnego i językowo-gardłowego (ryc. 12.120). Tą drogą mogą działać na układ nerwowy, ułatwiając sen, niektóre obecne we krwi substancje chemiczne, zaliczane do tzw. czynników snu.

POWSTAWANIE DESYNCHRONIZACJI EEG

Do desynchronizacji EEG dochodzi wskutek depolaryzacji neuronów środkowej części wzgórza. Ustaje wówczas krążenie impulsów w obrębie pętli wzgórzowo-korowej i nie powstają fale wolne. Desynchronizacja EEG u zwierząt występuje w dwóch różnych stanach czynnościowych mózgu – podczas czuwania i snu REM. Stany te zależą od współdziałania neuronów wykorzystujących jako neuroprzekaźniki noradrenalinę, 5-hydrokсыtryptaminę i acetylocholinę (tab. 12.11). Obserwacje działania niektórych leków sugerują, że neuroprzekaźniki te mogą również odgrywać rolę w regulacji czuwania i snu u człowieka.

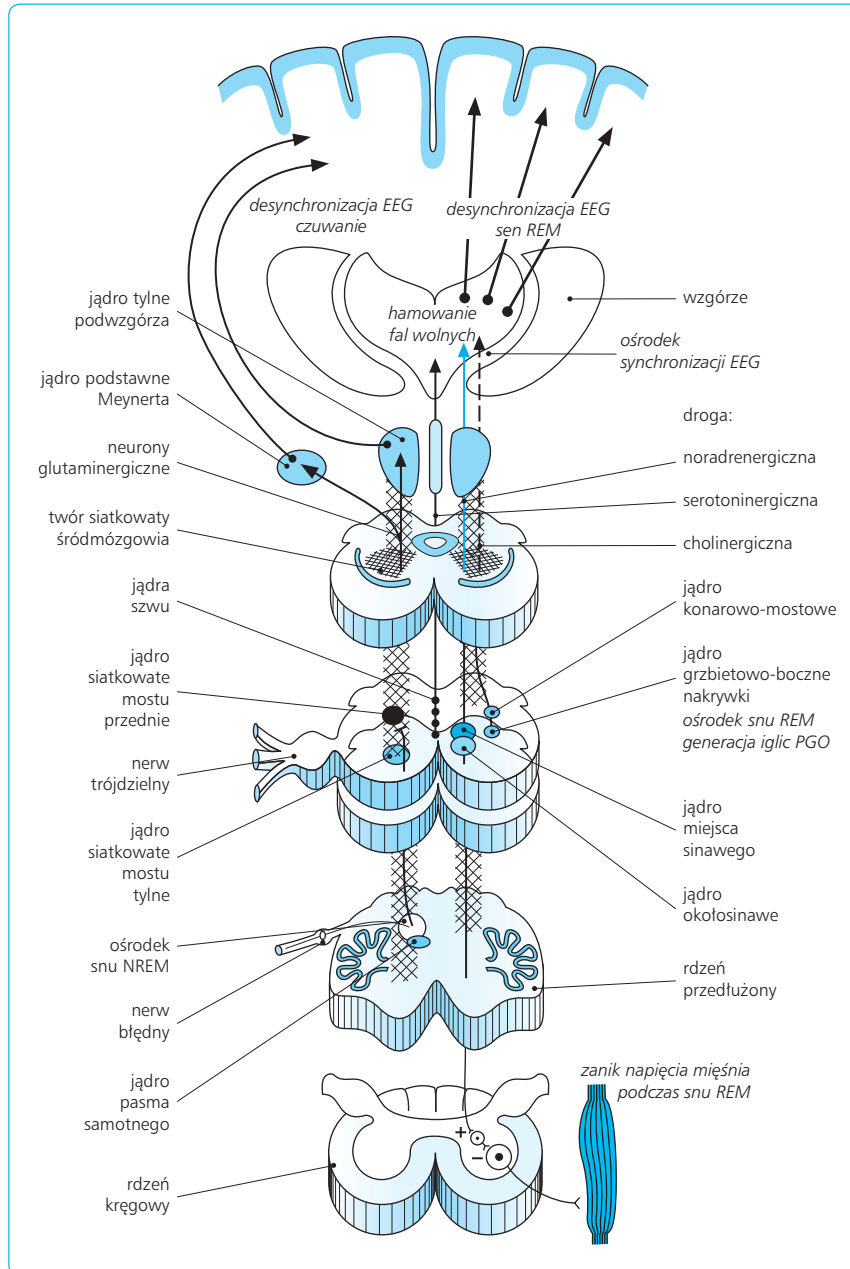
W desynchronizacji EEG podczas czuwania uczestniczą też neurony histaminergiczne tylnej części podwzgórza oraz neurony dopaminergiczne istoty czarnej i pola brzuszego nakrywki.

Neurony noradrenergiczne

W desynchronizacji EEG odgrywa rolę noradrenergiczne jądro A6 (zob. podrozdz. 12.9.6, s. 695). Jego neurony, aktywne podczas czuwania, blokują wolne oscylacje w obrębie pętli wzgórzowo-korowej (zob. ryc. 12.119). Neurony noradrenergiczne odgrywają też rolę w mechanizmie uwagi, co wynika z ich oddziaływania na korę mózgu. Noradrenalina uwalniająca się na zakończeniach nerwowych w korze mózgu tłumi reakcje jej neuronów czuciowych na słabe, nieistotne bodźce otoczenia, wzmacnia natomiast ich reakcje na bodźce silne, niosące ważne informacje.

Neurony serotoninerdyczne

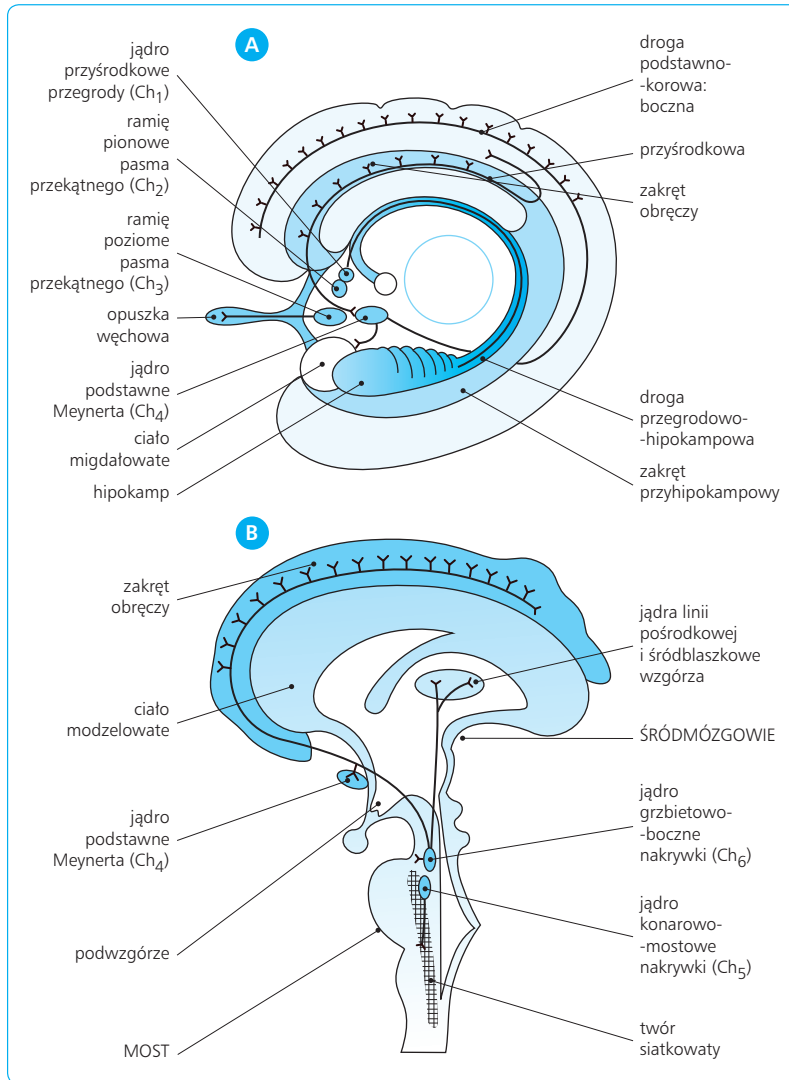
W pobliżu linii środkowej od rdzenia przedłużonego do śródmózgowia znajdują się jądra B₁–B₉, zawierające neurony serotoninerdyczne. Aksony tych neuronów biegną w kierunku rdzenia kręgowego, gdzie regulują przepływ impulsów czucia bólu (zob. podrozdz. 12.3.6), oraz w kierunku wstępującym do struktur przodomózgowia. Uwalniająca się na zakończeniach włókien serotoninerdycznych w środkowej części wzgórza 5-hydrokсыtryptamina powoduje w stanie czuwania, podobnie jak noradrenalina, depolaryzację neuronów. Pobudzenie układu serotoninerdycznego jest



Ryc. 12.119 Struktura czynnościowa układu siatkowatego. Obszary sterujące czuwaniem, snem NREM i snem REM oraz układy neuroprzeźnikowe zaangażowane w te procesy.

Stan czynnościowy mózgu	Układ neuroprzeźnikowy		Jądra cholinergiczne		Neurony histaminergiczne tylnej części podwzgórza
	noradrenergiczny	serotonergiczny	mostu	przodomózgowia	
czuwanie	pobudzony	pobudzony, zwłaszcza podczas nasilonej aktywności ruchowej	zahamowane	pobudzone	pobudzone
sen NREM	zahamowany	zahamowany, ale odgrywa rolę w przejściu od czuwania do snu NREM	zahamowane	nieaktywne	nieaktywne
sen REM	zahamowany	zahamowany	pobudzone		nieaktywne

Tabela 12.11 Udział neuroprzeźników w stanach czuwania i snu.



Ryc. 12.120 Układ cholinergiczny mózgu. **A.** Jądra w podstawnej części przodomózgowia. **B.** Jądra cholinergiczne mostu.

szczególnie nasilone podczas wzmożonej aktywności ruchowej, której towarzyszy silne pobudzenie układu siatkowatego.

Pewne znaczenie 5-hydroksytryptaminy zaznacza się również przy przechodzeniu ze stanu czuwania w sen NREM, jednak podczas samego snu neurony serotonergiczne nie są aktywne.

Neurony cholinergiczne

Rozróżnia się dwie główne grupy ośrodków zawierających neurony cholinergiczne. Pierwsza znajduje się w podstawnej części przodomózgowia, obejmującej też przegrodę, druga w moście.

Ośrodki cholinergiczne przodomózgowia pełnią następujące funkcje.

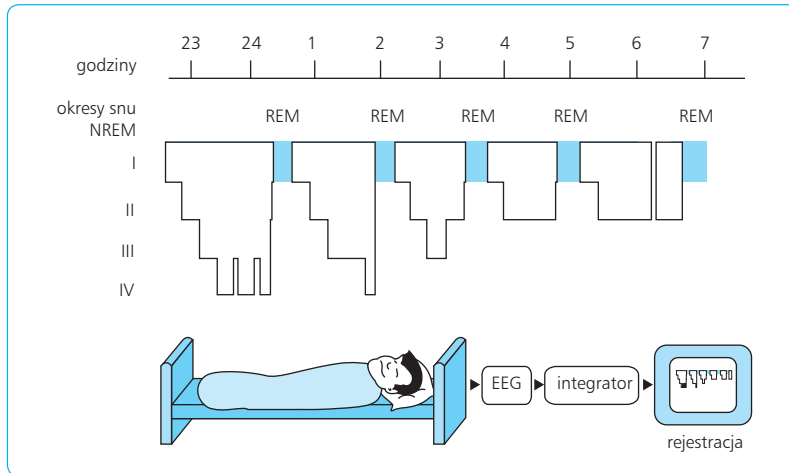
- W przegrodzie znajduje się rozrusznik fal *theta*. Stąd aktywność neuronów cholinergicznycy przenosi się drogą przegrodowo-hipokampalną do hipokampa, powodując wyładowania jego neuronów w rytmie 5–9 Hz.

- Jądro podstawne Meynerta w przodomózgowiu unerwia obszary kory nowej i zakręt obręczy (ryc. 12.120). Działanie to ma znaczenie dla desynchronizacji EEG podczas czuwania.
- Neurony cholinergiczne podstawnej części przodomózgowia są istotne dla mechanizmu pamięci, a ich ubytek stanowi charakterystyczną cechę choroby Alzheimera.

Aksony neuronów cholinergicznycy mostu unerwiają głównie wzgórze i mają znaczenie w powstawaniu snu REM.

Desynchronizacja EEG podczas czuwania

Główną rolę w utrzymywaniu mózgu w stanie czuwania przypisuje się przyśrodkowej części tworu siatkowatego śródmózgowia i mostu. Twór siatkowaty oddziałuje wówczas na korę mózgu oraz podnosi gotowość czynnościową jej obszarów sensorycznych, ruchowych i asocjacyjnych, a także ułatwia dopływ informacji z narządów czucia.



Ryc. 12.121 Przebieg faz i okresów snu u człowieka w ciągu nocy.

Pobudzenie układu noradrenergicznego i serotonergicznego hamuje fale wolne EEG wskutek depolaryzacji neuronów środkowej części wzgórza, które w tym stanie nie przejawiają własnej aktywności oscylacyjnej, lecz przekazują impulsy nerwowe z twor siatkowatego do kory mózgu. Neurony cholinergiczne mostu są wtedy zahamowane, ale pobudzenie twor siatkowatego powoduje pobudzenie układu cholinergicznego podstawnej części przodomózgowia (zob. tab. 12.11). Oddziaływanie tego układu na korę mózgu przyczynia się do desynchronizacji EEG.

Podczas czuwania twór siatkowaty oddziałuje zatem na korę mózgu dwiema drogami – drogą grzbietową (za pośrednictwem środkowego wzgórza) i drogą brzuszną (poprzez tylną część podwzgórza i jądra cholinergiczne części podstawnej przodomózgowia) (por. ryc. 12.115). Oddziaływanie na neurony środkowego wzgórza zachodzi za pośrednictwem neuronów noradrenergicznych i serotonergicznymi, a na neurony podwzgórza i podstawnej części przodomózgowia – za pośrednictwem neuronów glutaminergicznych.

pobudzeniem odpowiednich nerwów czaszkowych, głównie nerwu okoruchowego.

Podczas występowania iglic PGO z obszaru mostu wysyłane są impulsy do ośrodków czuciowych w pniu mózgu. Oddziaływanie to, na zasadzie hamowania presynaptycznego, hamuje dopływ do mózgu informacji z narządów zmysłów. W ten sposób w mózgu odciętym od informacji sensorycznych procesy świadomości funkcjonują tylko na podstawie aktywacji istniejących już śladów pamięciowych, bez udziału wpływów z zewnątrz.

Obniżenie, a nawet zanik napięcia mięśniowego podczas snu REM wynika z działania jądra okołosinawego w sąsiedztwie miejsca sinawego (zob. ryc. 12.119). Odcinają stąd połączenia do ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego. Ich celem są interneurony hamujące czynność motoneuronów alfa za pomocą neuroprzebieźnika glicyny (zob. podrozdz. 12.7.2).

12.10.6

CHARAKTERYSTYKA SNU U CZŁOWIEKA

POWSTAWANIE SNU REM. UDZIAŁ NEURONÓW CHOLINERGICZNYCH MOSTU

Snem REM sterują ośrodki zlokalizowane w części mostowej twor siatkowatego. Aksony neuronów tego obszaru docierają do środkowej części wzgórza i hamują powstawanie fal *delta*, charakterystycznych dla snu NREM

Neurony cholinergiczne mostu mają znaczenie w powstawaniu iglic PGO. Pobudzenie tych neuronów przenosi się z mostu do struktur układu wzrokowego, tj. do ciał kolankowatych bocznych, i dalej do okolicy wzrokowej w płacie potylicznym kory mózgu. Aktywacja tych obszarów jest uważana za przyczynę wzrokowej treści marzeń sennych. Powstawaniu iglic PGO towarzyszą szybkie ruchy gałek ocznych, spowodowane

Podczas ośmiogodzinnego snu u dorosłego zdrowego człowieka występuje pięć sekwencji fazy NREM i fazy REM, trwających razem po 90–110 min, z których 20–30 min przypada na fazę REM (ryc. 12.118, część prawa i ryc. 12.121). W pierwszych dwóch sekwencjach sen NREM trwa dłużej i jest głębszy, osiągając okres IV, natomiast w dwóch–trzech ostatnich sekwencjach trwa on krócej i dochodzi tylko do okresu III lub II. Po fazie REM ostatniej sekwencji NREM/REM człowiek się budzi. Względny czas trwania faz i okresów snu, wraz z towarzyszącymi im zjawiskami fizjologicznymi i psychicznymi, przedstawia prawa część ryc. 12.118. Ogólnie 75–80% czasu snu w ciągu nocy przypada na sen NREM, a 20–25% na sen REM. Spośród okresów

snu NREM najdłużej trwa okres II (45–55% czasu snu nocnego), najkrócej zaś okres I (2–5%) i III (3–8%). Najgłębszy sen (*delta*, okres IV) zajmuje 10–15% czasu snu.

MARZENIA SENNE

Marzenia senne (popularnie zwane snami) występują w obu fazach snu. Ich treść zazwyczaj nawiązuje do przeżyć podczas czuwania. Podczas snu NREM marzenia często mają charakter rozmyślań, natomiast podczas snu REM bywają nierealne i niekiedy dziwaczne.

W treści ponad 90% marzeń sennych występują doznania wzrokowe. Jest to zgodne z przypuszczeniem, że podczas snu, zwłaszcza fazy REM, dochodzi do pobudzenia podkorowych i korowych ośrodków wzroku przez impulsy powstające w cholinergicznym neuro-nach mostu w trakcie generacji iglic PGO. Impulsy te aktywują ślady pamięciowe zakodowane w asocjacyjnych obszarach kory. Jednocześnie, wskutek braku aktywności układu noradrenergicznego i serotonergicznego podczas snu REM, ustaje modulujący wpływ noradrenaliny i 5-hydroktryptaminy na czynność ośrodków kory, charakterystyczny dla stanu czuwania, dlatego zakodowane w nich informacje są odtwarzane chaotycznie, bez logicznych powiązań.

Ponad 60% marzeń sennych zawiera efekty akustyczne, zarówno werbalne, jak i niewerbalne. Często występuje też uczucie latania, spadania i szybkiego przemieszczania się w przestrzeni, natomiast rzadziej badani donoszą o doznaniach węchowych lub smakowych.

POTRZEBA SNU A SKŁONNOŚĆ DO SNU

Choć sen należy do podstawowych potrzeb biologicznego organizmu, po przedłużonym czuwaniu trwa krócej, niż by to wynikało z liczby nieprzespanych godzin. Podobnie ludzie, którzy znaleźli się w innej strefie czasowej, przynajmniej na początku pobytu w nowym miejscu nie wyrównują w pełni deficytu snu. Obserwacje te doprowadziły do poglądu, że sen zależy od dwóch odrębnych mechanizmów – biologicznej potrzeby snu i odpowiedniej gotowości organizmu, czyli skłonności do snu. Potrzeba snu narasta w miarę trwania czuwania. Natomiast skłonność do snu wykazuje oscylacje dobowe niezależne od potrzeby snu: jest najmniejsza rano, później zaczyna narastać i osiąga szczyt wieczorem. Ponadto u ludzi mających zwyczaj sypiania w dzień przejściowy wzrost skłonności do snu występuje w godzinach popołudniowych. Normalny sen nocny przypada zatem na okres, w którym potrzeba snu współlistnieje z odpowiednim poziomem skłonności do snu. Człowiek układający się do snu rano po nieprzespanej nocy śpi za krótko w stosunku do obiektywnego deficytu snu, ponieważ czas snu przypada wówczas na

okres niewielkiej skłonności do snu. Do rozkojarzenia mechanizmów snu dochodzi także wówczas, gdy człowiek znajdzie się w innej strefie czasowej. Wtedy skłonność do snu oscyluje jeszcze zgodnie z rytmiką właściwą miejscu zamieszkania i rozmija się z potrzebą snu, wymuszoną rytmem aktywności ludzi w nowym miejscu pobytu.

CZYNNIKI SNU

We krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym znajduje się wiele substancji ułatwiających zaśnięcie. Zostały one nazwane czynnikami snu (hipnogennymi).

Do czynników snu pochodzenia mózgowego zalicza się niektóre hormony podwzgórzowe, takie jak somatostatyna i hormon α -melanotropowy (α -MSH, *melanocyte stimulating hormone*). Funkcję czynnika snu, niezależnie od omówionej wyżej roli w mechanizmie czuwania, może pełnić 5-hydroktryptamina. Istnieje pogląd, że w czasie czuwania powoduje ona nagromadzenie czynników snu w przedniej części podwzgórza i w ten sposób sprzyja powstawaniu snu NREM.

Za czynnik snu uważa się też adenozyne, której receptory blokuje kofeina, powodując w ten sposób bezsenność.

Wśród czynników snu występujących we krwi należy wymienić hormony uwalniające się po posiłku i powodujące uczucie sytości. Związkiem o wpływie hipnogennym jest insulina, która wiąże się z receptorami w narządach okołokomorowych. Natomiast hormony przewodu pokarmowego – cholecystokinina i bombesyna – działają na zakończenia nerwu błędnego i powodują pobudzenie ośrodka snu NREM w okolicy jądra pasma samotnego.

Źródłem czynników snu jest też układ odpornościowy. Prostaglandyna E₂, o działaniu gorączkotwórczym, indukuje sen NREM, dlatego stanom gorączkowym często towarzyszy senność.

FIZJOLOGICZNA ROLA SNU

Głębokość snu jest największa w okresie IV snu NREM. Sen po nieprzespanej nocy zawiera więcej niż normalnie fal wolnych *delta*, natomiast sen REM nie zmienia się wówczas lub wydłuża stosunkowo nieznacznie. Z kolei jeśli badany zdrzemnął się w ciągu dnia, sen nocny zawiera mniej fal wolnych *delta*. Pozwala to przypuszczać, że zaspokojenie potrzeby snu zachodzi głównie w okresie IV snu NREM.

O regeneracyjnym znaczeniu snu *delta* świadczą wyniki badań polegających na wybiórczym pozbawianiu ludzi okresu IV snu NREM. Gdy tylko w zapisie EEG pojawiały się fale *delta*, eksperymentator, działając na badanego bodźcami dotykowymi lub akustycznymi, powodował zanik tych fal, a tym samym spłycenie snu.

W ciągu następnej nocy, gdy nie zakłócano przebiegu snu, pojawiała się więcej niż normalnie fala *delta*.

Podobne wybiórcze pozbawianie badanych snu REM nie zwiększało czasu trwania tej fazy w ciągu następnej nocy (gdy przebiegu snu nie zakłócano). Sen REM okazuje się zatem bez znaczenia dla regeneracji funkcji psychicznych.

Sen jest uważany za formę odpoczynku tych neuronów i sieci nerwowych, które są podłożem czynności psychicznych. Świadczy o tym stopniowe zmniejszanie się podczas snu nocnego tempa zużycia tlenu przez mózg, które jednak przejściowo wzrasta w trakcie kolejnych epizodów snu REM. Jest to wyrazem nasilonej podczas snu REM działalności mózgu, który – odcięty od świata zewnętrznego – żyje własnym życiem, wykorzystując i przetwarzając nabyte wcześniej doświadczenia. Podczas snu kształtuje się osobisty stosunek człowieka do przeżytych doznań, zwłaszcza o charakterze stresowym. Badania psychologiczne wykazały, że sen łagodzi skutek negatywnych przeżyć związanych ze stresem i poprawia nastrój człowieka. Natomiast nasilony stres zakłóca sen i bywa przyczyną koszmarnych marzeń sennych.

Znaczenie snu REM w konsolidacji śladów pamięciowych nabywanych w ciągu dnia było już dawno sugerowane. Wyniki ostatnich badań za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego świadczą, że niektóre ślady, zwłaszcza dotyczące pamięci deklaratywnej (zob. podrozdz. 12.11.3), ulegają konsolidacji również podczas snu NREM.

12.10.7

RYTMY BIOLOGICZNE I ICH RODZAJE

Zmienne warunki środowiska stanowią wyzwanie dla mechanizmów regulujących czynności fizjologiczne organizmu. Mechanizmy te muszą z pewnym wyprzedzeniem dostosowywać czynność narządów do oczekiwanej sytuacji. Celowi temu służy rytmika procesów życiowych.

Rytm biologiczny to cykliczne nasilenie się i zmniejszenie przejawów aktywności życiowej organizmu. Rytmy zewnętrzne (egzogenne) są sterowane przez czynniki zewnętrzne, zwane synchronizatorami lub wyznacznikami rytmów – takie jak warunki oświetlenia, temperatura, wilgotność powietrza. Większość funkcji fizjologicznych zachowuje jednak charakterystyczną rytmikę również przy czasowym braku właściwego zewnętrznego synchronizatora. Rytmy takie określa się jako wewnętrzne (endogenne), ponieważ steruje nimi wewnętrzny rozrusznik, zwany zegarem biologicznym.

Najpowszechniej spotykanymi endogennymi rytmami biologicznymi są rytmy słoneczne, zgodne z obrotem

Ziemi wokół własnej osi. Nazywa się je rytmami okołodobowymi (cyrkadialnymi – *circa diem*, około dnia), ponieważ przy braku światła zachowują zbliżoną do dobowej cykliczność, której okres jednak niezupełnie pokrywa się z 24-godzinnym cyklem słonecznym i może wynosić od 20 do 28 godz. Aby rytm okołodobowy stał się rytmem dobowym, musi być synchronizowany z cyklicznością światła i ciemności w otoczeniu.

Na rytmy okołodobowe nakładają się krótsze rytmy, zwane ultradiurnalnymi. Dotyczą one takich funkcji fizjologicznych, jak ciśnienie krwi, częstość skurczów serca, trawienie, fazy snu, a przede wszystkim stężenie większości hormonów we krwi (np. kortyzolu, insuliny).

Spośród rytmów dłuższych od okołodobowych duże znaczenie u wielu zwierząt mają księżycowe (lunarne) rytmy miesięczne. U ludzi podlegają im cykle miesięczne.

NEUROFIZJOLOGICZNY MECHANIZM STEROWANIA RYTMAMI OKOŁODOBOWYMI

Rytmika funkcji fizjologicznych opiera się na działaniu oscylatorów, czyli sieci nerwowych o zmieniającej się cyklicznie aktywności. Centralnym rozrusznikiem rytmów okołodobowych jest jądro nadskrzyżowaniowe w podwzgórzu. Są mu podporządkowane rozruszniki lokalne, które okresowo nasilają i obniżają czynność ośrodków nerwowych, gruczołów wydzielania wewnętrznego i narządów.

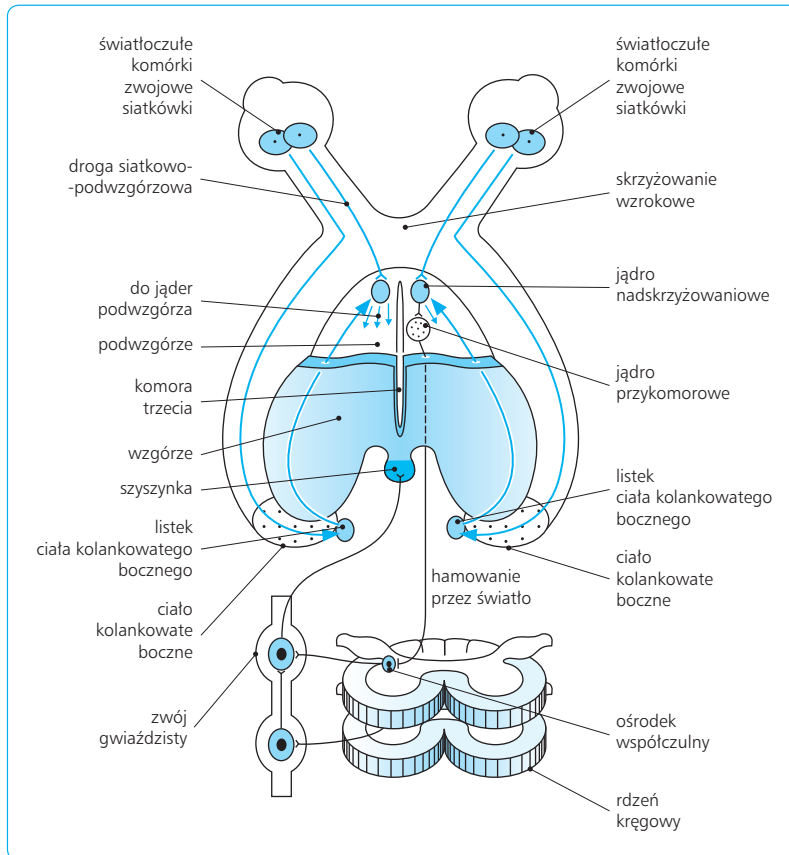
Jądro nadskrzyżowaniowe

Neurony jądra nadskrzyżowaniowego tworzą sieć, która stanowi rozrusznik endogennego rytmu okołodobowego. Neurony rozrusznika stale wykazują spontaniczną rytmiczną aktywność wskutek cyklicznej syntezy i rozpadu białek „zegarowych”. Endogenne rytmy jądra nadskrzyżowaniowego jest synchronizowany przez warunki oświetlenia.

Światło jest najważniejszym synchronizatorem rytmów okołodobowych u zwierząt. Gdy szczerom i chomikom zmieniano godzinę włączania i wyłączania oświetlenia, w neuronach jądra nadskrzyżowaniowego stwierdzano zwiększone wytwarzanie czynników transkrypcyjnych, takich jak białka c-Fos i c-Jun. Czynniki te mogą wpływać na ekspresję genów syntetyzujących białka „zegarowe” zgodnie z nowym rytmem światło-ciemność.

Rola światła w sterowaniu rytmiką funkcji fizjologicznych jest ważna również u człowieka, chociaż wyznacznikami rytmów stały się czynniki związane ze środowiskiem społecznym.

Informacje o warunkach oświetlenia odbiera siatkówka za pomocą światłoczułych komórek zwojowych (zob. podrozdz. 12.4.4, s. 630). Komórki zwojowe wysyłają aksony do jądra nadskrzyżowaniowego. Aksony te tworzą drogę siatkówkowo-podwzgórzową. Na zakończeniach włókien nerwowych tej drogi uwalnia



Ryc. 12.122 Rozmieszczenie ośrodków sterujących rytмами okołodobowymi u ssaków.

się (jako neuroprzebieznik) glutaminian. Do jądra nadskrzyżowaniowego dochodzą także włókna nerwowe z jąder szwu i z listka ciała kolankowatego bocznego (ryc. 12.122). Neurony serotonergiczne jąder szwu hamują rozrusznik rytmu endogennego. Ponieważ neurony te są aktywne podczas czuwania, hamowanie zapobiega nadmiernemu pobudzeniu jądra nadskrzyżowaniowego w ciągu jasnej części doby. Modułujący wpływ na czynność jądra nadskrzyżowaniowego wywiera również melatonina.

Listek ciała kolankowatego bocznego

Listek ciała kolankowatego bocznego (*intergeniculate leaflet*) to grupa neuronów w obrębie ciała kolankowatego bocznego, podkorowego ośrodka wzroku, które nie odgrywają roli w czynności widzenia, lecz uczestniczą w regulacji rytμών okołodobowych. Listek ciała kolankowatego bocznego otrzymuje informację o warunkach oświetlenia ze światłoczułych komórek zwojowych siatkówki. Przekazuje ją dalej do jądra nadskrzyżowaniowego za pomocą włókien, na których zakończeniach uwalnia się jako neuroprzebieznik NPY. W ten sposób jądro nadskrzyżowaniowe otrzymuje tę informację bezpośrednio z siatkówki, jak też za pośrednictwem listka ciała kolankowatego bocznego.

Rola listka nie ogranicza się jednak do tego mechanizmu. U szczurów trzymany w całkowitej ciemności występuje endogenny okołodobowy rytm aktywności

ruchowej, sterowany przez jądro nadskrzyżowaniowe. Gdy szczur zostaje przeniesiony do innego, również ciemnego pomieszczenia, natychmiast wykazuje wzmoczoną aktywność ruchową, nawet gdy w danym czasie w poprzednim pomieszczeniu pozostawał nieruchomy. Aktywność ruchowa szczura powtarza się następnie cyklicznie, zgodnie z nowym rytmem okołodobowym. Fazy tego rytmu w porównaniu z dawnym rytmem podlegają więc przyspieszeniu, które zależy od czynności listka ciała kolankowatego bocznego. Przecięcie włókien nerwowych łączących listek z jądrem nadskrzyżowaniowym powoduje, że w nowej klatce szczur nadal przejawia rytm aktywności taki sam, jak w poprzednim miejscu pobytu.

Listek ciała kolankowatego bocznego nie jest niezbędny do sterowania rytmem okołodobowym przez warunki oświetlenia. Choć stanowi on strukturę związaną z układem wzrokowym, jego rolą może być integracja wpływów oświetlenia z pozaświatelnymi wyznacznikami rytmu.

Oddziaływania jądra nadskrzyżowaniowego

Jądro nadskrzyżowaniowe wysyła połączenia nerwowe do obszarów podwzgórz, w których znajdują się rozruszniki sterujące różnymi funkcjami fizjologicznymi i psychicznymi (ryc. 12.122). Szczególną rolę w oddziaływaniach jądra nadskrzyżowaniowego odgrywa jądro przykomorowe. W jego sąsiedztwie znajduje się

obszar kontrolujący pracę innych oscylatorów. Z jądra przykomorowego wychodzą połączenia do ośrodków współczulnych w górnych segmentach odcinka piersiowego rdzenia kręgowego. Za pomocą tych długich połączeń podwzgórzowy rozrusznik rytmów okołodobowych reguluje wydzielanie hormonu melatoniny przez szyszynkę (zob. ryc. 12.122).

OKOŁODOBOWA RYTMIKA CZYNNOŚCI ORGANIZMU

Rytmice okołodobowej podlega wydajność umysłowa, sekwencja stanów czuwania i snu, podziały komórek, temperatura ciała, wydzielanie wielu hormonów, pobieranie pokarmu, stężenie glukozy i innych substancji we krwi, czynność przewodu pokarmowego, czynność układu krążenia, oddychanie, wydalanie elektrolitów w moczu, napięcie układu autonomicznego, podziały mitotyczne komórek, a zwłaszcza uwalnianie hormonów kory nadnerczy, hormonów gonadotropowych, hormonów tarczycy, prolaktyny, hormonu wzrostu, insuliny i melatoniny.

Rytmika czuwania i snu

Dobowa rytmika czuwania i snu zaznacza się w 3 lub 4 mies. życia. W ciągu całej doby występuje wtedy 4–5 okresów snu, przy czym 2/3 czasu przeznaczonych na sen przypada na porę nocną. Sen nocny ustala się w pełni u dziecka półrocznego. U osób dorosłych całkowicie izolowanych od warunków zewnętrznych okołodobowa cykliczność funkcji fizjologicznych, w tym czuwania i snu, zostaje zachowana. Steruje nią wówczas mechanizm endogenny, funkcjonujący w rytmie średnio 25-godzinny. W warunkach normalnych mechanizm ten jest korygowany przez bodźce zewnętrzne, na które składa się u człowieka nie tylko światło, lecz także wymogi życia rodzinnego, zawodowego i społecznego.

Rytmika funkcji fizjologicznych

Rytmiczne zmiany przejawia czynność niemal wszystkich narządów i układów organizmu.

Dobowe wahania aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej są wyjątkowo stabilne – po podróży do innej strefy czasowej stosunkowo późno ulegają synchronizacji z lokalnym rytmem światła i ciemności. Oznacza to, że rytmem tym steruje głównie mechanizm endogenny. Stężenie ACTH (kortykotropiny) i kortyzolu we krwi jest największe rano, a następnie zmniejsza się, osiągając najniższy poziom między godz. 13 a 16. Wahania te odzwierciedlają dobowy rytm uwalniania w podwzgórzu hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH, *corticotropin releasing hormone*), choć lokalne rozruszniki sterujące uwalnianiem ACTH i kortyzolu znajdują się, odpowiednio,

w przysadce i nadnerczach. Dobowym wahaniom podlega też wrażliwość komórek kory nadnerczy na ACTH.

Dla ACTH i kortyzolu charakterystyczny jest ultradianalny rytm o częstotliwości 15–18 epizodów w ciągu doby, nakładający się na omówiony powyżej podstawowy rytm okołodobowy.

U kobiet w wieku rozrodczym występuje ultradianalny okołogodzinny rytm stężenia hormonów gonadotropowych – luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) i pęcherzykowego (FSH, *follicle stimulating hormone*). Rytm ten zależy od pulsacyjnego uwalniania w wyniosłości pośrodkowej podwzgórza hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH, *gonadotropin releasing hormone*). Zjawiskiem tym steruje lokalny rozrusznik w jądrze łukowatym podwzgórza. Pulsacyjne uwalnianie GnRH jest niezbędne do uwolnienia LH i FSH, ponieważ przysadka jest niewrażliwa na stałe stężenie GnRH.

Z kolei wydzielanie hormonu wzrostu jest silnie związane z rytmiką czuwania i snu. Stężenie tego hormonu we krwi jest bardzo niskie w dzień, a wzrasta wybitnie w nocy i jest najwyższe podczas snu NREM.

Rytmice okołodobowej, a także ultradianalnej, podlega czynność układu krążenia. Na działanie rozrusznika centralnego nakłada się wpływ rozruszników lokalnych w narządach, głównie w sercu, ścianach naczyń krwionośnych i mięśniach. Działanie tych rozruszników jest tym bardziej precyzyjne i dostosowane do bieżących potrzeb organizmu, że na ekspresję genów syntetyzujących białka „zegarowe” w komórkach rozruszników wpływają hormony, które, jak wazopresyna i angiotensyna II, regulują czynność układu krążenia oraz kontrolują rytmikę częstości skurczów serca, ciśnienia tętniczego krwi (które jest najwyższe rano po obudzeniu się, a najniższe w porze nocnej) i przepływu krwi przez narządy.

Rytmikę funkcji fizjologicznych powinno się uwzględnić przy podawaniu leków w określonych porach dnia.

Rola melatoniny w rytmice funkcji fizjologicznych

Melatonina to hormon wydzielany przez szyszynkę, która pod względem anatomicznym stanowi część nadwzgórza. U ssaków czynność szyszynki jest regulowana przez warunki oświetlenia za pośrednictwem jądra nadskrzyżowaniowego. Informacje z tego jądra docierają do szyszynki długą trzyetapową drogą, biegnącą przez rdzeń kręgowy. Pierwszy etap prowadzi do ośrodków współczulnych w górnych segmentach odcinka piersiowego rdzenia. W ośrodkach tych biorą początek włókna przedzwojowe podążające do zwoju szyjnego górnego. Trzecim etapem są włókna zazwojowe, które docierają do szyszynki. Na zakończeniach tych włókien uwalnia się noradrenalina, która działa na receptory β -adrenergiczne w błonie komórek szyszynki (pinealocytów) i powoduje uwolnienie z nich hormonu

melatoniny. Proces ten zachodzi tylko wtedy, gdy na zewnątrz panuje ciemność, jest natomiast hamowany przez światło. Dlatego w ciemności stężenie melatoniny we krwi bywa 10 razy większe niż podczas pełnego oświetlenia.

Wydzielanie melatoniny zależy też od okresu życia. Amplituda rytmu melatoninowego, tj. różnica między maksymalnym stężeniem tego hormonu we krwi nocą i minimalnym jego stężeniem w ciągu dnia, wzrasta aż do okresu pokwitania i następnie zmniejsza się z wiekiem.

Melatonina hamuje czynność neuronów jądra nadskrzyżowaniowego, przy czym efekt ten silniej zaznacza się w jasnej fazie doby, choć dostępność melatoniny jest wtedy mniejsza niż w fazie ciemnej. Dzieje się tak, ponieważ wrażliwość receptorów melatoninowych w jądrze nadskrzyżowaniowym podlega rytmice dobowej i wzrasta w fazie jasnej. Ten złożony mechanizm powoduje, że melatonina, poprzez sprzężenie zwrotne, przyczynia się do synchronizacji pracy centralnego rozrusznika rytmów okołodobowych z warunkami oświetlenia. Ze względu na wyniki tych obserwacji melatonina jest zalecana jako środek resynchronizujący fazy rytmu u osób odbywających podróże lotnicze, a także w leczeniu zaburzeń snu w podeszłym wieku.

12.10.8

PATOLOGIA SNU

Przebieg snu może być nieprawidłowy. Najczęściej spotykane zaburzenia to bezsenność, czyli zbyt krótki czas trwania wraz z niedostateczną głębokością snu, nadmierna senność i przesunięcia faz rytmu okołodobowego, czyli skłonność do snu w nieodpowiedniej porze doby. W czasie snu mogą też występować zaburzenia ze strony pracy narządów, zwłaszcza układu krążenia i oddychania.

BEZSENNOŚĆ

Bezsenność ma bardzo wiele przyczyn. Może być spowodowana warunkami życia, chorobami zakłócającymi sen czy stresem. Typowo bezsenność występuje u chorych z depresją. Sen jest wtedy przerywany częstymi obudzeniami, charakteryzuje się nieprawidłową relacją snu REM i NREM i nie daje wypoczynku

NARKOLEPSJA

Narkolepsja to przewlekłe zaburzenie snu, w którym występują cztery charakterystyczne objawy: (1) nadmierna senność w ciągu dnia, (2) porażenia przysenne,

(3) omamy hipnagogiczne i hipnopompiczne i (4) kataleksja.

Człowiek z narkolepsją łatwo wpada w drzemkę nawet kilka razy w ciągu dnia, często w niewłaściwych sytuacjach, na przykład podczas pracy. Sen nocny nie daje mu wypoczynku, ponieważ dręczą go koszmarne sny i często budzi się, dodatkowo także z powodu napaadowych ruchów kończyn. Podczas zasypiania i po obudzeniu się doznaje uczucia braku siły mięśni, zwanego porażeniem przysennym. W tym stanie nie może poruszać kończynami i mówi niewyraźnie. Zasypianiu mogą towarzyszyć żywe wyobrażenia wzrokowe lub słuchowe, zwane omamami hipnagogicznymi. Podobne omamy hipnopompiczne występują po przebudzeniu i są tak realistyczne, że osoba, która je przeżywa, jest przekonana o ich rzeczywistości i może nawet wezwać policję do wyimaginowanego napadu. Mogą też wystąpić doznania dotykowe, uczucie zmienionej lokalizacji części ciała, wrażenie unoszenia się w powietrzu.

Najbardziej spektakularnym objawem narkolepsji jest kataleksja, czyli nagły spadek napięcia mięśniowego, uogólniony albo ograniczony tylko do niektórych mięśni. Występuje jednak nie u wszystkich pacjentów. Okresy kataleksji pojawiają się w ciągu dnia przy pełnej świadomości, trwają od 30 s do 2 min i towarzyszy im, jak podczas snu REM, brak odruchów rdzeniowych. Dlatego uważa się kataleksję za niepełną formę snu REM, w której występuje tylko brak napięcia mięśniowego.

Narkolepsja może zależeć od niedostatecznego wytwarzania oreksyny (hipokretyny) w tylnej części podwzgórza. Ten obszar wywiera działanie pobudzające twór siatkowaty. Jego prawidłowa czynność jest niezbędna do utrzymania mózgu w stanie czuwania.

ZABURZENIA WYNIKAJĄCE Z PRZESUNIĘCIA FAZY RYTMU OKOŁODOBOWEGO

Większość dorosłych ludzi sypia od około godziny 23–24 do około godziny 6–7. Godziny te odpowiadają ich fazie snu, a czas między tymi godzinami nazywa się ich subiektywną nocą. Faza snu może być nieprawidłowo przyspieszona lub opóźniona. Osoba z przyspieszoną fazą snu odczuwa senność już około godz. 21, budzi się zaś wczesnym rankiem. Otoczenie nazywa ją „rannym ptaszkiem”. Osoba z opóźnioną fazą snu (tzw. „nocny Marek”) zaczyna odczuwać senność dopiero około godziny 1–2 i budzi się odpowiednio później niż inni.

W korygowaniu tych odchyłeń pomocne okazało się leczenie światłem (fototerapia). Pacjenta umieszcza się na 30 min w pomieszczeniu oświetlonym światłem o intensywności 10 000 luksów. Tak silny bodziec świetlny, zastosowany na początku subiektywnej nocy, opóźnia, zaś zastosowany pod koniec subiektywnej nocy przyspiesza fazę snu. Dlatego u osób z przyspieszoną fazą snu fototerapię stosuje się wieczorem, a u osób z opóźnioną fazą snu po spontanicznym obudzeniu się.

CHOROBA TRANSATLANTYCKA (JET LAG)

Choroba transatlantycka to zespół objawów psychicznych, które pojawiają się po podróży lotniczej związanej z przekroczeniem co najmniej trzech stref czasowych. Przyczyną choroby transatlantyckiej jest niezgodność wskazań „zegara wewnętrznego” osoby podróżującej z zewnętrznymi synchronizatorami rytmów biologicznych w nowym miejscu pobytu, takimi jak światło-ciemność, temperatura otoczenia, czynniki społeczne. Przy podróżowaniu na zachód wewnętrzny zegar człowieka wyprzedza obowiązujący tam czas lokalny, natomiast przy podróżowaniu na wschód jest on opóźniony względem czasu lokalnego.

Skutkiem choroby transatlantyckiej jest rozkojarzenie okołodobowej rytmiki różnych funkcji organizmu, takich jak wydzielanie hormonów, trawienie, wydalanie, regulacja krążenia krwi itp. Normalnie czynności te pozostają we wzajemnej harmonii i są zsynchronizowane z czynnikami zewnętrznymi, natomiast w chorobie transatlantyckiej zostają rozkojarzone i nie odpowiadają bieżącym potrzebom organizmu.

Nasilenie i uciążliwość zaburzeń zależy od kierunku podróży. Bardziej „fizjologiczne” są podróże w kierunku zachodnim, ponieważ wówczas przystosowanie się do nowej strefy czasowej wymaga tymczasowego wydłużenia endogennego rytmu okołodobowego, co jest zgodne z właściwym człowiekowi swobodnie biegnącym cyklem 25-godzinny. Większe trudności pojawiają się podczas podróży na wschód, ponieważ rytm endogeny musi wtedy zostać skrócony, wbrew naturalnej tendencji. Podobne zjawiska występują przy sezonowej zmianie czasu w miejscu zamieszkania. Zazwyczaj człowiek szybciej przystosowuje się do przejścia z czasu letniego na zimowy niż odwrotnie, ponieważ pierwsza niedziela po zmianie czasu trwa jesienią 25 godz., a wiosną 23 godz.

UKŁAD KRĄŻENIA PODCZAS SNU

W czasie snu NREM wskutek zmniejszenia napięcia układu współczulnego obniża się ciśnienie tętnicze krwi, zmniejsza się częstość skurczów serca, pojemność minutowa serca i opór naczyniowy. Są to niemal idealne warunki dla pracy serca, ale stwarzają problemy w stanach patologicznych. Może wtedy dojść do niedokrwienia mózgu, a u pacjentów z chorobą wieńcową do niedokrwienia mięśnia sercowego.

Jeszcze większym wyzwaniem dla pracy serca jest sen REM, gdyż wtedy czynność układu autonomicznego jest niestabilna. Epizody wago-tonii wskutek bradyarytmii mogą powodować wypadanie pojedynczych skurczów serca (asystole). U chorych z miażdżycą naczyń wieńcowych z powodu niedostatecznego wydzielania związków naczyniorozszerzających może wówczas dojść

do skurczu chorobowo zmienionego odcinka tych naczyń i do niedokrwienia mięśnia sercowego. W okresach przewagi układu współczulnego zwiększa się zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Zaspokojenie tego wymogu może być trudne w przypadku zaburzeń krążenia wieńcowego.

ODDYCHANIE PODCZAS SNU

Podczas ustabilizowanego snu NREM ruchy oddechowe są regularne, o równej amplitudzie. W czasie epizodów snu REM oddechy stają się płytkie i nieregularne. Nieregularność czynności oddechowej jest zsynchronizowana z szybkimi ruchami gałek ocznych. Na początku każdej serii ruchów oczu amplituda oddechów nagle zmniejsza się, a potem zwiększa. Nieregularna jest też częstość oddechów i pojawiają się przerwy wentylacji płucnej. Ponieważ zanik napięcia mięśniowego, charakterystyczny dla snu REM, obejmuje również mięśnie międzyżebrowe, wentylacja płuc podczas snu REM odbywa się tylko wskutek skurczów przepony.

Do zaburzeń oddychania podczas snu należą okresy bezdechu. Rozróżnia się bezdech senny centralny i bezdech senny obturacyjny. Za bezdech centralny uważa się przerwę w wentylacji płucnej trwającą co najmniej 10 sekund, spowodowaną brakiem ruchów oddechowych. Przyczyną bezdechu centralnego jest podwyższenie progu pobudliwości neuronów strefy chemowrażliwej rdzenia przedłużonego, wskutek czego oddechy są inicjowane przy większym stężeniu dwutlenku węgla we krwi.

Przyczyną bezdechu obturacyjnego jest znaczne zmniejszenie drożności górnych dróg oddechowych wskutek zmniejszenia napięcia mięśni rozszerzających jamę gardła. Normalnie stan ten jest przyczyną niegroźnego (choć uciążliwego dla otoczenia) chrapania, ale u osób z anatomicznie wąską jamą gardła dodatkowe jej zwężenie podczas snu drastycznie upośledza wentylację płucną. Podczas przerw w wentylacji, trwających 20–30 sekund, występują nasilone ruchy oddechowe, które nie mogą pokonać oporu w drogach oddechowych. Pod koniec bezdechu pacjent budzi się i podejmuje oddychanie.

Sen wielokrotnie przerywany w ciągu nocy wskutek bezdechu nie daje wypoczynku. Z tego powodu pacjent odczuwa senność w ciągu dnia.

Groźniejsze w skutkach, bo zakłócające pracę serca, są cykliczne zmiany składu gazowego krwi – hipoksemii przeplatającej się z reoksygenacją i hiperkapnią, przechodzącej w hipokapnię. Hipoksemia prowadzi do niedotlenienia mięśnia sercowego, niemierności i jest jednym z czynników ryzyka zawału. Hipokapnia, powodując skurcz naczyń wieńcowych i przesuwając krzywą dysocjacji tlen-hemoglobina, upośledza dowóz tlenu do mięśnia sercowego; może też być przyczyną niemierności rytmu serca.

12.11

MECHANIZMY PAMIĘCI

Pamięć pozwala na przechowywanie informacji nabywanych w ciągu życia i wykorzystywanie ich do bieżących i planowanych działań. Informacje są kodowane w postaci śladów pamięciowych, których istotą są zmiany biochemiczne i morfologiczne w układzie nerwowym. Hipotetyczne miejsca, w których przechowywane są ślady pamięciowe, nazywane są rejestrami (albo magazynami) pamięci.

Rozróżnia się cztery etapy pamięci: (1) zapamiętywanie, czyli powstawanie śladu pamięciowego; (2) przechowywanie materiału pamięciowego; (3) odtwarzanie materiału pamięciowego zakodowanego w rejestrach pamięci; (4) zapomnianie, czyli przejściowe zahamowanie lub zatarcie śladu pamięciowego.

12.11.1

KLASYFIKACJA PAMIĘCI

Pamięć można klasyfikować według różnych kryteriów.

W zależności od rodzaju uczenia się rozróżnia się pamięć percepcyjną i pamięć asocjacyjną. Zapamiętywanie jest skutkiem uczenia się doznań zmysłowych (percepcji) lub związków między zdarzeniami (asocjacji). Uczenie się percepcyjne polega na utrwalaniu informacji otrzymywanej za pośrednictwem narządów zmysłów, czyli na zapamiętywaniu obrazów przedmiotów, zestawów dźwięków, bodźców dotykowych itp. Rodzajem uczenia się percepcyjnego jest zapamiętywanie wizerunku twarzy ludzkich. Uczenie się asocjacyjne to zapamiętywanie związków między bodźcami albo między bodźcami i konsekwencjami bodźców. Formą uczenia się asocjacyjnego jest warunkowanie.

Różny czas utrzymywania się śladów pamięciowych pozwala wyodrębnić pamięć krótkotrwałą i długotrwałą. Zapamiętywanie może być skutkiem świadomego procesu lub dokonywać się mimowolnie. Według tego kryterium rozróżnia się pamięć świadomą i nieświadomą.

12.11.2

PAMIĘĆ KRÓTKOTRWAŁA I DŁUGOTRWAŁA

Pamięć krótkotrwałą umożliwia przechowywanie śladów pamięciowych przez okres od kilkunastu sekund

do kilku godzin. Ślady, które zawierają nieistotną informację, zanikają, inne w miarę powtarzania się ważnej informacji przechodzą do pamięci długotrwałej dzięki procesowi zwanemu konsolidacją śladu pamięciowego. Pamięć długotrwała utrzymuje się przez wiele dni, tygodni, miesięcy i lat, a jej najtrwalszy rodzaj – pamięć permanentna – przez całe życie człowieka.

Obiegowym przykładem pamięci krótkotrwałej jest zapamiętanie numeru telefonu od znalezienia go w spisie telefonów do wybrania na tarczy aparatu. Szerzej pojmowanym rodzajem pamięci krótkotrwałej jest pamięć robocza (operacyjna), niezbędna do wykonywania bieżących zadań w życiu codziennym.

PAMIĘĆ ROBOCZA

Pamięć robocza pełni rolę podręcznego magazynu, w którym przechowane są aktualnie potrzebne informacje. Źródłem tych informacji są zarówno bodźce działające w danej chwili, angażujące pamięć krótkotrwałą, jak i materiał przeniesiony do pamięci roboczej z pamięci długotrwałej, np. odświeżona wiedza o sposobie wykonania danego zadania.

Do typowych czynności angażujących pamięć roboczą należy liczenie, wykonywanie działań arytmetycznych, czytanie tekstu i rozumienie wypowiedzi, uczenie się słówek obcego języka, porządkowanie i segregowanie zbiorów, naprawianie różnych urządzeń, a nawet codzienne prace domowe. Ślady pamięci roboczej utrzymują się dostatecznie długo wskutek funkcjonowania tzw. pętli fonologicznej, podtrzymywanej przez werbalne (bezgłosowe w myśli lub głośne) powtarzanie kolejnych etapów operacji, np. wyników mnożenia liczb dwucyfrowych. Innym sposobem czasowego zapamiętywania materiału jest umieszczanie go w myśli na wyobrażanej matrycy wzrokowo-przestrzennej. Metodą tą posługują się niekiedy studenci, gdy podczas egzaminu przypominają sobie miejsce na stronie książki, zawierające niezbędną informację.

Magazyn pamięci roboczej jest przechowywany w okolicy przedczołowej. Pacjenci z uszkodzeniami tego obszaru mają trudności w wykonywaniu zaplanowanych działań. Funkcjonowanie pętli fonologicznej zależy od obszaru mowy Broca w lewej półkuli mózgu. Matryca wzrokowo-przestrzenna jest umiejscowiona w prawej półkuli mózgu, w obszarach odgrywających rolę w orientacji w przestrzeni.

PAMIĘĆ DŁUGOTRWAŁA

Pamięć długotrwałą jest u człowieka bardzo zróżnicowana. Ze względu na rodzaj przechowywanego materiału rozróżnia się pamięć opisową (deklaratywną) i pamięć nieopisową. Domeną pamięci opisowej jest „wiedzieć

kto, co”, czyli znajomość zdarzeń, faktów, osób, przedmiotów i ich lokalizacji, nazw, a także doznań emocjonalnych. Treści zawarte w tej pamięci mogą być zakomunikowane innym ludziom. Domeną pamięci nieopisowej jest „wiedzieć jak”, czyli znajomość procedur i sposobów postępowania (np. sposób jazdy na rowerze), które często trudno jest wyrazić słowami.

12.11.3

PAMIĘĆ OPISOWA (DEKLARATYWNA)

Za pamięć opisową uważa się taką, której treść można zrelacjonować słowami (opisać). Jest to zatem pamięć jawna (*explicit*), zwana też świadomą. Jej rolą jest „wiedzieć kto (co)”. Jej główne działy to pamięć epizodyczna, czyli znajomość zdarzeń, i pamięć semantyczna, czyli znajomość faktów. Do pamięci opisowej zalicza się jeszcze pamięć autobiograficzną (własnego życia), pamięć przestrzenną niezbędną do orientacji w środowisku i pamięć prospektywną, dotyczącą działań planowanych, i częściowo pamięć emocji, która miewa też aspekt nieświadomy.

PAMIĘĆ EPIZODYCZNA I SEMANTYCZNA

Pamięć epizodyczna dotyczy zdarzeń w życiu człowieka wraz z ich kontekstem sytuacyjnym (tj. miejsca i okoliczności zdarzenia) i czasowym. Człowiek znajduje się niejako w centrum tych zdarzeń i przeżywa je z uwzględnieniem własnego „ja”. Do pamięci epizodycznej należą zatem osobiste wspomnienia, na przykład z dzieciństwa, okresu studiów, pracy czy wakacji.

Pamięć semantyczna, wbrew nazwie nie ogranicza się do znajomości wyrazów, lecz jest wiedzą ogólną o świecie: dotyczy faktów, osób, pojęć i koncepcji. W jej zakres wchodzi też znajomość przedmiotów wraz z ich przeznaczeniem, zwierząt i roślin. W przeciwieństwie do pamięci epizodycznej nie odnosi się do własnego „ja”. Do pamięci semantycznej należą wiadomości zdobyte w szkole, znajomość faktów z życia publicznego czy wiedza o zastosowaniu komputera, a także władanie językiem obcym.

Rodzajem pamięci semantycznej jest osobista pamięć semantyczna, która, choć dotyczy danej osoby, rejestruje tylko suche fakty. Obejmuje ona własne dane personalne, takie jak data i miejsce urodzenia, adresy zamieszkania, dane identyfikacyjne, uczęszczane szkoły, miejsca pracy, nazwiska nauczycieli i kolegów.

PAMIĘĆ AUTOBIOGRAFICZNA

Pamięć autobiograficzna bywa niekiedy utożsamiana z pamięcią epizodyczną, ale jest pojęciem znacznie szerszym.

Podstawą pamięci autobiograficznej jest wiedza autobiograficzna, która składa się z hierarchicznie ułożonych domen, takich jak okresy życia (np. studia na uniwersytecie), zdarzenia ogólne mające miejsce w tych okresach (np. zajęcia z fizjologii), i zdarzenia jednostkowe wchodzące w skład zdarzeń ogólnych (np. spotkanie towarzyskie po wykładzie). Podobne zdarzenia występujące w kilku okresach życia mogą dotyczyć jednej dziedziny działalności człowieka, zwanej tematem. Tematem może być edukacja, obejmująca naukę od szkoły podstawowej do studiów podyplomowych, praca lekarza w ciągu całego jego życia od ukończenia studiów, życie rodzinne (małżeństwo, wychowywanie dzieci, relacje z krewnymi).

Wiedza autobiograficzna nie jest magazynem jednostkowych zdarzeń, lecz rejestruje je zgodnie z indywidualnym nastawieniem życiowym człowieka i jest podporządkowana jego osobowości, czyli własnemu „ja”. Człowiek jest ustawicznie zasypywany coraz to nowymi porcjami informacji. Większość doznań, jak widok ulicy oglądanej przez okno autobusu, natychmiast znika z naszej pamięci. Tylko te zdarzenia, które są istotne dla realizacji ważnych celów życiowych (edukacja, założenie rodziny, wychowanie dzieci, sukces zawodowy), wchodzą trwale do zasobów wiedzy autobiograficznej. O tym, które zostaną zapamiętane, decyduje własne „ja”.

Zazwyczaj człowiek nie pamięta zdarzeń z wczesnego dzieciństwa (poniżej 3 r.ż.). Ludzie 35–40-letni szczególnie dobrze pamiętają okres między 10 i 25 rokiem swego życia. Powyżej 40 r.ż. zaznacza się lepsza pamięć zdarzeń z ostatniej dekady życia niż z okresów wcześniejszych, a ludzie w starszym wieku, odwrotnie, lepiej pamiętają zdarzenia z wcześniejszych okresów życia.

12.11.4

PAMIĘĆ NIEŚWIADOMA

Do pamięci nieświadomej zalicza się m.in. torowanie i pamięć proceduralną.

TOROWANIE

Gdy ucząc się do egzaminu czytasz tę książkę drugi, trzeci raz, za każdym kolejnym razem czytanie wydaje ci się łatwiejsze. Uprzedni kontakt z tekstem usprawnia

bowiem ponowną lekturę tego samego tekstu. Twoje czytanie poprawia się dzięki nieświadomej formie uczenia się, zwanej torowaniem (*priming*).

Torowanie polega na usprawnieniu percepcji bodźca, gdy człowiek miał wcześniej kontakt z tym samym lub podobnym bodźcem. W typowym teście na torowanie badany czyta serię wyrazów, np. MOTOR HOTEL MOTYL PAPIER WENTYL. Po przerwie na ekranie ukazuje się niekompletny fragment, np. MOT_. Badanemu poleca się dodać brakujące litery, tak by uzyskał jakikolwiek wyraz, który przyjdzie mu do głowy. Jeśli skompletuje wyraz, który był na liście (MOTOR lub MOTYL), świadczy to o sprawnym torowaniu. Jeśli poda inny, którego nie było na liście (na przykład MOTYW), można sądzić, że torowanie jest u tej osoby upośledzone.

W torowaniu odgrywa rolę tylna część płata ciemniowego. Upośledzenie torowania stwierdzono u pacjentów z uszkodzeniem tego obszaru. Torowanie jest zaskakująco dobre u chorych z głębokim zaburzeniem pamięci epizodycznej po uszkodzeniu hipokampa, także w chorobie Alzheimera, zwłaszcza gdy płaty ciemniowe są mniej naruszone niż inne części mózgu.

PAMIĘĆ PROCEDURALNA

Znajomość procedur jest podstawą umiejętności ruchowych, sprawności manualnych i posługiwania się narzędziami. Do badania pamięci proceduralnej opracowano wiele testów, których opanowanie wymaga praktyki i treningu. Należy do nich czytanie w lustrze albo uczenie się tzw. ruchu śledzącego. Badany, obserwując na ekranie ruch płamki sterowany przez komputer, naśladuje ten ruch, przesuwając za pomocą dźwigni inną płamkę.

Nauka tych testów przychodzi trudno pacjentom z uszkodzeniem jądra ogoniastego lub mózdzku. Uczą się ich z łatwością chorzy z uszkodzeniem hipokampa.

Wyniki tych badań wskazują, że hipokamp, ważny dla pamięci świadomej, nie odgrywa istotnej roli w takich formach pamięci nieświadomej, jak torowanie i pamięć proceduralna.

12.11.5

ZABURZENIA PAMIĘCI

Zaburzenia pamięci mogą polegać na niemożności trwałego zapamiętywania toczących się zdarzeń – nazywane są wtedy niepamięcią (amnezją) następczą – lub na zatarciu śladów pamięciowych zdarzeń minionych – wówczas są określane jako niepamięć (amnezja) wsteczna. Znaczne upośledzenia pamięci, obejmujące

wieloletnie okresy życia, są charakterystyczne dla choroby Alzheimera i zespołu Korsakowa.

CHOROBA ALZHEIMERA

Rozróżnia się wczesną i późną formę choroby Alzheimera. Forma wczesna rozpoczyna się przed 60. rokiem życia, zaś forma późna, częściej występująca, dotyczy osób starszych, po 65 roku. Za przyczynę choroby uważa się powstawanie nieprawidłowego peptydu β -amyloidu o silnych właściwościach neurotoksycznych i dezintegrację cytoszkieletu aksonów. Włókienka cytoszkieletu skręcają się i tworzą w obrębie aksonów kłębki zwane splotami neurofibrylarnymi. W tych warunkach ustaje transport aksonalny, który jest niezbędny do funkcjonowania i życia neuronu.

W rozwiniętym stadium choroby dochodzi do zniszczenia hipokampa, obszarów asocjacyjnych kory mózgu i układów neurotransmisyjnych – cholinergicznego, noradrenergicznego i serotonergicznego.

Choroba Alzheimera powoduje głębokie upośledzenie funkcji intelektualnych, wskutek czego chory stopniowo staje się niezdolny do samodzielnego życia. Typowe dla tej choroby są zaburzenia pamięci, które początkowo występują w postaci trudności zapamiętywania, czyli niepamięci następczej, a potem również niepamięci wstecznej (dotyczącej zdarzeń dawnych). W początkowym okresie choroby pewną poprawę przynosi usprawnienie transmisji cholinergicznego przez stosowanie inhibitorów cholinesterazy.

ZESPÓŁ KORSAKOWA

Najczęstszą przyczyną zespołu Korsakowa jest uszkodzenie mózgu wskutek niedoboru witamin B związane z przewlekłym alkoholizmem. Typowo uszkodzenie dotyczy struktur podkorowych – ciał suteczki i jądra przysiódkowego grzbietowego wzgórza, a także hipokampa. Charakterystyczne dla zespołu jest upośledzenie pamięci autobiograficznej. Często ubytki tej pamięci pacjent kompensuje konfabulacjami. Chorzy mają też trudności z uczeniem się nowego materiału, wynikające ze zmniejszenia pojemności pamięci krótkotrwałej. W testach psychologicznych zapamiętują tylko krótkie serie wyrazów.

UPOŚLEDZENIE PAMIĘCI SEMANTYCZNEJ

Uszkodzenie bocznej części płata skroniowego (inaczej niż uszkodzenie części przysiódkowej, zawierającej hipokamp) i tylnej części płata czołowego upośledza pamięć semantyczną przy lepiej zachowanej pamięci epizodycznej. Pacjenci wykazują niepamięć dotyczącą

głównie faktów natury ogólnej i nie rozumieją znaczenia wyrazów. Ich mowa jest pozornie płynna i poprawna gramatycznie, jednak uboga pod względem treści.

ROLA HIPOKAMPA W MECHANIZMIE PAMIĘCI

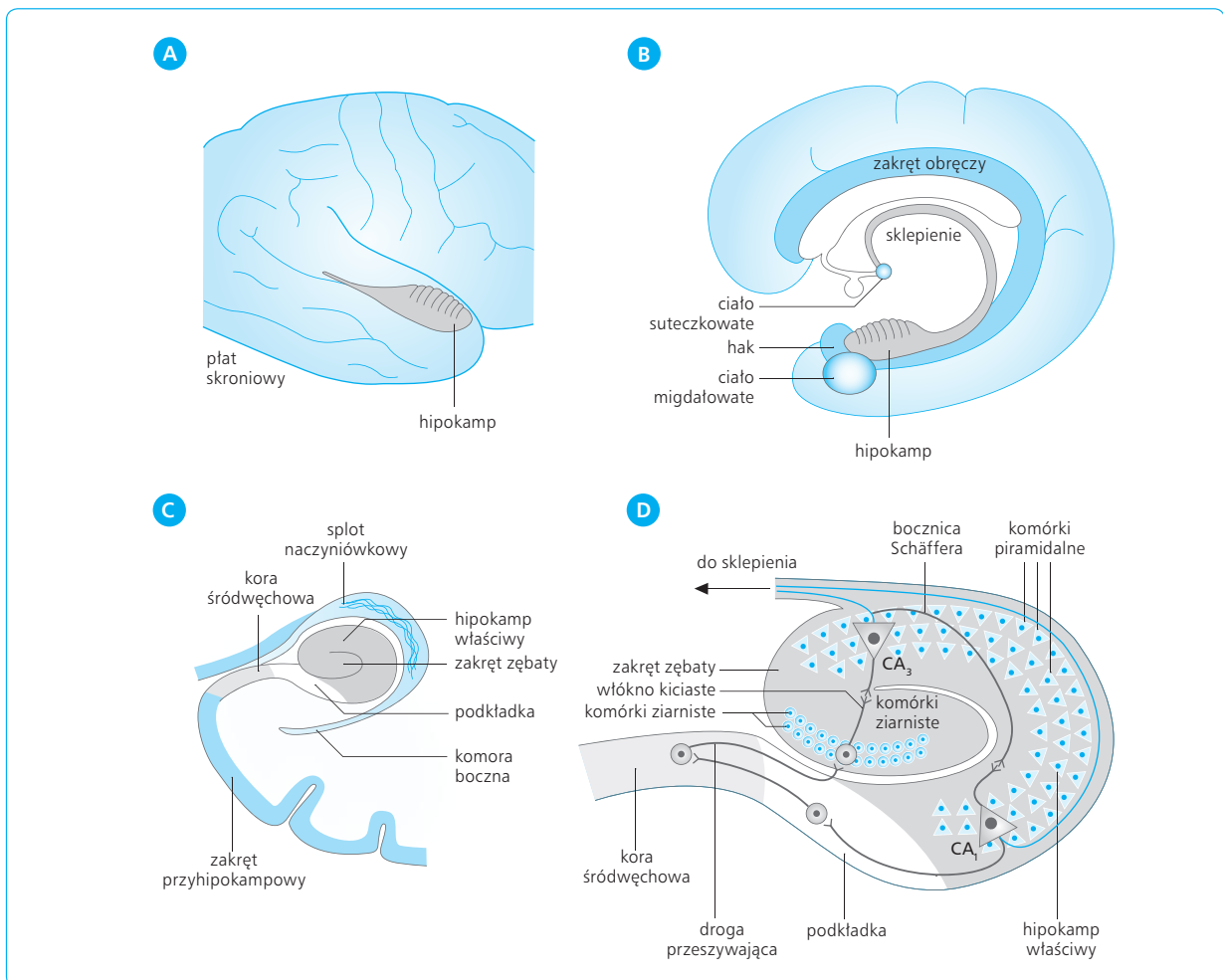
Z przedstawionych obserwacji klinicznych wynika, że w mechanizmie pamięci, choć nie wszystkich jej rodzajów, ważną rolę odgrywa hipokamp. Jest on niezbędny dla pamięci opisowej (deklaratywnej), zwłaszcza epizodycznej, ma też znaczenie dla pamięci rozpoznawczej, umożliwiającej ocenę, czy dany przedmiot pojawia się po raz pierwszy, czy też był już widziany dawniej. Hipokamp, zwłaszcza prawy, koduje też pamięć przestrzenną. Badania wykonane u taksówkarzy londyńskich wykazały, że jest on niezbędny do znajomości topografii

miasta, wymaganej przy ubieganiu się o licencję na wykonywanie tego zawodu.

Budowa hipokampa

Lokalizacja i budowa hipokampa niejako predestynuje tę strukturę do kodowania śladów pamięciowych.

Hipokamp znajduje się wewnątrz przyśrodkowej części płata skroniowego. W obrębie hipokampa różni się hipokamp właściwy, zwany rogiem Ammona, zakręt zębaty i podkładkę. Od strony brzusznej hipokamp jest zasłonięty przez zakręt przyhipokampowy, w obrębie którego znajduje się podkładka i kora śródwęczowa – źródła połączeń nerwowych dochodzących do hipokampa i opuszczających hipokamp (ryc. 12.123). Głównymi komórkami hipokampa właściwego są komórki piramidalne, a zakrętu zębatego – komórki ziarniste.



Ryc. 12.123 Budowa hipokampa. **A.** Rzut hipokampa na powierzchnię boczną płata skroniowego. **B.** Umiejscowienie hipokampa na przekroju strzałkowym półkuli mózgu. **C.** Hipokamp i związane z nim struktury widoczne na przekroju czołowym płata skroniowego. **D.** Budowa komórkowa hipokampa. Dalsze objaśnienia w tekście. CA₁, CA₃ – sektory hipokampa właściwego.

Istotne dla funkcji hipokampa są jego połączenia wewnętrzne, umożliwiające krążenie impulsów po kręgach neuronalnych i przechowywanie przez pewien czas otrzymanej informacji. Ta właściwość jest bardzo ważna dla konsolidacji śladów pamięciowych.

Hipokamp otrzymuje informacje czuciowe z polimodalnych obszarów asocjacyjnych – zakrętów oczodołowych, bieguna płata skroniowego i zakrętu przyhipokampowego. Do tych obszarów docierają z kolei informacje z pól asocjacyjnych poszczególnych modalności – wzroku, słuchu, dotyku i czucia głębokiego. Następnie informacje te są przekazywane poprzez korę śródwchową do hipokampa, który wykorzystuje je do tworzenia śladów pamięciowych.

W zakręcie zębatym toczy się nieprzerwanie proces neurogenezy. Nowo powstające neurony stają się składnikiem sieci neuronalnej hipokampa i uczestniczą w kodowaniu śladów pamięciowych.

Zaburzenia pamięci po uszkodzeniu hipokampa

Typowe objawy uszkodzenia hipokampa to niepamięć wsteczna i niepamięć następcza. Niepamięć wsteczna dotyczy głównie zdarzeń osobiście doświadczonych przez pacjenta przed zachorowaniem. Znajomość faktów ogólnych jest mniej naruszona. Świadczy to o większym upośledzeniu pamięci epizodycznej niż semantycznej. Zaznacza się przy tym gradient czasowy tej niepamięci: pacjent lepiej pamięta zdarzenia odległe w czasie niż te, które zaszły na krótko przed początkiem choroby. Niepamięć następcza polega na trudności w opanowywaniu nowego materiału. Pacjent nie potrafi nauczyć się listy wyrazów, choć powtarzając nieprzerwanie te wyrazy może je utrzymać w pamięci krótkotrwałej, która funkcjonuje prawidłowo. Chory nie rozpoznaje też osób, które niedawno widział, nawet kilkakrotnie. Zaburzenie nabywania nowej informacji wynika z braku konsolidacji śladu pamięciowego, bo do tego jest niezbędny hipokamp.

Jak funkcjonuje hipokamp?

Poglądy na rolę hipokampa w mechanizmie pamięci nie są jednolite. Według jednej teorii do konsolidacji śladu pamięciowego dochodzi w następujący sposób. Najpierw zdarzenie, którego człowiek jest świadkiem, powoduje pobudzenie odpowiedniego układu sensorycznego (wzrokowego, słuchowego) i powstanie nietrwałego krótkotrwałego śladu pamięciowego w ośrodku korowym tego układu. Potem pobudzenie układu sensorycznego przenosi się do hipokampa, w którym tworzy się ślad bardziej trwały. Ostatecznie hipokamp oddziałuje zwrotnie na obszary sensoryczne kory nowej, utrwala istniejące tam ślady, czyli prowadzi do ich konsolidacji. Po osiągnięciu tego pamięć długotrwała utrzymuje się bez udziału hipokampa i nie ulega zaburzeniu po jego uszkodzeniu.

Alternatywna teoria utrzymuje, że wytworzony ślad pamięciowy pozostaje na stałe w hipokampie. Gdy

człowiek co pewien czas sięga do zawartej w nim informacji, ślad jest za każdym razem aktualizowany i kodowany na nowo, rozszerza się i zajmuje coraz więcej tkanki hipokampa. Ponieważ uszkodzenia rzadko obejmują cały hipokamp, pamięć odległych w czasie zdarzeń, która jest zakodowana na dużych, częściowo nietkniętych obszarach, pozostaje nienaruszona. Pamięć niedawnych zdarzeń natomiast, zakodowana na małych obszarach, łatwiej ulega zakłóceniu; każde bowiem uszkodzenie niszczy taki obszar w całości.

12.11.6

KODOWANIE ŚLADÓW PAMIĘCIOWYCH W RÓŻNYCH STRUKTURACH MÓZGU

Ślady pamięciowe są kodowane w różnych strukturach mózgu. Dane z badań doświadczalnych i klinicznych wskazują, że ślady pamięciowe są przechowywane w wielu strukturach mózgu, z zachowaniem pewnej ich specjalizacji, przedstawionej na ryc. 12.124. Zwraca uwagę odmienna lokalizacja pamięci proceduralnej i pamięci opisowej, przy czym pamięć epizodyczna jest kodowana w hipokampie, a pamięć semantyczna w bocznej części płata skroniowego i w tylnej części płata czołowego.

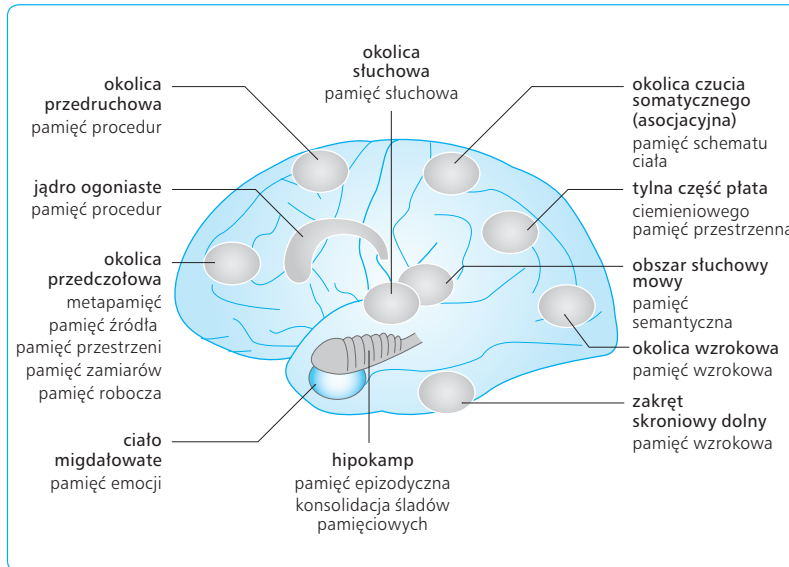
Mimo niepamięci zdarzeń, a więc zaburzenia pamięci epizodycznej, pacjenci z uszkodzeniem hipokampa sprawnie wykonują testy na pamięć proceduralną. Oznacza to, że pamięć proceduralna, w przeciwieństwie do pamięci epizodycznej, nie zależy od hipokampa. Inny jest też mechanizm kodowania śladów pamięci proceduralnej, dlatego proces ten określa się raczej jako rejestrację, a nie konsolidację. Rejestracja zachodzi nie w jednym ośrodku, lecz w różnych strukturach kory mózgu, takich jak okolica przedruchowa w płacie czołowym, obszar w tylnej części płata potylicznego oraz podkorowe ośrodki ruchowe, głównie jądro ogoniaste. Dostęp do rejestrów pamięci proceduralnej staje się łatwiejszy w wyniku treningu lub powtarzania danej czynności.

Wybiórcze upośledzenie różnych rodzajów pamięci może stanowić wskazówkę podczas oceny funkcjonalnego stanu uszkodzonego obszaru mózgu.

12.11.7

ISTOTA ŚLADU PAMIĘCIOWEGO

Powstawanie śladów pamięciowych jest przejawem plastycznych właściwości układu nerwowego. Autorami zbliżonych koncepcji na ten temat byli Konorski



Ryc. 12.124 Lokalizacja różnych rodzajów pamięci w mózgu.

(1948) i Hebb (1949). Twierdzili oni, że gdy pobudzenie jednego neuronu wielokrotnie współistnieje z pobudzeniem drugiego neuronu, dochodzi do zwiększonej aktywności synaps w miejscach zakończeń aksonu pierwszego z nich z drugim. Pogląd ten znalazł potwierdzenie w zjawisku nazywanym długotrwałym wzmocnieniem synaptycznym (LTP, *long term potentiation*).

Badania LTP są najczęściej wykonywane na skrawkach hipokampa utrzymywanych w sztucznym środowisku. Do skrawka wprowadza się dwie elektrody – jedną w celu drażnienia bocznic Schöffera impulsami prądu elektrycznego, drugą, mikroelektrodę, w celu rejestrowania czynności bioelektrycznej komórki piramidalnej sektora, unerwianej przez drażnione włókna (ryc. 12.125A). Stosując drażnienie włókien seriami impulsów, osiąga się wielokrotne współistnienie pobudzenia obu neuronów połączonych synapsami – neuronu „nadawczego”, do którego należą drażnione aksony, i neuronu „odbiorczego”, w którym występuje EPSP. W wyniku tej procedury podrażnienie włókien nerwowych pojedynczym impulsem elektrycznym lub krótką serią impulsów powoduje teraz większą depolaryzację błony drugiego neuronu, a więc wywołuje EPSP o większej niż poprzednio amplitudzie (ryc. 12.125B). Stan ten utrzymuje się przez kilka do kilkunastu dni.

Przyczyną LTP jest usprawnienie funkcji synaps glutaminergicznych. Powoduje to długo utrzymujący się stan pobudzenia neuronu i aktywację enzymów, których działanie prowadzi do wzmożonej syntezy białek i przebudowy biochemicznej struktury neuronu (ryc. 12.125CD). LTP jest eksperymentalnym modelem śladu pamięciowego. Przypuszcza się, że podobne formy plastyczności neuronów występują w ośrodkach uczącego się mózgu i stanowią biochemiczne podłoże pamięci.

12.11.8

ODRUCHY WARUNKOWE

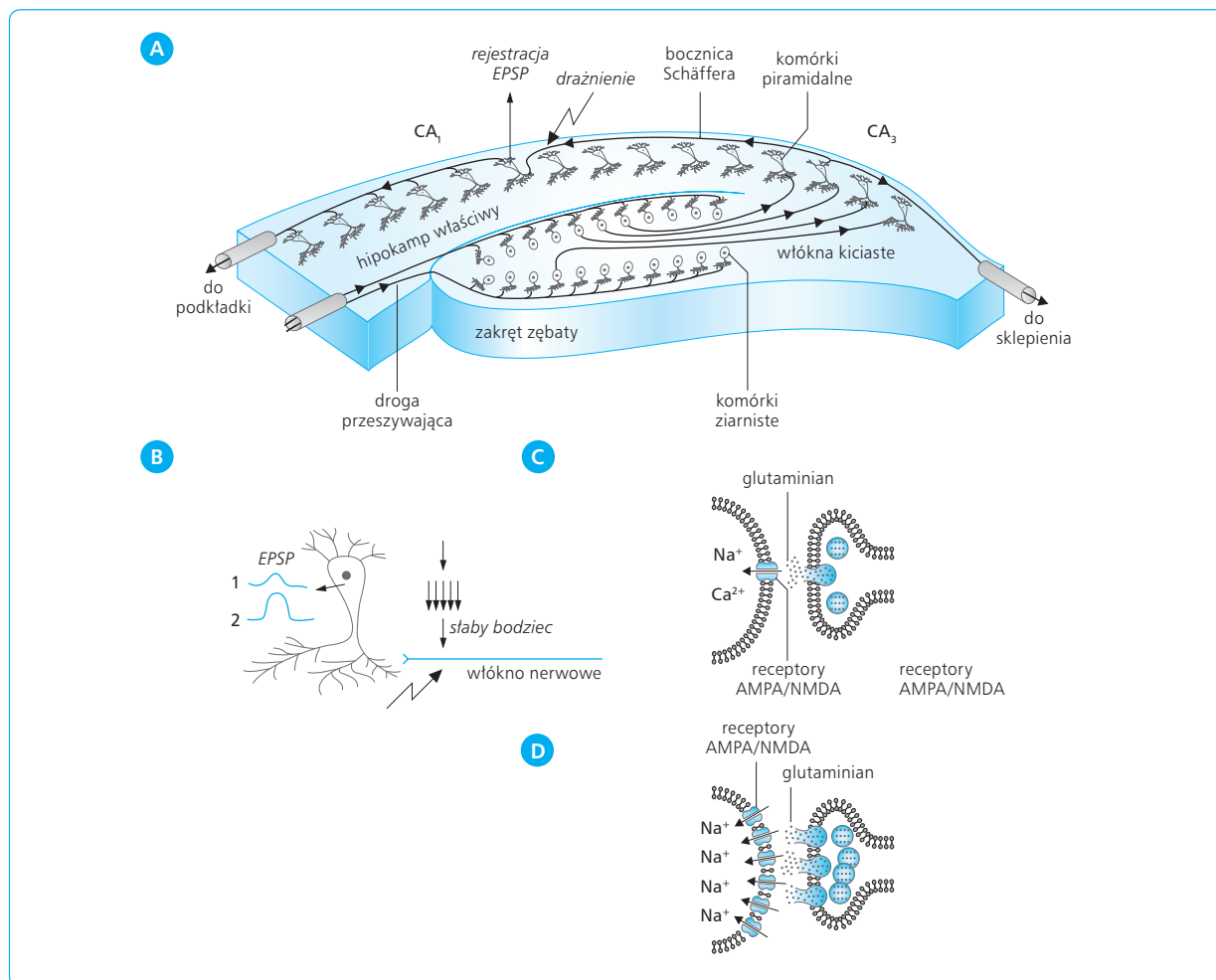
Oprócz odruchów wrodzonych człowiek dysponuje odruchami nabywanymi w ciągu życia, które powstają w określonych warunkach w wyniku konfrontacji organizmu z bodźcami środowiska. Odruchy te są nazywane odruchami warunkowymi, a wywołujące je bodźce – bodźcami warunkowymi. Odruchy wrodzone określa się natomiast jako odruchy bezwarunkowe, a bodźce, które je wywołują – jako bodźce bezwarunkowe.

Rozróżnia się dwa rodzaje odruchów warunkowych – klasyczne, odkryte przez Pawłowa, i instrumentalne, opisane przez Thorndike'a i następnie badane przez Skinnera, Watsona, Konorskiego i in. Obydwa rodzaje odruchów warunkowych stanowią rodzaj pamięci asocjacyjnej, czyli związku między bodźcami lub między bodźcem i jego konsekwencją.

KLASYCZNE ODRUCHY WARUNKOWE

Klasyczny odruch warunkowy powstaje w wyniku wielokrotnego kojarzenia bodźca biologicznie obojętnego (dzwonka, światła) z bodźcem bezwarunkowym. Bodziec obojętny nabiera wówczas cech bodźca warunkowego i wywołuje odruch warunkowy, podobny do odruchu bezwarunkowego, na podstawie którego został wytworzony.

W laboratoriach Pawłowa odruchy warunkowe badano na psach. Podstawową metodą badawczą był pomiar wydzielania śliny. Prowadząc badania nad trawieniem Pawłow zauważył, że ślina nie wydziela się dopiero pod wpływem pokarmu znajdującego się w jamie ustnej, lecz wcześniej – gdy pies widzi pokarm. W toku



Ryc. 12.125 Wytwarzanie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP, *long term potentiation*). **A.** Schemat skrawka hipokampa. CA₁, CA₃ – sektory hipokampa właściwego. **B.** Zwiększenie amplitudy postsynaptycznego potencjału pobudzającego (EPSP, *excitatory postsynaptic potential*), rejestrowanego z komórki piramidalnej sektora CA₁, w wyniku wielokrotnego drażnienia bocznic Schöffera unerwiającej tę komórkę. **C.** Synapsa przed wytworzeniem LTP. **D.** Zmiany biochemiczne i morfologiczne w synapsie po wytworzeniu LTP.

dalszych badań stwierdzono, że bodźcem warunkowym wywołującym ślinienie może się stać jakikolwiek bodziec niemający związku z widokiem pokarmu.

Aby wytworzył się odruch warunkowy, bodziec obojętny (zapalenie lampki, dźwięk, dotykanie skóry), który ma się stać bodźcem warunkowym, musi działać jednocześnie z bodźcem bezwarunkowym (podawaniem pokarmu), przy czym ważne jest, by początek bodźca obojętnego poprzedzał początek bodźca bezwarunkowego. Po wytworzeniu odruchu warunkowego bodziec warunkowy musi być regularnie wzmacniany bodźcem bezwarunkowym, którym w doświadczeniach Pawłowa było podanie pokarmu.

Wbrew poglądom Pawłowa klasyczny odruch warunkowy nie zawsze jest taki sam, jak odruch bezwarunkowy, na bazie którego został wytworzony. Gdy reakcja bezwarunkowa ma charakter dwufazowy i gdy warunkowaniu podlega faza druga, bodziec warunkowy

może wywoływać tylko tę drugą fazę. Przykładem takiego odruchu jest warunkowa awersja smakowa. Jeśli zwierzę raz zje pokarm, który spowoduje chorobę (czyli zatruje się tym pokarmem), będzie w przyszłości odrzucać pokarm o tym smaku.

KLASYCZNE ODRUCHY WARUNKOWE U CZŁOWIEKA

Odruch warunkowy odgrywa rolę w pierwszej, głowowej fazie trawienia, gdy widok i zapach pokarmu, pora dnia i okoliczności towarzyszące jedzeniu wywołują wydzielanie soków trawiennych (zob. rozdz. 6).

Warunkowy charakter ma efekt *placebo*, kiedy skutek podobny do działania leku, głównie subiektywny, wywierany jest przez środek obojętny.

Znane są też patologiczne odruchy warunkowe. Na przykład widok ukwieconej łąki na fotografii może u osoby uczulonej wywołać katar sienny, a nawet napad dychawicy oskrzelowej.

Na warunkowej awersji smakowej opiera się jedna z metod odwykowego leczenia alkoholików. Smak napoju alkoholowego jest skojarzony z „nagradzającym” działaniem alkoholu, które motywuje człowieka do picia. Negatywne skutki wypicia alkoholu (popularnie zwane kacem) rozwijają się zazwyczaj dopiero po kilku godzinach. Jeśli jednak wypicie nawet niewielkiej ilości alkoholu spowoduje w krótkim czasie silny efekt awersyjny (nudności, wymioty), smak alkoholu, a nawet okoliczności towarzyszące picciu (widok butelki czy restauracji) staną się bodźcem warunkowym tego negatywnego efektu. Jest to możliwe podczas stosowania środków farmakologicznych (antabus, esperal) sprawiających, że awersyjny efekt występuje już po wypiciu niewielkiej ilości alkoholu i zostaje skojarzony z jego piciem.

HAMOWANIE ODRUCHÓW WARUNKOWYCH

Gdy podczas działania bodźca warunkowego nie pojawia się spodziewany odruch warunkowy, przyjmuje się, że jest on zahamowany. Rozróżnia się następujące rodzaje hamowania odruchów warunkowych:

- Wygasanie odruchu warunkowego to zmniejszanie się i brak reakcji na bodziec warunkowy, który zastosowano kilkakrotnie bez wzmocnienia. Wygaszony odruch nie zanika, lecz podlega hamowaniu, ponieważ odnawia się natychmiast, gdy bodziec warunkowy zostanie znów wzmocniony bodźcem bezwarunkowym.
- Hamowanie różnicowe następuje wówczas, gdy jeden bodziec, na przykład ton wyższy, jest systematycznie wzmocniany bodźcem bezwarunkowym, a ton niższy nie jest wzmocniany. Wówczas odruch warunkowy będzie pojawiał się tylko na wyższy ton, a na niższy ton zostanie zahamowany.
- Hamowanie warunkowe rozwija się wówczas, gdy bodziec warunkowy, na przykład lampka, prezentowany zwierzęciu wraz z innym bodźcem, na przykład z tonem, nie jest wzmocniany, a samo zapalenie lampki jest wzmocniane. Wówczas ton staje się tzw. hamulcem warunkowym i hamuje odruch warunkowy, w doświadczeniach Pawłowa warunkowe wydzielanie śliny.
- Hamowanie utajone polega na tym, że bodziec obojętny, który przed procedurą warunkowania został wielokrotnie zastosowany bez żadnych konsekwencji, potem, choć jest systematycznie wzmocniany bodźcem bezwarunkowym, bardzo trudno przekształca się w bodziec warunkowy. Ten rodzaj hamowania ma ważne znaczenie adaptacyjne: chroni zwierzęta przed powstawaniem przypadkowych, biologicznie niecelowych odruchów warunkowych.

Na hamowaniu odruchów warunkowych opiera się terapia behawioralna stanów lękowych.

Wygaszanie patologicznych uwarunkowań w terapii pourazowego zaburzenia stresowego

Pourazowe zaburzenie stresowe (PTSD, *posttraumatic stress disorder*) powstaje u osoby, która doświadczyła szczególnie traumatyzującego zdarzenia, jak napad bandycki, atak terrorystyczny, trzęsienie ziemi, powódź czy wypadek komunikacyjny. Jest to rodzaj silnego stresu, spowodowanego ciężkim urazem psychicznym, który utrzymuje się co najmniej miesiąc po zaistnieniu przyczyny, która go wywołała, i dotyczy całej osobowości człowieka. Typowymi objawami PTSD są bardzo żywe wyobrażenia szczegółów zdarzenia, zwane wspomnieniami fleszowymi. Doznania te pojawiają się mimowolnie, często pod wpływem przypadkowych bodźców, podobnych do tych, które występowały w traumatyzującej sytuacji. Na przykład pacjent, który cudem przeżył zderzenie pojazdów, nagle doznał wrażenia światła nadjeżdżającego samochodu, gdy zobaczył trawnik oświetlony słońcem. Mimo tak żywych mimowolnych wspomnień, pacjenci z PTSD nie potrafią spójnie opisać słowami swego przeżycia i zdradzają niepamięć wielu istotnych epizodów.

Według jednej z teorii, uczestnik traumatyzującego zdarzenia koduje swe przeżycie zarówno w pamięci nieświadomej, jak i świadomej. Potem do magazynu pamięci nieświadomej mają dostęp bodźce podobne do tych, które wystąpiły podczas zdarzenia. Człowiek wówczas przeżywa na nowo dany epizod (na przykład widzi bandytę, przez którego został napadnięty, albo człowieka potrąconego przez samochód). Wrażenia powstałe wskutek aktywacji pamięci nieświadomej są żywe, dokładnie odzwierciedlają traumatyczną sytuację i często towarzyszą im te same objawy fizjologiczne, które wtedy wystąpiły (na przykład przyspieszenie czynności serca). Ale gdy człowiek opowiada o swoim przeżyciu (czyli korzysta z pamięci świadomej), jego relacja jest chaotyczna, zawiera luki i niejasności.

Wspomnienia fleszowe mogą zależeć od nadaktywności ciała migdałowatego, które odgrywa ważną rolę w warunkowaniu strachu, dlatego w tych warunkach łatwo koduje pamięć nieświadomą zdarzenia. Otrzymuje też obfitą informację z układów sensorycznych, zwłaszcza narządu wzroku, a wspomnienia fleszowe właśnie obfitują we wrażenia wzrokowe. Ważne jest również to, że ciało migdałowate nie koduje kontekstu czasowego zdarzeń. Dlatego pacjent nie odnosi wspomnień fleszowych do przeszłości, lecz jest przekonany, że odzwierciedlają one zdarzenia aktualne.

Ślady pamięci świadomej traumatycznego zdarzenia wraz z właściwym im kontekstem czasowym są kodowane w hipokampie. Ponieważ w zespole PTSD czynność hipokampa jest osłabiona, powoduje to częściową niepamięć zdarzenia, która dotyczy tylko pamięci świadomej.

W terapii PTSD skłania się pacjenta, by uświadomił sobie przebieg i okoliczności traumatyzującego zda-

zenia i pozbył się dręczących wspomnień. Umiejętnie prowadzone rozmowy mają przekonać go, że niemiłe epizody, które sobie mimowolnie wyobraża, należą do przeszłości i nie są już groźne. Pomocna jest także wizyta w miejscu zdarzenia i przynajmniej oglądanie jego fotografii. Postępowanie to zmierza do wygaszenia patologicznych odruchów warunkowych, wytworzonych podczas zdarzenia i potem utrwalanych w miarę powtarzania się wspomnień fleszowych. Korzystne jest także wytworzenie nowych, przyjaznych skojarzeń.

Hamowanie warunkowe lęku

Hamulce warunkowe lęku, zwane czynnikami bezpieczeństwa, odgrywają ważną, nie zawsze uświadamianą rolę w życiu człowieka. Takim czynnikiem jest zielone światło lub pasy na jezdni sygnalizujące, że przejście w tej chwili lub w tym miejscu jest bezpieczne, choć w innej sytuacji grozi śmiercią. Radiowozy policyjne są wyposażone w zabawki do udostępniania dzieciom, świadkom wypadków drogowych. Zabawka ma służyć jako sygnał bezpieczeństwa łagodzący skutki urazu psychicznego wywołanego przez okoliczności wypadku.

Hamowanie warunkowe jest wykorzystywane w terapii stanów lękowych, zwłaszcza z napadami paniki. W czasie napadu pacjent odczuwa silny strach – przed śmiercią albo przed chorobą psychiczną. Uczuciu temu towarzyszy tachykardia, pocenie się albo trudności w oddychaniu. W okresach między napadami pacjent odczuwa silny, niekiedy paralizujący lęk przed możliwym kolejnym napadem.

Chory może obawiać się wystąpienia napadu otrzymując fałszywe sygnały z narządów wewnętrznych, działające jako bodźce warunkowe lęku. W piśmiennictwie jest opisany przypadek młodej kobiety, u której napad paniki wystąpił w czasie epizodu tachykardii po wypiciu dużej ilości kawy. Potem silny strach przed groźącym napadem pojawiał się przy jakimkolwiek przyspieszeniu czynności serca niezależnie od przyczyny. Sygnały z układu krążenia stały się zatem bodźcem warunkowym strachu przed napadem.

Na chorych z uwarunkowanym strachem przed możliwym napadem korzystnie wpływa obecność bliskiej osoby, która działa jak hamulec warunkowy kosztownych przeżyć. Chory nie odczuwa wówczas strachu, ponieważ nigdy nie doświadczył napadu paniki, gdy ta osoba była przy nim. Hamulcem warunkowym strachu bywa też dostępność leku, który złagodził napad paniki w przeszłości. Lek ten, nawet tylko obecny w zasięgu ręki, jest w tej sytuacji sygnałem bezpieczeństwa.

Hamowanie utajone jako przeciwdziałanie warunkowaniu lęku

Hamowanie utajone ma znaczenie dla poprawy samopoczucia w sytuacjach, gdy człowiekowi grozi doznanie bólu lub niebezpieczeństwo, ułatwia zatem radzenie sobie ze stresem.

Według niektórych psychologów hamowanie utajone złagodziło psychiczne skutki przeżyć wojennych

u ludności miast bombardowanych podczas ostatniej wojny. U mieszkańców Londynu na ogół nie obserwowano nasilenia stanów lękowych, jakie w warunkach pokojowych występuje u osób, które doświadczyły wybuchu bomby czy strzelaniny na ulicy. Za przyczynę tego uważa się stały kontakt ludzi z mniej lub bardziej odległymi odgłosami wojny, które – nie powodując istotnych następstw – przeciwdziałały patologicznemu warunkowaniu strachu.

Wiele osób decyduje się zbyt późno na leczenie zębów z powodu strachu przed wizytą u stomatologa. Strach ten często wywołują bodźce pochodzące z gabinetu dentystycznego, takie jak widok fotela, szum wiertarki czy charakterystyczny zapach środków chemicznych. Gdy te bodźce zostały skojarzone z pierwszym bolesnym zabiegiem, mogą później wywoływać strach przed stomatologiem. Uwarunkowaniu temu może przeciwdziałać, na zasadzie hamowania utajonego, wstępna wizyta dziecka u dentysty jedynie w celu przeglądu uzębienia, kiedy w gabinecie są obecne te same bodźce, ale nie zostały jeszcze skojarzone z bólem.

INSTRUMENTALNE ODRUCHY WARUNKOWE

Wytwarzanie instrumentalnych odruchów warunkowych polega na wzmacnianiu nie bodźca warunkowego, lecz wyuczonej reakcji ruchowej zwierzęcia. Reakcja ta, nazywana reakcją instrumentalną, jest uważana za fizjologiczny model ruchu dowolnego.

Reakcje instrumentalne powstają na bazie popędów apetytywnych, najczęściej głodu, i popędów awersyjnych, przeważnie strachu. Z popędem związany jest charakter wzmocnienia, które w przypadku popędów apetytywnych jest nazywane wzmocnieniem pozytywnym albo nagrodą, a w przypadku strachu – wzmocnieniem negatywnym.

W eksperymencie opartym na popędzie głodu zwierzę, zazwyczaj szczur, naciska na dźwignię i po wykonaniu tej czynności otrzymuje porcję pokarmu. Bodźcem warunkowym bywa cała sytuacja doświadczalna, może nią jednak być, jak w warunkowaniu klasycznym, wyodrębniony bodziec – np. światło lub dźwięk.

W procedurach wzmocnienia negatywnego najczęściej stosuje się podrażnienie kończyn słabym prądem elektrycznym. Prąd jako bodziec awersyjny wywołuje reakcję obronną w postaci bieganina – zwierzę usiłuje wydostać się z niepożądanego sytuacji. Stosowane są dwie formy uczenia się – ucieczka i unikanie. Ucieczka (*escape*) nie pozwala szczurowi uniknąć awersyjnego bodźca, może się natomiast od niego uwolnić, np. naciskając dźwignię wyłączyć prąd. Unikanie zaś polega na tym, że szczur, widząc lub słysząc sygnał ostrzegawczy, wykonuje reakcję, która zapobiega zastosowaniu prądu.

Warunkowanie instrumentalne ma znaczenie niemal we wszystkich dziedzinach życia społecznego człowieka, takich jak praca i płaca, przestrzeganie prawa, edukacja i wychowanie. Odruchy instrumentalne wykorzystuje się do badania leków, głównie przeciwpsychotycznych,

przeciwlękowych, przeciwdepresyjnych i powodujących uzależnienie. Niektóre szczepy szczurów i myszy uczą się reakcji instrumentalnych wzmacnianych podaniem etanolu lub innych związków uzależniających. Badania te zmierzają do wyjaśnienia genetycznego podłoża uzależnień i do opracowania metod leczenia tych zaburzeń u ludzi.

12.12

MOWA I CZYNNOCI INTELEKTUALNE

Badania mózgowych mechanizmów mowy muszą być prowadzone bezpośrednio na ludziach. Poprzednio źródłami informacji o umiejscowieniu i czynności obszarów sterujących mową i procesami intelektualnymi były niemal wyłącznie zaburzenia stwierdzone u chorych z uszkodzeniami mózgu oraz analizy badań sekcyjnych. Obecny rozwój metod obrazowania mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego i technik izotopowych nie tylko stworzył nowe perspektywy dla diagnostyki neurologicznej, lecz także pozwala systematycznie badać metodami nieinwazyjnymi funkcje mózgu u ludzi zdrowych.

12.12.1

WŁAŚCIWOŚCI MOWY

Mowa jest właściwym tylko człowiekowi sposobem porozumiewania się za pomocą symboli słownych. Z mową wiąże się myślenie, powstawanie pojęć i ich werbalizacja, a także zagadnienie języka jako narzędzia mowy.

MOWA A JĘZYK

Narzędziem mowy jest język, złożony z systemu leksykalnego (słownika) i reguł gramatycznych. Podstawowym dźwiękowym elementem mowy jest fonem (głoska). Zespoły fonemów tworzą sylaby (zgłoski). Z jednej lub większej liczby sylab powstaje morfem, czyli najmniejszą część wyrazu, która ma określone znaczenie. Wyrazy oznaczają przedmioty, cechy przedmiotów, czynności, stany i pojęcia, czyli mają znaczenie semantyczne. Charakterystycznym elementem języka jest prozodia, czyli intonacja, która może uwypuklać znaczenie wyrazów i zdań oraz nadawać im odcień emocjonalny. Dodatkową rolę w przekazywaniu informacji, zwłaszcza ich komponentu emocjonalnego, pełni mimika i gestykulacja.

WRODZONA ZDOLNOŚĆ NABYWANIA MOWY

Nabywanie mowy przez dziecko jest zdolnością wrodzoną, nazywaną niekiedy instynktem językowym. Dziecko może opanować język spontanicznie, nawet bez specjalnych zabiegów dydaktycznych, pod warunkiem że w pewnym okresie życia przebywa w otoczeniu ludzi mówiących tym językiem.

Opanowywanie mowy przez dziecko przypada na okres życia, w którym plastyczność mózgu jest największa i w którym powstają oraz utrwalają się połączenia między neuronami. W tym czasie łatwiejsza i bardziej skuteczna jest też nauka drugiego języka.

MÓZGOWE MECHANIZMY MOWY

Mową sterują obszary kory mózgu zlokalizowane u 98% ludzi praworęcznych i u ok. 70% leworęcznych w lewej półkuli. Tylko nieliczne osoby praworęczne mają obszary mowy w prawej półkuli. Natomiast u 30% osób leworęcznych obszary mowy znajdują się w półkuli prawej lub w obu półkulach.

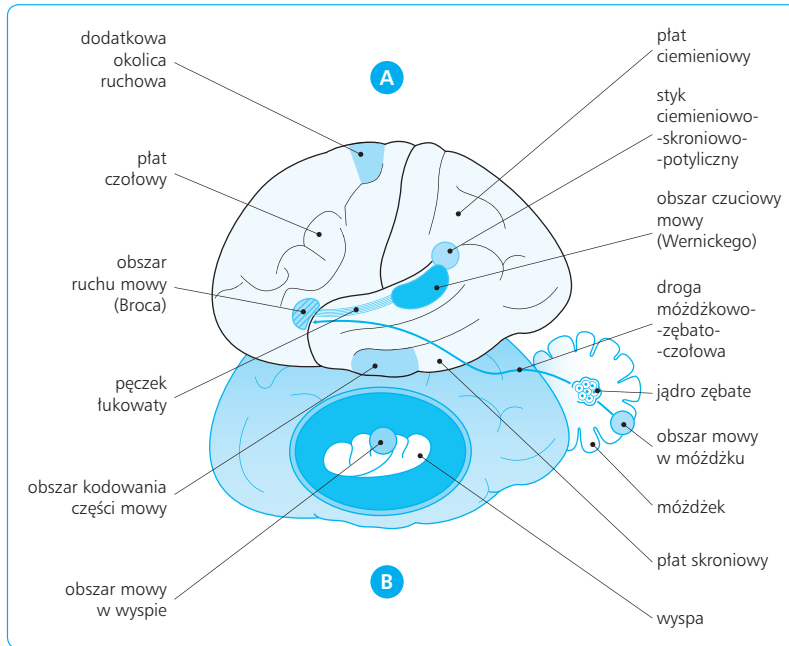
Asymetria półkul mózgu jest wrodzona. U płodu obszary lewej półkuli zawierające załączki obszarów mowy, zwłaszcza płaszczyna skroniowa, są wyraźnie większe od odpowiadających im obszarów w półkuli prawej. Zatem lewa półkula okazuje się już w momencie urodzenia właściwie przygotowana pod względem anatomicznym i funkcjonalnym do odbioru i kodowania sygnałów mowy.

12.12.2

AFAZJE

Objawem niektórych uszkodzeń mózgu są zaburzenia mowy, zwane afazjami. U większości chorych afazja współistnieje z niedowładem prawych kończyn, a więc powstaje przy zaburzeniu funkcjonowania lewej (dominującej) półkuli. Najczęstszą przyczyną uszkodzeń prowadzących do afazji jest udar mózgu w wyniku wylewu krwi lub zakrzepu naczynia krwionośnego, niedokrwienie, nowotwór lub uraz. Zestawiając występowanie afazji z umiejscowieniem uszkodzenia mózgu ustalono, że u ludzi praworęcznych obszary sterujące mową znajdują się zwykle w tych częściach lewego płata czołowego, ciemieniowego i skroniowego, które sąsiadują z bruzdą boczną mózgu (Sylwiusza) (ryc. 12.126).

Obszar ruchowy mowy został odkryty najwcześniej. Opisał go w roku 1861 francuski chirurg Broca. Jego umiejscowienie w tylnej części zakrętu czołowego dolnego pokrywa się z polami 44 i 45 Brodmanna.



Ryc. 12.126 Rozmieszczenie obszarów mowy w płacie czołowym, skroniowym i mózdku (A) oraz w wyspie (B).

W tylnym odcinku zakrętu skroniowego górnego i w części zakrętu skroniowego środkowego znajduje się ośrodek czuciowy (słuchowy) mowy Wernickego, odkryty w roku 1874. Jego uszkodzenie powoduje afazję czuciową (słuchową). Według Łurii obszar ten jest niezbędny dla tzw. słuchu fonematycznego, czyli zdolności odróżniania dźwięków mowy ludzkiej (fonemów) od innych dźwięków pochodzących ze środowiska.

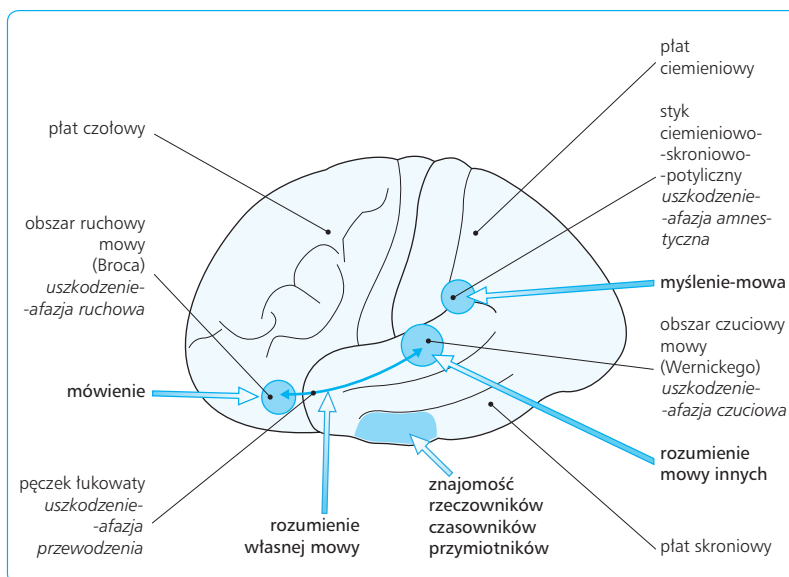
Do obszarów mowy zalicza się także zakręt nadbrzeżny i zakręt kątowy płata ciemieniowego ku tyłowi od szczeliny bocznej, a także pobliskie części płata skroniowego i potylicznego. Cała ta część kory mózgu nazywa się stykiem ciemieniowo-skroniowo-potylicznym. U chorych z uszkodzeniem tej okolicy występują zaburzenia mowy nazywane afazją amnestyczną (ryc. 12.127).

W sterowaniu mową uczestniczą jeszcze inne struktury, takie jak wyspa, dodatkowa okolica ruchowa i mózdek, a także, jak niedawno opisano, przednia część zakrętu skroniowego dolnego, niezbędna do prawidłowego posługiwania się częściami mowy – rzeczownikami, przymiotnikami i czasownikami.

Zestawienie zaburzeń afatycznych przy różnych uszkodzeniach mózgu jest zawarte w tab. 12.12.

AFAZJA RUCHOWA

Afazja ruchowa polega na upośledzeniu zdolności mówienia. Chory mówi wolno, bez płynności i właściwej intonacji. Skrótość wypowiedzi, spowodowana ubo-



Ryc. 12.127 Obszary mowy i zaburzenia afatyczne przy uszkodzeniu kory mózgu.

Rodzaj afazji	Objawy	Umiejscowienie uszkodzenia
afazja ruchowa (ekspresyjna, Broca)	upośledzenie wypowiedzi; skłonność do posługiwania się zdaniami o bardzo prostej budowie (tzw. styl telegraficzny); niemożność rozumienia zdań złożonych, zwłaszcza gdy zdanie zależne znajduje się w środku; często niemożność pisanania (agrafia)	tylna część zakrętu czołowego dolnego
afazja czuciowa (sensoryczna, Wernickego)	upośledzenie rozumienia mowy słyszanej (forma słuchowo-recepcyjna) lub tekstu pisanego (forma wzrokowo-recepcyjna, aleksja); pacjent mówi płynnie, ale niezrozumiałym językiem; tworzy neologizmy (żargonafazja)	tylna część zakrętu skroniowego górnego
afazja amnestyczna	upośledzenie związku mowy z myśleniem; brak rozumienia kategoryjnego znaczenia wyrazów; chory nie zdaje sobie na przykład sprawy, że ten sam nóż może służyć do krojenia jabłka, smarowania chleba masłem, cięcia papieru	tylna część zakrętu skroniowego górnego, styk ciemieniowo-potyliczno-skroniowy
afazja przewodzenia	mimo prawidłowych wypowiedzi i rozumienia mowy słyszanej pacjent nie może wykonać polecenia powtórzenia tego, co słyszy, i nie kontroluje własnej mowy	pęczek łukowaty łączący obszar czuciowy z obszarem ruchowym mowy
afazja mózdkowa	objawy podobne do afazji ruchowej; upośledzenie płynności słownej; zaburzenia interakcji mózdkowo-mózgowej w sterowaniu mową	prawa półkula mózdkowa
apraksja mowy	nieprawidłowa sekwencja fonemów w wyrazach, brak prawidłowej prozodii i akcentowania	wyspa

Tabela 12.12 Zaburzenia afatyczne w przypadkach uszkodzeń mózgu.

stwem przymiotników, spójników, dopełnień, a w niektórych językach rodzajników, nadaje jej postać stylu telegraficznego, który normalnie występuje u dzieci ok. 3 r.ż. Chory z afazją ruchową opuszcza morfemy deklinacyjne i koniugacyjne lub używa ich nieprawidłowo. Taki sposób mówienia nazywany jest agramatyzmem.

Uszkodzenie obszaru Broca w pewnym stopniu upośledza również rozumienie mowy. Chory wykonuje prawidłowo polecenia i odbiera proste informacje, ale nie rozumie długich wypowiedzi i zdań złożonych. Objawy te wskazują, że afazji ruchowej towarzyszy upośledzenie rozumienia składni zdania, a więc rozróżniania podmiotu, orzeczenia i dopełnień.

AFAZJA SŁUCHOWA (CZUCIOWA)

Chorzy z afazją słuchową wykazują znaczne upośledzenie odbioru mowy, czyli nie rozumieją adresowanych do nich nawet prostych informacji i poleceń. Zaburzenie to odbija się także i na ich własnych wypowiedziach. Chory wprawdzie posługuje się fonemami charakterystycznymi dla swojego języka, używa ich jednak niewłaściwie (np. mówi „góra” zamiast „kura”). Tak zniekształcone wyrazy określa się parafazjami. Oprócz nich w wypowiedziach chorego występują wyrazy prawidłowe pod względem brzmienia, ale niewłaściwe ze względu na znaczenie. Chory tworzy też nowe wyrazy (neologizmy), niewystępujące w jego języku ojczystym. Pacjenci używają nadmiernie określeń wieloznacznych („te rzeczy”), przez co ich wypowiedzi stają się treściwo-puste. Mimo to chory na pozór mówi płynnie; słu-

chając go można odnieść wrażenie, że wypowiada się w jakimś nieznanym języku.

AFAZJA AMNESTYCZNA

Afazja amnestyczna bywa uważana za odmianę afazji słuchowej. Jej charakterystyczną cechą jest niemożność nazywania przedmiotów. Chory określa przedmioty w sposób opisowy, np. „do pisanania” zamiast „pióro”, co nie wynika jednak z zaburzeń pamięci semantycznej (zob. podrozdz. 12.11.3), ponieważ gdy podpowie mu się nazwę, przypomina ją sobie natychmiast. Według niektórych badaczy afazja amnestyczna jest głębokim zaburzeniem związku mowy z myśleniem i polega na upośledzeniu formowania pojęć. Słowo przestaje być dla chorego symbolem i staje się jedynie bodźcem akustycznym, skojarzonym z danym przedmiotem. Na przykład chory nie zdaje sobie sprawy, że ta sama nazwa „nóż” może określać przyrząd do krojenia jabłek, do smarowania chleba masłem i do temperowania ołówka. Podobnie chorzy nie rozróżniają pojęć typu „brat żony” i „żona brata”.

AFAZJA PRZEWODZENIA

Afazje spowodowane uszkodzeniami dróg nerwowych łączących różne obszary mowy nazywają się afazjami transkorowymi. Należy do nich afazja przewodzenia, której przyczyną jest uszkodzenie pęczka łukowate-

go, łączącego obszar czuciowy z obszarem ruchowym mowy. U chorych z tą postacią afazji oba te obszary nie współdziałają ze sobą, choć każdy oddzielnie może funkcjonować prawidłowo. Dlatego pacjenci rozumieją mowę innych osób, nie potrafią jej jednak powtórzyć wskutek braku połączenia ośrodka czuciowego mowy z ośrodkiem ruchowym. Chorzy ci mogą też mówić, ale nie mają kontroli nad własną mową. Dlatego, choć są świadomi błędów, które popełniają w toku mówienia, nie mogą ich korygować.

ZABURZENIA MOWY WYNIKAJĄCE Z USZKODZENIA MÓZDŻKU

W płacie tylnym prawej półkuli mózdzku znajduje się obszar, którego uszkodzenie stanowi przyczynę zaburzeń mowy podobnych do spotykanych w afazji ruchowej. Zaburzenia te są niekiedy nazywane afazją mózdkową.

Mózdzek uczestniczy w sterowaniu mową za pośrednictwem pętli mózdkowo-korowo-mózdkowej, która bierze początek w płacie tylnym prawej półkuli mózdzku i biegnie przez jądro zębate do dodatkowej okolicy ruchowej w lewej półkuli mózgu. Tą drogą impulsy z mózdzku docierają do kory mózgu, niezbędne do jej prawidłowego funkcjonowania. Z kolei kora mózgu za pośrednictwem jądra czerwienego i jąder mostu zwrotnie oddziałuje na mózdzek, modulując jego czynność (zob. ryc. 12.126).

Od afazji mózdkowej należy odróżnić mowę skandowaną, która jest postacią ataksji mózdkowej (zob. podrozdz. 12.7.11, s. 680).

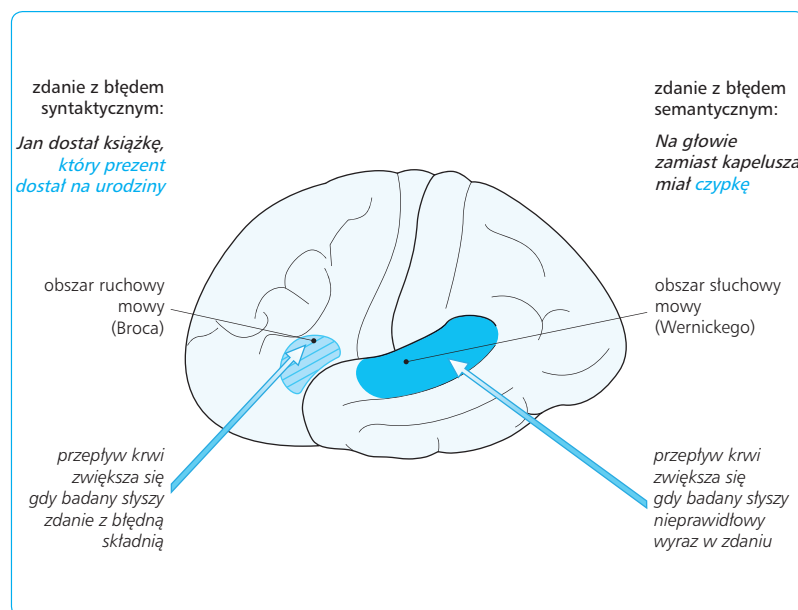
12.12.3

FUNKCJONOWANIE MECHANIZMÓW MOWY U LUDZI ZDROWYCH

Aktywność struktur mózgu podczas analizowania treści słyszanej wypowiedzi można ocenić za pomocą metod obrazowania mózgu. Aby zróżnicować odbiór składniowego i leksykalnego aspektu mowy, osobie badanej prezentuje się zdania o nieprawidłowej składni albo zawierające nieprawidłowy wyraz. W próbach kontrolnych są prezentowane zdania prawidłowe. Osoba jest proszona o ocenę, czy zdanie, które właśnie usłyszała, uważa za logiczne. Błąd składniowy polega na nieprawidłowej relacji między zdaniem głównym i zależnym. Błędem leksykalnym jest użycie wyrazu zniekształconego, nieadekwatnego do treści zdania lub nieistniejącego w danym języku (ryc. 12.128).

Stosując nieinwazyjne metody badania mózgu wykazano, że głównym siedliskiem procesów mowy jest zakręt skroniowy górny, obejmujący obszar czuciowy mowy Wernickego. W obszarze tym są zakodowane pierwotne (ogólne) nazwy przedmiotów i pojęć. Można założyć, że jednostki kodujące te informacje to zespoły neuronów z utrwalonymi połączeniami synaptycznymi między nimi. Obszar ten wykazuje wzmożoną aktywność, gdy badany przekonuje się, że zdanie jest błędne pod względem leksykalnym (zawiera nieprawidłowy wyraz).

Wyniki tych badań wskazały też, że obszar ruchowy mowy Broca w płacie czołowym nie tylko jest niezbędny do wypowiadania mowy, lecz także odgrywa rolę w analizie składni zdań mowy słyszanej. Dlatego cho-



Ryc. 12.128 Wyniki badania mózgowych mechanizmów mowy u ludzi zdrowych za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego.

rzy z afazją ruchową, oprócz zaburzenia zdolności mówienia, wykazują trudności w rozumieniu słyszanych wypowiedzi, które zawierają długie i złożone zdania o skomplikowanej składni.

12.12.4

DOMINACJA PÓŁKULI A FUNKCJONALNA ASYMETRIA PÓŁKUL MÓZGU

Półkule mózgu człowieka różnią się pod względem funkcjonalnym. Powszechnie znanym przejawem niejednakowej pracy półkul mózgowych jest ręczność. U większości ludzi (ok. 92%), tzw. praworęcznych, prawa ręka jest sprawniejsza i może wykonywać bardziej precyzyjne czynności ruchowe. Ponieważ drogi ruchowe w mózgu są skrzyżowane, lewą półkulę mózgową uważa się wtedy za dominującą.

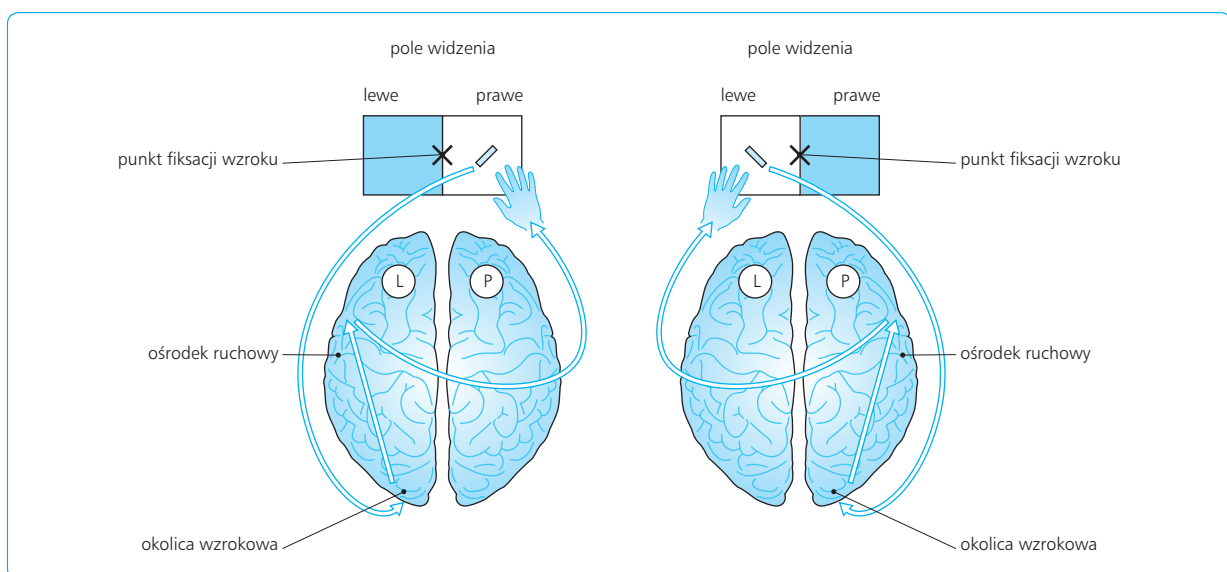
Od dominacji półkuli trzeba odróżnić funkcjonalną asymetrię półkul mózgu, wyrażającą się różnym sposobem sterowania przez obie półkule czynnościami intelektualnymi. Asymetria funkcjonalna nie oznacza, że jedna półkula ma przewagę nad drugą, lecz polega na różnej, lecz uzupełniającej się roli obu półkul w procesach myślenia. W takim ujęciu czynność każdej półkuli, choć odmienna, jest jednakowo ważna i niezbędna do prawidłowego przebiegu czynności psychicznych człowieka.

Półkule mózgu funkcjonują w sposób skoordynowany, ponieważ między obszarami o takiej samej lo-

kalizacji w obu półkulach występują liczne wzajemne połączenia nerwowe. Największe skupienie włókien nerwowych łączących półkule stanowi spoidło wielkie, zwane też ciałem modzelowatym.

Głównym źródłem informacji o znaczeniu funkcjonalnym półkul mózgu są obserwacje kliniczne osób z przeciętym ciałem modzelowatym. Zabieg ten wykonywano w połowie XX w. w celu opanowania napadów padaczkowych, gdy leczenie farmakologiczne nie przynosiło pożądanego efektów. Pacjenci po operacji nie wykazywali w życiu codziennym widocznych zmian zachowania. Skutki operacji można było ujawnić dopiero za pomocą testów wykorzystujących specyficzny charakter połączeń siatkówki z półkulami mózgu (zob. podrozdz. 12.4.12, s. 639).

Stosowane metody polegały na pobudzaniu siatkówek oczu w taki sposób, by powstałe impulsy nerwowe trafiały do ośrodków wzrokowych tylko w jednej półkuli mózgu. Na półkolistym ekranie wypełniającym całe pole widzenia wyświetlano wizerunki różnych przedmiotów, zaś badany fiksował wzrok na centralnie położonym punkcie. Gdy pokazywany przedmiot znajdował się w lewej połowie pola widzenia (a więc „widziała” go prawa półkula), pacjent z przeciętym ciałem modzelowatym zazwyczaj nie potrafił podać nazwy tego przedmiotu, nazywał natomiast prawidłowo przedmioty ukazujące się w prawej połowie pola. Tłumaczono to dominującym zaangażowaniem lewej półkuli w czynnościach mowy, a zatem większą jej sprawnością, w porównaniu z półkulą prawą, w nadawaniu znaczenia słownego spostrzeganym obiektom. Natomiast prawa półkula okazała się sprawniejsza pod względem przestrzennej analizy obrazów. W jednym



Ryc. 12.129 Schemat badania czynności jednej półkuli mózgu. Badany fiksuje wzrok na wskazanym punkcie (x), aby informacja z lewej lub prawej części pola widzenia trafiała tylko do przeciwległej półkuli. Jednocześnie wykonuje zadanie ręką, której reprezentacja znajduje się w aktywnej półkuli.

z testów badaniem polecano identyfikować trójwymiarową figurę geometryczną z jej dwuwymiarowym rozwiniętym schematem (jak w papierowych modelach zabawek do sklejenia). Zadanie to pacjenci wykonywali lepiej, gdy analizowany obraz znajdował się w lewej połowie pola widzenia (a więc był adresowany do prawej półkuli), a niezbędne czynności manipulacyjne wykonywali lewą ręką (ryc. 12.129).

Z wyników tych wypływa wniosek, że czynnościami psychicznymi człowieka sterują obie półkule mózgu, aczkolwiek w zróżnicowany sposób. Lewa półkula – zawierająca u większości ludzi ośrodki mowy – jest wyspecjalizowana w myśleniu słownym, a zatem lepiej radzi sobie z zadaniami wymagającymi werbalnej analizy informacji. Półkula prawa natomiast sprawniej rozwiązuje testy wymagające przestrzennej oceny sytuacji. Myślenie za pomocą prawej półkuli jest więc myśleniem typu syntetycznego, w odróżnieniu od analityczno-werbalnego myślenia lewej półkuli.

12.12.5

KORA MÓZGU A ZACHOWANIE SIĘ CZŁOWIEKA

W sterowaniu złożonymi formami zachowania się człowieka główną rolę odgrywają obszary kory mózgu

w płacie czołowym, skroniowym i ciemieniowym (ryc. 12.130).

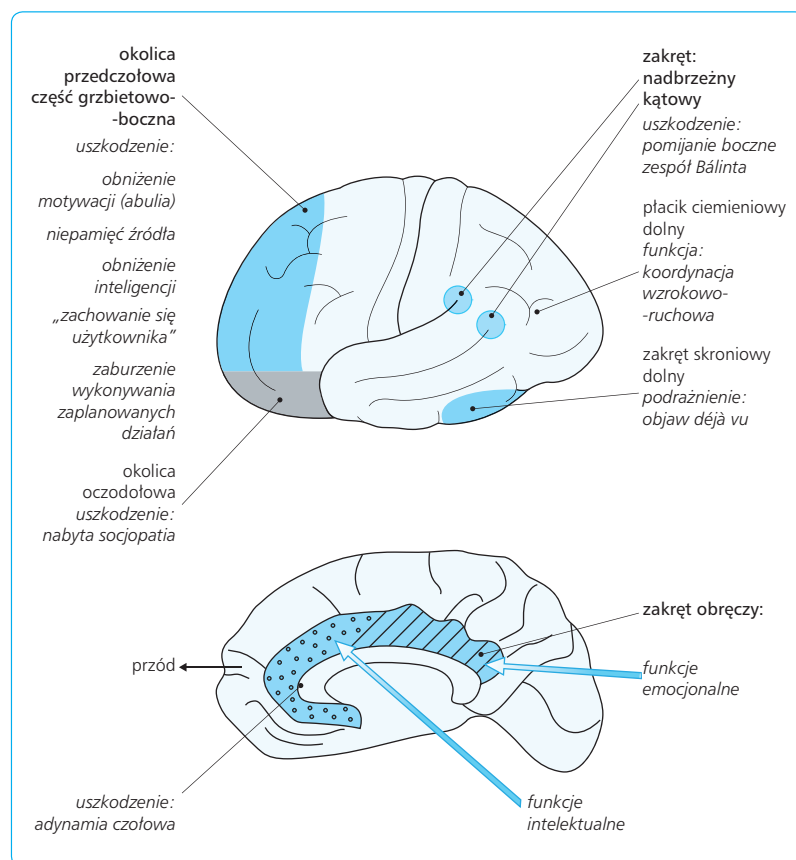
OKOLICA PRZEDCZOŁOWA

Okolica przedczołowa (kora przedczołowa), u człowieka silnie rozwinięta, stanowi przednią część płata czołowego i leży ku przodowi od okolicy przedruchowej. Odgrywa ważną rolę w procesach intelektualnych, w myśleniu abstrakcyjnym oraz w planowaniu złożonych działań i ich realizacji.

Zmiany intelektualne w przypadku uszkodzeń okolicy przedczołowej

Pacjenci z uszkodzeniem okolicy przedczołowej uzyskują gorsze wyniki w testach psychologicznych na myślenie abstrakcyjne i inteligencję, mają też trudności w opracowywaniu planu działania i jego realizacji w określonym czasie. Nie potrafią przewidzieć konsekwencji działania i nie korygują popełnianych błędów, a także działają pod impulsem chwili. Pacjenci, którym polecano udać się po zakupy do supermarketu i po drodze jeszcze załatwić kilka spraw, nie wywiązywali się z zadania, kupowali inne przedmioty, a nawet swym zachowaniem wzbudzali zainteresowanie personelu.

Sposób, w jaki pacjent ustala plan działania i go realizuje, można ustalić testami labiryntowymi. Badany



Ryc. 12.130 Zaburzenia czynności intelektualnych wskutek zmian patologicznych w korze mózgu.

ogląda rysunek labiryntu i po zapoznaniu się z nim rysuje drogę do celu. Chorzy wykonując to zadanie popełniają błędy i nie potrafią ich korygować.

Upośledzenie myślenia abstrakcyjnego wyraża się nierozróżnianiem takich pojęć, jak błąd – kłamstwo, ubóstwo – nędza, obfitość – nadmiar.

Do badania ogólnej inteligencji stosuje się test Ravena. Pacjent ogląda desenie z wyciętym fragmentem, który musi uzupełnić jednym spośród kilku wzorów, najbardziej pasującym do całości. Zasób słownictwa ocenia się na podstawie podanych przez badanego definicji 100 wyrazów. W celu zbadania zdolności do wyobrażeń poleca się pacjentowi obejrzeć rysunek przedstawiający jakąś akcję w toku i podać, co mogłoby się znaleźć w miejscu oznaczonym krzyżykiem, np. pod drzewem czy na zakręcie drogi.

Trudności w uaktualnianiu działań

Uszkodzenie okolicy przedczołowej na ogół nie powoduje drastycznego upośledzenia pamięci, badanej za pomocą rutynowych testów. Pacjenci wykazują natomiast niepamięć źródła, czyli nie potrafią wskazać, skąd i kiedy dowiedzieli się o zdarzeniu, oraz zaburzenia metapamięci, tj. nie są pewni znajomości danego zdarzenia lub danej umiejętności. Szczególne trudności występują w uczeniu się nowych zadań, gdy stare stały się nieaktualne. Deficyt ten ujawnia się w teście sortowania kart (*Wisconsin Card Sorting Test*) według kolorów, figur lub liczby figur na karcie. Kryterium sortowania badany musi wykryć metodą prób i błędów na podstawie oceny wypowiedzianej przez badającego („dobrze”, „źle”). Gdy badany opanuje już zadanie i po ułożeniu każdej kolejnej karty usłyszy pochwałę, badający nagle zmienia kryterium i w pewnym momencie mówi „źle”. Badany musi wtedy taką samą, jak poprzednio, metodą wykryć nowe kryterium sortowania. Zadanie to jest bardzo trudne dla osób z uszkodzeniem płatów czołowych. Nawet po odkryciu nowego kryterium pacjenci nadal sortują karty według poprzedniej, już nieaktualnej zasady. Test sortowania kart ujawnia u chorych z uszkodzeniem okolicy przedczołowej wybitny wpływ uprzedniego uczenia się na opanowywanie nowego materiału, zwany interferencją proaktywną. W życiu codziennym interferencja proaktywna powoduje, że do chorego nie dociera nowa informacja, blokowana przez uprzedni materiał pamięciowy. Dlatego uwaga pacjentów jest rozproszona i często kieruje się ku nieadekwatnym bodźcom.

Zespoły zależności od otoczenia

Pacjenci z uszkodzeniami okolicy przedczołowej wykazują zaburzenia zachowania nazywane zespołami zależności od otoczenia (*environmental dependence syndrome*). Polegają one na naśladowaniu zachowania osób w otoczeniu, a także na chwytaniu przez pacjenta przedmiotów znajdujących się w jego zasięgu i manipulowaniu nimi, nie zawsze zgodnie z bieżącą potrze-

bą. Do tej kategorii zaburzeń należy tzw. zachowanie się użytkownika (*utilization behavior*). Przejawił je pacjent, który idąc do gabinetu lekarskiego, zauważył na korytarzu stół, a na nim młotek, gwoździe i obrazek. Chory zatrzymał się przy stole, wziął młotek do ręki, wbił gwoździe w ścianę i zawiesił na nim obrazek, chociaż nikt go o to nie prosił.

ADYNAMIA CZOŁOWA

Adynamia czołowa jest skutkiem uszkodzenia przedniej części zakrętu obręczy, najczęściej przez guz w szczelinie podłużnej mózgu. W pełnej postaci charakteryzuje się bezruchem i milczeniem (tzw. mutyzmem akinetycznym). Milczenie nie jest spowodowane zaburzeniami świadomości ani upośledzeniem mowy, lecz – według oceny samych pacjentów – wynika z braku potrzeby mówienia, ponieważ nic szczególnego nie dzieje się w ich otoczeniu (innymi słowy, „nie ma o czym mówić”). W łagodniejszej formie zaburzenie to przejawia się zahamowaniem ruchowym i małomównością, a także brakiem emocjonalnej intonacji wypowiedzi, wskutek czego mowa chorego staje się bezbarwna.

PŁAT CIEMIENIOWY

Uszkodzenia tylnej części płata ciemieniowego powodują zaburzenia o charakterze agnozji, których istotą jest spostrzeganie tylko niektórych obiektów w polu widzenia. Do typowych zespołów należy pomijanie (zaniebdywanie) boczne (*lateral neglect*) i zespół Bálinta.

Przyczyną pomijania bocznego jest zazwyczaj uszkodzenie płata ciemieniowego w półkuli prawej (nie dominującej). Pacjent nie spostrzega obiektu w lewej („chorej”) połowie pola widzenia, zwłaszcza gdy jednocześnie w prawej („zdrowej”) połowie pola widzi przedmiot z tej samej kategorii, np. gdy jednocześnie pokazuje mu się z jednej strony metalowy widelec stołowy, a z drugiej plastikowy widelec turystyczny. W życiu codziennym pacjent goli tylko prawą połowę twarzy, nie zjada części dania na lewej połowie talerza i rysuje tylko prawą część rysunku.

W zespole Bálinta zdolność spostrzegania jest ograniczona do jednego obiektu w danej chwili. Chory nie dostrzega na przykład, że osoba, z którą rozmawia, nosi okulary, choć w innej sytuacji okulary te widzi dobrze. Przeniesienie uwagi na inny obiekt powoduje, że pacjent nie dostrzega już obiektu poprzedniego. Dlatego często pacjenci skarżą się, że oglądane przedmioty nagle im uciekają. Zespół Bálinta występuje w przypadku obustronnego uszkodzenia tylnej części płata ciemieniowego, najczęściej w następstwie nagłego obniżenia ciśnienia krwi i niedokrwienia mózgu.

PŁAT SKRONIOWY

Zakręt skroniowy dolny, zwany też korą skroniową dolną, jest wzrokową okolicą asocjacyjną, do której docierają informacje o cechach przedmiotów (zob. podrozdz. 12.4.10). W przypadkach uszkodzeń tego obszaru obserwowano agnozę, polegającą na nierozpoznawaniu przedmiotów.

Napady padaczkowe wywołane ogniskiem w płacie skroniowym są niekiedy poprzedzone omamami wzrokowymi, których treść wydaje się pacjentowi znana (franc. *déjà vu*, już widziane). Podobne omamy stwierdzano u niektórych chorych, drażniąc korę płata skroniowego prądem elektrycznym podczas zabiegu chirurgicznego. Często doznania te przypominały treść omamów, które pacjent przeżywał przed napadami.

Według niektórych opinii w warunkach fizjologicznych sieć nerwowa kory dolnego zakrętu skroniowego porównuje napływające informacje z uprzednim doświadczeniem i ocenia, czy bieżące doświadczenie już wystąpiło w przeszłości.

W podstawnych częściach płata skroniowego i potylicznego, głównie w zakręcie wrzecionowatym i językowatym, przechowywane są ślady pamięci twarzy ludzkich. Uszkodzenie tego obszaru, zazwyczaj obustronne, staje się przyczyną agnozji twarzy (prozopagnozji). Chory nie rozpoznaje osób, widząc ich twarze, choć może je rozpoznawać na podstawie głosu, odgłosu kroków lub sposobu poruszania się. Natomiast uszkodzenie zakrętów oczodołowych płata czołowego nie upośledza rozpoznawania osób, ale uniemożliwia ocenę emocji na podstawie wizerunku twarzy.

"This page intentionally left blank"

13

FIZJOLOGIA MIĘŚNI
SZKIELETOWYCH
I GŁADKICH

Adrian Chabowski, Jan Górski

13.1

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA MIĘŚNI

Tkanka mięśniowa należy do grupy tkanek pobudliwych. Tkanka ta, dzięki obecności białek kurczliwych, ma zdolność reagowania skurczem na pobudzenie. Mechanizm skurczu jest niemalże identyczny dla wszystkich typów mięśni. Na podstawie obrazu w mikroskopie świetlnym można wyróżnić dwa zasadnicze rodzaje mięśni: (1) mięśnie poprzecznie prążkowane, (2) mięśnie gładkie.

Mięśnie poprzecznie prążkowane, do których należą mięśnie szkieletowe oraz mięsień sercowy, charakteryzują się obecnością regularnie ułożonych włókien mięśniowych, a w nich białek kurczliwych (miozyny i aktyny). Uporządkowany układ białek miozynowych i aktynowych warunkuje naprzemienne występowanie jasnych i ciemnych prążków widocznych w preparatach histologicznych tych mięśni. Natomiast mięśnie gładkie nie mają uporządkowanego, regularnego układu białek kurczliwych, wobec tego w preparatach histologicznych nie obserwuje się prążkowania (zob. cechy charakterystyczne, tab. 13. 1).

13.2

CHARAKTERYSTYKA MIĘŚNI
SZKIELETOWYCH

Mięśnie szkieletowe są odpowiedzialne głównie za utrzymanie postawy ciała i za lokomocję. Ze względu na pełnione funkcje można je podzielić na następujące grupy: (1) mięśnie agonistyczne (ich skurcz powoduje określony ruch w stawie), (2) mięśnie synergistyczne

(ich skurcz współdziała ze skurczem mięśni agonistycznych), (3) mięśnie antagonistyczne (ich skurcz przeciwstawia się działaniom mięśni agonistycznych).

Współdziałanie mięśni agonistycznych i antagonistycznych warunkuje: (1) stabilizację stawu i brak ruchu – przy jednakowej sile skurczu obu grup mięśniowych; (2) płynność ruchu w stawie ze stopniowaniem siły i prędkości ruchu – w zależności od przewagi siły skurczu jednej z wymienionych grup mięśni.

13.2.1

ORGANIZACJA ANATOMICZNA
MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Mięśnie szkieletowe zbudowane są z wielojądrzastych, wrzecionowatych komórek mięśniowych, najczęściej rozciągniętych pomiędzy przyczepami ścięgnistymi. Oznacza to, że komórka mięśniowa (miocyt) na ogół odpowiada długości całego mięśnia. Każda komórka mięśniowa jest anatomicznie i czynnościowo wyraźnie oddzielona od pozostałych komórek mięśnia szkieletowego. Wnętrze miocytu wypełniają głównie: włókienka mięśniowe (zbudowane z białek kurczliwych), mitochondria, jądra komórkowe i siateczka sarkoplazmatyczna. Obwodowe zaś zakończenia tworzone są przez włókienka kolagenowe błony podstawnej, które wchodzi w skład przyczepów ścięgnistych danego mięśnia. Z błoną komórkową komórki mięśniowej (sarkolemą), a dokładniej z jej warstwą bogatą w glikoproteiny łączy się tkanka łączna tzw. śródmięśna. Komórki mięśniowe są ułożone w pęczki osłonięte następną warstwą tkanki łącznej (omięśną) (ryc. 13.1). Ścisłe połączenia między błoną komórkową i otaczającą tkanką łączną (śródmięśną i omięśną) umożliwiają przekazywanie ścięgnom siły skurczu mięśnia.

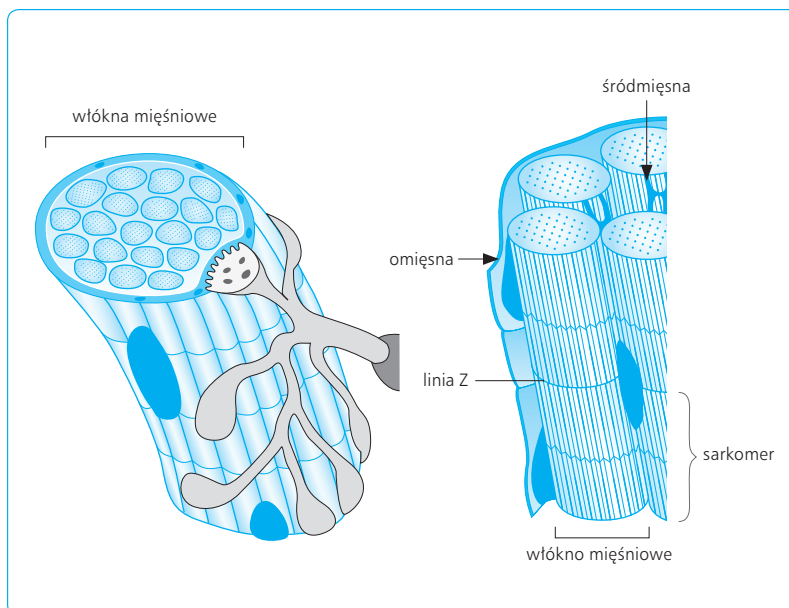
13.2.2

ORGANIZACJA ANATOMICZNO-
CZYNNOŚCIOWA MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Podstawową jednostką anatomiczno-czynnościową komórki mięśniowej jest sarkomer (ryc. 13.2). Jest to fragment włókna mięśniowego ograniczony z obu stron liniami granicznymi Z, utworzonymi przez cząsteczki białka α -aktyniny. Linie Z sąsiadnych miofibryli są ułożone w taki sposób, że w preparatach histologicznych linia Z przecina całą szerokość mięśnia. Obszar pomiędzy liniami Z wypełniają: prążek I (izotropowy) oraz prążek A (anizotropowy). Jasne (izotropowe) i ciemne

Cechy charakterystyczne mięśni		
Mięśnie szkieletowe	Mięśnie gładkie	Mięsień sercowy
<ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność poprzecznego prążkowania. 2. Brak połączeń anatomicznych i czynnościowych między poszczególnymi komórkami mięśniowymi. 3. Unerwienie przez ośrodkowy układ nerwowy (zależne od woli). 4. Czynność skurczowa komórki mięśniowej warunkowana impulsem nerwowym (z o.u.n.). 5. Depolaryzacja błony komórkowej (potencjał czynnościowy) komórek mięśni szkieletowych zależna głównie od stężenia jonów Na^+ (stężenie jonów Ca^{2+} w środowisku zewnętrznym wywiera jedynie niewielki wpływ na proces depolaryzacji). 6. Wzrost sarkoplazmatycznego stężenia jonów Ca^{2+} dzięki depolaryzacji kanałków T i następnie uwalnianiu jonów Ca^{2+} ze zbiorników końcowych siateczki sarkoplazmatycznej. 7. Aktywowanie mechanizmu skurczu przez wzrost sarkoplazmatycznego stężenia jonów Ca^{2+} w wyniku związania z troponiną C. 8. Możliwość skurczu tężcowego. 9. Metabolizm tlenowy i beztlenowy. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brak poprzecznego prążkowania. 2. Obecność połączeń anatomicznych i czynnościowych (typu <i>gap junctions</i>) między poszczególnymi komórkami mięśniowymi. 3. Unerwienie przez autonomiczny układ nerwowy (niezależne od woli). 4. Modulująca rola autonomicznego układu nerwowego w zakresie częstości i siły odpowiedzi skurczowej oraz obecność komórek rozrusznikowych, które narzucają rytm pobudzeń innym komórkom mięśni gładkich. Dodatkowo odruchowy skurcz w odpowiedzi na rozciąganie. 5. Depolaryzacja błony komórkowej (potencjał czynnościowy, powolna spoczynkowa depolaryzacja, tzw. fale wolne) komórek mięśni gładkich zależna od stężenia zarówno jonów Na^+, jak i jonów Ca^{2+} w przestrzeni pozakomórkowej. 6. Wzrost sarkoplazmatycznego stężenia jonów Ca^{2+} dzięki depolaryzacji błony komórkowej, a także następczemu napływowi jonów Ca^{2+} z siateczki sarkoplazmatycznej i z przestrzeni pozakomórkowej. 7. Aktywowanie mechanizmu skurczu przez wzrost sarkoplazmatycznego stężenia jonów Ca^{2+} poprzez związanie z kalmoduliną i aktywację kinazy łańcuchów lekkich miozyny. 8. Możliwość skurczu tężcowego (mechanizm „zatrzasku”). 9. Metabolizm tlenowy. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obecność poprzecznego prążkowania. 2. Obecność połączeń anatomicznych i czynnościowych (wstawki) między poszczególnymi komórkami mięśniowymi. 3. Unerwienie przez autonomiczny układ nerwowy (niezależne od woli). 4. Modulująca rola autonomicznego układu nerwowego w zakresie częstości i siły odpowiedzi skurczowej oraz obecność komórek rozrusznikowych, które wytwarzają potencjał czynnościowy i pobudzają komórki robocze mięśnia sercowego. 5. Depolaryzacja błony komórkowej (potencjał czynnościowy z fazą <i>plateau</i>) komórki roboczej mięśnia sercowego zależna od stężenia zarówno jonów Na^+, jak i jonów Ca^{2+} w przestrzeni pozakomórkowej. 6. Wzrost sarkoplazmatycznego stężenia jonów Ca^{2+} dzięki depolaryzacji błony komórkowej, a także następczemu napływowi jonów Ca^{2+} z siateczki sarkoplazmatycznej oraz z przestrzeni pozakomórkowej (mechanizm nasilania uwalniania jonów Ca^{2+} z siateczki endoplazmatycznej poprzez lokalny wzrost stężenia jonów Ca^{2+}). 7. Aktywowanie mechanizmu skurczu przez wzrost sarkoplazmatycznego stężenia jonów Ca^{2+} w wyniku związania z troponiną C. 8. Brak skurczu tężcowego. 9. Metabolizm tlenowy.

Tabela 13.1 Charakterystyka mięśni.



Ryc. 13.1 Schemat przedstawiający pęczek włókien mięśniowych otoczony omięsna i pojedyncze włókno mięśniowe osłonięte śródmięsną.

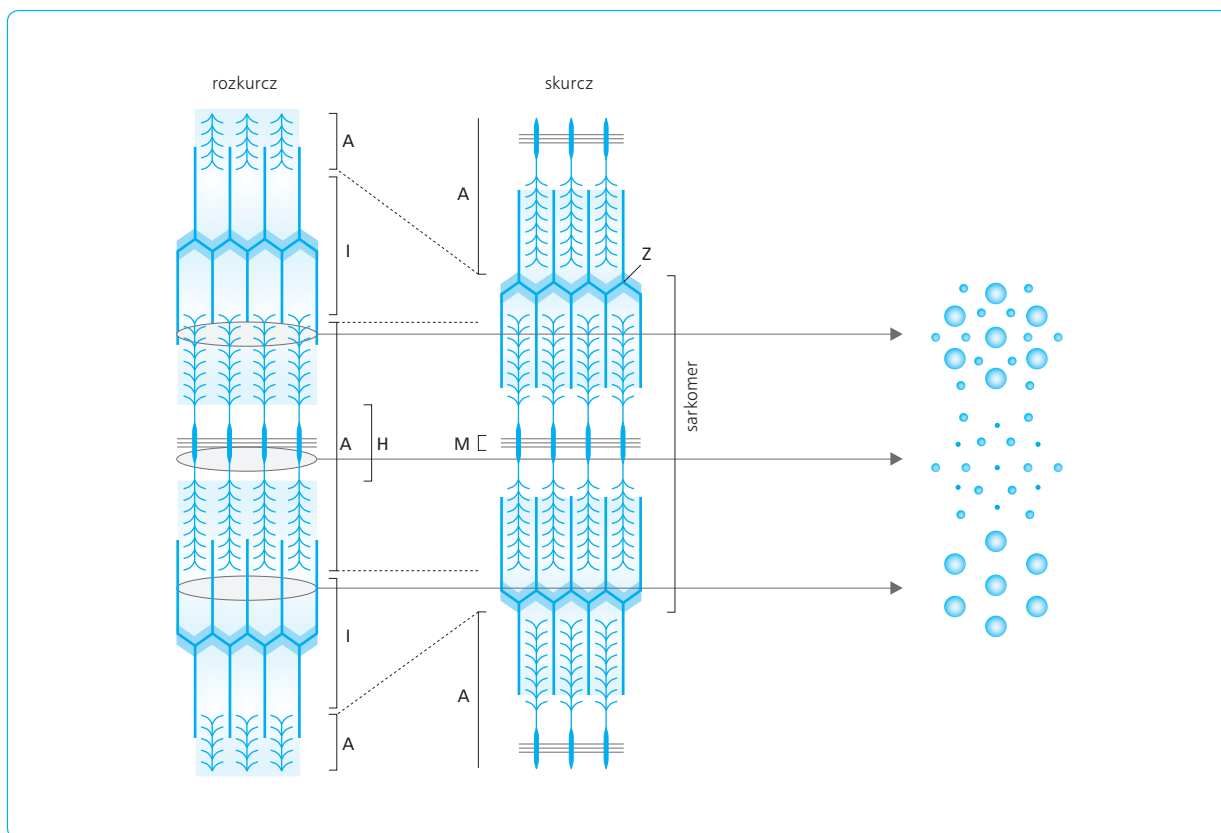
(anizotropowe) prążki, charakterystyczne dla obrazu mięśnia szkieletowego w mikroskopie świetlnym, powstają w wyniku załamania promieni świetlnych przez ciemny prążek anizotropowy i braku załamania promieni świetlnych przez jasny prążek izotropowy. Jasne prążki I zawierają cząsteczki aktyny i kompleks białek troponinowo-tropomiozyny, a prążki ciemne A zawierają cząsteczki miozyny. Nici miozyny (filamenty grube, miozynowe) są umieszczone w środku sarkomeru między niciami aktyny (filamentami cienkimi, aktynowymi), rozmieszczonymi obwodowo. Nici aktynowe są bezpośrednio połączone z liniami granicznymi Z; nici miozynowe są połączone z liniami Z pośrednio za pomocą białka tytyny. Część prążka A niezawierająca filamentów aktynowych nosi nazwę prążka H. Prążek H stanowi więc tę część filamentu miozynowego, która nie kontaktuje się z nitkami aktyny. Pionowa linia M dzieli prążek H na połowę i stanowi element podporowy sarkomeru, a w jej skład wchodzi głównie miomezyna. Jest to białko wewnątrzsarkomerowe, które strukturalnie łączy sąsiadujące ze sobą nici miozyny, a dokładniej części łańcuchów ciężkich miozyny, tzw. ogony miozynowe (zob. ryc. 13.2).

BUDOWA NICI MIOZINY

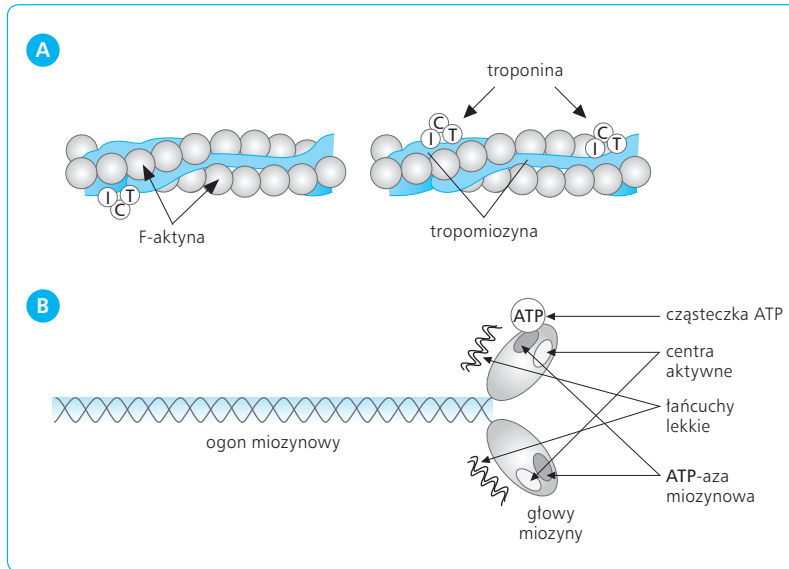
Filamenty grube miozynowe są zbudowane z cząsteczek miozyny. Miozyna to białko kurczliwe, składające się z dwóch nitkowatych łańcuchów, które tworzą tzw. ogon miozynowy, oraz z dwóch oddzielnych tzw. głów miozynowych, zbudowanych z dwóch łańcuchów ciężkich i czterech łańcuchów lekkich. Tak więc pojedyncza głowa miozynowa jest zbudowana ze zwiniętego kuliście fragmentu N jednego z łańcuchów ciężkich i dwóch łańcuchów lekkich. Głowy miozynowe mają aktywność kinazy ATP-azowej, zdolnej do hydrolizy adenozyntrifosforanu (ATP). Posiadają również liczne tzw. miejsca aktywne, które mogą się wiązać z miejscami aktywnymi cząsteczki aktyny (ryc. 13.3).

BUDOWA NICI AKTYNY

Filamenty cienkie aktynowe są utworzone przez białka kurczliwe: aktynę, tropomiozynę i kompleks troponin (troponina I, C, T). Aktyna składa się z kulistych czą-



Ryc. 13.2 Schemat podłużny i poprzeczny (→) sarkomeru, ilustrujący układ heksagonalny włókienek kurczliwych. A – prążek anizotropowy, I – prążek izotropowy, H – prążek H, Z – błona graniczna Z, M – linia środkowa M.



Ryc. 13.3 A. Schemat budowy filamentu cienkiego. B. Schemat budowy filamentu grubego. ATP – adenozyntrójfosforan.

steczek skręconych w postać dwóch łańcuchów białkowych. Z łańcuchem aktyny jest związanych wiele cząsteczek adenozyndifosforanu (ADP). Uważa się, że to właśnie połączone cząsteczki ADP i aktyny tworzą tzw. miejsca aktywne, zdolne do łączenia się z głowami miozynowymi. W spoczynku miejsca aktywne na łańcuchu aktyny są „zakryte” (zablokowane) przez łańcuch tropomiozyny. Cząsteczki tropomiozyny rozciągają się nad całą nicią aktyny, przykrywając miejsca aktywne. Wzdłuż tropomiozyny jest ułożony kompleks trzech cząsteczek białkowych w kształcie kulek, zwany kompleksem troponin (zob. ryc. 13.3). Troponina T wiąże tropomiozynę, troponina I ułatwia zasłanianie miejsc wiązania pomiędzy aktyną a miozyną, zaś troponina C wykazuje wysokie powinowactwo do jonów wapniowych. Związanie jonów Ca^{2+} z troponiną C zmienia ułożenie przestrzenne kompleksu troponin i promuje ruch tropomiozyny na filamencie aktynowym, powodując odsłonięcie aktywnych miejsc wiązania miozyny.

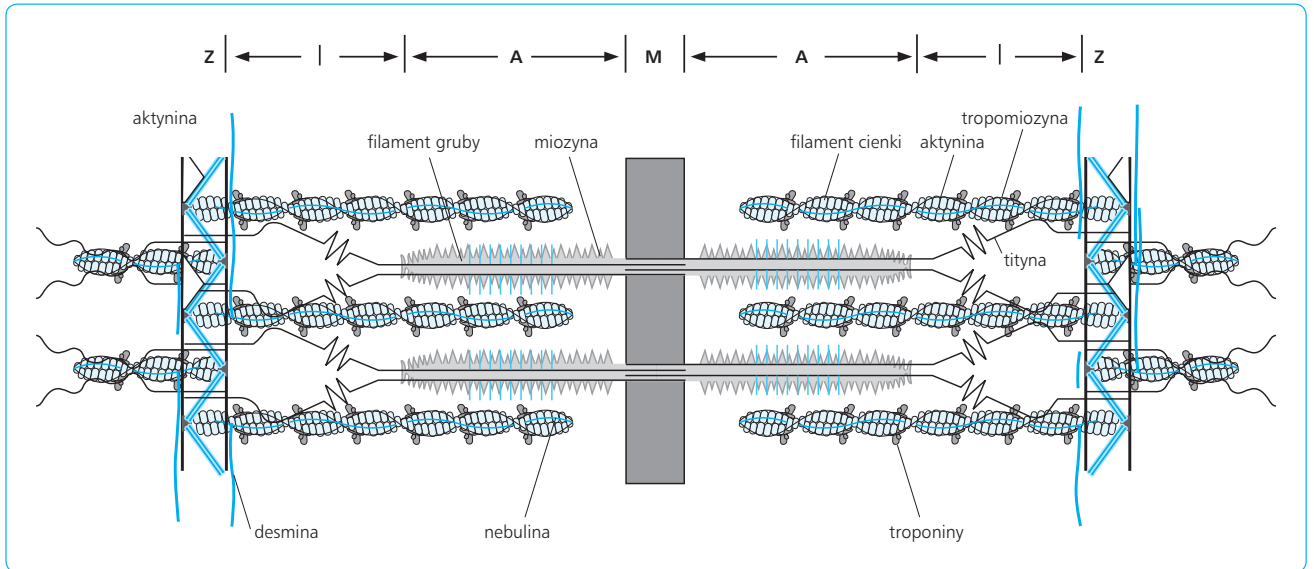
ELEMENTY SPRĘŻYSTE CYTOSZKIELETU

Filamenty cienkie i grube są rozmieszczone we włóknie mięśniowym nie przypadkowo, lecz równolegle w stosunku do długiej osi mięśnia. Pojedynczy filament gruby (miozynowy) jest otoczony sześcioma filamentami cienkimi (aktynowymi), przy czym filamenty grube i cienkie pozostają względem siebie w jednakowych odległościach, stanowiąc tzw. układ heksagonalny (ryc. 13.2). Układ heksagonalny jest utrzymywany głównie dzięki obecności białek wewnątrzsarkomerowych: miomezyny, nebuliny i tytyny. Białka te stanowią tzw. równoległy element sprężysty, odpowiedzialny w głównej mierze za napięcie spoczynkowe mięśnia szkieletowego. Kolejne białka podporowe (zewnątrzsarkomerowe), takie jak desmina, dystrofina czy laminina, tworzą

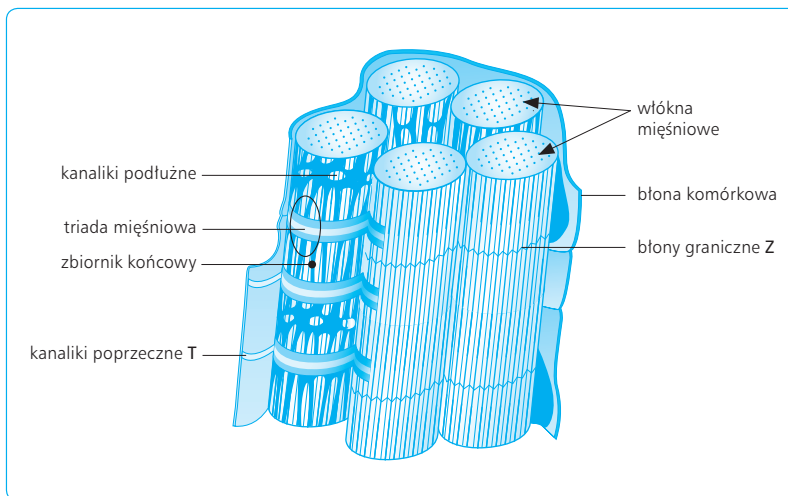
prostopadły element sprężysty (ryc. 13.4). Desmina utrzymuje poprzeczne uporządkowanie przestrzenne filamentów, rozciągając się od sarkolemy, poprzez α -aktyninę, aż do błony jądra komórkowego. Dystrofina i laminina tworzą główne połączenia sarkolemy i cytoszkieletu komórki mięśniowej z jej macierzą zewnątrzkomórkową.

ULTRASTRUKTURA KOMÓREK MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

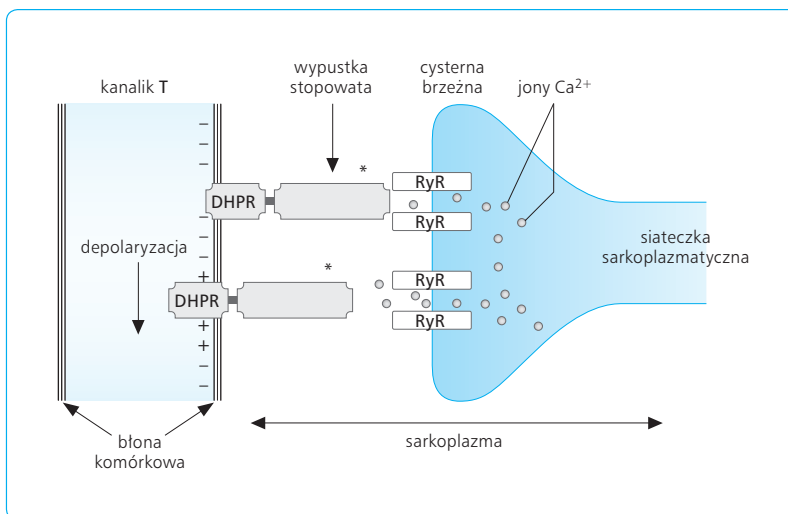
Każda komórka mięśniowa jest otoczona błoną komórkową (sarkolemą). Kanaliki T stanowią przedłużenie tej błony, docierające do wnętrza komórki mięśniowej w bliskim sąsiedztwie siateczki sarkoplazmatycznej (ryc. 13.5). Siateczka sarkoplazmatyczna (retikulum endoplazmatyczne) komórek mięśniowych tworzy w pobliżu kanalików T rozszerzenia w kształcie zbliżonym do kuli, które określane są mianem zbiorników końcowych (cystern brzeżnych). Fragment komórki mięśniowej, w którym znajdują się razem kanalik T i dwie cysterny brzeżne po obu stronach tego kanalika, jest nazywany triadą mięśniową lub układem sarkotubularnym. Błona kanalików T w pobliżu cystern brzeżnych zawiera wrażliwy na zmiany potencjału błonowego receptor dihydropirydynowy (DHPR, *dihydropyridine receptor*). Cysterny brzeżne w bliskim sąsiedztwie kanalików T zawierają zaś receptory rianodynowe (RyR, *ryanodine receptor*) i wypustki stopkowate (ryc. 13.6). Elementy te wraz z receptorami dihydropirydynowymi kanalików T biorą czynny udział w przekazywaniu pobudzenia z błony komórkowej do wnętrza komórki mięśniowej. Cysterny brzeżne zawierają także znaczne ilości białka o niskim powinowactwie i wysokiej pojemności wiązania jonów Ca^{2+} . Białko to, zwane kalcysekwestryną, umożliwia zatrzymywanie jonów wapniowych we-



Ryc. 13.4 Elementy sprężyste cytoszkieletu.



Ryc. 13.5 Schemat układu sarkotubularnego komórki mięśnia szkieletowego.



Ryc. 13.6 Schemat przedstawiający proces „aktywacji” receptorów RyR i uwolnienie zmagazynowanych w zbiornikach końcowych jonów Ca²⁺ do sarkoplazmy. * – ruch wypustki stopowatej spowodowany jest depolaryzacją kanałika T i warunkuje odblokowanie kanałów RyR. DHPR (*dihydropyridine receptor*) – receptor dihydropirydynowy, RyR (*ryanodine receptor*) – receptor rianodynowy.

wnętrz siateczki sarkoplazmatycznej wbrew znacznemu gradientowi stężeń. Ważną rolę pełnią również części środkowe siateczki sarkoplazmatycznej, tzw. kanaliki podłużne siateczki sarkoplazmatycznej, oplatające gęstą siecią białka kurczliwe komórki mięśniowej. Kanaliki te zawierają znaczną ilość pomp wapniowych (SR Ca^{2+} ATP, *sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase*), czynnie wychwytyjących jony Ca^{2+} z cytoplazmy miocytu.

DYSTROFINOPATIE

Zagadnienia kliniczne

Dystrofia mięśniowa to postępująca, dziedziczna choroba zwyrodnieniowa mięśni szkieletowych. Każdą z dystrofii mięśniowych charakteryzuje defekt genetyczny, warunkujący uszkodzenie bądź niedobór jednego lub wielu białek strukturalnych niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania mięśni. W wyniku defektu genetycznego dochodzi do postępującej destrukcji tkanki mięśniowej i niejednokrotnie do zastępowania jej tkanką tłuszczową. W badaniach mikroskopowych wycinków mięśni stwierdza się przerost tkanki łącznej i nagromadzenie komórek tłuszczowych. Do chwili obecnej wyróżniono dystrofie: miotoniczną (MMD, *myotonic muscular dystrophy*), Duchenne'a (DMD, *Duchenne muscular dystrophy*), Beckera (BMD, *Becker muscular dystrophy*), kończynowo-obręczową (LGMD, *limb-girdle muscular dystrophy*), twarzowo-łopatkowo-ramieniową (FSHD, *facioscapulohumeral muscular dystrophy*), wrodzoną (CMD, *congenital muscular dystrophy*), oczno-gardłową (OPMD, *oculopharyngeal muscular dystrophy*), dystalną (DMD, *distal muscular dystrophy*) i Emery'ego-Dreifussa (EDMD, *Emery-Dreifuss muscular dystrophy*).

Jedną z najczęściej występujących dystrofii mięśniowych jest choroba Duchenne'a. Rozpowszechnienie DMD w populacji dziecięcej wynosi 1:3500. Defekt genetyczny zlokalizowany jest w dystalnym odcinku krótkiego ramienia chromosomu X (Xp21), w genie kodującym białko dystrofinę.

Dystrofina stanowi dużą cząsteczkę białka, o masie ok. 427 kDa, występującą głównie w mięśniach szkieletowych, choć jej obecność stwierdzono także w innych tkankach (mózg, siatkówka, mięśnie gładkie). Badania immunohistocytologiczne wykazały obecność dystrofiny na wewnętrznej powierzchni błony komórki mięśni szkieletowych. Uważa się, że dystrofina łączy się z kompleksem glikoproteinowym, stanowiąc istotny element strukturalny komórki mięśniowej, który odpowiada m.in. za połączenie sarkolemy z filamentami aktynowymi. Brak dystrofiny powoduje zaburzenia w utrzymywaniu prawidłowych interakcji między sarkolemą a białkami kurczliwymi, a także przyczynia się do zaburzeń stabilności błony komórkowej komórek mięśniowych.

Objawy kliniczne choroby Duchenne'a uwidaczniają się między 3 a 4 rokiem życia. Najbardziej charakterystyczne w tym okresie choroby jest chodzenie na palcach, chód kaczkowy i nadmierna lordoza lędźwiowa. Należy podkreślić, że zajęcie mięśni szkieletowych jest na ogół symetryczne. Od ok. 8–9 r.ż. pojawiają się dodatkowo przykurcze w stawach biodrowych, kolanowych i łokciowych. Choroba ma charak-

ter postępujący i prowadzi do niewydolności oddechowej, występującej w okresie młodzieńczym.

Chorobą zblizoną do dystrofii Duchenne'a jest dystrofia mięśniowa Beckera, również uwarunkowana defektem genu kodującego dystrofinę. W przypadku dystrofii Beckera wykazano jednak śladową obecność dystrofiny w błonie komórkowej mięśni szkieletowych. U części pacjentów stwierdzono także występowanie izoform dystrofiny o mniejszej masie cząsteczkowej. Częściowe zachowanie funkcji dystrofiny może mieć związek z późniejszym (ok. 11 r.ż.) pojawianiem się objawów klinicznych oraz z łagodniejszym przebiegiem choroby.

13.3

POBUDLIWOŚĆ MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Mięśnie szkieletowe są zaliczane do grupy tkanek pobudliwych. Pod wpływem bodźców chemicznych, mechanicznych czy elektrycznych w komórkach mięśniowych (miocytach) jest wytwarzany potencjał czynnościowy. Mięśnie szkieletowe mają unikatową zdolność reagowania skurczem (czynność biomechaniczna białek kurczliwych) na potencjał czynnościowy.

Niezbędnym warunkiem pobudliwości tkanki mięśniowej jest ciągle utrzymywanie spoczynkowej różnicy ładunków elektrycznych (polaryzacji) w poprzek błony komórkowej komórek mięśniowych. Potencjał spoczynkowy miocytu wynosi od -90 do -85 mV i jest zbliżony do wartości potencjału równowagi dla jonów K^+ . Potencjał ten, podobnie jak w przypadku innych tkanek pobudliwych, zależy od różnic w przewodności błony komórkowej dla poszczególnych jonów (przede wszystkim jonów białczanowych, Na^+ , K^+ i Cl^-) oraz od sprawnego działania pompy Na^+/K^+ (ATP-azowej).

Potencjał czynnościowy komórki mięśniowej jest fizjologicznie wynikiem wcześniejszej aktywacji acetylocholinozależnych kanałów błony postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego (zob. podrozdz. 13.5.3).

Zagadnienia kliniczne

Kanałopatie to choroby mięśni uwarunkowane dziedzicznymi mutacjami kanałów jonowych. Jedną z pierwszych opisanych w piśmiennictwie była mutacja genu kodującego białko kanału sodowego w mięśniach szkieletowych. Jednostkę kliniczną nazwano, uwzględniając jej zasadnicze cechy, jako

hiperkalemiczne porażenie okresowe (HYPP, hyperkalemic periodic paralysis).

Hipertermia złośliwa (MH, malignant hyperthermia) należy również do grupy chorób uwarunkowanych genetycznie. Defekt dotyczy genu zlokalizowanego na chromosomie 19q13.1, a dziedziczenie jest autosomalne dominujące. Prawdopodobnie defekt genetyczny jest przyczyną zmiany struktury białka receptora rianodynowego. Konsekwencją uszkodzenia białka RyR jest nadmierne uwalnianie jonów Ca^{2+} do sarkoplazmy i w efekcie przedłużony skurcz mięśni (sztywność mięśniowa). Utrzymujący się skurcz mięśni nasila glikogenolizę, prowadząc do wzmożonego wytwarzania kwasu mlekowego, kwasicy metabolicznej i uszkodzenia komórek mięśniowych. Chorobie może towarzyszyć hipertermia. Wykazano także, że substancje używane do znieczulenia ogólnego podczas zabiegów chirurgicznych (halotan, eter) mogą nasilać objawy chorobowe, prawdopodobnie zwiększając przewodność uszkodzonego receptora rianodynowego dla jonów Ca^{2+} .

Hipokalemiczne porażenie okresowe (BD, Brody disease) jest dziedziczone autosomalnie dominująco, a charakteryzuje się niebolesnymi skurczami mięśniowymi i zaburzoną zdolnością do rozkurczu mięśni w trakcie wysiłku fizycznego. Uważa się, że objawy chorobowe wynikają przede wszystkim z obniżonej aktywności pompy wapniowej zlokalizowanej w siateczce sarkoplazmatycznej (SERCA1, sarcoplasmic or endoplasmic reticulum calcium atp-ase 1), szczególnie we włóknach mięśniowych typu IIX.

Choroba central core (CCD, central core disease) jest chorobą mięśni szkieletowych dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. W jej patogenezie zasadniczą rolę przypisuje się zmniejszeniu liczby mitochondriów, szczególnie w centralnym rejonie miocytów. Prawdopodobnie utrata mitochondriów w centralnym rejonie włókien mięśniowych jest wtórna do pierwotnego uszkodzenia białka receptora rianodynowego, prowadzącego do istotnego zwiększenia stężenia jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie. Dochodzi wówczas do nadmiernego wychwytywania tych jonów przez mitochondria, co prowadzi do ich degeneracji.

13.4

UKRWIENIE MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Przepływ krwi przez mięśnie szkieletowe w stanie spoczynku wynosi 1,5–4,5 ml/100 g tkanki/min i ze względu na stosunkowo dużą masę tkanki mięśniowej (ok. 45% masy ciała dorosłego człowieka) stanowi ok. 20% pojemności minutowej serca. Krążenie krwi w mięśniach szkieletowych, dzięki obecności naczyń oporowych, warunkuje w znacznym stopniu (do 50%) wielkość całkowitego oporu naczyniowego (TPR, *total peripheral resistance*) i tym samym wielkość ciśnienia tętniczego krwi.

Należy także odnotować, że w spoczynku przepływ krwi jest większy w mięśniach szkieletowych o przewadze włókien typu I (wolno kurczące się, tlenowe) niż

w mięśniach składających się głównie z włókien typu IIX (szybko kurczące się, glikolityczne).

13.4.1

TONICZNE NAPIĘCIE PODSTAWOWE NACZYŃ KRAŻENIA MIĘŚNIOWEGO (REGULACJA NERWOWA PRZEPŁYWU KRWI PRZEZ MIĘŚNIE SZKIELETOWE)

W spoczynku wielkość przepływu krwi w mięśniach szkieletowych pozostaje względnie stała w wyniku stałego napięcia mięśniówki gładkiej ścian naczyń przed- i pozawłośniczkowych. Utrzymywanie tego podstawowego napięcia warunkowane jest w głównej mierze toniczną aktywnością autonomicznego układu nerwowego (a.u.n.), unerwiającego naczynia krwionośne (naczynia oporowe). Relatywnie mniejszą rolę odgrywa regulacja miogenna – autoregulacja (zob. rozdz. 4 *Fizjologia układu krążenia*).

13.4.2

PRZEKRWIENIE CZYNNOŚCIOWE (METABOLICZNA REGULACJA PRZEPŁYWU KRWI PRZEZ MIĘŚNIE SZKIELETOWE)

Cechami charakterystycznymi mięśniowego krążenia krwi są: możliwość istotnej (aż 20-krotnej) zmiany wielkości przepływu podczas wysiłku fizycznego oraz bardzo silna, wprost proporcjonalna zależność pomiędzy zapotrzebowaniem pracujących mięśni szkieletowych na tlen a odpowiednim wzrostem przepływu krwi w ich obrębie.

Przepływ krwi w pracujących mięśniach szkieletowych zwiększa się już w momencie rozpoczęcia wysiłku fizycznego. Prawdopodobnie za początkowe rozszerzenie tętniczek przedwłośniczkowych odpowiedzialne są w głównej mierze jony K^+ . Wzrost stężenia jonów K^+ warunkuje hiperpolaryzację błony mięśniowej mięśni gładkich wyścielających ściany naczyń i następczy ich rozkurcz.

Zasadniczym czynnikiem utrzymującym stan zwiększonego przepływu krwi w pracujących mięśniach szkieletowych jest jednak zwiększone uwalnianie miejscowych produktów przemiany materii, proporcjonalne do wydatku energetycznego mięśnia. Lokalnymi czynnikiemami podtrzymującymi wzrost przepływu krwi w pracujących mięśniach są, przede wszystkim, spadek

prężności tlenu ($\downarrow pO_2$), wzrost prężności dwutlenku węgla ($\uparrow pCO_2$) i spadek pH ($\uparrow [H^+]$). Istotny wydaje się także wzrost temperatury wewnątrzmięśniowej, który bezpośrednio intensyfikuje rozszerzenie naczyń przedwłośniczkowych.

W odpowiedzi na wysiłek fizyczny dochodzi więc do znacznego rozszerzenia zwieraczy przedwłośniczkowych, co warunkuje wzrost przepływu w naczyniach włosowatych, ale prowadzi także do zwiększenia filtracji włośniczkowej. Przewaga filtracji sprzyja zaś wzrostowi dyfuzji substancji odżywczych do pracujących mięśni szkieletowych. Ponadto relaksacja zwieraczy przedwłośniczkowych powoduje włączanie do mikrokrążenia naczyń włosowatych nieczynnych w czasie spoczynku.

Wynikiem wzrostu temperatury i zmniejszenia pH w pracujących mięśniach szkieletowych jest także usprawnienie ekstrakcji tlenu (przesunięcie krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny w prawo). Podczas intensywnego wysiłku fizycznego wielkość ekstrakcji tlenu z krwi tętniczej może wzrosnąć do 80–90%.

W trakcie wysiłku fizycznego zwiększa się istotnie aktywność układu współczulnego, czego przejawem w krążeniu mięśniowym jest skurcz naczyń krwionośnych i redystrybucja krwi krążącej do grup mięśni bardziej zaangażowanych w wysiłek fizyczny. Podczas intensywnego wysiłku fizycznego dochodzi także do redystrybucji krwi w krążeniu ogólnoustrojowym, a mianowicie do skurczu naczyń krążenia trzewnego i nerkowego oraz przekierowania przepływu krwi do pracujących mięśni szkieletowych.

Podczas intensywnego wysiłku fizycznego pobudzone są także zlokalizowane wewnątrz mięśni szkieletowych receptory metaboliczne (ergoceptory). Bodźce do tego pobudzenia stanowią produkty wzmożonego metabolizmu mięśniowego, w tym głównie wzrost stężenia jonów K^+ , spadek pH, kwas arachidonowy i prostaglandyny. Związki te pobudzają zmielinizowane włókna nerwowe grupy II, jak również niezmielinizowane włókna grupy IV (trzewnocuciowe). W odpowiedzi na pobudzenie tych włókien nerwowych dochodzi do odruchowego zwiększenia aktywności układu współczulnego, czego przejawem jest zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i wzrost wentylacji płuc. Jednocześnie następuje redystrybucja krwi w samych mięśniach szkieletowych do obszarów bardziej aktywnych metabolicznie.

Przekrwienie czynnościowe utrzymuje się w mięśniach szkieletowych nawet po zaprzestaniu wysiłku fizycznego. Jest ono uwarunkowane wzrostem syntezy prostaglandyn, powolnym wypłukiwaniem metabolitów przemiany materii powstałych w wyniku wzmożonego metabolizmu i spłacaniem „długu tlenowego”.

13.4.3

POMPA MIĘŚNIOWA

Podczas dynamicznego wysiłku fizycznego w obrębie mięśni szkieletowych następują rytmiczne zmiany napięcia (skurcz i rozkurcz). Skurcz mięśni szkieletowych warunkuje wytworzenie wyższego ciśnienia śródmięśniowego, co skutkuje uciskiem wewnątrzmięśniowych żył głębokich. Powoduje to wyciskanie krwi w kierunku serca, czyli zwiększenie powrotu żylnego. Podczas następczego rozkurczu mięśni żyły głębokie są rozciągane, ale krew żylna nie cofa się ze względu na sprawnie funkcjonujący żylny mechanizm zastawkowy. W efekcie podczas rozkurczu, gdy rozciągane są żyły głębokie, w naczyniach tych wytwarza się podciśnienie i krew włośniczkowa jest zasysana. Podczas kolejnego skurczu mięśni, ponowny ucisk żył powoduje przesuwanie się krwi do mięśnia sercowego. Efekt „pompowania” krwi żyłnej w znacznej mierze ułatwia powrót żylny, co znacznie zmniejsza obciążenie mechaniczne serca jako pompy ssąco-tłoczącej.

13.5

UNERWIENIE MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Mięśnie szkieletowe unerwione są przede wszystkim ruchowo. Zadanie to spełniają neurony ruchowe (motoneurony α). Motoneurony α są zlokalizowane w rogach przednich rdzenia kręgowego (z wyjątkiem motoneuronów nerwów czaszkowych). Aksony tych motoneuronów, wychodząc przez korzenie przednie, stanowią element nerwów mieszanych i docierają do poszczególnych mięśni szkieletowych. W bezpośrednim sąsiedztwie włókien mięśniowych aksony rozgałęziają się i – tracąc osłonkę mielinową – współtworzą złącze nerwowo-mięśniowe. Włókna mięśniowe są w 98% unerwione indywidualnie przez jedno odgałęzienie aksonu motoneuronu α .

Należy podkreślić, iż oprócz motoneuronów α do mięśni szkieletowych docierają także motoneurony γ , unerwiające ruchowo włókna intrafuzalne wrzeciona mięśniowego. Rola motoneuronów γ polega głównie na regulacji progów pobudliwości wrzecion mięśniowych.

13.5.1

JEDNOSTKA MOTORYCZNA

Jednostka motoryczna (jednostka ruchowa) to podstawowa jednostka czynnościowa mięśni. Stanowi ją pojedynczy neuron ruchowy (motoneuron α) wraz z komórkami mięśniowymi unerwianymi przez ten neuron. W odpowiedzi na pobudzenie określonego motoneuronu α kurczą się jednocześnie wszystkie unerwiane w obrębie danej jednostki ruchowej komórki mięśniowe. Wielkość jednostek motorycznych (czyli liczba komórek mięśniowych unerwianych przez pojedynczy neuron ruchowy) zależy w głównej mierze od funkcji, jaką pełni określony mięsień. W mięśniach poruszających gałkę oczną jednostki ruchowe są małe (co oznacza, że niewielka liczba włókien mięśniowych jest unerwiona przez pojedynczy motoneuron α). Pobudzenie pojedynczej jednostki ruchowej w tym przypadku warunkuje kontrolę nad niewielką liczbą kurczących się włókien mięśniowych. Zapewnia to maksymalną precyzję ruchu. Natomiast występowanie dużych jednostek motorycznych (w których pojedynczy motoneuron α unerwia znaczną liczbę włókien mięśniowych) wiąże się z niewielką precyzją ruchu, tak jak w przypadku np. mięśni grzbietu utrzymujących postawę ciała.

13.5.2

PŁYNNOŚĆ RUCHU

Mięśnie szkieletowe, oprócz prostego wytwarzania napięcia i rozwijania siły, odpowiedzialne są także za wykonanie płynnych ruchów w stawach. Pojedynczy mięsień jest zbudowany z wielu jednostek ruchowych. Są one przemieszane ze sobą, co zapobiega ograniczeniu siły skurczu do pojedynczego pęczka włókien albo do jednej tylko części danego mięśnia. Jednostki motoryczne są pobudzane niejednocześnie (asynchronicznie), co oznacza, że nałożenie się pobudzeń różnych jednostek motorycznych w odpowiednio zachodzących na siebie przedziałach czasowych jest także warunkiem płynności ruchu. Do wykonania płynnego ruchu w stawie niezbędne jest również jednoczesowe (synchroniczne) współdziałanie mięśni agonistycznych, synergistycznych oraz antagonistycznych. Tu najważniejsze są informacje docierające do ośrodkowego układu nerwowego za pośrednictwem proprioceptorów (takich jak wrzeciona mięśniowe i receptory ścięgniaste). Receptory te informują bezpośrednio o długości mięśnia i sile rozwijanej przez dany mięsień w jednostce czasu. Informacja ze wspomnianych receptorów jest przekazywana do ośrodków ruchowych. Pobudzenie z propriocepto-

rów docierające drogą nerwu dośrodkowego jest przekazywane także do motoneuronu α , wywołującego skurcz mięśni zginaczy, a jednocześnie do interneuronu pośredniczącego, hamującego neuron ruchowy mięśnia antagonisty.

ROLA RECEPTORÓW WEWNĄTRZMIĘŚNIOWYCH

Wrzeciona mięśniowe to receptory czucia głębokiego (proprioceptory). Zbudowane są z przekształconych komórek mięśniowych (od 2 do 10), które otacza torebka łącznotkankowa. Komórki te określane są mianem włókien intrafuzalnych (wewnątrzwrzecionowych) w przeciwieństwie do włókien ekstrafuzalnych (zewnątrzwrzecionowych), odpowiedzialnych za czynność skurczową mięśnia. Wrzeciona mięśniowe ułożone są równoległe do włókien ekstrafuzalnych. Takie ułożenie strukturalne sprawia, że w wyniku rozciągnięcia włókien ekstrafuzalnych rozciągają się jednocześnie włókna intrafuzalne. Wyróżniono dwa typy włókien intrafuzalnych: włókna z torebką jąder i włókna z łańcuszkiem jąder. Okolice środkowe włókien z torebką jąder jest bardziej wrażliwa na gwałtowne rozciąganie, co warunkuje wytwarzanie w dośrodkowych włóknach IA potencjałów czynnościowych o częstotliwości proporcjonalnej do szybkości rozciągania (receptory fazowe). Natomiast okolice środkowe włókien z łańcuszkiem jąder w odpowiedzi na rozciąganie warunkuje wytwarzanie potencjałów czynnościowych w dośrodkowych włóknach IA przez cały okres rozciągania, proporcjonalnie do długości mięśnia w danej chwili (receptory toniczne). W obu przypadkach bodźcem jest rozciągnięcie mięśnia. Pobudzenie włókien typu IA zostaje przekazane na poziomie rdzenia kręgowego odpowiednim motoneuronom α , a w odpowiedzi na rozciągnięcie dochodzi do odruchowego skurczu rozciąganego mięśnia. Pobudzenie dzięki kolateralom włókien IA w rdzeniu kręgowym jest jednocześnie przekazywane do interneuronów pośredniczących hamujących (typu Golgiego II). Ze względu na pobudzenie interneuronów hamujących nie dochodzi z kolei do jednoczesowego pobudzenia motoneuronów α unerwiających mięśnie antagonistyczne w stosunku do rozciąganego mięśnia.

W przeciwieństwie do włókien ekstrafuzalnych, włókna intrafuzalne wykazują poprzeczne prążkowanie jedynie w częściach obwodowych. Części te, unerwione ruchowo odśrodkowo poprzez motoneurony γ , mają zdolność kurczenia się. Wyróżnia się unerwienie ruchowe γ dynamiczne i statyczne. Motoneurony γ dynamiczne unerwiają ruchowo jedynie włókna z torebką jąder, a motoneurony γ statyczne unerwiają ruchowo jedynie włókna z łańcuszkiem jąder. Pobudzenie motoneuronów γ dynamicznych wywołuje kurczenie się części obwodowych włókien z torebką jąder i rozciągnięcie okolicy środkowej, a tym samym obniżenie pręgu

pobudliwości w tych włóknach. Wzmożona aktywność motoneuronów γ dynamicznych warunkuje więc wzrost pobudliwości receptorów fazowych na szybkie rozciąganie mięśnia. Natomiast pobudzenie motoneuronów γ statycznych (włókna z łańcuszkiem jąder) wzmacnia pobudliwość receptorów tonicznych wobec stale utrzymywanego rozciągnięcia mięśnia. Należy podkreślić, iż dzięki obecności unerwienia ruchowego γ zarówno dynamicznego, jak i statycznego istnieje niezależna regulacja progu pobudliwości receptorów fazowych i tonicznych wrzeciona mięśniowego.

Obwodowo w stosunku do włókien z łańcuszkiem jąder znajdują się także receptory bukietowate (kwiatowate), które stanowią dośrodkowe zakończenia włókien nerwowych typu II. Ich funkcja nie została do końca poznana.

ROLA RECEPTORÓW ŚCIĘGNISTYCH

Receptory ścięgniaste (narząd ścięgniasty Golgiego) stanowią drugą grupę receptorów czucia głębokiego (proprioceptorów). Umieszczone są one w obrębie ścięgien mięśniowych. Narządy ścięgniaste, w przeciwieństwie do wrzeciona mięśniowego, nie mają włókien mięśniowych ani unerwienia ruchowego. Są ułożone szeregowo w stosunku do włókien mięśniowych. Receptory te to mechanoreceptory o wysokim progu pobudliwości, pobudzone odpowiednio silnym skurczem mięśnia. Narządy ścięgniaste Golgiego są unerwione aferentnie przez zmielinizowane włókna nerwowe typu Ib. W odpowiedzi na pobudzenie receptorów ścięgniastych podczas skurczu mięśnia dochodzi do hamowania czynności skurczowej tego mięśnia.

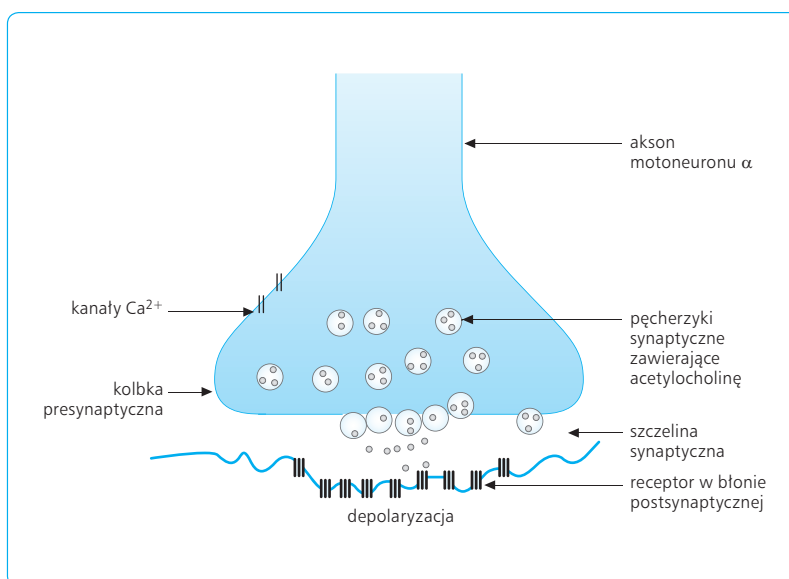
13.5.3

ZŁĄCZE NERWOWO-MIĘŚNIOWE

Złącze nerwowo-mięśniowe to miejsce, w którym akson neuronu ruchowego (motoneuronu α) wraz z odpowiednio przystosowaną błoną komórki mięśniowej tworzy wyspecjalizowane połączenie. Połączenia te są zlokalizowane z reguły w środku włókna mięśniowego.

STRUKTURA ZŁĄCZA NERWOWO-MIĘŚNIOWEGO

Akson motoneuronu α w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego jest pozbawiony osłonki mielinowej i tworzy kolbkowate rozszerzenie, dopasowane strukturalnie do pofałdowanego zagłębienia błony komórkowej miocytu tworzącego złącze. Wewnątrz kolbkowatego rozszerzenia aksonu (kolbka presynaptyczna) znajdują się liczne ziarnistości (pęcherzyki synaptyczne) wypełnione przekaźnikiem chemicznym (mediatorem) złącza nerwowo-mięśniowego. Przekaznikiem tym jest acetylocholina. Pęcherzyki synaptyczne są syntetyzowane w ciele motoneuronu, a następnie drogą transportu aksonalnego przenoszone do kolbki presynaptycznej, gdzie lokalizują się w pobliżu błony presynaptycznej i są wzbogacane w acetylocholinę. Miejsca bezpośredniego kontaktu błony komórkowej ze skupiskami pęcherzyków synaptycznych określane są mianem stref czynnych błony presynaptycznej. Cała struktura złącza nerwowo-mięśniowego zawiera jeszcze przestrzeń (szczelinę synap-



Ryc. 13.7 Schemat złącza nerwowo-mięśniowego.

tyczną) między rozszerzonym zakończeniem aksonu a odpowiednio zmienioną błoną komórkową komórki mięśniowej (nazywaną płytką ruchową). Sarkolema miocytu w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego jest mocno pofałdowana i tworzy liczne zagłębienia synaptyczne (grzebienie synaptyczne), zawierające skupienia receptorów dla acetylocholin. W grzebieniach błony postsynaptycznej zlokalizowane są także znaczne ilości acetylocholinoesterazy, enzymu katalizującego rozkład acetylocholin do cholin i kwasu octowego (ryc. 13.7).

MECHANIZM PRZEKAŹNICTWA SYGNAŁU W ZŁĄCZU NERWOWO-MIĘŚNIOWYM

Przebieżność sygnału w złączeniu nerwowo-mięśniowym rozpoczyna się z chwilą dotarcia fali depolaryzacji do presynaptycznego zakończenia aksonu motoneuronu α . Depolaryzacja błony kolbki presynaptycznej otwiera bramkowane napięciem kanały wapniowe, zwiększając tym samym przepuszczalność dla jonów Ca^{2+} . Jony Ca^{2+} przedostają się do wnętrza kolbki presynaptycznej zgodnie z ich dokomórkowym gradientem elektrochemicznym. Wzrost stężenia jonów Ca^{2+} wewnątrz kolbki presynaptycznej warunkuje zlewanie się pęcherzyków synaptycznych z błoną presynaptyczną – aktywuje kompleks białkowy SNARE (*soluble N-ethylmaleimide attachment protein receptor*), umożliwiający fuzję błony pęcherzyka z błoną presynaptyczną. Drogi egzocytozy cząsteczki acetylocholin są uwalniane do przestrzeni synaptycznej (zob. ryc. 13.7). Wydzielona do przestrzeni synaptycznej acetylocholina dyfunduje w kierunku swoistych receptorów dla acetylocholin (nikotynowych, cholinergicznyc) zlokalizowanych w fałdach błony postsynaptycznej komórki mięśniowej. Następnie dochodzi do wiązania się cząsteczek acetylocholin ze swoistymi receptorami. Receptory te są jednocześnie bramkowanymi chemicznie kanałami jonowymi, co oznacza, że po ich aktywacji (połączenie z acetylocholiną) zwiększa się przepuszczalność błony postsynaptycznej dla jonów Na^+ i K^+ . Wzrost przewodności błony dla jonów Na^+ warunkuje ich dokomórkowy napływ zgodnie z gradientem elektrochemicznym dla tego jonu. Powstająca miejscowa depolaryzacja błony postsynaptycznej jest nazywana potencjałem płytki motorycznej (EPP, *end plate potential*). Potencjał ten zawsze przekracza wartość potencjału progowego (jest nadprogowy) i powoduje powstanie potencjału czynnościowego błony komórki mięśniowej. Następnie potencjał czynnościowy rozprzestrzenia się wzdłuż błony komórkowej miocytu w obu kierunkach, aż do jej zagłębień nazywanych kanalikami T, dając początek procesowi sprzężenia elektromechanicznego.

Istnieją także miniaturowe potencjały postsynaptyczne płytki motorycznej (MEPP, *miniature end plate potential*). Powstają one w wyniku spontanicznego połączenia się pojedynczego pęcherzyka synaptycznego

z błoną presynaptyczną zakończenia aksonu i uwolnienia porcji (kwantu) acetylocholin do przestrzeni synaptycznej. Porcja acetylocholin łączy się następnie z receptorami postsynaptycznymi (receptorami nikotynowymi), powodując miejscową depolaryzację płytki ruchowej (o wartości ok. 0,4 mV). Konsekwencją wiązania uwolnionej acetylocholin z jej receptorem jest zmiana potencjału płytki ruchowej, która nigdy nie osiąga wartości potencjału progowego niezbędnego do otwarcia bramkowanych napięciem kanałów sodowych. Nie powstaje pełnowartościowy potencjał czynnościowy, a jedynie miniaturowe potencjały postsynaptyczne płytki motorycznej. Istnieją dowody świadczące o istotnej roli miniaturowych potencjałów postsynaptycznych płytki ruchowej w troficznym oddziaływaniu zakończenia nerwowego na komórkę mięśniową.

CHOROBY ZŁĄCZA NERWOWO-MIĘŚNIOWEGO

Zagadnienia kliniczne

Wrodzone zespoły miasteniczne (w.z.m.) to grupa jednostek chorobowych obejmująca zaburzenia dotyczące części presynaptycznej i/lub postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Istotą zaburzeń jest powstawanie zbyt niskiego potencjału płytki ruchowej złącza nerwowo-mięśniowego; potencjał ten nie przekracza progu wyładowań. Typowe cechy kliniczne większości w.z.m. obejmują: obniżone napięcie mięśniowe, niedowład mięśni kończyn, opadanie powiek i wzmoczoną męczliwość mięśni szkieletowych.

Najczęściej spotykanym zaburzeniem wśród zespołów miastenicznych jest miastenia rzekomoporażna (*myasthenia gravis*). Ognisko patogenetyczne stanowi zablokowanie receptorów acetylocholin zlokalizowanych w błonie postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Prawdopodobną przyczyną zablokowania funkcji receptorów płytki ruchowej jest wzmoczone wytwarzanie autoprzeciwciał skierowanych przeciwko tym receptorom. Związanie przeciwciał z receptorami acetylocholin w złączeniu nerwowo-mięśniowym hamuje proces sprzężenia elektromechanicznego, a także pośrednio prowadzi do uszkodzenia struktury płytki ruchowej. Wykazano równoczesne przyspieszenie procesu degradacji receptorów acetylocholin i zmniejszenie ogólnej liczby płytek motorycznych. Należy podkreślić, że w miastenii uogólnionej wytwarzanie acetylocholin jest prawidłowe, a męczliwość mięśni objawia się wtedy, gdy acetylocholina nie może aktywować wystarczającej liczby receptorów w płytce nerwowo-mięśniowej. Na ogół istnieje zależność między zmniejszeniem liczby receptorów acetylocholin a nasileniem objawów klinicznych miastenii. Liczba przeciwciał przeciw receptorom acetylocholin często, ale nie zawsze, odpowiada nasileniu objawów. Osiowym objawem w miastenii rzekomoporażnej jest nadmierna męczliwość mięśni szkieletowych podczas wysiłku fizycznego. Choroba ma charakter postępujący. Pierwszymi objawami mogą być zaburzenia widzenia (dwojenie obrazu), związane z nadmierną

męczliwość mięśni poruszających gałkę oczną. Stopniowo rozwijają się zaburzenia mimiki twarzy, zaburzenia mówienia, często występuje niesymetryczne i zmienne opadanie powiek.

W zespole miastenicznym Lamberta-Eatona istotę zaburzeń stanowi blokowanie kanałów wapniowych w elemencie presynaptycznym złącza nerwowo-mięśniowego. Konsekwencją tych zmian jest zmniejszenie stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie kolbki presynaptycznej i spadek aktywności kompleksu białkowego (SNARE), warunkującego fuzję pęcherzyków synaptycznych i uwalnianie mediatora do szczeliny synaptycznej. Zespół Lamberta-Eatona często występuje jako powikłanie raka drobnokomórkowego płuc – wówczas, oprócz objawów typowych dla zespołów miastenicznych, obserwuje się objawy ze strony autonomicznego układu nerwowego. Szczególnie charakterystyczne są zaburzenia potliwości, hipotonia ortostatyczna i suchość w jamie ustnej.

Inny mechanizm jest przyczyną zespołu miastenicznego w zatruciu jadem kielbasianym. Toksyny wytwarzane przez *Clostridium botulinum* nasilają prawdopodobnie degradację białek presynaptycznych, powodując uszkodzenia złącza nerwowo-mięśniowego. Konsekwencją jest zmniejszone uwalnianie acetylocholinę do przestrzeni synaptycznej, które klinicznie objawia się w sposób zbliżony do miastenii rzekomoporażnej.

13.6

SPRĘŻENIE ELEKTROMECHANICZNE

Sprężenie elektromechaniczne stanowi zespół zjawisk zapoczątkowanych w złączu nerwowo-mięśniowym, a zakończonych skurczem mięśnia szkieletowego. Istotą tego procesu jest odpowiedź skurczowa mięśnia (zmiana mechaniczna) indukowana przez potencjał czynnościowy (zmianę elektryczną) błony komórki mięśniowej. W procesie tym można wyróżnić następujące kolejno po sobie fazy: depolaryzacja motoneuronu α → uwolnienie acetylocholinę w złączu nerwowo-mięśniowym → depolaryzacja błony płytki ruchowej miocytu → depolaryzacja kanałków T → interakcja receptorów DHPR z kanałami rianodynowymi, ich otwarcie i uwolnienie jonów Ca^{2+} ze zbiorników końcowych siateczki sarkoplazmatycznej → wzrost stężenia jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie → wiązanie wolnych wewnątrzsarkoplazmatycznych jonów Ca^{2+} przez troponinę C i zmiana przestrzenna kompleksu troponina-tropomiozyna z odsłonięciem aktywnych miejsc wiązania na niciach aktyny → powstawanie mostków poprzecznych między cząsteczkami miozyny i aktyny → przemieszczanie cząsteczek aktyny względem cząsteczek miozyny → usuwanie jonów Ca^{2+} z sarkoplazmy komórki mięśniowej i magazynowanie ich w zbiornikach końcowych siateczki sarkoplazmatycznej miocytu.

13.7

MOLEKULARNY MECHANIZM SKURCZU

1. Uwolnienie jonów wapniowych z cystern brzeźnych siateczki sarkoplazmatycznej. Wytworzony w błonie postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego potencjał czynnościowy jest przewodzony wzdłuż błony komórkowej mięśnia i dociera do wnętrza miocytu kanałkami T. Fala depolaryzacji kanałków T prowadzi następnie do uwolnienia jonów Ca^{2+} do sarkoplazmy. Mechanizm uwalniania jonów Ca^{2+} ze zbiorników końcowych (cystern brzeźnych) siateczki sarkoplazmatycznej opiera się na złożonej interakcji kompleksu białek formujących czynnościowe połączenie kanałka T z dwiema cysternami brzeźnymi. Błona cystern brzeźnych siateczki sarkoplazmatycznej w pobliżu kanałków T ma receptory rianodynowe (RyR). Receptory te blokują kanały wapniowe o wysokim przewodnictwie dla jonów Ca^{2+} zlokalizowane w tej samej okolicy, co hamuje w spoczynku uwalnianie tych jonów do wnętrza komórki mięśniowej. W bliskim sąsiedztwie receptorów RyR rozmieszczone są w błonie kanałków T wrażliwe na zmianę potencjału błony receptory DHPR (wraz z wypustkami stopowatymi, ryc. 13.6). Potencjał czynnościowy docierający do kanałków T powoduje zmianę przestrzennego ułożenia receptorów DHPR i czynną interakcję z receptorami RyR cystern brzeźnych. Zmiana konformacji receptorów RyR odblokowuje kanały wapniowe w cysternach brzeźnych, uwalniając tym samym znaczne ilości jonów Ca^{2+} do wnętrza komórki mięśniowej (zob. ryc. 13.6).
2. Formowanie połączenia aktyna-miozyna (tworzenie mostków poprzecznych). W stanie spoczynku cząsteczki tropomiozyny zasłaniają centra aktywne na filamentach aktyny, uniemożliwiając tym samym połączenie głów miozynowych z łańcuchem aktyny. Uwolnienie znacznej liczby jonów Ca^{2+} z cystern brzeźnych do przestrzeni wewnątrzkomórkowej (wzrost z 0,1 do 10 $\mu\text{mol/l}$) powoduje intensyfikację wiązania jonów Ca^{2+} z troponiną C. Związanie tych jonów przez podjednostkę C troponiny prowadzi do zmiany konformacji kompleksu troponina-tropomiozyna. W efekcie tropomiozyna zmienia swoje ułożenie przestrzenne na niciach aktyny, odsłaniając miejsca aktywne zdolne do wiązania miozyny. Odsłonięcie miejsc wiązania skutkuje powstaniem mostka poprzecznego pomiędzy filamentem miozynowym i aktynowym. Wiązanie łańcuchów ciężkich miozyny z aktywnymi centrami aktynowymi zwiększa powinowactwo troponiny C do jonów Ca^{2+} , nasilając reakcje tworzenia kolej-

nych mostków poprzecznych (mechanizm sprzężenia zwrotnego dodatniego, szczególnie istotny w mięśniu sercowym).

- Wytworzenie napięcia mięśniowego. W momencie przyłączenia łańcuchów ciężkich miozyny (głów miozynowych) do centrum aktywnego aktyny powstają mostki poprzeczne, podlegające zmianom przestrzennym. Mechanizm, dzięki któremu dochodzi do wytworzenia siły i skrócenia sarkomeru, składa się z czterech elementów: (1) w stanie spoczynku cząsteczka łańcucha ciężkiego miozyny (głowa miozynowa) zawiera częściowo rozłożoną cząsteczkę ATP (do ADP i nieorganicznego fosforu Pi, które pozostają związane z głową miozynową); głowa miozynowa jest ustawiona pod kątem prostym (90°) w stosunku do łańcucha lekkiego (ogon miozynowy); (2) połączenie głowy miozynowej z miejscem aktywnym aktyny powoduje zmianę wewnątrzcząsteczkowego rozkładu sił (uwolnienie Pi z powstałego kompleksu) między głową miozynową i ramieniem (ogon miozynowy), co skutkuje zgięciem głowy i przesunięciem aktyny względem miozyny (zgięcie o 40° , tj. z 90° do 50°); (3) następnie od kompleksu (głowa miozynowa i miejsce aktywne nici aktyny) odłącza się ADP; odłączenie to pochyla głowę miozynową o dalsze 5° (tj. do 45°) i jest to zgięcie maksymalne; (4) w miejsce odłączonego ADP przyłączana jest kolejna cząsteczka ATP; resynteza ATP i jego ponowne przyłączenie do głowy miozynowej powodują dysocjację głowy miozynowej od miejsc aktywnych na nici aktyny. Następnie głowa miozynowa ponownie hydrolyzuje częściowo ATP (do ADP i Pi), a uzyskana w tym procesie energia pozwala na wyprostowanie odgiętej (i uwolnionej od miejsc aktywnych aktyny) głowy miozynowej i ustawienie jej pod kątem 90° . Warunkiem niezbędnym dysocjacji mostka poprzecznego jest więc usunięcie cząsteczki ADP oraz Pi i zastąpienie ich nową cząsteczką ATP na głowie miozynowej. Brak ATP uniemożliwia rozdzielenie nici miozyny i aktyny. Skutkuje to trwałym połączeniem mostków poprzecznych i mięsień jako całość pozostaje w stanie przykurczu (jest to przyczyną stężenia pośmiertnego).

Jeżeli wewnątrzkomórkowe stężenie jonów Ca^{2+} jest nadal podwyższone w stosunku do wartości spoczynkowych, miejsca wiązania cząsteczek miozyny i aktyny pozostają odsłonięte i dochodzi do ponownego połączenia filamentów miozyny i aktyny (wytworzenia mostków poprzecznych). Ponowne tworzenie mostków poprzecznych prowadzi do dalszego wsuwania nici aktyny pomiędzy nici miozyny. Cykl powtarza się do momentu zmniejszenia stężenia jonów Ca^{2+} w sarkoplazmie. Osiągnięcie spoczynkowego sarkoplazmatycznego stężenia tych jonów (poniżej $0,1 \mu\text{mol/l}$) skutkuje odłączeniem jonów Ca^{2+} od cząsteczki troponiny C,

a w konsekwencji zmianą ułożenia przestrzennego kompleksu troponina-tropomiozyna na nici aktyny i ponownym zasłonięciem miejsc wiązania miozyny na filamencie aktynowym. Wewnątrzcytoplazmatyczne obniżenie stężenia jonów Ca^{2+} jest możliwe dzięki sprawnej funkcji pompy wapniowej (SR Ca^{2+} ATP), przenoszącej aktywnie jony Ca^{2+} do kanalików podłużnych siateczki sarkoplazmatycznej. Jony te są następnie transportowane i magazynowane w cysternach brzożnych. Magazynowanie jonów Ca^{2+} wbrew gradientowi stężeń jest możliwe dzięki obecności białka wiążącego jony Ca^{2+} (kalsekwestryna) wewnątrz cystern brzożnych.

13.7.1

„ŚLIZGOWA” TEORIA SKURCZU

W latach 50 XX w. grupa badaczy (H. Huxley i A. Hanson) zaobserwowała w mikroskopie świetlnym zmiany, jakie zachodzą w preparatach mięśniowych podczas skurczu. W czasie skurczu odnotowano zmniejszenie długości sarkomeru, a dokładniej zanikanie prążka H i skracanie prążka I bez zmian długości prążka A. Na podstawie obserwowanych zmian zachodzących w strukturze sarkomeru wysunięto hipotezę, że skurcz mięśnia jest warunkowany przesuwaniem się względem siebie nici aktyny i miozyny, bez zmian ich długości. Natomiast w czasie spoczynku, przy biernym rozciąganiu mięśnia, filamenty aktyny i miozyny „ślizgają się” po sobie, nie wytwarzając żadnego oporu. Kolejne badania wykazały, że stopień zachodzenia cząsteczek miozyny i aktyny względem siebie warunkuje nie tylko długość sarkomeru, ale również siłę, jaką jest w stanie wytworzyć mięsień podczas pojedynczego skurczu.

13.8

RODZAJE SKURCZU

13.8.1

PODZIAŁ ZE WZGLĘDU NA CZĘSTOTLIWOŚĆ PObUDZEŃ

Ze względu na częstotliwość pobudzeń można wyróżnić następujące rodzaje skurczów: (1) skurcz pojedynczy; (2) skurcz tężcowy niezupełny, (3) skurcz tężcowy zupełny.

Odpowiedzią komórki mięśniowej na jednorazowe pobudzenie bodźcem co najmniej progowym jest skurcz pojedynczy. Jeżeli mięsień będzie pobudzany bodźcami o sile co najmniej progowej i o częstotliwości mniejszej niż czas jego własnego skurczu (i rozkurczu), to zareaguje on serią skurczów pojedynczych.

Natomiast, jeżeli kolejne skuteczne pobudzenia błony komórkowej miocytu następują w momencie, gdy mięsień jest w stanie skurczu, to dochodzi do sumowania odpowiedzi skurczowych i powstaje skurcz tępcowy zupełny. Siła rozwijana przez włókno mięśniowe pozostające w skurczu tępcowym zupełnym jest maksymalna.

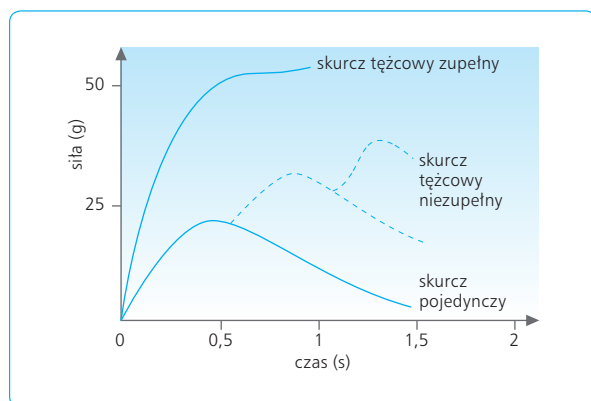
Jeżeli zaś kolejne pobudzenia miocytu następują w fazie rozkurczu, mięsień kurczy się ponownie i występuje tzw. skurcz tępcowy niezpełny (ryc. 13.8). Rozwijana siła włókna mięśniowego w skurczu tępcowym niezpełnym jest wyższa niż siła rozwijana przez to włókno podczas skurczu pojedynczego i niższa niż siła rozwijana podczas skurczu tępcowego zupełnego.

13.8.2

PODZIAŁ ZE WZGLĘDU NA RODZAJ WYKONYWANEJ PRACY

Ze względu na rodzaj wykonywanej pracy skurcze można podzielić na: (1) izometryczne, (2) izotoniczne, (3) auksotoniczne.

Skurcz izometryczny to skurcz, podczas którego nie zmienia się długość mięśnia, ale zwiększa się jego napięcie. Innymi słowy, przyczepy mięśnia nie zosta-



Ryc. 13.8 Sumowanie skurczów w odpowiedzi na wzrastającą częstotliwość pobudzeń. Skurcz pojedynczy przechodzi kolejno w skurcz tępcowy niezpełny i zupełny.

ją przemieszczone, choć sarkomer podlega skróceniu, a rozciągają się elementy sprężyste (dzięki temu długość mięśnia pozostaje niezmienną). Napięcie wytwarzane przez mięsień jest tym większe, im bardziej rozciągnięte zostają elementy sprężyste (ryc. 13.9).

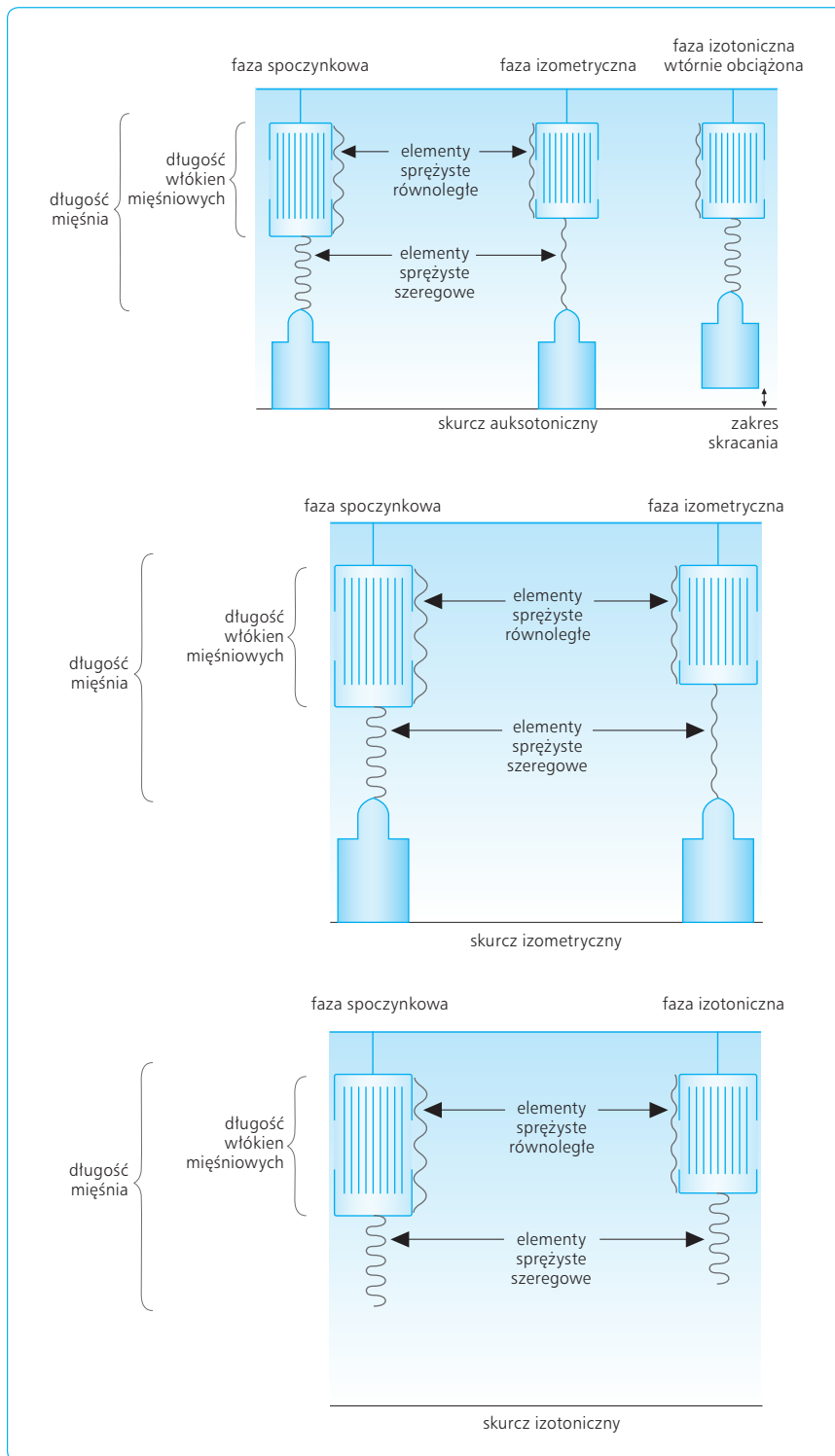
W skurczu izotonicznym mięsień podlega skróceniu, podczas gdy jego napięcie pozostaje niezmienną. Przyczepy mięśnia zbliżają się do siebie, co oznacza, że mięsień się skraca, a nie zmienia się jego napięcie. Szybkość skracania mięśnia pozostaje stała (maksymalna).

Skurcz przeciwstawiający się pewnemu oporowi, podczas którego zmienia się długość mięśnia, nazywany jest skurczem auksotonicznym. Należy podkreślić, że skurcz auksotoniczny to dwufazowy skurcz mięśnia. W fazie pierwszej przyczepy mięśnia nie zostają przemieszczone, zaś w fazie drugiej mięsień podlega skróceniu. Początkowa faza skurczu auksotonicznego to skurcz izometryczny. Mięsień rozwija wówczas siłę równoważącą obciążenie, przeciwko któremu ma się skracać. Obciążenie to nazywane jest obciążeniem wtórnym. W fazie tej skrcają się elementy kurczliwe mięśnia kosztem rozciągania elementów sprężystych, aż do momentu, gdy napięcie elementów sprężystych zrównoważy wielkość obciążenia wtórnego. Wówczas rozpoczyna się faza druga skurczu auksotonicznego. Jest to faza izotoniczna. Siła (napięcie) wytworzona w fazie początkowej się nie zmienia, a mięsień się skraca, pokonując obciążenie wtórne. Zwiększenie obciążenia wtórnego powoduje zmniejszenie szybkości skracania (mięsień skraca się najszybciej, jeżeli nie jest obciążony, tj. podczas skurczu izotonicznego) i wydłużenie czasu trwania fazy izometrycznej skurczu (dłuższy czas jest niezbędny do odpowiednio większego rozciągnięcia elementów sprężystych w celu zrównoważenia większego ciężaru). Im większe obciążenie wtórne, tym bardziej maleje zakres skracania mięśnia (zob. ryc. 13.9). Zakres skracania mięśnia podczas skurczu auksotonicznego zależy więc odwrotnie proporcjonalnie od wielkości obciążenia wtórnego. Zależy on także wprost proporcjonalnie od optymalnej wyjściowej długości włókna mięśniowego (zob. poniżej).

13.9

SIŁA ROZWIJANA PRZEZ MIĘŚNIE

O sile rozwijanej przez cały mięsień podczas czynności skurczowej decyduje w głównej mierze: (1) wstępne rozciągnięcie mięśnia, (2) rekrutacja jednostek motorycznych, (3) częstotliwość pobudzeń, (4) pętla rdzeniowo-mięśniowa.



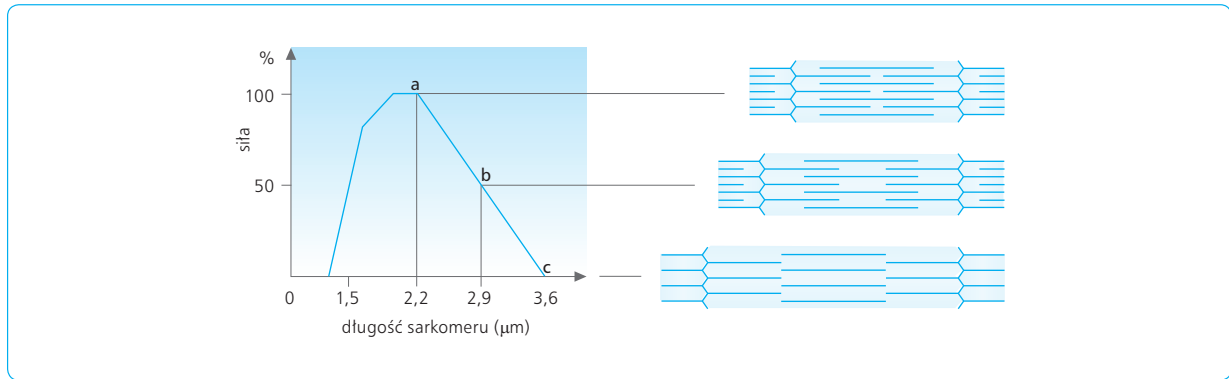
Ryc. 13.9 Schemat skurczu auktotonicznego, izometrycznego i izotonicznego.

13.9.1

SIŁA ROZWIJANA PRZEZ MIĘŚNIE A WSTĘPNE ROZCIĄNIĘCIE MIĘŚNIA

W mięśniach szkieletowych jednym z podstawowych czynników wpływających na siłę rozwijaną podczas skurczu przez pojedyncze włókno mięśniowe jest

stan optymalnego rozciągnięcia początkowego. Jest to teoretyczna wielkość rozciągnięcia początkowego mięśnia, zakładająca możliwie największą liczbę połączeń (mostków poprzecznych) pomiędzy cząsteczkami miozyny i aktyny (ryc. 13.10). Długość tę określa się także mianem długości spoczynkowej. Długość spoczynkowa mięśni szkieletowych w organizmie człowieka to rozciągnięcie mięśni pomiędzy poszczególnymi przyczepami kostnymi. Jest ona równoważna długości,



Ryc. 13.10 Schemat przedstawiający zależność siły rozwijanej przez pojedyncze włókno mięśniowe od długości sarkomeru. a – stopień zachodzenia filamencie grubych i cienkich względem siebie jest optymalny (tzw. optymalna długość początkowa włókna mięśniowego), rozwijana siła skurczu jest największa; b – zmniejsza się stopień zachodzenia względem siebie filamencie grubych i cienkich, rozwijana siła skurczu się zmniejsza; c – filamencie grube i cienkie nie zachodzą na siebie, rozwijana siła skurczu jest zerowa.

przy której mięsień podczas skurczu izometrycznego rozwija największe napięcie (określane mianem napięcia całkowitego). Należy dodać, że mięsień niepodlegający czynności skurczowej ma również spoczynkowe napięcie bierne. Wielkość napięcia biernego mięśni rośnie wprost proporcjonalnie do przyrostu długości. Przy większym rozciągnięciu początkowym (długość sarkomeru większa od optymalnej) liczba tworzonych mostków poprzecznych wyraźnie maleje, warunkując spadek rozwijanej podczas skurczu siły (zob. ryc. 13.10). Natomiast po przekroczeniu pewnej wartości rozciągnięcia (ok. 3-krotność długości optymalnej) dochodzi do pęknięcia mięśnia. Przy długości mięśnia mniejszej od optymalnej niektóre cząsteczki aktyny zachodzą na siebie, wskutek czego nie tworzy się część mostków poprzecznych. Zmniejszenie liczby mostków poprzecznych sprawia, że także w tym przypadku wypadkowa suma siły skurczu jest niższa.

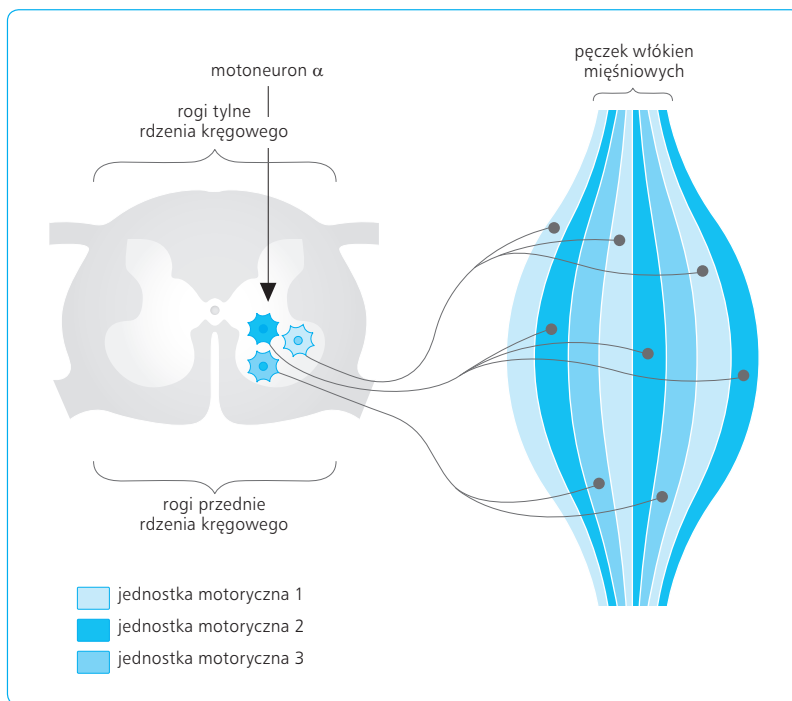
13.9.2

SIŁA ROZWIJANA PRZEZ MIĘŚNIE A REKRUTACJA JEDNOSTEK MOTORYCZNYCH

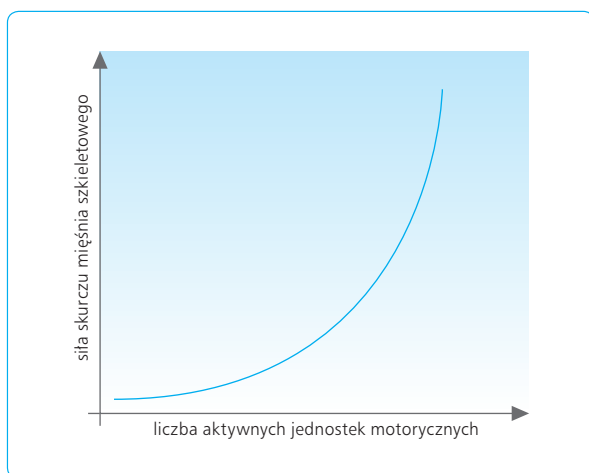
Mięsień szkieletowy jako całość stanowi zbiór włókien mięśniowych unerwionych przez poszczególne neurony ruchowe (motoneurony α) (ryc. 13.11). Pojedynczy motoneuron α wraz z unerwianymi przez siebie komórkami mięśniowymi stanowi jednostkę czynnościową, nazywaną jednostką motoryczną (jednostką ruchową). Każdy mięsień szkieletowy stanowi zatem zbiór jednostek ruchowych. Ponieważ wszystkie włókna mię-

śniowe w obrębie jednej jednostki motorycznej kurczą się jednocześnie, zwiększenie liczby kurczących się włókien mięśniowych można osiągnąć jedynie poprzez pobudzenie kolejnych jednostek motorycznych. Pobudzenie większej liczby jednostek motorycznych angażuje do skurczu większą liczbę włókien mięśniowych, warunkując tym samym większą siłę skurczu mięśnia. Pobudzenie kolejnych jednostek motorycznych nazywane jest rekrutacją jednostek motorycznych.

Każdy mięsień szkieletowy jest heterogenny pod względem składu włókien mięśniowych (zob. podrozdz. 13.12). Innymi słowy, mięśnie szkieletowe mają różną procentową zawartość poszczególnych typów włókien, a ich ilościowy stosunek zależy od funkcji pełnionej przez dany mięsień. Wiadomo także, że pojedynczy motoneuron α unerwia na ogół jeden rodzaj włókien mięśniowych. Z tego powodu wyodrębnia się różne typy jednostek motorycznych. Jednostki wolno kurczące się są niewielkie (100–500 włókien mięśniowych) i unerwiają włókna mięśniowe odporne na zmęczenie, o torze przemian tlenowych. Jednostki te mają niższy próg pobudliwości, są więc rekrutowane jako pierwsze. Jednostki motoryczne szybko kurczące się są z reguły większe (1000–2000 włókien mięśniowych) i zawierają włókna mięśniowe szybko kurczące się. Są to jednostki o wyższym progu pobudliwości. Zwiększanie częstości i siły pobudzeń (bodźce maksymalne lub submaksymalne) całego mięśnia skutkuje pobudzeniem większej liczby jednostek motorycznych (wolno i szybko kurczących się). Oznacza to pobudzenie większej liczby włókien mięśniowych, co zwiększa siłę rozwijaną przez mięsień podczas skurczu (ryc. 13.12). Odwrotna sytuacja występuje przy mniejszej częstości pobudzeń lub gdy na mięsień działa bodziec o sile mniejszej niż maksymalna. Pierwsze zaangażowane są wówczas jednostki wolno kurczące się, o niższym progu pobudliwości, unerwiają włókna mięśniowe



Ryc. 13.11 Schemat unerwienia mięśnia szkieletowego.



Ryc. 13.12 Schemat zależności siły skurczu mięśnia szkieletowego od liczby aktywnych jednostek motorycznych. Model rekrutacji jednostek ruchowych.

bardziej odporne na zmęczenie. Mniejsza częstotliwość (i/lub siła) pobudzeń warunkuje więc pobudzenie jednostek wolno kurczących się, a niewielkie rozmiary jednostek początkowo aktywowanych pozwalają na lepszą kontrolę ruchu z użyciem mniejszej siły.

13.9.3

SIŁA ROZWIJANA PRZEZ MIĘŚNIE A CZĘSTOTLIWOŚĆ POBUDZEŃ

Pojedyncza depolaryzacja błony komórki mięśniowej uwalnia ze zbiorników końcowych siateczki sarkoplazmatycznej określoną pulę jonów Ca^{2+} , wystarczającą do wytworzenia określonej liczby mostków poprzecznych pomiędzy filamentami miozyny i aktyny, a tym samym do wykonania pojedynczego skurczu. Jony Ca^{2+} są następnie gwałtownie wychwytywane zwrótnie do kanalików podłużnych siateczki sarkoplazmatycznej, a filamenty miozyny i aktyny rozłączają się, co warunkuje rozkurcz. Powtarzająca się depolaryzacja błony komórki mięśniowej za każdym razem uwalnia ze zbiorników końcowych siateczki sarkoplazmatycznej określoną pulę jonów Ca^{2+} . Przy odpowiednio dużej częstotliwości pobudzeń uwalnianie jonów Ca^{2+} jest wystarczająco częste, a ich stężenie w sarkoplazmie pozostaje wysokie. Utrzymanie stale podwyższonego stężenia jonów Ca^{2+} warunkuje ciągłe tworzenie się mostków poprzecznych, jak również stopniowy wzrost ich liczby. Umożliwia to zwiększanie siły skurczu pojedynczego włókna mięśniowego w zależności od częstotliwości pobudzeń (skurcz tężcowy zupełny). Innymi słowy, przy skutecznym pobudzeniu (o sile co najmniej progowej) włókna mięśniowego ze wzrastającą częstością obserwuje się zwiększenie siły skurczu tego włókna.

13.9.4

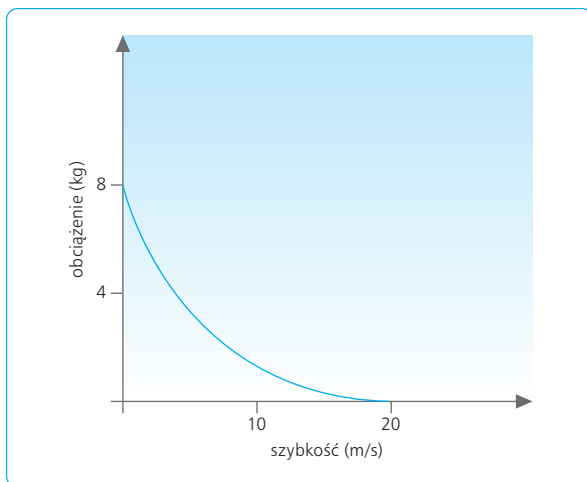
SIŁA ROZWIJANA PRZEZ MIĘŚNIE
A PĘTLA RDZENIOWO-MIĘŚNIOWA

Siła skurczu mięśnia jest także regulowana przez pętlę rdzeniowo-mięśniową. Stałą kontrolę napięcia mięśniowego umożliwia ciągła impulsacja krążąca między motoneuronami ruchowymi γ (unerwiającyymi włókna intrafuzalne), receptorami wrzecionka mięśniowego i motoneuronami ruchowymi α (unerwiającyymi włókna ektrafuzalne). Natomiast odruch z receptorów ścięgnistych (aparatu Golgiego) zabezpiecza przed rozwinięciem przez mięsień zbyt dużej siły, grożącej zerwaniem jego przyczepów ścięgnistych. Receptory te, pobudzone nadmiernym rozciągnięciem ścięgien drogą włókien nerwowych eferentnych (Ib), pobudzają interneuron hamujący. Ten z kolei hamuje pobudzenie motoneuronu α unerwiającego mięsień, który wywołał nadmierne rozciągnięcie przyczepów ścięgnistych (zob. podrozdz. 13.5.2).

13.10

SZYBKOŚĆ SKRACANIA MIĘŚNIA

Jeżeli mięsień kurczy się, nie pokonując żadnego obciążenia, jego prędkość skracania się jest maksymalna (zob. podrozdz. 13.8.2). Natomiast w miarę zwiększania obciążenia maksymalna prędkość skracania rozwijana przez mięsień podczas skurczu stopniowo maleje (zależność odwrotnie proporcjonalna) (ryc. 13.13).



Ryc. 13.13 Zależność szybkości skracania mięśnia szkieletowego od jego obciążenia.

13.11

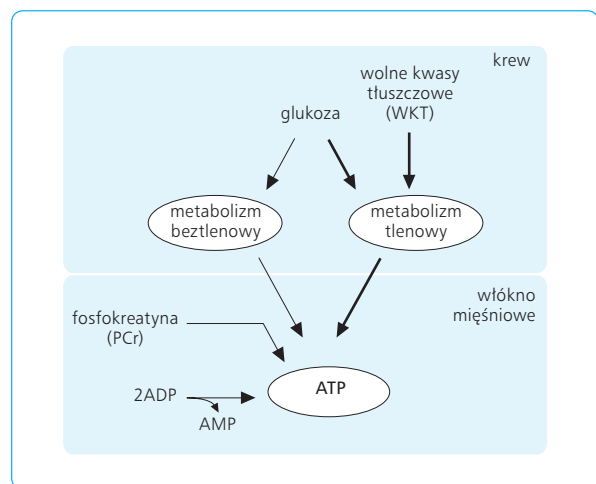
ŹRÓDŁA ENERGII I METABOLIZM
MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Komórki mięśniowe potrzebują do skurczu energii. Jedyne bezpośrednie źródło energii w mięśniach stanowi ATP. Ilość wewnątrzmięśniowego ATP jest niewielka i może zapewnić energię jedynie do kilku skurczów. Podczas skurczu musi więc następować ciągła resynteza (odbudowywanie) ATP. Głównymi źródłami resyntezy ATP w mięśniach szkieletowych są: (1) fosfokreatyna wewnątrzmięśniowa, (2) glikogen wewnątrzmięśniowy, (3) glukoza krwiopochodna, (4) wolne kwasy tłuszczowe dostarczane z krwią, (5) triglicerydy.

W mięśniach szkieletowych ATP jest generowane z glukozy w wyniku przemian tlenowych i beztlenowych, natomiast z wolnych kwasów tłuszczowych jedynie w następstwie przemian tlenowych (ryc. 13.14).

Procesy fosforylacji oksydacyjnej (przemiany tlenowe) glukozy i kwasów tłuszczowych dostarczają przeważającej ilości ATP. Podczas glikolizy tlenowej z jednego mola glukozy powstaje 38 moli ATP, a w wyniku utlenienia jednej cząsteczki kwasu palmitynowego (kwas tłuszczowy o 16 atomach węgla, główny przedstawiciel wolnych kwasów tłuszczowych) powstaje 129 moli ATP.

Glukoza jest pozyskiwana w początkowym okresie czynności skurczowej w procesie glikogenolizy, czyli w trakcie rozkładu glikogenu wewnątrzmięśniowego. Rozpad glikogenu (glikogenoliza) zostaje zapoczątkowany przez fosforylaze glikogenową, katalizującą rozpad fosforolityczny wiązań 1,4-glikogenu, z wytworze-



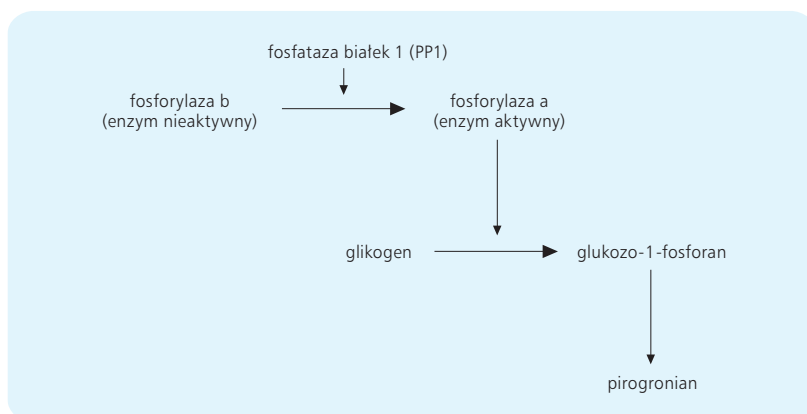
Ryc. 13.14 Schemat odnowy ATP w komórce mięśni szkieletowych (dotyczy aminokwasów rozgałęzionych: izoleucyny, leucyny, waliny). ATP – adenylotryjfosforan, ADP – adenylodwufosforan, AMP – adenylomonofosforan.

niem glukozy-1-fosforanu. Fosforylaza glikogenowa mięśni występuje w dwóch izoformach: fosforylaza a (aktywowanej przy braku 5'-AMP) i fosforylaza b (aktywowanej tylko w obecności 5'-AMP). W mięśniach szkieletowych większość cząsteczek fosforylaza glikogenowej występuje w postaci nieaktywnej fosforylaza b. Podczas czynności skurczowej w komórkach mięśniowych dochodzi do obniżenia stężenia ATP i glukozy-6-fosforanu, co aktywuje kinazę fosforylazową. Kinaza fosforylazowa katalizuje reakcję fosforylacji reszt serynowych fosforylaza b, która przekształca się w fosforylaza a. Należy podkreślić, że przekształcenie fosforylaza b w fosforylaza a stanowi warunek rozpoczęcia glikogenolizy (ryc. 13.15). Drugim źródłem glukozy jest glukoza transportowana przez błonę komórkową do komórek mięśni szkieletowych, głównie dzięki sprawnemu działaniu systemu białkowych transporterów glukozy (GLUT-1,4). Należy podkreślić, że przemiana glukozy do pirogronianu w warunkach beztlenowych i tlenowych przebiega jednakowo. W warunkach tlenowych pirogronian jest przenoszony z cytoplazmy do mitochondriów, gdzie w wyniku dekarboksylacji oksydacyjnej powstaje acetylo-CoA. Związek ten wchodzi następnie w cykl reakcji zwany cyklem kwasu cytrynowego (cykl Krebsa). Większość cząsteczek acetylo-CoA zostaje zużyta w cyklu kwasu cytrynowego, a ich nadmiar może zostać przekształcony do wolnych kwasów tłuszczowych. Wzajemne relacje metabolizmu glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych opisywane są jako reakcje cyklu Randla.

W warunkach beztlenowych powstający z glukozy pirogronian nie zostaje przekształcony do acetylo-CoA, następuje natomiast jego konwersja do kwasu mlekowego. Podczas tej przemiany tworzą się jedynie dwa wysokoenergetyczne wiązania fosforanowe (~P) (dwie cząsteczki ATP). W ten sposób w warunkach beztlenowych komórka uzyskuje relatywnie niewiele energii. Jednocześnie powstający w warunkach anaerobowych kwas mlekowy dyfunduje z mięśni szkieletowych do krwi, a następnie w wątrobie jest przekształcany do pirogronianu. W wyniku glukoneogenezy wątrobowej z pirogronianu powstaje glukoza (cykl Corich).

β -oksydacja (utlenianie) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest ważnym źródłem energii w mięśniach szkieletowych. Mięśnie szkieletowe nie mają zdolności syntezy wolnych kwasów tłuszczowych, a kwasy te stanowią główne źródło ATP przy wysiłku długotrwałym o niskiej i umiarkowanej intensywności. Wolne kwasy tłuszczowe muszą być dostarczane do mięśni z krwi i wchodzi do miocyty głównie w wyniku dyfuzji biernej, choć postulowany jest udział białkowych transporterów kwasów tłuszczowych w tym procesie. Endogennym źródłem wolnych kwasów tłuszczowych jest pula trójglicerydów wewnątrzmięśniowych. Są one rozkładane do wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu z udziałem lipazy hormonowrażliwej (HSL, *hormone sensitive lipase*). Zawartość trójglicerydów w mięśniach szkieletowych oraz aktywność lipazy są wprost proporcjonalne do zdolności włókna mięśniowego do przemian tlenowych. Okazują się wyższe we włóknach mięśniowych o przewadze przemian tlenowych, a niższe we włóknach mięśniowych o przewadze przemian beztlenowych. Niezależnie od źródła pochodzenia (egzo- czy endogenne), wolne kwasy tłuszczowe muszą zostać przeniesione do mitochondrium, gdzie są utleniane z wytworzeniem ATP. Przed wnikiem do mitochondrium wolny kwas tłuszczowy łączy się z koenzymem A (CoA) z udziałem syntetazy acylo-CoA. Następnie powstałe acylo-CoA łączy się z karnityną, a reakcja ta jest katalizowana przez enzym błony zewnętrznej mitochondrium, palmitylotransferazę karnitynową I. Powstały związek acylokarnityna przedostaje się do wnętrza mitochondrium, gdzie z udziałem palmitylotransferazy karnitynowej II odtworzone zostają acylo-CoA i wolna karnityna. Acylo-CoA podlega dekarboksylacji z wytworzeniem acetylo-CoA, a następnie acetylo-CoA jest utleniane w cyklu kwasu cytrynowego (cykl Krebsa).

ATP wytwarzane jest także przez przesunięcie wysokoenergetycznego wiązania z fosfokreatyny na ADP. Katalizatorem tej reakcji jest enzym kinaza kreatynowa. Fosfokreatyna wewnątrzmięśniowa stanowi głównie zapas energetyczny mięśni wykorzystywany podczas intensywnego wysiłku krótkotrwałego. Wykazano



Ryc. 13.15 Aktywność fosfatazy białkowej 1 (PP1, *protein phosphatase 1*) odgrywa zasadniczą rolę w regulowaniu metabolizmu glikogenu.

na przykład, że fosfokreatyna jest głównym źródłem energii dla sprintera w ciągu pierwszych 4 s biegu na 100 m. Należy podkreślić, że wydłużanie czasu trwania wysiłku powoduje wzrost wykorzystywania glikogenu i wolnych kwasów tłuszczowych jako podstawowego źródła energii (resyntezy ATP).

Ponadto resynteza ATP w mięśniach szkieletowych może się odbywać z dwóch cząsteczek ADP z udziałem enzymu kinazy adenylanowej (miokinaza), jednak ilość ATP powstającego w tym procesie jest nieznaczna.

W trakcie czynności skurczowej mięśnia szkieletowego jedynie 20–25% energii pochodzącej z rozpadu ATP jest zamieniane w pracę mechaniczną, w związku z czym dochodzi do wytwarzania znacznych ilości ciepła. Ilość energii dostarczonej z rozpadu ATP i wykorzystanej do pracy mechanicznej mięśnia (pracy zewnętrznej) jest określana jako wydajność energetyczna mięśnia.

Podwyższenie temperatury wewnątrzmięśniowej w wyniku wykonania kilkuminutowego wysiłku o umiarkowanej intensywności (aktywna rozgrzewka) wzmacnia ukrwienie mięśni, a także zwiększa szybkość skurczu włókien typu I (wolno kurczących się). Taka plastyczność funkcjonalna mięśnia przyczynia się do wzrostu możliwości generowania mocy maksymalnej nawet o 15–20%. Jednocześnie aktywna rozgrzewka usprawnia termoregulację, czyli usuwanie z organizmu nadmiaru ciepła powstającego podczas wysiłku fizycznego.

13.11.1

MIOPATIE METABOLICZNE

Zagadnienia kliniczne

Ta grupa chorób charakteryzuje się upośledzeniem działania szlaków metabolicznych związanych z wytwarzaniem ATP w mięśniach szkieletowych. Z klinicznego punktu widzenia miopatie metaboliczne można podzielić, uwzględniając dominujące objawy, na dwie grupy chorób. Pierwsza obejmuje choroby, w których dominują objawy odwracalne, nawracające, związane głównie z nietolerancją wysiłku fizycznego. Druga grupa zaburzeń związana jest głównie z nieodwracalnymi niedowładami mięśni i następczą mioglobinurią (będącą wynikiem uszkodzenia mięśni).

Wśród miopatii metabolicznych wyróżnia się trzy zasadnicze grupy zaburzeń: (1) glikogenozy, (2) miopatie tłuszczowe, (3) miopatie mitochondrialne.

Glikogenozy to uwarunkowane genetycznie zaburzenia przemian metabolicznych glikogenu mięśni szkieletowych. Najczęściej konsekwencją defektu genetycznego są niedobory i/lub upośledzenie aktywności enzymów rozkładających i/lub syntetyzujących glikogen wewnątrzmięśniowy.

Większość glikogenoz to choroby dziedziczone autosomalnie recesywnie.

Miopatie tłuszczowe zaliczane są do grupy miopatii mitochondrialnych. Istotą choroby jest defekt genetyczny warunkujący zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w mitochondriach komórek mięśni szkieletowych. Wspólne objawy kliniczne miopatii tłuszczowych to wysiłkowe bóle mięśni oraz zmniejszenie siły mięśniowej z jednoczesnym uszkodzeniem komórek mięśniowych i następczą mioglobinurią. Dodatkowym objawem jest nadmierne odkładanie się tłuszczów w innych tkankach i narządach. Wśród miopatii tłuszczowych wyróżniono między innymi:

- 1. Miopatię z niedoboru karnityny, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Niedobór karnityny warunkuje zaburzenia transportu długo- i średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych z sarkoplazmy do mitochondriów. Dominującymi objawami miopatii z niedoboru karnityny są postępujące niedowłady mięśni osiowych i dystalnych kończyn. Obserwuje się także rozwój kardiomiopatii rozstrzeniowej i napadowej hipoglikemii hipoketonemicznej.*
- 2. Miopatię z niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej (CPT, carnitine palmitoyl transferase), enzymu uczestniczącego w transporcie cząsteczek acylo-CoA przez błony mitochondrialne. Deficyt enzymu CPT-1 objawia się już w okresie niemowlęcym, głównie napadami hipoglikemii wywołanej głodem. Następstwem są napady drgawkowe, śpiączka, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, hepatomegalia i stłuszczenie wątroby.*

Miopatie mitochondrialne są uwarunkowane mutacjami DNA zlokalizowanego w mitochondrium. Zaburzenia biochemiczne dotyczą głównie enzymów łańcucha oddechowego. Cechą charakterystyczną jest obecność w komórkach mięśniowych znacznej liczby mitochondriów o nieprawidłowej strukturze morfologicznej. Objawy są nietypowe, obejmują wiele narządów i pojawiają się w różnym wieku.

13.12

PODZIAŁ WŁÓKIEŃ MIĘŚNIOWYCH

W mięśniach szkieletowych wyodrębnia się 3 podstawowe typy włókien mięśniowych. Oznacza to, że w obrębie pojedynczego mięśnia szkieletowego mogą być trzy różne rodzaje włókien i każdy mięsień może mieć inną, zależną od pełnionej funkcji, procentową zawartość poszczególnych typów włókien.

Klasyfikacja włókien mięśniowych uwzględnia przede wszystkim przeważającą szybkość skurczu (włókna szybko i wolno kurczące się) i rodzaj metabolizmu (tlenowy, tlenowo-beztlenowy i beztlenowy). Ze względu na dominujący tor przemian metabolicznych mięśnie o przewadze włókien tlenowych są bardziej odporne na zmęczenie niż włókna o torze przemian beztlenowych. Wyróżnia się (tab. 13.2):

Typ włókna mięśniowego	I	IIA	IIX
Rodzaj metabolizmu	tlenowy	tlenowy i beztlenowy	beztlenowy
Szybkość skracania	mała	duża	duża
Odporność na zmęczenie	bardzo wysoka	wysoka	niska
Siła skurczu	niska	średnia	wysoka
Średnica włókien	mała	średnia	duża
Liczba miofibrili we włóknie	mała	średnia	duża
Kapilaryzacja	wysoka	średnio wysoka	niska
Zawartość glikogenu	niska	wysoka	wysoka
Zawartość tłuszczu obojętnego	wysoka	średnia	niska
Wzmocnienie siły	nie występuje	występuje	występuje

Tabela 13.2 Charakterystyka włókien mięśniowych mięśni szkieletowych.

1. Typ I – włókna wolno kurczące się, tlenowe. Włókna te wytwarzają energię niemal wyłącznie w wyniku przemian tlenowych. Czynniki, które umożliwiają tak duży potencjał oksydacyjny, są: wysoki stopień kapilaryzacji, duża zawartość mioglobiny i mitochondriów oraz wysoki stopień aktywności enzymów związanych z tlenowymi przemianami energetycznymi. Z kolei zdolność do przemian beztlenowych tych włókien jest niska. Skurcz włókien typu I charakteryzuje powolne narastanie siły, ale włókna te są najbardziej odporne na zmęczenie. Siła skurczu rozwijana przez ten typ włókien jest mała.
2. Typ IIA – włókna szybko kurczące się, tlenowo-glikolityczne. Charakteryzują się metabolizmem zarówno tlenowym, jak i beztlenowym. Do tego typu przemian usposabia je zarówno średni stopień kapilaryzacji, jak i umiarkowana zawartość mioglobiny, dość wysoka aktywność enzymów oksydacyjnych i równie umiarkowana aktywność glikolityczna. Włókna te mają dużą zawartość glikogenu i umiarkowaną zawartość trójglicerydów. Charakteryzują się średnią siłą skurczu i wysoką odpornością na zmęczenie.
3. Typ IIX – włókna szybko kurczące się, glikolityczne. Ich metabolizm oparty jest niemal wyłącznie na procesach beztlenowych. Do czynników warunkujących ten rodzaj metabolizmu należy zaliczyć: małą liczbę mitochondriów, słabo rozwiniętą sieć naczyń włosowatych, niewielką zawartość mioglobiny, niską aktywność enzymów oksydacyjnych oraz wysoką aktywność enzymów glikolitycznych. Włókna te charakteryzują się najszybszym narastaniem siły, najwyższą siłą skurczu i najniższą odpornością na zmęczenie.

Rozkład procentowy włókien mięśniowych określonego typu w poszczególnych mięśniach szkieletowych jest cechą osobniczą, uwarunkowaną genetycznie. Teoretycznie więc osoby z procentową przewagą włókien

typu IIX są genetycznie bardziej predysponowane do wykonywania wysiłku siłowego niż osoby z przewagą włókien typu I (bardziej usposobione do wysiłku długotrwałego). W obrębie jednego mięśnia istnieje także osobnicza zmienność procentowego udziału różnych typów włókien mięśniowych. Różnice w składzie zależą jednak przede wszystkim od funkcji pełnionej przez dany mięsień w organizmie.

13.13

ZMĘCZENIE MIĘŚNI

Zmęczenie mięśni następuje na skutek działania wielu czynników i wbrew powszechnemu przekonaniu nie jest wynikiem jedynie wyczerpania się wewnątrzmięśniowych zasobów energetycznych (ATP). Zmęczenie mięśni szkieletowych charakteryzuje się głównie zmniejszeniem maksymalnej generowanej siły i szybkości skurczu. Wydłuża się natomiast czas relaksacji mięśni. Jednym z głównych czynników warunkujących wystąpienie zmęczenia wewnątrzmięśniowego (nie ośrodkowego – nerwowego) jest akumulacja jonów wodorowych wewnątrz komórek mięśniowych. Gromadzenie się protonów (H^+) w miocytach to skutek wzmożonych przemian beztlenowych, którym towarzyszy wytwarzanie znacznych ilości kwasu mlekowego. Prawdopodobnie obniżenie pH wewnątrz miocytów zmniejsza szybkość uwalniania jonów Ca^{2+} z cystern brzeżnych siateczki sarkoplazmatycznej oraz zdolność wiązania tych jonów przez troponinę C. Prawdopodobnie także wzrost stężenia nieorganicznego fosforu (Pi) (będący bezpośrednim wynikiem zwiększonego tempa rozpadu ATP) powoduje znaczące obniżenie napięcia mięśniowego w pracujących mięśniach szkieletowych. Podczas

wysiłku o maksymalnej intensywności szybkość zużycia ATP jest największa, a zatem stężenie P_i oraz jonów H^+ wewnątrz miocytów istotnie wzrasta, przyczyniając się do spadku wielkości generowanej przez nie siły. Wpływ P_i na wystąpienie zmęczenia mięśni polega prawdopodobnie zarówno na zmniejszeniu uwalniania jonów Ca^{2+} z siateczki sarkoplazmatycznej, jak i na spadku liczby tworzących się mostków poprzecznych pomiędzy aktyną i miozyną. W powstawaniu zjawiska zmęczenia mięśni nie można wykluczyć wpływu także innych czynników, takich jak lokalny wzrost stężenia ADP, wewnątrzkomórkowy wzrost stężenia jonów K^+ i NH_3 czy zwiększenie wytwarzania wolnych rodników tlenowych. Prawdopodobnie wszystkie wymienione czynniki mogą być także powodem wystąpienia bólu mięśni w trakcie wysiłku fizycznego lub krótko po jego zakończeniu.

Przy intensywnym wysiłku krótkotrwałym zmęczenie mięśni, oprócz wyżej wymienionych przyczyn, może wystąpić także skutek zmniejszenia tempa odnowy ATP w stosunku do zapotrzebowania, prawdopodobnie z powodu zużycia wewnątrzmięśniowych zasobów fosfokreatyny. Zmniejszenie ilości uzyskiwanego ATP z fosfokreatyny jest szczególnie widoczne we włóknach szybko kurczących się (typu IIA i IIX).

Podczas wysiłku długotrwałego główną przyczyną zmęczenia mięśni jest – jak się wydaje – zużycie wewnątrzmięśniowych zasobów glikogenu. Szczególnie długotrwały wysiłek fizyczny o wysokiej intensywności powoduje, że glikogen staje się głównym substratem energetycznym. Wysoka intensywność wysiłku (powyżej 70% VO_{2max}) wymaga bowiem ciągłej i szybkiej dostawy ATP, resyntetyzowanego w trakcie utylizacji glikogenu. Uważa się, że gdy zasoby glikogenu podczas wysiłku długotrwałego zostaną we włóknach wolno kurczących się (typu I) wyczerpane, włókna szybko kurczące się (typu IIA) nie są w stanie przez dłuższy okres zrekompensować spadku generowanej mocy, co jest równoznaczne z wystąpieniem zjawiska zmęczenia mięśni. Przy długotrwałym wysiłku fizycznym o niskiej intensywności źródłem ATP są przede wszystkim wolne kwasy tłuszczowe. Dostarczane są one głównie z krwi, a częściowo z puli wewnątrzmięśniowych trójglicerydów. W trakcie wysiłku długotrwałego, mimo ciągłej dostawy wolnych kwasów tłuszczowych, dochodzi do stałej utylizacji także glikogenu mięśniowego i glukozy transportowanej z krwi. W trakcie wysiłku następuje nasilona glikogenoliza wątrobowa, która w miarę przedłużania się wysiłku fizycznego prowadzi do wyczerpania się zasobów glikogenu w wątrobie. Istotne zmniejszenie zasobów glikogenu wątrobowego, jak również ciągła utylizacja glukozy krążącej we krwi przez pracujące mięśnie szkieletowe mogą być przyczyną hipoglikemii. Wystąpienie hipoglikemii podczas wysiłku fizycznego bywa istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój zmęczenia przy wysiłku długotrwałym. Hipoglikemia warunkuje jednak nie tylko wystąpienie zmęczenia obwodowego – mięśniowego. Jest również ważnym elementem prowadzącym do pojawienia się

zmęczenia ośrodkowego – nerwowego. Hipoglikemia wysiłkowa zasadniczo obniża bowiem poziom przemian metabolicznych w ośrodkowym układzie nerwowym.

Ważnym czynnikiem przyspieszającym wystąpienie zmęczenia obwodowego podczas wysiłku długotrwałego jest także odwodnienie organizmu. Znaczna hipowolemia obniża w sposób istotny przepływ krwi w pracujących mięśniach szkieletowych, warunkując tym samym zarówno gorszą dostępność substratów energetycznych, jak i mniejszą sprawność mechanizmów usuwania produktów przemiany materii.

Zmniejszony przepływ krwi szczególnie często towarzyszy wysiłkowi statycznemu. Istotą tego typu wysiłku jest wykonywanie skurczów przy braku zmiany długości mięśnia (skurcz izometryczny). Jeżeli wytworzone przez mięsień napięcie podczas wysiłku statycznego przekroczy wartość ciśnienia skurczowego krwi, przepływ krwi w tym mięśniu zostaje zatrzymany. Konsekwencją spadku przepływu krwi są opisane wyżej zaburzenia dotyczące zarówno dostarczania substratów, jak i usuwania produktów przemiany materii.

Zmęczenie mięśni (obwodowe) nie jest też jedyną przyczyną bólu mięśni. Aktywność ruchowa, taka jak wspinaczka wysokogórska czy zbieganie z pochyłości, w której mięśnie szkieletowe naprzemiennie szybko kurczą się i rozciągają, określana jest mianem intensywnego wysiłku ekscentrycznego. Jest ona obciążona wysokim ryzykiem powstawania bólu mięśniowego z uczuciem sztywności mięśniowej. Ból ten ma charakter tępy, rozrywający; rozwija się powoli, osiągając apogeum ok. 24–48 godz. po wykonanym wysiłku. Mięsień jest usztywniony, a zasięg ruchu zredukowany. Główny czynnik wywołujący te zmiany to uszkodzenie komórek mięśniowych, zazwyczaj w rejonie przylegającym do przyczepów ścięgien. Zwykle uszkodzeniu włókien mięśniowych towarzyszy obrzęk i miejscowa reakcja zapalna. Prawdopodobnie włókna szybko kurczące się (typu IIA i IIX) są bardziej podatne na uszkodzenie niż włókna wolno kurczące się (typu I). Ból ustępuje zwykle w ciągu tygodnia, aczkolwiek całkowita regeneracja uszkodzonych włókien mięśniowych jest dużo wolniejsza. Powyższe zmiany są także opisywane jako powysiłkowa opóźniona bolesność mięśniowa (DOMS, *delayed onset of muscle soreness*) i występują po bardzo intensywnych ćwiczeniach fizycznych.

13.14

ODNERWIENIE MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Unerwienie mięśni szkieletowych nie tylko jest niezbędnym warunkiem utrzymania ich czynności skurczowej, ale również odgrywa znaczącą rolę troficzną.

Prawdopodobnie ekspresja genów kodujących białka strukturalne tkanki mięśniowej znajduje się pod kontrolą czynników neuropochodnych uwalnianych razem z acetylocholiną w złączy nerwowo-mięśniowym. Po przecięciu nerwu ruchowego tkanka mięśniowa ulega zmianom o typie atrofii. Poodnerwieniowa atrofia tkanki mięśniowej (zespół poodnerwieniowy) wyraża się przede wszystkim ubytkiem masy mięśniowej (aż do jej znacznego zaniku) oraz nadwrażliwością poodnerwieniową. Nadwrażliwość poodnerwieniowa charakteryzuje się wzmożoną wrażliwością na acetylocholinę i wynikającą z niej nadmierną pobudliwością tkanki odnerwionej. Przecięcie włókna nerwowego pociąga za sobą utratę złączy nerwowo-mięśniowych z następczą ich degeneracją. Przejawia się to przede wszystkim rozprzestrzenieniem receptorów acetylocholinę wzdłuż całej błony komórkowej komórki mięśniowej i wyrównaniem gęstości kanałów dla jonów sodowych (czyli zmniejszeniem ich gęstości w miejscu błony postsynaptycznej złączy nerwowo-mięśniowego). Zmiany te warunkują większą wrażliwość na krążącą we krwi acetylocholinę (i tym samym większą pobudliwość tkanki mięśniowej). W odnerwionym mięśniu dochodzi do tzw. skurczy włókienkowych. Są to niewidoczne, nieregularne skurcze poszczególnych miocytów spowodowane uwalnianiem cząsteczek acetylocholinę z degenerujących się złączy nerwowo-mięśniowych. W kolejnych dniach po przecięciu nerwu mogą się także pojawić skurcze większych grup włókien mięśniowych, widoczne jako spontaniczne, powtarzające się skurcze mięśni. Jest to wynik nadwrażliwości poodnerwieniowej. Atrofia, czyli ubytek masy komórek mięśniowych, pojawia się na ogół dopiero po upływie 3–4 mies. od przerwania ciągłości aksonu, a po kolejnych 12 mies. dochodzi do zastąpienia komórek mięśniowych tkanką tłuszczową i tkanką łączną.

Przecięte włókna nerwowe (aksony motoneuronów) mają zdolność regeneracji. Prawdopodobnie warunkiem sprawnej regeneracji aksonu jest obecność turebek łącznotkankowych, wzdłuż których przerwany akson wrasta ponownie do unerwianego uprzednio mięśnia. Wzajemne korelacje czynników mitogennych i neurogennych uwalnianych zarówno przez regenerujące się włókno nerwowe, jak i przez unerwianą ponownie tkankę mięśniową, stwarzają odpowiednie warunki do odtworzenia zdegenerowanych złączy nerwowo-mięśniowych. Warunkiem ich powstania jest wytworzenie kolbkowatego rozszerzenia na zakończeniu neuronu, zawierającego pęcherzyki synaptyczne, i powstanie stref czynnych na błonie presynaptycznej. Jednocześnie musi dojść do relokalizacji receptorów acetylocholinę w tkance mięśniowej oraz do ich ponownego zgromadzenia się w jednym miejscu sarkolemy – pod błoną presynaptyczną neuronu. Uważa się, że dopiero sprawnie funkcjonujące złącza nerwowo-mięśniowe zapewniają skuteczne odtwarzanie ubytków masy mięśniowej.

13.15

MECHANIKA RUCHU

Zasadniczym efektem czynności skurczowej mięśni szkieletowych jest utrzymanie postawy ciała (funkcja statyczna) i/lub wykonanie ruchu (funkcja dynamiczna). Mięśnie spełniają te zadania dzięki sprawnie działającemu układowi kostno-stawowemu. Poszczególne mięśnie szkieletowe rozpięte są pomiędzy stawami w sposób nieprzypadkowy. Na ogół ich rozpiętość odpowiada tzw. długości spoczynkowej (optymalnej), co warunkuje wytwarzanie maksymalnej siły podczas skurczu (zob. podrozdz. 13.9). Jednocześnie każdy staw jest miejscem przyczepu mięśni agonistycznych, synergistycznych i antagonistycznych. W ruchach precyzyjnych istotna jest nieznaczna przewaga siły skurczu mięśni agonistycznych i synergistycznych w stosunku do antagonistycznych w danym stawie. Przykładem jest płynny ruch w stawie łokciowym, wymagający jednoczesnego skurczu mięśnia ramiennego i dwugłowego ramienia (mięśnie agonistyczne) oraz rozkurczu mięśnia trójgłowego ramienia (mięsień antagonistyczny). W precyzji ruchu ważne jest niejednokrotnie unieruchomienie (stabilizacja) stawów dystalnych, tak by ruch był płynny w stawach proksymalnych. Typowym przykładem jest stabilizacja stawu barkowego i łokciowego przy bardzo precyzyjnych ruchach palców dłoni. Płynne ruchy w stawie (funkcja dynamiczna) warunkowane są z reguły wykonywaniem skurczy auksotonicznych, przy których mięśnie kurczą się, przeciwstawiając się pewnemu obciążeniu (zob. podrozdz. 13.5.2, 13.8).

Sprawnym systemem integrujący płynne ruchy w stawach z ruchami stabilizującymi stawy ma szczególne znaczenie ze względu na konieczność jednoczesowego utrzymania równowagi i poruszania się. Złożoność tego procesu można zaobserwować na przykładzie czynności chodzenia. Utrzymywana jest wówczas postawa wyprostna i dokonuje się rytmiczny ruch obu kończyn dolnych. Na początku każdego kroku występuje krótki okres wzmożonej czynności skurczowej mięśni zginaczy jednej z kończyn (ruch, funkcja dynamiczna) przy jednoczesnym wzmożeniu aktywności skurczowej mięśni prostowników kończyny przeciwległej (utrzymanie równowagi, funkcja statyczna).

13.16

ELEKTROMIOGRAFIA (EMG)

Badanie elektromiograficzne opiera się na rejestracji zmian polaryzacji błony komórkowej komórek mięśni szkieletowych. Depolaryzacja, czyli dokomórkowy na-

plyw jonów, głównie Na^+ , skutkuje zmianą potencjału wewnątrz miocytu w kierunku dodatnim. W tkance mięśniowej powstaje więc miejscowa różnica potencjałów, którą można zarejestrować z użyciem odpowiednich elektrod. Wyróżnia się rejestrację jedno- i dwubiegunową. Rejestracja jednobiegunowa następuje wtedy, gdy jedna z elektrod jest uziemiona (elektroda zerowa), a druga umieszczona w pobliżu źródła zmian potencjału błonowego. Rejestracja taka mierzy bezwzględne wartości potencjału w stosunku do elektrody zerowej. W rejestracji dwubiegunowej obie elektrody są czynne, ustawione blisko siebie i blisko źródła zmian potencjału. Mierzone są względne zmiany pola elektrycznego występujące między obydwoma elektrodami.

Z użyciem elektromiografii (przy rejestracji zarówno jedno-, jak i dwubiegunowej) można odczytywać zmiany potencjałów pojedynczych miocytów, potencjały poszczególnych jednostek motorycznych bądź złożone potencjały wysiłkowe, które następują podczas skurczu całego mięśnia. Zapis potencjałów pojedynczych miocytów uzyskuje się, rejestrując zmiany potencjału błonowego w badanym włóknie mięśniowym, które uprzednio zostało pobudzone elektrycznie (poprzez elektrodę drażniącą). W badaniu tym można ocenić szybkość przewodzenia pobudzenia w badanym włóknie mięśniowym, znana jest bowiem dokładna odległość między elektrodami drażniącą i badającą.

Możliwy jest także zapis zmian potencjałów poszczególnych jednostek motorycznych. Elektromiogram rejestrujący zmiany potencjału błonowego pochodzące z jednej jednostki motorycznej określa się elektromiogramem prostym. Elektromiogram pośredni to zapis wyraźnych zmian pochodzących z kilku jednostek ruchowych, które dają się jeszcze odróżnić jako odrębne. Najtrudniejszy zaś do interpretacji jest elektromiogram złożony, w którym zmiany potencjałów czynnościowych z wielu jednostek ruchowych nakładają się i nie można ich odróżnić.

Należy podkreślić, że elektromiografię wykonuje się w badaniach klinicznych w spoczynku i podczas wykonywania ruchu. U osób zdrowych elektromiogram spoczynkowy nie rejestruje zmian potencjałów, choć niejednokrotnie odnotowuje się niewielkie zmiany związane z wprowadzeniem elektrod badawczych w głąb mięśnia (*insertion potentials*). Zauważa się także spontaniczną aktywność elektryczną mięśnia, związaną prawdopodobnie z obecnością miniatury potencjałów złącza nerwowo-mięśniowego (MEPP), szczególnie gdy elektroda badawcza znajduje się w pobliżu miejsca o dużym skupieniu płytek motorycznych. W badaniu klinicznym EMG czynność skurczową zwykle wywołuje się poprzez elektryczną stymulację motoneuronów α albo polecając badanemu wykonanie niewielkiego ruchu badanej kończyny. W badaniu elektromiograficznym podczas minimalnego ruchu dowolnego aktywnych jest niewiele jednostek ruchowych. Natomiast przy zwiększeniu siły skurczu badanego mięśnia obserwuje się wzrost amplitudy i częstotliwości wyładowań elektromiogramu, odpowiadający

zaangażowaniu większej liczby jednostek ruchowych. Zapis zmian potencjałów składający się z potencjałów czynnościowych jednostek aktywnych w czasie skurczu mięśnia jest często na tyle złożony, że uniemożliwia interpretację mierzonych zmian. EMG jest badaniem inwazyjnym, stosowanym klinicznie do oceny lokalizacji i charakteru zmian patologicznych w mięśniach i/lub nerwach obwodowych. Pozwala także ocenić dynamikę procesu chorobowego.

13.17

MIĘŚNIE GŁADKIE

Większość mięśni gładkich organizmu człowieka znajduje się w ścianach jamistych narządów wewnętrznych i naczyń krwionośnych. Mięśnie gładkie cechuje brak widocznego poprzecznego prążkowania, wysoka odporność na zmęczenie oraz znaczny czas trwania skurczu przy niskich wydatkach energetycznych. Ich czynność skurczowa nie podlega wpływowi woli i jest modulowana przez autonomiczny układ nerwowy.

13.17.1

PODZIAŁ CZYNNOŚCIOWY MIĘŚNI GŁADKICH

Gęstość unerwienia przez gałęzie autonomicznego układu nerwowego jest jedną z cech mięśni gładkich pozwalających na dokonanie ich podziału czynnościowego. Wyróżnia się mięśnie gładkie skąpo unerwione, typu jednostkowego (mio-genne) i obficie unerwione, typu wielojednostkowego (neuro-genne).

Mięśnie typu jednostkowego znajdują się w ścianach dużych naczyń krwionośnych i jelit oraz w mięśniu macicy. Obecne są w nich komórki rozrusznikowe, zapewniające duży stopień automatyzmu. Mięśnie typu jednostkowego są typowymi mięśniami trzewnymi; charakteryzują się m.in. mniejszą precyzją działania i dużą liczbą połączeń między komórkami (syncytium komórkowe). Mięśnie trzewne cechuje także wyraźna odpowiedź skurczowa na ich rozciąganie mechaniczne. Czynność skurczowa mięśni jednostkowych w stosunkowo niewielkim stopniu podlega regulacji przez autonomiczny układ nerwowy, a odpowiedź na pobudzenie nerwowe jest bardziej rozlana i utrzymuje się dłużej. Mięśnie te są jednocześnie bardziej wrażliwe na katecholaminy pochodzące z krwi (skąpa sieć zakończeń nerwowych autonomicznego układu nerwowego i mniejszy wychwyty zwrotny).

Mięśnie gładkie typu wielojednostkowego nie mają własnego automatyzmu i są poddane precyzyjnej kontroli ze strony autonomicznego układu nerwowego. Typowym ich przedstawicielem jest mięsień zwieracz (i rozwieracz) żrenicy. W mięśniach gładkich typu wielojednostkowego występowanie gęstej sieci żyłakowatości warunkuje szybki wychwyt zwrotny neuroprzekazników, co umożliwia precyzyjną, szybką i zlokalizowaną kontrolę skurczu. Mięśnie te są także mniej wrażliwe na katecholaminy pochodzące z krwi, gdyż wychwytuje je gęsta sieć zakończeń nerwowych oplatająca włókna mięśniowe.

13.17.2

ULTRASTRUKTURA MIĘŚNI GŁADKICH

Mięśnie gładkie są zbudowane z jednojądrzastych wrzecionowatych komórek o długości 50–400 μm i średnicy 2–10 μm . W przeciwieństwie do mięśni szkieletowych, komórki mięśni gładkich nie rozciągają się na całej długości mięśnia, lecz formują raczej grupy komórek ułożonych w charakterystyczne warstwy. Komórki mięśni gładkich przylegają do siebie, tworząc w wielu miejscach specyficzne połączenia komórkowe, głównie typu *gap junction* (ryc. 13.16).

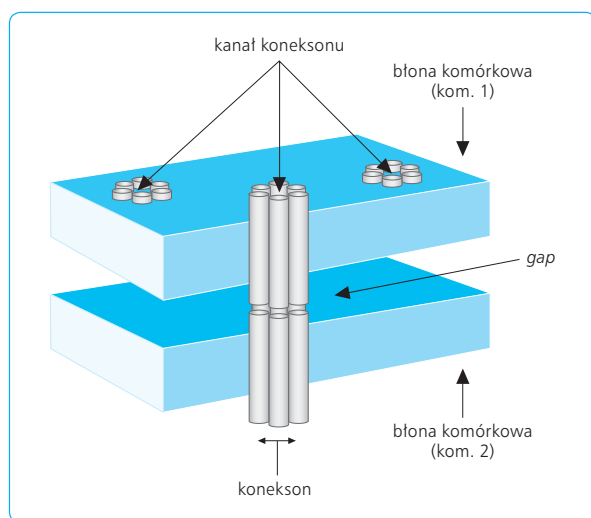
W mięśniach gładkich, podobnie jak w mięśniach szkieletowych, znajdują się białka kurczliwe: aktyna, miozyna (głównie izoformy MHC-SM1,2 w łańcuchach ciężkich i MLC-17a,b w łańcuchach lekkich cząsteczki miozyny) i tropomiozyna. Obecność innych izoform zarówno łańcuchów lekkich, jak i łańcuchów ciężkich cząsteczki miozyny jest związana z niższą ak-

tywnością ATP-azową cząsteczek miozyny w mięśniach gładkich w porównaniu z mięśniami szkieletowymi. Komórki mięśni gładkich są pozbawione troponiny, a jej rolę pełni białko cytoplazmatyczne kalmodulina. W większości mięśni gładkich brak typowych zbiorników końcowych, a siateczka sarkoplazmatyczna jest raczej słabo rozwinięta. Procentowa zawartość białek kurczliwych jest znacznie mniejsza niż w mięśniach szkieletowych (1 : 10). Stosunek liczby filamentów aktyny do liczby filamentów miozyny jest tu wyraźnie większy (10–15 : 1) niż w komórkach mięśni szkieletowych (2 : 1). Filamenty aktyny i miozyny są ułożone w pęczkach (do kilkuset), równoległe względem siebie na całej długości, co stwarza możliwość tworzenia mostków poprzecznych, mimo znacznego rozciągnięcia mięśnia. Filamenty miozyny i aktyny nie tworzą jednak miofibryli i są ułożone ukośnie (nieregularnie) w stosunku do długiej osi komórki. Wynikiem tego jest brak poprzecznego prążkowania w obrazie mikroskopowym. Nie występuje sarkomer, tak charakterystyczna dla mięśni szkieletowych podstawowa struktura morfologiczno-czynnościowa. Odpowiednikiem linii Z sarkomeru w mięśniach gładkich są tzw. ciała gęste (dense bodies). Ciała gęste stanowią podstawowy element cytoszkieletu komórek mięśni gładkich, zapewniając połączenie filamentów aktyny z wewnętrzną powierzchnią błony komórkowej. Rolę stabilizacyjną w cytoszkielecie komórek mięśni gładkich przypisuje się także tzw. filamentom pośrednim, zbudowanym z polimerycznych białek desminy i winkuliny. Filamenty pośrednie łączą ciała gęste z pozostałymi elementami cytoszkieletu, a także pośredniczą w utrzymywaniu nici aktynowych i miozynowych w bliskim sąsiedztwie względem siebie (ryc. 13.17).

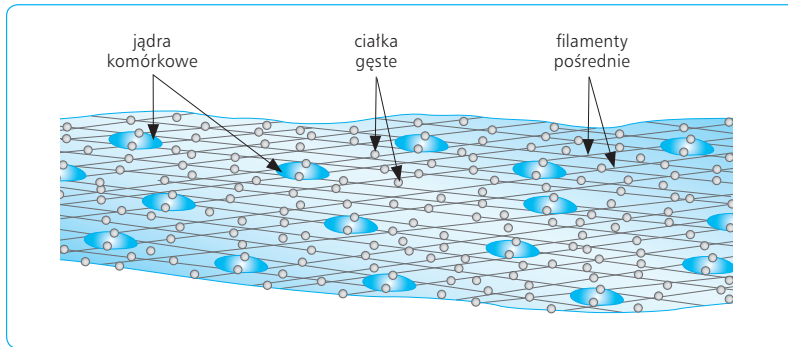
13.17.3

POTENCJAŁY BŁONOWE I CZYNNOŚCIOWE

Potencjał błonowy (spoczynkowy) w mięśniach gładkich wynosi od -35 do -65 mV, a więc jest niższy niż w mięśniach poprzecznie prążkowanych. O spoczynkowej polaryzacji błony współdecyduje, oprócz potencjału równowagi dla jonów K^+ i Na^+ , także potencjał równowagi dla jonów Ca^{2+} . W niektórych komórkach mięśni gładkich (szczególnie o typie jednostkowym) występuje również zjawisko powolnej spoczynkowej depolaryzacji. Powolna spoczynkowa depolaryzacja odgrywa szczególnie istotną rolę w typowych mięśniach trzewnych (np. w ścianie jelit), gdzie zjawisko występowania rytmicznych wahań potencjału błonowego (tzw. fale wolne) warunkuje sprawność czynności skurczową (perystaltykę). Należy podkreślić, że powolna spoczynkowa depolaryzacja występuje jedynie w pewnej grupie komórek mięśni gładkich i, podobnie jak w układzie



Ryc. 13.16 Schemat połączenia typu *gap junction*.



Ryc. 13.17 Schemat budowy mięśnia gładkiego.

bodźcoprzewodzącym serca, jest warunkowana przez powolny dokomórkowy napływ jonów Ca^{2+} , który zmniejsza wartość potencjału spoczynkowego aż do osiągnięcia wartości potencjału progowego. Następuje wówczas otwarcie szybkich kanałów bramkowych napięciem dla jonów Na^+ i pojawia się typowy, iglicowy potencjał czynnościowy. Obecność powolnej spoczynkowej depolaryzacji i możliwość generowania następczego potencjału czynnościowego oznaczają, że niektóre komórki mięśni gładkich mają właściwości automatyzmu. Komórki te nazywane są komórkami rozrusznikowymi, a powstająca w nich depolaryzacja jest przekazywana na sąsiednie komórki dzięki obecności ścisłych, niskooporowych połączeń międzykomórkowych (*gap junctions*). Mięśnie gładkie (typu jednostkowego) tworzą więc rodzaj syncytium komórkowego, w którym pobudzenie szerzy się drogą elektrotoniczną. Połączenia typu *gap junction* warunkują przenoszenie się potencjału czynnościowego na sąsiednie komórki, choć nie są to połączenia tak ścisłe, jak wstawki w mięśniu sercowym. Dlatego też przewodzenie potencjału czynnościowego pomiędzy komórkami mięśni gładkich odbywa się z dekrementem (stopniowo wygasa). Jedynie obecność licznych, rozsianych w całym mięśniu komórek rozrusznikowych zapewnia utrzymanie czynnego napięcia mięśniowego.

13.17.4

SPRZĘŻENIE ELEKTROMECHANICZNE

Analogicznie jak w mięśniu szkieletowym, czynnikiem sprzęgającym zmiany elektryczne (potencjał czynnościowy) z odpowiedzią mechaniczną (skurczem) w komórkach mięśni gładkich są jony Ca^{2+} . Należy jednak podkreślić, że wapń inicjujący skurcz w mięśniach gładkich nie jest uwalniany tylko i wyłącznie z siateczki sarkoplazmatycznej (jak w mięśniach szkieletowych). Jony Ca^{2+} napływają także z przestrzeni zewnątrzkomórkowej przez kanały wapniowe zlokalizowane w błonie komórkowej (jak w mięśniu sercowym). Ka-

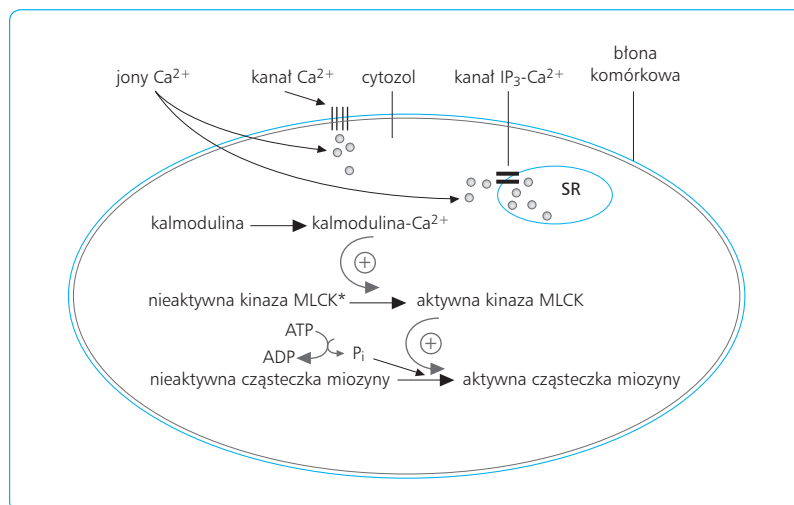
nały te są bramkowane elektrycznie (typ L, *long lasting activation*) i uczestniczą zarówno w generowaniu potencjału czynnościowego, jak i w powstawaniu spoczynkowej depolaryzacji komórek rozrusznikowych. Sarkolema komórek mięśni gładkich nie wnika w głąb miocytów (brak kanalików poprzecznych T), a tworzy jedynie niewielkie powierzchniowe zagłębienia (kawiole). Większość komórek mięśni gładkich ma słabo rozwiniętą siateczkę sarkoplazmatyczną, nie obserwuje się występowania charakterystycznych dla mięśni szkieletowych kanalików podłużnych ani cystern brzeżnych (zbiorników końcowych). Mięśnie gładkie są więc bardziej uzależnione od zewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} .

13.17.5

MOLEKULARNY MECHANIZM SKURCZU MIĘŚNI GŁADKICH

Mechanizm skurczu mięśni gładkich jest zbliżony do mechanizmu skurczu mięśni szkieletowych. Filamenty aktyny i miozyny tworzą mostki poprzeczne, co prowadzi do przesuwania się względem siebie nici aktyny i miozyny. Zapoczątkowanie skurczu w mięśniach gładkich, podobnie jak w mięśniach szkieletowych, następuje z chwilą wzrostu (co najmniej 5-krotnego) stężenia wolnych jonów Ca^{2+} wewnątrz miocytu. W komórkach mięśni gładkich w momencie wzrostu stężenia jonów Ca^{2+} wolne jony są wychwytywane przez białko wewnątrzcytoplazmatyczne, kalmodulinę i pod wpływem kompleksu kalmodulina- Ca^{2+} dochodzi do aktywacji kinazy łańcuchów lekkich miozyny (MLCK, *myosin light chain kinase*) (ryc. 13.18), która fosforyluje cząsteczki miozyny.

Prawdopodobnie w mechanizmie aktywacji kinazy MLCK uczestniczą także dwa inne białka cytoplazmatyczne: kalponina i kaldesmon. W stanie rozkurczu obydwa te białka są fizycznie związane z tropomiozyną i aktyną. Hamują aktywność ATP-azową miozyny, co pośrednio przyczynia się do blokowania interakcji pomiędzy filamentami aktyny i miozyny. Powstanie



Ryc. 13.18 Schemat napływu jonów Ca^{2+} i kaskady reakcji zapoczątkowujących czynność skurczową mięśnia gładkiego.

* – kinaza łańcuchów lekkich miozyny (MLCK, *myosin light chain kinase*), SR (*sarcoplasmic reticulum*) – siateczka sarkoplazmatyczna, ATP – adenozyntroójfosforan, ADP – adenozyndwufosforan, P_i – fosfor nieorganiczny.

kompleksu kalmodulina- Ca^{2+} powoduje dezaktywację obu białek i odblokowanie aktywności ATP-azowej miozyny.

Kinaza łańcuchów lekkich miozyny katalizuje reakcję fosforylacji cząsteczek miozyny, a dokładniej jej łańcuchów lekkich, regulatorowych, które następnie zmieniają ułożenie przestrzenne głów miozynowych i aktywują ATP-azę miozynową. Ufosforylowana miozyna, dzięki aktywacji ATP-azy miozynowej, rozkłada ATP i umożliwia jednocześnie wytworzenie mostka poprzecznego pomiędzy miozyną a aktyną. Naprzemienne tworzenie i rozrywanie mostków poprzecznych warunkuje przesuwanie się nitek aktyny względem miozyny i skurcz mięśnia. Rozkurcz prowadzi do defosforylacji cząsteczek miozyny, która zachodzi z udziałem fosfatazy łańcuchów lekkich miozyny mięśni gładkich (MLCE, *myosin light chain phosphatase*). Podobnie jak w mięśniach szkieletowych, rozkurcz w mięśniach gładkich występuje jedynie po obniżeniu wewnątrz-sarkoplazmatycznego stężenia jonów Ca^{2+} (poniżej $0,1 \mu\text{mol/l}$). Spadek stężenia tych jonów jest możliwy dzięki aktywacji pompy wapniowej (SR Ca^{2+} ATP), czynnie transportującej jony Ca^{2+} do wnętrza siateczki sarkoplazmatycznej, gdzie następnie są one wiązane przez kalretikulinę – białko o wysokiej pojemności wiązania jonów Ca^{2+} . Należy podkreślić istotny udział błony komórkowej komórek mięśni gładkich w usuwaniu jonów Ca^{2+} z wnętrza komórek ze względu na słabo rozbudowaną siateczkę sarkoplazmatyczną. Przebłonowy aktywny transport jonów Ca^{2+} odbywa się z udziałem pompy wapniowej, jak również na zasadzie antyportu z jonami Na^+ ($3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$).

Usuwanie jonów Ca^{2+} z wnętrza miocytów, mimo transportu przez błonę komórkową, odbywa się wolniej niż w komórkach mięśni szkieletowych. Prawdopodobnie rozciągnięte w czasie obniżanie wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} warunkuje dłuższy czas trwania skurczu komórek mięśni gładkich.

Podczas skurczu mięśnia gładkiego częstość cykli tworzenia i rozrywania się mostków poprzecznych po-

między filamentami aktyny i miozyny jest mniejsza niż w mięśniach szkieletowych. Stwarza to warunki do utrzymywania się stałej liczby połączeń (mostków) pomiędzy filamentami aktyny i miozyny przez relatywnie dłuższy czas. Znaczna stała liczba mostków poprzecznych zapewnia, przy niewielkim koszcie energetycznym (gdyż ATP nie jest rozkładane do ADP aż do momentu rozerwania mostka poprzecznego), podtrzymanie stałego napięcia mięśnia. Odpowiedzialny za to ma być spadek aktywności enzymatycznej zarówno kinazy lekkich łańcuchów miozyny, jak i fosfatazy miozynowej w trakcie trwania skurczu. Opisany wyżej mechanizm zatrasku (*latch mechanism*) obecny jest m.in. w mięśniówce gładkiej dużych naczyń tętniczych, w których stale utrzymywane jest wysokie napięcie ściany naczyniowej.

13.17.6

REGULACJA AKTYWNOŚCI SKURCZOWEJ MIĘŚNI GŁADKICH

W porównaniu z mięśniami szkieletowymi, których aktywność skurczowa pozostaje pod ścisłą kontrolą somatycznego układu nerwowego, regulacja czynności skurczowej mięśni gładkich jest mniej precyzyjna i jednocześnie bardziej złożona.

Szczególnie kontrola czynności skurczowej mięśni gładkich typu jednostkowego (trzewnych) pozostaje pod istotnym wpływem różnorodnych czynników, które – wpływając na wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} – regulują ich czynność skurczową. Mięśnie gładkie typu jednostkowego są podatne na działanie związków krwiopochodnych, takich jak noradrenalina, adrenalina, acetylocholina, angiotensyna, oksytocyna. Czynniki te bezpośrednio zmieniają prze-

puszczalność błon komórkowych dla jonów Ca^{2+} , powodując zwiększenie ich wewnątrzkomórkowego stężenia i aktywację białek kurczliwych. Prawdopodobnie część wymienionych czynników modyfikuje również bezpośrednio przepuszczalność siateczki sarkoplazmatycznej, uwalniając w ten sposób jony Ca^{2+} do przestrzeni wewnątrzkomórkowej.

Istotny wpływ na stan napięcia mięśniówki gładkiej typu trzewnego ma także obecność komórek rozrusznikowych, rytmicznie generujących powolną spoczynkową depolaryzację błony komórkowej (tzw. fale wolne). Samoistne generowanie potencjałów czynnościowych powoduje, że mięśnie gładkie typu jednostkowego nawet bez dopływu impulsów z zewnątrz znajdują się w stanie napięcia tonicznego. Prawdopodobnie przyczyną tego napięcia jest także sumowanie się pojedynczych bodźców humoralnych (krwiopochodnych) i pobudzeń generowanych za pośrednictwem autonomicznego układu nerwowego, które mogą nakładać się na podstawowy rytm samoistnie generowanych pobudzeń mięśniówki gładkiej.

Charakterystyczną właściwością mięśni gładkich trzewnych jest również ich wrażliwość na rozciąganie mechaniczne. Błona komórkowa miocytu reaguje na rozciąganie mechaniczne wzrostem przepuszczalności dla jonów Na^+ i Ca^{2+} , a w konsekwencji zmianą polaryzacji spoczynkowej i, po przekroczeniu potencjału progowego, potencjałem czynnościowym. Odpowiedzią na depolaryzację błony komórki mięśniowej jest skurcz. Jest to typowy przykład zależności regulacyjnej o typie sprzężenia zwrotnego ujemnego – mięsień gładki typu trzewnego broni się skurczem przed nadmiernym rozciągnięciem (np. po wypełnieniu jelita). Jednak mięśnie gładkie trzewne cechuje znaczna elastyczność (*stress-relaxation phenomenon*). Szczególnie jest ona widoczna w mięśniu macicy – po rozciągnięciu mięśnia utrzymywany jest on w stanie rozciągnięcia przez pewien czas, a następnie napięcie to stopniowo się zmniejsza.

13.18

UNERWIENIE MIĘŚNI GŁADKICH

Tkanka mięśniowa gładka jest unerwiona przez zakończenia autonomicznego układu nerwowego. Większość mięśni gładkich ma unerwienie podwójne: zarówno przez gałęzie układu współczulnego, jak i układu przywspółczulnego, dzięki czemu funkcjonuje mechanizm ograniczający wpływy jednej tylko gałęzi autonomicznego układu nerwowego.

Wyjątkiem jest unerwienie mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych – tu dominuje wpływ układu współczulnego. Mięśniówka wyścielająca ściany prze-

wodu pokarmowego jest unerwiona przez sploty jelitowego układu nerwowego (ENS, *enteric nervous system*). Mięsień gładki macicy pozostaje pod minimalną kontrolą nerwową.

13.18.1

PRZEKAŹNICTWO NERWOWO-MIĘŚNIOWE

Mięśnie gładkie typu wielojednostkowego są bogato unerwione, a mięśnie gładkie typu jednostkowego mają większy automatyzm i znacznie rzadszą sieć unerwienia. W obu jednak przypadkach zakończenia nerwowe nie tworzą typowej dla mięśni szkieletowych płytki motorycznej (złącza nerwowo-mięśniowego), a raczej żylakowate rozszerzenia aksonu, znajdujące się w bliskim sąsiedztwie błony komórkowej miocytów. W obrębie żylakowatości znajdujących się wzdłuż aksonu zlokalizowane są liczne ziarnistości (pęcherzyki synaptyczne), które zawierają neuroprzebieżniki, a same rozszerzenia są pozbawione osłonki mielinowej. W przeciwieństwie do mięśni szkieletowych, błona postsynaptyczna, formowana przez błonę komórkową miocytów bezpośrednio przylegającą do żylakowatości, wykazuje jedynie niewielką specjalizację w postaci zwiększonej liczby receptorów dla neuroprzebieżników. Szczelina synaptyczna (żylakowatości) ma szerokość ok. 80–120 nm, a w żylakowatościach o większej szczelinie synaptycznej uwalniany neuroprzebieżnik może oddziaływać na większą liczbę komórek mięśniowych. Potencjał czynnościowy docierający do żylakowatości aksonu warunkuje, podobnie jak w kolbce presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego, fuzję pęcherzyków synaptycznych z błoną żylakowatości i uwolnienie neuroprzebieżnika. Neuroprzebieżnik dyfunduje przez szczelinę synaptyczną do błony komórkowej komórki mięśniowej, gdzie następnie wiąże się ze swoim receptorem.

Związanie neuroprzebieżnika z receptorem wyzwala kaskadę reakcji, co prowadzi do zmiany polaryzacji błony o typie depolaryzacji lub hiperpolaryzacji wskutek otwarcia odpowiednich kanałów dla jonów Na^+ , Ca^{2+} (depolaryzacja) lub Cl^- (hiperpolaryzacja). Powstający potencjał błony postsynaptycznej podlega sumowaniu i po przekroczeniu potencjału progowego jest generowany pełny potencjał czynnościowy. Należy jednak podkreślić, iż w porównaniu z mięśniami szkieletowymi przebieżnictwo nerwowo-mięśniowe w mięśniach gładkich jest w znacznie mniejszym stopniu zależne od powstawania potencjału postsynaptycznego i w konsekwencji potencjału czynnościowego. Neuroprzebieżnik po związaniu ze swoim receptorem metabotropowym zapoczątkowuje wiele reakcji z udziałem wtórnych przebieżników, takich jak IP_3 , DAG, cAMP, guanozynomonofosforan cykliczny (cGMP), prowadzących

w konsekwencji do skurczu komórki mięśniowej. Proces ten nazywany jest sprzężeniem farmakochemicznym i odnosi się do zainicjowania odpowiedzi skurczowej miocytu bez uprzedniego potencjału postsynaptycznego. Neuroprzebieżnik dyfundujący z żyłakowatości i/lub docierający drogą krwi łączy się z receptorem metabotropowym, po czym następuje aktywacja białka regulacyjnego G; w konsekwencji proces ten aktywuje postać błonową fosfolipazy C (PLC, *phospholipase C*). Enzym ten katalizuje reakcję hydrolizy znajdującego się w błonie fosfatydyloinozytolo-2-fosforanu (PIP₂)

do IP₃ oraz DAG. Następnie IP₃ dyfunduje z błony komórkowej do błony siateczki śródplazmatycznej, gdzie łączy się ze swoistym receptorem (*IP₃-gated-Ca²⁺-channel*). W wyniku tego połączenia dochodzi do zmiany ułożenia przestrzennego i otwarcia w błonie siateczki sarkoplazmatycznej kanału dla jonów Ca²⁺, co warunkuje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia tych jonów i zainicjowanie czynności skurczowej. Jednocześnie DAG, powstały uprzednio pod wpływem fosfolipazy C, hamuje aktywność fosfatazy łańcuchów lekkich miozyny, co przedłuża czas skurczu.

"This page intentionally left blank"

14

FIZJOLOGIA WYSIŁKU
FIZYCZNEGO

Jerzy A. Żołądź

14.1

ZNACZENIE AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ
W ŻYCIU CZŁOWIEKA

Aktywność fizyczna realizowana w różnej formie (jak np. spacer, wycieczka górską, taniec, bieg, jazda na rowerze czy praca fizyczna) należy do najważniejszych potrzeb człowieka. Z jednej strony wiąże się z zaspokojeniem ważnej potrzeby psychicznej, jaką jest samodzielne przemieszczanie się, z drugiej zaś pełni wiele funkcji regulacyjnych w organizmie człowieka. Do najważniejszych z nich należą: stymulacja biogenezy białek mięśniowych, stymulacja erytropoezy, usprawnienie metabolizmu substratów energetycznych, usprawnienie funkcjonowania układu wydzielania wewnętrznego, poprawa wydolności układu sercowo-naczyniowego, poprawa funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego.

Głównym czynnikiem warunkującym aktywność ruchową człowieka jest wydolność fizyczna. Przez pojęcie wydolności fizycznej należy rozumieć zdolność organizmu do wysiłku fizycznego, jak również tolerancję zaburzeń homeostazy wewnątrzustrojowej wywołanych wysiłkiem fizycznym i szybkie ich wyrównywanie po wysiłku.

Obok sprawności aparatu ruchu, wydolność fizyczna zależy od efektywności wytwarzania energii w komórkach mięśniowych, a także od sprawności mechanicznej mięśni, tj. efektywności zamiany energii wytworzonej w komórkach mięśniowych na pracę mechaniczną.

Już po kilku tygodniach ograniczenia aktywności fizycznej obserwuje się spadek wydolności fizycznej. Dynamika spadku wydolności jest największa w przypadku bezczynności ruchowej (*bed rest*). Zaledwie po trzech dniach unieruchomienia pacjenta stwierdza się m.in. zmniejszenie przepływu krwi w mięśniach kończyn dolnych, jak i spadek tolerancji glukozy.

W wyniku treningu fizycznego wydolność fizyczna wzrasta w szybkim tempie. Pierwsze mierzalne efekty treningu, tj. wzrost wydolności fizycznej oraz poprawę stanu metabolicznego mięśni, obserwuje się już po 3–5

sesjach treningowych. Największa dynamika wzrostu wydolności występuje w pierwszych 2–3 tyg. treningu.

Dodać należy, że utrzymanie aktywności fizycznej w starszym wieku spowalnia proces starzenia się. Zwłaszcza trening siłowy, stosowany u osób w starszym wieku, skutecznie zwalnia tempo utraty tak siły mięśniowej, jak i zdolności przemieszczania się.

14.2

REAKCJE KRĄŻENIOWO-ODDECHOWE
I KLASYFIKACJA
WYSIŁKÓW FIZYCZNYCH

14.2.1

REAKCJE KRĄŻENIOWO-ODDECHOWE

Zapotrzebowanie organizmu człowieka na tlen zmienia się wraz z tempem przemian metabolicznych. Największe zapotrzebowanie na energię stwarza wysiłek fizyczny. W wysiłkach o maksymalnej intensywności minutowy pobór tlenu mierzony na poziomie płuc wzrasta nawet 25-krotnie, a w pracujących mięśniach ponad 50-krotnie. Wzrost poboru tlenu wymaga nasilenia reakcji krążeniowo-oddechowych, a szczególnie wentylacji minutowej płuc i pojemności minutowej serca.

WENTYLACJA MINUTOWA PŁUC

W spoczynku człowiek oddycha z częstością około 12–16 oddechów na minutę, a wentylacja minutowa płuc (\dot{V}_E) wynosi około $8\text{--}12\text{ l} \times \text{min}^{-1}$. Nie stwierdza się zasadniczych różnic w spoczynkowej wielkości \dot{V}_E u sportowców w stosunku do osób niewytrenowanych. W wysiłku o stopniowo wzrastającej intensywności nieprzekraczającym progu mleczanowego wzrost wentylacji minutowej płuc następuje głównie w wyniku wzrostu objętości oddechowej (T_V , *tidal volume*). Po przekroczeniu progu mleczanowego (LT , *lactate threshold*) następuje gwałtowny wzrost \dot{V}_E , będący efektem nasilenia zarówno objętości oddechowej, jak i częstości oddechów (f , *frequency*). W chwili uzyskania maksymalnego poboru tlenu ($\dot{V}_{O_{2\max}}$) wentylacja minutowa płuc u młodych zdrowych ludzi sięga $100\text{--}140\text{ l} \times \text{min}^{-1}$, a u sportowców jest wyższa i przekracza nawet $200\text{ l} \times \text{min}^{-1}$. W wysiłku o maksymalnej intensywności częstość oddechów wzrasta do 45, a u niektórych osób nawet do 60 oddechów na minutę.

CZĘSTOŚĆ SKURCZÓW SERCA

Częstość skurczów serca (HR, *heart rate*) w spoczynku u młodych, zdrowych osób wynosi ok. 70 skurczów \times min^{-1} . U sportowców jest ona znacznie niższa (bradykardia sportowców) – najczęściej mieści się w przedziale 45–60 skurczów \times min^{-1} , a niekiedy wynosi zaledwie 28–32 skurcze \times min^{-1} . Nie stwierdza się istotnych związków pomiędzy stopniem bradykardii sportowców a ich wydolnością fizyczną.

Wraz ze wzrostem intensywności wysiłku częstość skurczów serca wzrasta liniowo w przedziale 120–170 skurczów \times min^{-1} . Maksymalna częstość skurczów (HR_{max}) zależy głównie od wieku. U dzieci i młodzieży przekracza ona 200 skurczów \times min^{-1} . Po 20 r.ż. maleje średnio o ok. 10 skurczów \times min^{-1} w ciągu 10 lat. U osób dorosłych HR_{max} można w przybliżeniu wyliczyć na podstawie prostej zależności:

$$\text{HR}_{\text{max}} = 220 - \text{wiek (w latach)}$$

Według wielu badaczy równanie to zawyża wielkości HR_{max} u dzieci i młodzieży, natomiast zaniża wielkości HR_{max} u osób w starszym wieku. Formuła zaproponowana przez Tanakę i wsp. (*J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 37: 153-156) – jak się wydaje – lepiej przybliża wielkości HR_{max} osób w różnym wieku.

$$\text{HR}_{\text{max}} = 208 - 0,7 \times \text{wiek (w latach)}$$

Należy pamiętać, że wyliczone w ten sposób maksymalne wielkości częstości skurczów serca u wielu osób mogą różnić się istotnie od faktycznych wielkości HR_{max} wyznaczanych w próbach wysiłkowych.

Nie stwierdza się istotnych różnic w wielkościach HR_{max} u osób nietrenujących i wytrenowanych sportowców, z wyjątkiem zawodników przetrenowanych, u których maksymalne częstości skurczów serca są o 10–30 sk \times min^{-1} niższe niż należne. Także u osób zażywających leki z grupy β -blokerów osiągane wielkości HR_{max} są niższe niż należne.

Osoby o wyższej wydolności fizycznej podczas generowania tej samej wielkości mocy mechanicznej lub prędkości biegu uzyskują znacznie niższe częstości skurczów serca niż osoby niewytrenowane. W efekcie w wysiłku o tej samej intensywności dysponują one większą rezerwą częstości skurczów serca oraz pojemności minutowej serca.

OBJĘTOŚĆ WYRZUTOWA SERCA

Objętość wyrzutowa serca (SV, *stroke volume*) w spoczynku u osób niewytrenowanych wynosi ok. 55–75 ml. U osób wytrenowanych jest wyższa i wynosi 80–120 ml. W wysiłku maksymalnym u osób o przeciętnej wydolności fizycznej maksymalna objętość

wyrzutowa serca to 80–110 ml. Osoby wytrenowane w wysiłkach o maksymalnej intensywności osiągają SV na poziomie 130–170 ml. U sportowców uzyskujących najwyższe wartości $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{max}}}$ wielkość SV może przekraczać 200 ml. Wzrost objętości wyrzutowej serca w wysiłku następuje szybko – osiąga ona wielkości bliskie maksymalnych już podczas wysiłku o intensywności 30–50% $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{max}}}$.

POJEMNOŚĆ MINUTOWA SERCA

Pojemność minutowa serca (CO, *cardiac output*), oznaczana w odniesieniu do minutowego przepływu przez płuca symbolem \dot{Q} , jest iloczynem objętości wyrzutowej serca (SV) oraz częstości skurczów serca (HR). W spoczynku wynosi ona ok. 5 litrów na minutę. Wzrasta wraz z intensywnością wysiłku. Maksymalna pojemność minutowa serca osiągana jest w chwili uzyskania $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{max}}}$. Wykazano istnienie silnego związku pomiędzy maksymalną pojemnością minutową serca a maksymalnym poborem tlenu (na 1 litr pobranego tlenu na poziomie $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{max}}}$ przypada 5,9–7,5 l krwi tłoczonej przez serce w ciągu 1 min). U osób o przeciętnej wydolności fizycznej maksymalne wartości \dot{Q} wynoszą 15–25 l \times min^{-1} , co pozwala na osiąganie $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{max}}}$ w granicach 2,5–3,5 l $\text{O}_2 \times \text{min}^{-1}$. U sportowców osiągających najwyższe wartości $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{max}}}$ (ponad 6 l \times min^{-1}) maksymalne wielkości \dot{Q} sięgają 40 l \times min^{-1} .

CIŚNIENIE TĘTNICZE KRWI

Ciśnienie tętnicze skurczowe w wysiłkach o stopniowo wzrastającej mocy rośnie do ok. 200, a nawet 240 mm Hg w chwili osiągnięcia $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{max}}}$. Spadek ciśnienia skurczowego w następstwie wzrostu intensywności wysiłku jest reakcją patologiczną. Wraz ze wzrostem intensywności wysiłku ciśnienie tętnicze rozkurczowe wykazuje tendencję spadkową lub utrzymuje się na stałym, przedwysiłkowym poziomie. Najczęściej u osób zdrowych w chwili osiągnięcia $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{max}}}$ ciśnienie rozkurczowe jest o ok. 10 mm Hg niższe niż przed rozpoczęciem wysiłku. Wyraźny wzrost ciśnienia rozkurczowego podczas wysiłku jest reakcją patologiczną.

PRZEPŁYW KRWI PRZEZ MIĘŚNIE W SPOCZYNKU I PODCZAS WYSIŁKU

W spoczynku mięśniowy przepływ krwi (MBF, *muscular blood flow*) stanowi ok. 15–20% pojemności minutowej serca (tj. ok. 750–1000 ml \times min^{-1}). W przeliczeniu na masę tkanki mięśniowej przez mięśnie przepływa w spoczynku ok. 1,5–6,0 ml krwi \times 100 g tkanki $^{-1} \times$

$\times \text{min}^{-1}$. Zaznaczyć należy, że nawet w spoczynku mięśniowy przepływ krwi w różnych grupach mięśni jest zróżnicowany. W mięśniu czworogłowym uda przed rozpoczęciem wysiłku wynosi on ok. 10–12 ml krwi $\times 100 \text{ g tkanki}^{-1} \times \text{min}^{-1}$.

Już w pierwszych sekundach aktywności mięśniowej stwierdza się istotny wzrost przepływu krwi w pracujących mięśniach. Wykazano, że w pracujących mięśniach szkieletowych kinetyka wzrostu przepływu krwi w początkowej fazie wysiłku jest szybsza niż kinetyka poboru tlenu. Wraz ze wzrostem intensywności wysiłku przepływ krwi przez tkankę mięśniową nadal wzrasta. W wysiłku o maksymalnej intensywności (w chwili osiągnięcia maksymalnego poboru tlenu) mięśniowy przepływ krwi stanowi aż 80–90% pojemności minutowej serca (czyli wynosi ok. 100–150 ml krwi $\times 100 \text{ g aktywnej tkanki mięśniowej}^{-1} \times \text{min}^{-1}$). Towarzyszy temu spadek relatywnego (% wielkości maksymalnej), jak i absolutnego (ml krwi $\times 100 \text{ g tkanki}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) przepływu krwi przez takie narządy jak nerki i trzewia (tj. cewa pokarmowa wraz z gruczołami trawiennymi, czyli wątroba i trzustka).

Znamienne jest to, że podczas pracy o maksymalnej intensywności wykonywanej z udziałem wybranej grupy mięśni (np. zginanie i prostowanie kończyny w stawie kolanowym z udziałem mięśni uda) przepływ krwi w mięśniu czworogłowym uda może przekraczać 300 ml krwi $\times 100 \text{ g tkanki}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ (zob. Andersen i Saltin 1985). Oznacza to, że włączenie do pracy zaledwie 30% masy mięśniowej może stworzyć zapotrzebowanie na całą pojemność minutową serca osiąganą w wysiłku fizycznym. Jest to jeden z ważniejszych argumentów przemawiających za tym, że głównym czynnikiem warunkującym maksymalny pobór tlenu w organizmie człowieka jest dowóz tlenu do pracujących mięśni, a nie zdolność mitochondriów do poboru tlenu dostarczanego dla procesu fosforylacji oksydacyjnej, zwana również pojemnością oddechową mitochondriów (*mitochondrial oxidative capacity*).

14.2.2

KLASYFIKACJA WYSIŁKÓW FIZYCZNYCH I OCENA ICH INTENSYWNOŚCI

RODZAJE AKTYWNOŚCI MIĘŚNIOWEJ

Aktywność mięśni szkieletowych człowieka (generowanie siły i mocy) w warunkach fizjologicznych opiera się na trzech rodzajach skurczów mięśniowych: skurczach izometrycznych (zwanym również aktywnością statyczną mięśni), skurczach koncentrycznych i skurczach ekscentrycznych (zwanym także aktywnością dynamiczną).

Skurcz izometryczny (*isometric contraction*) definiuje się jako rodzaj aktywności mięśniowej, w której mięsień generuje napięcie bez zmiany swojej długości. W czasie skurczu izometrycznego siła zewnętrzna równoważy siłę generowaną przez aktywowany mięsień, a wielkość kąta w obciążonym stawie nie ulega zmianie.

Skurcz koncentryczny (*concentric contraction*) to rodzaj aktywności mięśniowej, w której mięsień generuje napięcie, skracając się i wykonując pracę. W czasie skurczu koncentrycznego siła zewnętrzna jest mniejsza niż siła generowana przez aktywowany mięsień, a wielkość kąta w obciążonym stawie zmienia się.

Skurcz ekscentryczny (*eccentric contraction*) stanowi rodzaj aktywności mięśniowej, w której mięsień generuje napięcie, ale zamiast skracać się, jest wydłużany. Wydłużanie się mięśnia w tym rodzaju aktywności fizycznej wynika stąd, że siła zewnętrzna przewyższa siłę generowaną przez aktywowany mięsień. W czasie tej aktywności mięśniowej zmienia się wielkość kąta w obciążonym stawie.

Przy normalnym przemieszczaniu się człowieka występują wszystkie trzy rodzaje skurczów mięśniowych, jednak ich udział jest zróżnicowany. W pewnych formach ruchu dominuje jeden z trzech rodzajów skurczów. Na przykład podczas wykonywania przysiadu mięsień czworogłowy uda wykazuje aktywność ekscentryczną. W niepełnym przysiadzie w ustalonej pozycji mięsień ten wykazuje aktywność izometryczną, natomiast powrót z przysiadu do pozycji pionowej odbywa się dzięki aktywności koncentrycznej. Skurcz izometryczny wykorzystywany jest bardzo często w praktyce w pomiarach maksymalnej siły mięśniowej (MVC, *maximal voluntary contraction*).

Rodzaje wysiłków, w których dominują skurcze ekscentryczne, jak np. schodzenie po schodach, bieg z góry czy zeskoki, częściej prowadzą do uszkodzeń mięśni niż inne rodzaje aktywności mięśniowej. W przeciwieństwie do zmęczenia okołowysiłkowego, które szybko ustępuje, skutki tych uszkodzeń mogą być opóźnione (DOMS, *delayed onset of muscle soreness*). Z tego względu długotrwałego wysiłku tego typu nie poleca się osobom niewytrenowanym.

KLASYFIKACJA WYSIŁKÓW DYNAMICZNYCH WEDŁUG ICH INTENSYWNOŚCI ORAZ CZASU TRWANIA

W obrębie wysiłków dynamicznych można wyróżnić:

1. Wysiłki długotrwałe – ich czas mierzy się w godzinach, a intensywność nie przekracza progu mleczanowego (zob. podrozdz. 14.4.1 *Próg mleczanowy i metody jego wyznaczenia*).
2. Wysiłki o średnim czasie trwania – ich czas wynosi od kilkunastu minut do godziny, a intensywność (w zależności od czasu trwania) waha się od 100 do 130% mocy uzyskanej na progu

mleczanowym (zob. podrozdz. 14.4.1 *Próg mleczanowy i metody jego wyznaczenia*).

3. Wysiłki krótkotrwałe – ich czas wynosi od kilku do kilkunastu minut, a maksymalna intensywność może sięgać 90–120% mocy uzyskanej w chwili osiągnięcia $\dot{V}O_{2\max}$ (zob. podrozdz. 14.4.1 *Maksymalny pobór tlenu i metody jego wyznaczenia*).
4. Wysiłki „sprinterskie” – czas trwania wynosi 1–60 s, a intensywność waha się od 60 do 100% maksymalnej mocy mięśniowej (MPO, *maximal power output*) (zob. podrozdz. 14.3.2 *Moc maksymalna i siła mięśni szkieletowych*). Do wysiłków tych, oprócz ćwiczeń lokomocyjnych (np. bieg, pływanie, jazda na rowerze), zalicza się również dynamiczne ćwiczenia siłowe (np. przysiady ze sztangą).

Przytoczone powyżej dane są wartościami krańcowymi, uzyskanymi podczas prób wysiłkowych u młodych, zdrowych osób. Natomiast przy planowaniu wielkości obciążeń treningowych w poszczególnych grupach wysiłku (1–4) należy przyjąć znacznie mniejsze wartości czasu jego trwania oraz intensywności dostosowane do poziomu wydolności fizycznej ćwiczących.

WYSIŁKI STATYCZNE

Wysiłek, w którym dominuje aktywność izometryczna, skalowany jest na podstawie uzyskanego wyniku MVC (zob. podrozdz. 14.3.2 *Moc maksymalna i siła mięśni szkieletowych*). Wielkość ta służy do określenia, z jaką siłą powinna ćwiczyć osoba zdrowa wykonująca trening siłowy lub pacjent poddany rehabilitacji. Zakres stosowanych obciążeń siłowych mieści się najczęściej pomiędzy 20–100% MVC. Pamiętać należy, że po przekroczeniu ok. 30% MVC zwiększone napięcie mięśniowe upośledza, a przekroczenie ok. 70% MVC – przerywa dopływ krwi do mięśnia. Czas trwania pojedynczego ćwiczenia (skurczu mięśniowego) waha się od kilku do kilkudziesięciu sekund. Ćwiczenie to powtarzane jest wielokrotnie, z przerwą o czasie trwania 30–180 s.

OBIEKTYWNA OCENA INTENSYWNOŚCI WYSIŁKU

Wskaźnikami najczęściej stosowanymi w ocenie intensywności wysiłku jest częstość skurczów serca (HR) lub minutowy pobór tlenu ($\dot{V}O_2$). W tabelach 14.1 i 14.2 przedstawiono klasyfikacje intensywności wysiłku wg Astranda i Rodahla, oparte na tych wskaźnikach.

W ostatnich latach, przy określaniu intensywności wysiłków o stałej mocy, zwłaszcza wykonywanych w warunkach laboratoryjnych, stosuje się często klasy-

Intensywność wysiłku	HR (sk \times min ⁻¹)
lekka	do 90
umiarkowana	90–110
ciężka	110–130
bardzo ciężka	130–150
skrajnie ciężka	150–170

Tabela 14.1 Ocena intensywności wysiłku na podstawie częstości skurczów serca (HR). Wg Astranda i Rodahla (zob. Astrand P.O., Rodahl K. (1986) *Textbook of Work Physiology*, McGraw Hill, s. 502).

Intensywność wysiłku	$\dot{V}O_2$ (l \times min ⁻¹)
lekka	do 0,5
umiarkowana	0,5–1,0
ciężka	1,0–1,5
bardzo ciężka	1,5–2,0
skrajnie ciężka	ponad 2,0

Tabela 14.2 Ocena intensywności wysiłku na podstawie minutowego poboru tlenu ($\dot{V}O_2$). Wg Astranda i Rodahla (zob. Astrand P.O., Rodahl K. *Textbook of Work Physiology*, McGraw Hill, 1986; s. 502).

fikację Whippa (1996). Punktem wyjścia w tej klasyfikacji jest próg mleczanowy (LT). Wyróżnia się cztery stopnie intensywności pracy: (1) umiarkowana (*moderate*), (2) ciężka (*heavy*), (3) bardzo ciężka (*very heavy*) oraz (4) skrajnie ciężka (*severe*). Pierwsza z tych kategorii dotyczy intensywności wysiłku o mocy poniżej progu mleczanowego. Pozostałe trzy charakteryzują wysiłki o mocy ponadprogowej, a miarą ich intensywności jest narastające stężenie mleczanów i jonu wodorowego we krwi.

SKALA BORG

W ocenie intensywności wysiłku, obok wskaźników fizjologicznych, często stosowana jest ocena subiektywna, z wykorzystaniem tzw. skali Borga (1982). Znałe są dwie skale Borga: 10- i 20-punktowa. Ta druga stosowana jest częściej (tab. 14.3). Skala ta dostarcza wiarygodnych i powtarzalnych danych dotyczących intensywności wysiłku, zarówno w czasie prób wysiłkowych z udziałem pacjentów, jak i w odniesieniu do ludzi zdrowych. Wynik powyżej 18 w tej skali wskazuje, że pacjent/sportowiec wykonał wysiłek, w którym osiągnął maksymalny pobór tlenu.

Stopień intensywności wysiłku	
6	minimalny
7	
8	
9	bardzo lekki
10	
11	dość lekki
12	
13	dość ciężki
14	
15	ciężki
16	
17	bardzo ciężki
18	
19	maksymalny
20	

Tabela 14.3 Skala Borga (20-punktowa).

14.3

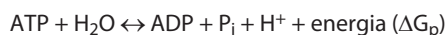
WYTWARZANIE ENERGII I MOC MECHANICZNA MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Mięśnie szkieletowe cechuje wyjątkowa zdolność do zwiększania wytwarzania energii w krótkim czasie. W wysiłkach o maksymalnej mocy zużycie energii wzrasta w ciągu kilku sekund ponad 400-krotnie względem wielkości spoczynkowych.

14.3.1

WYTWARZANIE ENERGII W MIĘŚNIACH SZKIELETOWYCH

Źródłem energii do pracy mięśniowej jest hydroliza adenozynotrifosforanu (ATP), katalizowana przez ATP-azy:

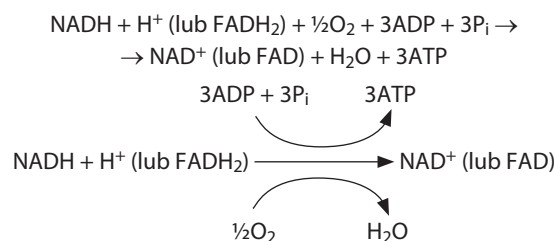


Reakcja ta dostarcza energię (oznaczaną w skrócie ΔG_p albo ΔG_{ATP}), która w pracujących komórkach mięśniowych wykorzystywana jest przede wszystkim do generowania siły i mocy. Część energii uzyskanej w wyniku tej reakcji zużywana jest również do innych procesów zachodzących w tkance mięśniowej (m.in. transport błonowy, biosyntezy i inne), a pewna jej ilość uwalnia się w postaci ciepła.

Stężenie ATP w komórkach mięśniowych jest stosunkowo małe – wynosi ono ok. 25 milimoli na kilogram suchej masy mięśniowej (d.m., *dry muscle*) [$\text{mmol} \times (\text{kg d.m.})^{-1}$], tj. ok. 8,2 milimoli na litr wody wewnątrzkomórkowej ($\text{mmol} \times \text{l}^{-1}$). Zasób ten zostałby wyczerpany w ciągu 2 s wysiłku z maksymalną mocą. Jednak nawet w skrajnie zmęczonym mięśniu stwierdza się zaledwie niewielki spadek stężenia ATP. Utrzymanie stałego stężenia ATP w komórce mięśniowej możliwe jest dzięki sprawnej jego resyntezie, której tempo w znacznym stopniu warunkuje możliwości wysiłkowe mięśni.

Resynteza ATP w mięśniach podczas pracy fizycznej najłatwiej (prawie natychmiastowo) dokonuje się przez przeniesienie fosforanu (P_i) wraz z energią z fosfokreatyny (PCr) na adenozyndifosforan (ADP). Stężenie PCr w mięśniu szkieletowym w spoczynku wynosi ok. 70–80 [$\text{mmol} \times (\text{kg d.m.})^{-1}$], zatem około 3-krotnie przewyższa stężenie ATP. Innym ważnym substratem energetycznym wykorzystywanym w procesie glikolizy jest glikogen. Zasoby glikogenu w mięśniach w spoczynku wynoszą około 400 [$\text{mmol} \times (\text{kg d.m.})^{-1}$].

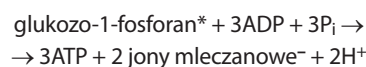
Resynteza ATP w spoczynku oraz w wysiłkach długotrwałych o niskiej intensywności zachodzi głównie z udziałem fosforylacji oksydacyjnej:



W wysiłkach „sprinterskich”, w których szybkość zużycia ATP wielokrotnie przewyższa możliwości jego resyntezy w procesie fosforylacji oksydacyjnej, główną rolę w resyntezie ATP odgrywają: reakcja kinazy kreatynowej

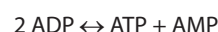


oraz glikoliza



* z glikogenu mięśniowego

W przypadku znacznego deficytu energii pewna ilość ATP może być również resyntezowana w reakcji miokinazowej:



gdzie: ADP – adenozyndifosforan, AMP – adenozyntomonofosforan, PCr – fosfokreatyna, Cr – kreatyna, P_i – fosforan nieorganiczny, $\text{NADH} + \text{H}^+$ (lub FADH_2) – zredukowane formy dinukleotydu nikotynoamido-

adeninowego i dinukleotydu flawinoadeninowego, NAD⁺ (lub FAD) – utlenione formy dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego i dinukleotydu flawinoadeninowego.

Udział wyżej przedstawianych szlaków metabolicznych w resyntezie ATP zmienia się wraz ze wzrostem szybkości zużycia energii w organizmie. Natomiast zdolność utrzymania określonej intensywności wysiłku zależy głównie od możliwości dostosowania szybkości resyntezy ATP do szybkości jego zużycia.

SUBSTRATY ENERGETYCZNE W WYSIŁKACH DŁUGOTRWAŁYCH

W wysiłkach o niskiej intensywności (poniżej progu mleczanowego – LT), trwających nawet kilka godzin, głównym substratem energetycznym w pracujących mięśniach są wolne kwasy tłuszczowe (FFA, *free fatty acids*), a ich udział w resyntezie ATP jest dominujący. Wzrost intensywności wysiłku ponad LT powoduje wzrost znaczenia glikogenu jako substratu energetycznego. Gdy intensywność wysiłku osiąga 100% $\dot{V}_{O_{2max}}$, glikogen staje się głównym substratem energetycznym w pracujących mięśniach. Szybkość utylizacji FFA w relacji do % $\dot{V}_{O_{2max}}$ ma przebieg paraboliczny. W wysiłkach lekkich aż do ok. 50% $\dot{V}_{O_{2max}}$ szybkość ta wzrasta, po czym maleje, na skutek czego podczas pracy z intensywnością ok. 80% $\dot{V}_{O_{2max}}$ jest niższa niż podczas wysiłku o intensywności 25% $\dot{V}_{O_{2max}}$. Obok intensywności wysiłku, ważnym czynnikiem wpływającym na „wybór” substratów energetycznych w pracujących mięśniach, jest czas trwania wysiłku. W wysiłku o tej samej intensywności wraz z wydłużaniem się czasu jego trwania wzrasta udział energii uzyskanej z utleniania wolnych kwasów tłuszczowych w stosunku do energii pochodzącej z glikolizy (wykorzystującej zarówno glikogen mięśniowy, jak i glukozę z krwi). Ponadto w wysiłku wykonywanym na czczo mięśnie w większym stopniu czerpią energię z utleniania wolnych kwasów tłuszczowych niż w wysiłku wykonywanym w sytości.

SUBSTRATY ENERGETYCZNE W WYSIŁKACH KRÓTKOTRWAŁYCH O MAKSYMALNEJ MOCY

W wysiłkach krótkotrwałych o maksymalnej mocy, prowadzących do zmęczenia w ciągu kilku–kilkunastu sekund, szybkość zużycia ATP już od pierwszych sekund wysiłku może sięgać 10–14 [mmol × (kg d.m.)⁻¹ × s⁻¹], a nieco mniej u osób o niższej wydolności fizycznej. Resynteza ATP w pierwszych sekundach takiego wysiłku odbywa się głównie w oparciu o reakcję kinazy kreatynowej, w której fosfokreatyna (PCr) i ADP zostają przekształcane w kreatynę (Cr) i ATP. W kolejnych sekundach wysiłku rośnie znaczenie glikolizy

w resyntezie ATP, a w chwili znacznego deficytu energii pewna ilość ATP pochodzi również z reakcji mio-kinazowej. W wysiłkach o mocy maksymalnej zasoby PCr w mięśniach szkieletowych ulegają wyczerpaniu w ciągu ok. 20 s. Znacznie zmniejsza się również w tym czasie stężenie glikogenu mięśniowego, a w najszybszych włóknach mięśniowych jego zasoby ulegają wyczerpaniu. W tabeli 14.4 przedstawiono zmiany stężeń wybranych substratów energetycznych oraz metabolitów mierzonych w mięśniu czworogłowym uda u osób wykonujących 3,5–10-minutowe wysiłki o różnej intensywności, wyrażonej w % $\dot{V}_{O_{2max}}$.

14.3.2

MIĘŚNIE SZKIELETOWE JAKO ŹRÓDŁO MOCY MECHANICZNEJ

Główną funkcją mięśni szkieletowych jest generowanie siły i mocy. Siła mięśni zależy od ich masy, a ściślej mówiąc od ilości sarkomerów ułożonych równolegle względem siebie, tzn. od przekroju poprzecznego mięśnia. Wielkość siły generowanej przez pojedyncze mostki aktyno-miozynowe jest niewielka, gdyż wynosi ok. 4–7 pN. Natomiast maksymalne wielkości siły wytwarzanej przez mięśnie szkieletowe człowieka są pokaźne – wynoszą one 30–80 N × cm⁻² przekroju poprzecznego mięśnia. Przykładowo mięsień czworogłowy uda młodego zdrowego mężczyzny może wytworzyć siłę przekraczającą 1000 N.

Wielkość generowanej mocy warunkują dwie składowe – siła i szybkość skracania mięśnia. Wraz ze wzrostem wytwarzanej siły obniża się maksymalna szybkość skracania mięśnia. Maksymalną siłę osiąga mięsień w maksymalnym skurczu izometrycznym. Wielkość generowanej mocy pierwotnie wzrasta wraz z szybkością skracania mięśnia. W chwili uzyskania tzw. optymalnej szybkości skracania (V_{opt}) mięsień generuje moc maksymalną (MPO, *maximal power output*). Przekroczenie V_{opt} prowadzi do spadku zdolności generowania mocy maksymalnej (zob. ryc. 14.1). Optymalna szybkość skracania stanowi ok. 30–40% maksymalnej szybkości skracania włókien mięśniowych danego typu. U młodych, zdrowych mężczyzn maksymalna moc mięśni kończyn dolnych, mierzona na ergometrze izokinetycznym, przekracza 1000 W. Sportowcy specjalizujący się w konkurencjach szybkościowo-siłowych często przekraczają w tych próbach wielkość 2000 W.

TYPY WŁÓKIEŃ MIĘŚNIOWYCH

Mięśnie szkieletowe człowieka zawierają różne pod względem funkcjonalnym i metabolicznym typy włókien mięśniowych. Najprostszy podział to podział na

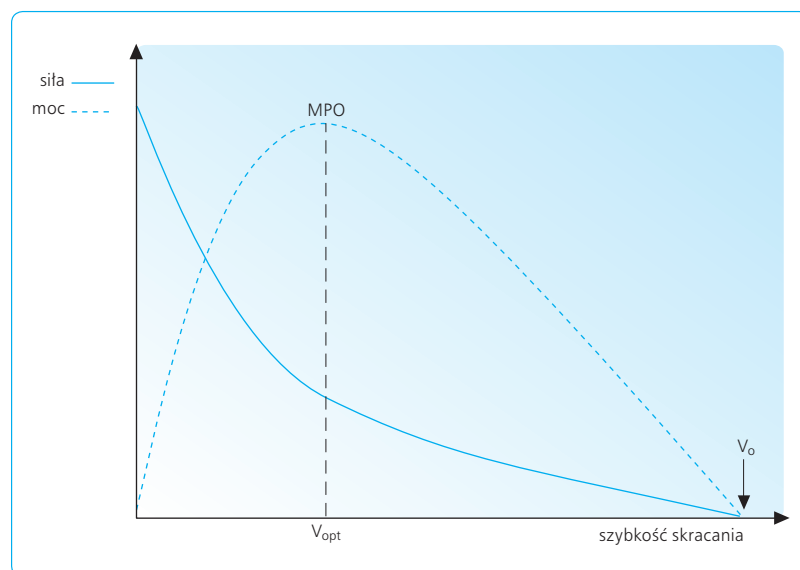
	Spoczynek	40–50% $\dot{V}O_{2max}$	60–80% $\dot{V}O_{2max}$	100% $\dot{V}O_{2max}$
PCr	83 ± 2	74 ± 2*	36 ± 4*	17 ± 2*
ΔP_i	0	9,3 ± 1,1	42,3 ± 3,9*	59,7 ± 4,0*
ATP	26 ± 1	25 ± 1	25 ± 1	20 ± 1*
AMP	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,2 ± 0,03
IMP	< 0,01	< 0,01	0,26 ± 0,06	3,5 ± 0,51*
TAN	29 ± 1	29 ± 1	29 ± 1	24 ± 1*
TAN + IMP	29 ± 1	29 ± 1	29 ± 1	28 ± 1
NH ₃	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	–	4,1 ± 0,5*
Glikogena	284	234	222	141
La	1,8 ± 0,2	2,7 ± 0,6	33,5 ± 5,1*	100,0 ± 5,5*
Pirogronian	0,13 ± 0,01	0,19 ± 0,02*	0,46 ± 0,02*	0,46 ± 0,04*
G-6-P	0,8 ± 0,2	1,7 ± 0,3*	2,9 ± 0,3*	6,5 ± 0,3*
NAD ⁺	1,9 ± 0,1	–	–	2,0 ± 0,1
NADH	0,2 ± 0,02	0,1 ± 0,01*	0,3 ± 0,03*	0,3 ± 0,04*

Wartości wyrażono jako: średnia ± S.E.M. (standard error of the mean).

* Wielkość istotnie różna od spoczynkowej ($p < 0,05$).

Glikogena^a – mM jednostek glukozyliwych (*glucosyl units*) × (kg d.m.)⁻¹, PCr – fosfokreatyna, ΔP_i – przyrost stężenia fosforanu nieorganicznego, ATP – adenosynotrifosforan, AMP – adenosynomonofosforan, IMP – inozynomonofosforan, TAN – całkowita pula nukleotydów adenylowych, NH₃ – amoniak, La – mleczan, G-6-P – glukoza-6-fosforan (z glukozy krwi), NAD⁺ – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (forma utleniona), NADH – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (forma zredukowana).

Tabela 14.4 Zmiany stężeń wybranych substratów energetycznych oraz metabolitów wyrażone w [mmol × (kg d.m.)⁻¹], zmierzone w mięśniu czworogłowym uda u osób wykonujących 3,5–10-minutowe wysiłki o różnej intensywności, wyrażonej w % $\dot{V}O_{2max}$ (wg Turnera i Hoppelera (1999) *Muscle energetics: aerobic strategies in Physiological determinants of exercise tolerance in humans*, eds. B.J. Whipp, A.J. Sargeant. The Physiological Society, London 1999. s. 29–47).

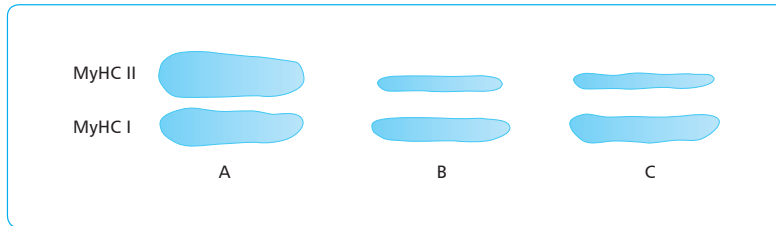


Ryc. 14.1 Zależności pomiędzy szybkością skracania mięśnia a siłą i mocą generowaną przez mięsień. MPO (*maximal power output*) – maksymalna moc mięśnia, V_{opt} – optymalna szybkość skracania mięśnia, V_o (lub V_{max}) – maksymalna szybkość skracania mięśnia.

włókna wolno kurczące się (czerwone) oraz szybko kurczące się (białe). W klasyfikacji funkcjonalno-metabolicznej wyróżnia się 3 typy włókien mięśniowych: (1) włókna SO (*slow-twitch oxidative*) – wolno kurczące się, odporne na zmęczenie, tlenowe; (2) włókna FOG (*fast-twitch oxidative-glycolytic*) – szybko kurczące się, odporne na zmęczenie, tlenowo-glikolityczne; (3) włók-

na FG (*fast-twitch glycolytic*) – szybko kurczące się, podatne na zmęczenie, glikolityczne.

Obecnie standardem staje się klasyfikacja typów włókien mięśniowych uwzględniająca proporcje różnych typów łańcuchów ciężkich miozyny (MyHC, *myosin heavy chain*) we włóknie mięśniowym. Na ryc. 14.2 przedstawiono proporcje dwóch typów łańcuchów



Ryc. 14.2 Proporcje łańcuchów ciężkich miozyny (MyHC, *myosin heavy chain*) typu I i II (MyHC I i MyHC II) w mięśni czworogłowym uda u trzech osób: A – badany z przewagą MyHC II, B i C – badani o przewadze MyHC I.

ciężkich miozyny (typ I i II) w mięśni czworogłowym uda u trzech osób (A, B, C).

Łańcuch ciężki miozyny, wykazując aktywność ATP-azową (zdolność zamiany energii chemicznej z hydrolizy ATP w energię mechaniczną) jest głównym czynnikiem determinującym właściwości funkcjonalne włókna mięśniowego. Stąd włókna mięśniowe wolno kurczące się wykazują ekspresję izoformy MyHC I (zwanej również izoformą MyHC- β). Włókna mięśniowe szybko kurczące się wykazują ekspresję izoform MyHC IIa i MyHC IIx. Na tej podstawie w mięśniach szkieletowych człowieka wyróżniamy następujące typy włókien mięśniowych: włókna typu I, IIA i IIX. Jak dotąd w mięśniach szkieletowych człowieka nie stwierdzono izoformy MyHC IIb pomimo obecności genu MyHC IIb. W typowych, zróżnicowanych mięśniach szkieletowych przeważają włókna, w których stwierdza się ekspresję łańcucha ciężkiego miozyny jednego rodzaju (w przypadku włókien wolno kurczących się typu I – MyHC I, a w przypadku włókien szybko kurczących się typu IIA – MyHC IIa). We włóknach mięśniowych szybko kurczących się IIX występuje ekspresja dwóch izoform łańcucha ciężkiego miozyny tj. MyHC IIa i MyHC IIx. Należy zaznaczyć, że w odpowiedzi na zmianę unerwienia czy obciążenia mechanicznego dochodzi do zmian w ekspresji izoform łańcuchów ciężkich miozyny i do wzrostu zawartości włókien hybrydowych, zawierających więcej niż jedną izoformę. Przykładem może być trening fizyczny, który prowadzi do wzrostu włókien hybrydowych w mięśni szkieletowym, co wpływa na właściwości funkcjonalne włókien mięśniowych.

CHARAKTERYSTYKA FUNKCJONALNA RÓŻNYCH TYPÓW WŁÓKIEN MIĘŚNIOWYCH

Cechą najbardziej różnicującą poszczególne typy włókien mięśniowych jest maksymalna szybkość skracania (V_0). Zależy ona głównie od procentowej zawartości różnych izoform ciężkich łańcuchów miozyny (MyHC) w danym mięśniu. Mięśnie zawierające najwięcej miozyny typu IIx są najszybsze. Ich szczytowe wartości V_0 okazują się kilkakrotnie wyższe niż włókien typu I. Z kolei V_0 włókien typu IIA przyjmuje wartości pomiędzy właściwymi dla włókien typu I oraz IIX. W efekcie mięśnie z największą zawartością MyHC IIx mają zdolność generowania najwyższych wielkości mocy maksymalnej

(MPO). Zdolność generowania mocy maksymalnej przez włókna typu I jest najniższa. Wykazano eksperymentalnie, że stosunek wielkości MPO osiąganą przez włókna typu I i IIX wynosi około 1 : 10.

Dodać należy, że zawartość PCr we włóknach typu II (ok. 85 [mmol \times (kg d.m.)⁻¹]) jest o 5–15% większa niż we włóknach typu I (ok. 70 [mmol \times (kg d.m.)⁻¹]). Ponadto zawartość glikogenu we włóknach typu II (475 [mmol \times (kg d.m.)⁻¹]) jest o 10–25% większa niż we włóknach typu I (375 [mmol \times (kg d.m.)⁻¹]).

W odniesieniu do wielkości maksymalnej siły izometrycznej generowanej przez włókna mięśniowe różnego typu nie stwierdza się tak zasadniczych różnic, choć wyższe wielkości maksymalnych sił izometrycznych obserwuje się we włóknach typu IIX. Proporcje między wartościami maksymalnej siły izometrycznej osiąganą przez włókna typu I, IIA i IIX wynoszą 1 : 1,2 : 1,5.

Istotną właściwością różnych typów włókien mięśniowych jest ich oporność na zmęczenie. Włókna typu I cechuje największa oporność na zmęczenie, a włókna typu IIX – najmniejsza. Włókna typu IIX cechuje najwyższa podatność na zmęczenie tzn. szybko tracą zdolność generowania oczekiwanej wielkości siły i mocy.

Istnieją wyraźne międzyosobnicze różnice w zawartości różnych izoform MyHC w mięśniach lokomotoryjnych człowieka. Na przykład mięśnie najszybszych sprinterów zawierają ponad 90% włókien typu II, w tym kilkadziesiąt procent włókien typu IIX, natomiast zawartość włókien typu I w ich mięśniach wynosi ok. 10%. Odwrotne proporcje stwierdza się u najlepszych biegaczy długodystansowych. Mięśnie ich zawierają ponad 90% włókien typu I, a najszybsze włókna mięśniowe, tj. IIX, są w ich mięśniach niewykrywalne. Mięśnie młodego, zdrowego człowieka zawierają najczęściej ok. 50% włókien typu I i 50% włókien typu II. Na uwagę zasługuje to, że w mięśniach osób niewytrenowanych występuje izoforma MyHC IIx. Wraz z wiekiem, w procesie starzenia obserwuje się tendencję do utraty najszybszych izoform typu IIx, co prowadzi do spadku zdolności generowania mocy maksymalnej. Starzejące się mięśnie stopniowo tracą również zdolność generowania siły.

W świetle dostępnych danych w wysiłkach o niskiej mocy i umiarkowanej szybkości ruchów, rekrutowane są jedynie jednostki motoryczne zawierające włókna typu I, a wraz ze wzrostem mocy i szybkości ruchów kolejno włączane są jednostki motoryczne, zawierające włókna typu IIA i IIX. Podczas wysiłków krótkotrwa-

łych o mocy maksymalnej rekrutowane są „prawie jednocześnie” wszystkie dostępne włókna mięśniowe, jednakże te najszybsze generują największe moce.

W wysiłkach o niskiej intensywności, lecz bardzo długim czasie trwania (ponad 3 godz.) stwierdza się spadek glikogenu nawet w najszybszych włóknach mięśniowych (typu IIA i IIX), co może świadczyć o ich rekrutacji w tych wysiłkach. Dodatkowym dowodem na zmęczenie włókien typu IIA i IIX w tych wysiłkach jest przejściowa utrata zdolności generowania mocy maksymalnej po kilkugodzinnych wysiłkach o niskiej intensywności. Ponadto w wysiłkach o bardzo dużej szybkości ruchów, bez względu na wielkość generowanej mocy, oprócz włókien typu I, rekrutowane są również włókna typu IIA i IIX.

MOC MAKSYMALNA I SIŁA MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Moc maksymalna mięśni szkieletowych (MPO), główny wskaźnik wydolności w wysiłkach krótkotrwałych o maksymalnej intensywności, warunkowana jest przez dwa czynniki: maksymalną szybkość skracania mięśnia (V_0 , *maximal shortening velocity*) oraz maksymalną siłę izometryczną mięśni szkieletowych (MVC, *maximal voluntary contraction*). Pomiar V_0 jest trudny, natomiast MVC stanowi wielkość łatwo mierzalną. V_0 zależy głównie od procentowej zawartości różnych typów izoform łańcuchów ciężkich miozyny w badanym mięśniu; na jej podstawie szacuje się możliwości szybkościowe mięśnia. Natomiast MVC zależy przede wszystkim od przekroju poprzecznego mięśnia. MVC prostowników stawu kolanowego u osób nietreningujących w wieku 5–63 lat koreluje dodatnio z masą ciała. Zależność tę przedstawiono na ryc. 14.3.

(Opis metod pomiaru MVC oraz MPO mięśni szkieletowych człowieka można znaleźć w rozdziale *Wydol-*

ność fizyczna człowieka, autor J. A. Żołądź, w podręczniku *Fizjologiczne podstawy wysiłku fizycznego*, red. J. Górski, PZWŁ, Warszawa 2006, s. 465–536).

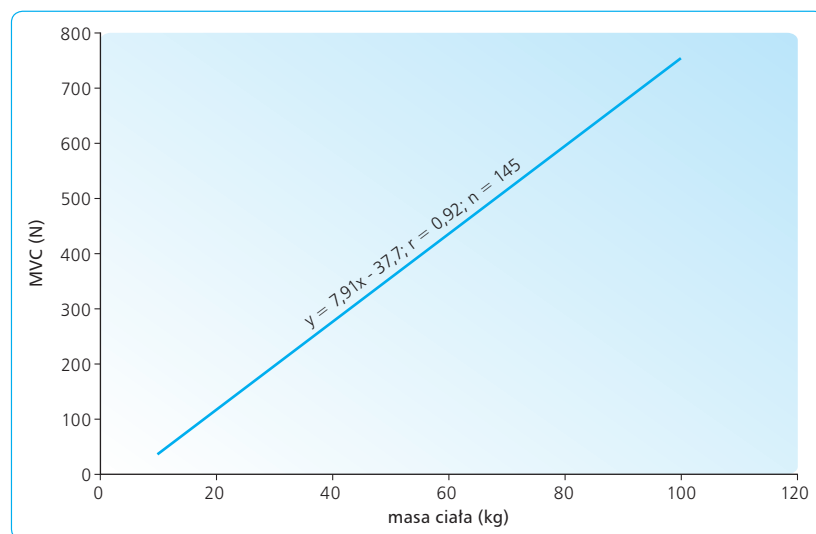
ZNACZENIE TEMPERATURY MIĘŚNI W GENEROWANIU MAKSYMALNEJ MOCY

Znaczny wpływ na zdolność generowania mocy maksymalnej ma temperatura mięśni. W spoczynku, w mięśniu czworogłowym uda, na głębokości ok. 4 cm, temperatura wynosi ok. 36°C. Jej przyrost zwiększa, a spadek obniża możliwości generowania mocy maksymalnej. W wyniku rozgrzewki temperatura mięśnia czworogłowego uda wzrasta o ok. 3–4°C. Wyniki badań Sargeanta dowodzą, że taki wzrost ciepłoty mięśni zwiększa możliwości generowania mocy maksymalnej o ok. 15–20%. Odwrotny efekt wywołuje spadek temperatury wewnątrzmięśniowej.

WPŁYW STARZENIA SIĘ NA SIŁĘ I MOC MIĘŚNI SZKIELETOWYCH CZŁOWIEKA

Proces starzenia mięśni szkieletowych rozpoczyna się już w trzeciej dekadzie życia. Stopniowo, początkowo wolno, zmniejsza się zarówno możliwość wytwarzania siły, jak i prędkość skracania mięśni. W wyniku tych procesów u nietreningujących mężczyzn w wieku 65 lat maksymalna siła mięśni prostowników stawu kolanowego wynosi około 70–75% wartości osiągniętej między 20 a 30 r.ż. W późniejszych latach życia najczęściej jej poziom jest tak niski, że utrudnia, a w końcu uniemożliwia samodzielne poruszanie się.

Główną przyczyną spadku siły mięśniowej u osób w starszym wieku jest redukcja masy mięśniowej. Wykazano, że po przekroczeniu 50 roku życia masa mię-



Ryc. 14.3 Zależność pomiędzy masą ciała a wielkością maksymalnej siły izometrycznej (MVC) mięśni prostowników stawu kolanowego człowieka. Rycina opracowana na podstawie wyników Edwardsa i wsp., *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1977; 52, 283–290.

śniowa maleje średnio o około 1–2% rocznie. Wśród przyczyn spadku masy mięśniowej najczęściej wymienia się: (1) związany z wiekiem spadek liczby α -motoneuronów; (2) zaburzone funkcjonowanie komórek satelitarnych; (3) zmiany hormonalne, m.in. spadek stężenia estrogenów, testosteronu i hormonu wzrostu; (4) przewlekły stan zapalny organizmu o umiarkowanym nasileniu (*low grade chronic inflammation*) ze wzrostem produkcji cytokin o charakterze katabolicznym, m.in. interleukiny-6 (IL-6), czynnika martwicy guza (TNF- α); (5) wzrost produkcji reaktywnych form tlenu i zaburzenie funkcjonowania mitochondriów (upośledzenie procesu fosforylacji oksydacyjnej); (6) zaburzenia odżywiania (anoreksja starcza) oraz (7) zmniejszoną aktywność fizyczną (zob. Arnold i wsp.: *Gerontology*, 2011; 57: 37–43). Spadek maksymalnej mocy mięśni szkieletowych u osób w starszym wieku jest efektem zarówno zaniku szybkich jednostek motorycznych (typu FR i FF), jak i redukcji masy mięśni.

Wykazano, że trening siłowy o intensywności dobranej odpowiednio do wieku wpływa na zachowanie możliwości generowania mocy przez mięśnie szkieletowe człowieka nawet w wieku 90 lat. Na tej podstawie można sądzić, że główną przyczyną atrofii starczej jest wyłączenie szybkich jednostek motorycznych w wyniku spadku aktywności fizycznej starszych osób.

14.4

WYDOLNOŚĆ FIZYCZNA

Wydolność fizyczną człowieka można szacować w próbach wysiłkowych o stopniowo wzrastającej mocy (tu wyznacza się próg mleczanowy i maksymalny pobór tlenu), jak i podczas wysiłków o stałej mocy (tu bada się kinetykę $\dot{V}O_2$, deficyt i dług tlenowy oraz koszt energetyczny).

Istotą prób o stopniowo narastającej mocy jest proporcjonalne do upływu czasu zwiększanie intensywności wysiłku. Jej przyrost może być ciągły (*ramp test*) lub stopniowany (*gradual incremental exercise test*). Protokół wysiłkowy wg Bruce'a (1971), najczęściej stosowany w kardiologicznych próbach wysiłkowych, w którym intensywność wysiłku w funkcji czasu przyrasta nieproporcjonalnie, nie może być wykorzystywany do wyznaczania progu mleczanowego.

W wysiłkach o stałej mocy (*square wave*) wielkość mocy pozostaje niezmienną od początku trwania wysiłku. Intensywność wysiłków o stałej mocy jest najczęściej planowana w odniesieniu do progu mleczanowego i może być podprogowa lub nadprogowa.

14.4.1

WSKAŹNIKI WYDOLNOŚCI W WYSIŁKACH DŁUGOTRWAŁYCH

Zdolność do wykonywania wysiłków długotrwałych szacować można na podstawie dwóch wskaźników: progu mleczanowego (LT) oraz maksymalnego poboru tlenu ($\dot{V}O_{2max}$). Na ryc. 14.4 przedstawiono przykładowe wartości poboru tlenu oraz wielkości generowanej mocy na cykloergometrze w chwili osiągnięcia LT oraz $\dot{V}O_{2max}$, zarejestrowane u młodego, zdrowego mężczyzny.

METABOLIZM SPOCZYNKOWY I POMIAR POBORU TLENU W SPOCZYNKU I PODCZAS WYSIŁKU

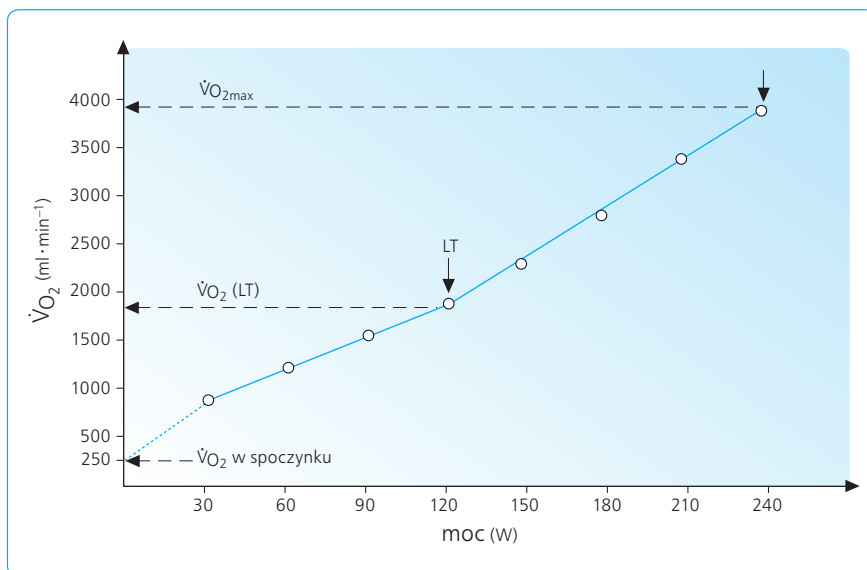
W klasycznej metodzie pomiaru minutowego poboru tlenu przez cały organizm (*pulmonary oxygen uptake*) tak w spoczynku, jak i w wysiłku, korzystano z worków Douglasa (patrz rozdział *Wydolność fizyczna człowieka*, autor J.A. Żołędź, w podręczniku *Fizjologiczne podstawy wysiłku fizycznego*, red. J. Górski, PZW, Warszawa 2006, s. 465–536).

Obecnie pomiary $\dot{V}O_2$ wykonywane są najczęściej tzw. metodą z oddechu na oddech (*breath by breath*), która pozwala również na badanie kinetyki $\dot{V}O_2$. Podczas pomiarów stosuje się ergospirometry nowej generacji, wyposażone w szybkie analizatory składu wydechanego powietrza.

Minutowy pobór tlenu w spoczynku wyraża się w: (1) litrach O_2 na minutę ($l \times \text{min}^{-1}$) lub mililitrach O_2 na minutę ($ml \times \text{min}^{-1}$); (2) mililitrach O_2 na kilogram masy ciała na minutę ($ml \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$).

Pobór tlenu w spoczynku

U ludzi zdrowych wielkość spoczynkowego poboru tlenu zależy głównie od masy ciała. U kobiety o typowej masie ciała wynosi on około $0,20 l \times \text{min}^{-1}$, u mężczyzny $0,25 l \times \text{min}^{-1}$, co w obu przypadkach daje ok. $3,6 ml \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$. Wielkość tę określa się jako 1 MET (*metabolic equivalent*). Spoczynkowy pobór tlenu niewiele jednak mówi o stanie wydolności fizycznej, nie stwierdza się bowiem jego zasadniczych różnic zależnych od stanu wytrenowania. Czynnikiem nasilającym pobór tlenu w spoczynku są stany patologiczne, takie jak nadczynność tarczycy czy infekcje, w przebiegu których pobór tlenu może wzrastać kilkakrotnie względem wielkości fizjologicznych. Pobór tlenu u takich chorych, leżących w łóżku, jest zbliżony do poboru tlenu rejestrowanego u zdrowej osoby w lekkim wysiłku (np. podczas pedałowania na ergometrze z mocą ok. 40 W). Choć pomiar metabolizmu spoczynkowego nie jest wskaźnikiem możliwości wysiłkowych człowie-



Ryc. 14.4 Przykładowy pobór tlenu ($\dot{V}O_2$) oraz wielkości generowanej mocy w chwili przekroczenia progu mleczanowego (LT) oraz w chwili uzyskania mocy maksymalnej (PO_{max}) w wysiłku o stopniowo wzrastającej mocy (30 W co 3 minuty), wykonanym na ergometrze rowerowym. Wyniki dotyczą młodego, zdrowego mężczyzny o masie ciała 70 kg.

ka, dostarcza cennych informacji o stopniu nasilenia przemian metabolicznych.

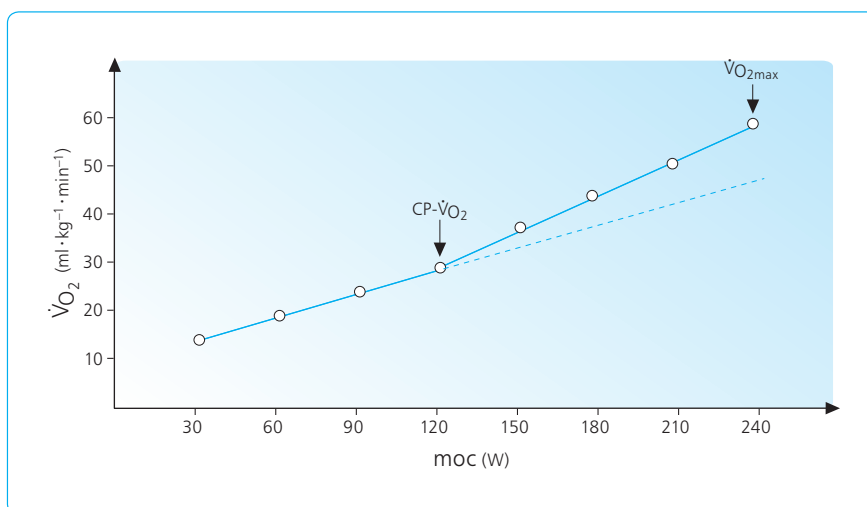
Pobór tlenu w wysiłku o stopniowo wzrastającej mocy

Wraz ze wzrostem generowanej mocy zwiększa się minutowy pobór tlenu. Począwszy od wczesnych prac Hilla z lat dwudziestych XX w. aż do chwili obecnej zależność pomiędzy poborem tlenu a intensywnością wysiłku w większości opracowań prezentowana jest jako liniowa. Wyniki niektórych badań (Żołądź i wsp. 1995) wykazują jednak, że liniowy przebieg w tej zależności występuje jedynie do chwili wystąpienia progu mleczanowego (LT). Po przekroczeniu LT pobór tlenu przyrasta nieproporcjonalnie w stosunku do przyrostu generowanej mocy (ryc. 14.5). Wielkość mocy, po przekroczeniu której $\dot{V}O_2$ zaczyna wzrastać w sposób nieliniowy, nazwano punktem zmiany w poborze tlenu

(CP- $\dot{V}O_2$, *change point in oxygen uptake*) (Żołądź i wsp. 1998).

Przekroczenie CP- $\dot{V}O_2$ powoduje, że dalszy przyrost mocy wymaga nieproporcjonalnie więcej tlenu niż przyrost poniżej CP- $\dot{V}O_2$, co w efekcie przyspiesza wystąpienie zmęczenia. Wielkość nieliniowego przyrostu poboru tlenu w chwili osiągnięcia $\dot{V}O_{2max}$ podczas wysiłku wykonanego kończynami dolnymi na cykloergometrze, dodatnio koreluje z zawartością ciężkich łańcuchów miozyny typu II w mięśniu czworogłowym uda. (Sposób wyznaczania CP- $\dot{V}O_2$ opisano w pracy: Żołądź i wsp. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 1998; 78, 369–377).

Rośnie liczba dowodów na to, że przyczyną wzrostu stosunku $\dot{V}O_2$ do generowanej mocy obserwowanego po przekroczeniu progu mleczanowego jest spadek sprawności mechanicznej mięśni wywołany ich zmęczeniem (głównie spadkiem potencjału fosforylacyjnego mięśni) (zob. Żołądź i wsp. *J. Appl. Physiol.*, 2008; 105: 575-580).



Ryc. 14.5 Przykładowy pobór tlenu ($\dot{V}O_2$) u młodego, zdrowego mężczyzny o masie ciała 70 kg w relacji do wielkości generowanej mocy na ergometrze rowerowym w wysiłku o stopniowo wzrastającej mocy (30 W co 3 min). Częstość pedałowania wynosiła 70 cykli na minutę. CP- $\dot{V}O_2$ (*change point in oxygen uptake*) – punkt zmiany w poborze tlenu.

PRÓG MLECZANOWY I METODY JEJEGO WYZNACZANIA

Próg mleczanowy (LT, *lactate threshold*) to taka intensywność wysiłku (wielkość generowanej mocy, prędkość biegu, itp.), po przekroczeniu której stężenie mleczanów we krwi przekracza poziom spoczynkowy i systematycznie wzrasta.

Metody wyznaczania progu mleczanowego

Istnieje kilka koncepcji wyznaczania progu mleczanowego. Jedną z nich jest tzw. 4-milimolowy próg mleczanowy (OBLA, *onset of blood lactate accumulation*), zaproponowany przez Sjödina i Jacobsa (1981). Zgodnie z założeniami, wielkością progową nazywano tę wielkość mocy lub szybkość biegu, przy której stężenie mleczanów we krwi podczas wysiłku o stopniowo wzrastającej intensywności osiąga $4 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ (ryc. 14.6). Choć metoda ta była często stosowana w badaniach wysiłkowych zarówno pacjentów, jak i sportowców, obecnie jej popularność maleje. Częściej natomiast próg mleczanowy (LT) wyznacza się na podstawie dynamiki zmian stężenia mleczanów we krwi. Systematyczny wzrost tego stężenia w następstwie wzrostu intensywności wysiłku stanowi podstawę wyznaczenia progu mleczanowego (LT) (zob. ryc. 14.6).

Próby na ergometrze rowerowym

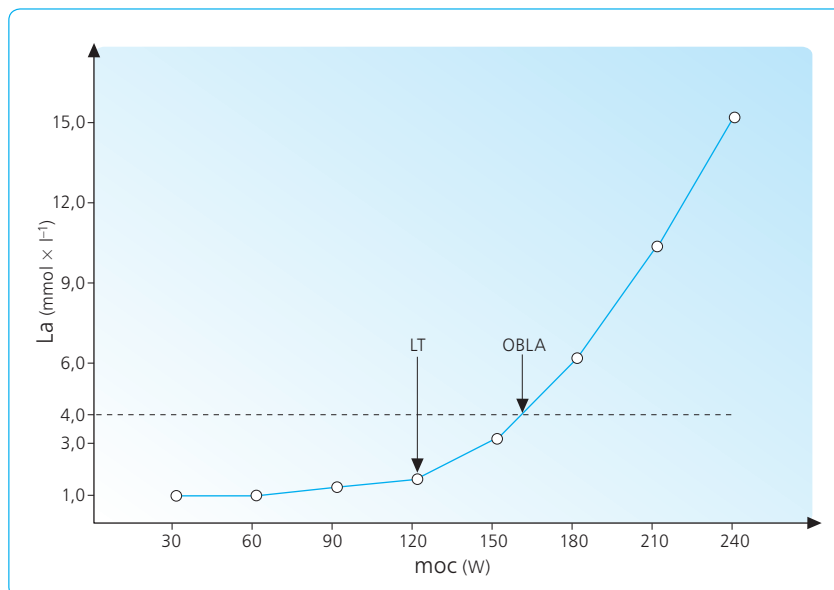
W wielu pracowniach na świecie próg mleczanowy wyznaczany jest na podstawie dynamiki zmian stężenia mleczanów w próbkach krwi żyłnej lub kapilarnej (rzadziej w krwi tętniczej) pobieranych podczas wysiłku o stopniowo wzrastającej mocy. Pierwsza próbka krwi pobierana jest w spoczynku, a następne – w końcowej fazie każdego z 3-minutowych stopni wysiłkowych. Przyrost generowanej mocy wynosi 30 W co 3 min do

chwili wystąpienia objawów zmęczenia. W przypadku prób wysiłkowych z udziałem osób o niższej wydolności fizycznej zaleca się, aby przyrost mocy wynosił 20 W co 3 min. U osób o wyjątkowo niskiej wydolności ($\dot{V}O_{2\text{max}}$ poniżej $25 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) przyrost mocy nie powinien przekraczać 10 W co 3 min. Systematyczny, obserwowany po kolejnych wzrostach intensywności wysiłku przyrost stężenia mleczanów w osoczu, wynoszący co najmniej $0,5 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$, uważa się za przekroczenie progu mleczanowego. Na ryc. 14.6 zilustrowano krzywą mleczanową oraz próg mleczanowy u młodego, zdrowego mężczyzny w wieku 20 lat.

Próg wentylacyjny

Istnieje również możliwość wyznaczenia progu mleczanowego (LT) na podstawie przebiegu parametrów oddechowych (próg wentylacyjny). Już w 1920 r. Briggs wykazał, że wydolność fizyczną człowieka podczas pracy na cykloergometrze (wysiłek o stopniowo wzrastającej intensywności) szacować można na podstawie przebiegu \dot{V}_E i procentowej zawartości dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym ($F_E\text{CO}_2$). Wprowadził on koncepcję progu wentylacyjnego i obciążenie progowe nazwał „obciążeniem krytycznym” (*crest load*). Nasilenie glikolizy w pracujących mięśniach łączy się ze wzrostem stężenia kwasu mlekowego w mięśniach. W wyniku wzrostu stężenia jonów H^+ w mięśniu i we krwi nasila się ich buforowanie przez wodorowęglany. W efekcie dochodzi do nieproporcjonalnego wzrostu minutowego wytwarzania dwutlenku węgla ($\dot{V}\text{CO}_2$) i do hiperwentylacji. Wielu badaczy proponowało różne sposoby wyznaczania progu wentylacyjnego.

Obecnie często stosowaną metodą wyznaczania LT jest procedura znana jako *V-slope* (Beaver i wsp. *J. Appl. Physiol.*, 1986: 60, 2020–2027). Umożliwia ona wyznaczenie LT w wysiłku, w którym moc przyrasta w sposób ciągły, np. o 15 W w ciągu 1 min (tzw. *ramp*



Ryc. 14.6 Sposób wyznaczania progu mleczanowego (LT, *lactate threshold*) oraz 4-milimolowego progu (OBLA, *onset of blood lactate accumulation*) podczas wysiłku o stopniowo wzrastającej mocy (30 W co 3 min) u młodego, zdrowego mężczyzny. La – stężenie mleczanów we krwi.

protocol). Jednak w takich próbach wysiłkowych nie dochodzi do osiągnięcia stanu równowagi funkcjonalnej (*steady state*), przez co pobór tlenu w czasie generowania określonej wielkości mocy jest zaniżany. Bardziej precyzyjnych danych o zależności pomiędzy poborem tlenu a generowaną mocą (zwłaszcza w podprogowej części tej zależności) dostarczają wyniki prób wysiłkowych, w których czas trwania kolejno następujących po sobie wzrastających obciążeń wysiłkowych wynosi 3 min. W takich protokołach metoda *V-slope* nie pozwala na wyznaczenie progu wentylacyjnego. Bardzo dobrze natomiast sprawdza się w nich metoda polegająca na wyznaczeniu punktu zmiany w \dot{V}_{CO_2} ($CP-\dot{V}_{CO_2}$, *change point in \dot{V}_{CO_2}*) (ryc. 14.7). Wykorzystuje ona algorytm matematyczny i pozwala na wykrycie wielkości mocy, przy której \dot{V}_{CO_2} zaczyna przyrastać w sposób nieliniowy względem przyrostu mocy (Żołądź i wsp. *Acta Physiol. Scand.*, 1999; 167, 49–56). Wykazano istnienie ścisłej zależności pomiędzy $CP-\dot{V}_{CO_2}$ (zob. ryc. 14.7) a progiem mleczanowym (LT) wyznaczonym zgodnie z procedurą przedstawioną na ryc. 14. 6.

Próby biegowe

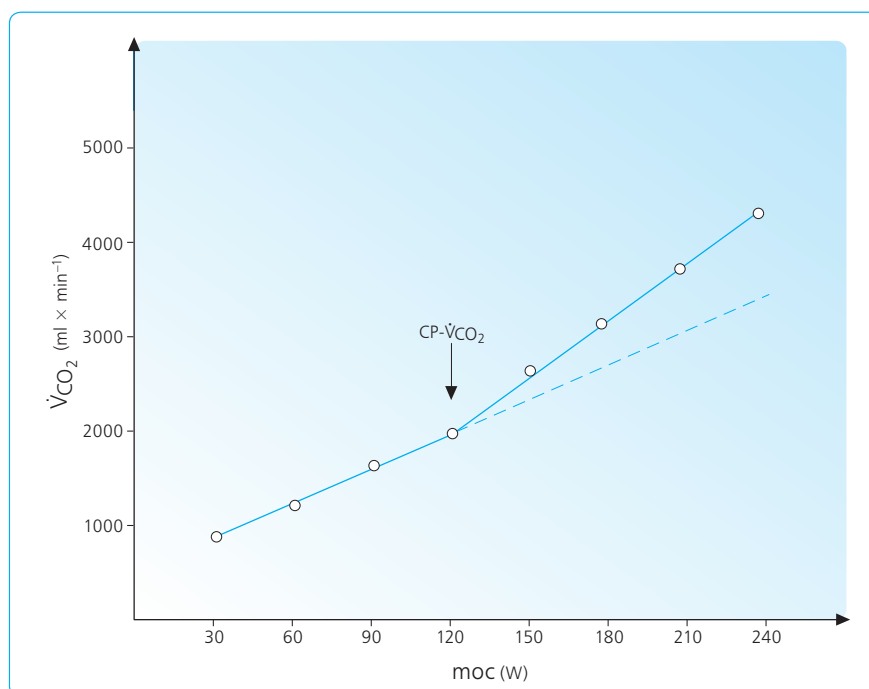
Próby biegowe wykonywane są w pracowni (z wykorzystaniem bieżni mechanicznej) lub w warunkach naturalnych (na stadionie). W próbach tych procedura wyznaczania LT jest identyczna jak opisana powyżej (zob. ryc. 14.6).

Wyznaczanie progu mleczanowego w próbach wysiłkowych na bieżni mechanicznej ogranicza się jednak do osób o ponadprzeciętnej wydolności fizycznej, gdyż u większości osób niewytrenowanych już w czasie biegu z minimalną prędkością (7–8 km × h⁻¹) dochodzi do przekroczenia progu mleczanowego. Próby te cieszą się

natomiast dużą popularnością wśród biegaczy, dla których ta forma ruchu jest bardziej naturalna niż praca na ergometrze rowerowym. Jeden z istotnych problemów w przypadku tych prób stanowi dobór prędkości biegu. Jest on odpowiedni, jeśli próg mleczanowy występuje pomiędzy trzecim a piątym z sześciu stopni wysiłkowych. Doświadczony badacz rozwiązuje tę kwestię śledząc częstość skurczów serca badanej osoby w fazie rozgrzewki wykonywanej przed próbą wysiłkową. Prędkość przesuwu taśmy bieżni zwiększana jest stopniowo (najczęściej o 1 km × h⁻¹ co 6 min). Pewną trudność stanowi pobieranie próbek krwi podczas prób biegowych. Najczęściej w czasie pobierania próbek krwi bieg przerywany jest na ok. 1–2 min. Przy włączeniu dożylnym i zastosowaniu odpowiedniego łącznika można pobierać próbki krwi w dowolnych odstępach czasowych, bez konieczności przerywania biegu.

Test biegowy wg Żołądź

Istnieje możliwość wyznaczenia progu mleczanowego (LT) w warunkach naturalnych – podczas biegu na bieżni lekkoatletycznej. W tym celu, po ok. 10-minutowej rozgrzewce, badana osoba wykonuje 5 wysiłków z systematycznie wzrastającą częstością skurczów serca. Częstość skurczów serca w pierwszym biegu jest o 50 sk × min⁻¹ niższa od wartości maksymalnej (HR_{max}). Natomiast w każdym następnym wysiłku wartość HR jest o 10 sk × min⁻¹ wyższa niż w poprzednim. W ten sposób ostatni, piąty wysiłek wykonywany jest z częstością skurczów serca o 10 sk × min⁻¹ niższą od maksymalnej. Każdy wysiłek trwa 6 minut. Przerwa między wysiłkami wynosi 2 min; w tym czasie pobierana jest próbka krwi, po czym biegacz spaceruje na miejsce startu do kolejnego biegu. Bieg rozpoczyna się



Ryc. 14.7 Sposób wyznaczania progu wentylacyjnego ($CP-\dot{V}_{CO_2}$) u młodego zdrowego mężczyzny podczas wysiłku o stopniowo wzrastającej mocy (30 W co 3 min), wykonanego na ergometrze rowerowym z rytmem pedałowania 70 cykli na minutę.

w wyznaczonym miejscu. Przed rozpoczęciem próby obwód bieżni, wynoszący 400 m, dzielony jest na cztery 100-metrowe odcinki, oznaczone chorągiewkami. W ten sposób wyznaczane są cztery miejsca startu. Po skończonym 6-minutowym biegu z najbliższego miejsca startu badana osoba rozpoczyna kolejny bieg.

Podczas biegu badana osoba kontroluje częstość skurczów serca za pomocą monitora pracy serca (np. firmy POLAR ELECTRO Oy, Finland) i tak dostosowuje prędkość biegu, aby odchylenia od zaplanowanej częstości skurczów serca były minimalne. Ponadto w czasie każdego z 6-minutowych wysiłków rejestrowana jest długość przebytego dystansu (z dokładnością do 10 m), co umożliwi wyliczenie prędkości biegu podczas każdego wysiłku. Na podstawie danych zachowanych w pamięci rejestratora pracy serca, po zakończeniu próby, wyliczane są średnie wartości HR uzyskane w ostatnich 3 min każdego wysiłku.

Systematyczny, obserwowany po kolejnych wzrostach intensywności wysiłku przyrost stężenia mleczanów we krwi, o co najmniej $0,5 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$, uważa się za przekroczenie progu mleczanowego (ryc. 14.8). Opisana próba może być wykonywana zarówno przez osoby o niskiej wydolności fizycznej, jak i przez sportowców, gdyż intensywność wysiłku (prędkość biegu lub marszu) regulowana jest indywidualnie przez badaną osobę na podstawie zadanej i monitorowanej częstości skurczów serca.

Typowe wielkości mocy i prędkości biegu uzyskiwane na progu mleczanowym

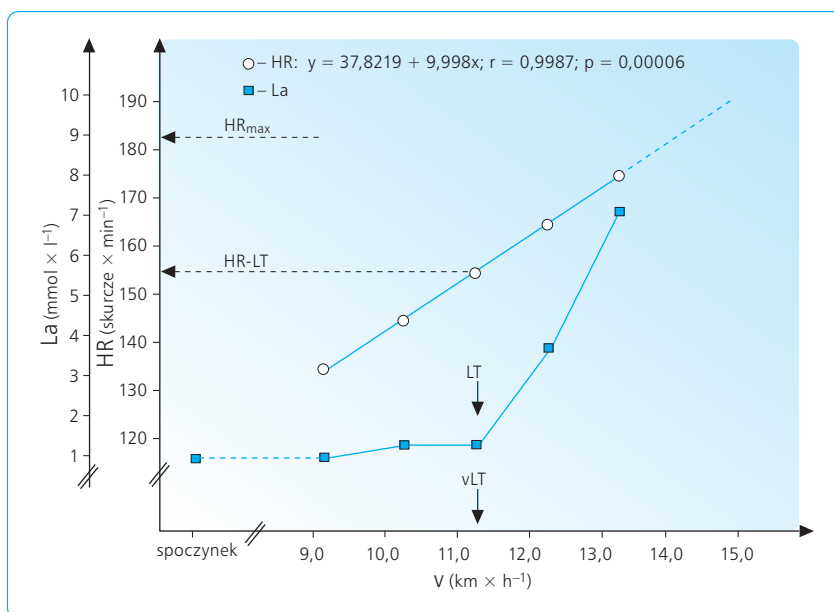
Zwykle u osób zdrowych przekroczenie LT w próbach na ergometrze występuje, gdy ćwiczący osiąga około 30–50% maksymalnego poboru tlenu ($\dot{V}O_{2\text{max}}$). Natomiast osoby aktywne fizycznie osiągają LT w pró-

bach biegowych najczęściej przy 60–70% $\dot{V}O_{2\text{max}}$. Wysokiej klasy maratończyk jest w stanie osiągnąć nawet 90% $\dot{V}O_{2\text{max}}$ zanim przekroczy próg mleczanowy. Próg mleczanowy jest dobrym wskaźnikiem zdolności do wysiłków długotrwałych (trwających ponad 30 min), bywa również przydatny w diagnostyce wydolności fizycznej osób chorych. Typowe wielkości mocy i prędkości biegu, uzyskiwane na progu mleczanowym, przez osoby o różnej wydolności fizycznej, zamieszczono w tab. 14.5 i 14.6.

MAKSYMALNY POBÓR TLENU I METODY JEGO WYZNACZANIA

Wzrost intensywności wysiłku po przekroczeniu progu mleczanowego prowadzi do osiągnięcia maksymalnego poboru tlenu ($\dot{V}O_{2\text{max}}$). Pod pojęciem tym rozumie się największą ilość tlenu, jaką zużywa organizm w ciągu jednej minuty. $\dot{V}O_{2\text{max}}$ jest najczęściej wykorzystywanym wskaźnikiem wydolności fizycznej u osób zdrowych. Jego wielkość najlepiej oddaje zdolność do wyczerpujących wysiłków, trwających od kilku do kilkunastu minut. W ocenie wydolności fizycznej bierze się pod uwagę zarówno samą wartość maksymalnego poboru tlenu, jak i wielkość generowanej mocy czy prędkość biegu w chwili osiągnięcia $\dot{V}O_{2\text{max}}$.

Wielkości maksymalnego poboru tlenu wyraża się w następujących jednostkach: (1) litr O_2 na minutę ($\text{l} \times \text{min}^{-1}$) lub mililitr O_2 na minutę ($\text{ml} \times \text{min}^{-1}$); (2) mililitr O_2 na kilogram masy ciała na minutę ($\text{ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$); (3) mililitr O_2 na kilogram beztłuszczowej masy ciała (LBM, *lean body mass*) na minutę ($\text{ml} \times \text{kg LBM}^{-1} \times \text{min}^{-1}$).



Ryc. 14.8 Przykładowy przebieg zmian częstości skurczów serca (HR) oraz stężenia mleczanów (La) we krwi u zdrowego 42-letniego mężczyzny (aktywnego fizycznie), uzyskany podczas testu biegowego wg Żołądzia. Progowa prędkość biegu (vLT) wynosi w tym przypadku $11,2 \text{ km} \times \text{h}^{-1}$, a progowa częstość skurczów serca (HR-LT) wynosi $154 \text{ sk} \times \text{min}^{-1}$ (tj. 84% HR_{max}). Szacowana prędkość biegu przy HR_{max} = $14,52 \text{ km} \times \text{h}^{-1}$.

Badana grupa	Wielkość mocy uzyskanej na LT (W)
młode zdrowe osoby	60–150
zdrowe aktywne fizycznie osoby	90–210
kolarze grup amatorskich	150–270
kolarze grup zawodowych	240–330

Tabela 14.5 Typowe wielkości mocy osiągnięte w chwili wystąpienia LT podczas próby wysiłkowej na cykloergometrze (wg Żołądzia)

Badana grupa	Prędkość biegu na LT (km × h ⁻¹)
młode zdrowe osoby	8–12
zdrowe aktywne fizycznie osoby	10–14
biegacze średniodystansowi	14–17
biegacze długodystansowi i maratończycy	16–20

Tabela 14.6 Typowe prędkości biegu osiągnięte w chwili wystąpienia progu mleczanowego (LT) podczas biegowej próby wysiłkowej (wg Żołądzia)

$\dot{V}_{O_{2max}}$ wyrażany jest najczęściej w mililitrach O₂ na kilogram masy ciała na minutę (ml × kg⁻¹ × min⁻¹).

Wyznaczenie maksymalnego poboru tlenu

Maksymalny pobór tlenu

Najczęściej maksymalny pobór tlenu, mierzony na poziomie płuc (*pulmonary* $\dot{V}_{O_{2max}}$), jest wyznaczany w sposób bezpośredni z użyciem ergospirometrów, rzadziej z zastosowaniem worków Douglasa. Próby wysiłkowe na cykloergometrze lub na bieżni mechanicznej zawierają protokoły o stopniowo wzrastającej intensywności – do zmęczenia. Najczęściej $\dot{V}_{O_{2max}}$ mierzy się podczas tych samych prób wysiłkowych, które służą do wyznaczania LT. Najwyższe wielkości $\dot{V}_{O_{2max}}$ osiągnięte są w próbach wysiłkowych o czasie trwania nieprzekraczającym kilkunastu minut. Nadmierne przedłużanie czasu trwania próby wysiłkowej prowadzi do zaniżenia wartości $\dot{V}_{O_{2max}}$.

Próby wysiłkowe z udziałem osób chorych są często przerywane ze względów zdrowotnych, zanim badany uzyska $\dot{V}_{O_{2max}}$. Najwyższą wartość poboru tlenu zarejestrowaną w takiej próbie nazywa się szczytową wielkością poboru tlenu ($\dot{V}_{O_{2peak}}$, *peak oxygen uptake*). Podczas wykonywania prób wysiłkowych w trosce o bezpieczeństwo badanych należy stosować się do obowiązujących w tej kwestii zasad (Fletcher i wsp. *Circulation*, 2001; 104, 1694–1740).

Mięśniowy pobór tlenu

Do pomiaru poboru tlenu przez wybraną grupę mięśniową (*muscle oxygen uptake*) np. mięsień czworogłowy uda w spoczynku oraz podczas wysiłku, wykorzystuje się formułę Ficka. Wielkość mięśniowego poboru tlenu wyraża się najczęściej w mililitrach O₂ na kilogram aktywnej masy mięśniowej (m.m.) na minutę (ml × kg m.m.⁻¹ × min⁻¹). Do pomiaru poboru tlenu przez mięśnie kończyny dolnej wykorzystuje się wkłucie do tętnicy udowej oraz do żyły udowej (Andersen i Saltin 1985). Maksymalny pobór tlenu w mięśniu czworogłowym uda młodych zdrowych mężczyzn wynosi ok. 320–580 ml × kg m.m.⁻¹ × min⁻¹. Pomiary poboru tlenu w mięśniach szkieletowych człowieka podczas wysiłku wykonuje się najczęściej w Kopenhaskim Centrum Badań Mięśniowych, kierowanym przez prof. Saltina. To właśnie wyniki tego zespołu dowodzą, że głównym czynnikiem ograniczającym maksymalny pobór tlenu jest jego transport do pracujących komórek mięśniowych.

Metody oceny maksymalnego poboru tlenu w sposób pośredni

Istnieje kilka metod umożliwiających ocenę maksymalnego poboru tlenu ($\dot{V}_{O_{2max}}$) w sposób pośredni. Wykorzystuje się tu istnienie liniowych zależności (w pewnym zakresie zmiennych) pomiędzy częstością skurczów serca a wielkością generowanej mocy, jak i między częstością skurczów serca a poborem tlenu. Szacuje się, że błąd prób pośrednich mieści się w przedziale 5–15%. Do najczęściej stosowanych metod z tej grupy należą próba Margarii oraz test Astranda-Ryhming. (Opis tych i innych prób szacowania $\dot{V}_{O_{2max}}$ można znaleźć w rozdziale *Wydolność fizyczna człowieka*, autor J.A. Żołądź, w podręczniku *Fizjologiczne podstawy wysiłku fizycznego*, red. J. Górski, PZWL, Warszawa 2006, s. 465–536).

Typowe wielkości maksymalnego poboru tlenu

Maksymalny pobór tlenu u ludzi wykazuje duże zróżnicowanie. U dziewcząt i u chłopców w wieku 6 lat $\dot{V}_{O_{2max}}$ wynosi ok. 48 ml × kg⁻¹ × min⁻¹. W kolejnych latach życia u chłopców jego wartość systematycznie wzrasta; w wieku 12 lat wynosi ok. 52 ml × kg⁻¹ × min⁻¹. Wielkość ta utrzymuje się na stałym poziomie do ok. 18 r.ż. U dziewcząt natomiast pomiędzy 6 a 18 r.ż., zwłaszcza po przekroczeniu 12 r.ż., obserwuje się ciągły spadek $\dot{V}_{O_{2max}}$ do wielkości ok. 40 ml × kg⁻¹ × min⁻¹ w wieku 18 lat. Głównym powodem spadku $\dot{V}_{O_{2max}}$ u dziewcząt po 12 r.ż., wyrażonego w ml × kg⁻¹ × min⁻¹, jest większy udział przyrostu tkanki tłuszczowej w przyroście masy ciała. Typowe wielkości $\dot{V}_{O_{2max}}$ u osób w wieku 20–25 lat wynoszą: 35–45 ml × kg⁻¹ × min⁻¹ u kobiet oraz 45–55 ml × kg⁻¹ × min⁻¹ u mężczyzn. Wielkości $\dot{V}_{O_{2max}}$ przekraczające 60 ml × kg⁻¹ × min⁻¹ osiągają jedynie osoby bardzo aktywne fizycznie. Najwyższe wartości $\dot{V}_{O_{2max}}$ stwierdza się u spor-

towców osiągających międzynarodowe sukcesy w konkurencjach wytrzymałościowych (biegi narciarskie, długodystansowe biegi lekkoatletyczne, kolarstwo szosowe itp.). $\dot{V}O_{2\max}$ sięga u nich $77 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ u kobiet oraz $85 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ u mężczyzn.

Maksymalny pobór tlenu spada wraz z wiekiem w tempie około 10% na dekadę. Tempo spadku $\dot{V}O_{2\max}$ w przedziale 10–90 lat można obliczyć na podstawie następującej zależności według Dehna i Bruce'a (*J. Appl. Physiol.*, 1972; 33: 805–807):

$$\dot{V}O_{2\max} (\text{ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}) = 56,592 - 0,398 \cdot \text{wiek (w latach)}$$

Badania wykazują, że najniższa wartość $\dot{V}O_{2\max}$ umożliwiająca pełną niezależność lokomocyjną człowieka wynosi ok. $15 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$. Wartości $\dot{V}O_{2\max}$ poniżej $10 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ stanowią jedno z głównych przeciwwskazań do zabiegów torakochirurgicznych (np. u chorych na raka płuca).

Pamiętać należy, że minutowy pobór tlenu w spoczynku wynosi około $3,6 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$, co oznacza, że pacjent z $\dot{V}O_{2\max} 10 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ w spoczynku wykorzystuje prawie 40% $\dot{V}O_{2\max}$. Wysiłkowy pobór tlenu na poziomie 40% $\dot{V}O_{2\max}$ w przypadku sportowca pozwala na bieg z prędkością wynoszącą około $10 \text{ km} \times \text{h}^{-1}$.

Czynniki warunkujące $\dot{V}O_{2\max}$

Maksymalny pobór tlenu warunkuje szereg czynników. Należą do nich zarówno te odpowiedzialne za transport tlenu do pracujących mięśni jak i jego użycie w mitochondriach. Oto najważniejsze z nich:

1. Czynniki związane z funkcjonowaniem układu oddechowego:
 - wentylacja minutowa płuc,
 - stosunek wentylacji pęcherzykowej do perfuzji.
2. Czynniki związane z układem krążenia:
 - pojemność minutowa serca (iloczyn częstości skurczów serca i objętości wyrzutowej),
 - stężenie hemoglobiny we krwi,
 - powinowactwo tlenu do hemoglobiny,
 - tętnicze ciśnienie krwi.
3. Czynniki związane z przepływem mięśniowym:
 - przepływ krwi przez mięśnie,
 - gęstość kapilar w mięśniu,
 - dyfuzja tlenu do mitochondriów.
4. Czynniki związane z metabolizmem mięśniowym:
 - gęstość mitochondriów w mięśniu,
 - masa mięśni i typ włókien mięśniowych,
 - aktywność enzymów oksydacyjnych w komórkach mięśniowych,
 - skuteczność dostarczania substratów energetycznych do komórek mięśniowych.

Trudno jednoznacznie wskazać najważniejszy z powyższych czynników. W przebiegu różnych chorób

każdy z nich może odgrywać rolę decydującą. W warunkach fizjologicznych, w świetle dostępnych danych, najistotniejsze są: pojemność minutowa serca, stężenie hemoglobiny we krwi, gęstość kapilar w mięśniach, typ włókien mięśniowych, ilość mitochondriów oraz aktywność enzymów oksydacyjnych w mitochondriach.

Ponadto coraz więcej dowodów wskazuje, że w warunkach fizjologicznych głównym czynnikiem wyznaczającym indywidualny poziom $\dot{V}O_{2\max}$ jest efektywność transportu tlenu, a nie możliwości jego użycia w mitochondriach.

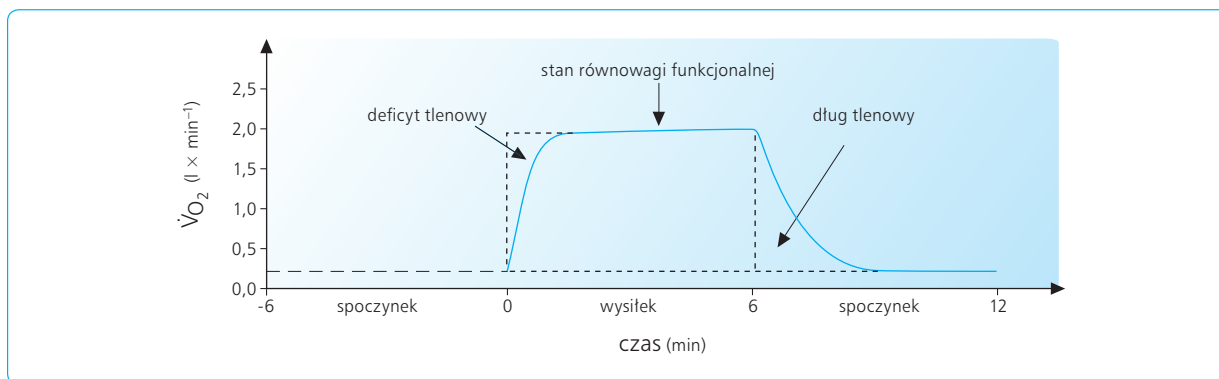
POBÓR TLENU PODCZAS WYSIŁKU O STAŁEJ MOCY

Natychmiast po rozpoczęciu wysiłku o stałej mocy wzrasta zużycie ATP stosownie do intensywności wysiłku i sprawności mechanicznej mięśni. Tempo poboru tlenu wykazuje jednak pewne opóźnienie. Zjawisko to zainteresowało badaczy już na początku XX w. Prace w tym obszarze fizjologii człowieka prowadzone przez Krogha i wsp. oraz Hilla i wsp. (późniejszych laureatów Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny), (zob. Krogh i Lindhard 1913; Hill i Lupton 1923), doprowadziły do powstania koncepcji deficytu tlenowego, rozumianego jako ilości energii, która w początkowej fazie wysiłku pochodzić musi z innych niż tlenowe procesów metabolicznych. Duży wkład w poznanie fizjologicznych podstaw deficytu tlenowego miały późniejsze prace różnych badaczy, takich jak Margaria i wsp. (1939), Piiper i wsp. (1968), di Prampero i Margaria (1968), Whipp i wsp. (1982). Obecnie badania nad czynnikami regulującymi kinetykę konsumpcji tlenu w początkowej fazie wysiłku należą do priorytetowych zainteresowań fizjologii człowieka. Ważnym odkryciem było wykazanie przez Grassiego i wsp. (1995) ścisłego związku pomiędzy wielkością τ_1 charakteryzującą pobór tlenu na poziomie płuc (*pulmonary $\dot{V}O_2$*) a wielkością τ_1 w poborze tlenu rejestrowanym w pracujących mięśniach (*muscle $\dot{V}O_2$*).

Deficyt tlenowy

Deficyt tlenowy wyliczany jest najczęściej na podstawie różnicy pomiędzy spodziewanym poborem tlenu, szacowanym na podstawie równowagi funkcjonalnej (*steady state*), a wielkością $\dot{V}O_2$ w pierwszych minutach wysiłku (ryc. 14.9).

Obliczenie wielkości deficytu tlenowego w wysiłkach o umiarkowanej intensywności (poniżej progu mleczanowego) nie jest trudne. Poważne komplikacje w jego szacowaniu pojawiają się jednak w wysiłkach o intensywnościach przekraczających próg mleczanowy. Wynikają one z braku równowagi funkcjonalnej w poborze tlenu – zjawisko to określa się mianem dryftu tlenowego lub wolną komponentą kinetyki poboru tlenu (*slow component of $\dot{V}O_2$ kinetics*).



Ryc. 14.9 Deficyt i dług tlenowy podczas wysiłku o mocy nieprzekraczającej progu mleczanowego. Przerwane linie pionowe w początkowej (0) i w końcowej (6) minucie wysiłku ilustrują hipotetyczne zapotrzebowanie na tlen w początkowej fazie wysiłku, jak i po jego zakończeniu.

Dług tlenowy

Długiem tlenowym nazywamy nadwyżkę w poborze tlenu ponad wartość spoczynkową, jaka występuje po zakończeniu wysiłku (zob. ryc. 14.9). Wielkość długu tlenowego można określić zarówno po wysiłku podprogowym, jak i po wysiłku ponadprogowym.

W przebiegu długu tlenowego wyróżniamy trzy fazy: (1) fazę szybką, trwającą kilka minut; (2) fazę wolną, trwającą do kilkudziesięciu minut, (3) fazę ultra wolną, trwającą do kilku godzin.

Po wysiłkach krótkotrwałych o intensywności podprogowej występuje jedynie faza szybka. Pozostałe dwie fazy długu tlenowego są obecne tylko po wysiłkach intensywnych (ponadprogowych) oraz po wysiłkach o przedłużonym czasie trwania.

Deficyt tlenowy a wydolność fizyczna człowieka

Mały deficyt tlenowy oznacza, że udział reakcji kinazy kreatynowej oraz glikolizy beztlenowej w resyntezie ATP w początkowej fazie wysiłku był niewielki. Stan ten jest korzystny, gdyż oznacza, że wykonany wysiłek nie zużył nadmiernie zasobów PCr w mięśniach ani nie doprowadził do nadmiernego nagromadzenia niekorzystnych dla pracy mięśni metabolitów takich jak np.: ADP, P_i czy jony H⁺. Podczas wysiłku o tej samej wielkości mocy mechanicznej deficyt tlenowy jest niższy u osób o wyższej wydolności fizycznej niż u osób niewytrenowanych lub pacjentów z niewydolnością krążeniowo-oddechową.

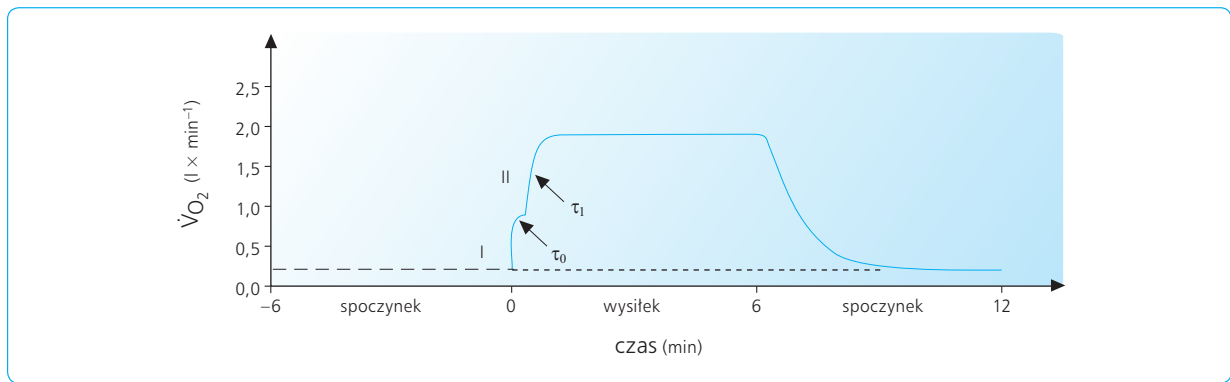
W ostatnich latach gwałtownie wzrosło zainteresowanie badaniami nad udziałem fosforylacji oksydacyjnej w resyntezie ATP w początkowej fazie wysiłku. Badania te dostarczają nowych danych dotyczących regulacji metabolizmu wysiłkowego oraz poszerzają wiedzę o wydolności fizycznej człowieka. Jednym z ich owoców jest wprowadzenie przez Barstowa i wsp.

(1996) modelu matematycznego do badań kinetyki konsumpcji tlenu w początkowej fazie wysiłku. Model ten pozwala na wyodrębnienie i scharakteryzowanie trzech faz kinetyki $\dot{V}O_2$. Są to: (1) faza I, nazwana komponentą krążeniową (*cardiodynamic component*); (2) faza II – komponenta główna (*primary component*); (3) faza III – faza wolnej komponenty kinetyki $\dot{V}O_2$ (*slow component*).

Podczas wysiłków o mocy nieprzekraczającej progu mleczanowego w kinetyce $\dot{V}O_2$ występują jedynie pierwsze dwie fazy (ryc. 14.10). Podczas wysiłków o mocy przekraczającej LT występuje również faza III.

W badaniach najwięcej uwagi poświęca się obecnie parametrom charakteryzującym fazę II i III. Główną wielkością opisującą fazę II jest stała czasowa (τ_1). W fazie III najistotniejsza okazuje się amplituda wolnej komponenty kinetyki $\dot{V}O_2$ (Barstow i wsp. 1996). W piśmiennictwie światowym trwa obecnie dyskusja na temat związku wolnej komponenty kinetyki $\dot{V}O_2$ z nieliniowym przyrostem poboru tlenu, występującym po przekroczeniu LT podczas wysiłku o stopniowo wzrastającej mocy (zob. ryc. 14.5). Fizjologiczne podłoże obu zjawisk wydaje się jednakowe (Żołądź i wsp. 1998).

Wielu badaczy wiąże duże nadzieje z wykorzystaniem parametrów kinetyki $\dot{V}O_2$ w badaniach klinicznych. Obecnie wiadomo, że typowe wielkości τ_1 u osób zdrowych mieszczą się w przedziale 20–60 s. U sportowców specjalizujących się w konkurencjach wytrzymałościowych stwierdza się wielkości τ_1 poniżej 10 s. U chorych z niewydolnością krążeniowo-oddechową wielkości τ_1 sięgają często 90 s. Interesujące jest to, że wielkość τ_1 stanowi jeden z najczulszych wskaźników poprawy wydolności fizycznej człowieka. Już po kilku dniach treningu τ_1 wyraźnie się skraca. Zmiana ta następuje znacznie wcześniej niż wywołane treningiem przesunięcie progu mleczanowego w kierunku wyższych mocy czy wzrost $\dot{V}O_{2max}$. Trwają obecnie intensywne prace



Ryc. 14.10 Kinetyka poboru tlenu podczas wysiłku o mocy nieprzekraczającej progu mleczanowego (LT).

badawcze nad czynnikami warunkującymi kinetykę $\dot{V}O_2$ w początkowej fazie wysiłku, również w aspekcie klinicznym.

Wykazano, że wywołane treningiem przyspieszenie kinetyki $\dot{V}O_2$ w mięśniach w początkowej fazie wysiłku, może nastąpić poprzez: (1) wzrost stężenia białek mitochondrialnych, (2) wzrost równoległej aktywacji procesów wytwarzania energii i jej zużycia w pracujących mięśniach, (3) spadek K_m dla ADP (Korzeniewski i Żołądź 2003).

Na podstawie wielkości ilorazu oddechowego można szacować proporcje utylizacji tłuszczów i węglowodanów, zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku. Na przykład $R = 1$ oznacza, że komórki zużywają do wytwarzania energii jedynie węglowodany (tab. 14.7).

Ponadto na podstawie wielkości R można ustalić wartość równoważnika energetycznego 1 l tlenu (tzn. ilość energii uwalnianej w czasie zużycia 1 l tlenu). Wartość tego równoważnika mieści się w granicach 19,62–21,12 kJ na liter zużytego tlenu. Na przykład przy R równym 0,80 wynosi ona 20,10 kJ na liter zużytego tlenu (zob. tab. 14.7).

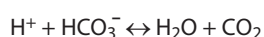
14.4.2

ILORAZ ODDECHOWY

Współczynnik oddechowy (R) w literaturze angielskojęzycznej często oznaczany skrótem RER (*respiratory exchange ratio*), to stosunek ilości wydychanego dwutlenku węgla ($\dot{V}CO_2$) do poboru tlenu ($\dot{V}O_2$). Dostarcza on cennych informacji dotyczących udziału metabolizmu tłuszczów i węglowodanów w wysiłku fizycznym.

$$R = \frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}O_2}$$

Współczynnik oddechowy najczęściej przyjmuje wielkości w przedziale 0,71–1,00. W spoczynku zazwyczaj wynosi on 0,78–0,80, a podczas ciężkiego wysiłku zbliża się do 1. Podczas wysiłków bardzo intensywnych, a zwłaszcza po ich zakończeniu, wartość R wyraźnie przekracza 1. Wielkości bliskie 1 i wyższe od 1 są wynikiem nasilonego buforowania kwasicy mleczanowej przez wodorowęglany i wzrostu dyfuzji CO_2 z krwi, zgodnie z reakcją:



14.4.3

KOSZT ENERGETYCZNY WYSIŁKU

Koszt energetyczny wysiłku podprogowego obliczyć można metodą kalorymetrii pośredniej na podstawie poboru tlenu. Spoczynkowy pobór tlenu najczęściej wynosi ok. 200–250 ml \times min⁻¹. Znając pobór tlenu w czasie pracy oraz wielkość długu tlenowego, łatwo można wyliczyć koszt energetyczny. W obliczeniu tym sumuje się nadwyżkę w poborze tlenu ponad wartość spoczynkową występującą podczas wysiłku oraz nadwyżkę w poborze tlenu ponad wartość spoczynkową występującą po zakończeniu pracy (czyli dług tlenowy, zob. ryc. 14.9). Otrzymaną sumę poboru tlenu ($\dot{V}O_2$), wyrażoną w litrach, mnoży się przez stosowny równoważnik energetyczny 1 litra zużytego O_2 (kJ), otrzymując wielkość kosztu energetycznego wysiłku (w kJ lub w kJ na jednostkę czasu, np. kJ \times min⁻¹).

Obliczając koszt energetyczny wysiłków przekraczających próg mleczanowy, należy uwzględnić również ilość energii uwolnionej w procesach beztlenowych (glikoliza, reakcja kinazy kreatynowej, reakcja miokina-

Współczynnik oddechowy przy spalaniu związków bezazotowych	Równoważnik energetyczny 1 l zużytego O ₂ (kJ)	Udział substratów w uwalnianiu energii	
		% węglowodanów	% tłuszczów
0,707	19,62	0,00	100,00
0,71	19,63	1,10	98,90
0,72	19,68	4,76	95,20
0,73	19,73	8,40	91,60
0,74	19,78	12,00	88,00
0,75	19,83	15,60	84,40
0,76	19,89	19,20	80,80
0,77	19,94	22,80	77,20
0,78	19,99	26,30	73,70
0,79	20,05	29,90	70,10
0,80	20,10	33,40	66,60
0,81	20,15	36,90	63,10
0,82	20,19	40,30	59,70
0,83	20,25	43,80	56,20
0,84	20,30	47,20	52,80
0,85	20,36	50,70	49,30
0,86	20,41	54,10	45,90
0,87	20,46	57,50	42,50
0,88	20,51	60,80	39,20
0,89	20,56	64,20	35,80
0,90	20,61	67,50	32,50
0,91	20,66	70,80	29,20
0,92	20,71	74,10	25,90
0,93	20,76	77,40	22,60
0,94	20,81	80,70	19,30
0,95	20,85	84,00	16,00
0,96	20,91	87,20	12,80
0,97	20,97	90,40	9,58
0,98	21,02	93,60	6,37
0,99	21,07	96,80	3,18
1,00	21,12	100,00	0,00

Tabela 14.7 Wielkości równoważnika energetycznego 1 l tlenu w zależności od współczynnika oddechowego (R) oraz ocena procentowego udziału węglowodanów i tłuszczów przy różnych wartościach R. (1 kJ = 0,24 kcal; 1 kcal = 4,186 kJ)

zowa). Uzyskanie takich danych wymaga zastosowania bardziej złożonych metod badawczych (Bangsbo i wsp. *Am. J. Physiol.*, 2002; 282, R273–280).

14.4.4

PROSTA PRÓBA OCENY WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ – TEST MARSZU 6-MINUTOWEGO

Prostym badaniem oceniającym wydolność fizyczną pacjentów jest test marszu 6-minutowego (6MWT, *the 6-Minute Walk Test*). Zasady stosowania tego testu zatwierdziło *The American Thoracic Society* (ATS state-

ment: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 166, 111–117).

Istota testu polega na przejściu możliwie najdłuższego dystansu w ciągu 6 minut. Najczęściej badanie przeprowadza się w korytarzu szpitalnym – stąd potoczna nazwa „test korytarzowy”. Pacjenci wielokrotnie pokonują prosty odcinek drogi o długości co najmniej 30 m, wyskalowany co 3 m. Powierzchnia korytarza powinna być płaska i przyczepna. Linia startu 60-metrowego okrążenia powinna być wyraźnie oznakowana, podobnie miejsce nawrotu (słupek lub chorągiewka). Na miejsce przeprowadzania testu należy wybrać okolicę łatwo dostępną dla personelu medycznego, aby ten mógł w razie potrzeby udzielić pomocy osobie poddawanej próbie.

Przystąpienie pacjenta do testu powinno być poprzedzone badaniem lekarskim. Podczas wykonywania testu należy przestrzegać tych samych zasad, co w przy-

padku prób wysiłkowych. Pacjent powinien przystąpić do próby ok. 2 godziny po posiłku, po zażyciu leków, w stosownym stroju sportowym. W celu poprawy bezpieczeństwa próby zalecane jest użycie telemetrycznej rejestracji EKG.

Test marszu rozpoczyna się na sygnał prowadzącego próbę. W chwili rozpoczęcia marszu prowadzący włącza stoper. Po upływie każdej minuty wysiłku oraz na 15 s przed zakończeniem marszu pacjent jest informowany o czasie pozostałym do końca marszu. W trakcie trwania próby niedopuszczalne jest dodatkowe motywowanie pacjenta do zwiększenia tempa marszu, jak i maszerowanie obok niego. W przypadku, gdy pacjent korzysta z suplementacji tlenowej w czasie marszu, sam transportuje butlę na wózek, ewentualna pomoc ze strony personelu ma bowiem wpływ na wynik próby. Po zakończeniu 6 min marszu osoba prowadząca próbę podaje komendę „stop” i zaznacza miejsce zakończenia marszu. Przebyty dystans mierzony jest z dokładnością do 1 metra.

Za wynik prawidłowy dla zdrowej populacji uznaje się przebycie w ciągu 6 minut dystansu w zakresie od 400–700 m. Najczęściej kobiety uzyskują wynik ok. 500, a mężczyźni ok. 600 m.

Wyniki uzyskiwane podczas tego testu przez pacjentów są znacznie słabsze. Przykładowo grupa pacjentów z hiperkapniczną COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) przed operacją zmniejszenia objętości płuc uzyskała 289 ± 91 m, a po zabiegu 344 ± 82 m. Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania testu marszu 6-minutowego w różnych grupach pacjentów można znaleźć w opracowaniu Solway i wsp., *Chest*, 2001; 119, 256–270.

W następstwie treningu wyniki testu marszowego najczęściej się poprawiają. Wykazano, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową wzrost przebytego dystansu o ok. 70 m ma związek z poprawą obrotu klinicznego.

14.5

ZMĘCZENIE WYSIŁKOWE

Zmęczenie towarzyszy zarówno wysiłkom krótkotrwałym o mocy maksymalnej, jak i wysiłkom długotrwałym. Edwards definiuje zmęczenie jako utratę zdolności generowania wymaganej lub spodziewanej wielkości mocy. Rozróżnia się dwa typy zmęczenia: (1) zmęczenie ośrodkowe, zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym, oraz (2) zmęczenie obwodowe, zlokalizowane w mięśniach szkieletowych.

14.5.1

PRZYCZYNY ZMĘCZENIA PODCZAS WYSIŁKÓW DŁUGOTRWAŁYCH

Podczas wysiłków długotrwałych przyczyną utraty zdolności generowania mocy może być zarówno zmęczenie ośrodkowe, jak i zmęczenie obwodowe.

ZMĘCZENIE OŚRODKOWE

Jedną z głównych przyczyn zmęczenia ośrodkowego podczas wysiłków długotrwałych jest hipoglikemia. Podczas wysiłku występuje ona najczęściej u pacjentów z chorobami metabolicznymi, chociaż doświadczyć jej mogą również osoby zdrowe podejmujące długotrwałe wysiłki bez należytego zabezpieczenia pokarmowego. Hipoglikemia dotyka również sportowców reprezentujących najwyższy światowy poziom w konkurencjach wytrzymałościowych (takich jak bieg maratoński, kolarstwo szosowe, biegi narciarskie).

Innym czynnikiem wywołującym zmęczenie ośrodkowe jest hipertermia. Na przykład po biegu maratońskim, rozgrywanym w wysokiej temperaturze otoczenia, wewnętrzna ciepota ciała może przekraczać 42°C .

Niektórzy badacze przyczyn zmęczenia ośrodkowego upatrują w toksycznym działaniu amoniaku. Wykazano bowiem, że zmęczeniu wywołanemu długotrwałą pracą fizyczną towarzyszy wyraźny wzrost stężenia amoniaku zarówno w mięśniach, jak i we krwi i pocie. Interesujące jest to, że wzrost stężenia amoniaku w mięśniach jest tym wyższy, im głębsze jest zużycie zasobów glikogenu w mięśniach.

W ostatnich latach postuluje się zaburzenia wydzielania neuroprzekaźników w mózgu jako przyczynę zmęczenia ośrodkowego w wysiłkach długotrwałych. Według Newsholme'a w czasie wysiłków długotrwałych wzrasta w mózgu stężenie tryptofanu, będącego prekursorem serotoniny (5-hydroksytryptaminy, 5-HT), która może odpowiadać za uczucie zmęczenia i utratę motywacji do kontynuowania wysiłku.

ZMĘCZENIE OBWODOWE

Do czynników warunkujących efektywność wytwarzania energii podczas wysiłków długotrwałych należą: (1) sprawność mechanizmów dostarczania tlenu do mitochondriów; (2) ilość mitochondriów; (3) aktywność enzymów mitochondrialnych; (4) sprzężenie mitochondrialnej syntezy ATP i konsumpcji tlenu (stosunek P/O); (5) dostępność substratów energetycznych dla fosforylacji oksydacyjnej. Ponadto na tolerancję wysiłków długotrwałych istotnie wpływają także inne

czynniki, takie jak: sprawność mechanizmów termoregulacji czy gospodarki wodno-elektrolitowej.

Główną przyczyną zmęczenia mięśni szkieletowych w wysiłkach długotrwałych jest zużycie zasobów glikogenu w mięśniach. Glikogen najpierw zużywany jest we włóknach wolno kurczących się, a wraz z czasem trwania wysiłku postępuje zużycie jego zasobów we włóknach szybko kurczących się. Podczas wysiłków długotrwałych o niskiej intensywności (poniżej progu mleczanowego) udział glikolizy w resyntezie ATP jest znikomy, w związku z czym nie występuje kwasica mleczanowa. Podczas wysiłków o wyższej intensywności, prowadzących do zmęczenia w ciągu kilkunastu minut, stężenie mleczanów we krwi przekraczać może $10 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$, a wpływ kwasicy metabolicznej na pracę mięśni szkieletowych może być podobny jak w wysiłkach krótkotrwałych. Ponadto, w warunkach wyczerpania zasobów glikogenu w mięśniach, czynniki takie jak wzrost stężeń ADP, AMP, IMP, P_i oraz amoniaku, mogą nasilać zmęczenie mięśni podczas wysiłków długotrwałych.

Zmęczenie podczas wysiłków długotrwałych mogą też wzmacniać czynniki zewnętrzne takie jak: wysoka temperatura powietrza (powyżej 25°C) oraz spadek ciśnienia atmosferycznego. Znamienny jest fakt, że sportowcy podejmujący wysiłki długotrwałe (np. bieg maratoński) uzyskują najlepsze wyniki, gdy temperatura powietrza nie przekracza 10°C . Ponadto najlepsze wyniki w wysiłkach wytrzymałościowych osiągane są na nizinach (blisko poziomu morza). Szacuje się, że biegacz, który w Rotterdamie, położonym na poziomie morza, uzyska w biegu maratońskim rekord świata (tj. 2 godz. 3 min i 59 s), w Mexico City (2240 m n.p.m.) przebiegnie ten dystans w czasie gorszym o 10 min, natomiast w La Paz (3658 m n.p.m.) – w czasie gorszym o ponad 25 minut.

14.5.2

PRZYCZYNY ZMĘCZENIA PODCZAS WYSIŁKÓW KRÓTKOTRWAŁYCH O MOCY MAKSYMALNEJ

Przyczyn zmęczenia podczas wysiłków krótkotrwałych o mocy maksymalnej, większość badaczy poszukuje w pracujących mięśniach. Zaznaczyć należy, że przyczyny te nie zostały do końca poznane, jednak wyniki wielu eksperymentów wskazują na wiele czynników mocno związanych z wystąpieniem zmęczenia. Do najważniejszych należy zaliczyć:

1. Zwolnienie szybkości wytwarzania ATP w stosunku do szybkości jego zużycia. Efekt ten prowadzi do spadku wielkości generowanej mocy oraz do zwolnienia tempa relaksacji mięśnia.

2. Spadek ilości energii uzyskanej z hydrolizy ATP (ΔG_p). W wyniku spadku ΔG_p maleje tempo relaksacji mięśnia.
3. Wzrost stężenia fosforanu nieorganicznego (P_i). Eksperymenty dowodzą, że czynnik ten wiąże się ze spadkiem wielkości generowanej siły.
4. Wzrost stężenia ADP w mięśniu. Ponieważ obniża maksymalną szybkość skracania mięśnia (V_{\max}), może prowadzić do spadku wielkości generowanej mocy.
5. Wzrost stężenia amoniaku w pracujących mięśniach. W procesie deaminacji AMP powstającego w reakcji miokinazowej w wyniku reakcji $\text{AMP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{IMP} + \text{NH}_3$ dochodzi do powstawania pewnych ilości amoniaku. Mimo że jego toksyczne działanie na struktury biologiczne jest bezsporne, prawdopodobny mechanizm zmęczenia mięśni w wyniku wzrostu koncentracji tego metabolitu pozostaje ciągle nieznany. Prekursorem badań nad pochodzeniem amoniaku w organizmach żywych był wybitny polski biochemik Włodzimierz Mozołowski (1895–1975) – profesor Akademii Medycznej w Gdańsku – wychowawca kilku pokoleń polskich biochemików (uczeń Jakuba Karola Parnasa (1884–1949) – profesora Uniwersytetu Jana Kazimierza we Lwowie).
6. Wzrost stężenia inozynomonofosforanu (IMP) w pracujących mięśniach. Przypuszcza się, że czynnik ten w warunkach „kryzysu energetycznego” mięśni prowadzi do ich zmęczenia.
7. Wzrost stężenia jonów H^+ w pracujących mięśniach. Podczas intensywnej pracy, w wyniku aktywacji glikolizy i akumulacji jonów H^+ dochodzi do znacznego spadku pH. W skrajnie zmęczonych mięśniach glikolitycznych wewnątrzmięśniowe pH obniża się od wartości 7,0 ($100 \text{ nmol} \times \text{l}^{-1}$) w spoczynku do 6,2 ($631 \text{ nmol} \times \text{l}^{-1}$) po wysiłku. Wzrost stężenia jonów wodorowych w mięśniu może prowadzić do:
 - zmniejszenia siły rozwijanej przez pojedyncze mostki aktyno-miozynowe,
 - spadku maksymalnej szybkości skracania mięśnia,
 - obniżenia szybkości wiązania jonów wapnia z troponiną,
 - spadku aktywności ATP-azy miofibrylarnej,
 - nasilenia tempa utylizacji fosfokreatyny.

Ponadto wzrost stężenia jonów H^+ w mięśniu można łączyć z przesunięciem równowagi reakcji kinazy kreatynowej w kierunku zużycia PCr, zgodnie z reakcją:



W efekcie wzrasta tempo zużycia zasobów PCr.

Zakwaszenie mięśni prowadzi ponadto do inhibicji kluczowych enzymów glikolitycznych, tj. fosforylasy

i fosfofruktokinazy, co hamuje przebieg glikolizy i glikogenolizy. Należy nadmienić, że bardzo duży udział w poznaniu metabolizmu glikogenu miał znakomity polski biochemik profesor Jakub Karol Parnas. Odkrył on reakcję fosforolizy glikogenu oraz był współodkrywcą szlaku metabolicznego glikolizy nazwanego szlakiem Embdena-Meyerhoffa-Parnasa.

Reasumując, w wyniku zakwaszenia mięśnie tracą maksymalną szybkość skracania, maksymalną wielkość siły izometrycznej, maksymalną moc i szybkość relaksacji. Przykładem wysiłku, w którym skutki kwasicy metabolicznej są najbardziej widoczne, jest finisz biegu na dystansie 400 m. Po zakończeniu takiego biegu stężenie mleczanów we krwi obwodowej u najlepszych biegaczy przekracza $25 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$.

W drugiej grupie czynników związanych z genezą zmęczenia podczas wysiłków krótkotrwałych o maksymalnej mocy należy wymienić:

1. Wyczerpanie zasobów fosfokreatyny. Wykazano, że zaledwie 30-sekundowy wysiłek sprinterski może doprowadzić do całkowitego zużycia zasobów PCr we włóknach typu II. Zmęczenie tych włókien mięśniowych gwałtownie obniża zdolność generowania mocy maksymalnej.
2. Zubożenie zasobów glikogenu we włóknach typu II. Podobnie jak w przypadku PCr, spadek stężenia glikogenu we włóknach typu II może być jedną z ważnych przyczyn utraty zdolności generowania mocy maksymalnej.

14.5.3

BÓLE MIĘŚNIOWE I UWALNIANIE MIOKIN

Z wysiłkiem związane są dwa typy bolesności mięśni. Ból występujący w czasie wysiłku ma charakter ostry i choć przyczyny jego nie są dokładnie wyjaśnione, przypisuje się go niedotlenieniu, zakwaszeniu oraz akumulacji amoniaku i mleczanów w mięśniach. Ten rodzaj bólu, określane jako ból piekący, najwcześniej występuje w czasie maksymalnego skurczu izometrycznego. Podczas wysiłków dynamicznych jest on mniej dotkliwy. Po zaprzestaniu wysiłku szybko ustępuje. Natomiast w przypadku bólu pojawiającego się w ciągu kilku-kilkunastu godzin po zakończeniu wysiłku, zwłaszcza o przewadze aktywności ekscentrycznej, który należy do zespołu nazywanego DOMS (*delayed onset of muscle soreness*), szczyt dolegliwości przypada na 1–2 dobę po wysiłku. Uważa się, że w tym przypadku istotną rolę odgrywa wielkość szkód mechanicznych (fizyczne uszkodzenia białek mięśniowych) i uwolnione czynniki o charakterze zapalnym, a nie stan energetyczny mięśni czy ich zakwaszenie (zwane potocznie „zakwasami mięśni”).

Uszkodzenie komórek mięśniowych (rabdomioliza) może być monitorowane na podstawie stężeń mioglobiny we krwi oraz aktywności kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*), dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*) – znanej również jako transaminaza asparaginowa (AST, *aspartate transaminase*).

Zalecanymi wskaźnikami uszkodzeń mięśniowych są oznaczenia aktywności enzymów o specyficznych izoformach mięśniowych, takich jak kinaza kreatynowa, dehydrogenaza mleczanowa, co pozwala na zlokalizowanie miejsca ich uwolnienia, np. z mięśnia szkieletowego, a nie z mięśnia sercowego czy z innych tkanek.

Wykazano, że w ciągu 24–48 godz. po wyczerpującej aktywności ekscentrycznej mięśni aktywność CK w osoczu może wzrosnąć od wartości wyjściowych ok. $100 \text{ j.m.} \times \text{l}^{-1}$ do $10\,000 \text{ j.m.} \times \text{l}^{-1}$. W tym czasie występuje szczyt bolesności mięśni.

Uważa się, że wysiłkowe uszkodzenia wewnątrzmięśniowe są odwracalne oraz stanowią bodziec do odtworzenia, wzmacniania i przekształcania się włókien mięśniowych.

Odpowiedź cytokinalna podczas wysiłku wyraża się przede wszystkim wzrostem stężeń interleukiny 6 (IL-6). Pomimo wcześniej sugerowanych przesłanek związków uwalnianych z mięśni podczas wysiłku IL-6 z występowaniem uszkodzeń mięśniowych jest wątpliwy.

Stężenia innych cytokin podczas wysiłków fizycznych wzrastają nieznacznie w porównaniu z ich wzrostem po urazie mechanicznym, po oparzeniu lub podczas zakażenia. Uwalniane podczas wysiłku cytokiny pochodzenia mięśniowego nazwano miokinami w odróżnieniu od uwalnianych przez tkankę tłuszczową adipokin. Miokinom przypisuje się rolę modulatorów metabolizmu tkanki tłuszczowej, wątroby i naczyń krwionośnych (zob. podrozdz. 14.6.3).

14.6

WPŁYW TRENINGU NA WYDOLNOŚĆ FIZYCZNĄ CZŁOWIEKA

Od dawna wiadomo, że regularny trening fizyczny prowadzi do wzrostu wydolności fizycznej. Rozpoczęcie programu treningu fizycznego powinno być poprzedzone badaniami lekarskimi. Badania te należy powtarzać co najmniej raz w roku. Planując program treningu uwzględnia się zarówno wiek, jak i stan wydolności fizycznej.

14.6.1

WCZESNE EFEKTY TRENINGU

Regularny trening fizyczny prowadzi do wielu adaptacyjnych zmian w organizmie człowieka. Najszybciej, bo już po pierwszych sesjach treningowych, obserwuje się u ćwiczących poprawę stanu psychicznego, co przejawia się wzrostem samooceny, obniżeniem poziomu lęku oraz poprawą funkcji poznawczych. Poprawa stanu psychicznego ćwiczących może wynikać zarówno ze wzrostu perfuzji mózgu w wysiłku fizycznym, jak i indukowanego treningiem wzrostu mózgowego i obwodowego stężenia czynnika troficznego pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain derived neurotrophic factor*). Wykazano, że już po 6-tygodniowym treningu wytrzymałościowym o umiarkowanej intensywności istotnie wzrasta stężenie BDNF w osoczu krwi (Żołądź i wsp. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2008; 59 Suppl. 7: 119–132).

Po pierwszych tygodniach treningu siłowego wzrasta istotnie siła mięśni szkieletowych (MVC, *maximal voluntary contraction*). Wzrostowi MVC w tym czasie nie towarzyszy istotny wzrost przekroju poprzecznego mięśni. Wyraźne zwiększenie masy mięśniowej stwierdza się po ok. 6 tygodniach treningu siłowego. Niedawno wykazano, że trening siłowy jest skutecznym sposobem wzrostu MVC nawet u osób w starszym wieku (ponad 90 lat). Na uwagę zasługuje stwierdzenie, że w następstwie treningu siłowego maleje również zużycie tlenu w wysiłkach submaksymalnych o danej mocy (tj. spada stosunek $\dot{V}O_2$ do generowanej mocy).

W wyniku treningu wytrzymałościowego wzrasta tolerancja wysiłku i oporność na zmęczenie. Istotną poprawę wydolności fizycznej oraz skrócenie stałej czasowej (τ_1) głównej komponenty kinetyki $\dot{V}O_2$ (ryc. 14.11) obserwuje się już po 1–2 tygodniach treningu.

W następstwie treningu wzrasta stabilność metaboliczna mięśni szkieletowych podczas wysiłku fizycznego. Wykazano bowiem, że w wytrenowanym mięśniu osiągnięciu tej samej wielkości poboru tlenu towarzyszy mniejszy spadek stężenia PCr oraz mniejszy wzrost stężenia P_i , ADP oraz NH_3 , niż w mięśniu niewytrenowanym (Constable i wsp. *Am. J. Physiol.*, 1987; 253,

C316-C322). W następstwie adaptacji do treningu mięśnie wytrenowane osiągają wyższe szybkości oddychania mitochondrialnego przy niższych wzrostach stężenia wolnego ADP (ADP_{free}) (Korzeniewski i Żołądź *Biochem. J.*, 2003; 74, 37–40).

Po kilku tygodniach treningu wytrzymałościowego obserwuje się spadek częstości skurczów serca podczas wysiłku o danej mocy (ryc. 14.12) oraz towarzyszący spadek ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie skurczowe spada o ok. 10–15 mm Hg, a rozkurczowe o około 5–10 mm Hg.

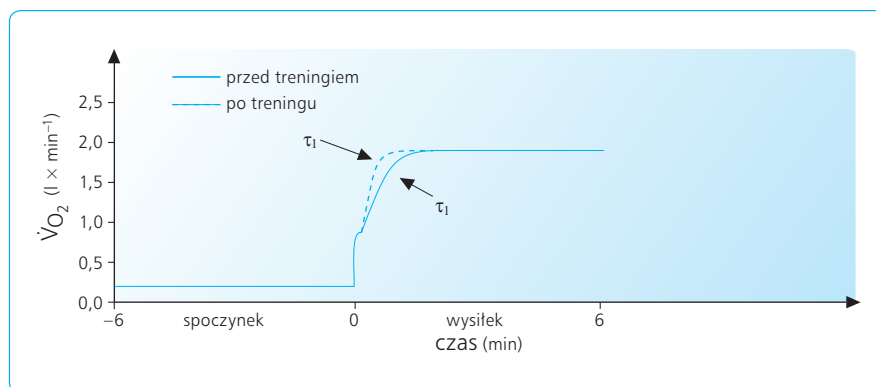
W kolejnych tygodniach treningu wytrzymałościowego stwierdza się przesunięcie krzywej mleczanowej w prawo, tzn. wzrost wielkości mocy osiągananej na progu mleczanowym (ryc. 14.13).

Wywołana treningiem poprawa w zakresie progu mleczanowego stwarza konieczność zwiększenia intensywności treningu w celu utrzymania jego efektywności. Ponadto wywołany treningiem wzrost wydolności fizycznej pozwala na wydłużanie jednostek treningowych, jak i zwiększenie ich częstotliwości. W celu optymalizacji obciążeń treningowych, osoby uczestniczące w treningu wytrzymałościowym (zarówno początkujący, jak i wytrenowani sportowcy) powinny być poddawane diagnostycznym próbom wysiłkowym (m.in. wyznaczanie LT) co 2–3 miesiące.

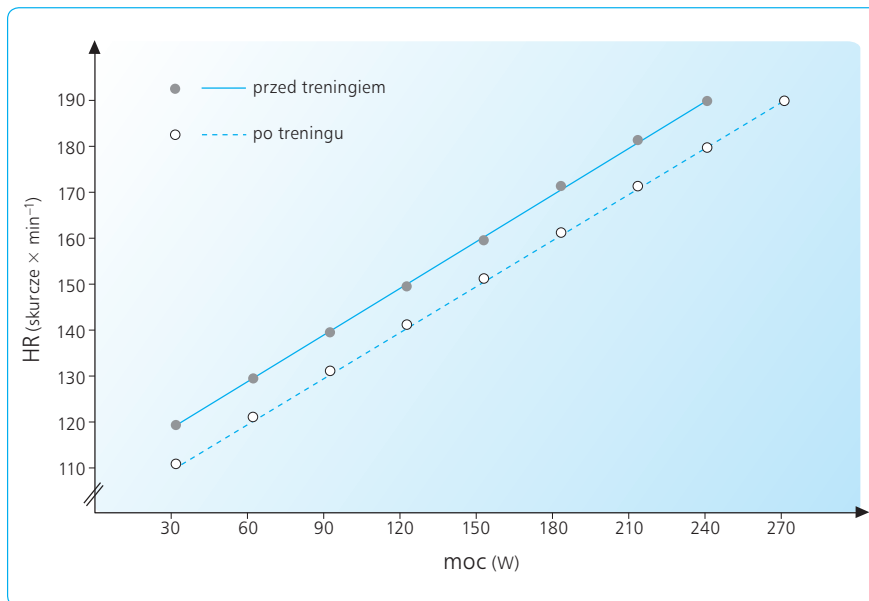
14.6.2

ODLEGŁE EFEKTY TRENINGU

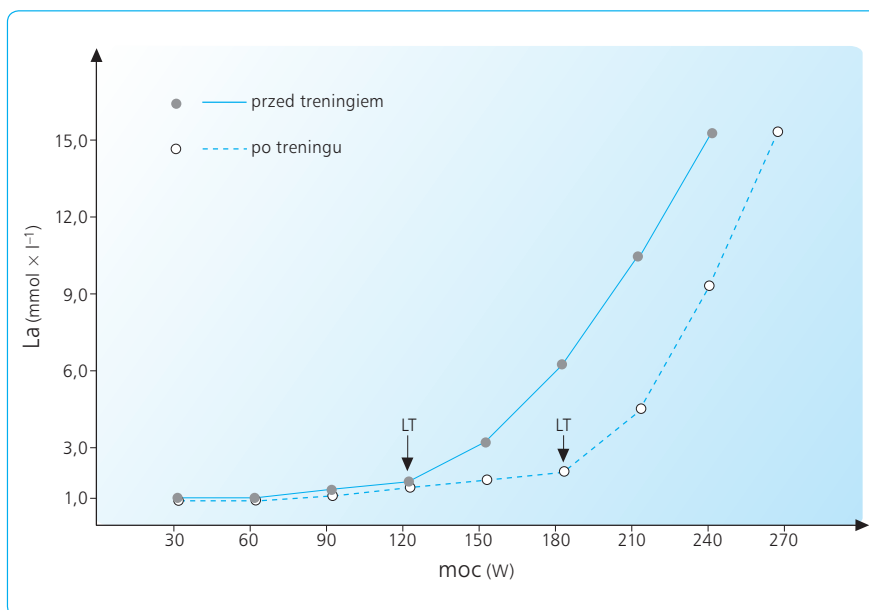
W kolejnych miesiącach treningu wytrzymałościowego obserwuje się wzrost wydolności fizycznej, przyrost maksymalnego poboru tlenu ($\dot{V}O_{2max}$) oraz wiele zmian adaptacyjnych w procesach biochemicznych i strukturze komórek mięśniowych. Zaznaczyć należy, że wywołane treningiem adaptacyjne zmiany w parametrach biochemicznych komórek mięśniowych (np. wzrost aktywności enzymów oksydacyjnych) wyprzedzają zmiany w strukturach komórkowych (np. hiper-



Ryc. 14.11 Kinetyka poboru tlenu ($\dot{V}O_2$) podprogowego (poniżej LT) przed treningiem i po treningu. τ_1 – stała czasowa.



Ryc. 14.12 Częstość skurczów serca (HR) u zdrowego, fizycznie aktywnego mężczyzny, w wieku 20 lat, podczas wysiłku o stopniowo wzrastającej mocy (30 W co 3 minuty) przed treningiem i po kilku tygodniach treningu wytrzymałościowego.



Ryc. 14.13 Stężenie mleczanów (La) we krwi zdrowego, fizycznie aktywnego mężczyzny, w wieku 20 lat, podczas wysiłku o stopniowo wzrastającej mocy (30 W co 3 minuty) przed treningiem i po kilku tygodniach treningu wytrzymałościowego. LT (*lactate threshold*) – próg mleczanowy.

trofię mięśni, transformację ciężkich łańcuchów miozyny typu II na typ I).

Maksymalna adaptacja do treningu wytrzymałościowego, która cechuje rekordzistów świata w konkurencjach wytrzymałościowych, wymaga wielu lat regularnego i optymalnego treningu. Ponadto jest ona możliwa jedynie u osób posiadających odpowiednie uwarunkowania genetyczne.

Kontynuowanie treningu fizycznego przez wiele lat pozwala na utrzymanie wysokiego poziomu wydolności fizycznej nawet w zaawansowanym wieku. Na przykład rekord świata w kategorii ponad 70 lat w biegu sprinterskim na dystansie 100 m wynosi 12,77 s, a w biegach wytrzymałościowych na 1500 m i 10 000 m – odpowiednio 4 min 57,7 s, oraz 38 min 4,1 s. Są to

wyniki rzadko osiąmane przez osoby w młodym wieku o normalnej wydolności fizycznej.

14.6.3

PRZECIWPALNE EFEKTY WYSIŁKU FIZYCZNEGO

Uważa się, że regularny trening fizyczny zmniejsza ryzyko występowania chorób cywilizacyjnych, zwłaszcza metabolicznych (cukrzyca typu 2) oraz chorób układu

krążenia. W ostatnich latach wzrosła ilość dowodów na to, że ochronny wpływ aktywności mięśniowej następuje poprzez wzrost stężenia IL-6 pochodzenia mięśniowego. Miokina ta, w odróżnieniu od IL-6, pochodzącej z komórek zapalnych i adipocytów, uważana jest za cytokinę przeciwzapalną. Postuluje się, że mięśniowa IL-6 wraz z innymi cytokinami przeciwzapalnymi, takimi jak: IL-1ra (*interleukine 1 receptor antagonist*) oraz IL-10, hamuje uwalnianie prozapalnej cytokiny TNF- α , uważanej za jeden z głównych czynników odpowiedzialnych za insulinooporność i dyslipidemię. Ponadto postuluje się, że miokina IL-6 nasila lipolizę i utlenianie kwasów tłuszczowych, poprawiając przemiany metaboliczne w zespole metabolicznym (zob. Petersen i Pedersen. *J. Appl. Physiol.*, 2005; 98, 1154–1162).

Zagadnienia kliniczne

Przedstawione powyżej fizjologiczne uwarunkowania wydolności fizycznej (zob. podrozdz. 14.1–14.3) i opisane metody jej oceny znajdują szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej. W laboratoryjnych próbach wysiłkowych najczęściej badanym wskaźnikiem wydolności fizycznej człowieka jest maksymalny pobór tlenu ($\dot{V}O_{2max}$) oraz próg mleczanowy (LT) (zob. podrozdz. 14.4). Badane są również parametry kinetyki poboru tlenu w początkowej fazie wysiłku (zob. podrozdz. 14.4.1 Pobór tlenu podczas wysiłku o stałej mocy), których pomiar nie wymaga obciążenia pacjenta wysiłkiem maksymalnym. W warunkach szpitalnych wydolność fizyczną pacjenta można ocenić także za pomocą 6-minutowego testu marszowego (6-MWT). Natomiast w ocenie skutków

starzenia się układu mięśniowego wykorzystuje się pomiar maksymalnej siły mięśniowej (zob. podrozdz. 14.3.2 Moc maksymalna i siła mięśni szkieletowych).

Wyniki badań wydolności fizycznej są pomocne w wyborze metod leczenia i w planowaniu obciążeń wysiłkowych w przebiegu rehabilitacji pacjentów.

Na podstawie wyników prób wysiłkowych możliwe jest planowanie i monitorowanie wysiłków fizycznych jako metody zapobiegania powstawaniu wielu chorób cywilizacyjnych (zob. podrozdz. 14.5 i 14.6).

Ponadto kontrolowany wysiłek fizyczny jest często stosowanym modelem badań rezerw krążeniowo-oddechowych oraz reakcji metabolicznych i hormonalnych organizmu człowieka w przebiegu adaptacji do warunków ekstremalnych, takich jak np. warunki wysokogórskie, nurkowanie, wysoka lub niska temperatura otoczenia, loty w przestrzeń kosmiczną.

Zalecane piśmiennictwo

1. Astrand P.O., Rodahl K.: Textbook of Work Physiology. Physiological Basis of Exercise. McGraw Hill, New York 1986.
2. Jones D.A., Round J.M.: Skeletal Muscle in Health and Disease. Textbook of Muscle Physiology. Manchester University Press, Manchester 1999.
3. Kozłowski S., Nazar K.: Wprowadzenie do fizjologii klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999.
4. Wilmore J.H., Costill D.L., Kenney W.L.: Physiology of Sport and Exercise. Human Kinetics, Champaign 2008.
5. Rowell L.B., Shepherd J.T.: Handbook of Physiology. Section 12: Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems. American Physiological Society, Oxford University Press, New York 1996.
6. Żołądź J.A.: Wydolność fizyczna człowieka, w: Fizjologiczne podstawy wysiłku fizycznego, J. Górski (red.), PZWL, Warszawa 2006, s. 465–536.

"This page intentionally left blank"

r – rycina, t – tabela

A

aceton 484
 acetylocholina 342, 595
 achalazja 314
 ACTH 517, 524
 adaptacja 46
 – oka do światła/ciemności 634
 Addisona choroba 525
 adenozyina 402
 adiadochokineza 680
 adipokiny 479
 adiponektyna 479
 adrenalina 518, 519, 595
 adrenomedulina 417
 adynamia czołowa 732
 afazja 726
 – amnestyczna 728
 – czuciowa (słuchowa) 728
 – przewodzeniowa 728
 – ruchowa 727
 agresywność 9
 aglutynacja 114
 aglutynogeny (aglutyniny) 119, 120, 124
 agnozja 732
 agorafobia 699
 agranulocytoza 95
 agranulocyty 88
 agregacja płytek 134
 aklimatyzacja 46
 – do niskiego PO₂ 298
 akomodacja oka 644
 akromegalia 515
 akson 568
 aktyna 737
 aktywność fizyczna 765
 akupunktura 621
 akwaporyny 14
 aldosteron 408, 409, 497, 520, 522
 – niedobór 412
 aldosteronizm 411
 alergeny 116
 alergia 115
 α-amylaza 351, 368
 alfa-ketokwasy 470
 Alzheimer'a choroba 719
 aminokwasy we krwi 488
 – egzo- i endogenne 490
 – hamujące 599
 – pobudzające 598
 aminy katecholowe 518, 595
 analiza gazów oddechowych 258
 androgeny gonad 544
 – kory nadnerczy 526

andropauza 554
 androstendion 526
 angiogeneza 211
 angiotensyna II 61, 401, 407, 441
 anhedonia 699
 anty(trans)portery 11, 13
 antygen D, C i E 123
 – starzenia się 25
 – przeciwciało, kompleks 113
 – – reakcja 113
 antygeny 107
 – A, B, 0 120
 – – – – dziedziczenie 124
 – krwinkowe 119
 antykoagulanty doustne 129
 – naturalne 142
 antytransport 13
 antytrombina 142
 aparat Golgiego 4
 – przedsionkowy 616
 aparatura Tiseliusa 60
 aplazja szpiku 87
 – – ostra 96
 apoferytyna 82
 apoptoza 26
 – dysregulacja 29
 – egzekucja 26
 – indukcja 28
 – inhibitory 28
 APUD 358
 Arnetha-Schillinga obraz krwi 91
 asfiksja 284
 asparginian 598
 astrocyty 571
 astygmatyzm 630
 ataksja 680
 ataksja Friedreicha 461
 ATP (adenozynotrifosforan) 457, 464
 – powstawanie z WKT 482
 ATP-aza Ca²⁺ 12
 – H⁺ 12
 – inhibitory 414
 – Na⁺/K⁺ 12
 – – inhibitory 414
 audiometria 652
 autofagia 29
 autoregulacja filtracji kłębuszkowej 400
 – heterometryczna czynności serca 184
 – miogenna 212
 Avogadra liczba 58

B

Babińskiego odruch 674
 Bainbridge'a odruch 220

Bálinta zespół 732
 bariera krew-mózg 604
 – – PMR 604
 – między przestrzeniami płynowymi mózgowia 601, 603r
 – PMR-mózg 604
 – żołądkowa 337
 bariery anatomiczne 106
 baroreceptory naczyniowe 44, 218
 barwnik starzenia 25
 bazofile 89, 95
 bazofilia 95
 benzodiazepiny 699
 bezdech obturacyjny (senny) 302, 716
 Bezolda-Jarisch'a odruch 292
 bezsenność 715
 białaczki 96
 białko(a) błonowe 1
 – G 49, 587
 – GLUT 465
 – łańcucha oddechowego 55
 – metabolizm 387, 488
 – nośnikowe 11
 – osocza 60, 489
 – p53 24, 27
 – rozprzegające 479
 – trawienie 369
 – wchłanianie 369
 – wybitnie zasadowe 95
 biegunka tłuszczowa 374
 bilans energetyczny 457, 493
 – wody 437
 bilirubina 62, 86
 biliwerdyna 86
 biotyna 502
 blok magnezowy 598
 – przedsionkowo-komorowy 166
 błędne koło 45
 błędnik 645
 błona komórkowa 2
 – mitochondrialna 5
 – neuronu 571
 – peroksymów 6
 – siateczki śródplazmatycznej 3
 błony biologiczne 1
 – – przepuszczalność 10
 Bohra efekt 283
 – metoda 258
 bolesność mięśniowa powysiłkowa opóźniona (DOMS) 756
 Borga skala 768
 Boyle'a i Mariotte'a prawo 256
 ból 619
 – mięśni 786
 – odniesiony 624

ból patologiczny 622
 – promieniowanie 625
 – system tłumienia 626
 – trzewny 624
 bradykinina 212, 417
 bramka rdzeniowa 621
 bramkowanie 13
 – kanału 574
 Braxtona-Hicksa skurcze 561
 Brocka wzór 485
 Brody choroba (porażenie hipokaliemiczne okresowe) 741
 Browicza-Kupffera komórki 105
 bufadenolidy 414
 bufor amonowy 425
 – fosforanowy 425

C
 cAMP 587
 celiakia (choroba trzewna) 360
 ceruloplazmina 84
 cewka zbiorcza 398
 cGMP 587
 chemoreceptory 289, 444
 chlor, bilans 453
 – transport jonów 436
 chłonka Cortiego 647
 cholecystokinina 358
 cholekalcyferol 501, 539, 541
 cholesterol 1, 63, 487
 – wchłanianie 374
 – żółci 380
 choroba Addisona 525
 – Alzheimerera 719
 – Brody 741
 – *central core* 741
 – dekompresyjna 299, 301
 – Duchenne'a 740
 – góraska (wysokościowa) 298
 – Gravesa-Basedowa 531
 – hemolityczna noworodków 88, 116, 123
 – Hirschsprunga 328
 – Huntingtona 677
 – I 9
 – Parkinsona 676
 – posurowicza 116
 – transatlantycka 716
 – trzewna 360
 – wysokogórska przewlekła (Mongego) 299
 choroby chromosomalne 29
 – kanałów jonowych 28
 – lizosomowe 9
 – mitochondrialne 9
 – ze spichrzania 9
 chromatyna 3
 chromosomy 551
 chybkość tętna 198
 chylomikrony 476
 chymozyna (renina) 370
 ciała azotowe 62
 – ketonowe 484
 ciała Meissnera 610
 – Paciniego 611

– Russela 9
 ciało nerkowe 390
 ciało migdałowe 692
 – neuronu (perykarion) 567
 ciąża 559
 ciecz wodnista 629
 cienie krwinek 86
 ciepło, wytwarzanie 495
 – straty 496
 ciężar właściwy krwi 57
circulus vitiosus 45
 cisawica 525
 ciśnienia w krążeniu płucnym 261
 ciśnienie filtracji 208, 391
 – gradient w krążeniu żylnym 203
 – – pulsowe 195
 – – rozkurczowe 195
 – – średnie 194, 195
 – onkotyczne 61, 208
 – osmotyczne 58, 430
 – PO₂ wysokie, wpływ na organizm 300
 – śródczaszkowe 228
 – śródgałkowe 629
 – tętnicze krwi 194, 766
 – – regulacja 44
 – transmuralne 191, 212
 – transpulmonalne 243
 – transtorakalne 251
 – w pniu płucnym 261
 – wewnątrzopłucnowe 241, 243
 – wewnątrzpęcherzykowe 241, 243
 – zamknięcia krytyczne 191
 – żyłne 200
 – – pomiar 202
 Cortiego chłonka 647
 CRH 700
crossing over 23
 Cushinga odruch 228
 – zespół 525
 cyjanokobalamina 76
 cykl alaninowy 470, 491
 – dobowy 46
 – komórkowy 22
 – – zaburzenia regulacji 29
 – Krebsa 468
 – – Henseleita mały 491
 – kwasów trikarboksylowych 468
 – kwasu cytrynowego (Krebsa) 54, 55r
 – menstruacyjny 548
 – mocznikowy (ornitynowy) 490
 – pentozowy 472
 – sercowy 177
 cyklaza adenylanowa 18
 cykliny 24
 cyklooksygenaza 48, 474
 cystynuria 371
 cytokineza 22
 cytokiny 417, 480, 590
 cytoszkielet 7
 – defekty 10
 – mięśnia 738
 – neuronu 569
 czas użytecznej przytomności 298
 cząsteczki różnicujące (CD) 97
 czerwienica 87

częstoskurcz napadowy 167
 częstość skurczów serca 766
 czopki 633
 czucie 606
 – bólu 619
 – dotyku 608, 610
 – głębokie 612
 – mięśniowe 662
 – powierzchniowe 608
 – somatyczne 613
 – temperatury 611
 – trzewne 688
 – zaburzenia 616
 czuwanie 702
 czynnik hamujący białaczkę (LIF) 592
 – neurotroficzny pochodzenia glistowego (GDNF) 592
 – – – mózgowego (BDNF) 590
 – – – rzęskowy (CNTF) 592
 – powierzchniowy 246
 – Rosenthala 138
 – Stuarta-Powera 138
 – von Willebranda 129
 – wewnętrzny 76, 347
 – wzrostu A 593r
 – – nerwów (NGF) 589
 czynniki hemostatyczne 129, 135, 136
 – krzepnięcia 129, 135, 136
 – przeciwkrzepliwe naturalne 142
 – – doustne 142
 – snu 711
 – wzrostu w układzie nerwowym 589, 591–592t
 czynności czuciowe 606
 – ruchowe 659
 – popędowo-emocjonalne 681

D

Daltona prawo 271
 defekacja 326
 deficyt tlenowy 780
 defosforylacja 588
 dehydroepiandrosteron (DHEA) 526
 dehydrogenaza pirogronianowa 467
 dekstrogram 165
 dendryty 565, 569
 deoksykortykosteron 520
 depolaryzacja błony neuronu 572
 depresja 699
 determinanty antygenowe 107
 detoksykacja ksenobiotyków 3
 diacylglicerol (DAG) 49, 587
 diapedeza 92
 dieta ubogoenergetyczna 486
 dihydrotestosteron (DHT) 544
 diktiosomy 4
 diureza presyjna 402
 dług tlenowy 781
 dojrzewanie płciowe 552
 – – przedwczesne rzekome 526
 Donnana równowaga 282
 dopamina 595
 dopełniacz 111r, 112
 dotyk 608, 610
 dreszcze 499

droga piramidowa, uszkodzenie 674
 drogi czuciowe 612
 – – bólu 621
 – – smaku 658
 – korowo-rdzeniowe 673
 – oddechowe górne 251
 Duchenne'a choroba 740
 dyfuzja prosta 10
 – płucna 271
 – – CO₂ 274
 – – tlenu 272
 – przez ścianę naczyń włosowatych 208
 – ułatwiona 11
 dynorfiny 627
 dysferlina, defekty 9
 dysmetria 680
 dystrofia mięśniowa Emery'ego-Dreifussa 9
 dystrofinopatie 8, 740
 dźwięk, głośność 652

E

efekt Bohra 283
 – Haldane'a 282
 – wodospadu 202
 – Wolffa-Chaikoffa 529
 egzocytoza 16
 – zaburzenia 29
 egzopeptydazy 370
 eikozanoidy 47, 116, 417, 473
 Einthovena prawo 161
 ejakulacja 556
 ekwiwalent energetyczny tlenu 492
 elastancja 248
 elektroencefalografia (EEG) 704
 – desynchronizacja 707, 709
 elektroforeza białek 60
 elektrogenność 12
 elektrokardiografia (EKG) 159
 elektromiografia (EMG) 757
 emocje 697
 endocytoza z udziałem receptorów 15
 endometrium 557
 endomorfiny 627
 endopeptydazy 370
 endorfiny 626
 endoteliny 414
 energia skurczowa pracy serca 184
 – swobodna 457
 – – wytwarzanie 460, 492, 493
 – w mięśniach szkieletowych, wytwarzanie 769
 enkefaliny 359, 627
 enterohormony 359
 enzymy lizosomowe 4
 eozynofile 89, 94–95
 eozynofilia 95
 epinefryna (adrenalina) 518, 519, 595
 erekcja 556
 ergastoplazma 3
 erytrocytoza 88
 erytrocyty 67
 – czas przeżycia 85
 – rozpad 85

erytrogenina 74
 erytropoetyna 74, 427
 erytropoeza 70
 – etapy 72
 estrogeny 546, 550
 euchromatyna 3
 ewaporacja 496

F

fagocytoza 15, 93
 – zaburzenia 29
 fala akustyczna, przebieg 648
 fale EEG 704
 faza G1 22
 faza G2 22
 faza M 22
 faza S 22
 ferrytyna 82, 387
 fibrynogen 61, 132
 fibrylizacja 132, 143
 Ficka zasada (prawo) 11, 181, 203, 206, 272
 filamenty pośrednie 8
 filtracja kłębuszkowa 391
 – – autoregulacja 400
 Fiskego osmometr 58
 fobie 699
 fosfataza zasadowa 94
 fosfatydylocholina 1
 fosfatydyloetanalamina 1
 fosfatydyloinozytol 1
 – pochodne 587
 fosfatydyloseryna 1
 fosfokreatyna 459
 fosfolipazy 351, 474
 fosfolipidy 1, 373, 473, 486
 fosforany, bilans 450
 – metabolizm 538
 – wchłanianie 451
 – wydalanie 427, 452
 fosforylacja 458, 588
 – oksydacyjna 54
 fotopigment 630
 fotorecepcja 630
 fototransdukcja 630
 Franka-Starlinga prawo 173
 FSH 517, 543, 547

G

GABA 582, 599
 gametogeneza 551
 gastryna 340
 gaz odechowy, skład 258
 gelatynaza 346, 370
 gen MDR 28
 gen SRY 551
 GHIH 512
 GHRH 512
 giej 570
 glicerol 482
 glikogen 471
 – w neutrofilach 94
 glikogenogeneza 469, 471
 glikogenozy 754

glikokortyko(stero)idy 522, 524, 702
 glikoliza 459, 465
 – beztlenowa 54, 467
 – tlenowa 466
 glikosfingolipidy 487
 glikozylacja, zaburzenia 9
 globina 77, 79r
 globuliny 61
 glukagon 355, 532
 glukoneogeneza 469
 – a kwasy tłuszczowe 470
 glukoza 464
 – transport 465
 glutaminian 598
 głuchota starcza 653
 gonadotropina kosmówkowa (hCG) 550
 gonady 543
 gorączka 119, 498
 Gower I hemoglobina 79
 gradient ciśnienia w krążeniu układowym 189
 – – – żylnym 203
 – pęcherzykowo-tętnicy 271
 Grahama prawo 272
 granulocytopenia 89, 90r
 granulocyty 88, 89, 92
 grasica, udział w limfopoezie 98
 Gravesa-Basedowa choroba 531
 grelina 306, 359
 gruczolak przysadki 516
 gruczoł potowy 497
 – tarczowy 526
 gruczoły dwunastnicze 357
 – ślinowe 329
 – trawienne 328
 grupy krwi 120, 121
 – – oznaczanie 124
 guz chromochłonny 519

H

Haldane'a efekt 282
 hamowanie odruchów warunkowych 724
 – post- i presynaptyczne 580 r, 582
 – w zwojach współczulnych 685
 – utajone 725
 – warunkowe lęku 725
 hapteny 107
 haptoglobina 83
 hartowanie serca 225
 Heada strefy 625
 Heidenhaina teoria 146
Helicobacter pylori zakażenie 337, 347
 hem 77
 hem, produkty przemiany 62
 hematokryt 64, 66
 hematopoeza 70
 hemibalizm 677
 hemochromatoza 84
 hemofila 132, 144
 – rzekoma 132
 hemoglobina 77, 277
 – powinowactwo do O₂ 81

hemoliza 85
 hemolizyny 86, 121
 hemopeksyna 83
 hemostaza 128
 – miejscowa 133
 hemosyderyna 84
 Henlego pętla 396, 420
 Henry'ego prawo 272
 heparyna 133, 142
 Heringa-Breuera odruch 248
 heterochromatyna 3
 hiperaldosteronizm 411
 hiperkalcemia (w EKG) 169
 hiperkaliemia (w EKG) 169
 hiperkapnia 282
 hipernatremia 447
 hiperoksemia 280
 hiperoksja 280
 hiperpolaryzacja błony neuronu 572
 hipersplenizm 127
 hipertermia złośliwa 741
 hipertonia 676
 hiperwentylacja 280, 294, 298
 – hipoksyczna 298
 – wysiłkowa 294
 hipokalcemia (w EKG) 169
 hipokaliemia 449
 – (w EKG) 169
 hipokamp 720
 hipokapnia 282, 716
 hipokretyna 715
 hipoksemia 280, 716
 hipoksja 74, 266, 280, 297
 – hipoksyczna 88
 hipoteza (teoria) Starlinga 146, 207
 hipotonia ortostatyczna 232
 Hirschrunga choroba 328
 histamina 213, 342, 597
 homeostaza 31
 hormon antydiuretyczny (ADH, AVP, wazopresyna) 510
 – wzrostu 512
 hormony 505
 – biosynteza 507
 – transport 508
 – uwalnianie 507
 hormony łożyska 549
 – melanotropowe 517
 – oreksygenne 305
 – podwzgórza 510
 – przysadki płata przedniego 512
 – – części pośredniej 517
 – stresu 700
 – szyszynki 542
 Huntingtona choroba 677
 5-hydroksytryptamina 597
 hydrolazy kwaśne 4

I

IgA 110
 IgD 110
 IgE 110
 IgG 110
 iglice PGO 706
 IgM 110

iloraz oddechowy 782
 immunoglobuliny 107, 108, 110
 inhibitor trypsyny 355
 insulina 355, 533
 intensywność wysiłku 768
 interferon 107
 interleukina 1 499
 – 6 592
 istota szara okołowodociągowa 697
 izoaglutyniny 119
 izolacja ciała 496
 izomaltaza 368

J

jajniki 545, 557
 jąderko 6
 jądra 543
 – podstawne 675
 – podwzgórza 693
 – przedśionkowe 618
 – szwu 687
 jądro A₅ 687
 – czerwiennie 669
 – komórkowe 2
 – nadskrzyżowaniowe 712
 – nadwzrokowe 687, 693
 – półleżące 695
 – przykomorowe 687, 693
 jednostka motoryczna (ruchowa) 662, 743
 – – rekrutacja 750
 jelito cienkie, budowa 355
 – motoryka 320
 – wydzielanie 357
 – grube, motoryka 325
 – – wchłanianie 374
 – – wydzielanie 360
 Jet Lag 716
 język 726
 jod, metabolizm 527
 jony H⁺ 424
 – w osoczu 63
 – w płynach ustrojowych 429

K

kalcytonina 539, 540
 kalmodulina 576
 kalorymetria 492
 kał, formowanie 378
 – oddawanie 326
 kamienie żółciowe 381
 kanalik dalszy 398
 – proksymalny 394
 kanał przecieku 13
 kanałopatie 740
 kanały ASIC 609, 623
 – bramkowane potencjałem 13
 – jonowe 13
 – – neuronu 573
 – otwierane ligandem 14
 – potasowe 583
 – – aktywowane przez jony Ca²⁺ 584
 – przeciekowe dla jonów sodu 434, 573

– – – potasu 573
 – sodowe nieulegające inaktywacji 582
 – – – w czuciu bólu 620
 – TRP 608
 – TRPA1 622
 – TRPV₃ i TRPV₄ 611
 – wapniowe 582
 – wodne 14
 kannabinoidy 601
 kardenolidy 414
 kardiomiopatia z arytmia 9
 kariokineza 22
 karłowatość przysadkowa 515
 kaspazy 26
 kaszel 252
 katabolizm 53
 katalaza 6
 katapleksja 715
 katecholaminy 518, 595
 kinazy białkowe 18
 – – A 589
 – – aktywowane przez mitogeny (MAPK) 594
 – – C 587
 – CDK 24
 – tyrozynowe 49
 kinezyzny 20
 kininy 212, 417
 klatryna 15
 klimakterium 553
 Klüvera-Bucy'ego zespół 693
 kłębuszki nerkowe 391
 kobalamina 76, 503
 Kohna pory 240
 kolipaza 372
 koło tętnicze mózgu 226
 komórka, budowa 1
 – podział 22
 – różnicowanie 25
 – Schwanna 568, 571
 – śmierć zaprogramowana 26
 – starzenie się 25
 komórki, bariery 71
 – Browicza-Kupffera 105
 – Merkela 610
 – niedzielące się (postmitotyczne) 25
 – olbrzymie wielojądrazte 105
 – plazmatyczne 100, 112
 – pyłochłonne 240
 – Renshawa 661
 – węchowate 653
 – włoskowate 647
 – wolno dzielące się 25
 – zmysłowe 606
 – zwojowe siatkówki światłoczułe 634
 kompleks antygen-przeciwciała 113
 – DISC 26
 – lipaza-kolipaza 372
 – syntazy kwasów tłuszczowych (FAS) 483
 – zgodności tkankowej MHC 100, 101r
 kompleksy oddechowe 462
 kondukcja do powietrza 496
 konflikt serologiczny 123
 konwekcja 496

konwertyna 138
 kora mózgu a zachowanie się 731
 – nadnerczy 520, 525
 Korotkowa metoda 198
 Korsakowa zespół 719
 kortykoliberyna (CRH) 524
 kortykosteron 521
 kortykotropina (CRH) 700
 kortyzol 521
 kosteczki słuchowe 645
 kość 538
 kotransmitery 594
 kotransportery 11
 krążenie duże 149
 – limfatyczne 146
 – małe 149, 259
 – mózgowe 226
 – płucne 149, 259
 – wieńcowe 221
 – wrotne 384
 Krebsa cykl 54, 55r, 468
 krew 57
 – ciśnienie onkotyczne 61
 – objętość 64
 – pH 59
 – utrata 65, 87
 krtań 252
 krwawienie 65
 krwinki białe 88
 – czerwone 67
 krzepnięcie krwi 128–132
 – – mechanizm wewnątrzpochnodny 132, 138
 – – zewnątrzpochnodny 138
 krzywa dysocjacji CO₂ 282
 – – hemoglobiny 278
 kurczliwość serca 176
 kurza ślepotą 634
 kwas acetoctowy 484
 – arachidonowy 473
 – askorbinowy 501
 – foliowy 76, 502
 – – wchłanianie 366
 – gamma-aminomasłowy (GABA) 582, 599
 – L-asparaginowy 598
 – L-glutaminowy 598
 – nikotynowy 502
 – pantotenowy 502
 kwasy hydroperoksyseikozatetraenowe (HETE) 476
 – tłuszczowe 473
 – – wolne (WKT) 478
 – – – biosynteza 483
 – – – utlenianie 482
 kwasy żółciowe 379, 380
 – – niedobór 374

L

laktacja 561
 laktaza 368
 laktogen łożyskowy (HPL) 550
 Lamberta-Eaton zespół miasteniczny 746
 laminopatie 9

laminy 2
 Laplace'a prawo 191, 246
 lecytyna 1
 lecytynaza 351
 lepkość krwi 58, 194
 leptyna 306, 479
 leukina 107
 leukocytoza 94
 leukocyty 88
 leukotrieny 476
 lęk 698, 699
 LH 517
 LH 517, 543, 547
 LHRH 543
 liczba Avogadra 58
 Liddle'a zespół 412
 ligand Fas 28
 ligandy 17, 48
 limfa 145
 limfagocyty 146
 limfocyty 88, 96
 – B 100
 – NK 103
 – T 100
 limfokiny 114
 limfopoeza 90r, 96
 lipaza 351
 – adipocytów hormonowrażliwa (HSL) 477
 – językowa 372
 – trzustkowa 372
 – żółdkowa 372
 lipidy 473
 – metabolizm 473
 – osocza 63
 – trawienie 371
 – wchłanianie 371, 476
 lipofuscyna 25
 lipoksyny 476
 lipooksygenazy 476
 lipoproteiny 63, 373, 387, 477, 478
 – HDL 479
 – LDL 478
 – VLDL 478
 listek ciała kolankowatego bocznego 713
 liza 114
 lizosomy 4
 lizozym 107, 331
 lizyna 114
 Lorentza wzór 485
 Ludwiga teoria 146
 luliberyna (GnRH) 547, 553
 łagiewka 617
 łańcuch oddechowy 462
 łożysko 549
 łuk odruchu 660
 – – obronny 666

M

macica, błona śluzowa 557
 magnez, transport jonów 437
 makrofagi 104
 maltaza 368
 marskość wątroby 489

marzenia senne 711
 MCH 68
 MCHC 68
 MCV 68
 mechanizm krzepnięcia wewnątrzpochnodny 132, 138
 – zatrząsku 761
 mechanoenzymy 19
 mechanoreceptory przedsionków i komór 220
 megakariocyty 89
 megaloblasty 76
 megalocyty 76
 Meissnera ciała 610
 mejoza 23
 melanina 517
 melatonina 542, 714
 Merkela receptory 610
 – komórki 610
 metabolizm 457
 – mięśni szkieletowych 752
 – tempo 492
 – wewnątrzkomórkowy 52
 methemoglobina (metHb) 81, 279
 metoda Bohra 258
 – osłuchowa Korotkowa 198
 – Philipsa i van Slyke'a 57
 – Westergrena 59
 miastenia 48
 – rzekomoporażna 744
 Michaelisa-Mentena równanie 463
 mieloperoksydaza (MPO) 94
 miesiączka 558
 mięsień sercowy 150
 mięśnie, charakterystyka 736r
 – gładkie 758
 – metabolizm 752
 – oddechowe 241
 – odnerwienie 756
 – szkieletowe 735
 – zmęczenie 755
 migawki 251
 migotanie komór 168
 – przedsionków 167
 mikroelementy 503
 mikrofilamenty aktynowe 8, 21
 mikroglej 571
 mikrokrążenie 203
 mikrotubule 7
 mineralokortykoidy 520
 miniportery 11
 miokiny 786
 miopatie metaboliczne 754
 miozyna 21, 737
 Mitchella teoria 16
 mitochondrium 5, 460
 mitozą 22
 moc maksymalna mięśni 773
 – mechaniczna 770
 mocz 390
 – ostateczny 393
 – pH 424
 – pierwotny 391
 – rozcieńczanie 418
 – zagęszczanie 418
 mocznik, krążenie 421

mocznik, wytwarzanie 490
 moczówka prosta 9, 446, 511
 Mongego choroba 299
 monocytopenia 91r, 103
 monocyty 88, 104
 Morgagniego-Adamsa-Stokesa zespół 166
 motoneurony 660
 – mięśni oddechowych 287
 motory białkowe 19
 motylina 359
 mowa 252, 726
 – a język 726
 – skandowana 680, 729
 mózdzek 677
 – uszkodzenie 680, 729
 mukoproteidy 107
 mukowiscydoza 9, 28
 mutacje DNA mitochondrialnego 461

N

naczynia włosowate 205
 nadciśnienie wrotne 385
 nadkrwistość 87
 nadnercza, rdzeń 517, 683
 – kora 520, 525
 NADPH 93
 nadtlenek wodoru (H₂O₂) 69, 93
 nadtlenienie 280
 nadwrażliwość 115
 – kontaktowa 116
 – typu późnego 116
 Naegelego reguła 560
 napady padaczkowe skroniowe 732
 napięcie mięśniowe 665, 668
 – – obniżone jednostronnie 680
 – powierzchniowe pęcherzyków płucnych 246
 – tętna 198
 naprężenie ścian komór serca 176
 narkolepsja 715
 narząd równowagi 617
 – słuchu 645
 – węchu 654
 – wzroku 628
 narządy krwiotwórcze 70
 – okołokomorowe 605
 – zmysłów 565
 nasienie 554
 nastrój 699
 nefron 390
 nerki 389
 – unaczynienie 389, 399
 Nernsta równanie 13
 nerw ślimakowy 650
 nerwice lękowe 699
 nerwy współczulne 681
 neurogeneza 565
 neurokinina A 624
 neurokininy 590
 neuromodulatory 594
 neuron(y) 565, 566
 – ciało 567
 – cholinergiczne 709
 – dopaminergiczne 695

– noradrenergiczne 695, 707
 – pobudzenie 578
 – przewodzenie impulsów 584
 – serotoninergiczne 696, 707
 – wypustki 568
 neuropeptyd Y 403
 neuropeptydy 600
 neuroprzekazniki 594
 – klasyczne 594
 – w układzie autonomicznym 681
 neurotensyna 359
 neurotrofina 3/4 690
 neurotrofiny 589
 neutralizacja 114
 neutrofile 89
 neutrofilia 94
 niacyna 502
 niedokrwistość aplastyczna 87
 – hemolityczna 8
 – megaloblastyczna (złośliwa) 76
 – niedobarwliwa 87
 – sierpowatokrwinkowa 79
 niedotlenienie 74, 280
 niedowidzenie połowicze 640
 – skroniowe 641
 niemiarowość oddechowa 260
 niepamięć wsteczna i następcza 721
 nieważkość a układ krążenia 333
 Nissla substancja 3
 noradrenalina (norepinefryna) 403, 518, 519, 595
 nukleaza 351

O

OB 59
 objaw koła zębatego 676
 objętości płuc 253
 objętość komórek 454
 – krwi 64
 – oddechowa (TV) 253, 258
 – osocza 64
 – przestrzeni martwej (VD) 258
 – wydechowa pierwszosekundowa nasiloną (FEV1) 254
 – wyrzutowa serca 182, 766
 – zalegająca (RV) 256
 – zapasowa wdechowa (IRV) 253
 – – wydechowa (ERV) 253, 255
 obraz krwi Arnetha-Schillinga 91
 obrzęk 148
 obszar ruchowy mowy 726
 obturacja 302
 oczopląs mózdkowy 680
 odczuwanie przyjemności/przykrości 699
 odczyn opadania krwinek 59
 oddychanie 235
 – komórkowe 16, 53
 – podczas snu 301, 716
 – przy obniżonym PO₂ 296
 – wspomagane 302
 odparowanie 497
 odporność humoralna 100, 107, 108
 – komórkowa 114
 – nieswoista 106

– swoista 107
 odruch akomodacyjno-konwergencyjny 644
 – Babińskiego 674
 – Bainbridge'a 220
 – Bezolda-Jarisha 292
 – błędnikowo-oczny 643
 – Cushinga 228
 – defekacyjny 326
 – fiksacji (wpatrywania się) 643
 – Heringa-Breuera 248
 – kaszlu 252
 – miotatyczny 664
 – monosynaptyczny (dwuneuronowy) 660
 – na rozciąganie 664
 – nocycyptywny 621
 – włókienkowy (aksonowy) 213
 odruchy 659
 – krążeniowe 218
 – obronne rdzeniowe 666
 – warunkowe 722
 – – klasyczne 722
 – – instrumentalne 725
 – z baroreceptorów 218
 odrzucanie przeszczepu 115
 odwodnienie wewnątrzkomórkowe 438
 – zewnątrzkomórkowe 438
 oko 628
 – akomodacja 644
 – ruchy gałek 641
 okolica czuciowa kory mózgu 614
 – przedczołowa 731
 – przedruchowa 671
 – ruchowa kory mózgu 670
 – – – – dodatkowa 671
 – – – – pierwotna 670
 – słuchowa kory mózgu 651
 okrężnica olbrzymia 328
 oksydazy 6
 oksytocyna 511
 oligodendroglej 568, 571
 omamy hipnopompiczne 715
 – wzrokowe *déjà vu* 733
 Ondyny zespół 286
 opornik Starlinga 265
 opory płuc 246
 opór dróg oddechowych 249
 opór naczyniowy 193
 – – płucny (PVR) 264
 – w krążeniu płucnym 264
 opsoniny 93
 opsonizacja (opłaszczanie) 110, 114
 optyka oka 629
 opuszka węchowa 655
 oreksyna 715
 oscylacje 679
 oskrzela 238
 osłonka mielinowa 568
 – Schwanna 569
 osmolarność, adaptacja do zmian 456
 – osocza 58
 osmolity organiczne 456
 osmometr Fiskego 58
 osmoreceptory 439, 443

- centralne 59
- osocze 32, 60
- osteoblasty 539
- osteocyty 539
- osteoklasty 539
- ostrość wzroku 636
- oś elektryczna serca 165
- jelitowo-trzustkowa 536r
- podwzgórza-przysadka-nadnercza 700
- ośrodek czuciowy (słuchowy) mowy Wernickiego 727
- głodu 305
- naczynioruchowy 215
- oddechowy 284
- sytości 305
- wymiotny 323
- ośrodki czuciowe 614
- – bólu 621
- przywspółczulne 688
- ruchowe 660
- słuchu podkorowe 650
- węchowe 656
- otyłość 307, 485

P

Pacinięgo ciałka 611

pamięć 717

- autobiograficzna 718
- długotrwała 717
- epizodyczna 718
- krótkotrwała 717
- nieświadoma 718
- opisowa (deklaratywna) 718
- proceduralna 718
- robocza 717
- semantyczna 718
- upośledzenie 719

pankreaton 348r

parathormon 539, 540

Parkinsona choroba 676

pepsynogeny 346

peptyd jelitowy wazoaktywny (VIP) 359

- natriuretyczny mózgowy długi działający (LANP) 415
- – przedsionkowy (ANP) 220, 415
- – mózgowy (BNP) 415
- uwalniający gastrynę (GRP) 359
- YY 360
- zależny od genu kalcytoniny (CGRP) 622
- żołądkowy hamujący (GIP) 359

peptydy opioidowe 626

perforyna 103

permeazy 11

peroksosomy 6

- defekty 9, 10

perykarion 565, 567

perystaltyka jelit 321

pęcherzyk żółciowy 377

pętla Henlego 396, 429

pH krwi 59

- moczu 424

pheochromocytoma 519

Philipsa i van Slyke'a metoda 57

pień współczulny 681

pinocytoza 15

pirogeny 499

pirogonian 467

pirydoksamina 502

plakina 107

plazmina 132, 143

plazmocyty 100, 112

pląsawica Huntingtona 677

pletzmozografia 256

płat ciemieniowy 732

płec, uwarunkowanie genetyczne 551

płyn mózgowo-rdzeniowy 602, 603r

- zewnętrz- i wewnętrzkomórkowy 31, 453

płyny ustrojowe 429

płytki krwi 88, 126

- – agregacja 134

pobudliwość mięśnia sercowego 158

- mięśni szkieletowych 740
- neuronu 572

pobudzenie neuronu 578

- – zwojów współczulnych 684

pocenie się 497

podatność płuc 248

podpuszczka 346

podwzgórze 693

podział komórki 22

Poiseuille'a prawo 192, 249

pojemności płuc 253

pojemność dyfuzyjna (D_L) 273

- minutowa serca 181, 766
- płuc całkowita (TLC) 256
- wdechowa (IC) 253
- zalegająca czynnościowa (FRC) 255
- życiowa (VC) 253
- – nasilona (FVC) 254

pokarm, działanie swoiście dynamiczne 494

- pobieranie 305

pole słuchowe 651

- widzenia 638
- – ubytki 640, 642r

policytemia 88

poliglobulia 88

polipeptyd trzustkowy 353, 359

poliubikwitynizacja 7

połykanie 311

pomijanie (zaniedbywanie) boczne 732

pompa mięśniowa 204r, 742

- sodowo-potasowa 12, 431
- – – inhibitory 414

pompy typu ABC 12

popędy 697

porażenie okresowe hiperkaliemiczne (HYPP) 741

- – hipokaliemiczne (BD) 741
- przysenne 715

porfiryra 77

poród 560

- fazy 562r

Portland 1 hemoglobina 79

pory jądrowe 2

- Kohna 240

poryny 5

potas, bilans 449

- transport jonów 433, 436
- wydalanie 450

potencjał równowagi neuronu 573

- czynnościowy kardiomiocytów 154
- – komórek układu bodźcoprzewodzącego 155
- – mięśni gładkich 759
- – neuronu 581
- postsynaptyczny 578
- spoczynkowy 13
- – kardiomiocytów 152
- – mięśni gładkich 758
- – neuronu 573

powrót żylny 202

półkule mózgu 730

- – dominacja 730

praca oddychania 251

- serca 183

pragnienie 439

prawo Boyle'a i Mariotte'a 256

- Daltona 271
- Einthovena 161
- Ficka 11, 181, 203, 206, 272
- Franka-Starlinga 173
- Grahama 272
- Henry'ego 272
- Laplace'a 191, 246
- Poiseuille'a 192, 249

preconditioning 225

precypitacja 114

presbycusis 653

pręciki 633

proenkefalina 627

profaza 23

progesteron 546, 550

prokoagulanty 135

prokolipaza 372

prokonwertyna 138

prolaktostatyna 516

prolaktyna 515

promieniowanie 496

- bólu 625

proopiomelanokortyna (POMC) 517, 626

proprioceptory 743

prostacykliny 213

prostaglandyny 474

proteasomy 7

protoonkogeny 27

protrombina 132, 137

próba krzyżowa 122r, 124

próba Rinnego 653

- Schwabacha 653
- Valsalvy 245
- Webera 653

próby biegowe 777

próg mleczanowy 776

- wentylacyjny 776

pruritogeny 628

pruritoreceptory 628

przeciek płucny 271

przeciwciała 107, 108, 110, 112

przegroda 695

przeżytność nerwowo-mięśniowa 762

- przekazniki wewnątrzkomórkowe (wtórne) 48
- wtórne 587
- przekrwienie czynne 212
- przełyk, perystaltyka 313
- przemiana materii całkowita (CPM) 495
- – podstawowa (PPM) 486, 494
 - – ponadpodstawowa (PPPM) 494
- przepływ krwi burzliwy 194
- – jelitowy 356
 - – mózgowy 227
 - – nerkowy 399
 - – przez mięśnie 741, 766
 - – przez płuca 265, 268
 - – regulacja 215
 - – warstwowy 194
 - – wieńcowy 222
- powietrza burzliwy 250
- – warstwowy 250
- wydechowy maksymalny (MEF) 254
- – szczytowy (PEF) 254
- przepona 241
- przepuklina rozworu przełykowego 314
- przestrzeń płynowa 429
- przestrzeń martwa anatomiczna 257
- – fizjologiczna 258
- przesunięcie obrazu Arnetha-Schillinga w lewo 91
- – – – w prawo 92
- przeszczep allogeniczny 114
- autologiczny 114
 - izogeniczny 114
- przewody półkoliste 618
- przewodzenie impulsów w neuronach 584
- przewód pokarmowy, motoryka 307
- przychłonka (perylimfa) 647
- przyjemność 699
- przyjmowanie pokarmu 305
- przykrość 699
- przyływ alkaliczny 339
- przysadka 512
- pseudohemofilia 132
- ptialina 351
- pułap tlenowy 229, 293
- pułapka mocznika 421
- punkt restrykcyjny (cykl komórkowy) 24
- Purkinjego zjawisko 635
- puryny 417
- pyknoza jąder 25
- Q**
- Queteleta wskaźnik 485
- R**
- rdzeń nadnerczy, hormony 517
- reakcja antygen-przeciwciała 113
- cytotoksyczna 116
 - instrumentalna 725
 - odrzucania przeszczepu 115
 - optokinetyczna 643
 - wzbudzenia (EEG) 705
- reakcje alergiczne, typy 116
- potransfuzyjne 124
 - żrenic na światło 644
- receptory adrenergiczne 596
- błonowe 17
 - bólowe 619
 - czucia głębokiego (proprioceptory) 743
 - – termicznego 611
 - czuciowe 606
 - dopaminergiczne 597
 - histaminergiczne 598
 - hormonalne 509
 - jonotropowe 17
 - – AMPA 598
 - – GABA_A 599
 - – NMDA 598
 - kaszlu 252
 - komórkowe 48
 - Merkela 610
 - metabotropowe 585
 - – GABA_B 599
 - muskarynowe 595
 - neurotrofin 593
 - nikotynowe 595
 - opioidowe 627
 - płucne 287
 - postsynaptyczne 576
 - równowagi 618
 - sercowo-naczyniowe 444
 - smaku 657
 - sprzężone z białkiem G 17
 - ścięgniaste 744
 - śmierci 20
 - świądu 628
 - wewnątrzkomórkowe 19
 - wewnątrzmięśniowe 743
 - węchowate 654
 - związane z aktywacją proteaz 19
 - – z enzymami 19
- reduktaza HMG-CoA 487
- refluks 313
- refrakcja bezwzględna 584
- światła 629
 - względna 584
- regulacja osmotyczna 439
- reguła Naegelego 560
- rekombinacja 23
- relaksyna 441, 547
- renina 406
- Renshawa komórki 661
- restrykcja 302
- retikulocyty 68, 73
- rezerwa wieńcowa 225
- rezystyna 480
- Rinnego próba 653
- rodnikogeneza 93
- rodopsyna 630, 634
- Rosenthala czynnik 138
- rozkurcz komór 178
- rozpad krwinek czerwonych 85
- rozmród 551
- roztwory 58
- roztwór fizjologiczny NaCl 59
- równanie Michaelisa-Mentena 463
- równanie Nernsta 13
- równowaga 616
- Donnana 282
 - kłębuszkowo-kanalikowa 401
 - kwasowo-zasadowa 422
 - zaburzenia 680
- równoważniki energetyczne 493
- różnicowanie komórek 25
- ruchy dowolne 671
- gałek ocznych 641
 - – – sakadyczne 643
 - – – podążania 643
 - mechanika 757
 - oddechowe 240
 - oscylacyjne, tłumienie 679
 - żeber 241
- Ruffiniego zakończenia 610
- Russela ciałka 9
- RVLM (obszar przedni brzuszno-bocznej części opuszki) 686
- ryboflawina 502
- rybosomy 2, 7
- rytm zatokowy, węzłowy, komorowy 165
- rytmika funkcji fizjologicznych 702, 714
- rytmy biologiczne 46, 712
- S**
- sacharaza 368
- sarkolema 738
- schemat ciała czuciowego 615
- Schwabacha próba 653
- Schwanna komórka 568, 571
- osłonka 569
- Seegersa teoria 140
- sekretyna 358
- sen 702, 705
- a oddychanie 301
 - NREM 706, 710
 - REM 706, 710
 - patologia 715
 - przesunięcie faz 715
- serce 150
- tony 179
 - kurczliwość 176
 - objętość wyrzutowa 182
 - praca 183
 - siła skurczu 173, 182
 - regulacja czynności 184
- serotonina 213, 597
- sferocytoza 59
- sfigolipidy 473, 487
- sfigomielina 1
- siateczka sarkoplazmatyczna 4
- śródplazmatyczna 3
- siatkówka 630
- siła mięśni 748, 773
- – maksymalna (MVC) 767
 - refrakcyjna soczewki 630
 - skurczu mięśnia sercowego 173, 182
- siły retrakcji płuc 240, 243
- sinica 281
- sinistrogram 165

- skała Borga 768
 skaza krwotoczna 144
 skrżep 141r
 skurcz komór 178
 – mięśni gładkich 760
 – – szkieletowych izometryczny 767
 – – – koncentryczny 767
 – – – ekscentryczny 767
 – mięśnia izometryczny 748
 – – izotoniczny 748
 – – mechanizm 746
 – – rodzaje 747
 – – sercowego 170
 – oskrzeli 239
 – przedsionków 178
 – tężcowy 747, 748
 skurcze macicy przepowiadające (Braxtona-Hicksa) 561
 słuch 645
 – badanie 652
 – zaburzenia 653
 smak 657
 soczewka 630
 sok trzustkowy 349
 – żółdkowy 337
 – – badanie wydzielania 345
 sole żółciowe, niedobór 374
 somatostatyna (SRIH) 353, 359, 531
 somatotropina (STH, GH) 512
 sól bilans 447
 – spożycie 447
 – transport bierny 433
 – wydalanie 448
 spastyczność rdzeniowa 667
 spektryny 68, 570
 spermatogeneza 554
 spirometria 253
 sploty autonomiczne 682
 sprzężenie elektromechaniczne 746, 760
 – proste 41
 – zwrotne 40
 – – dodatnie 45
 – – ujemne 42
 stała Michaelisa 11
 Starlinga opornik 265
 – teoria (hipoteza) 146, 207
 starzenie się a mięśnie 773
 – komórek 25
 sterkobilinogen 87
 stężenie osmotyczne 430
 strach 698
 strefy Heada 625
 stres 700
 Stuarta-Powera czynnik 138
 substancja Nissla 3
 – P 622, 624
 substancje bakteriobójcze 107
 – grupowe krwi 120
 sulfhemoglobina 279
 surfaktant 246
 sygnalizacja para- i autokrynną 47
 sygnał, odbiór i transmisja 17
 synapsy 576
 – elektryczne 601
 – szerokość naczyń 212
 szkielet błonowy 2
 szkorbut 501
 szmery serca 179
 szpik kostny 70
 sztywność odmóżdzeniowa 669
 szyszynka 542
 ślady pamięciowe 721
 ślimak 646
 ślina 328
 śmierć komórki zaprogramowana 26
 śródchłonka (endolimfa) 647
 świadomość 703
 światło, załamowanie 629
 świąd 628
- T**
- tachykardia wysiłkowa 231
 tarczycza 526
 – nadczynność 531
 – niedoczynność 531
 temperatura ciała 495
 – – czucie 611
 – – mechanizmy podwyższające 498
 – – – obniżające 498
 teoria bezpośredniej matrycy 112
 – chemiosmotyczna Mitchella 16
 – czynników pochodnych (Seegersa) 140
 – filtracyjna Ludwiga 146
 – kaskadowa 140
 – selekcji klonalnej 112
 – Starlinga 146
 – ślizgowa skurczu 747
 – unitarystyczna 71
 – wydzielnicza Heidenhaina 146
 – Younga i Helmholtza 636
 teorie krzepnięcia krwi 140
 termoreceptory 498, 611
 termoregulacja 43, 495
 test marszu 6-minutowego 783
 tętnice wieńcowe 221
 tętno tętnicze 196
 – – cechy 198
 – – metody pomiaru 198
 – żyłne 202
 tężyczka 540
 tiamina 502
 Tiffeneau współczynnik 255
 Tiseliusa aparat 60
 tkanka kostna 538
 – mięśniowa 735
 – tłuszczowa 479
 tlen, pobór w spoczynku 774
 – – – w wysiłku 775
 tlenek azotu (NO) 95, 416, 587
 – węgla 281, 587
 tlenoterapia 280, 300
 tłuszcze, metabolizm 473
 – trawienie 371
 – wchłanianie 371, 476
 tokoferol 501, 366
 tolerancja immunologiczna 113
 tony, kodowanie wysokości 650
 – serca 179
 torowanie 718
- transcytoza 15
 transdukcja sygnału 49
 transferyna 83
 translokony 3
 transmisja purynergiczna 599
 transport aksonalny 570
 – aktywny 12, 431
 – – wtórny 13
 – bierny 433
 – CO₂ 282
 – gazów oddechowych we krwi 275
 – glukozy 465
 – jelitowy 360
 – jonów 431
 – kanalikowy 393
 – tlenu 276
 – ułatwiony 11
 – wody 430, 437
 – z błoną 14
 transportery jonów 574
 trawienie jelitowe 360
 trening a wydolność 786
 triglicerydy 473
 – biosynteza 483
 – uwalnianie energii 484
 trijodotyronina 527
 trombina 137
 trombocytopenia 126
 trombocyty 126
 tromboksan 476
 trombomodulina 132
 trypsyna, brak wrodzony 371
 trzustka 348
 – czynność dokrewna 531
 TSH 517, 530
 Turnera zespół 551
 twór siatkowaty 703, 708r
 – – zstępujący 668
 tymocyty 98
 tymozyna 103
 tyreoglobulina 527
 tyreotoksykoza 531
 tyreotropina 517, 530
 tyroksyna 527
- U**
- ucho wewnętrzne 645
 uczenie się asocjacyjne 717
 – – percepcyjne 717
 udar cieplny 499
 układ AB0 120
 – agranulocytów 88
 – autonomiczny 680
 – – przywspółczulny 688
 – – współczulny 681
 – bodźcoprzewodzący serca 151
 – dokrewny 505
 – – a homeostaza 39
 – dopełniacza 111r, 112
 – dyneina-tubulina 21
 – dyneiny/kinezyne-tubulina 21
 – hemostatyczny 128
 – hormonalny a homeostaza 39
 – kary 699
 – krążenia 149, 187

układ krążenia a homeostaza 33
 – – wątrobowy 384
 – limbiczny 691
 – limfatyczny 145
 – moczowy a homeostaza 36
 – naczyniowy 187
 – – oskrzeli 268
 – nerwowy 565
 – oddechowy a homeostaza 34
 – – anatomia 237
 – pokarmowy 305
 – renina-angiotensyna 401, 406, 409
 – Rh 122, 123
 – siateczkowo-śródbłonkowy 88, 104
 – siatkowaty 703, 668
 – szkieletowo-mięśniowy a homeostaza 37
 – trawienny a homeostaza 35
 urobilina 87
 urobilinogen 62, 87
 utrata krwi 87
 – wody 438

V

Valsalvy próba 245

W

wady refrakcji 630, 631r
 wapń
 – bilans 450
 – metabolizm 537
 – transport jonów 432, 435
 – wchłanianie 363, 451
 – w krzepnięciu krwi 137
 – wydalanie 426, 451
 wazopresyna 59, 412, 441, 443–446, 510
 wątroba, budowa 378
 – metabolizm lipidów 480
 – próby czynnościowe 387
 wchłanianie jelitowe 360, 374
 wdech 240, 242
 Webera próba 653
 wektokardiografia 165
 wentylacja dowolna maksymalna (MVV) 254
 – dróg oddechowych 257
 – maksymalna 293
 – minutowa (MV) 254, 257
 – – płuc 765
 – pęcherzykowa (VA) 257, 269
 – płuc 254
 – – maksymalna (MBC) 255
 – wysiłkowa 293
 – perfuzja stosunek 269
 Westergrena metoda 59
 węże 653
 węglowodany, trawienie 367
 – wchłanianie 367
 węzły chłonne, reakcja na antygen 98r
 wiązania wysokoenergetyczne 458
 widzenie barw 636
 – – zaburzenia 638
 – fototopowe 635

– podwójne 642r
 – skotopowe 635
 – stereoskopowe 639
 wirylizm 526
 wiskozymetria 58
 witamina A 500
 – – wchłanianie 366
 – B 502
 – C 501
 – D 501, 541
 – – wchłanianie 366
 – E 501
 – – wchłanianie 366
 – K 129, 501
 – – wchłanianie 367
 witaminy 500
 – grupy B, wchłanianie 366
 – rozpuszczalne w tłuszczach 500
 – – w wodzie 501
 – wchłanianie 365
 – z grupy B 502–503
 włókna czuciowe 608
 – – bólowe 620
 – ekstra i intrafuzalne 743
 – mięśniowe 754, 755t
 – – typy 770, 771, 772
 wnętrstwo 555
 woda 31
 – bilans 437
 – transport 437
 – w organizmie 429
 – wydalanie 442
 wodorowęglany 422
 Wolffa-Chaikoffa efekt 529
 woreczek 617
 wrzeciona (EEG) 707
 wrzeciono nerwowo-mięśniowe 662
 wskaźnik barwny 77
 – hematokrytu 64, 66
 – homeostazy 43
 – masy ciała (BMI) 485
 – Queteleta 485
 współczynnik albuminowo-globulinowy 61
 – filtracji (GFR) 392
 – oddechowy 782
 – sprzężenia zwrotnego 43
 – Tiffeneau 255
 współtransport 13
 współtransportery 11, 13
 wstrząs anafilaktyczny 116
 – oparzeniowy 126
 wściekłość 698
 wydech 240, 242
 wydolność fizyczna 774
 wydzielenie wewnętrzne 505
 wymiana gazowa 235, 276
 – płynu przez błonę kapilar 209
 wymiennik ADP/ATP 11
 – $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ 11
 wymioty 323
 wypełnienie (wysokość) tętna 198
 wyrzut glukozy wątrobowy (HGO) 469
 – serca a wysiłek fizyczny 229
 wysiłek fizyczny 765

– – działanie przeciwwzpalne 788
 – – wpływ na oddychanie 292
 wysiłki dynamiczne 767
 statyczne 768
 wzmacniacz przeciwprowodowy 420
 wzmocnienie synaptyczne długotrwałe (LTP) 722
 wzór Brocka 485
 – Lorentza 485
 wzrok 628
 wzwód prącia 556

Y

Younga i Helmholtza teoria 636

Z

zaburzenia refrakcji 630
 – słuchu 653
 – wentylacji 302
 zaburzenie stresowe pourazowe (PTSD) 724
 zachowanie się 731
 – – użytkownika 732
 zakończenia Ruffiniego 610
 zakręty oczodołowe 692
 zapalenie 117
 – trzustki 355
 zapamiętywanie 717
 zasada ciągłości przepływu 192
 – Ficka 181
 – Monroe-Kelly'ego 227
 zatrucie jadem kiełbasianym 746
 zawał serca 169
 zdolność rozdzielcza oka 635
 zespoły hiperkinetyczne 677
 – K 706
 – miasteniczne 744
 – zależności od otoczenia 732
 zespół Bálinta 732
 – Cushinga 525
 – hiperaldosteronizmu pozornego 411
 – jelita drażliwego 378
 – Klüvera-Bucy'ego 693
 – Korsakowa 719
 – Liddle'a 412
 – miasteniczny Lamberta-Eatona 746
 – Morgagniego-Adamsa-Stokesa 166
 – nadnerczowo-płciowy 526
 – niewłaściwego wydzielania wazopresyny (SIADH) 412, 447
 – niewydolności oddechowej niemowląt (IRDS) 247
 – Ondyny 286
 – Turnera 551
 – złego wchłaniania 360
 – Zollingera-Ellisona 360, 374
 zez 639
 zgaga 313
 zjawisko Purkiniego 635
 łącznie nerwowo-mięśniowe 744
 – szczelinowe 601
 zmęczenie mięśni 755
 – wysiłkowe 784

Zollingera-Ellisona zespół 360, 374
zrąb jądra 3
związki fosforanowe wysokoenergetyczne 459
– purynowe 417
zwieracz krętniczo-kątniczy 323
– wpustu 314
zymogeny 130

Ż
żrenice 644

Ż
żelazo, metabolizm 81
– wchłanianie 363
żołądek, budowa 333

– motoryka 314
– opróżnianie 319
– wydzielanie 333, 342
żółć 377
– wydzielanie 382
żucie 310