

# 1. Fyziológia bunky (základné funkcie jadra, ER, GA, Mi, lyzozómov, cytoskeletu)

**Bunka** je najmenšia jednotka živého organizmu. Základná stavebná a funkčná jednotka ľudského tela.

Je schopná **nezávislej existencie** – metabolizmus, pohyb, rast, rozmnožovanie, dedičnosť = schopnosť bunečného delenia.

Bunky spoločne s extracelulárnym materiálom vytvárajú tkáň =>špecializované bunky -> tkáň -> orgány -> organizmus.

Fyziológia orgánov a systémov je založená na **komplexnej funkcii buniek**. Komplexná funkcia je daná štruktúrou na subcelulárnej úrovni.

Predstavuje **otvorený systém** – obojsmerná výmena látok s prostredím.

Základom je **kmeňová bunka**, kmeňové bunky sú primárne nediferencované, ktoré majú schopnosť reprodukcie, diferenciácie (premena na iný špecializovaný druh bunky). Životný cyklus bunky má **cyklický charakter**.

**Schopnosť obnovy majú:**

-bunky epidermis – 2 týždne

-bunky sliznice žalúdka – 2-3 dni

-bunky CNS túto vlastnosť prakticky nemajú

**Špecializované bunky** – neuróny a svalové bunky

„najväčšia bunka ľudského tela je oocyt – priemer 0,1 mm“

**Zánik buniek :**

**Fyziologický proces – apoptóza**

=programovaná bunečná smrť, slúži k eliminácii nepotrebných, či poškodených buniek, prejavuje sa len mikroskopicky, kondenzáciou a fragmentáciou bunky dochádza k vzniku apoptických teliesok.

Význam apoptózy :

-udržanie tkáňovej homeostázy = likvidácia nepotrebných, nežiadúcich buniek

-vývoj a diferenciácia = likvidácia buniek nadbytočných

-imunitný dohľad = sekvestrácia vírmi napadnutých buniek (sekvestrácia = oddelenie časti od celku)

**Patologický proces – nekróza**

**JADRO**

Od cytoplazmy ho oddeľuje **dvojvrstevný jadrový obal**, ktorého povrch nie je súvislý, je narušený malými **jadrovými pórm** (veľkosť 50-70nm) prepaženými diafragmou. Medzi vonkajšou a vnútornou jadrovou membránou sa nachádza tzv. **perinukleárny priestor** a vonkajšia membrána jadrového obalu prechádza v drsné endoplazmatické retikulum. Jadrové póry sú tvorené komplexmi proteínov a regulujú obojsmerný transport molekúl medzi jadrom a cytoplazmou.

**Prenášače :**

- Pre transport proteínov do jadra = **importiny**

- Pre transport proteínov z jadra = **exportiny**

=>prestup je závislý na GTP, dodáva energiu pre tento typ prestupu

**Chromatin** = genetický materiál jadra, je komplex DNA a proteínov. Chromatin môžeme rozlíšiť v aktívnej podobe (**euchromatin** – dochádza na ňom k transkripcii DNA) a v pasívnej podobe (**heterochromatín**).

Podkladom chromatinu sú dvojvláknové molekuly DNA asociované s bazickými bielkovinami (histony). Komplex DNA-histony tvorí šnútku s gorálkami. Gorálky sú práve tvorené DNA-histony a nazývajú sa **nukleosomy**. Šnútku tvorí DNA, ktorá prepojuje jednotlivé **nukleozomy**.

Pri delení dochádza k usporiadaniu chromatinu do **chromozómov**. Chromozómy nesú genetickú informáciu.

Každé jadro obsahuje 22 párov autozómov a jeden pár gonozómov – pohlavné chromozómy. Vo vnútri jadra sa nachádza aj **jaderný skelet**, ktorý vytvára mechanickú oporu pre chromatin a taktiež sa tu nachádzajú **jaderné receptory**, ktoré nasadajú na DNA. Po naviazaní ligandu fungujú ako regulátory transkripcie. Napr. receptory pre thyroidné hormóny, kalcitriol.

**Jadierko** – je umiestnené voľne v karyoplazme alebo nasadá na vnútornú jadrovú membránu. Syntetizuje rRNA, na rRNA sa naväzujú ribozomálne proteíny a rRNA + proteíny tvoria ribozómy, ktoré sa skladajú z veľkej a malej podjednotky => to znamená, že ich funkcia je **proteosyntéza**

#### FUNKCIE JADRA :

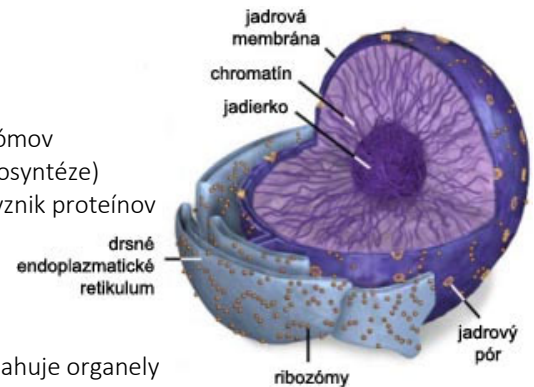
-je tu uložený genetický materiál bunky

-dochádza tu k vzniku RNA (transkripciou) :

RNA sa syntetizuje predovšetkým v jadierku a je podkladom pre tvorbu ribozómov

tRNA je prenášačom AMK zvyškov a významne sa podieľa na translácii (proteosyntéze)

mRNA cez jaderné póry sa dostáva do cytoplazmy, kde slúži ako matrica pre vznik proteínov



#### CYTOPLAZMA

tekuté prostredie bunky medzi jadrom a plazmatickou membránou, ktoré obsahuje organely

#### ENDOPLAZMATICKÉ RETIKULUM

=organela tvorená systémom membrán usporiadaných do cisterien

Podľa prítomnosti ribozómov viazaných na cytoplazmatický povrch rozlišujeme :

A) **Agranulárne ER**

B) **Granulárne ER**

**GER** – komunikuje s jadrom, sú na ňom viazané ribozómy a polyribosómy.

Podieľa sa na proteosyntéze a na posttranslačných úpravách proteínov – dochádza tu ku **glykosylácii syntetizovaných proteínov** a ich priestorovému usporiadaniu

**AER** – je bez ribozómov. Nájdeme ho v bunkách produkujúcich **steroidné hormóny**. V modifikovanej podobe ho nájdeme v svalových bunkách, kde ho nazývame **sarkoplazmatické retikulum**, slúži ako zásobárňa  $Ca^{2+}$ . Ako zásobárňa  $Ca^{2+}$  slúži ER aj v iných bunkách.

Jeho funkcia ďalej spočíva v syntéze lipidov, triacylglycerolov, fosfolipidov, cholesterolu.

Slúži taktiež k **detoxikácii** a **odbúravaniu** jak **exogénnych** tak **endogénnych** látok = tzv. xenobiotika – telu cudzie látky. Táto funkcia je dôležitá predovšetkým pre pečeň a ľadvinu.

#### GOLGIHO APARÁT

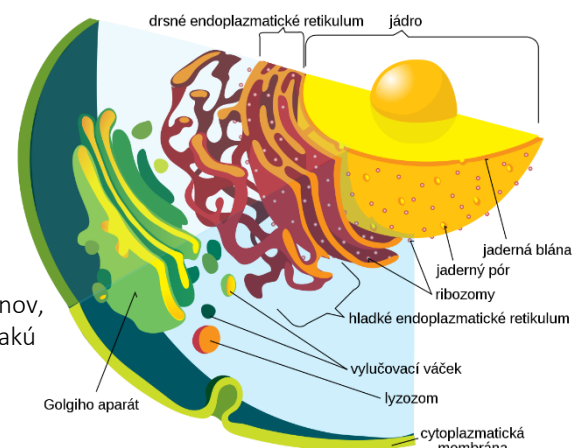
=sústava oploštených váčkov

Má veľmi úzky vzťah s endoplazmatickým retikulom

Od ER sa odštiepujú malé transportné vezikuly, ktoré splývajú s povrchom GA na jeho cis strane.

Transportné látky sú v GA zabudované do lyzozómov, sekrečných vezikul, ďalších cytoplazmatických organel a k ich uvoľňovaniu dochádza na konkávnom povrchu GA – trans strana.

V GA dochádza predovšetkým ku glykosyláciám a ďalším úpravám proteínov, ktoré napomáhajú tzv. **sortingu – teda triedenie proteínov** – podľa toho akú dostanú proteíny „značku“ sú poslané do konkrétnej časti bunky.



#### LYZOZÓMY

=**vznikajú v GA**, malé sférické organely, obklopené jednoduchou membránou

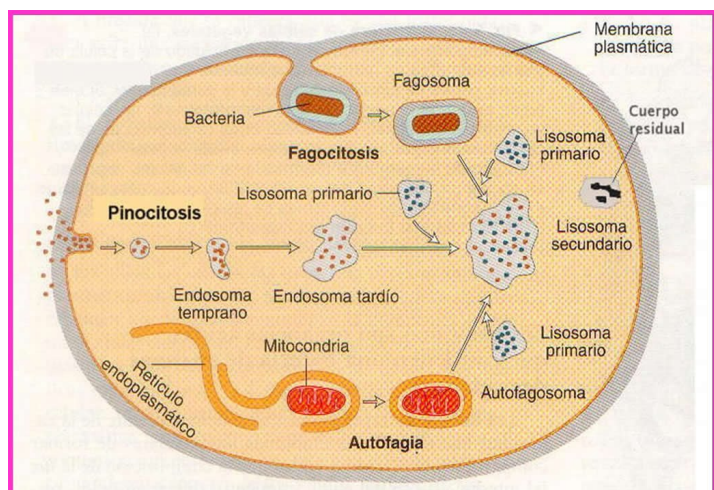
predstavujú intracelulárny „tráviaci“ aparát, podieľajú sa predovšetkým na bunečnom trávení a odbúraní škodlivých látok. Je v nich **kyselé prostredie pH 5-6**, ktoré je nutné pre aktivitu **hydroláz** (ribonukleáza, DNA-aza, kolagenáza..) vo vnútri lyzozómov. Kyselé prostredie je udržiavané pomocou protónovej pumpy (**H<sup>+</sup>ATPasy**) v membráne lyzozomov. Lyzozomy, ktoré pohltia intracelulárne organely určené k degradácii sa nazývajú **autofagotické vakuoly**.

#### PEROXIZÓMY

=**tvoria sa najčastejšie v ER**, sférické organely obklopené jednoduchou membránou

Zaistujú katalytické reakcie => degradácia AMK, MK, toxických látok

Pri týchto degradačných procesoch môže vzniknúť peroxid vodíka. V peroxizómoch sú obsiahnuté enzýmy (kataláza) redukujúce peroxid vodíka na vodu



**Endocytotické váčky** (ktorými sú makromolekuly transportované do bunky) najprv fúzujú s endosomami a potom s lyzozomami. **Fagozóm** (vakuola, ktorá vznikne pri fagocytóze) splynie s **primárnym lyzozómom** a vytvára **sekundárny lyzozóm**, v ktorom je odbúravajú jeho obsah.

**Autofagozomy** vznikajú vytvorením nadbytočných alebo nefunkčných organel z cytoplazmy za účasti membrán. Degradácia ich obsahu začína po ich splynutí s lyzozómami. Produkty lyzozomálnej hydrolýzy sú recyklované do cytoplazmy. Nestrávené molekuly zostávajú vo vnútri **reziduálnych teliesok**, napr. **lipofuscin**. Niektoré bunky, napr. osteoklasty vylučujú lyzozomálne enzýmy do extracelulárneho mikroprostredia.

## MITOCHONDRIE

=sú membránové organely, obalené dvomi membránami – vonkajšia membrána, ktorá je pomerne priepustná a vnútorná membrána, ktorá je pomerne nepriepustná (resp. selektívne priepustná). Medzi nimi sa nachádza medzimembránový priestor. Vnútorná membrána je zvrásnená v **kristy**.

Mitochondrie obsahujú bunky metabolicky vysoko aktívne – kardiomyocyty, bunky proximálnych tubulov.

**Mitochondriálna matrix**, nachádza sa vo vnútri mitochondrií – nachádza sa v nej rada dôležitých **enzýmov**, napr. enzýmy pre tvorbu močoviny, hemu, citrátový cyklus.. Nachádzajú sa tu aj **intramitochondriálne ribozómy a vápnik**.

Zahrňuje enzýmy oxidujúce pyruvát a MK na acetyl-CoA, enzýmy CC oxidujúce acetyl-CoA na CO<sub>2</sub>, ATP, H<sub>2</sub>O. Z acetyl-CoA vznikne v CC malé množstvo ATP a NADH, ktorý je hlavným zdrojom elektrónov pre elektrónový transportný reťazec lokalizovaný vo vnútornej mitochondriálnej membráne. Prenos elektrónov vo vnútri dýchacieho reťazca je prepojený s prenosom H<sup>+</sup> z matrix do intermembránového priestoru mitochondrie => vytvorí sa elektrochemický gradient naprieč vnútornou membránou.

**ATP syntázy** sú pripojené k membráne, obsahujú vo svojej štruktúre kanál, ktorým sa vracajú protóny späť z intermembránového priestoru do matrix v smere koncentračného spádu => **tvorba ATP**.

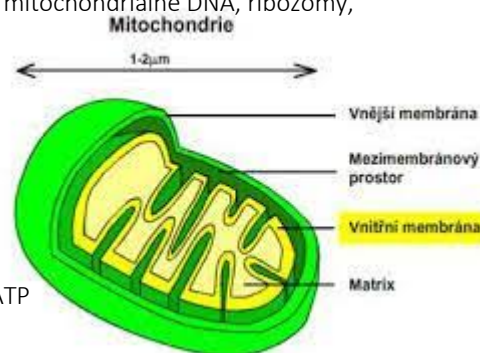
Nachádza sa tu aj bielkovina **thermogenin**, ktorá energiu z protonového gradientu premieňa na teplo.

Thermogenin sa nachádza v **hnedej tukovej tkaní**, k aktivácii tvorby tepla dochádza cez **β3 receptory (sympatikus)**.

Mitochondrie sú **semiautonómne organely** s vlastným genómom, majú vlastné mitochondriálne DNA, ribozómy, mRNA a tRNA.

## FUNKCIE MITOCHONDRIÍ :

- tvorba energie a tvorba tepla
- metabolický význam
- obsahujú mitDNA, je v nej uložená časť genetickej informácie
- mitDNA sa do zygoty dostáva len z vajíčka, čo znamená, že je prenášaná na potomkov len od matky
- mitDNA obsahuje gény na syntézu 13 proteínov pre dýchací reťazec a tvorbu ATP



Počet mitochondrií je v bunke závislý na aktuálnej potrebe energie, čím viac energie bunka potrebuje, tým viac ich bude mať. So zvýšeným počtom mitochondrií sa stretávame aj pri adaptácii organizmu na znížený parciálny tlak kyslíku (vo vysokohorských oblastiach).

## CYTOSKELET

=tvorí sieť mikrofilament, mikrotubulov, intermediárnych filament

Vytvára tvar buniek. Podieľa sa na delení buniek, zaisťuje pohyb, transportuje organely.

**Mikrotubuly (25 nm)** = duté valce zložené z dimérov alfa a beta tubulín  
= udržujú tvar a stabilitu buniek, tvoria oporu riasiniek  
a bičikov, presúvajú organely, účastia sa vezikulárneho  
transportu, oddeľujú od seba chromozómy behom  
bunkového delenia

**Intermediárne filamenta (10-12nm)** = špecifické vlákna tvorené rôznymi proteínmi, stabilizujú spoje medzi  
bunkami

**Mikrofilamenta (7 nm)** = zložené z globulárnych aktínových podjednotiek, účastia sa svalovej kontrakcie

Na centriol a ribozomy sa nepýtajú v otázke ale keby náhodou ☺

### Centriol

Struktúra neobalená membránou, tvorená mikrotubuly. Podieľa sa na bunčnom delení (na vytvorení  
deliaceho vretienka).

*Dve centrioly, ktoré majú podobu valce, jsou vůči sobě orientované kolmo a vytvářejí organelu zvanou centrosom. Jedna centriola je tvořena 9 tripletů mikrotubulů uspořádané po obvodu válce. Jsou schopné autoreplikace, což znamená, že obsahují DNA. Z centriol vznikají autoreplikací bazální tělíska, která jsou důležitá pro tvorbu řasinek a bičků. Dále jsou velmi důležitá při bunčném delení. Ve fázi S bunčného cyklu se duplikují a druhý centrosom se poté přesouvá k druhému pólu jádra. Následně dojde k tvorbě mikrotubulů (centrosom = centrum organizující mikrotubuly), která zajistí rozdělení chromozomů.*

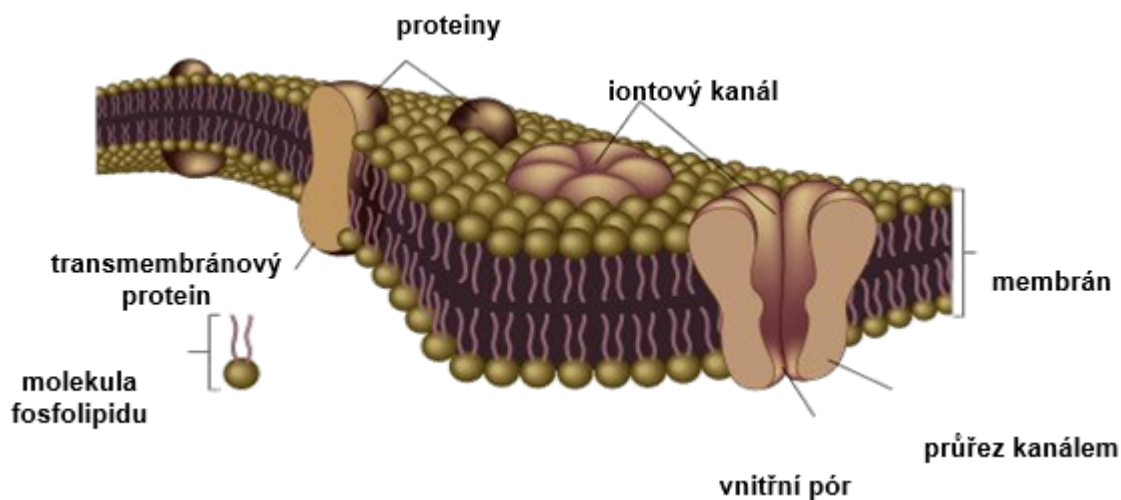
### Ribozomy

Struktúra neobalená membránou, tvorená malou a veľkou podjednotkou (podkladom podjednotiek je  
především rRNA a proteiny). Hlavní funkcí je syntéza proteinů.

*Na vlákno mRNA je navázáno vždy více ribosomů = polysom. Ribozomy navázané na endoplazmatickém retikulum syntetizují proteiny určené pro cytoplazmatickou membránu, sekreci nebo lysosomy. Ribosomy, které jsou volně v cytoplazmě, syntetizují cytoplazmatické proteiny (např. hemoglobin).*



## 2. Fyziológia bunecných membrán, typy bunecných spojov, význam a príklady



Bunečná **CYTOPLAZMATICKÁ MEMBRÁNA** sa nachádza na povrchu každej bunky v tele. Jej funkcie sú :

- ⇒ Oddeľuje vnútorný obsah bunky od okolia
- ⇒ Umožňuje transport látok a energie s okolím (prostredníctvom kanálov, prenášačov)
- ⇒ Umožňuje komunikáciu medzi bunkami (je sídlom receptorov)
- ⇒ Slúži ako zásobáreň určitých látok (napr. lipidy, niektoré MK potrebných k syntéze prostaglandínov)
- ⇒ Je sídlom el. potenciálu a udržuje medzi vonkajším a vnútorným povrchom rozdiel el. nábojov
- ⇒ Je polopriepustná – niektoré látky prepúšťa bez problémov, obecné lipofilné látky, malé nenabité molekuly  $O_2$ ,  $CO_2$  a čiastočne  $H_2O$ , no niektoré bez rôznych kanálov a transportérov neprepúšťa vôbec – obecné hydrofilné látky, ióny
- ⇒ Ochranná funkcia, podieľa sa na udržaní tvaru bunky

### ŠTRUKTÚRA

Je tvorená **FOSFOLIPIDOVOU DVOJVRSTVOU** – na každom fosfolipide nachádzame hydrofilnú hlavu (polárna, fosfátová hlava), ktorá sa otáča do extracelulárneho priestoru, smerom von z bunky a hydrofóbnú časť, ktorú tvoria dva nepolárne reťazce MK a sú orientované do stredu membrány, čiže tvoria vnútro membrány.

Čo sa týka **zastúpenia fosfolipidov**, v membráne nachádzame :

- Fosfatidylcholin
- Fosfatidylserin
- Fosfatidyletanolamin
- Sfingomyelin

Okrem fosfolipidov sa v membráne vyskytuje **cholesterol** a **glykolipidy** (napr. cerebrosidy).

Cholesterol sa vyskytuje vo voľnej neesterifikovanej podobe.

Jednotlivé lipidy, cholesterol a glykolipidy sa nenachádzajú v membráne rovnomerne.

V membránach sa vyskytujú aj **bielkoviny**, ich zastúpenie je rôzne, napr.

-myelinová pochva obsahuje 25% bielkovín, vnútorná mitochondriálna membrána 75% bielkovín, záleží to na funkcií membrány.

Bielkoviny sa môžu podieľať na :

- Komunikácií medzi bunkami – **receptory**
- Na prenose látok – kanály, **prenášače**

Môžu byť v membráne viazané voľne, alebo sa kotviť k cytoskeletu, môžu membránou prešľapovať – **integrálne proteíny**, alebo môžu byť do membrány zanorené len z časti – **periférne proteíny**. **Transmembránové proteíny** – prenikajú membránou v celej hrúbke

## ROZDELENIE MEMBRÁNOVÝCH PROTEÍNOV PODĽA FUNKCIE :

- ⇒ Štruktúrne
- ⇒ Pumpy – Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, ku svojej funkcii potrebujú ATP, jedná sa o primárny aktívny transport
- ⇒ Nosiče – transportujú látky v smere elektrochemického gradientu, jedná sa o usnadnenú difúziu, napr. GLUT-transportéry
- ⇒ Iónové kanály – ligandom/ napäťovo riadené
- ⇒ Receptory – napr. pre hydrofilné hormóny
- ⇒ Enzýmy – napr. lipoproteínová lipasa, alkalická fosfatasa
- ⇒ Antigény

Okrem cytoskeletu sa môžu periférne proteíny (alkalická fosfatasa, antigény) viazať **esterovou väzbou** na fosfatidylinositol – tzv. fosfatidylinositolová kotva. Tým, že je proteín zakotvený, stráca svoju mobilitu a je fixovaný v membráne na jedno miesto. Táto fixácia je podkladom **polarizácie bunky** – na luminálnej strane sú jedny proteíny (kanály, transportéry, enzýmy) a na bazolaterálnej strane sú iné proteíny). (našla som aj že proteíny nie sú v membráne viazané na rovnaké miesto a môžu sa pohybovať do strán, ale tie ktoré sú viazané k cytoskeletu alebo vyššie uvedenou esterovou väzbou sú pevne fixované na jedno miesto).

Okrem „čistých“ bielkovín sa v membráne nachádzajú aj **glykoproteíny**, ktoré spolu s **glykolipidmi** vytvárajú na povrchu bunky **sacharidovú vrstvičku zvanú glykokalyx**. Pokiaľ nie sú štruktúry nachádzajúce sa v membráne prichytené k cytoskeletu, môžu sa membránou voľne pohybovať. Preto nehovoríme o rigidnej membráne ale o **tzv. fluidnej membráne**, v ktorej sú možné rôzne posuny, či presuny jednotlivých stavebných komponent.

Tzv. „**model fluidnej mozaiky**“ pozostáva z dvoch častí. **Fluidnú časť** majú na starosti lipidy. **Samostatnú mozaiku** obstarávajú proteíny, ktoré sa nachádzajú v membráne a ktoré sa môžu membránou pohybovať (znamená to, že teda nie sú zakotvené). Fluidita membrány je **ovplyvňovaná prítomnosťou cholesterolu**. **Cholesterol fluiditu membrány znižuje** – čiže membrána sa stáva rigidnejšia tým, čím je tam viac cholesterolu.

Pri **endocytóze** sa vždy časť membrány oddelí (fagocytóza – pohlcovanie pevných častíc a pinocytóza – pohlcovanie rozpustených makromolekúl). Naopak pri **exocytóze** (sekrécia enzýmov, hormónov) sa časť membrány doplní. Tieto dva procesy sú v **rovnováhe**. Cytoplazmatická membrána je teda neustále obmeňovaná pomocou endo- a exocytózy.

## BUNEČNÉ SPOJE

Slúžia k spojeniu a vzájomnej komunikácii medzi bunkami. Nachádzajú sa na bazálnych a laterálnych stranách buniek.

Existuje niekoľko typov bunečných spojení :

- Tesné (tight junction)
- Komunikačné (gap junction)
- Adhézne – medzi bunkami (desmozómy, zonula adherens) alebo medzi bunkou a medzibunečnou hmotou (hemidesmozóm)

### Tesné spojenie – tight junction, zonula occludens

Splynutie vonkajších membrán dvoch susedných buniek vďaka transmembránovým proteínom – **occludinu** a **claudinu**. Funkcia je adhézia buniek, zabránenie voľnému prieniku látok epitelom. Nachádza sa medzi bunkami epitelu (črevo, sliznica žalúdka, slinivka). Predstavuje najtesnejšie spojenie buniek.

### Komunikačné spojenie – gap junction, nexus

Typ spojenia dvoch susedných buniek v mieste, kde dochádza k významnému priblíženiu ich membrán. Spojenie je sprostredkované pomocou membránových kanálikov – **konexonov**. Konexon je polovičný kanál tvorený 6 molekulami bielkoviny konexinu. **Gap junctions** slúžia k predávaniu informácií medzi susednými bunkami (napr. el. signálu, chemických poslov atď.).

### **Adhézne spoje**

**Zonula adherens** – je spoj tvorený proteínmi **kadheriny**. Z vnútornej strany sa na adhézny spoj viažu vlákna **aktinu**. Spevňuje spoje medzi epitelovými bunkami. Udržiava pri sebe kardiomyocyty behom systoly a diastoly, pretože zonula adherens je súčasťou interkalárnych diskov medzi kardiomyocyty. (nachádza sa aj v synapsiách, endotelové bunky..)

**Desmozomy (macula adherens)** – sú rozprestreté pozdĺž laterálnych membrán buniek, na vnútornej strane membrány sa upínajú intermediárne filamenta, adhezívna funkcia

**Hemidesmozóm** – vďaka hemidesmozómu sú bunky ukotvené k bazálnej lamine, upevňujú intermediárne filamenta s bazálnou laminou, hlavným proteínom je **integrín**, hemidesmozómy hrajú dôležitú úlohu v udržovaní integrity epidermálnych buniek so škárou

### 3. Transport látok cez bunečnú membránu – charakteristika mechanizmov

Transport látok môžeme rozdeliť na dva základné mechanizmy :

1. **PARACELULÁRNY** – je to teda transport prebiehajúci „vedľa buniek“, ktorý je závislý na intracelulárnych spojoch, predovšetkým tight junctions a gap junctions
2. **TRANSCULULÁRNY** – transport „skrz“ bunku

Transcelulárny transport môžeme rozdeliť na pasívny a aktívny, pričom **paracelulárny** transport je vždy pasívny!

**PASÍVNY TRANSPORT** = je to transport, u ktorého sa nespotrebováva energia. Dôvodom pre pohyb častíc môže byť, elektrický, chemický či elektrochemický gradient, ktorý spôsobuje, že sa častice pohybujú z miesta s vyššou koncentráciou na miesta s nižšou koncentráciou.

Patrí sem :

- ⇒ **PROSTÁ DIFÚZIA** – difúziou rozumieme transport častíc v smere koncentračného gradientu. Čím väčšia molekula, tým pomalšie bude difundovať. Prostou difúziou prechádzajú membránou **lipofilné molekuly** (prebieha rýchlo), pretože membrána je tvorená tukmi. Kdežto **hydrofilné látky** cez membránu takmer nedifundujú. (od molekulej hmotnosti 200 už prakticky vôbec, napr. glukóza, ktorej molekulová hmotnosť je 180 síce difunduje ale veľmi málo a pre transport sú tak veľmi dôležité nosiče GLUT -> facilitovaná difúzia). **Záleží aj na náboji** – elektricky neutrálna molekula, napr. NH<sub>3</sub> membránou prejde. Taktiež záleží aj na **rozpustnosti** – nepolárna molekula prechádza ale polárna nie. V prípade slabých kyselín a zásad prejde len neionizovaný podiel, pH pri ktorom je práve polovica látky je pK<sub>a</sub>. Slabá báza sa bude prednostne ionizovať v kyslom prostredí a naopak.

Difúzia neprebíha len z jednej strany na druhú, ale častice prechádzajú aj naopak -> jak z medzibunkového priestoru do bunky, tak z bunky von. Pri vyššej koncentrácii častíc v medzibunkovom priestore, bude difundovať do bunky, dokým sa koncentrácia na oboch stranách nevyrovná.

Difúzia je závislá na :

- chemickom (elektrochemickom) **gradiente** – hlavný faktor ovplyvňujúci difúziu
- teplotu** – čím väčšia teplota, tým väčšia difúzia – častice sa rýchlejšie pohybujú pri vyšších teplotách
- ploche, na ktorej dochádza k difúzií**
- priepustnosti membrány pre danú látku**
- hrúbke membrány**

- ⇒ **FACILITOVANÁ DIFÚZIA** (facilituje = uľahčuje prechod)  
Ide o difúziu pomocou prenášačov, kanálov. V membráne sa nachádza **selektívny prenášač** (špecifický pre danú látku), ktorý uľahčuje jej prechod. Prenos **väčších hydrofilných** molekúl cez membránu prebieha tak, že sa viažu na určité miesta transportných proteínov (prenášačov), ktoré zmenou svojej konformácie molekulu prenesú a uvoľnia na druhej strane membrány. (príklad – prenos glukózy cez prenášače typu GLUT 2 – von z buniek črevnej sliznice).

Facilitovaná difúzia je závislá na :

- elektrochemickom gradiente**
- transportnej rýchlosti nosiča**
- počte nosičov na membráne** – keď sa všetky prenášače využijú, už nejde zvýšiť výkonnosť tohto prenosu iným spôsobom, než znížením počtu prenášačov, čo nie je vždy možné

- ⇒ **OSMÓZA** – transport (difúzia) molekúl rozpúšťadla (najčastejšie vody) cez semipermeabilnú membránu v smere vyššej koncentrácie rozpustenej látky  
**Osmotický tlak** – je tlak, ktorým je treba pôsobiť proti smeru osmózy, aby sme ju zastavili. Priamo úmerne závislý na počte osmoticky aktívnych častíc a nepriamo úmerne na objeme, v ktorom k osmóze dochádza.  
**Osmolarita** – koncentrácia osmoticky aktívnych častíc na 1l rozpúšťadla (osmol/l vody)  
**Osmolalita** – koncentrácia osmoticky aktívnych častíc na 1 kg rozpúšťadla (osm/ kg vody)  
**Priemerná hodnota osmolality plazmy je 290mosm/kg vody.**  
**Isotonická tekutina : 290mosm/kg H<sub>2</sub>O**

**Hypertonická tekutina** :  $>290\text{mosm/kg H}_2\text{O}$  – tekutina prechádza z buniek do intersticiálneho prostredia – bunky sa zmršťujú

**Hypotonická tekutina** :  $<290\text{mosm/kg H}_2\text{O}$  – voda vstupuje do buniek a tie sa začínú zväčšovať

**Osmolálny gap** – jedná sa o rozdiel medzi zmeranou a vypočítanou osmolalitou, **osmolálny gap by nemal prekročiť  $10\text{ mmol/kg H}_2\text{O}$** . Zvýšené hodnoty väčšinou poukazujú na prítomnosť neelektrolytov – otrava ethanolom, metanolom, ethylenglykolom.

**AKTÍVNY TRANSPORT** – transport, ktorý funguje **proti koncentračnému gradientu látok**, nemôže prebiehať samovoľne. Energia je dodávaná väčšinou v podobe ATP. Príkladom aktívneho transportu je všadeprítomná  **$\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPáza** (zaistuje rovnomerné rozloženie iónov po oboch stranách mmebrány). Ide o membránové pumpy tvorené proteínmi enzýmovej povahy, energiu potrebnú pre uskutočnenie transportu získavajú hydrolýzou ATP. Membránovými pumpami sú prepravované najčastejšie ióny.

#### KOTRANSPORT

Ide o prenos dvoch alebo viac častíc naraz. V bunkách nášho organizmu sa väčšinou jedná o **sekundárne aktívny transport** – hnacou silou pre prenos jednej látky je **koncentračný gradient druhej látky**, ktorý je však nutné vytvoriť pomocou aktívneho transportu. Najčastejšie sa stretávame so situáciou, že látky **kotransportujú so sodnými iónmi**.

Rozlišujeme :

- **Symport** – obidve látky putujú cez membránu rovnakým smerom. Napr. kotransport sodíku s glukózou, či AMK v tráviacom trakte.
- **Antiport** – jedna látka putuje dovnútra (najčastejšie sodík po svojom koncentračnom gradiente) a druhá látka putuje von (často proti svojmu koncentračnému gradientu). Napr. v proximálnych tubuloch ľadvin  $1\text{Na}^+$  do bunky za  $1\text{H}^+$  von

#### VEZIKULÁRNY TRANSPORT

**Exocytóza (sekrécia látok)** – výdaj látok z bunky sa deje splynutím sekrečných váčkov s bunečnou membránou.

-**konštitutívna exocytóza** – sekrécia prebieha neustále a nie je potrebná zvýšená intracelulárna koncentrácia  $\text{Ca}^{2+}$

-**nekonštitutívna exocytóza** – sekrečné látky dozrievajú v granulách, pokiaľ má dôjsť k vylúčeniu obsahu sekrečných granúl von z bunky, musí dôjsť k zvýšeniu intracelulárnej koncentrácie  $\text{Ca}^{2+}$   
Např. výdaj mediátorov na synapsiách

**Endocytóza** – vstup makromolekúl (napr. cholesterol, proteíny) do buniek vchĺpením membrány a potom sa oddeľujú ako cytoplazmatické vezikuly

-**fagocytóza** – bunky pohlcujú veľké častice ako sú baktérie alebo odumreté bunky, schopnosť fagocytózy majú makrofágy a neutrofilné granulocyty. Bunka výbežkami (**pseudopodie**) obklopí baktériu, výbežky splynú a baktéria je uzavretá vo vakuole zvanej **fagosom**. Ktorý splynie s lyzozómami = degradácia obsahu

-**pinocytóza** - bunky prijímajú extracelulárnu tekutinu a v nej rozpustené látky, oddelením od membrány vzniknú **pinocytotické váčky** obsahujúce inkorporovanú tekutinu. Tie následne fúzujú s lyzozómom.

**Endocytóza sprostredkovaná klatrinom** – **receptor** pre **polárny ligand** je naviazaný na membránu v jamke, ktorá je z intracelulárnej strany pokrytá klatrinom. Po naviazaní ligandu na receptor dôjde k endocytóze receptoru s naviazaným ligandom. Komplex ligand- receptor sa teraz nachádza vo váčku obalenom **klatrinom**. Klatrin sa oddelí od váčku a znovu sa naviaže na cytoplazmatickú membránu. Ďalej sa z váčku oddelí časť, v ktorej sa nachádza receptor. Váček s receptorom putuje k cytoplazmatickej membráne, kde sa znovu naviaže. Zbytok pôvodného váčku s ligandom putuje do lyzozomu, kde sa celý váček aj s obsahom odbúra.  
Pri tejto endocytóze sprostredkovanej klatrinom sa v krčku vznikajúceho váčku nachádza proteín **dynamin**. Ten štiepi GTP a tým získava energiu, ktorú využíva k odštiepeniu váčku od membrány.

**\*Akvaporíny** – sú kanály pre vodu, sú to integrálne proteíny, ktoré prepúšťajú veľké množstvo molekúl vody a zároveň neprepustia nič iného. Vysoká selektivita. Napr. V ľadvinách.

Štruktúra – 6 hydrofóbných úsekov, molekuly tvoria tetramery (voda prechádza každou molekulou zvlášť), existuje 10 typov akvaporínov H

Iónové kanály – môžu sa spomenúť k tejto otázke ale sú vypracované v otázke ďalšej



## 4. Receptory, iónové kanály, systém druhých poslov

### MEMBRANOVÉ RECEPTORY

Hydrofilné hormóny nedokážu prejsť samé cez membránu, preto sú na membráne receptory, s ktorými sú tieto hormóny spojené.

**Extracelulárna doména** – zaisťuje väzbu s hormónom

**Integrálna a intracelulárna doména**, prechádza membránou bunky a je zodpovedná za výsledný efekt.

Obecne môžeme receptory rozdeliť na dve veľké skupiny:

- ⇒ **Receptory ionotropné**
- ⇒ **Receptory metabotropné**

**Receptory ionotropné** – sú spojené s iónovými kanálmi. Väzba hormónu na receptor vedie k otvoreniu alebo uzavretiu iónového kanálu a zmene polarity membrány. Zmena v napätí membrány sa ďalej môže odraziť v otvorení/ uzavretí ďalšieho typu iónových kanálov ovládaných napätím.

**Receptory metabotropné** - vyvolávajú v bunke zmenu „metabolizmu“, respektíve zasahujú do **intracelulárnych Ssignálnych dráh**.

- a) **Receptory spojené s enzýmami**
- b) **Receptory spojené s G proteínmi**

### Receptory spojené s enzýmami

Receptory spojené s enzýmami majú väčšinou **tyrosin-kinázovú aktivitu**. (**kinasa** – znamená, že dokáže fosforylovať – čiže prenáša fosfatový zbytok na tyrosinový zbytok cieľových proteínov). **Fosforylácie** v organizme znamená, že niektoré proteíny sú pomocou fosforylácie aktivované a niektoré inhibované. Receptory tohto typu sa skladajú z **dvoch identických podjednotiek s tyrosinkinázovou aktivitou**. Väzba hormónu na receptor najskôr vyvolá fosforyláciu oboch podjednotiek, čo vedie k ich aktivácii, následne sú fosforylované špecifické proteíny (ktoré rozpoznávajú takto aktivované podjednotky) a fosforyláciou sú buď aktivované alebo inhibované.

Napr. receptory spojené s enzýmami → spojené s guanylátcyklasou (tvorba cGMP), väzba hormónu na receptor vyvolá tvorbu druhého posla

### Receptory spojené s G proteínmi

G proteíny sú **heterotrimery**, pozostávajú z 3 podjednotiek označovaných alfa, beta, gama.

**Alfa podjednotka** má schopnosť viazať GTP alebo GDP a má vlastnú GTPázovú aktivitu.

Je nositeľkou špecifických vlastností jednotlivých typov G proteínov a reaguje s molekulou receptoru aj efektoru.

Podľa typu alfa podjednotky a výsledného efektu rozlišujeme :

- **Stimulačné G proteíny (Gs)** – alfa podjednotka sa viaže na enzým adenylátcyklasu (tvorba cAMP) a aktivuje ju
- **Inhibičné G proteíny (Gi)** – alfa podjednotka sa viaže na enzým adenylátcyklasu ale inhibuje ju
- **Fosfolipidové G proteíny (Gq)** – alfa podjednotka sa viaže na fosfolipasu C (dochádza k tvorbe IP<sub>3</sub>, DAG)
- **G proteíny spojené s iónovými kanálmi** – alfa podjednotka sa viaže priamo na iónový kanál a ovplyvňuje membránové napätie

### SYSTÉM DRUHÝCH POSLOV

**Hormón**, ktorý vychádza z výchozího miesta k cieľovej bunke, sa dá označiť ako **prvý posol**. No informácia, ktorú nesie hormón (hydrofilný) sa v niektorých prípadoch nedostane do cieľovej bunky.

Preto po väzbe hormónu na receptor dochádza k tvorbe **druhého posla**, ktorý informáciu preniesie cez membránu a zaisťuje výsledný efekt.

Existujú 3 hlavné systémy druhých poslov :

- **Adenylátcyklazový systém** (druhým poslom je cAMP)
- **Inositoltrifosfátový systém** (druhým poslom je IP<sub>3</sub>, DAG a Ca<sup>2+</sup>)
- **Guanylátcyklazový systém** (druhým poslom je cGMP)

Prvé dva systémy sú spojené s **G proteínmi** a tretí je spojený priamo s enzýmom **guanylátcyklasou**.

## ADENYLÁTCYKLASOVÝ SYSTÉM

**Adenylátcyklasa** je enzým, ktorý z ATP vytvára cyklizáciou **cAMP**.

Adenylátcyklasa je ovplyvniteľná pomocou dvoch G proteínov, a to postredníctvom ich **α** a **β** podjednotiek.

**Väzba alfas podjednotky** vedie k aktivácii adenylátcyklasy, to vedie k tvorbe cAMP, cAMP sa viaže na proteínkinasu A, čím ju aktivuje a aktivovaná proteínkinasa A fosforyluje cieľové proteíny.

**Väzba alfaβ** podjednotky je inhibičná, čiže dochádza k zníženiu hladiny cAMP:

## INOSITOLTRIFOSFÁTOVÝ SYSTÉM

Enzým **fosfolipasa C** je možné aktivovať pomocou fosfolipidového G proteínu (Gq).

Napojenie alfa podjednotky na fosfolipasu C ju aktivuje. **Aktivovaná fosfolipasa C** štiepi fosfolipidy bunečnej membrány, konkrétne **fosfatidylinositolbifosfát** na :

- **Diacylglycerol**
- **Inositoltrifosfát**

**DAG** sa viaže na **proteínkinasu C**, čím ju aktivuje a tá zahajuje fosforyláciu cieľových proteínov.

IP3 funguje zložitejšie a do svojej funkcie zapojuje ešte vápnikové ióny.

**IP3** sa viaže na svoj receptor na sarkoplazmatickom retikulu a vedie k **vyliatiu vápniku** do cytosolu.

Vápnik v cytosole funguje dvojakým spôsobom :

- Viaže sa na **proteínkinasu C**, ktorú aktivuje -> fosforylácia cieľových proteínov
- Viaže sa na väzbový proteín zvaný **kalmodulín** a vzniknutý komplex aktivuje **kalmodulin- dependentnú proteínkinasu**, ktorá sa teda aktivuje a fosforyluje ďalšie cieľové proteíny

## GUANYLÁTCYKLASOVÝ SYSTÉM

Guanylátcyklasa je enzým, ktorý nájdeme v bunkách v dvoch podobách :

- a) Ako rozpustnú guanylátcyklasu v cytosole
- b) Ako membránovú guanylátcyklasu v membráne bunky

V oboch prípadoch obsahuje guanylátcyklasa väzbové miesto pre **väzbu určitého pôsobku**, ktorý ju aktivuje a vyvolá **tvorbu cGMP**. Vzniknuté cGMP sa viaže na **proteínkinasu G**, ktorá fosforyluje cieľové proteíny.

V prípade rozpustnej guanylátcyklasy je pôsobkom, ktorý sa viaže do väzbového miesta **NO (oxid dusnatý)** – čiže s rozpustnou guanylátcyklasou sa dosť stretávame v hladkej svalovine, kde NO spôsobuje **vazodiláciu**. Cez membránovú formu zas fungujú **natriuretické peptidy**, ktoré vďaka nej zvyšujú vylučovanie vody a sodíku ľadvinam.

## IÓNOVÉ KANÁLY

Iónové kanály spolu s prenášačovými proteínmi sú štruktúry, ktoré sa účastnia transportu cez biologickú membránu.

Iónové kanály tvoria proteíny, prestupujú membránou (patria medzi integrálne membránové proteíny) a môžeme na nich rozlišovať časť

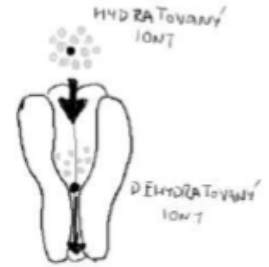
- **Extracelulárnu, integrálnu a intracelulárnu**

Ešte bývajú na kanál pripojené ďalšie proteíny, ktoré slúžia ako vrátka – uzatvárajú a otvárajú kanál

**Dôležité si uvedomiť =>** každý ión v našom organizme je hydratovaný (molekuly vody zväčšujú jeho objem), ale pre vlastnom prechode, prechádza ión dehydratovaný. Ďalej platí, že čím menší ión, tým viac molekúl vody tvorí jeho hydratačný obal. Kanál je obrátený do priestoru, z ktorého uľahčuje prechod iónov, časťou označenou ako **vstup**. Väčšinou sú proteíny od seba oddialené a tvoria akoby „**nálevku**“. Do nálevky príde ión aj so svojím hydratačným obalom, ale po priechode nálevkou sa kanál zužuje a ión je zbavený hydratačného obalu. Niektoré ióny neprejdú preto, lebo sú buď menšie a majú väčší hydratačný obal a nezmestia sa do nálevky alebo preto, že sú väčšie, majú síce menší hydratačný obal, prejdú nálevkou a zbavia sa hydratačného obalu, no aj po zbavení vody neprejdú zúženou časťou.

### Niektoré kanály sú **STÁLE OTVORENÉ**:

- sú vodou naplnené labyrinty rýchlo meniace konfiguráciu a elektrický náboj
- týmito kanálmi stále prúdia ióny, ktoré sa pohybujú podľa koncentračného gradientu
- majú vysoko selektívnu permeabilitu pre jeden alebo viac iónov, či molekúl



### Iónové kanály **NAPÄŤOVO RIADENÉ**:

- otvárajú sa a zatvárajú sa so zmenou el. potenciálu na membráne, to sa deje v dôsledku konformačnej zmeny proteínu, ktorý kanál otvorí
  - Silný negatívny náboj na vnútornej strane membrány bunky vedie k uzavretiu
  - Keď začína klesať negatívny náboj na vnútornej strane membrány dôjde k otvoreniu iónového kanálu

Napätovo riadené kanály majú v kľudovom stave uzavreté vonkajšie vrátko a otvorené vnútorné. Pri depolarizácii dochádza k otvoreniu vonkajších vrátok a zároveň k uzavretiu vrátok vnútorných. Zatváranie vnútorných vrátok je pomalší proces než otváranie vonkajších, takže sa kanál na 1-2 ms stane otvoreným. Po uzavretí vnútorných vrátok sa kanál inaktivuje a vnútorné vrátko zostane zavreté, pokiaľ sa hodnota membránového potenciálu nepriblíži kľudovým hodnotám.

- **Draslíkové kanály** – vyvinuli sa v priebehu evolúcie za účelom udržovania membránového napätia, membrána je priepustnejšia pre draslík než pre sodík  
**Neinaktivujúce K<sup>+</sup> kanály** – uplatňujú sa pri repolarizácii  
**Inaktivujúce K<sup>+</sup> - (vrátkovacie)** fungujú analogicky ako Na<sup>+</sup>, vrátkovanie je väčšinou spôsobené koncovou AMK, ktorá má podobu guľičky. Po otvorení kanálu dôjde k rýchlemu uzavretiu kanálu guľičkou.
- **Sodíkové kanály** – účastnia sa prenosu vzruchu, za kľudového membránového potenciálu je uzavretý, po depolarizácii sa otvoria vonkajšie vrátko a zároveň sa uzatvoria vnútorné vrátko kanálu guľičkou – kanál sa inaktivuje. A cca od začiatku celého cyklu (po návrate ku KMP) sa kanál vracia do pôvodného zavretej konformácie.
- **Vápníkové kanály** – hrajú rolu vo svaloch aj v prenose informácie v nervovom systéme  
**L typ – (long lasting)** – kľúčová úloha predovšetkým v srdci, menej v neurónoch  
**T (prechodné)** – nachádzajú sa predovšetkým v kardiomyocytoch prevodného systému srdečného, uplatňujú sa pri spontánnej depolarizácii, v srdci, CNS  
**N (neuronové)** – na presynaptickej membráne, dôležité pre influx Ca<sup>2+</sup> a vyliatie neurotransmiterov

### Iónové kanály **RIADENÉ CHEMICKY** :

Zmena priepustnosti iónového kanálu riadeného chemicky je vyvolaná vzájomnou reakciou medzi receptorom a iónovým kanálom.

Pre funkciu je nutná aktivácia **metabotropných receptorov**, receptory, ktoré po naviazaní ligandu pôsobia cestou druhých poslov.

Kanály vrátkované pomocou G proteínov → cez receptor, ktorý sa nachádza na bunke je prijatý signál, ktorý spôsobí zmenu G proteínu (GDP→GTP), čo otvorí kanál, takéto receptory nájdeme napr. na postgangliových synapsiách sympatiku (alfa a beta receptory) a parasympatiku (muskarinové receptory M1-M3)

(toto napísal v prednáške kedyby náhodou :D )

K metabotropným receptorom patria – acetylcholín-muskarinové  
Katecholaminergné  
Niektoré glutamátové  
GABA<sub>B</sub>

### Iónové kanály riadené **NAPÄTÍM AJ CHEMICKY**

Otvárajú sa pri depolarizácii membrány. Pravdepodobnosť a dĺžka otvorenia závisí na ovplyvnení receptora.

Iónové kanály riadené **MECHANICKY**

Zložky kanálu sú napojené na štruktúry cytoskeletu a keď dôjde k preťaženiu bunky, dôjde k otvoreniu kanálov. Sú podstatou väčšiny zmyslových vnemov. Príklad : **vláskové bunky vnútorného ucha**.

Zvukové vibrácie rozkmitajú **bazilárnu membránu**, čo spôsobuje naklonenie stereocílií. Stereocílie sú výbežky vláskových buniek. Každá stereocília je spojená vláknom s ďalšou stereocíliou. Naklonenie vlákna vyvolá otvorenie iónového kanálu v membráne, čo spôsobí **vstup K<sup>+</sup>**, ktoré následne stimulujú sluchový nerv. Tento mechanizmus je veľmi citlivý, najmenší zvuk pohne vlákna o 0,04nm.

**Akvaporíny** (neviem či treba, ale kdyby náhodou :D – popísané v otázke 3)

Sú „kanály“ pre vodu. Sú to integrálne proteíny, ktoré prepúšťajú veľké množstvo molekúl vody a zároveň neprepúšťajú nič iné (vysoká selektivita).

**Štruktúra** – 6 hydrofóbných úsekov, molekuly tvoria tetramery (voda prechádza každou molekulou zvlášť), existuje 10 typov akvaporínov

**Lokalizácia** : erytrocyty, ľadviny (distálny segment nefrónu), plexus choroideus, pľúca, slinné a slzné žľazy

Ľudský akvaporín označovaný skratkou CHIP, je prítomný tam, kde dochádza k veľkým prestupom vody.

Permeabilita akvaporínov je v mnohých prípadoch riadená **vazopresínom**.

## 5. Morfológická a funkčná charakteristika neurónu

J. E. Purkyne 1835 – popísal neurón

Základná funkčná a anatomická jednotka nervovej sústavy.

**Neuróny – základná funkčná a anatomická jednotka nervovej sústavy**

- Prenos elektrického impulzu
- Tvorba synapsií
- U PNS sa výbežky neurónov prikladajú k sebe a tvoria nervy

**Neuroglie** - majú podpornú funkciu, vyživujú nervové bunky, chránia nervové bunky, fagocytujú poškodené neuróny, pomer glie ku neurónom je **10:1**

- **Mikroglie** – najmenšie gliové bunky, fagocytujúce bunky – makrofágy, antigén prezentujúce bunky
- **Oligodendroglie** – tvoria myelinové pochvy v CNS, sú ekvivalenty Schwannových buniek v PNS, ovplyvňujú rýchlosť vedenia po nerve
- **Astrocyty** – najväčšie gliové bunky, prispievajú k výžive neurónov, zabezpečujú rovnováhu iónov v ECT a v ICT, vznikajú v nich akčné potenciály

### Morfológická stavba neurónu:

**Telo (soma)** – obsahuje jadro, jadierko, GER

-Nisslova substancia, mitochondrie

-zaisťuje proteosyntézu

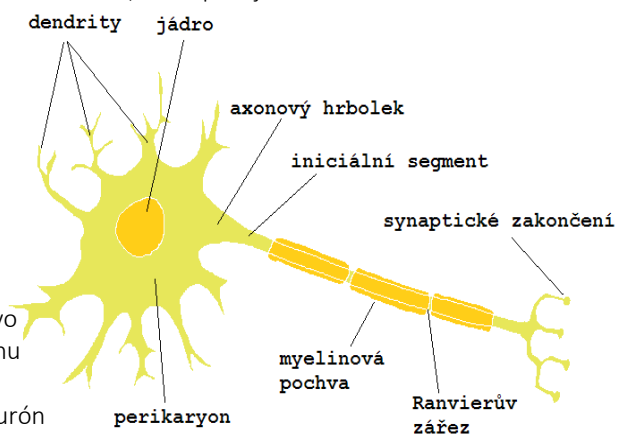
**Dendrity (receptívny segment)** – výbežky, ktoré privádzajú informáciu do tela neurónu

**Axonový hrbolek** – v tomto mieste sa nachádza veľké množstvo Na<sup>+</sup> kanálov a jedná sa o najvzrušivejšie miesto celého neurónu

**Iniciálny segment** – je miestom vzniku AP

**Axon (vodivý segment)** – vedie informáciu, vzruch na ďalší neurón

**Synaptické zakončenia** – nervové zakončenia, zaisťujú prenos signálu na ďalšie bunky



**MYELIN** – je z chemického hľadiska lipoproteínový komplex

Myelinový obal funguje ako izolátor, ktorý urýchľuje vedenie vzruchu, obecné platí, že čím je nervové vlákno silnejšie a má dlhšie internodia, tým rýchlejšie vedie vzruch.

-**vnútorná myelinová pochva** je nesúvislá, prerušovaná **Ranvierovými zárezmi**, je to jediné miesto axonu kde je axolema (plazmatická membrána) v styku s extracelulárnou tekutinou => možná výmena iónov medzi ECT a ICT, úsek medzi dvoma Ranvierovými zárezmi – **internodium**

-**vonkajšia myelinová pochva** – tvorená gliovými bunkami => Schwannove bb u PNS a oligodendroglie v CNS

**Cytoplasma neurónu** – prítomné neurofibrily (neurotubuly a neurofilamenta), tvoria zväzky prebiehajúce telom aj výbežkami. Neurotubuly – zaisťujú prúdenie cytoplazmy a prenos mediátorov v bunke

### DELENIE NEURÓNU :

#### A) MORFOLOGICKÉ

-**unipolárny neurón** – má jeden výbežok, a to axon (primárne zmyslové bunky, čuchová bunka, tyčinky a čipky v sietnici)

-**bipolárny neurón** – má jeden neurit a jeden dendrit (druhý neurón zrakovej dráhy)

-**pseudounipolárny neurón** – v blízkosti tela je dendrit, ktorý splýva s axonom (spinálne gangliá a gangliá mozgovej kôry)

-**multipolárny neurón** – niekoľko dendritov a jeden axón, bunka má hviezdovitý tvar => „typické neuróny“

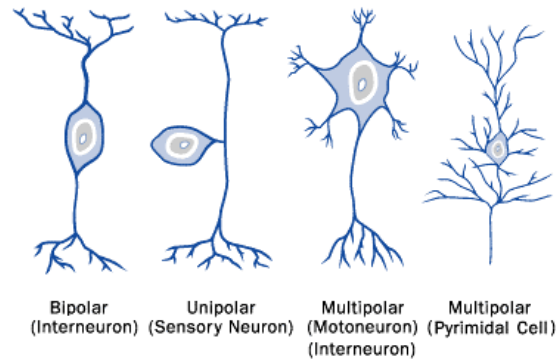
#### B) PODĽA DĹŽKY AXONU

-**Golgiho typ I** – neuróny s dlhým

Neuritom

-**Golgiho typ II** – neuróny s krátkym neuritom

### Basic Neuron Types



#### C) Z HĽADISKA FUNKCIE

- aferentné** – privádzajú informáciu z receptorov do CNS
- eferentné** – vedú vzruch z CNS do efektorov
- interneurony** – neuróny vložené medzi aferentné a eferentné neuróny

#### FUNKČNÁ CHARAKTERISTIKA NEURÓNU :

Prenos signálu v bunke môže byť chemický (neurotransmitery) a elektrický.

Na prenos elektrického signálu potrebujeme **membránový potenciál**. Za fyziologických podmienok je rozdielna koncentrácia iónov zvnútra a zvonka membrány bunky – **membrána je polarizovaná**.

$K^+$ , proteíny vo vnútri bunky,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  zvonka membrány.

**Pokojový membránový potenciál (u neurónu) je -70mV a -90mV (svalová bunka)**=> základom KMP (pokojový) je rozdielna priepustnosť membrány pre rôzne ióny a rozdielna koncentrácia iónov zvnútra a zvonka bunky.

Približne :

$Na^+$  - 150 mmol a  $K^+$  - 4 mmol extra celulárne

$Na^+$  - 10 mmol a  $K^+$  - 100 mmol intracelulárne

**Koncentračný gradient (ATPázová pumpa)** sa snaží vyrovnať koncentráciu danej látky na oboch stranách membrány.

#### Existujú 2 typy iónových kanálov :

- napäťovo riadené**, ktoré sa otvoria napr. depolarizáciou
- chemicky riadené**, ktoré sa otvoria naviazaním ligandu

Prenos elektrického signálu sa deje na základe depolarizácie membrány. Dendrity dostávajú signál z axonov iných neurónov, tam dochádza k vyplaveniu neurotransmiterov. Excitačný neurotransmitter spôsobí depolarizáciu membrány. Depolarizácia membrány sa šíri difúziou.

**Akčný potenciál** vzniká až v axone. Akčný potenciál je typom depolarizácie.

**PRAHOVÝ PODNET** – je podnet dostatočnej intenzity na vyvolanie akčného potenciálu.

Prah – je minimálna sila podnetu, ktorá vyvoláva vznik akčného potenciálu.

Podnet – každá zmena vnútorného alebo vonkajšieho prostredia, ktorá pôsobí na neurón

**ZÁKON VŠETKO ALEBO NIČ** – každý akčný potenciál má rovnakú amplitúdu, nezávisle od intenzity podnetov, ak raz vznikne potom je už pri všetkých nadprahových intenzitách rovnaký. – platí len u napäťovo riadených kanálov

Hlavný iónový kanál riadený napätím je  $Na^+$ kanál (membránový proteín) => depolarizáciou membrány (zvýšením membránového potenciálu) sa tieto kanály otvárajú. Maximálna hodnota membránového potenciálu, ktorá sa blíži do kladných hodnôt 30 – 40 mV je **hrotový potenciál**.

$Na^+$  kanál je membránový proteín, má doménu, ktorá obsahuje pozitívne nabité zbytky AMK (arginin, lysin).

Keďže je vnútri bunky negatívny náboj, tak doména je posunutá smerom dolu, pretože je pozitívne nabitá a negatívny náboj ju priťahuje. Keď dôjde k depolarizácii a + nábojov aj – nábojov je menej, doména sa posunie smerom hore a kanál sa otvorí.  $Na^+$  kanál je otvorený a sodíkové ióny potečú dovnútra bunky. Napäťovo riadené kanály majú ešte druhý uzáver, ktorý sa uzavrie asi 1ms po otvorení kanálu => inaktivácia kanálu, a to umožňuje aby sa signál v neuróne šíril jedným smerom. Aby sa tieto kanály opäť aktivovali je nutná repolarizácia membrány na pôvodný KMP. Keď to nastane, tak pozitívne nabitá doména sa zasunie späť, napäťovo riadená záklopka sa zaklopí a inaktivovaná záklopka sa opäť otvorí.  $K^+$  kanály sú v pokojovom stave otvorené ale je ich veľmi málo!!!  $K^+$ kanály sú tak isto napäťovo riadené a keď dôjde k depolarizácii membrány a otvoria sa  $Na^+$  kanály, tak aj  $K^+$  kanály sa otvoria. A zatiaľ čo  $Na^+$  vstupuje do bunky a depolarizuje membránu, tak  $K^+$  vyteká kanálom von a snaží sa membránu repolarizovať a vráti potenciál na pôvodnú hodnotu.  $Na^+$ - $K^+$  ATPáza po prebehnutí akčného potenciálu vyrovnáva koncentráciu iónov zvnútra a zvonka bunky.

\*Na  $Na^+$ kanály sa viažu lokálne anestetika a toxín => **tetrodotoxín**, ktorý znemožňuje vznik akčného potenciálu, je z japonskej Ryby Fugu, ktorá ho nesyntetizuje ale prijíma a uskladňuje sa v jej pečeni. Ide o extrémne prudký jed, spôsobuje ochrnutie svalstva

## REFRAKTERNÉ FÁZY

**ABSOLÚTNÁ REFAKTERNÁ FÁZA** - v tejto fáze je väčšina kanálov inaktivovaná a prichádzajúci impulz nevyvolá ďalší sťah

**RELATÍVNA REFAKTERNÁ FÁZA** - v tejto fáze je už časť kanálov zotavená a ďalší sťah vyvolá len silnejší impulz, než bol predchádzajúci.

## VEDENIE VZRUCHU PO NERVOVOM VLÁKNE

-vzruch sa šíri kontinuálne, jedným smerom a pomaly, šíri sa **mechanizmom tzv. miestnych prúdov (lokálne prúdenie)**

-amplitúda (maximálna odchýlka) akčného potenciálu sa nemení

### Myelinizované nervové vlákna :

-myelinová pochva funguje ako izolátor, neumožňuje miestne prúdenie vzruchu

-signál sa šíri rýchlejšie a hovoríme o **saltatórnom vedení vzruchu** = skokom, vzruch sa šíri len Ranvierovými zárezmi

-ďalej zabraňuje tomu, aby vzruch preskakoval z jedného axónu na druhý

**ORTODROMNÉ VEDENIE** = vzruch ide len jedným smerom od axonového hrbolu k synaptickému zakončeniu axónu

**ANTIDROMNÉ VEDENIE** = vzruch, ktorý sa šíri opačným smerom, synapsia je jednosmerná

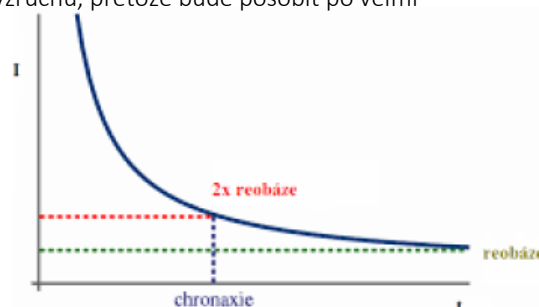
## HOORWEG-WEISSOVA KRIVKA

Závislosť intenzity podnetu a času potrebného pre vybavenie vzruchu

**REOBÁZA** – podnet s minimálnou intenzitou, ktorý musí pôsobiť po

**CHRONAXIA** – minimálna doba, po ktorú musí pôsobiť podnet o veľkosti dvojnásobku reobázy

Z grafu môžeme vyčítať, že podnet o veľmi vysokej intenzite nevyvolá vzruch, pokiaľ nepôsobí dostatočne dlhú dobu, a naopak podnet, ktorý má veľmi malú intenzitu, nespôsobí vznik vzruchu, pretože bude pôsobiť po veľmi dlhú dobu.



### AXONOVÝ TRANSPORT

= na transporte axonom sa podieľajú mikrotubuly a neurofilamenta, častice sú prepravované prostredníctvom motorických proteínov :

**dynein, kinesin** (mikrotubulárne proteíny), vyžadujú ATP

=>rýchly transport 400 mm/deň

=>pomalý transport 1-3 mm/deň

**ANTEROGRÁDNY TRANSPORT** – transport z perikarya do axonu, proteíny, ktoré sa účastnia synapsií, sú syntetizované v perikaryu a do synaptických zakončení axonu sa musia teda z perikarya transportovať skrz celý axon

**RETROGRÁDNY TRANSPORT** – transport z axonu do perikarya, je dôležitý pre presun rôznych rastových faktorov taktiež sa týmto transportom dostávajú do perikarya niektoré vírusy :  
Herpes simplex, vztekľina.

**Zaujímavosť :** Pokiaľ dôjde k prerušeniu axonu, jeho periférna časť degeneruje (**Wallerova degenerácia**).

Zbytok axonu napojeného na perikaryon zregeneruje, pokiaľ nedošlo k jeho poškodeniu príliš blízko perikarya.

Wallerova degenerácia sa týka axónov v CNS pri tzv. difúznom axonálnom poškodení, spôsobené kontúziou alebo natrhnutím mozgovej tkáň. Regeneračné schopnosti axónu v CNS sú minimálne na rozdiel od PNS.

Veľké množstvo NEURÓNOV v hypotalame syntetizuje a uvoľňuje peptidy a hormóny.

Niektoré typy neurónov uvoľňujú peptidy do synaptickej šterbiny – pôsobia ako lokálne neurotransmitery.

Iné neuróny uvoľňujú svoje produkty do krvi – pôsobia podobne ako hormóny.

Neurosekrécia = endokrinná funkcia nervových buniek, zahŕňa syntézu príslušných molekúl v telách neurónov, anterográdný transport molekúl a ich uvoľnenie zo synaptického rozšírenia do krvi.

Napríklad – ADH, OXYTOCÍN



## 6. Synaptické a extrasynaptické transmisie v nervovom systéme – morfológická a funkčná charakteristika synapsí

**SYNAPSIA** = je funkčný kontakt medzi membránami dvoch buniek, z nich aspoň jedna je nervového pôvodu. Ide o prenos signálu medzi bunkami. Prostredníctvom týchto kontaktov sú sprostredkované:

- trofické (výživné) vplyvy
- prenos nervového vzruchu

Synapsie podľa spôsobu prenosu delíme na :

### A)INTERNEURONOVÉ

- axodendritické synapsie** – miesto, kde sa spojuje axon jednej nervovej bunky s dendritom inej nervovej bunky
- axosomatické synapsie** – miesto, kde sa spojuje axon jednej nervovej bunky s telom inej nervovej bunky
- axoaxonové synapsie** – miesto, kde sa spojuje axon jednej nervovej bunky s axonom inej nervovej bunky
- dendrodendritické synapsie** – dendrity slúžia ako presynaptické aj postsynaptické elementy, tvoria len malú časť synapsí
- synapsia v priebehu („es passant“)** – po vytvorení synaptického kontaktu axon pokračuje a vytvára na tom istom vlákne ďalšie kontakty s bunkami

**B)NEUROEFEKTOROVÉ** – napr. **nervovosvalová ploténka** – kontakt medzi axónom nervovej bunky a membránou efektora (svalové vlákno)

**C)NEURORECEPTOROVÉ** – medzi neuronom a receptorom

Synapsie podľa mechanizmu prenosu informácie delíme na :

**A)ELEKTRICKÉ SYNAPSIE** – umožňujú rýchly prenos vzruchu, ide o prepojenie 2 neurónov, spojenie typu „gap junction“, spojenie je tvorené konexony. Jedná sa o interneuronálne spojenie, ktoré umožňuje aby ióny, ktoré depolarizujú membránu pretekli do druhého, kde depolarizujú membránu v druhom neuróne. Čiže u elektrickej synapsie prekoná signál synaptickú šterbinu a šíri sa na ďalšiu bunku, kde sa na postsynaptickej membráne nachádzajú kanály, ktoré reagujú na zmenu napätia.

U človeka sa vyskytujú ale nemajú väčší význam. Napr. – retina, CNS, glie, epitely, hladká svalovina, srdcová svalovina.

**B)CHEMICKÉ SYNAPSIE** – skladajú sa z 3 hlavných častí :

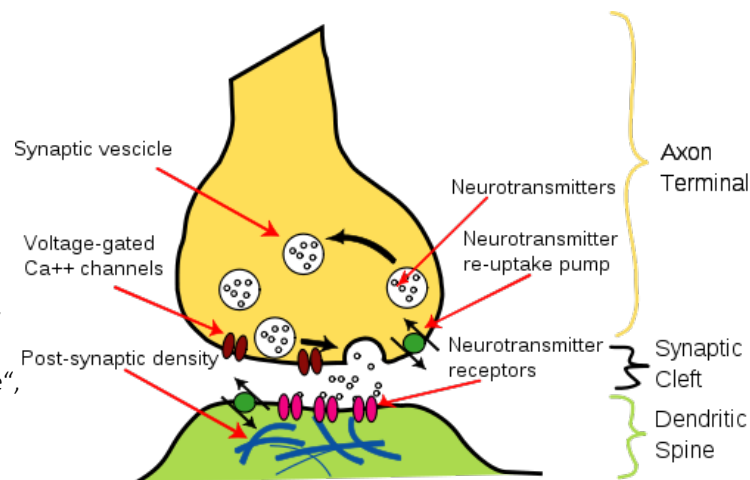
- presynaptická časť
- postsynaptická časť
- synaptická časť

**PRESYNAPTICKÁ ČASŤ** obsahuje :

- sekrečné vaky (vezikuly)** – obsahujú neurotransmitery
- mitochondrie** – produkujú ATP, syntéza neurotransmiterov
- Ca<sup>+</sup> kanály, cytoskelet**
- receptory pre neurotransmiter** => spätná väzba „reuptake“, zaznamenáva koľko neurotransmiterov sa uvoľnilo

**POSTSYNAPTICKÁ ČASŤ :**

- enzýmy na membráne** – ktoré degradujú neurotransmiter (acetylcholinesteraza)
- receptory pre neurotransmitery**



Depolarizácia vo forme akčného potenciálu sa šíri axonom až dôjde do synaptického zakončenia, kde depolarizácia membrány otvorí ďalšie napäťovo riadené kanály – **Ca<sup>2+</sup> kanály**. Otvorenie Ca<sup>2+</sup> kanálov spôsobí vniknutie Ca<sup>2+</sup> iónov do bunky, čo je stimulom pre exocytózu. Vezikuly splynú so synaptickou membránou a exocytózou vylúčia neurotransmitery do synaptickej šterbiny.

### Mechanizmus uvoľnenia neurotransmiterov:

Proteíny, ktoré sa účastnia fúzie synaptického vaku s presynaptickou membránou :

**Synaptobrevin a synaptotagmin** – nachádzajú sa na vezikule

**Syntaxin a SNAP-25** – nachádza sa na membráne

Mechanizmus pripnutia vakov sa deje za účasti **SNARE proteínov**. **V-SNARE** proteíny sa nachádzajú na synaptickom vaku a **T-SNARE** proteíny sa nachádzajú na membráne u aktívnej zóny.

Keď dorazí akčný potenciál až do synaptického zakončenia, dochádza k otvoreniu  $\text{Ca}^{2+}$  kanálov, čo vedie k influcii  $\text{Ca}^{2+}$  iónov.  $\text{Ca}^{2+}$  sa naviaže na synaptotagmin (ktorý je senzorom  $\text{Ca}^{2+}$  a spúšťa celý proces exocytózy), synaptobrevin začne interagovať s proteínom **SNAP-25** a so **syntaxinom**, tým dôjde k fúzii membrány vezikulu s membránou presynaptického zakončenia a **exocytóze** (vyliatiu mediátorov).

V **synaptickej šterbine** putuje mediátor po koncentračnom spáde smerom k postsynaptickej membráne, kde sa prichytí na príslušný receptor. Zo synaptickej šterbiny je mediátor **spätne vstrebaný** do presynaptického zakončenia (**tzv. reuptake**), **vstrebaný okolnými gliovými bunkami** (napr. u glutamátu) a **odstránený** (napr. acetylcholín je odbúraný acetylcholinesterasou).

Na **postsynaptickej membráne** sú zabudované **receptory pre neurotransmitery**. Receptory sú často spojené s iónovými kanálmi, takže naviazanie neurotransmiteru spôsobí influx určitých iónov do bunky (záleží na tom, či sa jedná o excitačnú alebo inhibičnú synapsiu).

**Excitačná synapsia** – dochádza k otvoreniu  $\text{Na}^{+}$  kanálov, čo vedie k depolarizácii postsynaptickej membrány, vzniká **excitačný postsynaptický potenciál (EPSP)**, ktorý sa šíri od miesta svojho vzniku smerom k iniciálnemu segmentu, pokiaľ sa v iniciálnom segmente získa dostatok EPSP a ich súčet (sumace) prekročí prah (15mV), dôjde k vzniku akčného potenciálu. **Excitačné mediátory** – glutamát, acetylcholín, aspartát.

**Inhibičná synapsia** – dôjde k otvoreniu  $\text{Cl}^{-}$  kanálov (alebo tiež  $\text{K}^{+}$  kanálov, prípadne dôjde k uzavretiu  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  kanálov), čo vedie k hyperpolarizácii postsynaptickej membrány. Vzniká **inhibičný postsynaptický potenciál (IPSP)**, ktorý sa šíri k iniciálnemu segmentu (rovnako s úbytkom), pokiaľ IPSP prebijú EPSP, zabráni prekročeniu prahu a tým vzniku AP. **Inhibičné mediátory** – glycin, GABA

**C) ZMIEŠANÉ SYNAPSIE** – umožňujú chemický aj elektrický prenos, sú vzácne.

-hlavne u nižších obratlovcov

### Zaujímavosť :

**BOTULOTOXIN, TETANOTOXIN** – sú bakteriálne toxíny, produkované baktériami rodu Clostridium. Sú to enzýmy (proteázy), ktoré štiepia proteíny.

Botulotoxin – štiepi SNAP-25 – paralyzuje svaly (napr. vyhladzuje vrásky)

Tetanotoxin – štiepi synaptobrevin – útočí na inhibičné neuróny, zabraňuje vylučovaniu inhibičných neurotransmiterov, ktoré tlmia kŕče, tým pádom má opačný efekt a vedie ku kŕčom

Keďže rozštiepia tieto proteíny, nedôjde k exocytóze a prenosu neurotransmiterov.

### EXTRASYNAPTICKÁ TRANSMISIA

-ide o prenos látok difúziou v medzimembránovom priestore

-extrasynaptická komunikácia medzi neurónmi, alebo neurónmi a neurogliami je sprostredkovaná difúziou neuroaktívnych látok do intercelulárneho priestoru

-prebieha v rôznych častiach CNS, predstavuje až 20% transmisie

-v porovnaní so synaptickou transmisiou, ktorá je veľmi rýchla a cieleňá je EST difúzna a prolongovaná

**Význam:** základne stavy organizmu „stav vedomia, spánok, prebudenie, úzkosť = týkajúce sa takmer všetkých mozgových neurónov, nejde zaistiť synaptickým prenosom, musia prebiehať mimo synapsie, vyžadujú difúzne šírenie aktivity nie cieleňé.

-aktivácia EST je pravdepodobne potrebná k udržaniu tzv. „napätia mozgu“, ktoré predstavuje základ pre cieleňú a rýchlu synaptickú transmisiu

## 7. Mediátorové systémy, mediátory – príklady ich účinku

**Neurotransmitter** je látka, ktorá je uvoľnená neurónom k špecifickej cieľovej bunke (neurón, orgány, hlavne svaly a žľazy) a vyvolá v nej špecifickú odozvu. Neurón látku uvoľňuje do **synaptickej šterbiny** alebo do okolia **tzv. varikozit** v autonómnom nervovom systéme. Neurotransmitter účinkuje nie len na cieľovú bunku ale aj na samotný neurón, ktorý ho uvoľnil. **Väzba** neurotransmiteru a receptora je prechodná, trvá od niekoľko milisekúnd až po niekoľko minút. Na druhú stranu, zmeny ktoré vyvolá, môžu byť pominuteľné, alebo naopak trvať dni až týždne.

Okamžité účinky sú obvykle sprostredkované **ionotropnými receptormi** (späžené s iónovými kanálmi) → vedú k zmene membránového potenciálu, čo vyvolá depolarizáciu a vedie to k vytvoreniu akčného potenciálu.

Dlhodobé zmeny sú sprostredkované väzbou neurotransmiteru na **metabotropný receptor**, ten obvykle cez G proteín aktivuje intracelulárne signalizačné kaskády.

Ukazuje sa, že aj niektoré gliové bunky (**hlavne astrocypy**) sú schopné neurotransmitter syntetizovať a hlavne ho dokážu sami uvoľňovať k cieľovým bunkám, rovnako tak ako **exprimovať** na svojej membráne **príslušné receptory**.

**Látky, ktoré sú považované za neurotransmitery splňujú nasledujúce kritéria :**

1. látka je syntetizovaná presynaptickým neurónom
2. látka je skladovaná v presynaptickom zakončení a uvoľnená v dostatočnom množstve pre vyvolanie zmeny v postsynaptickom neuróne alebo efektorovom orgáne
3. pokiaľ je táto látka podaná exogénne, vyvolá rovnakú reakciu ako jej endogénne uvoľnenie
4. existuje špecifický mechanizmus pre inhibíciu účinku danej látky v synaptickej šterbine

**Rozdelenie neurotransmiterov**

**a) Veľké molekuly**

- peptidy – beta endorfin, leu – enkefalin, substancia P
- endogénne kanaboidy

**b) Malé molekuly**

- AMK – glutamát, aspartát, glycín
- deriváty AMK – GABA? Katecholaminy (noradrenalin, dopamín) a serotonin
- acetylcholín
- ostatné puríny – ATP, ADP, adenosin alebo plyny NO

Dobré vedieť že, skrz **hematoencefalickú bariéru** prestupujú do CNS len **prekurzory neurotransmiterov**.

**Syntéza** väčšiny neurotransmiterov prebieha priamo v synaptickom zakončení, **výnimku predstavujú peptidy**, ktoré sa tvoria v tele, v trofickom segmente, neuróne.

### GLUTAMÁTINERGNÝ SYSTÉM

**GLUTAMÁT – hlavný EXCITAČNÝ NEUROTRANSMITER v CNS**

Je prakticky všadeprítomný. Má nezastupiteľnú úlohu v tzv. **synaptickej plasticite** – teda zánik starých synapsí, posilnenie iných synapsí alebo vznik úplne nových.

Práve synaptická plasticita stojí za **uchovávaním spomienok a procesom učenia**.

**SYNTÉZA A INAKTIVÁCIA GLUTAMÁTU**

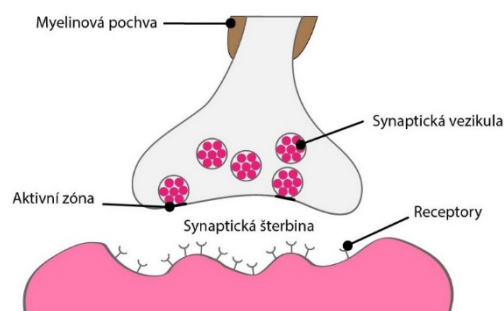
Po uvoľnení glutamátu do synaptickej šterbiny, je len malá časť vychytená do presynaptickej časti neurónu.

Väčšina je vychytená do astrocytu (pomocou glutamatových transportérov). V astrocyte je vychytený glutamát premenený na glutamín (enzým glutaminsyntetasa, za využitia NH<sub>3</sub> a ATP). Glutamín je späť predaný do neurónu, kde je recyklovaný späť na glutamát a môže byť vylúčený na synapsií.

**NH<sub>3</sub>** prestupuje hematoencefalickou bariérou a je detoxikovaný v pečeni. Napríklad u niektorých ochorení ako je ochorenie pečene, rastie koncentrácia amoniaku v krvi.

**Otázka** – prečo astrocyt recykluje glutamát takto komplikovane a prečo nepredáva neurónu priamo glutamát?

-glutamát je neurotransmitter a keby astrocyt len tak voľne vypúšťal glutamát do extracelulárnej tekutiny, vyvolával by excitáciu neurónu. Aby k tomu nedochádzalo je glutamát najprv premenený na glutamín a až ten je predaný neurónu.



Existuje niekoľko receptorov pre glutamát :

1. **AMPA receptory** – ionotropné receptory aktivované ligandom. Pri jeho otvorení dochádza k influxu sodíku a vápniku a exfluxu draslíku.
2. **NMDA receptory** – taktiež ionotropné receptory. Na rozdiel od AMPA receptorov je uzavretý nielen proteínovou doménou, ale aj **horečnatým kationtom**. Kanál sa otvorí len vtedy, ak dôjde k dostatočnej depolarizácii membrány. Tieto receptory stoja za influxom dostatočného množstva vápnika na aktiváciu **kalcium – dependentných enzýmov** – ktoré sú schopné zmeniť vlastnosti postsynaptickej denzity, hustotu receptorov na membráne apod – jedná sa teda o hlavné faktory podieľajúce sa na synaptickej plasticite
3. **Kainátergné receptory** (kainatové receptory) – ionotropné receptory funkčne zhodné s AMPA
4. **Metabotropné receptory** – existuje ich 8 typov, nachádzajú sa na presynaptických neurónoch, ktorých aktivitu tlmia alebo zvyšujú obrat fosfatidylinositolu

## GABAergný SYSTÉM

**Kyselina gama – aminomaslová** je hlavným **INHIBIČNÝM NEUROTRANSMITEROM v CNS**. Je vo veľkých koncentráciách prítomná vo väčšine inhibičných neurónov mozgu obratlovcov.

### SYNTÉZA A INKATIVÁCIA GABA

GABA vzniká dekarboxyláciou glutamátu (**glutamátdekarboxylasa**). GABA je vychytaná zo synaptickej šterbiny astrocytom, kde sa GABA premieňa na glutamín. Prvým krokom tejto premeny je transaminácia, kedy sa GABA premieňa na **sukcinátsemialdehyd. (GABA – transamináza)**. Sukcinátsemialdehyd je oxidovaný na sukcinát (zapojí sa do CC). V CC cykle môže vzniknúť zo sukcinátu alfa-ketoglutarát, ktorý je ďalej premenený na glutamát. (transamináciou). Za spotreby ATP a NH<sub>3</sub> premenený na glutamin, ktorý je prenesený do neurónu.

3 typy GABAergných receptorov :

1. **GABA<sub>A</sub>** – ionotropný receptor, ktorý zvyšuje permeabilitu pre Cl<sup>-</sup>, jeho aktivácia vedie k influxu Cl<sup>-</sup> do cytoplazmy , ktoré **znižujú membránový potenciál**. Je súčasťou tzv. **supramolekulárneho receptorového komplexu** (skladá sa okrem GABA<sub>A</sub> z receptorov pre benzodiazepíny, kortikosteroidy, alkohol, baributaráty)
2. **GABA<sub>B</sub>** – metabotropný receptor sprážnený s G proteínom (ktorý tlmí aktivitu adenylátcyklazy). Zníženie množstva cAMP spôsobí zmeny mebránových proteínov (v zmysle defosforylácie/fosforylácie), vedie k výraznému zvýšeniu priepustnosti **pre K<sup>+</sup> (hyperpolarizácia membrány)**. Na tento typ receptoru sú bohaté rôzne oblasti kortexu, thalamu a mozočku.
3. **GABA<sub>C</sub>** – ionotropné receptory, sprážnené s Cl<sup>-</sup> kanálom, pomaly sa otvárajú ale zostávajú otvorené omnoho dlhšie. Ich inhibičný účinok je 10x mocnejší než GABA<sub>A</sub>.

## CHOLINERGNÝ SYSTÉM

### SYNTÉZA A INAKTIVÁCIA ACETYLCHOLÍNU

Syntetizuje sa z **cholinu** a **acetyl-CoA (cholinacetyltransferasa)**. Cholín sa vychytáva z krvi do mozgu, vzniká v pečeni. Zo serinu dekarboxyláciou vzniká ethanolamin, ktorý sa 3x metyluje na dusíku a vzniká cholín. Donorom metylových skupín je **S-adenosylmethionín**. **Acetylcholínesteráza** je enzým umiestnený na postsynaptickej membráne, ktorý degraduje acetylcholín na **cholín**, ktorý je spätne vychytaný do presynaptického neurónu a môže byť využitý k ďalšej syntéze a **acetát**, ktorý sa zmetabolizuje. Pre katalytickú funkciu acetylcholinesterasy je kľúčová triáda AMK – serin, histidin, glutamát.

Pôsobenie acetylcholínu v nervovom systéme je sprostredkované dvomi typmi receptorov :

1. **MUSKARINOVÉ RECEPTORY** – ide o **metabotropné receptory** sprazené s G proteínom **M<sub>1</sub>** – „**neuronálne**“ v CNS. Receptor sprostredkujúci **excitačnú reakciu** prostredníctvom **Gq proteínu** – jeho konečným výsledkom je **zníženie permeability membrány pre K<sup>+</sup>**.

**M<sub>2</sub>** - „**kardiálne**“ . Sprostredkujú **inhibičné reakcie** prostredníctvom **Gi proteínu**, ktorý znížením koncentrácie cAMP aktivuje kanály pre K<sup>+</sup>. (exflux K<sup>+</sup> vedie k hyperpolarizácii). Znižuje srdcovú frekvenciu.

**M<sub>3</sub>** – receptory **tvz. „žláz a hladkých svalov“**. Sprostredkujú **cholinergnú stimuláciu sekrécie žliaz a kontrakciu hladkého svalstva GIT** (a iných orgánov). Tieto receptory sú **sprazené s Gq proteínom** a prostredníctvom **fosfolipasy C** (tvorba IP<sub>3</sub> a DAG) zvýši intracelulárnu koncentráciu **vápnika**. V CNS sú síce vo veľmi malom množstve ale dokážu indukovať **silný emetický efekt (zvracanie)**. Zaujímavý je účinok acetylcholínu na stenu ciev. **Acetylcholín** spôsobuje **kontrakciu hladkého svalstva**, ale u ciev pozorujeme **vazodilatačný účinok**. Nejde o priamy účinok na svalovinu ale skôr o inhibíciu noradrenergnej sympatickej aktivity a stimulácií **endotelu k produkcii NO**.  
**V CNS sa M<sub>3</sub> receptory** nachádzajú na štruktúrach, ktoré sú zodpovedné **za monitoring a udržanie hladiny glykémie**, teda v niektorých častiach **hypotalamu** a **parasympatických jadrách kmeňa**.  
V pankrease sú vo veľkých denzitách exprimované na beta bunkách Langerhansových ostrovkov.

2. **NIKOTÍNOVÉ RECEPTORY** - sú **ionotropné receptory** (priepustné pre Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> a v niektorých prípadoch aj Ca<sup>2+</sup>).

**N<sub>M</sub>** (**muskulárny typ**) – prítomný hlavne v nervosvalovej platničke

**N<sub>N</sub>** (**neuronálny typ**) – v CNS, prítomný vo všetkých vegetatívnych gangliách na membráne postsynaptického terminálu

**Cholinergné neuróny** sa nachádzajú hlavne v **ncl. basalis Meynerta** a **jadrách septa**. Tieto neuróny **penetrujú do kôry a hipokampálnej formácie**. Podieľajú sa **konsolidácii krátkodobej pamäti**. Tieto cholinergné neuróny sú **pokšodené pri Alzheimerovej chorobe**.

**Ďalšia skupina cholinergných neurónov sa nachádza v tegmente mozgového kmeňa**. Otvplyvňujú bdelosť, spánok a sú významné pre iniciáciu REM fáze spánku.

**V striatu** sa nachádzajú **cholinergné interneuróny**, ktoré sú zapojené do okruhu bazálnych ganglií a podieľajú sa tak na kontrole postoja, koordinácii pohybu.

Pre lekárstvo majú veľký význam **inhibítory acetylcholinesterasy**. Niektoré sú veľmi **toxické** ale iné môžu slúžiť ako **liečivá** závažných ochorení (**Alzheimerova choroba**). Príkladom sú napr. inhibítory ako **organofosfáty**, ktoré sa viažu **kovalentnou väzbou** na **OH skupinu serinu** v molekule acetylcholinesterasy. Najčastejšie sa organofosfáty využívajú ako **insekticidy**, kedy sa symptómy prejavujú ako nadbytok acetylcholínu v synaptickej šterbine. Vysoko toxické organofosfáty sú **nervové paralytické plyny** (alebo bojové plyny) – sarin, tabun.

## KATECHOLAMINY AKO NEUROTRANSMITERY

### SYNTEZA A INAKTIVÁCIA KATECHOLAMINOV

Medzi katecholaminy radíme 3 zlúčeniny – **adrenalin, noradrenalin, dopamin**. Všetky sú syntetizované z AMK : **FENYLALANIN** (fenylalaninhydroxylasa) → **TYROSIN** (tyrosinhydroxylasa) → **DOPA** (dihydroxyfenylalanin, DOPA-dekarboxylasa) → **DOPAMIN** (DOPAMIN – beta- hydroxylasa) → **NORADRENALIN** (N-metyltransferasa) → **ADRENALIN**

Donor metylu je S – adenosylmethionin

Nasyntetizované katecholaminy neprechádzajú hematoencefalickou bariérou a preto sa tvoria priamo v bunkách CNS. Napr. **Parkinsonova choroba** je doprevádzaná nedostatočnou tvorbou dopaminu. (k liečbe sa využíva DOPA, ktorý prestupuje cez hematoncefalickú bariéru a posiluje tvorbu dopaminu v CNS).

Ukončenie neurotransmisie je podmienené **reuptakom katecholaminov** a ich následnou **intracelulárnou inaktiváciou**. **2 enzýmy, ktoré ju katalyzujú :**

**MAO (monoaminoxidasa)** – mitochondriálny enzým viazaný na vonkajšiu mitochondriálnu membránu. MAO patrí medzi flavoproteíny a obsahuje kovalentne viazaný **kofaktor FAD**.

Katalyzuje **oxidatívnu deamináciu AMK**, oxidáciou aminu vzniká aldehydová skupina, ktorá je oxidovaná na karboxylovú skupinu, ktorá je vylúčená močom. Inhibítory MAO sa používajú pri liečbe depresie, či Parkinsonovej choroby.

**COMT (catechol – O- methyltransferasa)** – cytoplazmatický enzým, katalyzuje metyláciu hydroxylovej skupiny catecholaminov.

Činnosťou COMT a MAO sa vytvorí degradačný produkt **kyselina vanilmandlová**. Vylučuje sa prevažne močom a stanovuje sa pri podozrení na nádor drene nadľadvín – **feochromocytom**.

**Katecholaminergné systémy** : noradrenergný a dopaminergný systém

## NORADRENÉRGNY SYSTÉM

Noradrenergné systémy sa nachádzajú v **mozgovom kmeni**, a to hlavne **locus coeruleus** (najväčšie a najvýznamnejšie jadro uložené pod spodinou 4. mozgovej komory, je zdrojom noradrenergnej inervácie pre väčšinu CNS), **tegmente**, **retikulárnej formácie medully** a **pontu**.

**Adrenergné receptory**, receptory na ktoré sa viaže adrenalín a noradrenalín.

Podtypy adrenergných receptorov (všetky sú asociované s G proteínmi) :

### Alfa 1

- na rôznych miestach mozgu (na postsynaptických neurónoch), sú exprimované na hladkých svaloch ciev
- je asociovaný s **Gq proteínom**

### Alfa 2

- nachádzajú sa prevažne v CNS, na presynaptických neurónoch
- je asociovaný s **Gi proteínom** (inhibičný), ich funkcia spočíva v tom, že spätnovazebne regulujú množstvo neurotransmiterov, ktoré sa vylejú do synaptickej šterbiny, čiže pokiaľ je ich v synaptickej šterbine veľa, znižujú ich množstvo, inhibujú synapsiu

### Beta 1

- v mozgu sú lokalizované na neurónoch, v srdci ich aktivácia vedie k zvýšenej srdcovej frekvencii

### Beta 2

- v CNS lokalizovaný na bunkách glií, s excitačným efektom
- na hladkom svalstve niektorých ciev a bronchov, vedú k relaxácii svalov

### Beta 3

- exprimované prevažne na tukovej tkáni, vedie k lipolýze, uvoľnenie MK do krvi

Alfa receptory sú citlivejšie na noradrenalín a beta receptory na adrenalín.

## DOPAMINERGNÝ SYSTÉM

V súčasnej dobe je známych 5 podtypov dopaminových receptorov D1-D5. Všetky sú sprážené s G proteínmi.

**D1,D2** – sú sprážené s Gs proteínom (stimulačný), stimuluje adenylátcyklasu

**D3,D4,D5** – sú sprážené s Gi proteínom (inhibičný), inhibuje adenylátcyklasu

Adrenalín a noradrenalín sú parciálni anagonisti väčšiny dopaminových receptorov.

Neuróny dopaminergného systému sa nachádzajú v mozočku a hypotalame. Funkčne rozlišujeme niekoľko dráh (projekcií) dopaminergného systému :

**1.nigrostriálna projekcia** – dráha, ktorá začína v substantia nigra a projikuje do corpus striatum (corpus striatum je spoločné označenie pre jadra nucleus caudatus a putamen, ktoré obsahujú bazálne gangliá) – táto dráha je dôležitá pre reguláciu motoriky (býva poškodená u **Parkinsonovej choroby**)

**2. mezokortikálna projekcia** – dráha, ktorá začína vo ventrálnom tegmentálnom jadre a projikuje do mozgovej kôry (nucleus accumbens), je dôležitá pri regulácii myšlienkových pochodov (**poškodená u schizofrenie**).

**3.mezolimbická projekcia** – dráha, ktorá začína vo ventrálnom tegmentálnom jadre a projikuje do limbického systému, hrá rolu pri odmene, dáva nám pocit blaženosti, odmeny za niečo, podieľa sa aj na vzniku závislosti.

**4.tuberoinfundibulárna projekcia** – tlmí sekréciu prolaktínu

## SEROTONINERGNÝ SYSTÉM

### SYNTEZA A INAKTIVÁCIA SEROTONINU

Serotonín je odvodený z **tryptofanu**, po prvé je tryptofan hydroxylovaný na **5-hydroxytryptofan (tryptofanhydroxyláza)**, následne je dekarboxylovaný na **5-hydroxytryptamin (serotonin)**, reakciu katalyzuje 5-hydroxytryptofandekarboxylasa / dekarboxylasa aromatických AMK.

Ukončenie neurotransmisie je podmienené **reuptakom**, čiže je späť vychytaný do presynaptickej časti neurónu alebo **je degradovaný enzýmami MAO a aldehyddehydrogenázou**.

Pôsobením týchto dvoch enzýmov vzniká **5 – hydroxyindolacetát**, ktorý sa z tela vylučuje prevažne močom a využíva sa k diagnostike nádorov, produkujúcich serotonin.

U serotoninu existuje ešte jedna **bočná metabolická dráha**, pri ktorej sa zo serotoninu stane **hormón melatonin**. (najprv sa na aminoskupinu naviaže acetyl – N-acetylserotonin, následne sa na hydroxylovú skupinu naviaže methyl – vzniká melatonin).

**Serotoninergné receptory** – doposiaľ bolo objavených 7 podtypov, ktoré majú ďalšie podtypy, z nich niektoré sú považované za excitačné a iné za inhibičné. (na jednom videu som sa dozvedela, že sú sprážené s G proteínmi až na jednu výnimku 5HT3 receptor – je ligandom riadený kationtový kanál).

**Serotoninergné neuróny** sa nachádzajú v **rafeálnom jadre retikulárnej formácie**. Ich axóny vstupujú do všetkých korových oblastí, limbického systému. Ďalšie končia v striatu, thalame, hypothalame, v mozgovom kmeni, mozočku a mieche.

Tento systém sa podieľa na kontrole nálady, porúch správania, prenose bolestivých signálov, spánku.

## HISTAMINERGNÝ SYSTÉM

**Histamín** – štruktúrou sa jedná o **biogénny amin** vznikajúci **dekarboxyláciou histidinu**. Uvoľnený histamín je rýchlo degradovaný **diaminoxidázou**.

Histamín sa podieľa hlavne na **regulácii spánku, bdlosti, sekrécií hormónov hypotalamohypofyzárneho systému**.

O účinkoch histaminu rozhodujú 3 typy receptorov, ktoré sa nachádzajú jak v CNS, tak periférnych tkáňach.

**H1 – sprážený s Gq proteínom**, v mozgu hrá rolu v riadení bdlosti, na cievach a žľazách => aktiváciou

H1 receptorov vedie k vazodilatácii a produkcii žliaz – spojené s alergickými reakciami, ktoré sa prejavujú ako nádcha atď.

**H2 – sprážené s Gs**, umiestnené prevažne v bunkách žalúdočnej sliznice, kde regulujú vylučovanie HCl

**H3 – sprážené s Gi**, presynaptický autoreceptor, riadi vylučovanie histamínu, späťnovazbová regulácia množstva neurotransmiterov – tlmia ďalšie vylučovanie histamínu

## PURINERGNÉ SYSTÉMY

Niektoré puríny fungujú ako neurotransmitery – **ATP, AMP, či adenosin**.

**Purinergné receptory** sú membránové receptory prítomné na väčšine buniek ľudského tela – plnia mnoho funkcií od indukcie proliferácie a spoluriadenie migrácie buniek neurálnej lišty v embryonálnom období, cez navodenie apoptózy a sekréciu cytokinov.

3 triedy purinergných receptorov :

**P1 – receptory s pražené s G proteínom, viaže adenosin** (nachádza sa v – srdce,ľadviny, mozog, tuková tkáň)

**P2X – receptory sprážené s neselektívnym kationtovým kanálom, viaže ATP** (nachádza sa hlavne v centrálnom a periférnom nervovom systéme, jak na neurónoch a gliách, tak aj na cievach zasobujúcich nervovú tkáň).

**P2Y – receptory sprážené s G proteínom, viaže ATP** (nachádza sa v – srdce,ľadviny, mozog, tuková tkáň)

## PEPTIDY

**Peptidové neurotransmitery** sú syntetizované na **ribozómoch**, ich tvorba prebieha v tele neurónu odkiaľ sú transportované axonálnym prenosom do nervového zakončenia. Obecne sa dá povedať, že na začiatku sa vytvorí veľká materská molekula, ktorá je následne rozstrihaná na menšie peptidy, ktoré sú aktívnymi neurotransmitermi.

Príklad materskej molekuly – **POMC (propiomelanokortin)**, štiepi sa na niekoľko dcérskych neurotransmiterov:

-**beta endorfín**

-**MSH – melanocyty stimulujúci hormón**

-**ACTH – adrenokortikotropný hormón**

Ďalšie príklady peptidových neurotransmiterov :

-**opoidné substancie – (viažu sa na opoidné receptory) – enkefaliny, endorfiny, dynorfin**

-**substancia P**

-**neuropeptid Y**

-**somatostatin**

-**cholecystokinin**

## ENDOGENNE KANABINOIDY

Ich zástupcom je napríklad **anandamid – derivát kyseliny arachidonovej a etanolaminu**.

Syntéza a degradácia anandamidu je pomerne zložitá.

**Anandamid** pôsobí v nervovom a imunitnom systéme prostredníctvom **kanabinoidových receptorov CB1 a CB2**.

Jeho názov je odvodený od **ananda** – blaženosť, šťastie

**CB1 receptory** – sú hojne prítomné v mozgu a mieche, vo vysokej koncentrácii sa nachádzajú v tých častiach mozgu, ktoré sú spojené s ovplyvňovaním chovania. Nachádzajú sa rovnako v hypotalame a v amygdale. Tie zodpovedajú za reguláciu chuti k jedlu, zvládanie stresu, úzkosti, rovnako ako spracovanie spomienok a emočných odpovedí. CB1 receptory sú taktiež prítomné v nervových zakončeníach, kde znižujú citlivosť voči bolesti. (jeden z hlavných dôvodov, prečo je konope využívané pri tíšeni bolesti).

**CB2 receptory** sa obvykle nachádzajú v bunkách imunitného systému, perifernej nervovej sústavy. Pri ich aktivácii spúšťajú imunitnú odpoveď k zánetu, čo je rola, dôležitá pri liečbe mnohých chronických ochorení.



## *8. Konvergence, divergence, sumace, facilitace, okluze, postsynaptická a presynaptická excitace a inhibice*

### VZŤAHY MEDZI NEURÓNMÍ

#### Konvergence (zbiehanie)

- pri konvergenácii sa zbíha viac centrifugálnych výbežkov (axonov) neurónov na jeden neurón (cieľová bunka)
- prívod vzruchu do neurónu je potom mnohonásobný
- jedná sa o prípad, kedy jedna postsynaptická bunka má vytvorené synapsie s niekoľkými presynaptickými neurónmi
- je typická pre dráhy vedúce zo zmyslových orgánov, pre zostupné dráhy motorické, retikulárna formácia a niektoré mozgové oblasti

#### Divergence (rozbiehanie)

- axon jedného neurónu sa vetví a rozbieha na ďalšie neuróny
- vzruch jedného neurónu vyvolá podráždenie mnohých nasledujúcich neurónov
- v tomto prípade presynaptický neurón vytvára synapsie s niekoľkými postsynaptickými bunkami
- typická pre vzostupné motorické dráhy, retikulárna formácia, asociačné oblasti mozgovej kôry  
**napr. 1 motoneurón** predného rohu miešneho a jeho inervácia niekoľkých buniek kostrového svalu, tzv. motorická jednotka

#### Sumace – existujú 2 typy :

Jednotlivé EPSP sú značne podprahové. Podprahové potenciály sa môžu sčítať až do prahovej úrovne, pri ktorej sa na postsynaptickom neuróne vybaví vzruch.

- a) Priestorová sumácia** – dochádza k nej, pokiaľ bude na postsynaptickú membránu v daný moment pôsobiť väčší počet synapsí
- b) Časová sumácia** – pokiaľ dôjde ku vzniku nového postsynaptického potenciálu ešte predtým, než predošlý potenciál vyhasol

**Sumace** rovnako nastáva u IPSP. Aby mohlo dôjsť k hyperpolarizácii postsynaptického neurónu nestačí jeden IPSP. EPSP a IPSP pôsobia antagonisticky.

#### Facilitace

- Je dej doprevádzajúci priestorovú sumáciu u EPSP – excitačná synapse môže umožniť prechod podnetu, ktorý je sám o sebe podprahový  
Naopak pri inhibícii môže inhibičná synapsia prenos informácie zablokať

#### Okluze

- môže nastať pri kombinácii oboch foriem sumace
- efekt na postsynaptickom vlákne je pri súčasnom draždení viacerých aferentných vlákien menší, než by bol súčet efektov privádzaných jednotlivými presynaptickými vláknami
- nezávisle na počte a frekvencii aktivovaných synapsí môže na postsynaptickom neuróne vzniknúť len jeden AP

### POSTTETANICKÁ POTENCIACE

Je zvýšenie **excitability** nervovej tkáň (systému), k čomu dochádza po predchádzajúcej opakovanej a dlhotrvajúcej stimulácii. Posttetanická potenciácia je podmienená synaptickými mechanizmami. Pokiaľ je užito adekvátnej stimulácie (nízka frekvencia po relatívne dlhú dobu, či krátko trvajúce stimuly o vysokej frekvencii) môže trvať efekt poststimulačnej potenciácie i značne dlhú dobu – **dlhodobá potenciácia**. Pokiaľ je rytmická stimulácia adekvátnych parametrov opakovaná v pravidelných intervaloch, môže dôjsť k výraznému **zvýšeniu excitability**. Tieto zmeny sú trvalejšie než u dlhodobej potenciácie a pretrvávajú podstatne dlhšiu dobu. Tento dej označovaný ako **kindling**, má zrejme opäť podstatu v synaptických mechanizmoch. **Kindling a posttetanická potenciácia** sú jedným zo základných mechanizmov formovania pamätevej stopy.

## Únavnosť

Únavnosťou rozumieme znižovanie dráždivosti synapsie v priebehu opakovanej stimulácie. Rýchlosť únavy závisí na funkčnom stave synapsie.

## IHNIBÍCIA

### Môže byť realizovaná dvoma mechanizmami:

Prvým je mediátorom vyvolané otvorenie Cl<sup>-</sup> a K<sup>+</sup> kanálov, čo vedie k hyperpolarizácii postsynaptickej membrány a ku vzniku IPSP. => tento dej označuje ako **inhibíciu postsynaptickú**

**Presynaptická inhibícia** – neuróny vyvolávajúce presynaptickú inhibíciu končia na presynaptickej časti aferentných vlákien excitačných synapsií. Ich funkcia spočíva v tom, že čiastočne depolarizujú presynaptický útvar excitačných synapsií. Táto depolarizácia síce činí presynaptickú membránu dráždivejšiu, ale súčasne limituje uplatnenie pôvodného akčného potenciálu prichádzajúceho do zakončenia. Dôsledkom toho je zníženie množstva uvoľneného mediátoru, ktoré tak menej dráždi postsynaptickú membránu. Prenos vzruchu vlastným aferentným vláknom excitačnej synapsie je výrazne utlmený až zamedzený.

## 9. Štruktúra a funkcia kostrových svalov, podstata kontrakcie.

**SVALY** – patria k **vzrušivým tkaniam**.

Ich charakteristická vlastnosť je *kontrakcia* a *relaxácia*.

**Kontrakcia** je priama premena chemickej energie na mechanickú.

Svaly majú elastické vlastnosti.

**Elasticita** – je daná mechanickými vlastnosťami bunkovej membrány, väzivových štruktúr svalov, molekulárnych štruktúr kontraktilného aparátu.

**Excitácia** – je spojená so vznikom šíriaceho sa AP, jeho vznik a šírenie je dôsledkom presunu iónov.

- ⇒ Vzniká pôsobením látok na receptory povrchovej membrány – **nervovo-svalová platnička**
- ⇒ Elektricky – predávanie excitácie medzi bunkami – **nexy** u hladkého a srdečného svalu
- ⇒ Spontánne – **pacemakerové bunky** u myokardu, hladká svalovina GIT a močovodu

**TYPY SVALOVEJ TKANE :**

**-prične pruhovaný (kostrový)**

-hladký sval

-srdečný sval (prične pruhovaný), na bunkovej úrovni vypadá podstatne inak

**PRIEČNE PRUHOVANÝ (KOSTROVÝ SVAL) - ŠTRUKTÚRA**

- Upínajú sa na kostru pomocou šliach
- Základnou stavebnou jednotkou je svalové vlákno
- Inervácia prostredníctvom axónov motoneurónov
- Umožňujú vôľou riadené pohyby

**Kostrový sval** – tvoria ho dlhé cylindrické mnohojadrové bunky (syncytium), jadra sú uložené pod cytoplazmatickou membránou.

Vlákná kostrového svalu (**myofibrily**) obsahujú súbor kontraktilných bielkovín – **aktín** a **myosín** => vďaka ich pravidelnému striedaniu vidíme pod mikroskopom **žíhanie**. Ich vzájomná interakcia umožňuje **svalový stiah**. Súčasťou aktínového myofilamenta sú regulačné proteíny – **troponin** a **tropomyosin**.

**Tlusté myozínové vlákno** – tvorí 250 molekúl myozínu II. Molekula myozínu je zložená z dvoch vzájomne sa obťáčajúcich polypeptidových reťazcov, na ich konci je globulárna hlava. Globulárna hlava má katalytické miesto pre pripojenie ATP a miesto pre pripojenie aktínu tenkého filamenta.

**Tenké aktínové vlákno** – základnou jednotkou je **globulárny G-aktín** (monomer) a **fibrilárny F-aktín** (dvojšroubovica). Aktín doprevádza molekula **tropomyozínu** (proteín). Ku každej molekule tropomyozínu sa viaže molekula **troponinu**. Troponin má 3 podjednotky :

Troponin C – viaže  $Ca^{2+}$ , Troponin T – spojuje troponin s tropomyozínom, Troponin I – v kľude zabraňuje myozínu s aktínom

Bunky kostrovej svaloviny sa združujú do primárnych snopčekov → sekundárnych snopcov → nakoniec do snopcov vyššieho radu. Štruktúry spojuje väzivo – epimysium.

**Epimysium** – obaľuje celý sval

**Perimysium** – obaľuje zväzky vlákien

**Endomysium** – obaľuje jednotlivé svalové vlákna

Svalové vlákno je členené na pravidelné úseky tzv. **sarkomery** = základná funkčná jednotka.

Na sarkomere rozlišujeme charakteristické zóny a línie :

**Z disk** – ohraničujú sarkomeru – sú v nich ukotvené **tenké aktínové filamenta**

**M línie** – sú vedené stredom sarkomery – sú v nich ukotvené **tlusté myozínové filamenta**

**I prúžok** – **izotropný**, svetlý, kde sa aktínové filamenta neprekrývajú s myozínovými

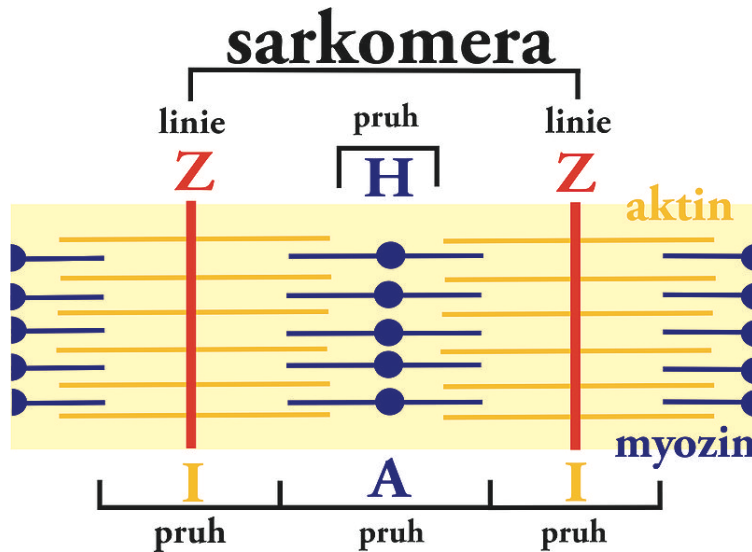
**A prúžok** – **anizotropný**, tmavšia časť sarkomery, kde sa nachádzajú myozínové filamenta vrátane úsekov, kde sa aktín prekrýva s myozínom

**H zóna** – **svetlá časť sarkomery, kde sa nachádzajú len myozínové filamenta**

Pri kontrakcii sa skraca I prúžok a H –zóna. A prúžok zostáva zachovaný.

**TITIN** – obrovská molekula, ktorá spojuje Z a M línie, zabraňuje pretiahnutiu sarkomery

treba vedieť nakresliť!!!



### KONTRAKCIA SVALOVÉHO VLÁKNA

Kontrakcie sa účastní **myozín typu II**. Spočíva v kĺzaní ťažkých myozinových vlákien po aktínových filamentoch.

Signál pre naštartovanie svalového stáhu je :

**Zvýšenie intracelulárnej hladiny vápniku.**

**Naviazaním ATP sa uvoľní ŠTAH = väzba myozínu na aktín.** Za predpokladu, že sa vyčerpá ATP, zostane sval stiahnutý (kontrahovaný) => tento stav sa nazýva **rigor mortis**

Ďalší krok zahŕňa **hydrolyzu ATP vo vnútri myozínu → ADP a fosfát** (čiže myozín je zároveň enzým, ktorý hydrolyzuje ATP), k tomu dochádza vo vnútri globulárnej hlavičky, kde obidva produkty (ADP, fosfat) zostávajú stále naviazané.

Pri tejto hydrolyze dochádza k **zmene konformácie**, hlavička z ostrého uhlu sa natočí do tupého uhlu, moment kedy sa potenciálna energia premení na mechanickú prácu.

Ďalší krok je regulovaný vo svalu **hladinou  $\text{Ca}^{2+}$** . Myozinová hlavička sa naviaže na aktín a dochádza k uvoľneniu fosfátu. (ADP je stále naviazané). Zároveň pri tom dochádza k zmene konformácie späť do ostrého uhlu. Zmenou konformácie došlo k posunu myozínu a aktínu voči sebe. Predposledný krok je uvoľnenie ADP, ale jedine čo sa stane je, že sa zosilí väzba aktínu na myosin.

### REGULÁCIA A PROCES SVALOVÉHO ŠTAHU

Mechanizmus sa líši u jednotlivých typov svalov.

U kostrového svalu je **stimulom** pre zvýšenie koncentrácie  **$\text{Ca}^{2+}$ , depolarizácia membrány**.

**K depolarizácii membrány u kostrového svalu dochádza →** naviazaním acetylcholinu na acetylcholinové receptory (sú sami o sebe iónové kanály), ktoré prepustia  $\text{Na}^{+}$  dovnútra a membránový potenciál začne byť pozitívnejší.

$\text{Ca}^{2+}$  kanály (napäťovo riadené) sa otvoria, keď dôjde k zmene potenciálu na membráne. Týmto spôsobom sa zosiluje depolarizácia a šíri sa po celom svalovom vlákne.

**$\text{Ca}^{2+}$  kanály** sú mechanicky prepojené s iným typom kanálov, ktoré sú na **sarkoplazmatickom retikulu**.

**Sarkoplazmatické retikulum** je samé veľkou zásobárňou vápenatých iónov. Mechanické prepojenie vedie k tomu, že sa vyplaví vápnik zo sarkoplazmatického retikula do cytoplazmy. Kanál na sarkoplazmatickej membráne sa nazýva **DHP – dihydropyridinový receptor** (názov je odvodený z látok, ktoré sa naň viažu a blokujú ho). Druhý kanál na sarkoplazmatickom retikule sa nazýva **ryanodinový receptor**. **Zvýšená hladina vápnika v cytoplazme** je signálom pre **svalový stáh**. Na komplexe aktín a myozín je senzor vápniku (proteín), ktorý na seba viaže vápnik, po naviazaní vápniku zmení konformáciu a umožní naviazanie myozínu na aktín. Pri nízkej koncentracii vápniku je väzba myozínu na aktín senzorom blokována. Ide o **tropónino tropomyozinový komplex** (senzor v kostrovom a srdečnom svalu). Tropóniny – globulárne proteíny, ich úloha je sledovať koncentráciu vápniku v bunke, tropomyozín leží na aktíne a blokuje väzbové miesta pre myozín.

## UKONČENIE KONTRAKCIE

**Acetylcholinesteraza** – enzým, ktorý rozloží acetylcholín. Dochádza k repolarizácii membrány, návrat potenciálu späť na negatívnu úroveň tokmi iónov, tým pádom prestane aktivácia ryanodinového receptora na sarkoplazmatickom retikule => vápnik prestane vytekať do cytoplazmy. K vráteniu hladiny vápniku nám slúži iónová pumpa (**tzv. SERCA**) na sarkoplazmatickom retikule, ktorá spotrebováva ATP => vypumpuje späť vápnik do sarkoplazmatického retikula.

- U niektorých ľudí ( veľmi výnimočne) existuje mutácia ryanodinového receptora, za určitých okolností napr. v celkovej anestézii sa receptor spontánne otvorí, nespôsobuje kŕče, sťahy aktínu a myozinu nie sú koordinované => neprejaví sa to navonok. Dochádza k veľkej spotrebe energie vo forme tepla, pretože sa vápnik pumpuje späť do sarkoplazmatického retikula. Tento stav sa nazýva **maligná hypertermia – veľmi vzácny akútny stav**, príznakom je, že sa človek začne veľmi rýchlo ohrievať. Blokátor tohto receptora je **DANTROLEN**.

**VONKAJŠIE PREJAVY KONTRAKCIE** – prejavuje sa zmenami štruktúrnymi, chemickými, mechanickými, tepelnými, elektrickými.

**MECHANICKÉ VLASTNOSTI NEAKTIVOVANÉHO SVALU** - I neaktivovaný sval je **pružný (elastický)**, to znamená, že kladie odpor deformácií pri predlžovaní nad tzv. **kľudovú dĺžku**. Pokiaľ prestane deformujúca sila pôsobiť, sval sa rýchlo vráti do pôvodnej kľudovej dĺžky. Pri zväčšovaní sily spôsobujúcej predĺženie, narastá s predĺžením elastická sila stále strmšie a pri prekročení určitej hodnoty sa **sval trhá**. Pevnosť nie je u všetkých svalov rovnaká a pohybuje sa medzi 4-12kg/cm<sup>2</sup>.

**Elastická sila**, ktorú je nutné pri preťahovaní svalu prekonávať má nie len statickú ale aj dynamickú zložku, ktorá rastie s rýchlosťou preťahovania.

## **VZŤAH MEDZI DĹŽKOU A NAPATÍM SVALU**

Graf empiricky stanovenej závislosti medzi dĺžkou sarkomery a maximom izometrickej sily je označovaný ako **Gordonova krivka**. Vrchol Gordonovej krivky je pri dĺžke 2,1 – 2,2 mikrometrov. Táto dĺžka je tiež pokojovou dĺžkou, pri ktorej sval nevyvíja ešte pasívnu elastickú silu. Sarkomery pôsobia silou na vnútrobunečné a mimobunečné elastické elementy. Vlákna pôsobia na seba navzájom. Sval sám pôsobí na kostru prostredníctvom elastických šliach.

Svalová sila závisí od počtu stimulovaných svalových vlákien a hrúbky svalových vlákien (hrubšie majú viac myofibril). **Maximálna sila svalu je súčtom pasívnej elastickej sily a maximálnej sily izometrickej kontrakcie.**

## **FORMY KONTRAKCIE SVALU**

Jednotlivé akčné potenciály spôsobujú krátku kontrakciu po ktorej nastáva dlhšia relaxácia. Táto reakcia sa nazýva **svalové trhnutie**.

Výsledný typ kontrakcie sa odvíja od zastúpenia jednotlivých typov svalových vlákien :

-**svaly pomalé (červené svaly)** – využívajú aerobný metabolizmus (väčší počet mitochondrií, zvýšený obsah myoglobínu), sú odolné proti únave, napr. šijové svaly, tieto svaly obvykle konajú statickú prácu

-**svaly rýchle (biele svaly)** – sú uspôsobené pre anaeróbny metabolizmus (majú veľa glykogenových zŕn, málo mitochondrií, málo myoglobínu), rýchlo sa unavia, spotrebujú veľké množstvo energie.

Prirodzená kontrakcia svalu má formu **tetanického sťahu**. Pri dostatočnej frekvencii opakovaného dráždenia nasadá na zbytok kontrakcie z predchádzajúceho trhnutia ďalšia kontrakcia a každý nasledujúci sťah je stále intenzívnejší. Pokiaľ ďalší impulz príde v sestupnej fázy záškubu dochádza k superpozícii sťahov a vzniká tzv. **vlnitý tetanus**. Pokiaľ podnety prichádzajú ešte zo vzostupnej fázy kontrakcie, dochádza k sumácií – vzniká **hladký tetanus**.

**Izometrická kontrakcia** – sval vyvíja silu, no nemôže sa skrútiť. Sval sa rýchlo unavuje, lebo trvajúci sťah obmedzuje prietok krvi – napríklad pokus o zdvihnutie príliš ťažkého bremena

**Izotonická kontrakcia** – mení sa dĺžka svalu ale napätie zostáva rovnaké (rovnaká záťaž), dĺžka sa mení tým rýchlejšie, čím je menšia záťaž. Pri malej záťaži je dosahované aj najväčšie skracenie. Keď je zaťaženie väčšie, než maximálna sila sťahu, dôjde naopak k jeho preťaženiu. (napr. chôdza z kopca).

**Excentrická kontrakcia** – predlžovanie svalu prekonaním jeho aktívnej sily

**Auxotonická kontrakcia** – pokiaľ narastá sila a sval sa súčasne skracuje (napr. pri hode)

Pri trvalejšej depolarizácii sarkolemy (bez akčného potenciálu) vzniká dlhodobé skrátenie vlákna, **tzv.kontraktura**. Týmto spôsobom sa správajú aj **tzv. tonické vlákna**.

**Kľudový tonus** kostrového svalstva (označovaný aj ako reflexný tonus) je naproti tomu spôsobený akčnými potenciálmi svalových vlákien.

Záznam a sledovanie potencialového poľa svalu umožňuje **elektromyografia**.

### ENERGETICKÁ ČINNOSŤ SVALU

Bezprostredným zdrojom energie pre sval je **ATP**. Jeho zdrojom pre trvalú svalovú činnosť je **aerobná oxidatívna fosforylácia**. Krátkodobé športové výkony (napr. šprint) sú možné taktiež anaeróbne (**glykolýza**).

Zásoba ATP vo svale je pomerne malá a môže byť doplnená **reakciou ADP s kreatinfosfátom**, ktorý je pritom defosforylovaný. Pri práci je CK doplňovaný prevažne odbúraním MK z krvi. Pri krátkodobých vysokých výkonoch je dôležitým zdrojom **glukóza**. Až pri extrémnych nárokoch začína sval využívať svoj **vlastný glykogén**.

V rôznych fázach svalovej činnosti aj po nej vzniká vo svaloch teplo.

Pri svalovej práci vzniká **psychická aj fyzická únava**. Fyzická únava súvisí s nahromadením metabolitov vo svalových bunkách. Pri veľmi intenzívnych výkonoch býva uvádzaná aj **synaptická únava** – dochádza k čiastočnému vyčerpaniu transmitterov.

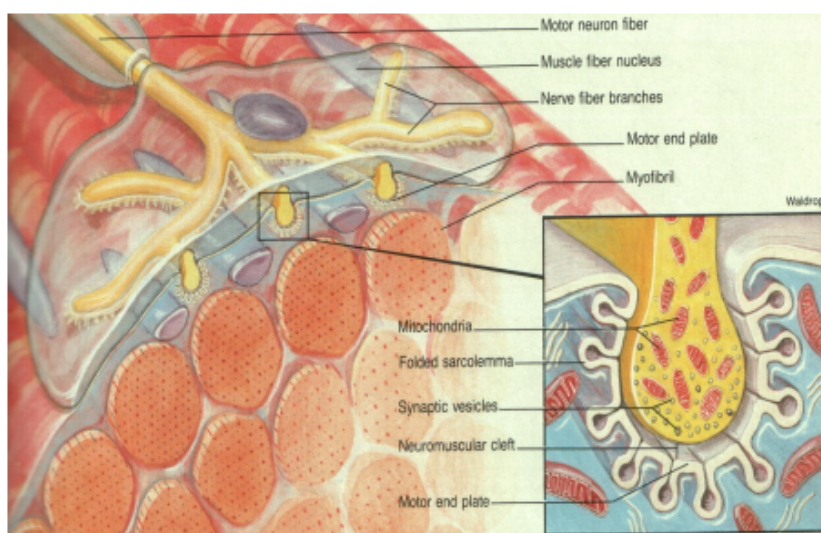
## 10. Nervovo-svalová platnička, spráženie excitácie a kontrakcie riadenie činnosti kostrového svalu, motorická jednotka

### NERVOVO-SVALOVÁ PLATNIČKA

=je zvláštnym typom chemickej synapsie, jej funkciou je prenos vzruchu z neurónu na vlákno kostrového svalu

### ŠTRUKTÚRA :

- **Presynaptický útvar** predstavuje axón motoneurónu uložený v invagináciách sarkolemy
- **Postsynaptický útvar** predstavuje sarkolema – plazmatická membrána vlákna kostrového svalu
- **Primárna synaptická šterbina** je priestor medzi presynaptickým zakončením a svalovým vláknom
- **Sekundárna synaptická šterbina** je priestor vzniknutý sekundárnou invagináciou sarkolemy
- **Sarkolemu** – pokrýva svalovú bunku a tvorí četné záhyby – trasverzálne T tubuly, ktorými zasahuje do hĺbky vlákna => čiže akčné potenciály sa šíria po sarkoleme a vďaka T tubulom prenikajú do hĺbky svalového vlákna. Sarkoplazmatické retikulum naproti tomu vybieha v terminálne cisterny. Miesto kde sa stretávajú dve terminálne cisterny a jeden T tubulus označujeme ako triáda. (u myokardu len 1 T tubulus a 1 terminálna cisterna).
- Zakončenie axónu obsahuje **mechúriky/vezikuly** s **acetylcholinom** (neurotransmitter)



### PRENOS VZRUCHU:

Vlákno kostrového svalu je inervované motoricky. Motorickým neurónom, ktorý sedí v prednom rohu šedej hmoty miechy a končí na povrchu vlákna kostrového svalu.

Jedná sa o **alfa motoneurón** z miechy, ktorý vedie akčný potenciál na presynaptickú membránu. Zvýši sa priepustnosť pre  $\text{Ca}^{2+}$  a zvýšená koncentrácia  $\text{Ca}^{2+}$  vo vnútri bunky je stimulom pre exocytózu váčkov obsahujúcich Ach (excitačný mediátor). Exocytózou synaptických váčkov sa uvoľní acetylcholín do synaptickej šterbiny. Ach sa viaže na nikotínové receptory (na povrchu postsynaptickej membrány nervovo svalovej platničky). Nikotínový receptor tvorí súčasne iónový kanál (je ionotropný). Na rozdiel od napäťovo riadených kanálov pre  $\text{Na}^{+}$  nie je teda pravdepodobnosť otvorenia kanálu zvýšená depolarizáciou, ale je určená koncentráciou Ach v synaptickej šterbine. Naviazanie Ach na receptory spôsobí otvorenie  $\text{Na}^{+}$  kanálov a influx  $\text{Na}^{+}$  do bunky => vyvolá **depolarizačný platničkový potenciál**. Depolarizácia sa šíri do oboch strán od platničky. Ak je depolarizácia prahová (depolarizácia svalovej membrány) vyvolá **akčný potenciál svalu**. Akčný potenciál zahajuje **kontrakciu svalu** (asi 2ms).

Ach je odstránený zo synaptickej šterbiny **acetylcholinesterazou**.

Na základe veľkosti platničky, množstvu aktivovaných receptorov,  $\text{Na}^{+}$  kanálov v okolí platničky, môže svalová bunka reagovať na každý vzruch prichádzajúci do nervového zakončenia akčným potenciálom.

Ako **miniaturný plotenkový potenciál** označujeme depolarizáciu (amplitúda približne 0,5 mV), ktorá vznikla uvoľnením malých kvant acetylcholinu v klude. (nedošlo k excitácii nervovej bunky).

### PREPOJENIE EXCITÁCIE A KONTRAKCIE

Dej, ktorý prebieha od elektrickej stimulácie myocyty po zahájenie kontrakcie, ktorá je priamou premenou chemickej energie na mechanickú energiu a prejavuje sa aktívnou svalovou silou či skrátením svalu. (k tomu môžeme popísať kontrakciu kostrového svalu)

**Gama motoneuróny – (v predných rohoch šedej miechy)** – vydávajú axóny, ktoré motoricky inervujú vlákna, ktoré sú menšie a tenšie vo vnútri nervosvalového vretienka => intrafuzálne svalové vlákna. Bežné svalové vlákna, ktoré prevažujú v kostrovom svale sa hovorí => extrafuzálne svalové vlákna a slúžia ku **generovaniu napätia**.

**Nervosvalové vretienko** – slúži ako receptor napätia svalu, je ovinuté dostredivým senzitívnym nervovým vláknom, ktoré vedie k senzitívnemu neurónu v ganglion spinale a jeho axón vedie do dorzálnych rohov miechy, ktoré sú senzitívne a interpoluje sa na motoneuróny.

Aktivita gama neurónu zmení predpätie intrafuzálneho svalového vlákna, tým mení citlivosť k tomu ako je toto vlákno kontrahované prácou extrafuzálnych svalových vlákien, s ktorým je spojený sériovo, tak paralelne a zmeny dĺžky tohto vlákna sú snímané receptorovým mechanizmom, ktorý informuje CNS o aktuálnom napätí vo svaloch. Nervosvalové vretienka sa podieľajú aj na regulácii sťahov extrafuzálnych vlákien.

### RIADENIE ČINNOSTI KOSTROVÉHO SVALU:

Kontrakcia svalu je riadená motoneurónmi miešnych a hlavových nervov.

Sila sťahu svalu je ovplyvnená frekvenciou akčných potenciálov a počtom aktivovaných motorických jednotiek.

**SVALOVÝ TONUS** = je to každý stav napätia svalu, ktorý priamo nesúvisí s pohybom. Každý sval má určitý tonus.

Môžeme rozlišovať :

- **Reflexný tonus a tonus vyplývajúci z vlastností elastických štruktúr svalu**, ktorý predstavuje priaznivú vychádzajúcu polohu svalu pre kontrakciu  
Reflexný tonus má charakter slabej izometrickej kontrakcie (zvýšenie napätia vo svaly bez toho aby došlo k zmene jeho dĺžky). Je riadený signalizáciou zo svalových vretienok, ktorá závisí na stupni natiahnutia svalu a gama inervácií.

### MOTORICKÁ JEDNOTKA :

=súbor svalových vlákien, ktoré sú inervované jedným motoneurónom v mieche a z neho vychádzajúcim nervovým vláknom

- **Motoneurón** v mieche spúšťa svalovú kontrakciu cez akčné potenciály, ktoré sa šíria po jeho axóne až na svalovú membránu svalových vlákien
- **Jeden axón** motoneurónu sa vetví do terminálov (3-100ky), ktoré končia motorickej platničke každého svalového vlákna
- **Existujú malé motorické jednotky** – malé motoneuróny, málo svalových vlákien -10ky veľmi aktívne (okohybné svaly)
- **Veľké motorické jednotky** – veľké motoneuróny, veľa svalových vlákien – 100ky, postupne zapájané pri veľkej svalovej námahe – chrbtové svalstvo



## 11. Fyziológia hladkého svalu – štruktúra, regulácia, kontrakcia

### HLADKÝ SVAL

Základná stavebná jednotka je vretenovitá bunky (jedno jadro). Bunky sú spojené „gap junctions“. U hladkého svalu nie je prítomné usporiadanie do **sarkomer** (preto hladké svaly nevykazujú priečne pruhovanie). Aktívne myofilamenta sú upevnené **do denzných teliesok** nachádzajúce sa na sarkoleme alebo sarkoplazme. Pomocou denzných teliesok môžu byť svalové bunky prepojené, čím sa kontrakcia jednej bunky prenesie na ďalšiu bunku. Jednotlivé bunky sú navyše spojené konexony, čo v nich vytvára funkčné soubuní (syncytium).

**Tento typ svaloviny** je súčasťou krvných ciev (okrem kapilár), tráviaceho, dýchacieho, močového, pohlavného ústrojenstva a ich pridružených orgánov.

Existujú 2 typy hladkého svalu :

- 1.) **Jednotkový sval (útrobný hladký sval)** – hladký sval má nestabilné membránové kľudové napätie (vykazuje pacemakerovú aktivitu). Vďaka čítnym **gap junctions** sa AP vzniknutý na jednej svalovej bunke prenáša na ostatné a dochádza ku kontrakciám všetkých okolných svalových buniek. To je charakteristické predovšetkým pre **svaly GIT, maternice**. „Jednotkový sval“ preto, lebo jedna bunka vyvolá kontrakciu ostatných, sval pracuje ako jeden celok = **syncytium**). Riadený vegetatívnym nervovým systémom, hormonálne.
- 2.) **Viacjednotkový sval** – ktorý je väčšinou aktivovaný vegetatívnymi nervami, napr. v chámovodoch, arteriolách, vlasových folikuloch, duhovke. „Viacjednotkový“ preto, lebo pri aktivácii jednej bunky nedôjde k aktivácii ďalších, sval je tak zložený „z viac jednotiek“, ktoré sú na sebe nezávislé. Pohyby týchto svalov sú jemnejšie a cielenejšie než jednotkových. (napr. m. ciliaris)

### Kontrakcia hladkého svalu :

U hladkého svalu trvá sťah omnoho dlhšie, má pomalší nástup a zároveň pomalšiu relaxáciu.

Stimulom pre kontrakciu hladkého svalu je **zvýšenie intracelulárneho Ca<sup>2+</sup>**, influxom Ca<sup>2+</sup> z **extracelulárneho prostredia**. K zvýšeniu vápniku môže dôjsť jednak nervovým stimulom (pomocou neurotransmiteru), alebo hormonálnym stimulom.

\*blokátory vápnikových kanálov v hladkom svale => blokujú vstup Ca<sup>2+</sup> do buniek hladkého svalu, tým pádom dochádza k rozšíreniu ciev (liečba hypertenzie, účinkujú hlavne na hladké svaly ciev)

V kostrovom svale je senzorom vápniku – troponintropomyozínový komplex (troponin C – ktorý viaže Ca<sup>2+</sup>), v hladkom svale sa viaže **Ca<sup>2+</sup> na kalmodulin**. Vzniknutý komplex **aktivuje kinázu ľahkého reťazca myozínu (MLCK)**, tento enzým **fosforyluje** jeden z **ľahkých reťazcov myozínu**. => táto reakcia je potrebná k naviazaniu myozínu k aktínu. Následne sa ďalšie komplexy vápnik – kalmodulin naviažu na kaldesmon a kalponin, čím umožnia väzbu aktínu a myosínu. (vznikajú priečne mostíky). Myozín odštiepi zo svojej molekuly ADP a fosfát, čím dôjde k ohnitiu hlavy a posunu filament. Pokiaľ je ľahký reťazec myozínu ďalej fosforylovaný, je možné vplyvom ATP narušiť väzbu aktínu a myozínu, narovnanie hlavy (zároveň sa štiepi ATP) a tým umožní vznik nového cyklu. Pokiaľ sa tento cyklus opakuje hovoríme o **fázickej zložke kontrakcie hladkého svalu**.

### Zastavenie kontrakcie :

Hladký sval je schopný vďaka svojej **fosfatase ľahkého reťazca myosínu (MLCP)** previesť defosforyláciu.

V prípade, že dôjde k defosforylácii v stave kontrakcie (teda v dobe, kedy sa odštiepilo ADP + fosfát a reťazec je stále pripojený na aktín), dôjde k zablokovaniu mostíkov, čo vedie k **predĺženej kontrakcii s veľmi pomalou relaxáciou**.

To, či dôjde k tonickej alebo fázickej kontrakcii je dané rovnováhou medzi MLCK a MLCP. V prípade, že prevláda pôsobenie MLCK, dochádza k fázickej kontrakcii, v prípade, že prevláda MLCP, dochádza k tonickej kontrakcii.

### ELEKTRICKÉ PREJAVY HLADKÉHO SVALU

Spontánna depolarizácia vedie k **prekročeniu prahovej hodnoty -40mV**, pri ktorej sa otvára **vápnikový kanál**, ktorý je nositeľom **depolarizácie**. (oproti srdečnému a kostrovému svalu, kde je nositeľom depolarizácie **sodíkový prúd**). Preto je nástup AP pomalší. **Repolarizácia** je zahajená inaktíváciou Ca<sup>2+</sup> kanálu a otvorením **K<sup>+</sup> kanálov závislých na intracelulárnej hladine vápniku**, ktoré vedú k vzniku **repolarizačného draslíkového prúdu**. Tieto kanály sa nenachádzajú v inom type svalov.

Kľudové napätie na membráne hladkého svalu sa pohybuje **okolo -60mV**.

### Spôsoby excitácie hladkej svaloviny : (je to vlastne aj regulácia svaloviny)

- **Synapsie** – cez varikozity, mediátorom je acetylcholín (parasympatikus), alebo noradrenalín (sympatikus)
- **Hormóny** – pokiaľ má bunka hladkej svaloviny pre hormón receptor, bude na ňu hormón pôsobiť (napr. vazopresín, adrenalin, angiotensin, oxytocín...)
- **Rozťahnutie** – pokiaľ dôjde k natiahnutiu hladkej svaloviny, otvoria sa receptory (ionotropné mechanoreceptory), ktoré prepúšťajú vápnik a dôjde ku kontrakcii svaloviny (tzv. myogenná autoregulácia u ciev)
- **Tkáňové faktory** – napr. keď sa hromadia metabolity vo svaloch pri ich zvýšenej aktivite, dôjde k vazodilatácii, ktorá je spôsobená znížením pH a  $pO_2$  a zvýšením  $pCO_2$

### AP hladkej svaloviny môžeme rozdeliť na 3 typy :

1. **Hrotové potenciály** – sú podobné tým v kostrovom svalu, nie sú také strmé ale zaoblené, trvajú 50ms, v kostrovom svalu 10ms
2. **Pomalovlnné potenciály** - keď sa membránové napätie postupne zvyšuje (repolarizácia) a znižuje (depolarizácia). Pokiaľ dôjde k dostatočnému zníženiu membránového potenciálu, budú na napätie nasadať akčné potenciály
3. **Potenciály s fázou plató** – majú podobu AP kardiomyocytov, vznikajú v žalúdku, delohe alebo ureteru

### MECHANICKÉ VLASTNOSTI HLADKÉHO SVALU

Kontrakcia hladkého svalu obecné nastupuje a ustupuje pomaly.

Je to zapríčinené pomalými prestupmi vápenatých iónov a pomalou tvorbou priečných mostíkov medzi myozínom a aktínom.

Hladká svalovina má 2 charakteristické vlastnosti :

-**rozťažnosť a plasticitu**

**Rozťažnosť** – pozorujeme napríklad pri tehotenstve, kedy sa svalové bunky maternice rozťahnú.

**Plasticitu (tvárnosť, poddajnosť)** – môžeme pozorovať na močovom mechúri. Napätie steny sa pri zväčšovaní objemu moc nemení, dokým nedôjde k príliš veľkému rozťahnutiu steny

### Vztah délka-tenze u hladkého svalu

Hladký sval vykazuje oproti oběma předchozím typům značnou **plasticitu** a **roztažnost** (např. roztažnost močového měchýře až 200% původní délky leiomyocytu, u uterusu na konci těhotenství až 1000% oproti původní délce – zde ale dochází i k hyperplazii (*proliferaci*) buněk).

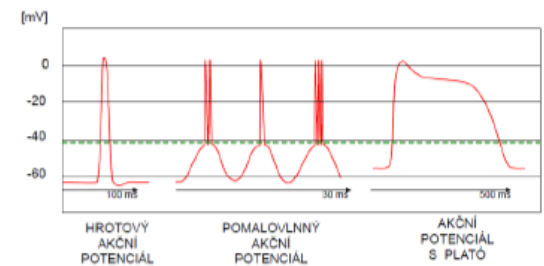
Při protahování buněk hladké svaloviny se zjistilo, že s rostoucí délkou svalové buňky (každé prodloužení naznačeno šipkou), dochází k **postupným změnám v tenzi**. Podkladem těchto změn je **existence  $Ca^{2+}$  kanálů závislých na protažení**. Protažení vede k jejich otevření a vtok vápníku do buňky. Vtok vápníku do buňky vede k otevření **draslíkového kanálu závislého na vápníkových iontech**, což způsobuje repolarizaci. A takto se to děje dokola. Tenze roste jen nepatrně (přece jen se v buňce hromadí  $Ca^{2+}$ , avšak délka roste enormně).

Např. u močového měchýře dojde při dosažení určité tenze k vyvolání reflexu mikce, tudíž nedojde k prasknutí

### HLADKÉ SVALSTVO

▪ Klidový membránový potenciál není stabilní a rytmicky se mění

▪ Při překročení prahu vznikají salvy akčních potenciálů



## 12. Srdcový sval – funkčná morfológia, základné vlastnosti myokardu a ich charakteristika

### STAVBA SRDCOVÉHO SVALU

**Myokard** – je srdečná svalovina, ktorá zaisťuje pravidelné sťahy srdca. Ide o najmohutnejšiu časť srdečnej svaloviny, ktorú tvorí spolu s endokardom a epikardom. Najsilnejší myokard je v ľavej komore, kde je tlak krvi najvyšší, dochádza tu k vypudzovaniu okysličenej krvi do veľkého krvného obehu.

**Štruktúra myokardu** -základná stavebná jednotka srdcového svalu je – **kardiomyocyt**.

**Kardiomyocyt** – srdcová bunka s 1 alebo 2 jadrami uprostred , obsahuje četné mitochondrie a je vyplnená myofibrilami, má tvar písmena Y. Bunky sú medzi sebou spojené plazmatickými mostíkmi.

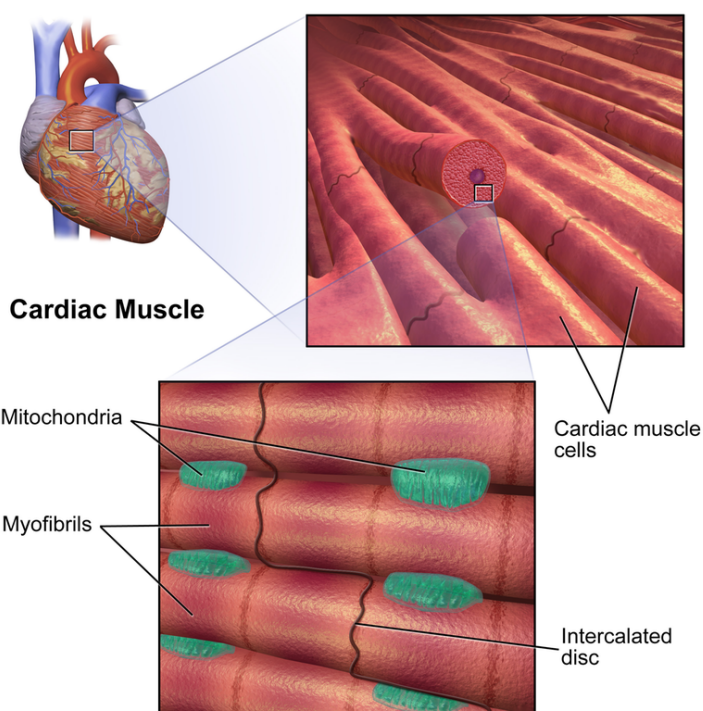
Hranice medzi bunkami majú schodovitý tvar a označujú sa ako tzv. **interkalárne disky** => sú komplexy medzibunkových spojení . **Priečna línia** – desmozom, zonula adherens, **pozdlžna línia** – nexy, pre šírenie akčného potenciálu (podráždenia) z bunky na bunky a tým zaisťujú synchronnu kontrakciu.

**Myofibrily** – skladajú sa z tenkých aktínových a tlstých myozínových vlákien, ktoré sú paralelne usporiadané, vykazujú priečne pruhovanie.

Myokard sa podobá priečne pruhovaným svalom (pruhovaním) a hladkým svalom (nedá sa ovládať vôľou).

Srdečná svalovina má jednu VEĽKÚ zvláštnosť, podnety k jeho sťahu vznikajú priamo vo vnútri srdca, v tzv. centrách automacie. Každý iný orgán dostáva povely k sťahom pomocou nervov, či miechy. Srdce je samozrejme inervované **ANS** – nervy, ktoré jeho činnosť len zrýchľujú alebo spomaľujú.

Myokard je vyživovaný pomocou koronárnych (venčitých) tepien, ktoré vychádzajú priamo z aorty. Pokiaľ myokard nie je dostatočne zásobený živinami, dochádza ku komplikáciám – infarkt myokardu, ischemická choroba srdečná.



Rozdeľujeme 2 základné typy srdcového tkaniva :

**Pracovný myokard** – vykonáva mechanickú prácu srdca, Čerpá a vypudzuje krv. Hlavnou vlastnosťou je kontraktilita – vyvinúť sťah. Bohato vybavený – sarkoplazmatické retikulum, mitochondrie, myofibrily. Schopnosť automácie je minimálna, vedie vzruchy, ale nie najrýchlejšie.

**Prevodová (vodivá) sústava srdca** – vytvára a prevádza vzruchy k pracovnému myokardu – menej myofibríl, viac glykogénu

Atná objem. čerpadlá  
komory tlakové čerpadlá  
Počet tepov na ľavo a napravo rovnaký  
Sérové zapojenie srdca

### FYZIOLOGICKÉ VLASTNOSTI MYOKARDU

- **AUTOMÁCIA** – (**chronotropia** – chronos – čas) – schopnosť vytvárať vzruchy  
Bunky srdečnej svaloviny – nemajú schopnosť automácie  
Bunky prevodového systému – majú schopnosť automácie
- **VODIVOSŤ** – (**dromotropia** – dromos – beh) – schopnosť viesť vzniknutý vzruch, prenáša sa na celú srdečnú jednotku, synchronný sťah všetkých svalových vlákien
- **DRÁŽDIVOSŤ** – (**bathmotropia** – bathmos – prah) – možnosť vyvolať sťah dostatočne silným, nadprahovým podnetom, schopnosť srdca reagovať na podnet
- **SŤAŽLIVOSŤ** – (**ionotropia** – ínos – vlákno) – schopnosť svalovej kontrakcie, schopnosť reagovať kontrakciou, mechanická aktivita srdca  
Bunky srdečnej svaloviny – majú schopnosť svalovej kontrakcie  
Bunky prevodového systému – nemajú túto schopnosť

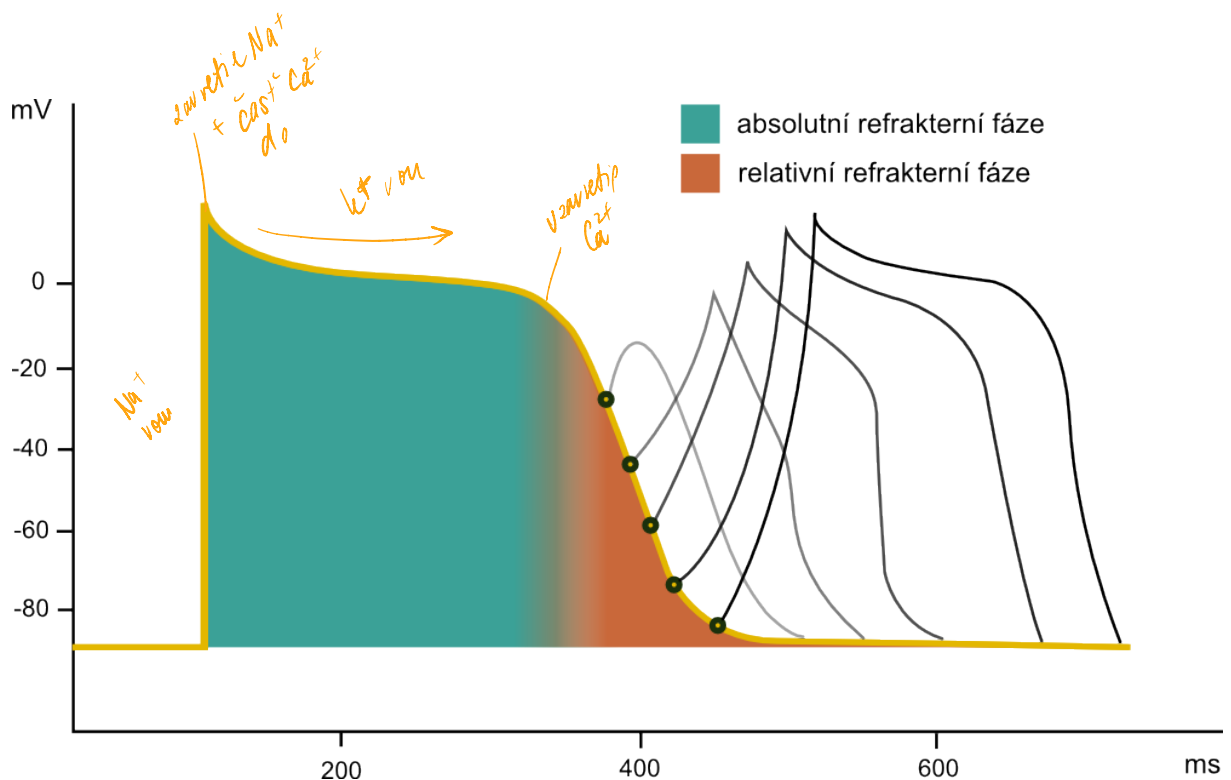
### ELEKTRICKÉ VLASTNOSTI SRDCA

Pokojoiný membránový potenciál je tvorený nerovnakým elektrickým nábojom na vnútornej a vonkajšej strane membrány (vo vnútri – vonku +), hodnota KMP – je -90 mV.

Koncentrácia intracelulárneho K<sup>+</sup> je asi 30x väčšia ako koncentrácia extracelulárneho K<sup>+</sup>.

**Depolarizácia (fáza 0)** je spôsobená otvorením napäťovo riadených Na<sup>+</sup> kanálov. Na<sup>+</sup> kanál má dvoje dvere – vonkajšie sa otvárajú pri začiatku depolarizácie, pri membránovom potenciáli -70 až -80mV, vnútorné sa zatvárajú a tým prerušia ďalší vstup po skončení akčného potenciálu **inaktivácia Na<sup>+</sup> kanálov => repolarizácia (fáza 1)**. Následuje **fáza plató (2)**, ktorá je spôsobená pomalým otváraním napäťovo riadených Ca<sup>2+</sup> kanálov pri membránovom potenciáli -30 až -40 mV. Repolarizácia vedúca k dosiahnutiu KMP môže nastať až po uzavretí Ca<sup>2+</sup> kanálov a spôsobuje ju únik K<sup>+</sup> z bunky (**fáza 3 a 4**)

Pomerne dlhou **absolútnou refrakternou fázou**, kedy nie je možné ani nadprahovým stimulom vyvolať akčný potenciál, je myokard chránený pred príliš vysokou frekvenciou kontrakcií a taktiež pred zmenou smeru šírenia akčného potenciálu späť. V **relatívnej refrakternej fáze** je možné podráždenie vyvolať len nadprahovým potenciálom.



## MECHANICKÉ VLASTNOSTI SRDCA – KONTRAKCIA

Pokynom pre kontrakciu myokardu je excitácia buniek.

**Spraženie excitácie s kontrakciou** zabezpečuje spojenie elektrickej a mechanickej činnosti srdca. Synchronizovaná činnosť kardiomyocytov je zaistovaná pomocou **interkalárnych diskov**. Interkalárne disky obsahujú pevné spojenie (dezmozómy) a nexy (elektrické spojenie). Vďaka interkalárnym diskom sa šíri vzruch rýchlo z jednej bunky na druhú, srdečný sval tak pôsobí funkčne ako **syncytium**.

**Depolarizácia** sa šíri po sarkoleme a systémom T-tubulov sa dostáva aj do vnútra bunky. Behom fáze plató sa otvárajú  $\text{Ca}^{2+}$  kanály a  $\text{Ca}^{2+}$  ióny prúdia v smere svojho koncentračného spádu do bunky. Tento vápnik z ECT by ale nestačil vyvolať kontrakciu, ale vzostup  $\text{Ca}^{2+}$  v cytoplazme aktivuje ryanodinové receptory na sarkoplazmatickom retikule a  $\text{Ca}^{2+}$  ióny začnú prúdiť zo SR do cytoplazmy, kde sa zvýši koncentrácia  $\text{Ca}^{2+}$  a môže vyvolať svalovú kontrakciu.

**Mechanizmus kontrakcie** : (rovnaký ako u kostrového svalu).

Behom fáze 0-2 a polovice fáze 3, do dosiahnutia membránového potenciálu  $-50\text{mV}$  behom repolarizácie nemôže byť srdečný sval znovu excitovaný, je v **absolútnej refrakternej fáze**. Zostáva relatívne refraktívny do fázy 4. Preto nie je možný **tetanus**, ktorý sa dá vidieť v kostrovom svale. Dlhá tetanizácia srdcového svalu by mohla mať za následok smrť.

**Absolútna refraktérna fáza** => je ochrana pred kŕčom

**IZOFORMY** – srdečný sval patrí medzi pomalé svaly a má pomerne malú ATP-ázovú aktivitu. Jeho vlákna sú závislé na oxidatívnom metabolizme, teda nepretržitej dodávke kyslíku.

Ľudské srdce obsahuje alfa a beta izoformy ťažkých myozínových reťazcov -  $\alpha\text{-MHC}$  a  $\beta\text{-MHC}$ .

Beta MHC má menšiu < ATPázovú aktivitu než alfa MHC.

V svalovine predsiení prevláda alfa izoforma.

V komorách sa vyskytuje len beta izoforma.

### **Vzťah dĺžka svalu – tenze**

Vzťah medzi počiatočnou dĺžkou svalového vlákna a dosiahnutou výslednou tenzi je podobný ako u kostrového svalu. Existuje kludová dĺžka, pri ktorej je tenze dosiahnutá pri stimulácii najväčšia. V tele je počiatočná dĺžka vlákien daná veľkosťou diastolickej náplne srdca a tlak dosiahnutý v komore je úmerný celkovej dosiahnutej tenzi (Starlingov srdečný zákon). Vyvinutá tenze sa teda zvyšuje so stúpaním diastolického tlaku do dosiahnutia maxima (vzostupná časť krivky Starlingovho zákona) a potom má tendenciu klesať (zostupná časť krivky). Na rozdiel od kostrového svalu nie je pokles vyvíjanej tenze pri značnom preťažení vlákien spôsobený znížením počtu mostíkov medzi aktinom a myozínom, pretože ani ťažko dilatované srdce nie je do takej miery napínané. Zostupné rameno je spôsobené počínajúcim natrhávaním svalových vlákien.

**Sila kontrakcie srdečného svalu** => je zvyšovaná **katecholaminy**, k tomuto zvýšeniu, ktorému sa hovorí pozitívny inotropný efekt, dôjde bez zmeny dĺžky vlákien. Je sprostredkované inervovanými **beta<sub>1</sub> adrenergnými receptormi** a **cAMP**. V srdci sú aj neinervované **beta<sub>2</sub>-adrenergné receptory**, ktoré rovnako účinkujú cez cAMP, ale ich inotropný účinok je menší. Najväčší je v predsieňach.

cAMP aktivuje proteinkinazu A, ktorá fosforyluje  $\text{Ca}^{2+}$  kanály riadené napätím, ktoré zostávajú dlhšie otvorené. Cyklický AMP zvyšuje aktívny transport  $\text{Ca}^{2+}$  do sarkoplazmatického retikula a tým urýchľuje relaxáciu a následne skracuje systolu. Je to dôležité pri zvýšenej srdečnej frekvencii, pretože to dovoľuje dostatočné diastolické plnenie.

Pokiaľ sú na sval dlhodobo kladené väčšie nároky -> **hypertrofuje** (podobne ako kostrový sval).

Môže hypertrofovať aj vďaka rôznym mutáciám génov pre rôzne proteiny kontraktilného aparátu. Napr. nedostatok dystrofinu (Duchenova alebo Beckerova dystrofia). Konečným výsledkom je hypertrofia vedú k srdečnému zlyhaniu – **hypertrofická kardiomyopatia**.

**Metabolizmus** – srdce má četné mitochondrie, vysoký obsah myoglobínu, svalové farbivo, ktoré môže slúžiť ako zásobárňa kyslíka. Po požití veľkého množstva glukózy je viac využívaný laktát a pyruvát, pri hladovaní sa využíva viac tuku. => získanie energie

### 13. Prevodný systém srdečný, elektrická aktivita srdečných buniek, šírenie činnostného potenciálu myokardom, kontraktilita

**Srdce** – predstavuje systém dvoch sériovo zapojených čerpadiel, ktoré pumpujú krv do pľúcneho (pravá polovica) a systémového (ľavá polovica) obehu. Bunky srdca sa dá z hľadiska funkcie rozdeliť do 2 skupín :

1. **kardiomyocyty** – predstavujú kontraktilné elementy zodpovedné za tlakové zmeny v jednotlivých dutinách srdca
2. **bunky vodivého systému (špecializované kardiomyocyty)** – predstavujú prevodnú sústavu srdca, zodpovedné za generáciu a prevod impulzov

**Prevodný systém srdečný** – je tvorený špecializovanými bunkami **kardiomyocyty**mi, ktoré sú označované ako prevodné. (zbytok srdca je tvorený pracovným myokardom). V porovnaní s bunkami pracovného myokardu obsahujú menej myofibril, viac **glykogénu**, vďaka ktorému sú odolnejšie voči hypoxii.

Hlavné 2 úlohy prevodného systému srdečného sú :

- 1.) **Generovať AP** – to sa týka buniek patriacich do SA uzlu, ktoré sa spontánne depolarizujú najrýchlejšie = majú rolu pacemakeru
- 2.) **Vedenie AP z predsiení na komory** – AP nie je vo všetkých častiach prevodného systému prevádzaný rovnakou rýchlosťou a jeho zdržanie, či urýchlenie **optimalizuje činnosť srdca ako pumpu**

**Prevodný systém sa skladá z týchto častí :**

- **SA uzol** – sinoatriálny uzol
- **Internodiálne preferenčné dráhy (predné, zadné, stredné)** – spojujú SA s AV
- **AV uzol** – atrioventrikulárny uzol
- **Hissov zväzok** – prechádza síňokomorovou prepážkou
- **Tawarove ramienka** – sú pokračovaním Hissovho zväzku a smerujú do odpovedajúcej svaloviny komôr
- **Purkyňove vlákna** – prebiehajú periferne a sú zakončené vo svalovine komôr

**Frekvencia vzruchov** v SA uzli je 2x vyššia než v AV uzli. SA uzol => 60-80/min, AV uzol => 30-40/min

Rolu pacemakeru tvorí SA uzol, lebo v ňom akčné potenciály vznikajú najrýchlejšie a vždy „vynulujú“ vznikajúce akčné potenciály v ďalších častiach prevodného systému => hovoríme o tzv. hierarchii pacemakerových aktivít. Čo sa týka **rýchlosti**, najpomalšie sa AP šíri AV uzlom 0,05m/s (hovoríme o nodálnom zdržaní), najrýchlejšie sa šíri Purkyňovými vláknami 4m/s.

#### SINOATRIÁLNY (SINUSOVÝ UZOL) :

Malý úsek srdečnej tkane, nachádza sa v srdci v mieste vstupu **v. cava superior**.

Skladá sa z dvoch typov buniek :

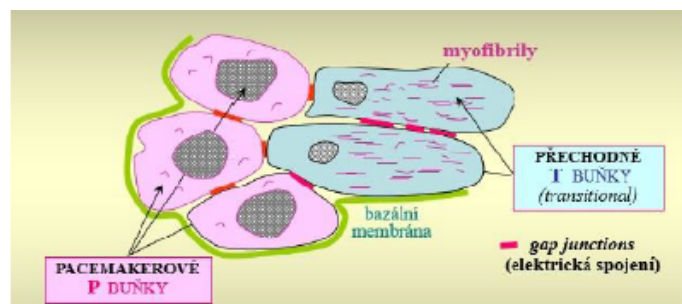
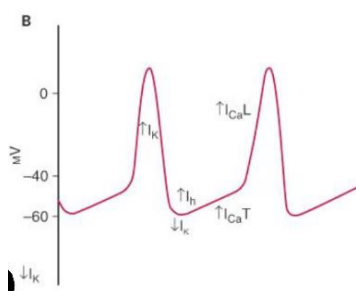
**P bunky – pacemakerové**

**T bunky – prechodné**

Bunky sú spojené čítnymi spojmami „**gap junction**“ (elektrické spojenie).

P bunky – majú nestabilný kludový potenciál, vznikajú v nich akčné potenciály, ktoré sa šíria cez T bunky (ktoré obsahujú mnoho myofibril) po myokarde predsiení a cez tri preferenčné zväzky.

Hlavná funkcia SA uzlu je **generovanie akčných potenciálov**, SA uzol = **primárny pacemaker**, **udávateľ rytmu** – **sinusový rytmus**, určuje frekvenciu srdečnej akcie



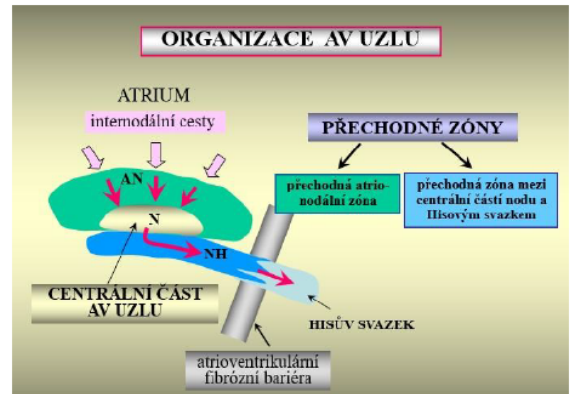


### ATRIOVENTRIKULÁRNY UZOL:

Útvar, ktorá sa nachádza v **medzipredsieňovom septe**, pri ústí trojčepnej chlopne. Vykazuje tzv. **nodálny rytmus**. Z predsiení do ňho vedú tri preferenčné zväzky, ktoré sa napojujú na prechodnú **atrio-nodulárnu zónu (AN)**. Z ktorej sa akčný potenciál šíri do zóny **nodulárnej (N)** a z nej do ďalšej **prechodnej zóny NH**. (**spojenie centrálnej časti nodu s Hissovým zväzkom**). Prechodná NH zóna prestupuje srdečným skeletom (**atrioventrikulárna fibrózna tkáň**) a tvorí tak jedinou cestu, ktorou sa môže šíriť akčný potenciál z predsiení na komory. Najviac sa tu nachádzajú pacemakerové bunky a práve tu je zdroj **sekundárnej srdečnej automácie**.

**AV uzol** funguje ako náhradný pacemaker a spontánna depolarizácia je pomalšia => tvar elektrickej krivky vypadá podobne ako u SA uzlu, ale má pomalší nástup. Jednotlivé krivky konkrétnych AV zón sú podobné bežným tvarom akčných napätí, až na **krivku zóny N**. Pozorujeme u nej veľmi pomalú počiatočnú depolarizáciu. Je to spôsobené tým, že u ostatných častí je nositeľom depolarizácie rýchly sodíkový prúd (krivka vyletí hore a ďalej prestupuje do fázy plató), u zóny N je nositeľom počiatočnej depolarizácie pomalý vápnikový prúd – vzostup je preto pomalší.

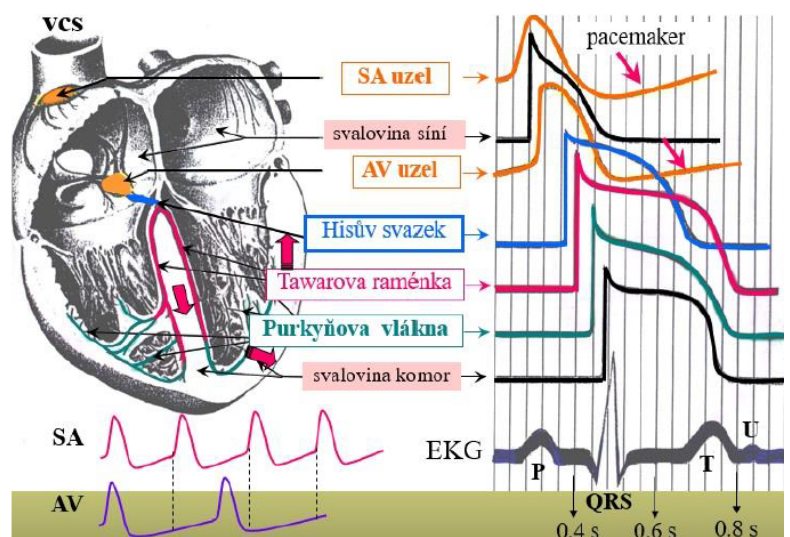
**Nodálne zdržanie** je spôsobené týmto pomalým vápnikovým prúdom a malou hustotou gap junctions v membránach kardiomyocytov AV uzlu. Význam nodálneho zdržania spočíva v oddelení depolarizácie (kontrakcie) predsiení od komôr => takto sa najprv kontrahujú predsieňe, vypudia krv do komôr a až potom sa kontrahujú komory.



### HISOV ZVÁZOK, TAWAROVE RAMIENKA, PURKYŇOVE VLÁKNA

**Hissov zväzok** sa po výstupe z AV uzlu delí na dve **Tawarove ramienka** – **pravé a ľavé**. Silnejšie ramienko je ľavé, ktoré sa vzápätí po prechode septom delí na predný a zadný zväzok. Celá prevodná sústava končí **sieťou Purkyňových vlákien**, ktoré zasahujú zhruba do tretiny endokardiálnych vrstiev.

Vzruch sa cez Hissov zväzok, Tawarove ramienka, Purkyňove vlákna dostáva najprv do **endokardovej vrstvy** a šíri sa smerom k epikardu. Najprv sa teda aktivuje svalovina ležiaca pod endokardom a až potom svalovina ležiaca pod epikardom. Pokiaľ je hlavný pacemaker v komorách (SA a AV uzol sú poškodené) hovoríme o **idioventrikulárnom (komorovom) rytme**.



## ELEKTRICKÁ AKTIVITA SRDEČNÝCH BUNIEK

Bunky srdečného svalu sú vzrušivé elementy – podráždenie bunecnej membrány vyvolá typickú elektrickú odpoveď alebo akčný potenciál, AP myokardu má výrazne dlhšie trvanie než v iných vzrušivých bunkách myokardu

Bunky myokardu (kardiomyocyty) rozdeľujeme na 2 hlavné typy :

- 1.) **Pracovné** – ich kontrakcia sa veľmi podobá kontrakciám buniek kostrového svalu, s tým rozdielom, že je omnoho dlhšia. Akčný potenciál s rýchlou depolarizáciou je typický pre bunky pracovného myokardu.
- 2.) **Prevodné** – sťahujú sa slabšie, pretože obsahujú nízky počet kontraktilných vlákien (myofibríl). AP s pomalou depolarizáciou je typický pre bunky prevodného systému, predovšetkým bunky SA a AV uzlu. Proces depolarizácie nie je podmienený otvorením rýchlych  $\text{Na}^+$  kanálov ale otvorením pomalších  $\text{Ca}^{2+}$  kanálov

Za normálnych podmienok po sťahu srdečných predsiení nasleduje sťah komôr a behom diastoly všetky srdečné oddiely ochabujú. Podnet k sťahu vzniká v **prevodnom systéme srdca**.

**Srdečná automácia** (schopnosť generovať vzruchy, AP, elektrická aktivita srdečných buniek) – je dôvodom, prečo srdce vyberá z tela bije, prečo srdce bije aj po preatí prírodných nervov a prečo je možné srdce transplantovať. Podstatou srdečnej automácie sú **bunky s pacemakerovou aktivitou** – majú nestabilný kludový membránový potenciál. Po tom, čo skončí akčný potenciál, dochádza k pomalej **diastolickej depolarizácii**.

Po skončení AP dochádza najprv k **hyperpolarizácii membrány**. Hyperpolarizácia cca  $-60\text{mV}$  aktivuje „funny channels – vtipný prúd“, čo je prúd  $\text{Na}^+$  do vnútra bunky a podieľajú sa na počiatku **pomalej diastolickej depolarizácie**. Tieto funny kanály sa otvárajú na konci repolarizácie.

Keď sa dostaneme k trochu pozitívnejším hodnotám, tak sa aktivuje **nízkoprahový vápnikový prúd** (vápnikový kanál T), ktorý nás posunie bližšie k prahu  $-35\text{mV}$ , kedy sa aktivuje **pomalý vápnikový prúd**.

Zmieneným prúdom napomáhajú ďalšie **depolarizačné prúdy** – **výmenník  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , suspensory – podporné sodíkové prúdy**.

Po prekročení prahu sa **otvorí naplno pomalý vápnikový prúd** a dochádza k rýchlej depolarizácii.

Rýchla depolarizácia spôsobí **otvorenie draslíkového repolarizačného prúdu (únik  $\text{K}^+$  z bunky)**, ktorý je zodpovedný za repolarizáciu, ale aj hyperpolarizáciu. Následná inaktivácia draselných kanálov behom pomalej diastolickej depolarizácie zrýchľuje dosiahnutie spúšťacieho prahu pre  $\text{Ca}^{2+}$  kanály typu L.



Serca sú zabudované  
Ca<sup>2+</sup> do retikula?



Pokojoiný membránový potenciál je tvorený nerovnakým elektrickým nábojom na vnútornej a vonkajšej strane membrány (vo vnútri – vonku +), hodnota KMP  $\rightarrow$  je -90 mV.

Koncentrácia intracelulárneho  $K^+$  je asi 30x väčšia ako koncentrácia extracelulárneho  $K^+$ .

BM je pre  $K^+$  viac priepustná, pre  $Na^+$  je BM menej priepustná, preto zostáva zvonka bunky.

**Depolarizácia (fáza 0)** je spôsobená otvorením napäťovo riadených  $Na^+$  kanálov.  $Na^+$  kanál má dvojce dvere –

vonkajšie sa otvárajú pri začiatku depolarizácie, pri membránovom potenciáli -70 až -80mV, vnútorné sa

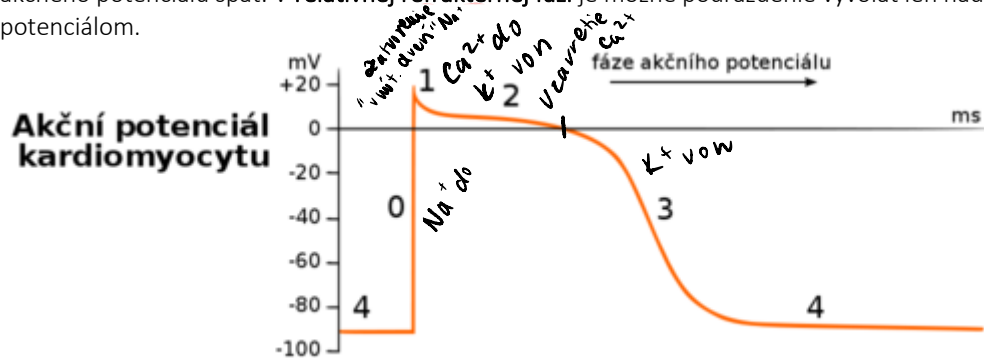
zatvárajú a tým prerušia ďalší vstup po skončení akčného potenciálu **inaktivácia  $Na^+$  kanálov  $\Rightarrow$  repolarizácia**

**(fáza 1)**. Následuje **fáza plató (2)**, ktorá je spôsobená pomalým otváraním napäťovo riadených  $Ca^{2+}$  kanálov pri

membránovom potenciáli -30 až -40 mV, výtok  $K^+$  je kompenzovaný vstupom  $Ca^{2+}$ . **Repolarizácia** vedúca

k dosiahnutiu KMP môže nastať až po uzavretí  $Ca^{2+}$  kanálov a spôsobuje ju únik  $K^+$  z bunky **(fáza 3 a 4)**.

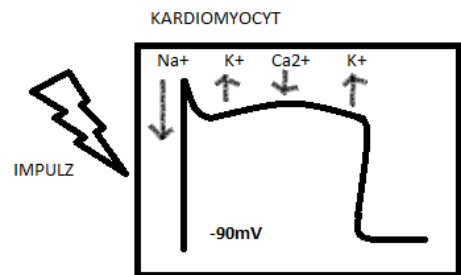
Pomerne dlhou **absolútnou refrakternou fázou**, kedy nie je možné ani nadprahovým stimulom vyvolať akčný potenciál, je myokard chránený pred príliš vysokou frekvenciou kontrakcií a taktiež pred zmenou smeru šírenia akčného potenciálu späť. V **relatívnej refrakternej fáze** je možné podráždenie vyvolať len nadprahovým potenciálom.



\*tento obrázok vedieť nakresliť

## ŠÍRENIE VZRUCHU

- **Akčný potenciál v pracovnom myokarde**
  - Vyvolá postupnú **kontrakciu všetkých kardiomyocytov**
  - Pretože pracovný myokard je **syncytium**
- **Akčný potenciál vzniká spontánne**
  - V **SA uzle** a potom sa šíri po **prevodovom systéme**
  - Z prevodového systému prestupuje na pracovný myokard
    - Vzniká **systola predsieni** a potom **systola komôr**



Podráždenie v srdci sa prenáša z bb na bb lokálnymi elektrickými prúdmi.

Akonáhle vzniká dostatočné podráždenie (v predsieňach/komorách) vyvolá sa vzruchová aktivita, ktorá sa šíri soubuním = sieťou vlákien kardiomyocytov dokiaľ neprebehne celý srdcom = „odpoveď všetko alebo nič“

Srdce pokiaľ je stimulované odpovie podráždením všetkých svojich buniek alebo nedá žiadnu odpoveď.

Srdce pracuje ako celok vďaka spojeniam interkalárnymi diskami.

Rýchlosť šírenia vzruchu po pracovnom myokarde – **0,3-1m/s**, bb prevodného systému **1-4 m/s** (výnimkou sú SA a AV uzol).

## KONTRAKTILITA

Srdečná sťažlivosť alebo **kontraktilita**, či **schopnosť ku sťahu** je u srdca zaistovaná **kontraktilným aparátom**, alebo svalovými vláknami (sarkomera). Tie sa do seba vzájomnými interakciami zasúvajú (a vysúvajú), čo spôsobuje sťah (kontrakciu). Sila sťahu sa odvíja od množstva vápniku v bunke a od vychádzajúcej dĺžky sarkomery. Jednou z možností ako zvýšiť silu sťahu, je zvýšiť množstvo kontraktilných elementov a väčšinou aj svalových buniek.

„Kontraktilita je schopnosť srdečných buniek sa kontrahovať pri konštantnej počiatočnej kludovej dĺžke sarkomery. Pri konštantnej počiatočnej kludovej dĺžke sarkomery je nutné povedať, aby bolo jasné, že vylučujeme vplyv Starlingovho mechanizmu na silu srdečnej kontrakcie.“

Kontraktilita sa veľmi obťažne meria. Preto sa k meraniu kontraktility využívajú **tzv. indexy kontraktility**. Jedným z týchto indexov je **ejekčná frakcia**. Zaujíma nás, aký veľký objem bol pri jednej kontrakcii vylúčený do veľkého krvného obehu. Tento objem je len určitou časťou objemu, ktorý sa nachádzal v komorách na konci diastoly (tzv. end – diastolický volume). Ejekčná frakcia je podiel vylúčeného objemu ku end-diastolickému objemu :

$$EF = \frac{\text{SYSTOLICKÝ OBJEM}}{\text{END – DIASTOLICKÝ OBJEM}} = \frac{70}{120} \approx 0,6 = 60 \%$$

Bežne sa ejekčná frakcia pohybuje okolo 60-70%. Ejekčná frakcia sa meria pomocou **ultrazvuku** : pri echokardiografickom vyšetrení je záznam zastavený v diastole a vyšetrujúci pomocou PC programu obtiahne obrys ľavej komory a zistí EDV) a následne je zastavený v systole (vyšetrujúci obtiahne rys ľavej komory a zistí o koľko sa zmenšil). Počítač následne vypočíta potrebné parametre.

Ďalší indexom kontraktility je index  $\Delta P/\Delta t$ . Informuje nás o tom ako **rýchlo (t)** sú kontraktilné elementy srdca schopné vyvolať určitú zmenu **komorového tlaku (P)**. Avšak tento index neberie do úvahy biologickú odlišnosť ľudí. Preto sa tento index „koriguje“ alebo „upravuje“ do podoby nového indexu :

$$\left[ \frac{\Delta P}{\frac{\Delta t}{P}} \right]_{\text{MAX}}$$

### *P... momentální tlak v komoře*

#### Index Sagama – Suga

Metóda podľa Sagama-Sugy využíva invazívneho prístupu – zavedie do tela dva katétry :

- ⇒ Jeden do ľavej komory, ktorý meria tlak
- ⇒ Jeden do oblúku aorty, ktorý je opatrený balónikom, ktorý je schopný aortu uzavrieť (nafúkneme ho na určitý tlak) – pokiaľ srdce vykoná dostatočný tlak, krv pretečie, pokiaľ srdce nevyvolá dostatočný tlak, krv nepretečie.

#### U zdravého srdca :

Krv sa nedostáva von, pretože balónik ju blokuje – uplatňuje sa Starlingov princíp) – komora sa viac plní (zvyšuje preload), čo preťahuje sarkomery a zvyšuje sa sila sťahu. Navyše je potreba prekonať vyšší otvárací tlak (afterload). V určitom okamihu, kedy je sila dostatočná, (tlak je prekonaný) dôjde k vypudeniu hromadiacej sa krvi do obehu.

#### U chorého srdca :

Krv sa hromadí v komore, začína sa uplatňovať Starlingov princíp – ale pokiaľ je kontraktilita poškodená, je potreba väčšej náplne, aby sa dosiahlo rovnakej sily sťahu, ako u zdravého srdca.

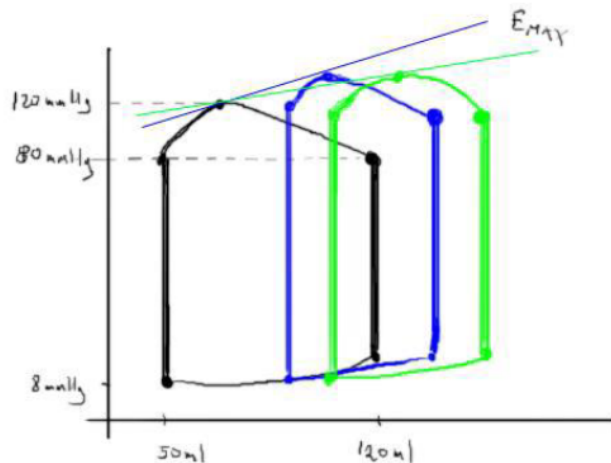
Behom merania sa zaznamenáva pV diagram :

- ⇒ Normálny je znázorený čierne
- ⇒ Modro vidíme, čo urobí balónik u zdravého jedinca (zvyšuje sa náplň, je potrebný vyšší otvárací tlak (odpor je zvýšený) a vypudený objem je menší).

Spojíme vrcholy obidvoch kriviek (normálna a zdravá), získame **priamku pomeru tlaku a objemu (elasticita  $E_{max}$ )**.

**Zelene** vidíme, čo urobí balónik u chorého jedinca (zvyšuje sa náplň ešte viac, aby sa dosiahlo rovnakého vypudzovacieho tlaku (odpor rovnaký ako v predchádzajúcom prípade) ako u zdravého jedinca.

Spojíme vrcholy obidvoch kriviek (normálna a chorá) získame priamku o menšom sklone. **Práve sklon priamky nás informuje o poruchách srdечnej kontraktility!**



**Inotropia – inos = vlákno**

**Inotropia** znamená ovplyvnenie sily srdečnej kontrakcie. Tá sa odvíja od náplne srdca, čo je významný autoregulačný mechanizmus (Starlingov princíp), okrem neho je ale možné ovplyvniť silu kontrakcie inak:

**a) Pozitívne inotropný vplyv (zvyšuje sa sila kontrakcie)**

- sympatikus** – priame cez beta1 receptory (zvyšuje koncentráciu cAMP), nepriamo cez pozitívne chronotropný vplyv (zvýšenie SF vedie k zvýšeniu koncentrácie  $Ca^{2+}$  vo vnútri bunky)
- kofein** – blokuje odbúravanie cAMP (inhibuje fosfodiesterasu)
- digitalis, ouabain** (obecne srdečné glykosidy) – blokujú  $Na^{+}/K^{+}$  ATPázu, čo vedie k hromadeniu sódných iónov vo vnútri bunky. Zvýšená intracelulárna koncentrácia  $Na^{+}$  spôsobí spomalenie  $Ca^{2+}/Na^{+}$  výmenníkov (jeden ión  $Ca^{2+}$  von za 3  $Na^{+}$  dovnútra bunky), čo povedie k zvýšeniu intracelulárnej koncentrácie  $Ca^{2+}$ . Digitalis sa využíva ako liek pri srdečnom zlyhávaní.
- glukagón, thyroxín, epinephrin**

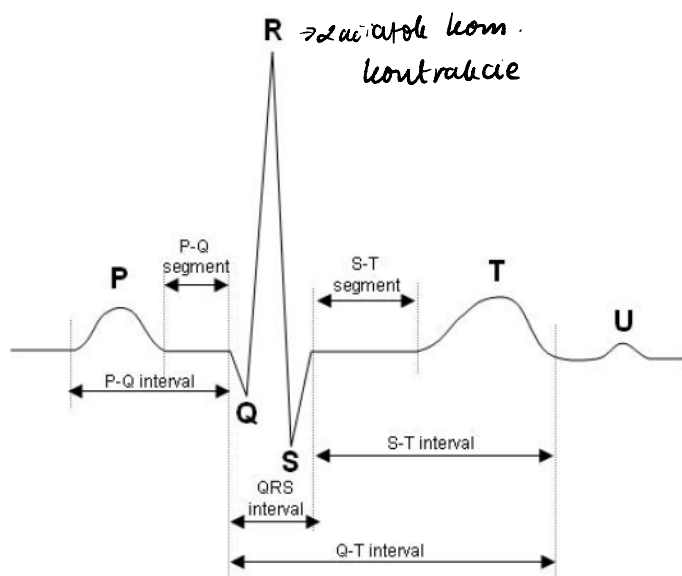
**b) Negatívne inotropný vplyv (znižuje sa sila kontrakcie)**

- parasympatikus** – pôsobí nepriamo znížením SF (cez M2 receptory, negatívne chronotropný vplyv), a tým zníži intracelulárnu koncentráciu  $Ca^{2+}$ .
- blokátory  $Ca^{2+}$  kanálov**
- acidóza**
- vzostup extracelulárneho draslíku**

## 14. Metódy snímania EKG, fyziologická krivka

**Elektrokardiografia (EKG)** je neinvazívna vyšetrovacia metóda, ktorá slúži k sledovaniu elektrickej aktivity srdca. Hrá dôležitú úlohu nielen v diagnostike rady srdcových porúch – infarkt myokardu, porucha srdečného rytmu, ale aj v odhaľovaní chorôb, ktorých príčina leží mimo srdca – iónová dysbalancia, poruchy činnosti štítnej žľazy apod. Prístroj k snímaniu EK sa volá **elektrokardiograf** – tento prístroj sníma rozdiely elektrických potenciálov vznikajúcich na povrchu kože vznikajúcich vďaka depolarizácií a repolarizácií srdečného svalu. Záznam nasnímaný pomocou elektród, zosilnený pomocou zosilňovačov a graficky prevedený na obrazovku (papier) je označovaný ako **elektrokardiogram**.

### OBRAZ FYZIOLOGICKEJ KRIVKY



#### Na EKG krivke rozoznávame :

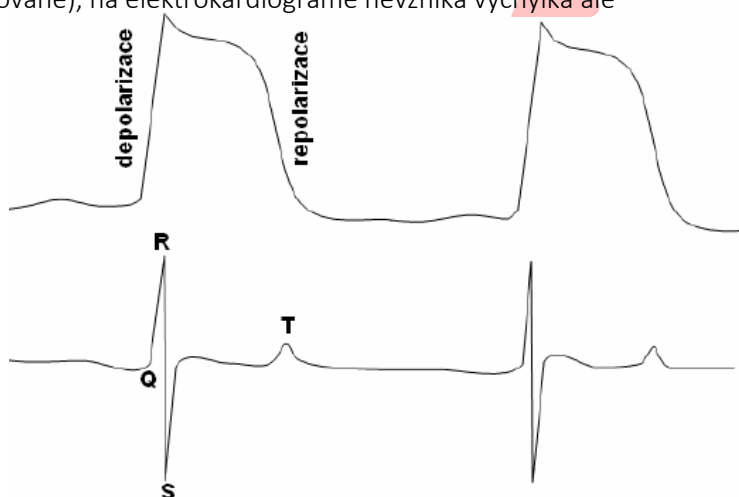
- vlny P, T, U – majú oblý tvar a nižšiu amplitúdu
- kmity Q, R, S – sú hrotnaté a majú väčšiu amplitúdu
- segmenty PQ, ST – úsek medzi koncom jednej vlny alebo kmitu do začiatku nasledujúcej vlny alebo kmitu
- intervaly P-Q, QRS, Q-T, S-T – zahrňujú segment a priliehajúcu vlnu alebo kmit

Pokiaľ nie je registrovaná žiadna elektrická srdečná Aktivita, na EKG sa objaví čiara označovaná ako **izoelektrická línia** – odpovedá nulovému napäťovému rozdielu.

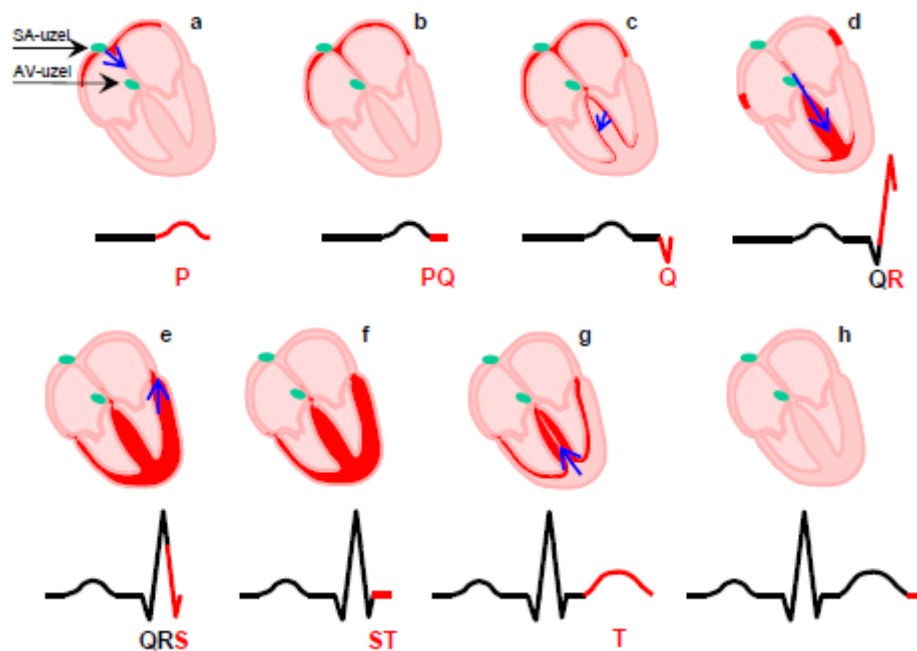
### VZNIK EKG KRIVKY

Srdce sa stáva pri svojej činnosti zdrojom elektrického prúdu a vytvára okolo seba elektrické pole. Pole vzniká okolo srdca a šíri sa vodivými tkáňami tela. Podstatou kmitov a vln na EKG zázname sú zmeny el. pola srdečného.

**Zdrojom EKG krivky** je elektrická aktivita srdečnej svaloviny. Každá myokardiálna bunka, pokiaľ je aktivovaná a šíri sa po nej akčný potenciál, pôsobí ako **el. dipól** => **vzniká vtedy**, keď kladné a záporné náboje nie sú v priestore rozložené rovnomerne. Okolo tohto dipólu vzniká elementárne el. pole, ktoré má určitú veľkosť a smer. Sčítaním el. polí všetkých svalových buniek, ktoré sú v danom okamihu aktivované vzniká výsledné el. pole srdca. El. pole vzniká len na rozhraní depolarizovanej a repolarizovanej časti srdečnej bunky. Pokiaľ je celé svalové vlákno depolarizované alebo repolarizované, negeneruje žiadne el. pole. Pokiaľ sú všetky kardiomyocyty v predsieňach alebo komorách depolarizované (resp. repolarizované), na elektrokardiograme nevzniká výchylka ale objavuje sa **izoelektrická línia**.



## ŠÍŘENIE ELEKTRICKEJ AKTIVITY V SRDCI



V SA uzli sa generuje vzruch, z SA uzlu sa vzruch (depolarizácia) šíri na obe predsienie až k AV uzlu.

**Depolarizácia predsiení** sa na EKG zobrazí ako **vlna P**, v okamihu keď sú všetky bunky v predsieniach depolarizované skončí vlna P a na EKG sa objaví **segment PQ (izoelektrická línia)**. V AV uzli dochádza k spomaleniu šírenia vzruchu. AV uzlík je tvorený bunkami, u ktorých vzruch veľmi pomaly prestupuje, nemajú **syncytium** => **SILENT CELLS**. Ide o **nodálne zdržanie**, ktoré je nutné k oddeleniu depolarizácie (kontrakcie) predsiení od komôr (tým sa získa čas pre naplnenie komôr, pri systole predsiení). Z AV uzlu sa vzruch šíri pomocou Hissovho zväzku a Tawarových ramienok do oboch komôr.

Najprv sa depolarizuje medzikomorové septum, v ktorom sa depolarizácia šíri zľava doprava. Na EKG zázname sa **depolarizácia septa** zobrazí ako **kmit Q**. Následne postupuje vzruch smerom k srdečnému apexu a odtiaľ na stený oboch komôr, čo vedie ku vzniku kmitov **R a S**. **Depolarizácia sa v komorách šíri smerom od endokardu po epikard**. Keďže je svalovina ľavej komory mohutnejšia než v pravej, prebieha v nej depolarizácia dlhšiu dobu. Keď skončí depolarizácia oboch komôr, na EKG sa objavuje **segment ST**. Behom depolarizácie komôr sa začína predsieniami šíriť vlna repolarizácie. Repolarizácia predsiení postupuje rovnakým smerom ako depolarizácia a vedie k vzniku vlny nevelkej amplitúdy, ktorá má opačnú polaritu ako vlna P a označuje sa ako **Ta (atriálna T)**. Táto vlna nie je vidieť na normálnom EKG zázname, pretože je prekrytá komorovým komplexom QRS. Repolarizácia komôr prebieha opačným smerom než depolarizácia, to je od voľných stien komôr smerom ku medzikomorovému septu a od epikardu po endokard – **repolarizácia komôr vedie k vzniku vlny T**. U niektorých jedincov sa za vlnou T môže ešte objaviť ďalšia vlna s malou amplitúdou označovaná ako **vlna U** – je pravdepodobne spôsobená repolarizáciou určitých častí komorovej svaloviny (napr. papilárne svaly, Purkyňových vlákien).

Po odoznení repolarizácie komôr sa na EKG zázname objaví izoelektrická línia, ktorá trvá do začiatku ďalšej vlny P.

## METODY SNÍMANIA EKG (REGISTRÁCIA EKG)

### ELEKTRODY A SVODY

El. pole srdca je snímané na povrchu tela pomocou elektród. Meria sa ako napätie (to je rozdiel potenciálov) medzi dvoma elektródami.

Z funkčného hľadiska sú EKG elektródy dvojakeho typu :

- **Aktívna** (alebo exploratívne, či diferentné) – priebežne sníma premenlivý potenciál miesta, na ktoré je priložená
- **Indiferentná** (alebo referenčné) – je elektricky skonštruovaná tak, aby jej potenciál pokiaľ je možné bol konštantný a blížil sa nule

Keď pripojíme dve elektródy vznikne svod. **Svod** – je elektrické prepojenie dvoch miest, medzi ktorými meriame napätie. Pri EKG vyšetrení sa používajú 2 spôsoby zapojenia elektród :

1. **Bipolárne**
2. **Unipolárne**

**Bipolárny svod** – meria napätie medzi dvoma aktívnymi elektródami. **Unipolárny svod** – sníma napätie medzi aktívnou a indiferentnou elektródou. Namerané napätie má hodnotu **vektoru** – ktorý je charakterizovaný veľkosťou a smerom.

### 1. Bipolárne končatinové svody podľa Einthovena

Bipolárny svod je tvorený dvoma aktívnymi (exploratívnymi) elektródami, jedna z nich je kladná a jedna záporná. Pokiaľ depolarizácia smeruje smerom ku kladnej elektróde, registrovaná výchylka na EKG krivke je kladná. Pokiaľ smeruje **DEPOLARIZÁCIA** k zápornej elektróde, výchylka na EKG krivke je záporná. Za pozitívnu sa považuje výchylka nad izoelektrickou líniou, výchylka pod izoelektrickou líniou je označovaná ako negatívna.

**Veľkosť výchylky** závisí na projekcii vektoru srdečného pola na osu svodu – osa svodu je pomyselná spojnice obidvoch elektród.

U **REPOLARIZÁCIE** je smer výchylky opačný ako u depolarizácie, smer repolarizácie ku kladnej elektróde – záporná výchylka, smer repolarizácie k zápornej elektróde – kladná výchylka. Pravidlo veľkosti je rovnaké ako u depolarizácie.

Označujú sa **rímskymi číslicami I, II, III**

Svod I – registruje napätie medzi elektródami umiestnenými na ľavom a pravom zápästí

Svod II – registruje napätie medzi elektródami na pravom zápästí a ľavom bérce

Svod III – registruje napätie medzi elektródami na ľavom zápästí a ľavom bérce

**Farby** jednotlivých elektród sú dané :

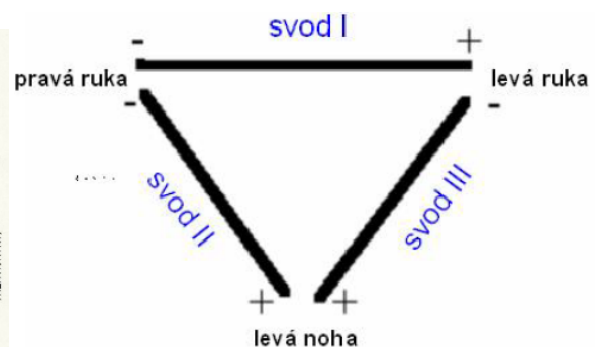
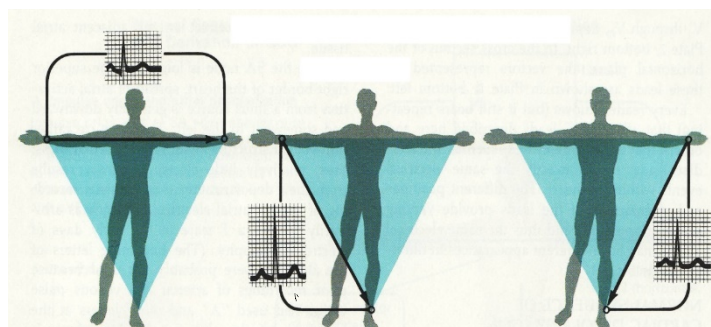
Červená – pravé zápästie

Žltá – ľavé zápästie

Zelená – ľavý bérce

Čierna – pravý bérce

Keď si zobrazíme Einthovenove svody u stojaceho človeka s rozpaženými rukami graficky, získame približne rovnostranný trojuholník, v jeho strede je umiestnené srdce => **Einthovenov trojuholník**, kde strany predstavujú jednotlivé končatinové svody a znamienka vo vrcholoch trojuholníka označujú polaritu elektród.





## 2.Semiunipolárne končatinové svody podľa Goldbergera (prekardiálne)

Unipolárny svod je v tomto prípade tvorený jednou aktívnou (kladná) a jednou indiferentnou elektródou (záporná). Smeruje depolarizácia k aktívnej elektróde, alebo repolarizácia od aktívnej elektródy je výchylka na EKG zázname pozitívna. Smeruje depolarizácia od aktívnej elektródy a repolarizácia k aktívnej elektróde, je výchylka na EKG zázname negatívna. Pravidlo o veľkosti je rovnaké ako u bipolárnych svodoch.

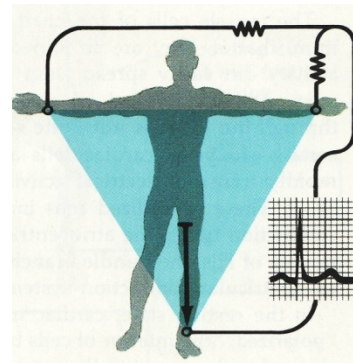
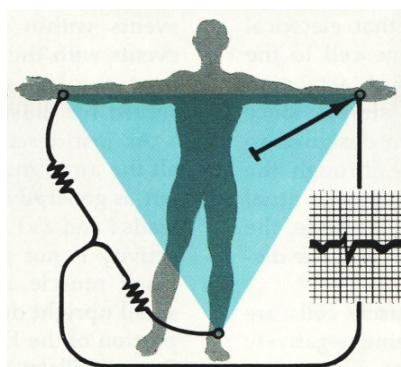
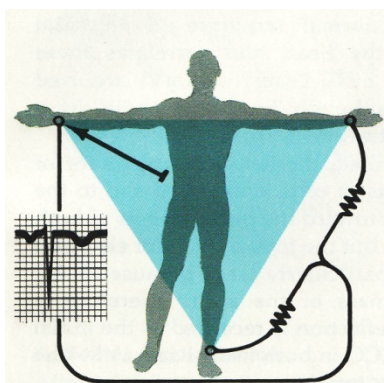
Označujú sa **aVR**, **aVL**, **aVF**, sú umiestnené na rovnaké miesta ako bipolárne svody

R – pravý

L – ľavý

F- ľavý bérce

Aktívna elektróda je umiestnená vždy na pravom, ľavom zápästí a ľavom bérce. Indiferentná elektróda vzniká vždy prepojením zostávajúcich elektród. U **aVR** – aktívna elektróda na pravom zápästí a indiferentná elektróda vzniká prepojením elektród z ľavého zápästia a ľavého bérca cez 5 k $\Omega$  odpory. U **aVL** – aktívna elektróda na ľavom zápästí a indiferentná vzniká prepojením elektród z pravého zápästia a ľavého bérca cez 5 k $\Omega$  odpory. U **aVF** – aktívna elektróda na ľavom bérce a indiferentná vzniká prepojením elektród z oboch zápästí cez 5 k $\Omega$  odpory.



Kedysi boli konštruované tak, že indiferentná elektróda bola tvorená prepojením všetkých 3 končatinových elektród cez odpory a aktívna elektróda bola umiestnená na danej končatine. Nevýhodou bola pomerne nízka amplitúda kmitov a vln EKG krivky.

## 3.Unipolárne hrudné svody podľa Wilsona

Štandardne sa používa 6 hrudných svodov, ktoré sa označujú V1 – V6. Aktívne elektródy sú v jednotlivých svodoch umiestnené takto:

**V1**- 4 medzirebrie parasternálne vpravo

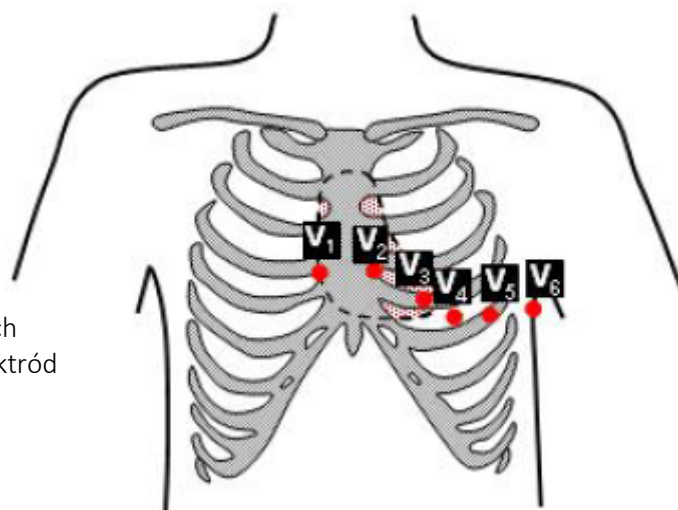
**V2**- 4 medzirebrie parasternálne vľavo

**V3**- medzi V2 a V4

**V4**- 5 medzirebrie vľavo v medioklavikulárnej čiare

**V5**- 5 medzirebrie vľavo v prednej axilárnej čiare

**V6**- 5 medzirebrie vľavo v strednej axilárnej čiare



**Indiferentná elektróda** je vo všetkých hrudných svodoch rovnaká, je vytvorená prepojením 3 končatinových elektród a nazýva sa **centrálna** alebo **Wilsonova svorka**.

V bežnej klinickej praxi sa pre registráciu EKG používa 12 svodov :

- 3 bipolárne končatinové svody
- 3 semiunipolárne zosilnené končatinové svody
- 6 unipolárnych hrudných svodov

=>umiestnenie elektród je pevne určené

=>vždy sa používa uzemňovacia elektróda na pravom bérce – čierna

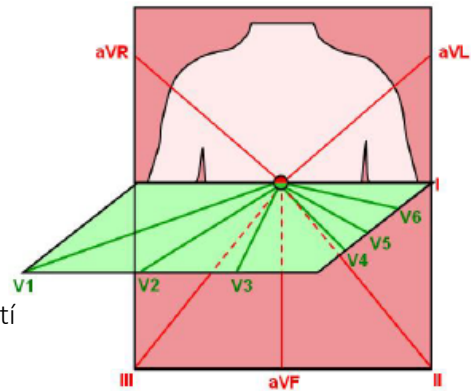
=>každý elektrokardiograf je opatrený cejchovacím tlačítkom, po zmačknutí tohto tlačítka sa v zázname EKG objaví signál, ktorého veľkosť je 1mV a odpovedá výške 10 mm, posun papiera je štandardne nastavený na 25mm/s.

**Premietnutie EKG svodov do telných rovín:**

**Končatinové svody** sa premietajú do **frontálnej roviny**.

**Hrudné svody** sa premietajú do **horizontálnej roviny**.

Dohromady teda umožňujú určitú priestorovú predstavu o el. poli srdečnom.



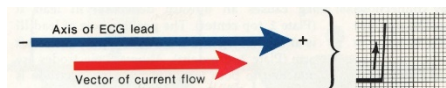
**Veľkosť a smer vektoru**, znázorňujúceho priebeh depolarizácie (repolarizácie) jednotlivých častí myokardu je rozhodujúci pre orientáciu, tvar a veľkosť jednotlivých častí EKG krivky. EKG graf je vytváraný projekciou vektoru voči snímaným svodom.

**Veľkosť výchylky** závisí na projekcii vektoru srdečného poľa na osu svodu – osa svodu je pomyselná spojnice obidvoch elektród.

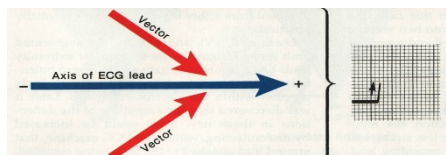
Pokiaľ je smer **vektoru rovnobežný** s osou svodu, veľkosť výchylky na EKG je **maximálna**.

Čím je medzi **vektorom** a osou svodu **väčší uhol**, tým je výsledná výchylka **menšia**.

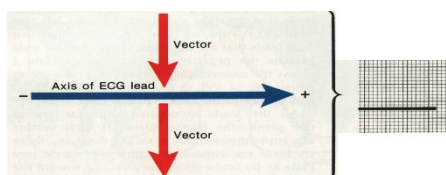
Pokiaľ je elektrický **vektor kolmý** k ose svodu, na EKG zázname nie je registrovaná žiadna výchylka – **izoelektrická línia**.



Vektor rovnobežný s osou svodu a orientovaný k + elektróde, Projekcia tohto vektoru odpovedá veľkosti kladnej výchylky na EKG grafe.



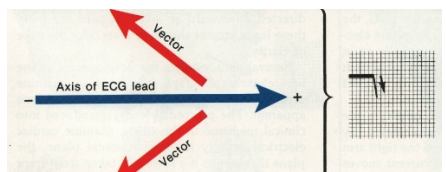
Vektor, ktorý nie je rovnobežný s osou svodu a orientovaný k + elektróde, projekcia tohto vektoru odpovedá kladnej ale menšej výchylke na EKG grafe.



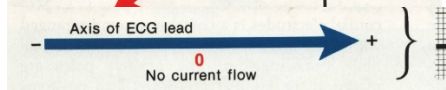
Vektor, ktorý je kolmý na osu svodu. Projekcia tohto vektoru odpovedá izoelektrickej línii na EKG krivke.



Vektor, ktorý je rovnobežný s osou svodu a orientovaný k – elektróde. Projekcia tohto vektoru, odpovedá veľkosti zápornej výchylky na EKG grafe.



Vektor, ktorý nie je rovnobežný s osou svodu a orientovaný k zápornej elektróde. Projekcia tohto vektoru, odpovedá zápornej ale menšej výchylky.



Sústava nevytvára žiadny potenciál, preto nulový vektor je na zázname znázornený izoelektrickou líniiou.



### HODNOTENIE EKG ZÁZNAMU:

Pri posudzovaní EKG krivky si všímame niekoľko parametrov, ktoré najčastejšie popisujeme v tomto poradí : (niektoré parametre, napr. frekvencia sú u moderných prístrojov vyhodnocované automaticky, užitočná pomôcka pre hodnotenie elektrokardiogramu je špeciálne pravítko).

#### **1.srdečná akcia** – môže byť pravidelná aj nepravidelná

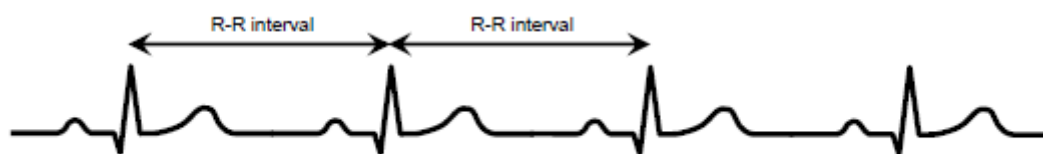
Určuje sa podľa časového intervalu medzi dvomi rovnakými, po sebe idúcimi útvarmi EKG krivky.

Najlepšie sa hodnotí porovnanie niekoľkých **R-R intervalov**.

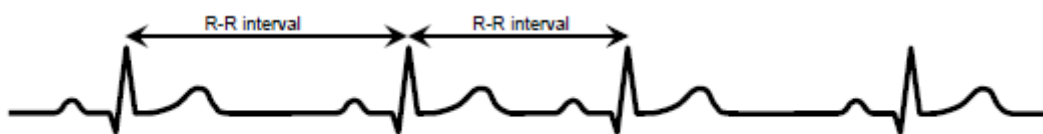
Pokiaľ je trvanie týchto intervalov približne rovnaké, akcia srdečná je **pravidelná**.

Pokiaľ sa trvanie intervalov významne líši, srdečná akcia je **nepravidelná** – nepravidelná srdečná akcia sa označuje ako arytmia (dysrytmia), môže sa vyskytovať u zcela zdravých jedincov (arytmia fyziologická), alebo môže byť vyvolaná patologickou príčinou.

**Respiračná arytmia (fyziologická)** – sa najčastejšie nachádza u mladých jedincov, je charakterizovaná zrýchlením srdečnej akcie pri nádychu a spomalením srdečnej akcie pri výdychu.



**Obr. 3.2. Pravidelná srdeční akce**



**Obr. 3.3. Nepravidelná srdeční akce**

#### **2.Srdečná frekvencia** – je počet komorových systol za jednu minútu.

Normálna srdečná frekvencia u zdravého dospelého človeka je 60-90 tep/min.

**Bradykardia** – znížená srdečná frekvencia

**Tachykardia** – zrýchlená srdečná frekvencia

Postup pri zisťovaní srdečnej frekvencie z EKG záznamu závisí na pravidelnosti, či nepravidelnosti srdečnej akcie.

#### **Pri pravidelnej akcií :**

**R-R s** = časový interval medzi dvomi po sebe idúcimi kmitmi R, vyjadrený v sekundách

Čas si vypočítam tak, že si odmeriam vzdialenosť medzi dvomi R kmitmi v cm/s, do trojčlenky potom dosadím 2,5 cm ... za 1s, napríklad 1,875 cm ..... za x s, a vyjde mi čas, ktorý dosadím do vzorca:

$$\text{frekvence} = \text{BPM} = \frac{60}{R - R(s)}$$

**R-R cm** = je vzdialenosť medzi dvomi po sebe idúcimi kmitmi, vyjadrená v cm

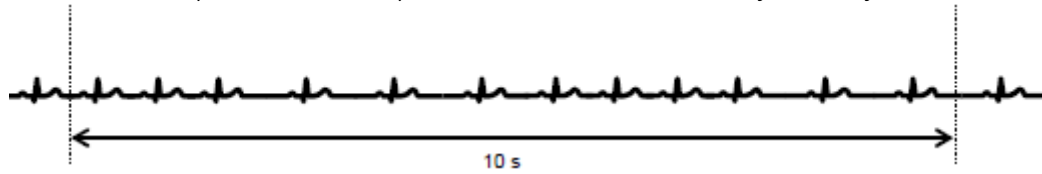
150 je počet cm, odpovedajúci jednej minúte záznamu pri rýchlosti posunu papiera 2,5 cm/s

$$\text{frekvence} = \text{BPM} = \frac{150}{R - R(\text{cm})}$$

### Pri nepravidelnej akcii:

Spočítame počet R kmitov za určitý časový úsek a tento úsek prevedieme na minútovú hodnotu.

V 10 sekundovom intervale je 12 kmitov R. Počet kmitov R vynásobíme kráť 6, pretože minúta má 6 desať sekundových intervalov a tým získame hodnotu minútovej srdečnej frekvencie.



### 3.Rytmus

Udáva, ktorá časť srdca je v danom okamihu zdrojom vzruchov, to je kde je lokalizovaný primárny srdečný pacemaker.

**SA uzol** (za fyziologických okolností) – udáva sinusový rytmus – frekvencia produkovaných vzruchov 60-90/min

**AV uzol** (pokiaľ je SA uzol narušený) – udáva nodálny (junkčný) rytmus – 40-60/min

**Idioventrikulárny rytmus** – pokiaľ je blokovaný prenos vzruchu medzi predsieňami a komorami, tak sa zdrojom vzruchu stávajú Purkyňové vlákna – 30/min

Za niektorých patologických stavov sa zdrojom pacemakerovej aktivity môžu stať rôzne veľké časti srdečnej tkáňe lokalizované mimo prevodný systém. Pri dostatočne vysokej frekvencii produkovaných vzruchov vnúti tieto ložiská svoj rytmus celému srdcu a vznikne arytmia. Ektopické miesta – pokiaľ vzruchy vznikajú kdekoľvek inde než v SA uzli

#### Pre sínusový rytmus predsiení a komôr sú charakteristické nasledujúce znaky:

- vlna P sa objavuje pred každým komorovým komplexom QRS a vlny P a komplexy QRS sa vyskytujú v pomere 1:1

- vlna P má fyziologickú morfológiu a interval PQ normálne trvanie  $\rightarrow 0,12-0,2$  s (prevod vzruchov z predsiení na komory)

- srdečná frekvencia má normálnu hodnotu, treba dbať ohľad na respiračnú arytmiu, spomalená  
Srdečná frekvencia môže byť u mladých trénovaných jedincov

**Pre nodálny rytmus sú charakteristické zmeny tvaru a lokalizácie vlny P (existuje horný, stredný a dolný nodálny rytmus)**

### 4.Sklon el. osy srdečnej

El. osa srdečná je definovaná ako smer a veľkosť vektoru el. poľa srdečného.

U väčšiny zdravých jedincov smer elektrickej osy srdečnej korešponduje so smerom anatomickej osy srdečnej a smeruje dopredu, doľava a dolu.

**Normálny sklon** el. osy srdečnej u zdravých dospelých osôb **-30° až 90°**.

Poloha el. osy srdečnej v rozsahu **90°-180°** označujeme ako **odchýlku doprava**.

Polohu od **-30° až -90°** odchýlka doľava.

### 5.Popis jednotlivých vln, kmitov, intervalov a segmentov

## 15. EKG krivka v rôznych svodoch, elektrická osa srdce

Základom pre zápis EKG krivky sú bipolárne končatinové svody a rovnostranný Einthovenov trojuholník, v ktorom dochádza k snímaniu el. potenciálu vektorom vo frontálnej rovine.

Snímacie elektródy sa nachádzajú vľavo a dole a platí, že je zapisovaná kladná výchylka, keď sa potenciál šíri k snímačej elektróde :

I. svod – snímacia elektróda vľavo

II. a III. svod – snímaciu elektródu majú vľavo dole

### VLNA P

Je spôsobená depolarizáciou predsiení a za fyziologických okolností predchádza komorovému komplexu (QRS).

Výsledný smer vektoru je doľava a dole.

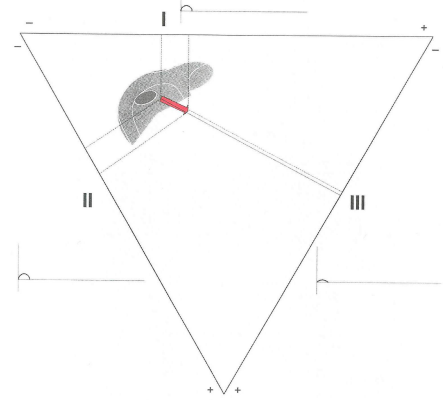
Fyziologicky je vlna v I. a II. svode pozitívna,

v III. svode môže byť pozitívna aj negatívna.

Jej amplitúda je maximálne 0,25mV –

pretože stena predsiení obsahuje pomerne málo svalovej hmoty.

Doba trvania je do 0,1s.



### INTERVAL PQ

Interval sa meria od začiatku vlny P do začiatku komorového komplexu, pokiaľ je prvým kmitom komorového komplexu Q, označuje sa ako PQ, pokiaľ je prvým kmitom R, označuje sa PR.

Fyziologické trvanie je od 0,12 do 0,2 s a odpovedá dobe od zahájenia depolarizácie predsiení do okamihu, kedy je odštartovaná depolarizácia komôr.

Trvanie PQ intervalu je nepriamo úmerné srdčnej frekvencii – skraca sa pri tachykardií, predlžuje sa pri bradykardií. \*u trénovaných jedincov s kľudovou bradykardiou nemusí byť predĺženie PQ patologickou známkou.

Súčasťou tohto intervalu je segment PQ – ktorý je za fyziologických okolností izoelektrický => behom tohto segmentu sú depolarizované všetky bunky predsienového myokardu a zároveň ešte nebola zahájená repolarizácia predsiení a ani depolarizácia komôr.

### KOMPLEX QRS (komorový komplex)

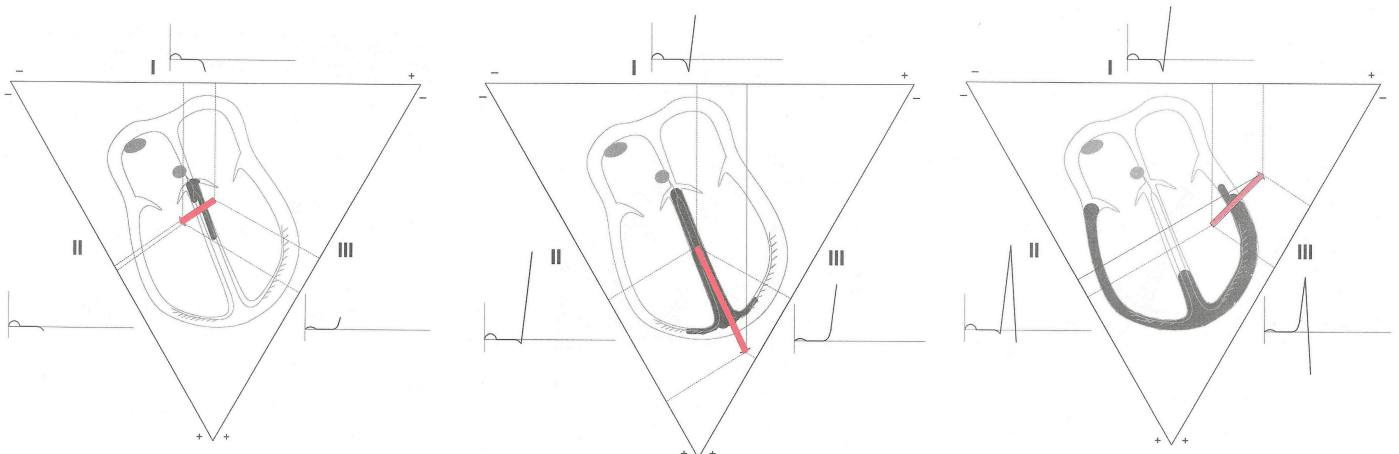
Je obrazom depolarizácie komôr. Smer šírenia depolarizácie je od AV uzlu k medzikomorovému septu, v ktorom sa vzruch šíri smerom zľava doprava. Smer vektoru je doprava a dole, v I. a II. svode sa píše negatívny Q kmit, v III. svode sa pozitívny R kmit.

Potom vzruch postupuje smerom k srdčnému hrotu, okamžitý vektor sa otáča doľava a dole, vo všetkých troch bipolárnych svodoch sa píše pozitívny R kmit.

Od srdčného apexu sa vzruch šíri na voľné steny oboch komôr. Vo voľných stenách komôr sa vzruch šíri smerom od subendokardu cez myokard až k epikardu, smer okamžitého vektoru je predovšetkým daný depolarizáciou myokardu mohutnejšej ľavej komory a smeruje doľava a v závere depolarizácie komôr dokonca doľava a hore.

Fyziologické trvanie QRS komplexu je od 0,06 do 0,11s.

Komorový komplex sa skladá z kmitov Q,R,S. Kmit Q je vždy negatívny. Kmit R je vždy pozitívny. Kmit S je vždy negatívny. Pokiaľ je komplex tvorený len jedným negatívnym kmitom označuje sa QS. Pokiaľ je tvorený viac než jedným pozitívnym kmitom, označujú sa R kmity pomocou apostrofou R'.



### KMIT Q

Je obrazom depolarizácie medzikomorového septa a papilárnych svalov.

Je to prvá negatívna výchylka komplexu QRS.

Jeho amplitúda by mala byť  $\frac{1}{4}$  (25%) výchylky kmitu R v rovnakom svode. Jeho doba trvania nepresahuje 0,03 s.

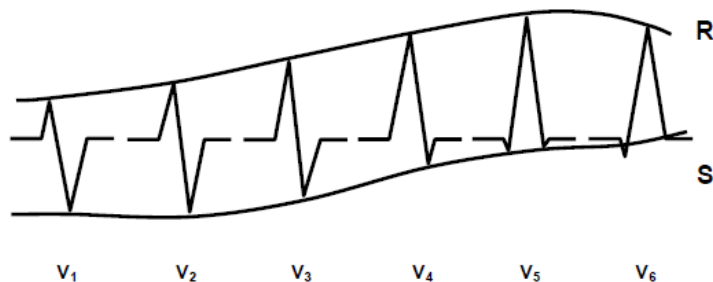
Pokiaľ nesplňuje tieto podmienky, je označovaný ako patologický.

### KMIT R

Je podmienený prestupom depolarizácie na voľné steny oboch komôr.

Je to pozitívna výchylka nasledujúca po kmite Q. Môže aj chýbať. Doba trvania by mala byť do 0,1s. (\*dlhšia doba väčšinou súvisí s hypertrofiou komorovej svaloviny).

Výška R by mala byť v končatinových svodoch do 10 mm. V hrudných svodoch sa výška kmitu postupne od V1 – V5 zvyšuje. Vo V6 je výška R buď rovnako veľká alebo menšia ako vo V5.



### KMIT S

Je to druhá negatívna výchylka nasledujúca po vlne R. Amplitúda kmitu S v hrudných svodoch klesá od V1 po V6, vo svode V6 nemusí byť S kmit vôbec prítomný. Doba trvania je do 0,05s.

### SEGMENT ST

Zahŕňa dobu od dokončenia depolarizácie komôr po zahájenie repolarizácie komôr. Na EKG zázname je to úsek medzi koncom QRS komplexom a začiatkom vlny T => bod, ktorým končí QRS komplex a začína segment ST sa označuje ako **junkčný bod**. Za fyziologických podmienok prebieha segment ST izoelektricky.

\*posun ST segmentu nad izoelektrickú líniu – elevace ST

\*posun ST segmentu pod izoelektrickú líniu – deprese ST

=>zmeny polohy segmentov ST môžu mať celú radu príčin od menej závažných až po veľmi závažné (napr.angina pectoris, iónová dysbalancia, infarkt myokardu, predávkovanie kardiotoniky..)

### VLNA T

Je obrazom repolarizácie komôr.

(repolarizácia komôr postupuje opačným smerom ako ich depolarizácia – od síňo-komorového rozhrania smerom k srdečnému apexu, odtiaľ k medzikomorovému septu a na voľných stenách komôr prestupuje od epikardu po endokard).

Hoci je repolarizácia elektricky opačný dej ako depolarizácia, má sumačný vektor smer od endokardu po epikard ako pri depolarizácii.

Na EKG zázname je vlna T súhlasne výkyvná s QRS komplexom, väčšinou ide o pozitívnu výchylku.Za normálnych okolností nachádzame negatívnu vlnu T vo svodoch aVR, III, V1 a V2.

Doba trvania je 0,2s, amplitúda od 0,2 do 0,8 mV.

### VLNA U

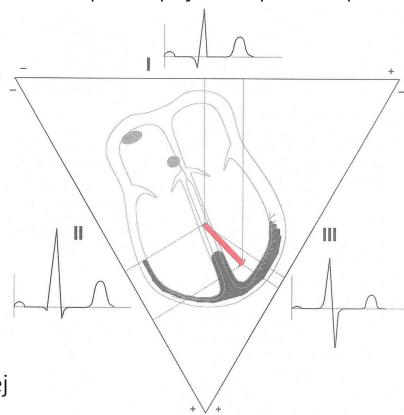
Je malá pozitívna vlna, ktorá sa objavuje za vlnou T. Nie je prítomná

u všetkých jedincov, fyziologicky sa častejšie vyskytuje u mladých ľudí

a športovcov. Patologický výskyt vlny U sa pripisuje pri zníženej plazmatickej

Hladine draslíku. Nejspíš je spôsobená repolarizáciou Purkyňových vlákien,

ktoré majú nápadnejšie dlhšiu fázu plató. Purkyňove vlákna pôsobia ako jednocestný filter, ktorý pustí vzruch len jedným smerom. (z prevodnej sústavy na pracovný myokard).



## INTERVAL QT

Je ohraničený začiatkom komorového komplexu a koncom vlny T. Zahŕňa depolarizáciu a repolarizáciu komorovej svaloviny (tzv. elektrickú systolu komôr). Jeho trvanie je významne ovplyvnené zmenami srdečnej frekvencie, skracuje sa pri vzostupe a predlžuje sa pri poklese srdečnej frekvencie, mení sa taktiež s vekom a pohlavím pacienta, metabolizmom minerálov ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^{+}$ ), vplyvom liekov. Fyziologická hodnota sa pohybuje v rozmedzí 0,34-0,32s.

**Nejdôležitejší časové intervaly pro zapamatování jsou uvedeny v následující tabulce:**

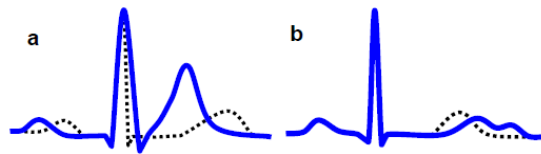
|             |               |
|-------------|---------------|
| PQ interval | 0,12 – 0,2 s  |
| QRS komplex | 0,06 – 0,11 s |
| QT interval | 0,32 – 0,42 s |

## EKG A ZMENY PLAZMATICKEJ KONCENTRÁCIE IÓNOV

Obraz EKG je najviac ovplyvnený zmenami plazmatickej koncentrácie draslíku a vápniku.

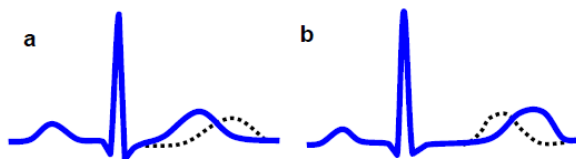
**Hyperkalémia** – zvýšená extracelulárna koncentrácia vápniku spomaľuje depolarizáciu a skracuje repolarizáciu => na EKG krivke je predĺžený PQ interval a rozšírený QRS komplex. Urýchlená repolarizácia spôsobí skrátenie QT intervalu, vlny T sú úzke, vysoké, hrotnaté.

**Hypokalémia** – znížená plazmatická koncentrácia draslíku zrýchľuje depolarizáciu a spomaľuje repolarizáciu => predĺženie QT intervalu, vlny T sú nízke až oploštelé, za vlnou T sa objavuje pozitívna vlna U.



**Hyperkalcémia** – zvýšená plazmatická koncentrácia vápniku urýchľuje komorovú repolarizáciu. Na EKG krivke vidíme skrátenie QT intervalu spôsobené skrátením ST segmentu.

**Hypokalcémia** – znížená plazmatická koncentrácia vápniku spomaľuje repolarizáciu komôr. Na EKG krivke je predĺžený QT interval spôsobený predĺžením QT segmentu.



## ELEKTRICKÁ OSA SRDEČNÁ

Elektrická osa je myslená priamka, ktorá zo zdravého srdca vychádza zo srdečnej báze a smeruje k apexu. Je definovaná ako smer a veľkosť vektora elektrického poľa srdečného. (vo frontálnej rovine).

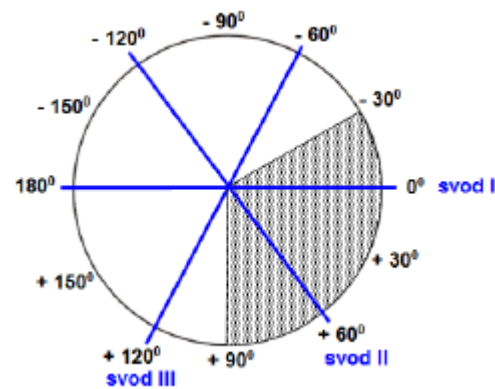
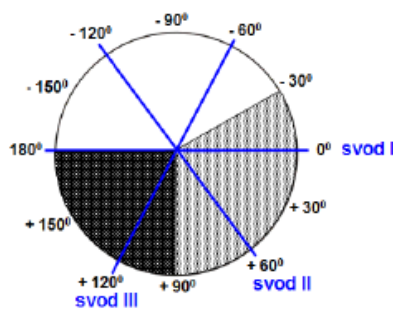
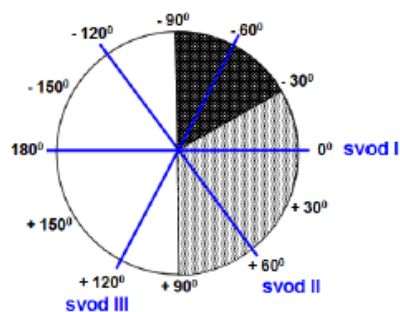
Ako už vieme => zmeny v el. poli srdečnom sa dajú registrovať len behom šírenia depolarizácie predsiení (vlna P) a depolarizácie komôr (komplex QRS) a repolarizácie komôr (vlna T).

Smer šírenia týchto elektrických javov je označovaný ako osa vlny P, osa komplexu QRS, osa vlny T.

Z diagnostického hľadiska je **najdôležitejšia elektrická osa komplexu QRS** – obecné sa označuje ako **elektrická osa srdečná**.

U väčšiny zdravých jedincov smer elektrickej osy srdečnej korešponduje so smerom anatomickej osy srdečnej a smeruje dopredu, doľava a dolu. Pre vyjadrenie smeru el. osy srdečnej sú používané uhlové stupne a najlepšie ju určíme z bipolárnych končatinových svodov, ktoré sú usporiadané do tzv Eintenovho trojuholníku.

Normálny sklon el.osy srdečnej u zdravých dospelých osôb je =>  $-30^\circ$  až  $90/105^\circ$   
 $90^\circ$  až  $180^\circ$  => polohu el. osy označujeme ako odchýlku doprava  
 $-30^\circ$  až  $-90^\circ$  => polohu el. osy označujeme ako odchýlku doľava



**Obr. 3.10. Deviace osy srdeční**

Levý obrázek – tmavší výšeč vymezuje sklon elektrické osy srdeční doleva, pravý obrázek – tmavší výšeč vymezuje sklon osy doprava.

Deviace osy srdečnej môže nastať – po infarkte myokardu, pri hypertrofií či dilatácii myokardu komôr. Často sú prítomné aj v závislosti na uložení srdca v hrudníku – poloha srdca je ovplyvnená polohou bránice, obezita, tehostenstvo bývajú spojené s vyššou polohou bránice.

## STANOVENIE SKLONU EL. OSY SRDEČNEJ POMOCOU EINTHOVENOVHO TROJUHOLNÍKA

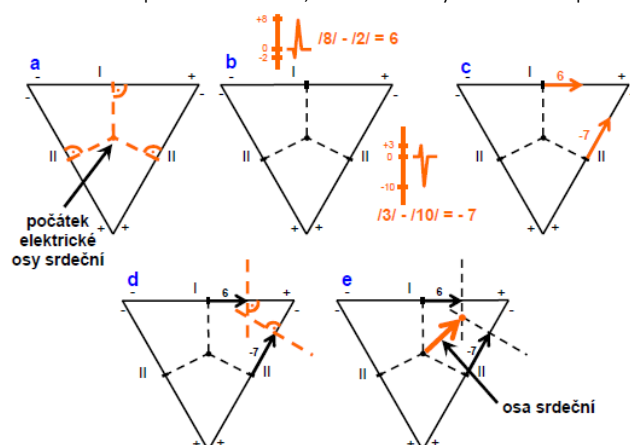
Jedná sa o rovnostranný trojuholník, ktorého strany tvoria bipolárne svody I, II, III. Polarita vrcholov trojuholníka (teda EKG elektród) je daná konvenciou :

### POSTUP :

- 1.označíme si stredy strán trojuholníka a z nich spustíme kolmice, priesečník kolmíc tvorí počiatok el. osy srdečnej.
- 2.V zázname z ľubovoľných dvoch bipolárnych svodov vyjadríme veľkosť najväčšieho pozitívneho kmitu R a najväčšieho negatívneho kmitu Q alebo S. Vypočítame rozdiel ich absolútnych hodnôt tak, že od absolútnej veľkosti hodnoty pozitívneho kmitu odčítame absolútnu hodnotu veľkosti negatívneho kmitu.
- 3.Rozdiel veľkostí naniesieme na odpovedajúcu stranu trojuholníka. Zo svodu I na hornú stranu, zo svodu II na ľavú stranu a zo svodu III na pravú stranu. Hodnotu rozdielov nanášame zo stredy strán smerom k príslušnému vrcholu, pokiaľ je rozdiel väčší ako 0, smerom k + vrcholu, pokiaľ je menší ako 0 smerom k – vrcholu.
- 4.V bode, kde končí nanosený rozdiel, spustíme kolmicu k vzhľadom strane trojuholníka.
- 5.Vyznačíme priesečník kolmíc. Do tohto priesečníku smeruje elektrická osa srdečná. Pomocou uhlomeru pak určíme sklon elektrickej osy srdečnej.

El. osa srdečná je výsledný priestorový vektor depolarizácie komorového myokardu vo frontálnej rovine.

\*Einthenovo pravidlo hovorí, že vektorový súčet 3 amplitúd končatinových svodov je rovný nule.



## Špeciálne metódy vyšetrenia EKG :

**24 hodinové monitorovanie** – najčastejšie sa robí v nemocnici ale môže sa robiť aj mimo nemocnice. Pri vyšetrení mimo nemocnicu sa používa malé prenosné zariadenie, ktoré pacient má u seba v priebehu celého dňa. V prípade EKG hovoríme o „EKG holteri“, v prípade tlaku hovoríme o „tlakovom holteri“. Získané záznamy je ďalej možné spracovať počítačom a získať grafy, ktoré ukazujú dennú variabilitu EKG, či krvného tlaku.

**Vektorkardiografia** – jedná sa o **záznam pohybu okamžitého celkového srdečného vektoru v čase a priestore**.

Kľúčová polarizácia a depolarizácia sú **dve hraničné hodnoty** (nulový srdečný vektor), medzi ktorými srdečný vektor opisuje tri smyčky (zobrazujú sa na osciloskope):

- Pri depolarizácii predsiení
- Pri depolarizácii komôr
- Pri repolarizácii komôr

Repolarizácia predsiení, sa pri meraní stráca kvôli veľkej sile druhej smyčky – depolarizácia komôr.

Súčet všetkých elektrických dipólov je dosť veľký pohybuje sa v mV, aby ho bolo možné snímať z povrchu tela pomocou správne umiestnených elektród. Je treba dbať na to, že snímanie je zaťažené chybou, ktorá súvisí s tým, že každá tkáň vykazuje inú vodivosť (Brodyho efekt) a nie je teda úplne jedno kam elektródy umiestníme. Vhodné umiestnenie elektród nám umožňuje získať 3D záznam pohybu srdečného vektoru (získame tak predstavu o el. poli srdečnom). Väčšinou sa však používa 1D záznam známy ako EKG.

Napojenie svodov behom vektorkardiografie (3D záznam) :

- a) **Vertikálna** (frontálna) rovina – prvá elektróda na krku a druhá na ľavej nohe
- b) **Horizontálna** (transverzálna) rovina – prvá elektróda na medioklavikulárnej čiare v4 medzirebrí vpravo, druhá na tom istom mieste vľavo.
- c) **Predozadná** (sagitálna) rovina – prvá elektróda nad sternom na úrovni 4.medzirebria, druhá elektróda v rovnakej výške na chrbtici

Vektorkardiografia sa v praktickej elektrokardiológii príliš nevyužíva, pretože neumožňuje analýzu poruch srdečného rytmu, ktoré sú klasifikované na základe zmien fyziologického obrazu EKG krivky.

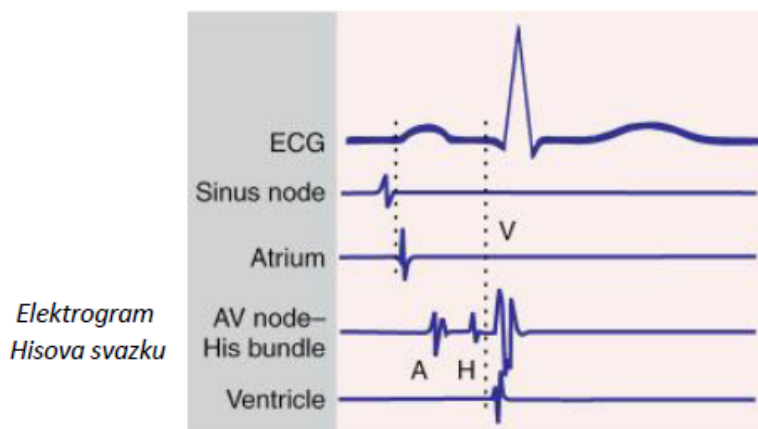
## Elektrogram Hissovho zväzku

Meria sa pomocou katetru, ktorý je na hrote zakončený elektródami. Cez žilu sa ním dostaneme do pravého srdca, presnejšie na úroveň trojčepce chlopne. Behom tohto vyšetrenia robíme zároveň EKG. Na elektrograme sa objavujú fyziologicky 3 výchylky :

1. **Výchylka A** – dochádza k aktivácii AV uzlu
2. **Výchylka H** – aktivuje sa Hissov zväzok
3. **Výchylka V** – aktivujú sa komory (na EKG je to QRS komplex)

Vďaka týmto výchylkám môžeme vyhodnotiť nasledujúce :

- a) **Interval PA** – doba vedenia vzruchu od SA uzlu k AV uzlu
- b) **Interval AH** – doba vedenia vzruchu AV uzlom
- c) **Interval HV** – doba vedenia vzruchu Hisovým zväzkom a Tawarovým ramienkom





## 16. Mechanická aktivita srdca- srdečný cyklus, TK v jednotlivých oddieloch srdečných

**Srdečný cyklus** = perióda od jedného začiatku srdečného tepu po nasledujúci, behom nej sa strieda systola (sťah) a diastola (relaxácia), popisuje mechanickú činnosť srdca.

- **SYSTOLA** (skladajúca sa z izovolumickej kontrakcie a ejekčnej fázy)
- **DIASTOLA** (skladajúca sa z izovolumickej relaxácie a plniacej fázy)

Každý cyklus je iniciovaný spontánnou generáciou akčného potenciálu v SA uzli a jeho šírením cestou oboch atrií, AV uzlom, Hissovým zväzkom, pravým a ľavým Tawarovým ramienkom a Purkyňovými vláknami do komôr.

Počet cyklov 100 000/deň, 36 500 000/rok, 2 737 500 000/život

### FUNKCIA ATRIÍ (ako pumpy)

Krv normálne kontinuálne prúdi z veľkých vén do atrie :

- Cca 75% volumu priteká priamo do komôr
- Cca 25% je transportovaná kontrakciou atrie do komôr

Atria fungujú ako primárna pumpa, zvyšujú ventrikulárnu čerpaciu efektivitu. Atria sú v podstate objemové čerpadlá, ktoré pracujú pri malom tlaku.

Diastola v sebe zahrňuje aj systolu predsieni, ktoré svojim sťahom dokončujú plnenie komôr pri relaxácií a pripravujú ich tak na vstup do systoly.

### FUNKCIA KOMOR

Komory sú v podstate tlakové čerpadlá, pracujú pri vysokom tlaku.

### FÁZE SRDEČNÉHO CYKLU

2 fázy systoly :

- **Izovolumická kontrakcia** – kedy rastie tlak v komorách, ale objem sa nemení (uzavreté cípate chlopne aj poloměšičité) – systola komôr
- **Ejekčná fáza** – otvorili sa poloměšičité chlopne, tlak stúpa, objem sa znižuje (píše sa aj, že tlak sa nemení)

2 fázy diastoly:

- **Izovolumická relaxácia** – kedy intraventrikulárny tlak klesá, ale objem sa nemení (poloměšičité aj cípate chlopne sú zavreté)
- **Plniaca fáza** – otvorili sa cípate chlopne, pretože tlak v komore klesol pod hodnotu tlaku v predsieni, začína však pozvoľna, aby sa znovu mohli chlopne uzavrieť. Objem rastie výrazne, lebo krv priteká z plných predsieni do prázdnych komôr.

Začneme popisom od systoly. Komory sú už naplnené, nachádza sa v nich (**EDV-120ml**), predsienie prešli svojou systolou čím plnenie dokončili.

Komory teraz prechádzajú **izovolumickou kontrakciou** (začiatok komorovej kontrakcie odpovedá na EKG zázname kmitom R a **1.ozve** na fonokardiograme), **objem** v nich je stále **rovnaký**, pretože sú uzavreté **cípate chlopne** (uzavretie cípate chlopne počujeme ako systolickú ozvu) aj poloměšičité chlopne, ale **zvyšuje sa tlak**. Zvyšovanie tlaku tlačí na chlopne – cípate chlopne sa nepreklopia do predsieni, pretože sú držané papilárnymi svalmi. Zvyšovanie tlaku tlačí na poloměšičité chlopne, ktoré chce otvoriť. Otvoria sa v okamihu, keď je dosiahnutý **otvárací tlak**, ktorý odpovedá **tlaku v aorte / pľúcnic** => tlak v komorách je menší než v aorte a pľúcnic

Doba trvania je **60 ms**.

*prerastie sa cípate chlopne v aorte*

Otvorením poloměšičitých chlopni začína **ejekčná fáza**. Tlak v komorách sa stále zvyšuje až k hodnote systolického tlaku. Behom ejekčnej fázy je do obehu vypudený systolický **objem 70 ml krvi**.

Po vypudení väčšiny objemu tlak rapídne klesá, čo spôsobí, že sa tlak v komore dostane pod tlak v aorte/pľúcnic, čo spôsobí, že sa poloměšičité chlopne uzatvoria „spätným tokom krvi“, do srdca (**vzniká II. srdečná ozva**).

Zbytkový objem v komore, čo je **50 ml** krvi sa označuje ako end – systolický objem (**ESV**).

Doba trvania ejekčnej fázy – **200ms**.



**Ejekčná frakcia  $EF=TO/KDO$  (tepový objem alebo tiež systolický objem/konečný diastolický objem) –** poukazuje na mechanickú funkciu ľavej komory, fyziologicky je EF väčšia než 60 %

Uzavretím poloměščitých chlopní končí systola a srdce vstupuje do diastoly, konkrétne do **fázy izovolumickej relaxácie** – jedná sa o obdobie od uzavretia poloměščitých chlopní po otvorenie chlopní cípových, ku ktorému dôjde okamihu, kedy tlak v komore klesne pod tlak v predsieni. V ten okamih sa otvárajú cípové chlopne a krv (ktorá sa už hromadila v predsieniach) môže voľne pretekať do komôr. Hovoríme o **plniacej fáze**.

**Izovolumická relaxácia** – trvá 50 ms.

**Plniaca fáza má 3 podfázy : fáza rýchleho plnenia, fáza pomalého plnenia a nakoniec systola predsiení.**

**Systola predsiení** dokončí plniacu fázu a naplní srdce na EDV a dochádza k uzavretiu cípových chlopní (**I.ozva srdečná**) a srdce vstupuje do fázy izovolumickej kontrakcie. Plniaca fáza – trvá asi 400-500ms.

Celá srdečná revolúcia (srdečný cyklus) trvá pri priemernej srdečnej frekvencii /72 tep/min) 0,83s.

\*chlopne sú tvorené väzivom, z oboch strán kryté endotelom a ukotvené vo väzivovom skelete srdca

Atrioventrikulárne (cípové) chlopne – zabráňujú spätnému toku krvi do predsiení pri systole komôr

Semilunárne (poloměščité) chlopne – bránia regurgitácii krvi z veľkých tepien späť do komôr behom diastoly

=>otváranie a uzatváranie chlopní sa deje tlakovými zmenami v srdečných dutinách a veľkých cievach

Papilárne svaly (vychádzajú z myokardu komôr a pomocou chordae tendinae sa upevňujú na voľné konce chlopní)

=>majú veľký význam pre funkciu cípových chlopní, bránia preklopeniu chlopní do predsiení

### ASYNCHRÓNIA ĽAVÉHO A PRAVÉHO SRDCA

Systola pravej predsieni predchádza systolu ľavej predsieni a sťah pravej komory začína až krátko po sťahu ľavej komory. Ejekcia pravej komory začína skôr než ejekcia ľavej komory , tlak v pľúcnici je nižší než v aorte.

### ZMENY V TRVANÍ SYSTOLY A DIASTOLY

Pri zvyšujúcej sa srdečnej frekvencii sa skracuje doba systoly aj diastoly (diastola viac), limitom je frekvencia **cca 180/min** – komory sa nestačia plniť, ich stena vykazuje aj špatnú perfúziu – hrozí srdečné zlyhanie!!!

### AUSKULTAČNÉ OZVY

**Aortálna chlopeň** – druhé medzirebríe napravo asi 1 cm od okraja sternu

**Trojčipá chlopeň** – 5 medzirebríe vpravo od okraja sternu

**Dvojčipá chlopeň** – 5 medzirebríe mediálne od medioklavikulárnej čiary

**Pulmonálna chlopeň** – 2 medzirebríe naľavo asi 2 cm od okraja sternu



### SRDEČNÉ OZVY (fyziologické prejavy srdečnej činnosti, sú celkom 4)

**I.ozva** – uzavretie cípových chlopní

**II.ozva** – uzavretie poloměščitých chlopní

**III.ozva** – spôsobená prudkým vtokom krvi do ochablých komôr na začiatku plniacej fázy (nie je počuť u zdravého srdca, ale je niekedy počuť u detí a športovcov).

**IV.ozva** – doprevádza systolu predsieni (u zdravého jedinca väčšinou patologická známka, u malých detí sa môže objaviť).

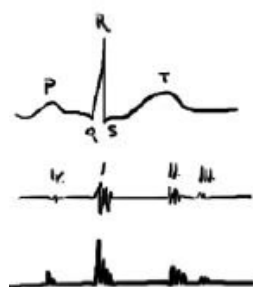
Pri posluchu jednotlivých ozv robíme kontrolu chlopňového aparátu srdca. Pokiaľ počujeme I. a II. odozvu je chlopňový aparát v poriadku. V prípade, že sú ozvy predchádzané alebo nasledované ďalšími zvukmi, sú tieto zvuky už nefyziologické a označujú sa ako **šelesty** (spôsobené turbulentným prúdením) a vznikajú preto, že :

⇒ Krv prúdi neúplne otvoreným ústím (**stenosa**)

⇒ Krv sa vracia (**regurgituje**) nedomykavou chlopňou

**Šelest medzi I. a II. ozvou** je spôsobená nedomykavosťou cípových chlopní alebo stenosou semilunárných chlopní

**Šelest medzi II. a I. ozvou** je spôsobená stenosou cípových chlopní alebo nedomykavosťou semilunárných chlopní.



### Fonokardiografický záznam by mohol vypadat následovně:

začátek I. ozvy koinciduje s R kmitem na EKG

začátek II. ozvy koinciduje s klesající částí na vlně T (může se kreslit hned za konec T vlny)

začátek III. ozvy se objevuje po vlně T

začátek IV. ozvy se objevuje na konci vlny P

## TLAK KRVI V JEDNOTLIVÝCH ODDIELOCH SRDEČNÝCH

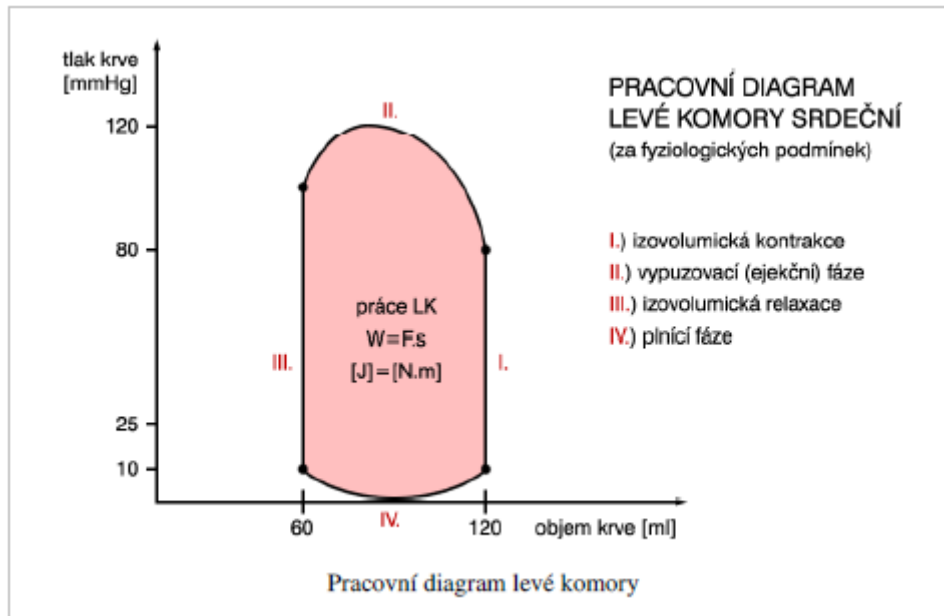
**Krvný tlak** – je tlak, ktorým pôsobí pretekajúca krv na stenu cievy. Hodnota tlaku krvi je rôzna v jednotlivých častiach krvného rečište, najvyšší je vo veľkých artériách, smerom do periférie klesá, najnižší je pak v žilnom systéme. Pojmom krvný tlak sa najčastejšie myslí arteriálny (tepny) krvný tlak, čo je tlak krvi vo veľkých artériách. Arteriálny krvný tlak sa mení behom srdečného cyklu, najvyšší je v ejekčnej fázi = systolický tlak, najnižší je behom plniacej fáze = diastolický tlak.

|               | sTK (mmHg) | dTK (mmHg) |
|---------------|------------|------------|
| aorta         | 120        | 80         |
| levá komora   | 120        | 0          |
| a. pulmonalis | 25         | 8          |
| pravá komora  | 25         | 0          |

## 17. Tlakovo objemová krivka (preload, afterload)

**SRDEČNÁ REVOLÚCIA** – popisuje jeden srdečný cyklus, v ktorom sa pravidelne strieda systola a diastola. Jednotlivé fázy sú charakterizované tlakovými a objemovými zmenami v komorách.

Popíšeme fázy srdečného cyklu => izovolumická kontrakcia, ejekčná fáza, izovolumická relaxácia, plniaca fáza (viď. Otázka 16).



**Plniaca fáza** – vnútrokomorový tlak behom tejto fázy klesne až k nule, ale pri plnení sa mierne zvyšuje na 16 mmHg – end diastolický tlak v ľavej komore.

**Izovolumická kontrakcia** – objem sa nemení, zvyšuje sa tlak.

**Ejekčná fáza** – tlak v komorách sa nemení, znižuje sa objem. Záverečná časť systoly, nastáva vtedy keď tlak v komorách presiahne diastolický tlak v aorte (80 mmHg) a pľúcnici (10 mmHg). Maximum tlaku v ľavej komore je 120-140 mmHg, pri záťaži až 300 mmHg v pravej je maximum 20-30 mmHg.

**Izovolumická relaxácia** – tlak v komorách klesá, uzatvárajú sa poloměsčité chlopne. Keď sa uzavru tlak v komorách začne prudko klesať, bez toho aby sa menil objem komôr, keď tlak v komorách klesne pod tlak v predsieňach otvoria sa cípate chlopne a začne fáza plnenia.

Myokard je svojou mechanikou kontrakcie podobný kostrovému svalu. U srdca prebieha :

**Izotonická kontrakcia** (napätie sa nemení ale skrakuje sa dĺžka svalu) – zmena v objemoch komôr pri rovnakej sile kontrakcie

**Izovolumická kontrakcia** – zmena sily kontrakcie komôr pri rovnakej objemovej náplni

Rozlišujeme 2 typy záťaží:

**PRELOAD (předpětí)** – záťaž, ktorá v srdečnom svalu určuje dĺžku, z ktorej začne kontrakcia.

Determinovaný end diastolickým volumnom. Náplň srdca ovplyvňuje srdečný výdaj a odohráva sa pred systolou. Je obvykle definovaný v prípade ľavej komory. Zdravé srdce je tzv. preload-dependentné, to znamená, že jeho výdaj je závislý na náplni srdca. Pokiaľ dôjde k zvýšenej náplni (napr. zvýšením žilného návratu), reaguje srdce vypudením väčšieho objemu krvi do obehu. Pokiaľ je srdce choré a má porušenú kontraktilitu (schopnosť sa sťahovať), tak väčšia náplň nezaistí väčšiu silu sťahu.

↑ preload spôsobí ↑ sílu kontrakcie (Frank-Starling zákon)

**AFTERLOAD (dotížení)** – je záťaž, ktorú musí srdečný sval prekonať pri izovolumickej kontrakcii, aby mohol prejsť do ejekčnej fáze.

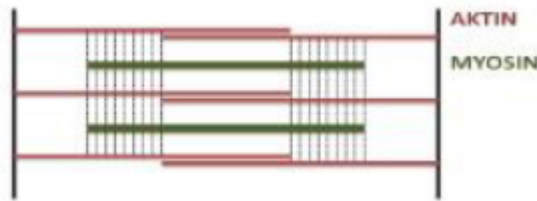
Tlak v artériách za semilunárnou chlopňou, brániaci jej otvoreniu. Každé zvýšenie odporu (tlaku krvi) zvyšuje afterload. Dlhodobé zvýšenie afterloadu (choroby pľúc, ateroskleróza), spôsobí hypertrofiu myokardu (zvyšuje sa pracovná záťaž srdca).

### STARLINGOV PRINCÍP

Starlingov princíp nám hovorí, že **sila srdečného sťahu je priamo úmerná náplni srdca**.

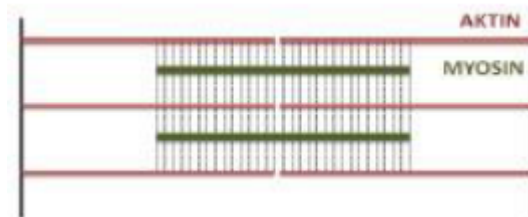
Teda, čím je srdce viac naplnené, tým väčší sťah nasleduje. Táto vlastnosť srdca je daná **veľkosťou sarkomery** a usporiadaním aktínových a myozínových vlákien.

Sarkomera srdečného svalu má v kľude dĺžku **okolo 2 mikrometrov**. V tomto stave sa aktínové vlákna v určitej dĺžke prekrývajú a v mieste prekrytia nemôže vzniknúť väzba s myozínom a sťah vyvolaný z tejto kľudovej dĺžky nie je preto maximálny.

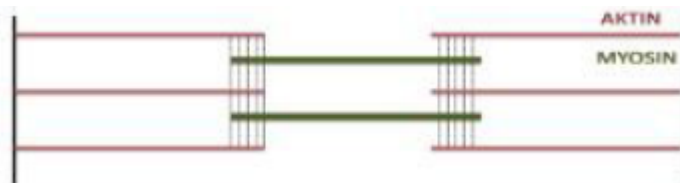


Pri zväčšení náplne srdca (zväčšenie preloadu) dôjde k pretiahnutiu sarkomer (cca 2,2 mikrometre), to vyruší prekrytie aktínových vlákien a uvoľnia sa väzbové miesta pre myozín a je tak umožnený silnejší sťah.

Sila sťahuje sa zväčšuje aj preto, lebo pri predĺžení sarkomery sa zvyšuje citlivosť troponínu C viazať vápnik.



Starlingov princíp neplatí donekonečna, pri nadmerne veľkej náplni, dochádza k natrhávaniu svalových vlákien, sila sťahu sa preto opäť znižuje. U kostrového svalu a pokiaľ nedôjde k natrhnutiu svalových vlákien aj u srdečného svalu platí, že pri nadmernom pretiahnutí dochádza k oddialeniu aktínových vlákien od myozínových a tým sa myozín nebude môcť naviazať na všetky väzbové miesta.



**Význam Starlingovho princípu** : pokiaľ sa dostane do srdca väčšia náplň, je táto väčšia náplň ihneď odbavená.

Koriguje aktuálne rozdiely medzi objemov medzi pravou a ľavou komôr

## 18. Venózný návrat a srdečný výdaj – ich vzájomný vzťah, venózna a srdečná funkčná krivka a hlavné premenné, ktoré ju ovplyvňujú

ŽILNÝ SYSTÉM ako taký má 2 hlavné úlohy :

- Zbierať krv z periférie a odvádzať ju do pravého srdca
- „uschovávať krv“ (rezervoár), avšak týmto uschovávaním musíme chápať schopnosť vyrovnávať aktuálne výkyvy v objeme krvi a zaisťovať tak, že do srdca je dodane dostatočné množstvo krvi pod dostatočným pľúcny tlakom (sila nasledujúce sťahu je závislá na preloade)!!!

### ŽILNÝ NÁVRAT

= je veľmi dôležitým faktorom, ktorý zaisťuje prítok dostatočného množstva krvi pod dostatočným tlakom do srdca. Zaisťuje teda **preload**, pretože zdravé srdce je **preload – dependentné**, odvíja sa od takto zaistenej náplne aj sila nasledujúceho sťahu (Starlingov mechanizmus).

Žily sú opatrené **chlopňami**, ktoré zaisťujú **jednosmerný tok krvi**, (chlopne nenachádzame na dutých žilách, sú len na končatinách, pretože sa jedná o pozostatok z doby, keď sme chodili po štyroch a teda boli práve žily končatín uložené „vertikálne“ a bola potreba zamedziť spätnému toku krvi, duté žily boli v polohe horizontálnej a chlopne sa na nich preto nevyvinuli).

### TLAKY

Stredný tlak vo venulách **12-18 torr**

Veľké vény (mimo hrudník) **5,5 torr**

Veľké vény pri vstupe do pravej predsieni **4,6 torr** = centrálny venózný tlak, na vstupe do pravej predsieni **2 torr**

### ŽILNÝ TLAK mmHg

Závislý na gravitácii, na veľkosti a poddajnosti žil

**Gravitace** – Tlak v hlave (-10 mmHg) < centrálny žilný tlak (0 mmHg) < tlak v dolných končatinách (90 mmHg).

**Velikost žil** – venuly (10-15 mmHg), väčší žily (5 mmHg).

### ŽILNÝ TLAK KOLÍSA VPLYVOM

-**dýchanie** – inšpirium 2 torr, expirium 6 torr

pri inšpiriu sa dilatuje predozadné hrudník a vďaka bránici sa zväčšuje objem v dutine hrudnej = podtlak v hrudníku prenesený aj na vény

ALE behom pohybu bránice pri nádychu sa pridáva efekt rozdielov tlaku v bruchu a hrudníku – v bruchu sa tak tlak prenáša na dolnú dutú žilu a umožňuje tok krvi pri zníženom vnútrohrudnom tlaku

-**srdečná akcia** – tlak v srdečných predsieniach sa prenáša na veľké žily a vytvára na venóznej tlakovej krivke vlny

-**svalová pumpa** – tlak zvyšuje stlačením vén

-**periférny venózný tlak je ovplyvnený gravitáciou** – zvyšuje sa o 0,77 torr na každý cm pod pravou predsieňou a naopak znižuje sa nad predsieňou. Tlak v hlave (-10mmHg) < centrálny žilný tlak (0mmHg) < tlak v dolných končatinách (90 mmHg) (venózný tlak v hlave – vo vena jugularis by bol tlak záporný ale žily sa tu sťahujú, tak sa udržiavajú na nule x v durálnych sinusoch, ktoré sa stiahnuť nemôžu je subatmosferický, možnosť vzduchovej embólie).

### MECHANIZMY ŽILNÉHO NÁVRATU

-**vis a tergo (sila zozadu)** – ľavá komora vypudí krv pod určitým tlakom, ten sa oslabuje cestou cez artérie až k arteriolám a venulám, avšak aj cez toto obrovské zmenšenie, tu je stále tlakový gradient a „tlačí tak krv späť“ do srdca.

-**svalová pumpa** – vďaka chlopniam zabráňujúcim spätnému toku krvi vyvolá svalová kontrakcia posun žilnej krvi vždy tým „správnym“ smerom, teda k srdci (rovnaký vplyv má aj **pulzácia artérií**, lebo pulzová vlna, ktorá sa po artériách šíri pôsobí na žily, ktoré sú okolo artérií omotané a doprevádza ich). Svalová pumpa sa uplatňuje predovšetkým v DKK. Pri dlhodobom státi/ sedení vplyv svalovej pumpy ustáva a dochádza k hromadeniu krvi v žilách DKK. Tým sa v nich zvyšuje hydrostatický tlak a môže dochádzať k tvorbe otokov a v dôsledku venostázy aj k tvorbe trombov.

**-negatívny intrathorakálny tlak (podtlak)** – je neustále negatívny (je tu stále podtlak), ktorý zaisťuje prúdenie krvi v dutej žile smerom k srdci. (v dutine brušnej pod bránicou podtlak nie je, medzi brušnou a hrudnou dutinou je teda istý tlakový gradient, ktorý ženie krv z dutiny brušnej, z oblasti vyššieho tlaku, do dutiny hrudnej, oblasť nižšieho tlaku. Intrathorakálny tlak je ešte negatívnejší pri nádychu, preto každý nádech tok žilnej krvi (predovšetkým z hornej dutej žily) urýchľuje. Navyše sa pri nádychu posúva dole bránica, čo zvýši vnutrobrušný tlak a krv je zo žíl vypudená jediným možným smerom – k srdci, toto má vplyv na dolnú dutú žilu.

Centrálny venózný tlak 4,6 torr

Inspirium → ↓ nitrohruďný tlak → rozšírenie vén hrudníku → pokles tlaku (2 torr)

Expirium → ↑ nitrohruďný tlak → konstriktie vén v hrudníku → vzestup tlaku (6 torr)

Pri inspiriu se bránica sníží → zvýšenie nitrobrušného tlaku → vytlačenie krvi k srdci

**-sacia sila srdca/systoly** (vis e fronte=sila spredu) – pri ejekčnej fázy sa mení geometria srdca, kedy sa atrioventrikulárne rozhranie pohybuje smerom k hrotu srdca. Tento pohyb funguje ako piest, ktorý nasáva krv do predsieni. (znižuje tlak v predsieňach)

**-hladká svalovina v stene žíl** – ktoré pri svojej kontrakcii (**venokonstrikcia**) spôsobia zmrštenie žíl a vypudenie v nich uloženej krvi smerom k srdci. (**žilná pumpa**)

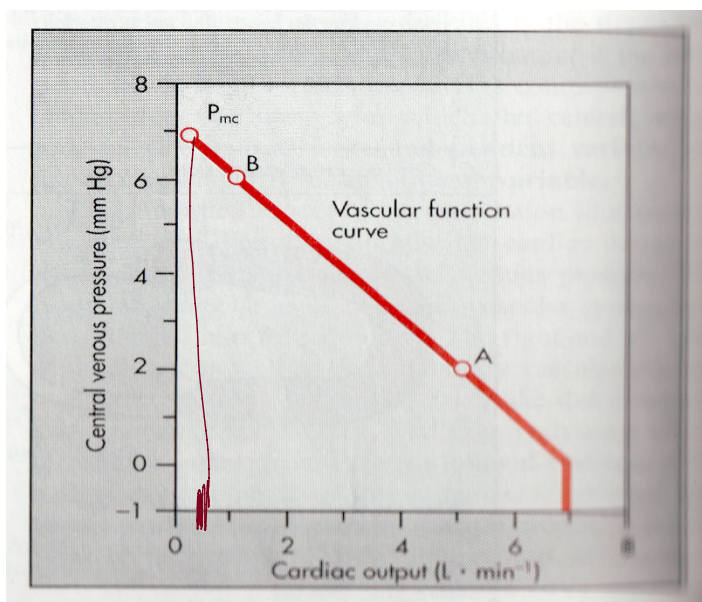
Tieto uvedené mechanizmy poháňajú krv smerom k pravej predsieni tak, že zvyšujú tlakový rozdiel (**ktorý je hnacím motorom toku krvi**) medzi **žilným rečištem** (tlak tu zvyšujú) a pravou predsieňou (**tlak tu znižujú**). **Vis e tergo, svalová pumpa, venokonstrikcia, zvýšenie vnútrobrušného tlaku** zvyšujú tlak v žilách, **negatívny intrathorakálny tlak a sacia sila srdečnej systoly** znižujú tlak v pravej predsieni.

## VENÓZNA FUNKČNÁ KRIVKA

**Venózna funkčná krivka** -definuje zmeny v centrálnom venóznom tlaku (CVP), ktoré sú vyvolané zmenou čerpania srdca (srdečný výdaj). Stručne povedané – venózna funkčná krivka definuje závislosť CVP na srdečnom výdaji.

**Centrálny venózný tlak (CVP)** – je tlak v dutých žilách pri ich ústí do pravej predsieni. Tento tlak nemá konštantnú hodnotu (kolísava hlavne v závislosti na dýchaní a srdečnom cykle), ale obvykle sa jeho hodnoty pohybujú tesne nad 0. Je zvýšený pri zväčšenom objemu krvi, pri ťažkej fyzickej práci alebo pri zlyhaní pravého srdca. Tlakový gradient medzi periférnymi žilami a centrálnym žilným tlakom je rozhodujúcim faktorom pre veľkosť žilného návratu. Pri menšom srdečnom výdaji, keď sa krv hromadí pred srdcom tak CVP sa zvyšuje, naopak pri väčšom čerpaní sa CVP znižuje.

Na priebehu tejto krivky sa ďalej podieľa – periférna rezistencia, arteriálna compliance, venózná compliance.



## POPIS KRIVKY

=zmeny CVP vyvolané zmenami srdečného výdaja (čerpania)

**P<sub>mc</sub>** ukazuje, kam až vystúpi CVP, pokiaľ srdce nečerpá

**Bod B**, respektíve **bod A** ukazujú hodnoty CVP

Pri čerpaní srdca 1l/min, respektíve 5l/min

**P<sub>mc</sub>** = po prekročení 7l tlak sa zlomí, srdce nečerpá

**A** = optimálny srdečný výdaj je 5l, krv sa nehromadí pred srdcom, tiež tlak 2 torr je v norme

**B** = pri čerpaní 1l/min sa krv hromadí pred srdcom, tlak je 6 torr, organizmus to dlho nevydrží > ascitéz – hromadenie v pečeni



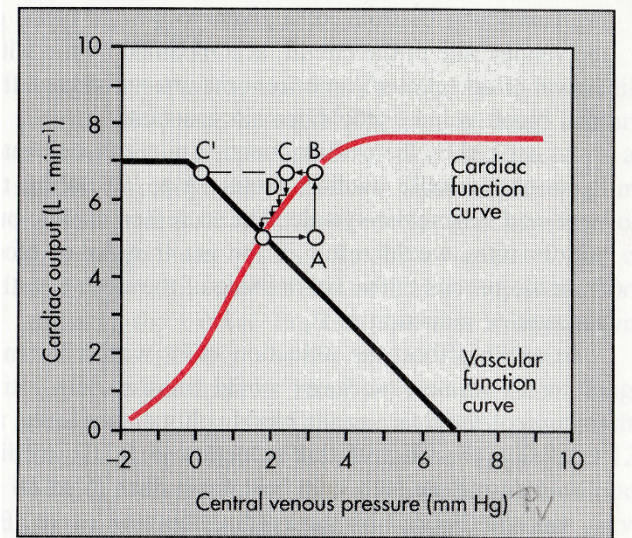
## SRDEČNÁ FUNKČNÁ KRIVKA

Definuje vzťah medzi CVP a srdečným výdajom, je to v podstate vyjadrenie **Frank-Starlingovho zákona**.

### Obrázok definuje kombináciu :

-venóznej(čierná) a srdečnej funkčnej krivky (červená)  
Priesečník oboch, predstavuje vyvážené hodnoty CVP a srdečného výdaja -> to je stav kedy systém funguje vyvážené. Srdce prečerpáva krv v potrebnom množstve (optimálny Výdaj aj návrat) a udržiava CVP na fyziologickej hodnote.

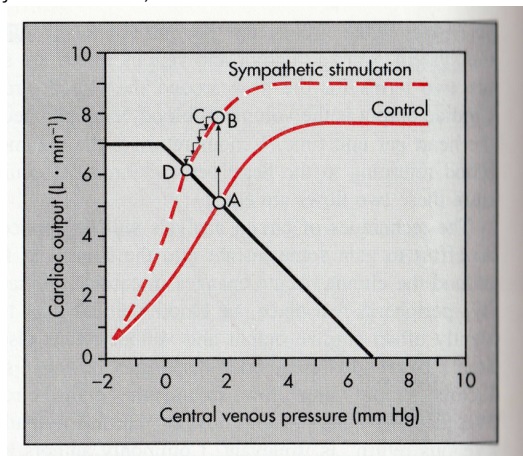
- ⇒ Tlak sa zvýši na 3-4 torr, spôsobí to väčší žilný návrat a aktivita srdca sa posunie na vyššiu hodnotu a niekoľko po sebe silnejšími tepmi v dôsledku vyššieho tepu situáciu kompenzuje a vracia sa na vychádzajúce miesto



## VPLYV ZMENY KONTRAKTILITY NA DANÉ PARAMETRE

Zvýšenie kontraktility (červená prerušovaná čiara) zvýši srdečný výdaj na 5-6 litrov, to vedie ku krátkodobému poklesu CVP z 2 torr na 1 torr a k zníženiu množstva krvi pred srdcom. Tento stav nemôže trvať moc dlho, inak by jedna komora čerpala moc krvi a druhá nič. Celý systém prebieha v intenciách jednotlivých tepov s uplatnením Frank-Starlingovho zákona. Dochádza k postupnému znižovaniu tohto nepomeru až do výchozího bodu A.

Pri obrátenom stave, keď dôjde k zníženiu kontraktility, klesne srdečný výdaj na 3 l a dôjde k zvýšeniu tlaku pred srdcom na 4 torr → krv sa hromadí pred srdcom. Aj tento stav sa krokovo na základe Frank-S zákona vracia do normy. je to typické pre kardiakov, zvyšuje sa u nich tlak, krv sa hromadí pred srdcom. Majú malý výdaj krvi, veľký tlak na tepny a to vedie k otoku nôh. Po podaní digitalis → zvýšenie kontraktility.



## SRDEČNÝ VÝDAJ

=množstvo krvi prečerpávané za časovú jednotku

### Minútový výdaj srdečný (minútový objem, cardiac output)

Je množstvo krvi, ktoré srdce vylúči do krvného obehu behom 1 minúty. Získame ho výpočtom :

### MSV = tepový objem (systolický objem) x srdečná frekvencia

Pokiaľ je tepový objem 70 ml za minútu a srdečná frekvencia 70 tepov/min, získame po vynásobení 4900ml/min, teda zhruba 5l krvi za minútu, ktoré je srdcom prečerpávané. => to platí pre kludové podmienky

V záťaži môže srdce prečerpávať až 25l za minútu (u netrénovaných), po 35 l za minútu u trénovaných. Pokiaľ vydelíme srdečný výdaj pri záťaži srdečným výdajom v klude, získame **srdečnú rezervu**, ktorá činí 5-7 (5-7x je možné zvýšiť srdečný výdaj). Zvýšenie srdečnej frekvencie je najvýznamnejší mechanizmus zvýšenia srdečného výdaja. Zvýšená srdečná frekvencia mení pomer medzi trvaním systoly a diastoly (systola sa skracuje menej v porovnaní s diastolou). V prípade vzostupu srdečnej frekvencie na kritickú hodnotu = **kritická frekvencia** → začne viaznuť diastolické plnenie komôr a s ďalším vzostupom srdečnej frekvencie už MSV nerastie.

„Minútový objem srdečný je základná determinanta výkonu srdca – popisuje výkon srdca ako pumpy. Pokiaľ bude teda dochádzať k srdečnému zlyhávaniu, bude srdečný výdaj klesať.“

Minútový srdečný výdaj sa dá stanoviť niekoľkými metódami :

1. Fickova metóda *= Stanovenie srdečného výdaje*

Vychádzame z faktu, že objem krvi, ktoré srdce za minútu prečerpá teda (MO-minútový objem), musí za minútu pretiecť aj pľúcami. **Podľa Fickovho princípu**, teda množstvo plynu, ktoré sa v pľúcach pasívnou difúziou cez alveolokapilárnu membránu vstreba do krvi (alebo aj vydá) závisí na :

**a)krvnom prietoku pľúcami** (čím viac krvi pretečie, tým viac plynov sa môže vstrebať/vydať)

**b)arteriovenóznom rozdieli pred a za pľúcami** (čím väčší je tento rozdiel, tým väčší je gradient, ktorý poháňa pasívnu difúziu)

*Inými slovami : množstvo kyslíku, ktoré vyteká z pľúc pľúcnyimi žilami, sa musí rovnať množstvu kyslíku, ktoré do pľúc priteká + množstvu kyslíku, ktoré sa do krvi dostane difúziou cez alveolokapilárnu membránu.*

Pokiaľ teda difúzia plynov cez alveolokapilárnu membránu závisí na krvnom prietoku pľúcami a v rozdieli pred a za pľúcami dá sa z tejto vzájomnej závislosti vyjadriť krvný prietok pľúcami, ktorý sme schopní spočítať zo spotreby kyslíka pacientom za jednotku času a rozdielu koncentrácie krvi pred a za pľúcami.

Pre vzorový výpočet využívame nasledujúce fyziologické hodnoty :

1. Spotreba kyslíku v pľúcach za min je **250ml**
2. Koncentrácia kyslíku v arteriálnej krvi je **190ml /l**
3. Koncentráciu kyslíku vo venóznej krvi je **140ml/l**

Jeden liter krvi spotrebuje 50 ml kyslíku ( $190-140=50$ ), pokiaľ je v pľúcach spotrebované 250 ml, znamená to, že nimi prejde 5 l krvi za minútu ( $250/50$ ), čo odpovedá srdečnému výdaju 5l krvi. Obecne sa dá teda povedať, že hodnota srdečného výdaja je daná spotrebou kyslíku za minútu, delenou rozdielom obsahu kyslíku v arteriálnej a venóznej krvi.

$$MO = \frac{V_{O_2}/min}{(c_a - c_v)}$$

kde: MO = minútový objem

$V_{O_2}/min$  = spotreba kyslíku za minútu

$c_a$  = koncentrace kyslíku v arteriálnej krvi

$c_v$  = koncentrace kyslíku ve venózní krvi

Spotrebu kyslíku môžeme merať pomocou Kroghova respirometru. Zmerať koncentráciu kyslíku v arteriálnej a venóznej krvi nám umožňuje katetrizácia (odbereme krv pre vyšetrenie). Odoberať arteriálnu krv môžeme z akejkoľvek tepny. Odkysličenú, tzv. zmiešanú venóznú krv musíme odobrať z a.pulmonalis.



## 2. Diluční metoda

Dilucí rozumíme rozptýlení látky v kvapaline. Pri tomto spôsobe vyšetrenia vstrekneme pacientovi do žily známe množstvo farebného indikátoru (alebo radionuklidu), najbežnejšia je indocyaninová zeleň známa pod názvom **cardiogreen**. Potom odoberáme vzorky tepennej krvi a meriame v nich koncentráciu indikátoru. Grafický záznam týchto zmien predstavuje tzv. **dilučná krivka**.

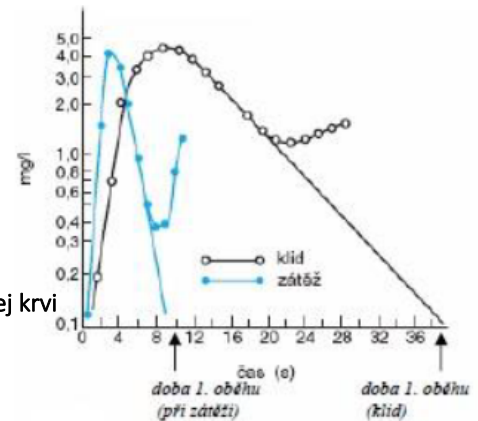
Doba od vstreknutia indikátoru po jeho objavení v krvnom rečišti sa označuje ako appearance time väčšinou trvá zhruba 7 sekúnd. Jedná sa o čas behom ktorého indikátor putuje cez srdce k periférii.

Následne sa objaví **hlavný vrchol dilučnej krivky**, vrchol objavujúci sa po ňom sa označuje ako **recirkulačný**.

je nižší a objavuje sa z toho dôvodu, že v dobe keď „najpomalšie“ Najpomalšie častice indikátoru konečne dorazili k miestu merania koncentrácie, sa k nim už pridali „najrýchlejšie“ častice, ktoré už stihli prejsť celým krvným rečištem.

Pre výpočet minútového objemu využívame vzťahu :

**MO = množstvo vstreknutého farbiva / priemerná koncentrácia indikátoru v tepennej krvi**  
**Behom jediného obehu. (plocha pod primárnou krivkou)**



## 3. Termodilučná metoda

Najnovšia a v súčasnej dobe asi najviac používaná metoda. Princípom je vstriednutie ochladeného fyziologického roztoku (teplota roztoku je zhruba pokojová).

Využíva sa dvojitého katetru. Fyziologický roztok je vstreknutý do pravej predsene kratším koncom katetru a termistor na ďalšom konci (ktorý sníma teplotu okolo pretekajúcej krvi) je umiestnený v a.pulmonalis. Veľkosť teplotnej zmeny zaznamenaná termistorom je nepriamo úmerný množstvu krvi pretekajúcej a.pulmonalis. (čím viac krvi bude pritekať do pravej predsene, tým viac sa ochladený fyziologický roztok zriedi s teplou krvou a tým menšia bude teplotná zmena zaznamenaná termistorom).

Výhody tejto metódy :

- Fyziologický roztok je z cela neškodný
- Teplotný rozdiel sa v cirkulácii (ve tkáních) vytratí a meranie teda budeme môcť zopakovať okamžite bez rušivého vplyvu recirkulácie

Srdečný výdaj je závislý na telesnej konštitúcii. Preto sa v praxi vzťahuje zmeraná hodnota srdečného výdaja k telesnému povrchu. (tzv. srdečný index, priemerná hodnota je 3,2l/min/m<sup>2</sup>).

## 19. Srdečná práca (analýza diagramu tlak-objem)

Srdečná práca :

Zatížený sval sa po podráždení môže aktívne kontrahovať a jeho dĺžka sa skracuje a napätie svalu sa nemení → **IZOTONICKÁ KONTRAKCIA** (v P-V diagrame sa jedná o zmenu objemu komory za stáleho vnútrokomorového tlaku).

Pokiaľ je dĺžka svalu konštantná a sval vyvíja tenziu → **IZOVOLUMICKÁ KONTRAKCIA**

Pri svalovej práci sa obidva typy kontrakcie kombinujú a naväzujú na seba :

- Najprv rastie vnútrokomorový tlak, zatiaľ čo objem komory zostáva rovnaký = **izovolumická fáza**
- Až po prekonaní diastolického tlaku v aorte (či a.pulmonalis) prechádza do **izotonickkej fázy**

Myokard pri kontrakcii prekonáva 2 rôzne záťaže :

- **AFTERLOAD (dotížení)** – záťaž, ktorú musí komorový myokard prekonať pri izovolumickej kontrakcii aby prešiel do kontrakcie izotonickkej (táto záťaž je rovná tlaku pri ktorom sa otvárajú semilunárne chlopne) → je označená A – afterload = dotížení (odpor proti ktorému je krv zo srdca vypudzovaná)
- **PRELOAD (předtížení)** – záťaž, ktorá u relaxovaného svalu určuje jeho počiatočnú dĺžku z ktorej potom začína kontrakcia, je označená ako P-PRELOAD=předtížení (sila, ktorá napína myokard pred sťahom)

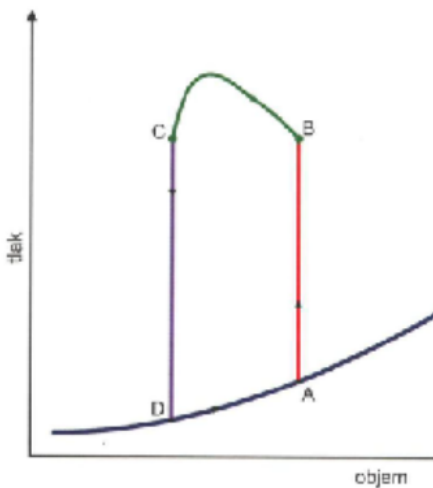


Diagram začína v bode **A** – začiatok systoly

**AB** – izovolumická kontrakcia (60ms)

**B** – dosiahnutie hodnoty diastolického tlaku, vo veľkých tepnách sa otvoria polomiesičité chlopne

**BC** – ejekčná/vypudzovacia fáza (200ms)

**CD** – izovolumická relaxácia (50ms) pokles vnútrokomorového tlaku pod tlak v predsieňach

**DA** – plniaca fáza – komory sa plnia krvou (400 – 500 ms), objem komory rastie, najskôr rýchlo, potom pomalšie a nakoniec mierne zrýchli (systola predsieni)

➤ **A** = cípate chlopne zavřené

➤ **B** = polomiesičité otevřené

➤ **C** = polomiesičité zavřené

➤ **D** = cípate otevřené

Obe komory čerpajú rovnaké množstvo krvi.

Srdečná práca = tlak x objem

Srdečná práca minútová = systolický tlak x systolický objem x srdečná frekvencia

Systolický tlak v ľavej komore je 7x vyšší než v komore pravej – tomu odpovedá vykonaná práca.

### MECHANICKÁ PRÁCA SRDCA

Srdečný sval vykonáva svoju prácu kontrakciou svalových vlákien. Jeho práca spočíva v premiestnení určitého objemu krvi proti určitému odporu (dá sa vyjadriť tlakom nutným k jeho prekonaniu). Jedná sa teda o tlakovo – objemovú prácu. Srdce udeľuje krvi určitú kinetickú energiu – akceleračná práca. Jednotlivé veličiny, z ktorých sa mechanická práca srdca vypočíta, sa v priebehu srdečnej akcie mení, a preto sa pre výpočet používa integrál.

## ENERGETIKA SRDEČNEJ PRÁCE

Bezprostredným zdrojom energie je ATP, ktoré je hydrolyzované ATPázou uloženou v hlavici myosinu. Energia pre resyntézu ATP je získavaná výhradne aeróbne, čo potvrdzuje aj veľký počet mitochondrií v bunkách srdečného svalu. Energetická spotreba sa obvykle určuje meraním rozdielu obsahu kyslíku v tepennej a venózne krvi a vynásobením tohto rozdielu prietokom krvi koronárnym obehom. Takto stanové spotreba kyslíku v srdci činí v kľude **0,08-0,1ml O<sub>2</sub>** na gram tkáne za minútu. V srdci o hmotnosti 300g to znamená **24-30ml O<sub>2</sub>/min**. U dospelého človeka, kde hmotnosť srdca činí len 0,5% celkovej telesnej hmotnosti, predstavuje táto hodnota 10% celkovej kľudovej spotreby kyslíku. Pri ťažkej fyzickej práci sa kyslíková spotreba srdca zväčšuje zhruba 4násobne. Spotrebu kyslíku v srdci určujú hlavne tri faktory :

- Práca izovolumickej kontrakcie
- Sila kontrakcie
- Srdečná frekvencia

Menšiu rolu hrá práca srdca behom relaxácie a vypudzovanej fázy, aktivácia myokardu a jeho bazálny metabolizmus. Znamená to, že na spotrebe kyslíku sa viac podieľa izovolumická kontrakcia než izotonická kontrakcia v ejekčnej fázy systoly.

Na spotrebe živín srdcom sa podieľa vysoký obsah voľných MK a predovšetkým schopnosť metabolizovať kyselinu mliečnu. Tento fakt je dôležitý v súvislosti s konaním ťažkej svalovej práce, kedy kostrové svaly prechádzajú na anaeróbnou glykolýzu a vylučujú kyselinu mliečnu do krvi. Svaly poskytujú srdcu palivo a zase srdce prispieva spracovaním kyseliny mliečnej k udržaniu pH.

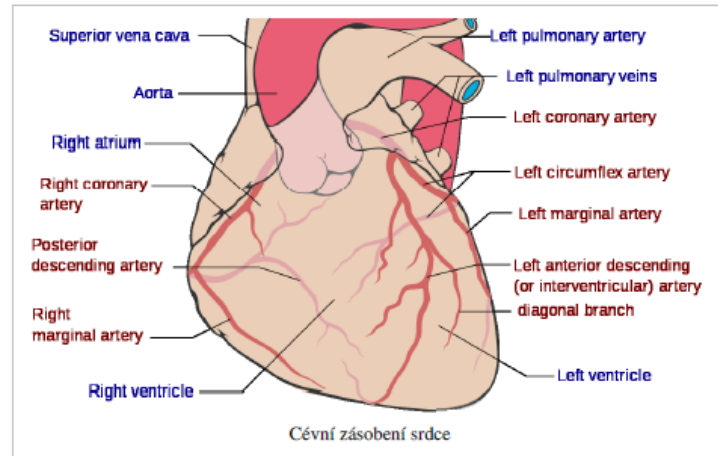
Myokard obsahuje okrem ATP taktiež **kreatinfosfát**. Jedná sa o citlivý indikátor dostatočného zásobenia srdca živinami a kyslíkom. Je taktiež bezprostredným zdrojom pre resyntézu ATP.

## 20. Charakteristika koronárneho řečiště, určující faktory prietoku krvi myokardom, regulácia prietoku

Koronárna cirkulácia obstaráva prísun živín a kyslíku srdcu – predovšetkým myokardu. Je zaisťovaná prostredníctvom dvoch koronárnych tepien, ktoré odstupujú z aorty tesne nad semilunárnymi chlopňami (aa.coronariae) a žíl srdca (venae cordis). U 45% ľudí prevažuje zásobenie z a.coronaria dextra, u 35% ľudí z oboch koronárnych tepien a u 20% ľudí z a.coronaria sinistra.

### Koronárne tepny a žily

- **Pravá koronárna tepna**  
Zásobuje pravú predsieň, pravú komoru, spodnú časť ľavej komory a hornú zadnú časť medzikomorového septa
- **Ľavá koronárna tepna**  
Po výstupe z aorty sa delí na :  
**ramus interventricularis anterior** – zásobuje prednú časť ľavej komory a prednú časť medzikomorového septa  
**ramus circumflexus** – zásobuje zvyšok ľavej komory a celú ľavú predsieň



Veľké vetvy týchto tepien sú uložené **subepikardiálne** na povrchu srdca, odtiaľ sa zanárajú do myokardu (občas sa z neho aj vynárajú, čo spôsobuje, že myokard tepny akoby „premostuje“) a cez myokard sa dostávajú až **subendokardiálnym vrstvám**. Zhruba jednomilimetrová vrstva pod endokardom nie je zásobená koronárnymi tepnami, pretože živiny preberá z krvi v srdečných dutinách.

Krv sa z koronárnych ciev vracia do pravej predsiene cez **sinus venosus**. **VV. Cordis anteriores** odvádzajú krv do pravej komory priamo do pravej predsiene a **vv.cordis minimae** ústia do ľavej predsiene. (fyziologický skrat).

### PRIETOK KORONÁRNÝM ŘEČIŠTĚM

Pri vypudení krvi z ľavej komory do veľkého obehu, prúdi krv tak rýchlo, že nemá príležitosť sa dostať do odstupe ani jednej z koronárnych artérií. Pri systole je tlak na koronárne tepny tak veľký, že pod jeho vplyvom kolabujú a dokonca v komore dochádza k obrátenému toku krvi. (teda z koronárnych tepien do aorty). Najviac sú zasiahnuté koronárne cievy ľavej komory v subendokardiálnych vrstvách, v povrchnejších vrstvách je koronárny prietok čiastočne zachovaný (asi 20% z celkového prietoku). V pravej komore, v porovnaní s ľavou komorou tlak nie je tak vysoký, preto je koronárny prietok asi z 50% zachovaný.

**Koronárne tepny sa teda najviac plnia pri diastole.** V okamihu kedy tlak v aorte prevýši tlak v ľavej komore (svalovina komôr je už ochablá), dochádza ku krátkemu obráteniu toku krvi a krv začína tiecť späť do komory, čo spôsobí uzavretie **poloměščitých chlopní**. Vďaka odstupe koronárnych tepien tesne nad chlopňami je práve toto ten okamih, kedy do nich prúdi najviac krvi!

**Dôležité je** si uvedomiť, že pomer trvania systoly a diastoly má pre plnenie koronárnych tepien veľký význam => pokiaľ sa zvyšuje srdečná frekvencia, skracuje sa predovšetkým diastola (plniaca fáza). To vedie k nedostatočnému prekrveniu koronárneho řečiště, čo spôsobí **únavu myokardu**.

**KRITICKÝ UZATVÁRACÍ TLAK** (minimálny tlak, ktorý je nutný pre prietok krvi cievou), u koronárnych ciev je veľmi MALÝ. To znamená, že koronárne cievy sa neuzavrujú ani pri veľkej hypotenzii a naopak pri nepriamej masáži srdca (KPR) dochádza najskôr k otvoreniu koronárneho obehu a tým výžive srdca.

**KORONÁRNÝ PRIETOK** činí asi **5% minutového srdečného výdaja (250ml/min)**. Pri záťaži vzrastá srdečný výdaj 5x a koronárny obeh sa tomuto zvýšeniu musí prispôbiť a keďže už v klude je difúzia O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub> medzi krvou a myokardom maximálna, je možné toto prispôbenie previesť len jediným spôsobom, a to **vazodilatáciou**. Obmedzenie koronárneho prietoku môže byť spôsobené **stenózou aortálnej chlopne**, pretože do aorty sa nedostáva dostatok krvi, ktorá sa tak nedostane do koronárnych tepien (a samozrejme ani do iných častí veľkého obehu).

## REGULÁCIA PRIETOKU

**METABOLICKÁ REGULÁCIA** – pokiaľ dôjde k niektorej oblasti k zníženiu alebo zastaveniu prietoku, nahromadí sa v ňom toľko metabolitov (klesá  $pO_2$ , stúpa  $CO_2$ , klesá pH, vyplavuje sa  $K^+$ , histamín, prostaglandíny...) že ihneď dochádza k **vazodilatácii**, ktorá pretrváva aj dlho po tom, čo sú metabolity odplavené. Aj s rastúcou prácou myokardu stúpa metabolický obrat a množstvo katabolitov (laktát,  $H^+$ ), ktoré majú vazodilatačný efekt.

**Najdôležitejší vazodilatans v prípade koronárneho rečišťa je adenosín.** => vzniká defosforyláciou ATP (ATP->ADP->AMP->adenosín) a je znakom toho, že dané bunky už nemajú mnoho energie, teda majú málo kyslíku k tvorbe ATP a potrebujú zvýšiť prietok krvi.

### INERVÁCIA KORONÁRNEHO REČIŠŤA :

**Sympatická inervácia** – prebieha cez  **$\beta_2$  receptory** (vazodilatácia, predovšetkým cez cirkulujúci adrenalín) a  **$\alpha_1$  receptory** (vazokonstrikcia, cez noradrenalín na synapsiách). Zvýšený tonus sympatiku spôsobí vazokonstrikciu ale výsledný efekt je **vazodilatačný**. Je to spôsobené tým, že zvýšený tonus sympatiku taktiež spôsobí zvýšenie srdčnej frekvencie a sily kontrakcie srdca, čo má za následok **zvýšenie metabolického obratu myokardu**.

**Parasympatikus** – pôsobí veľmi miernou vazodilatáciou (cez  $M_3$  receptory).

V kľude pôsobí na koronárne cievy väčšou mierou sympatikus, čo v praxi znamená, že koronárne cievy majú väčšiu vazodilatačnú rezervu.

**Koronárna rezerva** – zaisťuje, že sa prietok krvi koronárnymi tepnami môže zvýšiť z 250ml/min až na 875 ml/min. Vydělíme tieto dve čísla a zistíme, že **koronárna rezerva je zhruba 3,5**. Je zaistená predovšetkým veľmi výraznou autoreguláciou (okamžite, keď je niektorá časť srdca nedostatočne zásobená, uvoľní sa mnoho metabolitov, ktoré pôsobia na koronárne tepny vazodilatačne), nesmieme zabudnúť aj na vplyv beta receptorov (dilatacia). Pokiaľ však v koronárnych tepnách prebieha **aterosklerotický proces** (koronárne tepny sa zužujú vplyvom plátov tukovej tkáňe), **znižuje sa koronárna rezerva** a rozvíja sa **ischemická choroba srdca**, ktorá môže vyústiť v **akútny infarkt myokardu**.

Koronárnu rezervu vyšetrujeme pomocou **ergometrického testu**. Pacient je umiestnený na bicyklový ergometer alebo na behátko, na ktorom je neustále zvyšovaná fyzická záťaž. Behom testu je snímame EKG a pacient musí byť ustavične pod dohľadom vyšetrujúceho.

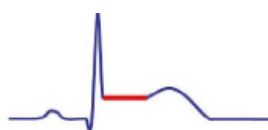
Ischemická choroba srdca – rozvíja sa pomaly, postupne sa ukladajúce aterosklerotické pláty viac a viac znižujú prietok koronárnymi tepnami, čo vedie k hypoxii myokardu. V intersticiu sa začína hromadiť substancia P a vzniká angina pectoris. Pri liečbe angíny pectoris sa používajú nitroglycerínové čípky, z ktorých v tele vzniká NO => jeho hlavný účinok spočíva vo vazodilatácii tepien a tým zníženiu afterloadu.

Ischemická choroba srdca často prechádza v **akútny infarkt myokardu**. Pokiaľ dôjde k ruptúre aterosklerotického plátu a následnému vzniku trombu alebo veľmi vzácnne k jeho nadmernému zväčšeniu, ktoré **uzavrie jednu z koronárných vetví**, nedostáva sa do príslušnej oblasti myokardu výživa a dochádza k nekróze **príslušnej tkáňe**. Prejaví sa to nastávajúcou bolesťou za hrudnou kosťou. Akútny infarkt myokardu je potrebné riešiť na koronárnej jednotke. Na EKG krivke pozorujeme **eleváciu ST úseku (Pardeho vlna)**, po zahojení nekrotickej tkáňe väzivovou jazvou je pak charakteristický **hlboký kmit Q**.

K biochemickej diagnosticke infarktu myokardu slúži zisťovanie koncentrácie CB-MB, troponin T a troponin I. Liečba => trombus je možné rozpustiť alebo vytiahnuť pomocou katétru. Ďalej je možné upchatú cievu premostiť (by pass), či ju vystužiť sieťkou, aby nedošlo k jej kolapsu. Pred prevedením liečby je vhodné previesť koronárnu angiografiu, ktorá nám ukáže, ktoré časti koronárneho rečišťa sú zasiahnuté.

### **ZAJÍMAVOST: Co je podstatou vzniku ST elevace = Pardeho vlny?**

1. *V ischemickém myokardu se aktivuje speciální draslíkový proud (dřívější repolarizace)*
2. *Pokles klidového membránového napětí, protože se vylíje větší množství draslíku do extracelulárního prostoru (klidové membránové napětí bude méně negativní)*
3. *Tím, že je membránové napětí méně negativní, dojde k inaktivaci některých sodíkových kanálů a bude tak opožděná depolarizace*



Elevace ST (STE) je přítomna ve svodech ležících na hrudní stěně nad ložiskem v myokardu



V přítomnosti STE je deprese ST ve svodech, které jsou protilehlé (reciproční) k umístění ložiska v myokardu

## 21. Metabolizmus myokardu (v kľude, pri záťaži)

Srdce je veľkým **konzumentom kyslíku**, o čom svedčí jeho veľká spotreba, ktorú môžeme zistiť tak, že zmeriame obsah kyslíku v arteriálnej a venóznej krvi a koronárny prietok. Väčšinou zistíme, že srdce spotrebuje v kľude okolo 10 % z celkovej spotreby organizmu.

Veľká spotreba kyslíku súvisí s tým, že srdce nemôže pracovať na kyslíkový dlh. Všetky deje, ktoré v ňom prebiehajú pre svoj priebeh energiu v podobe **ATP**. Srdce má bohaté **krvné zásobenie**, vysoký obsah **myoglobínu** (svalové farbivo), ktoré môže slúžiť ako zásobárňa kyslíka, **četné mitochondrie**. Mitochondrie, ich vnútorné membrány obsahujú značný počet krist, ktoré sú husto posiate enzýmami dýchacieho reťazca. Mitochondrie niekedy dosahujú veľkosti celej sarkomery. Normálne sa získava anaerobným menej než 1% uvoľňovanej energie. Behom hypoxie môže narásť toto percento až na takmer 10%. => metabolizmus je prevažne aeróbný

### ATP – ADENOSINTRIFOSFÁT (adenozin – PO<sub>3</sub> ~ PO<sub>3</sub> ~ PO<sub>3</sub>-)

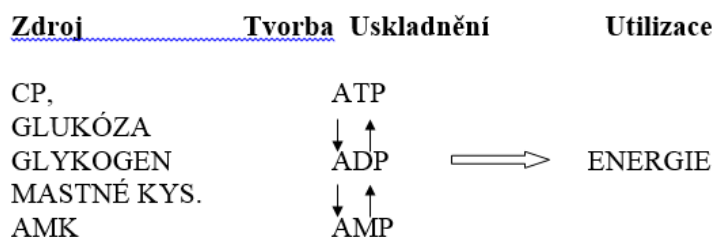
~ **vysoce energetické (makroergní) fosfátové väzby**

= tvorí sa v mitochondriálnej matrix, za prítomnosti enzýmov a kyslíku (dýchací reťazec) – je to zlúčenina, ktorá obsahuje väzby s vysokým obsahom energie, ktorá sa jednoducho štiepi a uvoľňuje energiu, každá z väzieb viaže za štandardných podmienok 7300 kalórií (30,6kJ), pokiaľ je jedna väzba rozštiepená, premení sa ATP na ADP a fosfát a uvoľní sa 7300 kalórií, ktoré môžu byť využité napr. pre svalovú kontrakciu. ADP môže byť ďalej štiepený na AMP za ďalšieho uvoľnenia energie.

ATP je bezprostredným zdrojom energie, ale množstvo ATP vo svalu vystačí len na pár sekúnd – molekuly ATP musia byť v metabolizme neustále vytvárané.

### CP – KREATINFOSFÁT (kreatin ~ PO<sub>3</sub>-)

Pri rozštiepení na kreatin a fosfát sa získa väčšie množstvo energie než pri rozštiepení väzby ATP (10 300 kalórií) – vo svalu je kreatinfosfátu pomerne veľké množstvo (asi 5x viac než ATP), preto kreatinfosfát slúži ako zásoba energie.



Pri nadbytku ATP sa glykogén buď neštiepi alebo sa štiepi pomalšie a ATP sa prechodne ukladá vo forme CP, CP pôsobí ako nárazník, pri nadbytku ATP sa ukladá, pri nedostatku sa uvoľňuje. Ďalšími zásobami energie pre bunku sú glykogén, glukóza, mastné kyseliny z tukov sú menej pohotovými zdrojmi a ako posledná, najpomalšie využiteľná rezerva sú AMK z bielkovín. Behom telesnej práce je využívaný laktát a laktátdehydrogenasa ho prevádza na pyruvát.

Myokard je ako jedna z mála tkání schopný metabolizovať takmer všetky chemické substráty, ktoré sa k nemu dostanú. Za bazálnych podmienok (v kľude) kalorické potreby srdca poskytujú :

- 60% MK
- 35% glukózy
- 5% AMK a ketóny

Pri aktívnej svalovej práci je väčšina glukózy poslaná do pracujúcich svalov – myokard v tomto prípade spotrebováva laktát, ako odpad svalového metabolizmu (tým sa podieľa na udržiavaní pH krvi). Za hladovania (krátkodobého) prechádza myokard predovšetkým na konzumáciu MK a z nich vznikajúcich **ketolátok**. Pokiaľ je hladovanie dlhodobejšie začína sa šetriť aj ketolátkami, ktoré slúžia ako živina výhradne pre mozog a myokard sa vracia späť na mastné kyseliny.

Množstvo energie, ktoré myokard spotrebuje živín a kyslíku produkuje, je využívané na nasledujúce činnosti :

- Predovšetkým tvorba a uvoľňovanie väzieb aktín – myozín
- Odčerpávanie vápniku do sarkoplazmatického retikula (energia je spotrebovaná  $\text{Ca}^{2+}$  ATPázou)
- Bazálny metabolizmus srdečnej tkáň (spracovanie živín, rozvoj živín...)
- Funkcia Na/K-ATPasy

Nedostatočný prívod kyslíku a substrátov pre srdečnej ischémií vedie k obmedzeniu tvorby ATP, čím sa obmedzujú všetky vyššie popísané procesy. Pokles aktivity Na/K ATPázy znižuje kľudové napätie membrán a mení tak dráždivosť buniek. Zníženie aktivity  $\text{Ca}^{2+}$  ATPázy zvyšuje silu sťahu a spomaľuje relaxáciu. Pokiaľ sa prívod kyslíku a živín neobnoví do 30 min, dochádza v srdečnej tkáni dochádzať ku štrukturálnym zmenám.

### ENERGETIKA SRDEČNEJ PRÁCE (doplnené z otázky 19)

Bezprostredným zdrojom energie je ATP, ktoré je hydrolyzované ATPázou uloženou v hlavici myosínu. Energia pre resyntézu ATP je získavaná výhradne aeróbne, čo potvrdzuje aj veľký počet mitochondrií v bunkách srdečného svalu. Energetická spotreba sa obvykle určuje meraním rozdielu obsahu kyslíku v tepennej a venózne krvi a vynásobením tohto rozdielu prietokom krvi koronárnym obehom. Takto stanové spotreba kyslíku v srdci činí v kľude **0,08-0,1ml O<sub>2</sub>** na gram tkáň za minútu. V srdci o hmotnosti 300g to znamená **24-30ml O<sub>2</sub>/min**. U dospelého človeka, kde hmotnosť srdca činí len 0,5% celkovej telesnej hmotnosti, predstavuje táto hodnota 10% celkovej kľudovej spotreby kyslíku. Pri ťažkej fyzickej práci sa kyslíková spotreba srdca zväčšuje zhruba 4násobne. Spotrebu kyslíku v srdci určujú hlavne tri faktory :

- Práca izovolumickej kontrakcie
- Sila kontrakcie
- Srdečná frekvencia

Menšiu rolu hrá práca srdca behom relaxácie a vypudzovanej fázy, aktivácia myokardu a jeho bazálny metabolizmus. Znamená to, že na spotrebe kyslíku sa viac podieľa izovolumická kontrakcia než izotonická kontrakcia v ejekčnej fázy systoly.

Na spotrebe živín srdcom sa podieľa vysoký obsah voľných MK a predovšetkým schopnosť metabolizovať kyselinu mliečnu. Tento fakt je dôležitý v súvislosti s konaním ťažkej svalovej práce, kedy kostrové svaly prechádzajú na anaeróbnú glykolyzu a vylučujú kyselinu mliečnu do krvi. Svaly poskytujú srdcu palivo a zase srdce prispieva spracovaním kyseliny mliečnej k udržaniu pH.

Myokard obsahuje okrem ATP taktiež **kreatinfosfát**. Jedná sa o citlivý indikátor dostatočného zásobenia srdca živinami a kyslíkom. Je taktiež bezprostredným zdrojom pre resyntézu ATP.



## 22. Hemodynamika – funkčná a morfológická charakteristika cievneho řečišťa, aplikácia fyzikálnych princípov na pohyb krvi v cievach, cievna rezistencia, vplyv gravitácie na krvný tlak a distribúciu krvi v cievnom systéme

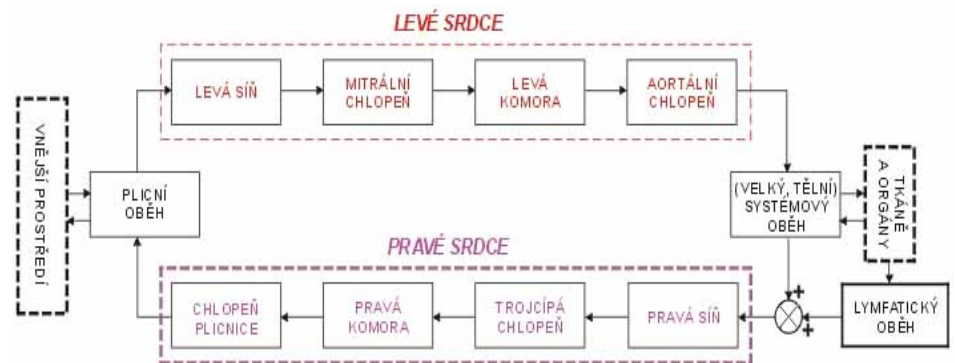
**HEMODYNAMIKA** = popisuje obeh krvi na základe fyzikálnych princípov, prúdenie krvi v krvnom obehu, tlaky krvi v rôznych častiach tela a za rôznych okolností, činnosť srdca ako pumpy, ciev ako trubíc vedúcich krv a rovnako študuje reguláciu týchto dejov.

**Úlohou řečišťa** – je umožniť cirkuláciu krvi a tým zaistiť transport a výmenu látok s okolím.

**KVS (kardiovaskulárny systém)** – je hydraulický systém v uzavretej smyčke, skladajúci sa z 2 púmp v dvoch vaskulatúrach.

KVS má 2 základné oddiely :

- Centrálny (srdce)
- Periférny (krvné ciev)



Úlohou KVS je :

- Zásobovanie tkanív kyslíkom, živinami a humorálnymi pôsobkami v súlade s tkaňovými požiadavkami
- Odvážanie odpadných produktov metabolismu z tkanív
- Spoluúčast na udržiavaní telesnej teploty

### FUNKČNÁ MORFOLÓGIA CIEV

Skladba ciev je prispôsobená ich funkcií a líši sa podľa typu ciev.

Rozoznávame 3 vrstvy cievnej steny :

- **Tunica externa** – je tvorená adventíciou a vonkajšou elastickou membránou, ktorá oddeľuje adventíciu od tunica media. Adventícia – je väzivová vrstva tvorená sieťou elastických a kolagénnych vlákien => ktoré majú význam pre mechanické vlastnosti cievnej steny a jednak pre pružné zakotvenie cievy v jej okolí. Adventíciou vo väčších tepnách prechádzajú cievy (vasa vasorum), ktoré vyživujú adventíciu a vonkajšiu polovicu tunica media a autonómne nervové vlákna inervujúce hladkú svalovinu medie.
- **Tunica media** – je tvorená prevažne hladkou svalovinou, jej kontrakcia na rozdiel od myokardu trvá dlhšie. Kontrakcia je aktivovaná vápnikom – ktorý jednak vstupuje do bunky behom depolarizácie z extracelulárnej tekutiny a jednak sa vyplavuje zo sarkoplazmatického retikula v dôsledku externej stimulácie (nap. **Angiotenzin II**, **endotelin**, alebo **stimulátory alfa 1 adrenergných receptorov**). Vápnik sa potom viaže na kalmodulin (ktorý nahradzuje funkciu troponinu) a tak sa aktivuje myozín ku spojeniu s aktinom – výsledkom je **kontrakcia = vazokonstrikcia**  
Naopak pôsobky stimulujúce presun kalcia z cytosolu do sarkoplazmatického retikula (nap. **NO** alebo **stimulátory beta-adrenergných receptorov**) vedú k relaxácii a teda k **vazodilatácii**.
- **Tunica interna** – je tvorená endotelom (jednovrstevný plochý epitel, ktorý vystiela cievu). Jeho usporiadanie je v rôznych tkanivách rôzne – napr. pevné spojenie susedných endotelií v kapilárach mozgu (veľmi málo priepustná hematoencefalická bariéra), rozsiahle fenestrácie s nekompletnou bazálnou membránou v kapilárach glomerulu (filtročná bariéra dobre priepustná pre väčšinu zložiek plazmy, ale nie pre bielkoviny). Endotel sa podieľa na **antitrombotickom pôsobení aktívne** (bráni tvorbe trombu a podporuje fibrinolýzu), **moduluje prietok krvi vplyvom na hladkú svalovinu cievy tvorbou a sekréciou parakrinne pôsobiacich vazodilatačných (NO) a vazokonstrikčných (napr. endotelin) látok**, vytvára nesmáčivý povrch (oddeľuje krv od cievy).

**Arteriálny systém** – funkciou arteriálnej časti systémového (plúcneho obehu) je dopraviť krv z ľavej (pravej) komory pod tlakom do kapilárnych sietí jednotlivých tkanív a orgánov (plúc).

**Arterie** – silná, poddajná, elastická stena zaisťujúca rýchly prúd krvi (plúce-tkáne 10 s = obehová rýchlosť)

**Arterioly** – silná stena tvorená prevažne hladkou svalovinou umožňujúca prispôsobenie sa potrebám organizmu

**Vény** – funkciou venózne časti systémového (plúcneho) obehu je dopraviť krv z jednotlivých tkání a orgánov (plúc) do pravej (ľavej) predsieni. Jedná sa o kapacitnú časť rečišťa.

**Venuly a malé vény** – tok krvi kontinuálny

**Veľké žily** – pulzácie vznikajúce retrográdne činnosťou pravej predsieni = žilný pulz

Rýchlosť toku krvi sa zrýchľuje od venúl k srdci. Stredná lineárna rýchlosť toku = 10-16cm/s.

(ovplyvnenie žilnej hemodynamiky – gravitácia, svalová pumpa, žilné chlopne a ďalšie je popísané spolu so žilným tlakom v otázke 18 ☺ )

**Žilný tlak** => závislý na gravitácií a na veľkosti a poddajnosti žíl.

**Gravitácia** – tlak v hlave (-10mmHg) < centrálny venózy tlak (0 mmHg) < tlak v dolných končatinách (90 mmHg).

**Veľkosť žíl** – venuly (10-15 mmHg), väčšie žily (5 mmHg)

## FUNKČNÁ TYPOLÓGIA CIEV

Jednotlivé cievy môžeme z funkčného hľadiska rozdeliť do 6 kategórií :

- **PRUŽNÍK**– veľké a stredne veľké tepny elastického typu, zabezpečujú rýchly transport krvi do periférie. Tunica media má malý počet svalových vlákien (prevaha elastických), s vekom pribúda viac kolagénnych vlákien, čím sa stáva stena výrazne tuhšia. => **význam majú hlavne v premene nárazového prítoku krvi v systole na kontinuálne prúdenie (aorta)**  
**FUNKCIA PRUŽNÍKU :**  
**Systola** – premena kinetickej energie krvi na elastickú energiu steny aorty  
**Diastola** – premena elastickej energie steny aorty na kinetickú energiu krvi. Postup krvi v smere od najmenšieho odporu, to je od srdca.
- **REZISTENČNÉ CIEVY** – cievy regulujúce prítok krvi k orgánom a tkanivám.
  - a) **Malé tepny a tepénky (tzv. prekapilárne rezistenčné cievy)**, majú malý priesvit a silnú stenu s vysokým podielom hladkého svalstva, vďaka tejto svalovine môžu regulovať distribúciu minútového srdečného výdaja do jednotlivých orgánov
  - b) **Venuly (tzv. postkapilárne rezistenčné cievy)** – tvoria menší podiel rezistenčných ciev, ich význam spočíva v regulácii medzi pre a postkapilárnymi rezistenčnými cievmi, čím riadia hydrostatický tlak krvi v kapilárach a tým pádom aj filtráciu a reabsorpciu.
- **PREKAPILÁRNE SFINKTERY** – tento typ ciev sa nachádza v konečnom úseku prekapilárnych rezistenčných ciev, svojím napätím (vďaka vysokému obsahu hladkých svalových vlákien) rozhodujú o počte otvorených a uzavretých kapilár.
- **KAPILÁRY** – tenká stena kapilár (v niektorých orgánoch má stena aj fenestrácie) umožňuje výmenu látok medzi krvou a intersticiálnou tekutinou.
- **ARTERIOVENÓZNE SKRATY** – zabezpečujú rýchly prevod krvi z tepenného rečišťa do žilného, nachádzajú sa napr. v koži. Umožňujú rýchly prítok krvi orgánom (pri čom sa prítok krvi kapilármi znižuje až zastavuje), alebo dochádza k obídeniu kapilárnej siete.
- **KAPACITNÉ CIEVY** – do tejto kategórie radíme predovšetkým žily, vďaka ich poddajnej stene s malým množstvom hladkých svalových buniek (tenká tunica media) môžu slúžiť ako rezervoár krvi. Táto zásoba je dôležitá vzhľadom k tomu, že sa neustále mení potreba distribúcie krvi v jednotlivých orgánoch.

## ROZLOŽENIE KRVI V KRVNOM OBEHU

Celkový intravaskulárny objem krvi u **dospelého muža je 5,4l a u ženy 4,5l => určuje hodnotu pľúcneho tlaku krvi** a tak ovplyvňuje prácu srdca. **Pľúcny tlak je mierou** naplnenia obehového systému krvou, odpovedá hodnote tlaku krvi, ktorý by bol uniformný vo všetkých častiach obehového systému, keby nepracovalo srdce a zmizli by rozdiely v hodnotách tlaku v jednotlivých oddieloch krvného obehu. Hodnota pľúcneho tlaku je u zdravého človeka **cca 6 mmHg** a má vzťah k žilnému návratu krvi do pravej predsieni. (čím viac prevyšuje pľúcny tlak krvi v pravej predsieni, tým je vyšší žilný návrat).

**100% objemu krvi je v cievach rozložené :**

- 84% - systémový obeh
- 9% - pľúcny obeh
- 7% - srdce

**Krv obsiahnutá v systémovej cirkulácii :**

- 75% - v kapacitných cievach
- 14% - v cievach pružníku
- 8% - v kapilárach
- 3% - v rezistenčných cievach

## ODPOR V KRVNOM OBEHU

Celkový periférny odpor sa rovná súčtu všetkých odporov v systémovej cirkulácii.

**Na celkovom periférnom odpore sa podieľajú :**

- Cievy pružníku - 19%
- Rezistenčné cievy – ich názov už odpovedá tomu, že predstavujú hlavný podiel – 47% (obecne je periférny odpor chápaný len ako táto zložka)
- Kapiláry – 27%
- Kapacitné cievy – 7%

Pretože sa odpor ciev v jednotlivých orgánoch môže značne líšiť, dostáva každý orgán iný podiel srdečného minútového výdaja. Premenný odpor a MSV sa podieľajú na krytí premenlivých požiadavkách orgánov na dodávku krvi.

## VZŤAH PRIETOKU KRVI, TLAKU KRVI A PERIFERNÉHO ODPORU

**Prietok krvi** - množstvo krvi, ktoré pretečie priečnym prierezom ciev za jednotku času (ml/s), dá sa vypočítať zo vzťahu :  **$Q = v \times A$**  (**v**-lineárna rýchlosť prúdenia krvi (**cm/s**), **A** – plocha priečneho prierezu (**cm<sup>2</sup>**)).

=> toho vyplýva že lineárna rýchlosť je nepriamo úmerná priečnemu prierezu ciev (aby bol zachovaný prietok, pri menšom priereze ciev bude lineárna rýchlosť vyššia a naopak).

**Dôsledky :**

Kaliber ciev sa síce od aorty ku kapiláram zmenšuje, ale celkový prierez rečišťa sa zväčšuje (vetvenie) a preto lineárna rýchlosť krvi klesá!!! (najpomalší tok je v kapilárach, čo má veľký význam, pretože je tým zaistený dostatok času pre výmenu plynov a látok). Naopak od kapilár k žilám sa celkový prierez rečišťa zmenšuje, preto lineárna rýchlosť prúdu krvi rastie

**Tok krvi** – je spôsobený (umožnený) rozdielom tlakov medzi jednotlivými úsekmi krvného obehu, to znamená, že krv môže prúdiť len z miesta vyššieho tlaku do miesta nižšieho tlaku => tento tlakový gradient je generovaný srdcom a umožňuje toku krvi prekonať odpory v krvnom rečišti (tie sú závislé na priesevite a dĺžke ciev a na viskozite krvi).

**Vzájomný vzťah prietoku krvi, tlakového gradientu a periférneho odporu sa dá vyjadriť :**

**$Q = \Delta P / R$**  (Ohmov zákon kde - **Q**= prietok krvi, **P** tlak krvi v cieve –sila pôsobiaca na jednotku plochy ciev,  **$\Delta P$**  – rozdiel tlakov na začiatku a na konci ciev, **R**- je periférny odpor, ktorý je v cievnom rečišti kladený toku krvi.

**Velikost periferního odporu (a jeho determinanty) můžeme odvodit z Hagenova-Poiseuillova zákona:**

$$Q = \Delta P \times \pi \times r^4 / 8 \times \eta \times l$$

- **r** = poloměr průsvitu cévy,  **$\eta$**  = viskozita krve, **l** = délka cévy

- Tedy:  $R = \frac{8 \times \eta \times l}{\pi \times r^4}$

### Záver :

- Prietok krvi je priamo úmerný 4 mocnine polomeru cievy (napr. preteká cievou 1ml/s, pokiaľ polomer zdvojnásobíme bude v nej prietok krvi činiť 16ml/s).
- Nepriamo úmerne je na polomere cievy závislý periférny odpor, so zvýšením prietoku krvi sa zníži odpor (čiže napr. zníži sa z 1 na 1/16 Pa.ml-1.s)
- **R (odpor) :**  
Priamo závisí na – viskozite a dĺžke cievy  
Nepriamo – na štvrtéj mocnine polomery  
=>čím menší priemer cievy, tým väčší odpor  
=>čím väčší odpor, tým menší prietok  
Kapiláry majú menší prierez -> väčší odpor než rezistentné cievy (to napísal v prednáške, ale vyššie som uviedla, že je odpor v rezistenčných cievach najvyšší)  
Zmeny polomeru cievy sú teda rozhodujúcim mechanizmom regulácie prietoku krvi, periférneho odporu a tlaku krvi

### PRÚDENIE KRVÍ

Za fyziologických okolností je prúdenie laminárne (rovnobežné vo všetkých vrstvách)

- Najpomalšie sa pohybuje vrstva v styku so stenou cievy a najrýchlejšie vrstva stredová

Za určitých okolností sa laminárne prúdenie mení na turbulentné (krv prúdi vo všetkých smeroch)

- Prietok krvi v tomto prípade nie je priamo úmerný tlakovému gradientu ale cca jeho druhej odmocnine  
Má sa teda prietok krvi zvýšiť napr. na dvojnásobok, je treba štvornásobné zvýšenie tlaku krvi a teda aj výrazne vyššiu záťaž pre srdce => turbulentné prúdenie môže viesť aj k mechanickému poškodeniu steny tepien
- Prechod lineárneho na turbulentné prúdenie vystihuje **Reynoldsovo číslo:**  
 **$Re = r * v * \pi / \eta$**  (bezrozmerné)  
Pokiaľ dosiahne toto bezrozmerné číslo hodnotu 200 objavujú sa turbulencia (ojedinele), pri prekročení 1000 je prúd plne turbulentný  
Turbulentné prúdy sa vyskytujú hlavne vo veľkých cievach pri vysokých rýchlostiach prúdenia krvi, za zúžením cievy (napr. ateroskleróza) a taktiež pri stavoch s nižšou viskozitou krvi

### VISKOZITA KRVÍ

Viskozita je **odpor**, ktorým kvapalina pôsobí proti sile, ktorá sa ju snaží uviesť do pohybu.

Prúdiaca kvapalina tvorí vrstvy (v dlhej ose sa pohybuje najrýchlejšie a na styku s kapilárou v podstate stojí)

- Jednotlivé vrstvy sa pri prúdení posúvajú po sebe a vznikajú trecie sily medzi vrstvami -> pomalšia vrstva brzdí rýchlejšiu
- Trecia sila medzi vrstvami vztiahnutá na jednotku plochy sa nazýva **smykové napätie**
- Rozdiel rýchlostí susedných vrstiev = **smyková rýchlosť**
- **Viskozita = smykové napätie/ smyková rýchlosť** (keďže pre tieto kvapaliny platia zákony popísané Isaacom Newtonom, nazývajú sa kvapaliny s touto vlastnosťou „**neneutonské kvapaliny**“)
- Neneutonské kvapaliny – sú heterogénne, ich viskozita nie je pri danej teplote stála, ale kolíše so smykovou rýchlosťou
- Krv je neneutonská kvapalina – heterogénna kvapalina, viskozita nie je pri danej teplote stála, závislosť smykového napätia na smykovej rýchlosti nie je lineárne
- Viskozita krvi klesá s rastúcou smykovou rýchlosťou
- Prakticky je viskozita predovšetkým funkciou **hematokritu**
- Viskozita sa uplatňuje v cievach s priemerom väčším než je priemer erytrocytu -> preto v kapilárach stráca význam

## 23. Tlak krvi (systolický, diastolický, stredný krvný tlak), dynamika ich zmien v závislosti na zmenách tepového objemu, periférnej rezistencie, srdečnej frekvencie a elasticity aorty

**TLAK KRVI** = je určený dvomi zložkami uzavretého cievneho systému – **C (kapacita)** a **V (objem)**.

**Krvný tlak môžeme chápať ako silu, ktorá pôsobí na stenu srdca alebo ciev.** (kapacitu si predstavme ako nádobu 1l a objem 1l, keď do litrovej nádoby nalejem liter tekutiny, tlak bude logicky vyrovnaný, keď nádobu zmenšíme a budeme sa tam pokúšať naliať jeden liter, tak tlak logicky stúpne, pôjde hore. Kapacita a objem sú dve premenné zložky, kapacita ako priestor vo vnútri kardiovaskulárneho systému a keďže máme uzavretý cievny systém, priestor sa nemení a objem, ktorý je vyplňa/ je vo vnútri daného priestoru.

**Z hľadiska fyziológie sa tieto dve zložky menia.** Kapacitu môžeme meniť tým, že spôsobíme vazokonstrikciu, tým sa kapacita zmenší, pretože sa zúžia cievy. Naopak, kapacita sa dá zväčšovať vazodilatáciou, zväčší sa priestor. => obidva prípady (vazokonstrikcia, vazodilatácia) tlak zmenia.

Kapacitu môže meniť niekoľko systémov – lokálne, centrálné, humorálne, neurohumorálne a nervové.

Objem – to, koľko krvi alebo tekutiny v našich cievach koluje, rozhodujeme my, tekutiny prijímame (v potrave) a zároveň vylučujeme – močový systém atď => znižuje sa volume (objem).

### Orientačné tlakové hodnoty – prevod torr na kPa

1mmHg = 1 torr

Ortuť má molekulovú hmotnosť 13,6. Znamená to, že stĺpec ortuti o výške 1 mm bude pôsobiť na podložku hodnotou 1 torru => je to určené hmotnosťou ortuti.

Jeden kPa je definovaný ako 100 mm vodného stĺpca.

Ortuť je 13,6 x ťažšia než voda => preto 1 mm ortuti udrží stĺpec 13,6 mm vody.

Premena z torr na kPa =>  $13,6/100 = 0,136$  => napr. 120 torr x 0,136 = 16 kPa

Premena z kPa na torr =>  $100/13,6=7,5$  => napr. 16 x 7,5 = 120

### TLAK V SRDCI

V atriách sú tlaky malé, ani systola v atriách nie je moc veľká, väčší tlak je v ľavom atriu, pretože posielajú krv do masívnejšej ľavej predsieni.

Do pľúc musí krv tečť pod veľmi malým tlakom, v ľavej komore je tlak najväčší a za ľavou komorou v aorte vďaka pružníkovému systému je diastola 70-80 mmHg.

|                                      |                                     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Pravé atrium (Vena cava)</b>      | <b>5 systolický / 3 diastolický</b> |
| <b>Ľavé atrium (Pulmonálné vény)</b> | <b>10 / 3</b>                       |
| <b>Pravá komora</b>                  | <b>28 / 3</b>                       |
| <b>Ľavá komora</b>                   | <b>125 / 8</b>                      |
| <b>Aorta</b>                         | <b>120 / 70</b>                     |

### CIEVY

**SYSTOLICKÝ TLAK** - najvyššia dosiahnutá hodnota tlaku behom systoly **120 mmHg = 16 kPa**

**DIASTOLICKÝ TLAK** – najnižšia hodnota, na ktorú tlak klesne behom diastoly **80 mmHg = 12 kPa**

**PULZOVÝ TLAK (TLAKOVÁ AMPLITÚDA)** – rozdiel medzi systolickým a diastolickým tlakom, závisí na tepovom objeme a poddajnosti tepien **50 mmHg = 6,6 kPa**

**STREDNÝ TLAK** – priemerná hodnota tlaku za celú srdečnú akciu (diastola je dlhšia než systola)

**cca D+1/3S, 90 mmHg = 12 kPa**

**KRITICKÝ UZATVÁRACÍ TLAK** – tlak, pri ktorom sa cieva uzavrie a prestane cez ňu prúdiť krv. Je to dané tým, že je potreba určitého tlaku, ktorý pretlačí erytrocyt menšou kapilárou, na ktorú pôsobí tlakom okolná tkáň.

(extravaskulárny tlak, tento tlak je malý ale konštantný). Pokiaľ hodnota krvného tlaku klesne pod hodnotu extravaskulárneho tlaku, dôjde ku kompresii ciev. (najnižší uzatvárací tlak je v koronárnych tepnách).

Systém, ktorý predstavuje súbor srdca a ciev reguluje prietok na princípe Ohmovho zákona.

**( $Q = \Delta P / R$  , kde  $Q$  je prietok,  $\Delta P$  je zmena tlaku a  $R$  je odpor. Čím je menší priemer ciev, tým je väčší odpor. Čím väčší odpor, tým väčší prietok. Krvný tlak je priamo úmerný krvnému prietoku a periférnemu odporu cievneho rečišťa).**

Funguje to tak, aby bol udržaný **stály prietok daným orgánom**. Do každého orgánu musí pritekať primerané množstvo krvi, a to množstvo odpovedá metabolickej záťaži srdca. Keď sa zvýši tlak v artériách, tak artérie zareagujú vazokonstrikciou a aby sa zachoval rovnaký prietok krvi musí sa zvýšiť odpor. => platí to pre arteriálny systém (odporový systém), ktoré je tvorený aortou, jej vetvami až po úsek mikrocirkulácie, kde tento systém končí. Z mikrocirkulácie sa zbierajú drobné venuli do vén a do veľkých vén. Venózy systém nie je odporový, ale kapacitný a funguje to tu naopak. Pokiaľ do žíl priteká väčšie množstvo krvi, tak žily keďže sú kapacitným systémom a nie odporovým, tak povolia, vazodilatujú. (neplatí to úplne všade).

**STK** – je závislý na systolickom objeme a poddajnosti ciev (teda na rovnakých faktoroch ako pulzový tlak)

**DTK** – je závislý na srdečnej frekvencii, poddajnosti ciev, periférnom odpore

Pokiaľ je niektorý z uvedených faktorov zvýšený po dlhšiu dobu, dochádza k rozvoju **hypertenzie**. Kojenci majú nižší tlak, v puberte sa tlak zvyšuje, ženy majú nižší tlak než muži a so starnutím sa tlak zvyšuje, hlavne STK, pretože cievny strácajú svoje elastické vlákna, ktoré sú nahradené kolagénymi (kornatými) – stávajú sa tak tuhšie, krv v nich prúdi rýchlejšie a preto je tlak vyšší. Pri poklese pulzového tlaku pod 40 mmHg je ohrozená mozgová cirkulácia.

Na hodnotu krvného tlaku majú vplyv aj iné faktory :

- Gravitácia** – spôsobí zvýšenie (pod úrovňou srdca), alebo (zníženie nad úrovňou srdca) krvného tlaku o 0,77 mmHg/cm
- Pri státi** – sa zvyšuje hodnota DTK (zvyšuje sa SF), zatiaľ čo hodnota STK sa znižuje
- Chlad** – zvýši sa krvný tlak z dôvodu vazokonstrikcie ciev kože a splanchnickej oblasti (teplo pôsobí naopak)
- Krvný tlak sa samozrejme zvyšuje **aj pri svalovej práci**, pri statickej sa zvýši STK aj DTK, pri dynamickej sa zvýši STK a naopak sa zníži DTK alebo sa nemení).

## PRUŽNOSŤ TEPIEN

Na regulácii priesvitu tepien sa podieľajú :

- **Elastická zložka** – táto zložka je schopná sa natiahnuť a tak zväčšiť svoj objem a naopak je schopná sa stiahnuť a zmenšiť svoj objem (elastická zložka je hlavne vo veľkých artériách)
- **Bunky hladkého svalstva**

=> toto má veľký význam pri udržiavaní stálosti krvného tlaku

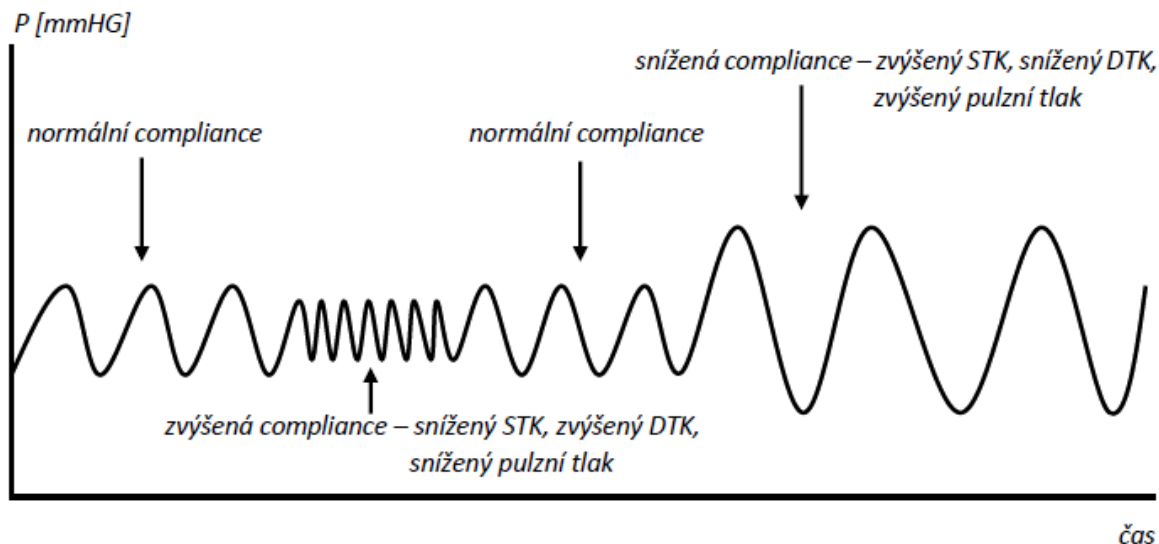
=> arterioly (odporové cievky) svojím sťahom alebo roztiahnutím zvyšujú alebo znižujú periférnu rezistenciu a tým rovnako ovplyvňujú tlak.

**Elasticitu** môžeme popísať pomocou **poddajnosti (compliance, C)**. Tá je popísaná ako zmena tlaku vyvolaná zmenou objemu :

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} ; \text{reciproční veličina tuhost } T = \frac{\Delta P}{\Delta V}$$

Čím tuhšia steny ciev bude (teda menej poddajná), tým väčší STK je nutný k zväčšeniu objemu pri systole komôr. Čím tuhšia cieva, tým sa taktiež znižuje DTK. To môže spôsobiť problém napr. v koronárnych cievach, pretože znížený DTK má za následok zníženú rýchlosť krvi behom diastoly.

Veľké tepny vďaka svojej elasticite fungujú ako **pružníky**. Pokiaľ je do nich vypudená krv, premení sa časť kinetickej energie krvi na potenciálnu elastickú energiu steny tepny a tá zväčší svoj objem. Rýchlosť krvného prietoku v aorte je na začiatku ejekčnej fázy 120 cm/s (priemerne 40 cm/s). Avšak, jak je toto vypudzovanie ukončené, prúd krvi sa obráti – uzatvárajú sa semilunárne chlopne, steny tepien sa začínajú vďaka svojej elasticite sťahovať, potenciálna energia sa premení späť na kinetickú energiu krvi a dochádza k posúvaniu krvi smerom najmenšieho odporu, teda od srdca. Takto je zaistený z pulzačného prúdu prúd kontinuálny. Rýchlosť toku krvi v menších artériách sa znižuje (priemerná rýchlosť v kapilárach 0,4 až 1 mm/s, nedochádza tu behom srdečného cyklu k zastaveniu alebo dokonca k obráteniu toku krvi ako v aorta ascendens).



**!!Všimněte si, že při změnách compliance se střední arteriální tlak nemění!!**

#### MERANIE KRVNÉHO TLAKU :

- A) INVAZÍVNE
- B) NEINVAZÍVNE

**Invazívne** – meriame krvný tlak pomocou katétru, na jeho konci sa nachádza merač tlaku, ktorý funguje na princípe piezoelektrického javu. Tento jav môžeme pozorovať u niektorých kryštálov. Tieto kryštály sú v katéetroch upravené do podoby piezoelektrickej membrány. Pôsobením vonkajšieho tlaku dôjde k presunu elektrických nábojov v kryštálovej mriežke, čo sa prejaví vznikom elektrického napätia. Takto vzniknuté napätie je priamo úmerne veľkosti pôsobiaceho tlaku a je možné ho detekovať.

**Neinvazívne meranie – palpačná metóda, auskultačná metóda, oscilometrická metóda**

(nerozpisovala som tu postupy, ako sa meria tlak palpáciou, auskultačne – je to pomocou fonendoskopu, oscilometrické meranie tlaku – je pomocou digitálnych tlakomerov)

| Miesto        | STK      | DTK     | Konečný diastolický tlak<br>(end-diastolický tlak) | Střední<br>arteriální tlak |
|---------------|----------|---------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| Pravá předsíň | -        | -       | -                                                  | 5 mmHg                     |
| Levá předsíň  | -        | -       | -                                                  | 5,5 mmHg                   |
| Pravá komora  | 25 mmHg  | 0 mmHg  | 4 mmHg                                             | -                          |
| Levá komora   | 120 mmHg | 0 mmHg  | 8 mmHg                                             | -                          |
| A. pulmonalis | 25 mmHg  | 10 mmHg | -                                                  | 15 mmHg                    |
| Aorta         | 120 mmHg | 80 mmHg | -                                                  | 93,3 mmHg                  |



## 24. Prehľad a analýza hlavných mechanizmov regulácie krvného tlaku a prietoku

Regulačné mechanizmy sa podieľajú na riadení krvného obehu – to znamená :

- udržanie minútového objemu srdečného
- tlakového gradientu v obehu

Regulačné mechanizmy je možné rozdeliť podľa oblasti pôsobenia :

**-miestne (lokálne)** – týkajúce sa jediného orgánu, hladká svalovina arteriol reaguje na lokálne podmienky a podnety – takto je prietok krvi riadený podľa miestnych potrieb => miestne regulačné mechanizmy upravujú prietok zmenou cievneho prievitu, tým sa mení celkový periférny odpor v celom riečisku a hrozí zmena tlaku  
=>udržiujú konštantný prietok krvi tkáňami aj pri zmene tlaku krvi  
=>udržiujú stálu lineárnu rýchlosť toku krvi  
=>prispôsobujú prietok krvi tkáňej metabolickej aktivite

**-celkové (centrálne)** – týkajúce sa celej cirkulácie, hladká svalovina arteriol reaguje na pokyny z ústredia obehových regulačných mechanizmov, ktoré je **v mozgovom kmeni**.

**Celkové** regulačné mechanizmy udržiujú stály tlak krvi pri neustálych zmenách prietoku, zabraňujú zmene celkového periférneho odporu a tým aj tlaku krvi.

**Subcelulárna regulácia** – sa realizuje prostredníctvom cyklického GMP , cAMP  
(to povedal v prednáške a popísal k tomu vazokonstrikciu a vazodilatáciu)

**VAZOAKTÍVNE LÁTKY** = látky, ktoré sú schopné vyvolať vazokonstrikciu (stiahnutie ciev) a vazodilatáciu (rozťahnutie ciev).

Vazokonstrikcia a vazodilatácia sú veľmi dôležité pre **reguláciu krvného tlaku**.

### VAZOKONSTRIKCIA

Vazokonstrikčné látky sa viažu na receptor a prostredníctvom G proteínov vyvolávajú zvýšenie intracelulárneho  $Ca^{2+}$  => dochádza k depolarizácii membrány a  $Ca^{2+}$  vstupuje L-typom napäťovo riadených kanálov do bunky a zároveň druhý posolvia uvoľňujú  $Ca^{2+}$  zo sarkoplazmatického retikula => dochádza ku kontrakcii hladkého svalu v stene ciev

Príklady vazokonstrikčných látok :

**SEROTONÍN (5-hydroxytryptamin)** – nachádza sa v bunkách tráviacej trubice a krvných doštičkách (v sére), je odvodený z AMK tryptofánu (esenciálna AMK)

**ADRENALÍN** – súvisí so sympato adrenergným systémom

**ANGIOTENZÍN II**

**VAZOPRESÍN (antidiuretický hormón)** – vzniká v jadrách hypotalamu a secernuje sa neurotransmisiou do neurohypofýzy

**ENDOTELÍN 1** – je produkovaný endotelom pomocou endotelin konvertujúceho enzýmu, najsilnejšia vazokonstrikčná látka (30-50x viac než angiotenzín II)

### VAZODILATÁCIA

Vazodilatátory spôsobia zvýšenú hladinu cAMP, cGMP, ktoré cez proteinkinázu A spôsobia zníženie  $Ca^{2+}$ , cAMP, cGMP v hladkom svalu stimulujú  $Ca^{2+}$  pumpu sarkoplazmatického retikula => to vedie k poklesu koncentrácie  $Ca^{2+}$  v bunke

Príklady vazodilatačných látok :

**NO (oxid dusnatý)** - látka tvorená endotelovými bunkami (endotelom tvorený relaxačný faktor), za istých biochemických pochodov je tvorený z arginínu (enzým NO syntasa)

**ANF – atriálny natriuretický faktor/peptid**

**ADENOSIN**

**HISTAMÍN** – je obsiahnutý v heparinocytoch (žírných bunkách). Spôsobuje vazodilatáciu cez  $H_2$  receptory a uplatňuje sa ako jeden z mediátorov zánetu. Cez  $H_1$  receptory môže histamín spôsobiť vazokonstrikciu, ale tieto receptory sú v menšine.

**ADRENALÍN**

## REGULÁCIA KRVNÉHO PRIETOKU

**Medzi lokálne (miestne) regulačné mechanizmy radíme** – myogénna regulácia, endotelová a metabolická regulácia.

**Celkové regulačné mechanizmy radíme** – nervové, hormonálne, dlhodobé (napr. ľadviny), baroreceptory (náhle zmeny) a chemoreceptory.

**Myogénna autoregulácia** - jej reakcia spočíva v lokálnych reakciách buniek hladkého svalstva.

Funguje na princípe Ohmovho zákona, ktorý spočíva v tom, že na vyšší tlak odpovedá cieva vazokonstrikciou.

Podstatná je zmena hladiny vápniku, ktoré vyvolávajú kontrakciu buniek hladkého svalstva v cieve.

(popísať mechanizmus vazokonstrikcie, ktorý som uviedla vyššie)

Tento typ regulácie sa uplatňuje hlavne v **ľadvinách** (umožňuje aby prietok krvi glomerul. Kapilármi bol relatívne nezávislý na zmenách tlaku), v **mozgu** (súvisí to so zmenou polohy tela, keď ležíme a posadíme sa, tak nám klesne tlak v mozgových cievach, a to by bez autoregulácie znamenalo zníženie prietoku krvi mozgom a ohrozenie mozgových funkcií).

**„Shear“ dependentná regulácia – endotelová regulácia**

Pokiaľ v cieve dôjde k zvýšenej lineárnej rýchlosti toku krvi, tak dochádza k podráždeniu endotelu a produkuje vazodilatačné látky ako NO – oxid dusnatý.

**NO – oxid dusnatý**, je vazodilatačný činiteľ, je teda produkovaný endotelom pri jeho podráždení príliš veľkým prietokom krvi, NO z endotelu prestupuje rovno do buniek hladkej svaloviny ciev, viaže sa na rozpustnú guanylátcyklu, zvýši hladinu cGMP, aktivuje sa proteinkináza G, ktorá fosforyluje kinázu ľahkého reťazca myozínu, ktorá sa tak stáva nefunkčná a hladké svalové bunky sa tak nemôžu kontrahovať => **vazodilatácia**

**Prostacyklin a Tromboxan A2** – prostacyklin je tvorený endotelom, TXA2 doštičkami zo spoločného prekursoru kys. Arachidonovej. TXA2 podporuje vazokonstrikciu a agregáciu doštičiek – prostacyklín je jeho antagonist.

**Prostaglandíny – PGI2 – najúčinnnejší** – spôsobujú vazodilataciu a **znižujú tak krvný tlak**, pretože rozťahnutím žíl znižujú totálnu periférnu rezistenciu, čím znižia tlak

**Kininogen** je plazmatická bielkovina, z ktorej dokáže **enzým kalikrein** (prítomný v krvi) odštiepiť látku **bradykinin**. Bradykinin pôsobí **vazodilatačne** (pôsobí cez zvýšenú tvorbu NO). Existuje aj tkáňový kalikrein, ktorý z kininogénu odštiepuje **lyzylbradykinin**. Ktorý má rovnaké vazodilatačné účinky ako bradykinin. **Slinné a potné žľazy** produkujú pri svojej stimulácii kalikrein, čím dochádza k tvorbe bradykininu, ktorý spôsobí väčší prietok žľazami a tým sa zvýši objem vytvorených slín/potu.

(v prednáške napísal, že vazoaktívne látky vylučované endotelom sú – prostacyklin, TXA2, prostaglandíny, NO, endotelíny, histamín, adenosín)

**Metabolická regulácia**

Metabolické produkty pôsobia autoregulačne.

Hodnota pH je veľmi prísne strážená. Tak isto hodnota krvných plynov, ktoré získavame z okolia teda O<sub>2</sub> alebo tvoríme metabolizmom CO<sub>2</sub>. Pokiaľ sa v našom tele v rade periférnych ciev **zniži hodnota kyslíku**, vedie to k **vazodilatácii**. Čo sa týka **CO<sub>2</sub>**, **pokiaľ sa zvýši**, tak sa cievy taktiež **dilatujú**. Čiže, pokiaľ je znížený prietok určitou oblasťou, vedie to k hromadeniu spodín metabolizmu – klesá pO<sub>2</sub>, zvyšuje sa pCO<sub>2</sub>, zvyšuje sa koncentrácia laktátu, draslíku, adenosínu. To všetko sa prejaví ako pokles pH (acidóza), čo spôsobí **vazodilataciu**.

Takto to funguje prakticky všade ale v pľúcach je to prísne naopak. Pretože pohyb plynov v pľúcach je opačný než v metabolických tkániach. Do metabolických tkáni sa kyslík odovzdáva, v pľúcach sa kyslík získava => z toho dôvodu je regulácia opačná v pľúcach a periférnom systéme.

Metabolická regulácia tak zaisťuje svojím spôsobom ochranu pred príliš nízkym prietokom.

**Adenosín** – vyvoláva vazodilataciu – okrem ľadvín a pulmonálnej artérie

Aktivácia adenosínových A2A membránových receptorov

Stimulácia tvorby cAMP

**Zníženie pO<sub>2</sub>** – zvyšuje tvorbu látok s vazodilatačnými účinkami – PGI<sub>2</sub> a NO

**Zvýšenie pCO<sub>2</sub>** – zvyšuje H<sup>+</sup> v extracelulárnej tekutine, acidóza vyvoláva hyperpolarizáciu membrány (K<sup>+</sup>) – vazodilatácia

## Rýchle (krátkodobé) regulačné mechanizmy

- patria sem mechanizmy nervové aj niektoré hormonálne, chemoreceptory, baroreceptory, RAA, ANF

**Nervové regulačné mechanizmy** – sú sprostredkované vegetatívnym nervovým systémom – sympatikom (predovšetkým) a parasympatikom. Hlavná úloha je udržiavanie stáleho tlaku krvi.

Vegetatívny systém pôsobí na tkanivá pomocou koncových mediátorov :

- noradrenalinu u sympatiku

- acetylcholínu u parasympatiku

Sympatikus sa uplatňuje hlavne v koži. Zvýšená frekvencia vyvoláva vazokonstrikciu, znížená frekvencia vazodilatáciu – sympatikus tak môže riadiť tonus hladkého svalstva ciev sám.

**Sympatikus** - je označovaný ako systém thorako-lumbálny. Sympatikus je usporiadaný tak, že prvý neurón je krátky a druhý neurón je dlhý a vedie k nejakému orgánu. Sympatikus prevažne zvyšuje aktivitu, na srdce pôsobí tak, že spôsobuje zvýšenie kontrakility, ďalej pôsobí pozitívne inotropne, chronotropne (zvyšovanie rýchlosti), dromotropne (posiluje dráhu) a bathmotropne. Sympatikus na cievy pôsobí vazokonstrikčne, zvyšuje aktivitu srdca, zúži cievy a zvýši krvný tlak.

**Parasympatikus** je označovaný ako systém kranio-sakrálny. U parasympatiku je prvý neurón dlhý a druhý neurón krátky a vedie k nejakému orgánu. Vplyv parasympatiku je najväčší predovšetkým vo vonkajších pohlavných orgánoch, slinných žľazách => sú to tkáňe, ktoré vyžadujú náhle zvýšenie krvného prietoku

**Acetylcholín** – je mediátorom parasympatického nervového systému. Vo svaloch a potných žľazách existujú sympatické cholinergné vlákna. Vylučujú **acetylcholín**, ktorý pôsobí cez M3 receptory a spôsobuje **vazodilatáciu**.

## Hormonálne regulačné mechanizmy

Nie sú schopné tak rýchlej reakcie ako mechanizmy nervové, sú však schopné fungovať radovo v minútach.

Najdôležitejšie sú katecholaminy (produkované kôrou nadľadvin) – hlavne hormón adrenalin a v menšom množstve noradrenalin (ten sa však tiež vyskytuje hlavne ako neurotransmitter sympatiku).

Účinok katecholaminov závisí hlavne od miesta pôsobenia, teda na aké receptory pôsobia (alfa alebo beta adrenergné receptory). Existujú  $\alpha_1$  a  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  adrenoreceptory.

**$\beta_2$  receptor** – sa nachádzajú v cievach kostrového svalu, srdiečného svalu a pečene.

**$\alpha_1$  receptor** – sa nachádzajú v ostatných cievach

Aktivácia  **$\alpha_1$  receptorov** vyvoláva **vazokonstrikciu**.

Aktivácia  **$\beta_2$  receptorov** vyvoláva **vazodilatáciu**.

**Noradrenalin** aktivuje len **alfa receptory**, kdežto **adrenalin** **alfa aj beta receptory** => noradrenalin vyvoláva vazokonstrikciu v cievach, adrenalin vyvoláva vazokonstrikciu v cievach kde prevažujú alfa receptory, zatiaľ čo tam, kde prevažujú beta receptory vyvoláva vazodilatáciu.

V niektorých cievach sa vyskytujú jak alfa1 tak beta2 receptory. Adrenalin sa v takýchto cievach správa dvojakým spôsobom :

1. v nízkych koncentráciách sa viaže na beta receptory a spôsobí vazodilatáciu
2. vo vysokých koncentráciách sa viaže jak na beta tak na alfa receptory, a pretože alfa receptory sú voči beta receptorom dominantné, tak výsledný efekt bude vazokonstrikcia.

Adrenalin svojím pôsobením na beta receptory vyvoláva zníženie celkového periférneho odporu (zatiaľ čo v kostrových svaloch prietok stúpa, v koži aj splanchnickej oblasti klesá – adrenalin pripravuje organizmus na svalový výkon). Súčasne má adrenalin vplyv aj na činnosť myokardu – zvyšuje minútový výdaj srdiečny. Naproti tomu, noradrenalin má jediný účinok, a to zvýšenie celkového periférneho odporu a tým aj krvného tlaku.

Noradrenalin – pôsobí na cievy cez alfa1 receptory a spôsobuje vazokonstrikciu cez zvýšenie hladiny  $Ca^{2+}$  prostredníctvom aktivácie systému fosfolipázy C s následnou tvorbou IP3 (IP3 uvoľňuje  $Ca^{2+}$  zo sarkoplazmatického retikula).

## Chemoreceptory

-systém, ktorý stráži krvný tlak, teda aj prietok jednotlivými úsekmi

Chemoreceptory sú periférne a centrálné.

Periférne chemoreceptory sú umiestnené v oblúku aorty a bifurkácií karotíd v podobe teliesok.

Glomus caroticum (teliesko, tvorené periférnymi chemoreceptormi) – sú citlivé na kyslík a oxid uhličitý, teda zisťujú ako je pritekajúca krv nasýtená kyslíkom a oxidom uhličitým (to znamená, že zisťujú  $pO_2$  a  $pCO_2$ ).

Chemorecepčné reflexy fungujú tak, že HOMEOSTÁZA je definovaná normálnym pH, normálnou hladinou  $O_2$  a  $CO_2$  v krvi a mozgomiešnom moku. Ale keď dôjde k zníženiu pH, poklesu  $O_2$  a zvýšeniu  $CO_2 \Rightarrow$  HOMEOSTÁZA sa naruší. Keď sa homeostáza naruší, tak periférne ide informácia do centra cestou n.vagus

a n.glossopharyngeus, čiže sa aktivuje vazomotorické centrum v predĺženej mieche.

A centrálné chemoreceptory v predĺženej mieche reagujú na zmeny pH a  $CO_2$  (vzostup  $H^+$  a  $CO_2$ ). Výsledkom je aktivácia sympatiku, čo vedie k zvýšeniu srdečného výdaja a k vazokonstrikcií ciev (zvýšenie periférnej rezistencie)  $\Rightarrow$  obnova homeostázy. Tento reflex je spojený aj s respiráciou. Centrum dýchania je umiestnené v predĺženej mieche, ktoré je stimulované chemorecepčným reflexom, pretože  $CO_2$  prechádza hematoencefalickou bariérou a je v mozgu hydratovaný na  $H_2CO_3$  (karboanhydrázou) a ďalej disociovaný na  $H^+$  a  $HCO_3^-$ . Týmto sa zvýši koncentrácia  $H^+$ , čo vedie k ventilácií v pľúcach, a tým sa tak isto zvyšuje pH a hladina kyslíku a znižuje sa hladina  $CO_2$  v krvi  $\Rightarrow$  vedie to k obnove homeostázy.

$\Rightarrow$  bolo by zbytočné teda privádzať viac krvi, keby sme nedýchali a preto je tento reflex spojený s respiráciou

$\Rightarrow$  napr. keď zadržím dych a potom pustím a lapnem po dychu, donútila ma k tomu zvýšená hladina  $CO_2$  v glomus Caroticum

## Baroreceptory

Nevyužívajú receptory, ktoré snímajú chemické zloženie krvi, ale receptory, ktoré snímajú tlak.

Baroreceptory (ktoré monitorujú krvný tlak) sú umiestnené v oblúku aorty a v karotickom sinuse.

Receptory v karotickom sinuse – reagujú pri nižších tlakoch

Receptory v oblúku aorty – reagujú pri vyšších tlakoch

Jedná sa teda o mechanoreceptory, ktoré monitorujú napätie steny príslušnej tepny. Tieto receptory reagujú na zmenu tlaku a dochádza k **depolarizácií** a tým vzniku akčného potenciálu.

Informácia o zvýšenej stimulácii baroreceptorov pri zvýšenom krvnom tlaku je vedená zo sinus caroticum nervami (Heringove nn.) glossopharyngeu do **nucleus tractus solitarius** v medulle a z oblúku aorty je informácia vedená nervom vagom do nucleus tractus solitarius. Informácia prichádzajúca IX. a X. nervom je integrovaná n.tractus solitarius a predaná do :

**Kardioinhibičného centra** – ktoré poznáme ako ncl. Ambigus (jadro n.vagus) – n.vagus pôsobením parasymptiku na SA uzol spomalí srdečnú frekvenciu.

**Kardioexcitačného centra** – prostredníctvom sympatického NS pôsobí na SA uzol, čo vedie k zvýšeniu srdečnej frekvencie, rýchlosti vedenia cez AV uzol, kontraktility

**Vazomotorického centra** – prostredníctvom sympatiku dochádza ku vazokonstrikcií arteriol a venul.

**Kardiovaskulárne centra v mozgovom kmeni** – lokalizované v retikulárnej formácii predĺženej miechy a dolnej 1/3 mostu.

**Informácia o zvýšenom krvnom tlaku** teda dorazila do centra, dochádza k vyhodnoteniu situácie v centre, (odpoja sa dve centra – myslím si že kardioexcitačné a vazomotorické – to presne neuviedol v prednáške ale logicky mi to z toho vyplýva, pretože krvný tlak je zvýšený a treba ho znížiť!). Cestou n.vagus namieri informácia do SA uzlu a to vedie k zníženiu aktivity srdca, srdce sa ukludní, poklesne minútový srdečný výdaj, celkový periférny odpor a tlak. (v dôsledku vazodilatácie).

**V prípade zníženého krvného tlaku** dochádza k útlmu inhibície sympatiku a zároveň inhibície parasymptiku a teda k vazokonstrikcií, čo zvyšuje srdečnú frekvenciu a kontraktilitu, a to zvýši opäť krvný tlak.

## **Ortostatická reakcia (funkcie baroreceptorov)**

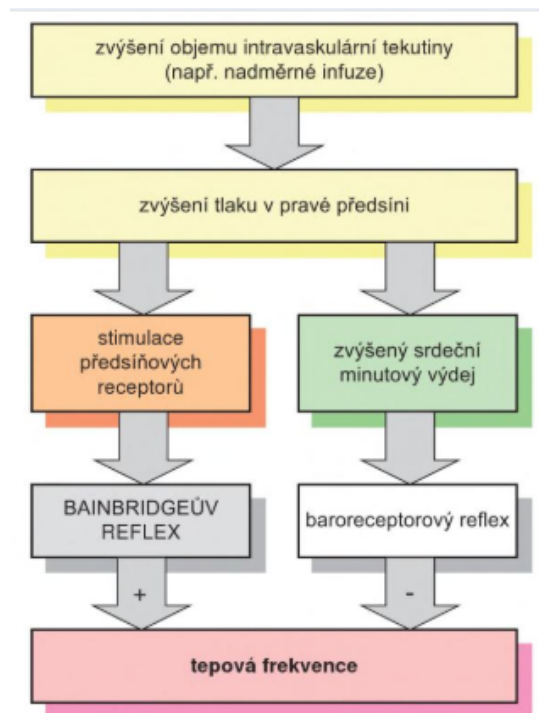
**Ortostatická reakcia** je reflexná reakcia organizmu na **ortostatickú hypotenziu** – zníženie krvného tlaku v dôsledku zmeny polohy tela z ľahu do stoja. Je sprostredkovaná **baroreflexom**. Zníženie krvného tlaku (arteriálny tlak klesá), vyvolá zníženie aktivity baroreceptorov v sinus caroticus a arcus aortae, čo vedie k **inhibícii parasymptiku** a **zníženiu inhibície sympatiku**  $\Rightarrow$  to má za následok **vazokonstrikciu, zvýšenú srdečnú frekvenciu a kontraktilitu**.

**Bainbridgeuv reflex** – nastáva, keď zlyháva Frank-Starlingov princíp (ten je popísaný v inej otázke).

Je to reflex, ktorý **zvyšuje srdečnú frekvenciu** v dôsledku zvýšenia objemu krvi. Zvýšený objem krvi je detekovaný baroreceptormi lokalizovanými v oboch predsieniach srdca. Väčší význam pre tento reflex majú receptory v pravej predsieni.

Pokiaľ sa zvýši žilný návrat, tlak krvi v hornej a dolnej dutej žile sa zvýši. Vedie to k zvýšeniu tlaku v pravej predsieni => zvýšený tlak v pravej predsieni stimuluje **baroreceptory v pravej predsieni**. Tieto receptory vyšlú signály do kardiovaskulárneho centra v predĺženej mieche, ktoré informuje centrá, ktoré riadia sympatikus. Sympatikus prostredníctvom beta receptorov na SA uzli zapríčiňuje zvýšenie srdečnej frekvencie, ktoré môže viesť k **tachykardií**. Zvýšenie srdečnej frekvencie vedie k zníženiu tlaku v hornej a dolnej dutej žile mechanizmom zvýšeného žilného návratu.

**Bainbridgeuv reflex** (zvyšuje TF pri zvýšenej náplni pravej síně) a **baroreflex** (snižuje TF pri zvýšenom krvnom tlaku a naopak).



### Systém renin – angiotenzín – aldosterón

-je to systém, ktorý reguluje krvný tlak riadením **objemu krvi** (do riadenia krvného tlaku sa zapojujú aj ľadviny)  
Pokiaľ klesne objem telesných tekutín, klesne tlak a tým aj filtračný tlak, ktorý v ľadvinách zaisťuje účinnú glomerulárnu filtráciu. (čo je nevyhnutné pre tvorbu moči). Zmenu zaznamenávajú mechanoreceptory (baroreceptory) v aferentných arteriolách. Tento pokles tlaku vedie k syntéze **RENINU** (proteolytický enzým – peptidáza, k syntéze reninu vedie aj znížená koncentrácia NaCl v distálnom tubule nefrónu), renin je produkovaný **juxtaglomerulárnymi bunkami** (predovšetkým vas afferens). Renin odštiepi z **ANGIOTENSINOGENU** (plazmatická bielkovina – alfa2 globulín, nachádza sa v plazme) **ANGIOTENSIN I (dekapeptid)**. **ANGIOTENZÍN I** je pomocou **angiotenzín konvertujúceho enzýmu** (ACE – vyskytuje sa predovšetkým v plúcach) na **ANGIOTENZÍN II** (oktapeptid).

### **ANGIOTENZÍN II :**

- jedná sa o jednu z najúčinnjších **vazokonstrikčných látok**, zvyšuje krvný tlak (aj periférny odpor)
- v ľadvinách pôsobí predovšetkým na vas afferens, a tým udržiava účinnú glomerulárnu filtráciu
- pôsobí v mozgu (na hypotalamus), kde **vyvoláva sekréciu ADH a pocit smädu , chuť na slané**
- pôsobí v kôre nadľadvin, kde **stimuluje sekréciu aldosterónu**
- sám o sebe pôsobí v ľadvinových tubuloch (predpokladám že proximálne tubuly :D ), kde **zvyšuje resorpciu Na+**

Na do  
x von

**Aldosterón (mineraolokortikoid – hospodári s minerálmi v ľadvine)** - pôsobí v zberacom kanáliku (a distálnom tubule), kde zvyšuje spätnú resorpciu  $\text{Na}^+$  a tým aj vody, čím normalizuje nižší objem telesných tekutín. Zvýšené spätné vstrebávanie  $\text{Na}^+$  je však spojené s väčším vylučovaním draslíku. Sekrécia aldosterónu je ovplyvňovaná nielen cez RAAS, ale aj cez ACTH (stres), alebo pri ťažkej hyperkalémií.

\*sekréciu reninu stimuluje :

->znížená hladina NaCl v distálnom tubule (chemoreceptory macula densa spôsobia zvýšené vyplavovanie reninu)

->baroreceptory vo vas afferens (nižší tlak – potrebujeme ho zvýšiť)

->aktivita sympatiku cez  $\beta_1$  receptory (noradrenálín cez  $\beta_1$  receptory pôsobí taktiež priamo na bunky tubulov, v ktorých zvýši resorpciu  $\text{Na}^+$ )

Obecne sa RAAS aktivuje pri – **hypotenzií, hypovolémií** (dehydratácia, krvácanie) alebo **hyponatrémii**.

Sekréciu reninu spätovazebne inhibuje angiotenzín II, ADH. Ďalej jeho sekréciu znižujú natriuretické peptidy.

### ATRIÁLNY NATRIURETICKÝ PEPTID

Tvorí ho myokard predsiení.

Je tvorený, keď sa zvýši objem telesných tekutín, zvýši sa žilný návrat do predsieni, dôjde k preťaženiu jej steny, čo zaznamenajú volumoreceptory, ktoré vyšlú signál, ktorý stimuluje vyplavenie ANP. => je uvoľňovaný v prípade, keď stúpa objem telesných tekutín.

ANP je uvoľňovaný do krvi, krvou sa dostáva do ľadvín, kde spôsobí zvýšené vylučovanie sodíku tým, že utlmí spätnú resorpciu  $\text{Na}^+$  (a tým aj  $\text{Cl}^-$ ) v zberacom kanáliku. Zvyšuje sa tak vylučovanie vody a objem telesných tekutín je normalizovaný. (pokles periférneho odporu)

**ANP => má vazodilatačný účinok**

### **SYSTÉM ANTIDIURETICKÉHO HORMÓNU (ADH, VAZOPRESÍN)**

**ADH** – je peptidový hormón, ktorý je spolu s oxytocínom produkovaný v dvoch hypotalamických jadrách (ncl.paraventricularis a ncl.supraopticus). Do zadného laloku hypofýzy (neurohypofýzy) sa dostávajú **anterográdnym axoplazmatickým transportom** => to je z tela neurónu, kde dochádza k ich syntéze sú transportované axónom až na nervové zakončenia v neurohypofýze, kde sú skladované v sekréčných granulách (Herringove telieska) a uvoľňované na podnety hypotalamu.

ADH sa podieľa na riadení stáleho objemu telesných tekutín a na riadení osmolality.

Osmolalita krvnej plazmy sa pohybuje okolo 290mosm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Pokiaľ dôjde k jej zvýšeniu alebo zníženiu, sú tieto zmeny zaznamenávané **osmoreceptormi** v hypotalame, čo vedie k sekrécií ADH.

Pri zvýšenej osmolalite (zvýšená sekrécia ADH) sa zabuduje do zberacích kanálikov viac akvaporínov, a tým sa zvýši spätná resorpcia vody. Dôsledkom zvýšenej resorpcie vody je zvýšený tlak, zvýšený žilný návrat.

Pri zníženej osmolalite (znížená sekrécia ADH) sa zabuduje do zberacích kanálikov menej akvaporínov, a tým je znížená spätná resorpcia vody. Dôjde tak k zníženiu krvného tlaku a vyplavuje sa renin.

Čo sa týka objemu telesných tekutín – keď je zvýšený objem, tak je znížená sekrécia ADH, keď je objem znížený, tak sekrécia ADH je zvýšená.

**Zvýšené/znížené vylučovanie vody sa zaistuje cez  $\text{V}_2$  receptory – ktoré sa nachádzajú v ľadvinových zberacích kanálikoch, riadenie osmolality**

**Vazokonstrikčný efekt je sprostredkovaný  $\text{V}_1$  receptorom – nachádzajú sa v hladkej svalovine ciev, vyvoláva vazokonstrikciu arteriol, zvyšuje periférny odpor - vazokonstrikčný efekt sa uplatňuje v prípade silného krvácania.**

**Angiotenzín II zvyšuje sekréciu ADH!!!**

**ADH – sa radí medzi pomalé (dlhodobé) regulačné mechanizmy**

V tejto otázke je zahrnutá aj otázka číslo – 25,26,27,28

## 29. Mikrocirkulace, prútok krve ledvinami.

Pod mikrocirkuláciou rozumieme **krvný obeh** v arteriolách, kapilárach, venulách a arteriovenózných anastomózach.

**KAPILÁRY** sa oproti iným cievam vyznačujú výrazným **transkapilárnym transportom**, ktorým myslíme :

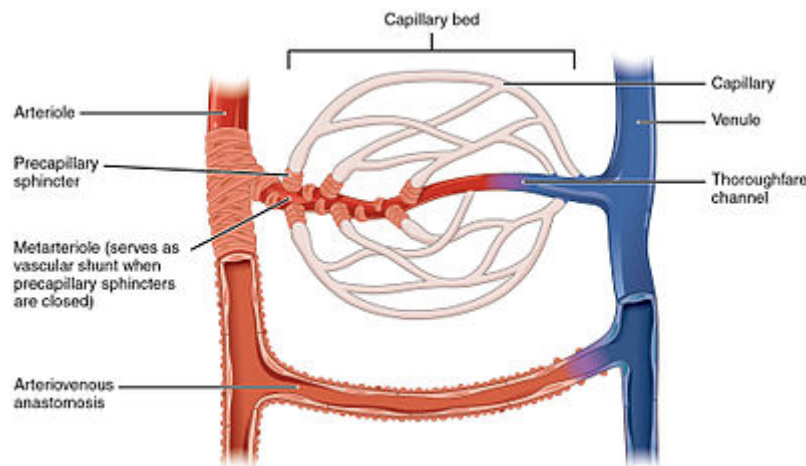
- **Filtráciu** (výdaj vody do intersticia)
- **Resorpciu** (príjem vody z intersticia)
- **Difúziu** (výmena látok)

=>vďaka týmto funkciám sa kapiláry funkčne označujú ako cievy **výmenné**

Z arteriol odstupujú buď priamo kapiláry, alebo tzv. **metarterioly**.

**Metarterioly** – prechádzajú plynuľe vo venulu.

**Arteriovenózne anastomózy** – sú spojenie medzi arterioulou a venulou, ktoré obchádza kapilárne rečište (nachádzajú sa hlavne v koži, koniec prstov, nos, majú významný vplyv v termoregulácii).



**KAPILÁRY** – sú cievy, ktoré nemajú hladkú svalovinu, len pri odstupoch môžeme nájsť prúžok cirkulárnej svaloviny nazýva **prekapilárny sfinkter**. Kapiláry spolu na venóznom konci anastomozujú, čím vzniká **kapilárna sieť**.

V kapilárach prejde asi 5% cirkulujúcej krvi (250ml) za 1-2 sekundy.

Podľa stavby kapiláry môžeme rozdeliť :

- =>**kapiláry so súvislou endotelovou výstelkou a súvislou vrstvou bazálnej laminy** (napr. mozog, koža)
- =>**kapiláry s pinocytárnou aktivitou** (napr. srdečný a kostrový sval, určité látky prechádzajú cez endotelové bunky pinocytózou)
- =>**kapiláry fenestrované** – sú so súvislou bazálnou laminou, avšak so šterbinami medzi endotelovými bunkami, ktoré sú prepažené diafragmou (v čreve, v endokrinných žľazách, typické pre miesta s výraznou **filtráciou** a **resorpciou** látok)
- =>**kapiláry s pórmí** – to je so súvislou bazálnou laminou a otvormi medzi endotelovými bunkami, ktoré nie sú prepažené diafragmou (napr. v glomeruloch ľadvín)
- =>**kapiláry sinusoidné** – s nepravidelným lumenom, nesúvislou bazálnou laminou, medzi endotelovými bunkami sú četné fenestrácie a póry (napr. pečeň, slezina, kostná dreň)

Priemer kapiláry je bežne okolo **6µm**. Priemer erytrocytu je **7,4 µm**, takže pri prechode erytrocytu kapilárou je potreba kapiláru "zdeformovať". Vďaka pravouhlému odstupu kapiláry z metarterioly sa do nej dostávajú erytrocyty jeden po druhom – stenčený stred erytrocytu prestupuje stredom kapiláry a tlstšie okraje sú „nalepené“ na stenu kapiláry, čo je výhodné, pretože :

- =>práve na okrajoch sa nachádza najviac hemoglobínu s potrebným O<sub>2</sub>
- =>priamym dotykem erytrocytu a endotelovej bunky je uľahčená difúzia O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub>

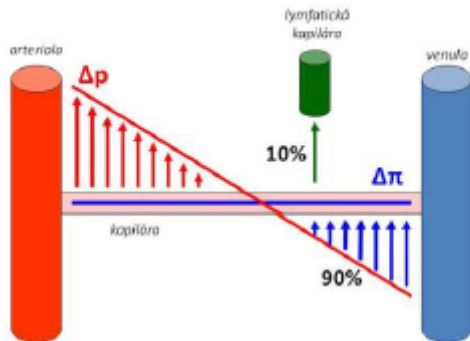
**To do akej miery prebieha transport látok v kapilárach sa odvíja od :**

- =>permeability kapilár
- =>rozdielu tlaku v kapiláre a extracelulárnej tekutine
- =>v prípade difúzie záleží aj na koncentrácii látky (koncentračnom gradiente)



Na arteriálnom „začiatku“ kapiláry prevláda **filtrácia**, je to preto, že hydrostatický tlak krvi (cca 30 mmHg) je vyšší, než onkotický tlak bielkovín (24mmHg). Na venóznom „konci“ kapiláry prevláda **resorpcia**, a to preto, že hydrostatický tlak (15 mmHg) je nižší, než onkotický tlak bielkovín, ktoré preto k sebe „ťahnu“ vodu. Podľa svojo objaviteľa je hydrostatický a onkotický tlak označované ako **Starlingove sily**.

$$\text{FILTRACE} = \text{RESORPCE} + \text{ODTOK LYMFY}$$



## 2 protichodné deje :

Filtrácia (20 litrov) x resorpcia (18 litrov), 2 litre sú vracané do obehu lymfatickou drenážou

Keď sa zvýši hydrostatický tlak v kapiláre, je možné prevýšiť filtráciu nad resorpciou a dochádza ku vzniku otokov. Bežne prevažuje filtrácia nad resorpciou, to by mohlo viesť k hromadeniu tekutiny v intersticiu a ku vzniku otokov, ale k tomu nedochádza vďaka tomu, že 10% prefiltrovanej tekutiny je odvádzané **lymfatickými cievami** => ich upchanie je ďalšou príčinou otokov

Pri poškodení kapiláry sú podráždené senzitivné nervy, ktoré vedú informáciu o podráždení do miechy a následne je z nich vyplavovaná substancia P, ktorá zvýši permeabilitu kapilár. Tejto smyčky hovoríme **axonový reflex** (uplatňuje sa u všetkých cievach).

## PRŮTOK KRVĚ LEDVINAMI

Průtok krve ledvinami se odvíjí od jejich významné funkce na udržování homeostázy. Vysoká filtrace vyžaduje dostatečný přísun krve (**1,2-1,3 l/min**; skoro **20- 25%** minutového objemu srdečního) pod dostatečným tlakem.

Průtok krve samotnými ledvinami však není rozložen rovnoměrně – nejvíce krve protéká kůrou (90%) , kde se nacházejí glomeruly a probíhá zde filtrace (spousta kyslíku se spotřebuje při transportu iontů, především Na+). Menší množství krve pak protéká dřením a velmi malé množství protéká vnitřní zónou ledviny (protéká tudíž potřebné minimum pro udržení metabolismu buněk).

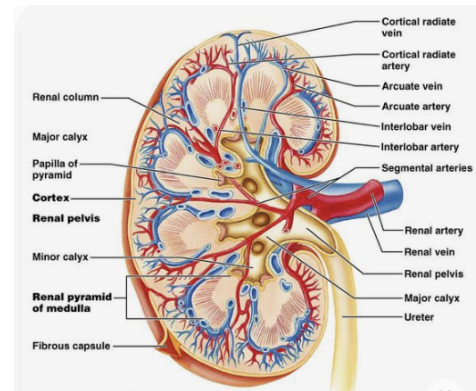
! Krvný oběh v ledvinách musí splnit dvě hlavní úlohy: zabezpečit dostatočný kontakt parenchýmu s extracelulárnou tekutinou a zabezpečit dodávku kyslíka, ktorá by zodpovedala energeticky náročným procesom tubulárnej exkrécie a spätná resorpcia

### Renální cirkulace:

Každá ledvina je zásobená **renálnou artérií**, priamo odstupujúci z aorty. Pred vstupom do hilu ledvin sa delí na 2-3 vetve -> **aa. segmentales**, ktoré zásobujú hornej, strednej a dolnú časť ledviny. Arterie sa v ledvinách delí ďalej na **aa. interlobares**, **aa. arcuate** a z nich odstupujú **aa. interlobulares**, ktoré potom dávajú vznik **aferentným arteriolám**, ktoré privádzajú krv do glomerulov.

Krv odvádzajú **arteriolae glomerulares efferentes (vasa efferentia)**, ich priebeh a usporiadanie sa líši podľa druhu nefronu:

- **Kortikálne nefrony:** (sú bližšie k povrchu, HK zasahuje iba do vonkajšej časti drene - je krátka) eferentné arterioly sa vetví v peritubulárnej sieti kapilár, ktoré obklopujú proximálny a distálny kanálik -> krv sa zbiera do **interlobulárnych vén** -> **vv. arcuate** -> **v. renales**
- **Juxtamedulárne nefrony:** (HK zasahuje hlboko do drene, je dlhá a podieľa sa na osmotickej stratifikácii) eferentné arterioly sú pomerne dlhé, pred vstupom do drene vydávajú vetvy, ktoré vytvárajú peritubulárnu kapilárnu sieť okolo proximálnych a distálnych juxtamedulárnych nefronu -> potom tieto arterioly pokračujú smerom do drene, kde sa vetvia na 12-25 **arteriolae rectae (vasa recta)** - (podieľajú sa na dôležitom vstrebávaní) -> krv odteká do **vv. interlobulares** alebo priamo do **vv. arcuate do v. renales**



Typickým rysom krvného obehu ledviny je existencia **dvoch kapilárnych sietí za sebou**. Bezprostredne do glomerulu je krv privádzaná aferentnými arteriálami, ktoré sa vetví do **kapilárnej siete glomerulu**. Odtiaľ je krv odvádzaná eferentnými arteriálami a znovu sa vetví do **peritubulárnej kapilárnej pleteně**. Vďaka tomu je tlak krvi v kapilárach glomerulu pomerne vysoký (asi **60 mmHg**), čo je výhodné pre filtráciu, a v peritubulárnych kapilárach je nízky (asi **15 mmHg**), čo je zasa výhodné pre reabsorpciu (peritubulárne kapiláry sú v dreni, kde musí byť nižší tlak, lebo nechceme, aby sa nám vyplavili ióny, ktoré sa musia vstrebať ☺)

Tlak krvi v ledvine a tým pádom aj FT ( filtračný tlak) je odvodený od tlakových pomerov v ledvine; mechanizmi na udržiavanie sú hlavne tubuloglomerulárne väzby, systém RAA, a vzťah medzi vas afferens a vas efferens. (viď nižšie pri regulácii)

Vedľa krvného rečišťa je v renálnom parenchýme aj lymfatické, bez ktorého by dreň nebola schopná v plnej miere splniť svoju funkciu v regulácii osmolality definitívnej moču.

Ako autoregulácia RBF (renal blood flow) sa označuje skutočnosť, že sa prietok plazmy ledvinami (RPF) a tým aj GFR mení v rozmedzí systémového krvného tlaku 80 až 180 mm Hg len veľmi málo. Ak klesne však tento **tlak pod 80 mm Hg**, zníži sa rýchlo prietok krvi a nakoniec filtrácie ustane.

### Prútok krvi ledvinami:

Ledvinami pretečie asi **20-25 %** hodnoty klidového srdcového MV (= 1200 až 1300 ml/min -> 1 700 l / deň ), a označuje sa ako **renální frakcie MV**.

Okolo 90% prietoku smeruje do kôry (tvorí 75% tkaniva obličky) a 10% do drene ledvín. V kôre je O<sub>2</sub> spotrebovaný predovšetkým pri metabolických dejoch a je tu transportovaný aktívne (ATP dependentný).

Denne sa vytvorí **170-180 l ultrafiltrátu** (primárneho moču) a približne **1,5 l definitívneho hypertonického moču**. Minútová spotreba kyslíka činí okolo **18 ml** (= 6 ml / 100 g / min) Na tejto spotrebe sa vždy najviac podieľa aktívny tubulárny transport, v prvom rade sodných iónov.

Pre exkretčnú funkciu ledvín je rozhodujúci predovšetkým prietok extracelulárnej tekutiny, konkrétne krvnej plazmy. S použitím hematokritu lze z celkového prietoku krvi ledvinami stanoviť veľkosť renálneho prietoku plazmy, ktorý činí okolo **700 ml / min** (clearance PAH udáva efektívny renálny prútok plazmy)

### Autoregulácia prútok krvi ledvinami:

- Schopnosť ledvin udržovať prietok krvi je pomerne konštantná;
  - Cieľom je omeziť pôsobenie celkového systémového tlaku a udržanie stálej GFR
1. **Myogénna autoregulácia** : (vzťah medz VA a VE) :  
-> na **vzestup tlaku** reagujú vazokonstrikcií predovšetkým **vas afferens** a **interlobulárne artérie** (väčší odpor pri zväčšenom tlaku – normálny filtračný tlak)  
-> na **pokles tlaku** reagujú vazodilatacií predovšetkým **vas efferens** (sníži sa odpor vas afferens, tým sa zvýši odpor vas efferens)
  2. Významne pôsobí systém **renin – angiotensin – aldosteron** (RAA), ktorý ovplyvňuje krvný tlak. Renin je tvorený juxtaglomerulárnymi bunkami (predovšetkým vas afferens). Takto vyprodukovaný renin odštiepi z angiotensinogenu angiotensin I, ktorý je pres ACE (enzym konvertujúci angiotensin) premenený na angiotensin II. ACE sa vyskytuje predovšetkým v pľúcach -> podpora sekrece aldosteronu -> **silný vazokonstrikčný účinok na vas efferens** (viď otázka 27)
  3. **Tubuloglomerulárna spätná väzba** (viď otázka 14) – zpetná väzba, pri kt. dokáže edvína zúžiť VA -> omeziť hodnotu GF, ak sa v primárnom moči objaví veľa Na<sup>+</sup>, kt. sa nedokáže vstrebať; pôsobí aj opačne
  4. Prostaglandíny – vasodilatačné účinky (PGI2)
  5. Oxid dusnatý – vasodilatačný efekt
  6. Endotelíny – vazokonstrikčná látka produkovaná endotelom

### Stanovení prútok plazmy ledvinami (RPF)

- Velikost prútok plazmy ledvinou lze měřit pomocí látek, které se filtrují v glomerulech, ale v tubulech se neresorbují, ale naopak se secernují, např. PAH.
- Clearance kyseliny **p-aminohippurové** (PAH) – hodnota okolo 650 ml/min, což odpovídá prútok plazmy ledvinami.
- $RPF = U_{PAH} \times V / P_{PAH} = C_{PAH}$  ( $U_{PAH}$  je koncentrace v moči v mg/ml, V je diuréza,  $P_{PAH}$  je plazmatická koncentrace v mg/ml)

### Stanovení prútok krvi ledvinami (RBF- renal blood flow)

- Hodnota prútok krvi ledvinami je 1200 ml/min, tj. asi 25 % minutového srdečního výdeje – tzv. renální frakce.
- $RBF = RPF / 1 - \text{hematokrit}$  (RPF=prútok plasmy ledvinami, hematokrit představuje objem krvi, který zaujímají červené krvinky)

**RBF lze zjistit měření prútok plazmy ledvinami (RPF normálně okolo 0,6 l/min).** Na základě Fickova principu se použije infuze takové testovací látky, která se z krve téměř úplně odstraní při jediném prútok ledvinami. Platí: množství PAH/čas, které přitéká a renalis do ledviny, minus množství, které ledvinu venózní krví opouští, se rovná množství, které se za příslušný čas vyloučí. Dostaneme vztah, v němž  $P_{aPAH}$  = koncentrace PAH v arteriální krvi,  $P_{vPAH}$  = koncentrace PAH v krvi ve vena renalis,  $U_{PAH}$  = koncentrace PAH v moči,  $V_u$  = objem moči za časovou jednotku:  $RPF = V_u \cdot U_{PAH} / (P_{aPAH} - P_{vPAH})$   $P_{vPAH}$  činí pouze 10 %  $P_{aPAH}$  a normálně se neměří. Je však třeba brát tuto hodnotu v úvahu a clearance PAH ( $= V_u \cdot U_{PAH} / P_{aPAH}$ ) dělit 0,9 takže:  $RPF = V_u \cdot U_{PAH} / (0,9 \cdot P_{aPAH})$   $P_{aPAH}$  však nesmí být příliš vysoká, protože by mohla být překročena kapacita pro sekreci PAH a naměřená clearance PAH by pak byla mnohem menší než skutečný RPF. Za pomoci hematokritu se nakonec vypočítá RBF:  $RBF = RPF / (1 - Hkt)$

*\* PAH - para-aminohippurová*

### Stanovení filtrační frakce (FF)

- Hodnota 0,16 – 0,20.
- Porovnává velikost glomerulární frakce a RPF.
- Vyjadřuje se buď v % nebo absolutním číslem.
- $FF = GF / RPF = C_{in,kr} / C_{PAH}$

### 30. Fyziológia prietoku krvi pľúcny rečišťom, prietok krvi portálnym obehom

#### PRIETOK KRVÍ PĽÚCNYM REČIŠŤOM

**Pľúcne artérie a arterioly** sú kratšie než systémové, majú však väčší priesvit a tenšie steny, pretože obsahujú menej hladkej svaloviny. **Vény** sú taktiež kratšie, majú väčší priesvit, ale štruktúrou steny sa prakticky nelíšia od vén systémových. Lymfatická drenáž pľúc je bohatšia v porovnaní s ostatnými tkáňami.

Ciev pľúcneho rečišťa majú sympatickú a parasympatickú inerváciu. Stimulácia sympatiku vedie k miernej vazokonstrikcii (vzostupu periférneho odporu) a stimulácia parasympatiku k miernej vazodilatácii (pokles periférneho odporu pľúcneho rečišťa).

**Krvný tlak** je v pľúcnom rečišti nízky. Veľmi nízke hodnoty dosahuje tlak krvi v pľúcnych kapilárach a je pre funkciu pľúc mimoriadne významný.

V pľúcnom rečišti je tlak krvi menší než onkotický tlak plazmy => čiže v pľúcach vzniká veľká tendencia nasávania tekutiny do kapilár – bráni teda filtrácii tekutiny do alveolov, alveoly sú tak udržiavané suché, čo je základná podmienka účinnej výmeny dýchacích plynov. Pokiaľ tlak krvi v pľúcnych kapilárach stúpa a prevýši hodnotu onkotického tlaku plazmy, dochádza k filtrácii plazmy do intersticia, neskôr do alveolov a začne sa vyvíjať pľúcny edém.

Nízka hodnota TK v pľúcnych kapilárach má význam vo vzťahu k osmotickému tlaku plazmatických bielkovín.

Pľúcny rečišťom pretečie za určitý časový úsek rovnaký objem krvi, aký pretečie za rovnakú dobu systémovým obehom. Veľkosť prietoku krvi pľúcny rečišťom sa teda rovná veľkosti srdiečného výdaja, čo je za kľudových podmienok 5-6l/min. Prietok krvi pľúcami stúpa pri svalovej práci, pretože sa zvyšuje výdaj ľavej komory, zvyšuje sa i výdaj pravej komory.

Behom usilovnej fyzickej námahy sa môže prietok zvýšiť na 3-5 násobok kľudovej hodnoty. Pritom vzostup tlaku v pľúcnych artériách, je pomerne malý. Dôvodom je **veľká poddajnosť** pľúcnych ciev a otváranie pľúcnych kapilár, ktoré boli v kľude uzavreté.

Veľkosť prietoku krvi jednotlivými časťami pľúc u stojacej osoby nie je obvykle rovnaká. Zemská príťažlivosť znižuje tlak krvi v pľúcnych artériách uložených nad úrovňou srdca a zvyšuje ho v artériách pod úrovňou srdca. Preto je prietok krvi hornými (apikálnymi) partiami pľúc zreteľne nižší než prietok krvi bazálnymi partiami. Naopak u ležiacej osoby sú tlakové rozdiely zanedbateľné.

Ďalším faktorom, ktorý sa uplatňuje v regionálnych rozdieloch prietoku, je závislosť prietoku na veľkosti **ventilácie** jednotlivých častí pľúc. Časti menej ventilované majú nízku koncentráciu kyslíku v alveolárnom vzduchu a vyššiu koncentráciu oxidu uhličitého. Tým sa prietok krvi menej ventilovanou časťou pľúc zníži, krv sa presunie do lepšie ventilovaných oblastí, čím je zaistená optimálna oxygenácia krvi za daných podmienok. V systémovom obehu je situácia z celá opačná – miestna hypoxia či hyperkapnia vedie k vazodilatácii, čo zvyšuje krvný prietok danou oblasťou a upravuje odchýlené hodnoty pO<sub>2</sub> a pCO<sub>2</sub>.

Na zvýšený tlak krvi reagujú pľúcne cievny znížením ich rezistencie

-kapacitné rečište – rezervoár krvného objemu – až 300ml krvi

Na znížený parciálny tlak O<sub>2</sub> a zvýšený parciálny tlak CO<sub>2</sub> reagujú pľúcne cievny vazokonstrikciou.

## HEPATÁLNY OBEH

Splanchnický obeh – myslíme ním obeh tráviacim ústrojenstvom, pečenou, slinivkou a slezinou.

V splanchnickej oblasti nachádzame 2 obehy:

- obeh funkčný** – ktorý je zaistený v. portae, tento obeh je prispôsobený metabolickým funkciám, to je transportu vo vode rozpustených živín do pečene, kde sú tieto živiny spracované
- obeh nutritívny** – zaisťuje výživu jednotlivých oddielov tráviacej sústavy (truncus coeliacus, a.mesenterica superior et inferior). – z uvedených tepien odstupujú tepny k jednotlivým orgánom

Cievy v splanchnickej oblasti sú bohato vybavené predovšetkým **alfa adrenergnými receptormi** a vplyv sympatiku tu preto vyvoláva **vazokonstrikciu** aj pri pôsobení adrenalínu v strese, kedy je potreba krv odkloniť do potrebných oblastí. To súvisí s ďalšou funkciou splanchnického obehu :

**FUNKCIA REZERVOÁRU KRVI** – v prípade nutnosti je možné vazokonstrikciou získať až 1 l krvi behom jednej minúty

## PEČEŇ

Do pečene je v kľude privádzané 25% krvi, ktorú srdce za minútu prečerpá, to je asi 1,5l.

1 liter privádza v.portae – chudobnejšia na kyslík, nesie so sebou  $\frac{1}{4}$  potrebného O<sub>2</sub>

0,5 litrov a.hepatica – nesie so sebou  $\frac{3}{4}$  potrebného O<sub>2</sub>

Krvný obeh pečene sa delí na nutritívny a funkčný :

**Nutritívny obeh** (výživný) – je zaistený **a.hepatica** (vetva truncus coeliacus). Vetvy artérie sa vlievajú do **sinusoid**, v ktorých sa mieša venózna a arteriálna krv, ktorá sa potom vlieva do **centrálne žily**.

**A.hepatica** – privádza kyslík pre funkciu pečene

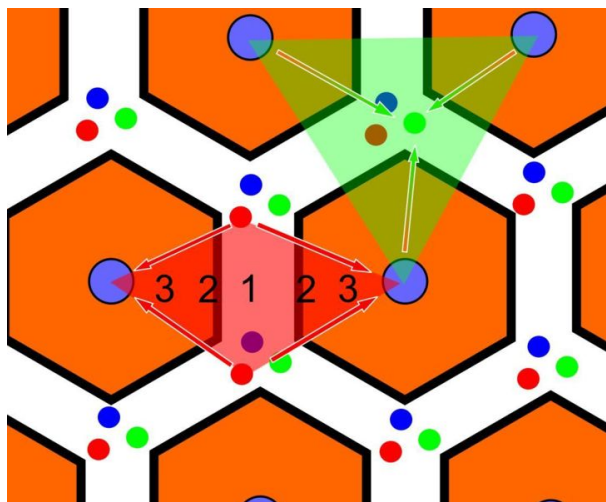
**Funkčný obeh** – je zaistený v.portae (TK 10mmHg) privádza vstrebané živiny z čriev, vstupuje do pečene v jaternej bráne a vetví sa až na jaterné žily (TK cca 5mmHg) pretekajúce portobilárnym priestorom. Tie sa vetvia do sinusoid pretekajúcich medzi trámami hepatocytov a stekajú do centrálnej žily. Centrálne žily sa spájajú, krv vteká do jaterných žíl (vv.hepaticae), ktoré sa vlievajú do dolnej dutej žily

**Jaterný acinus** – je základná funkčná jednotka pečene

V 2 protiľahlých vrcholoch sa nachádzajú 2.centralis a v ďalších dvoch protiľahlých vrcholoch 2 protobilárne triáde. (interlobulárny žľčovod, interlobulárna vena- vetva v.portae, interlobulárna artéria – vetva a.hepatica) Zásobuje hepatocyty kyslíkom, okysličená krv najprv zásobuje hepatocyty oko osy acinu, smerom na perifériu sa v pretekajúcej krvi znižuje pO<sub>2</sub>.

**Jaterný acinus** je rozdelený do 3 zón :

- periportálna zóna** – zásobovaná krvou, ktorá má pO<sub>2</sub> blízky arteriálnej krvi a obsahuje dostatočné množstvo živín. Preto tu prebiehajú procesy ako – oxidácia, glukoneogeneza, syntéza bielkovín
- intermediálna zóna** – hranica medzi jednotlivými zónami
- pericentrálna zóna** – lokalizovaná na periférii acinu, zásobovaná krvou s nižším obsahom živín a kyslíka. Prebiehajú tu napr. redukčné reakcie, lipogeneza, glykogenolýza, detoxikácia alebo tvorba pigmentu.



Jaterný acinus je červený a vidíme na ňom ako to okysličenie klesá od 1->2->3 – sú to tie zóny, ktoré som popísala vyššie.

**Regulácia prietoku pečene :**

-v pečeni sa uplatňuje len **vazokonstrikčný vplyv sympatiku** – dochádza tak k mobilizácii krvi z kapacitných ciev pečene pri zvýšenom tónu sympatiku – jaterný sympatický plexus tak spôsobuje len vazokonstrikciu!!! (vazodilatačná aferentácia do pečene chýba).

-v humorálnej regulácii sa uplatňuje **adenosín** – v kľude sa adenosín v pečeni hromadí a dilatuje jaterné arterioly do pečene teda vstupuje viac krvi z a.hepatica. Po jedle sa situácia obráti a do pečene bude privádzať viac krvi v.portae. Zvýšené vyplavovanie adenosínu po jedle spôsobí, že sa jaterné arterioly **kontrahujú**.

## 31. Erytrocyty – morfológické a funkčné charakteristiky, vznik a zánik

### KRV

Tekutá tkáň tvorená :

**Krvné elementy (korpuskulárne častice)** – červené krvinky, krvné doštičky + prostredie v ktorom sa pohybujú krvné elementy

**Plazma** – nebunečná časť, vzniká oddelením od buniek, pokiaľ ju centrifugujeme opäť získame číru tekutinu – sérum

Objem krvi činí **7-10%** telesnej hmotnosti      **muž** → 5-6 l krvi      **žena** → 4,5-5l krvi

**Hematokrit** nám umožňuje predstavu o základnom zložení krvi.

### FUNKCIA KRVÍ

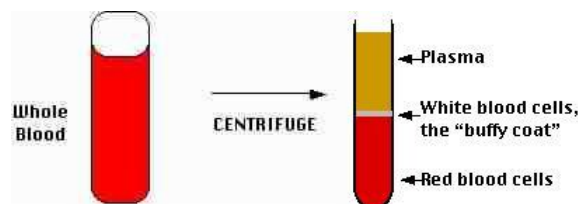
→ transportná – prenos kyslíku, signálnych molekúl (hormóny), tepla

→ rozvoz živín a odvádzanie spodín

→ pufrovacia a obranná (biele krvinky)

→ udržiava sa v nej stála osmolalita okolo 290 mosm/l

→ stále pH = 7,4 (+, - 0,4)



### ZLOŽENIE KRVÍ

Krvná plazma + krvné bunky + voda a v nej rozpustené látky

Je to koloid, to znamená, že bielkoviny sa nerozpúšťajú, pohybujú sa v celku

⇒ **BIELKOVINY (65-85g/l)**

**organické albumíny** – je hlavný proteín v plazme, ide o najmenšie proteíny súvisia s onkotickým tlakom, v pľúcach má vyššia hodnota onkotického tlaku veľký význam.

Udržujú stály objem plazmy (onkotický tlak).

Tvorí sa v pečeni. Majú transportnú funkciu.

**globulíny** –  $\alpha$   $\beta$   $\gamma$  – tvoria sa v pečeni a v plazmatických bunkách, majú transportnú funkciu (ceruloplasmín, transferín) a imunitnú funkciu (gama-globulíny)

**protrombín, fibrinogén** – účastia sa krvného zrážania

⇒ **GLUKÓZA (3,9-5,5mmol/l)**

⇒ **ANORGANICKÉ SÚČASTI, predovšetkým ióny :**

**Na<sup>+</sup> 140mmol/l (extracelulárny)**, hlavný kation plazmy, udržiava stály objem plazmy a stály osmotický tlak

**K<sup>+</sup> 5 mmol/l (intracelulárny)**, má vplyv na excitabilitu buniek

**Cl<sup>-</sup> 100 mmol/l**, hlavný anión plazmy, udržiava stály objem plazmy, osmotický tlak a má vplyv na pH

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 24 mmol/l**, tvorí hlavný pufračný systém krvi

Súčasťou krvi sú rozpustené látky a prenášané látky.

⇒ **Krvné elementy**

Červené krvinky (erytrocyty)

Biele krvinky (leukocyty)

Krvné doštičky (trombocyty)

### ERYTROCYTY

**Nemajú jadro**, nemôžu sa regenerovať, preto žijú limitovanú dobu. (prenatálne 90 dní, u dospelých 120 dní).

Nemôžu produkovať ATP oxidatívnou fosforyláciou.

Veľkosť normálnej červenej krvinky je **7,4  $\mu$ m**.

Normálna červená krvinka má tvar **bikonkavného terčíku**. Tvar erytrocytu udržiava membrána. **Spektrín** je proteín, ktorý je hlavnou súčasťou membránového skeletu. Membránový skelet je proteinová sieť na vnútornej strane membrány a je dôležitý pre udržanie a tvar erytrocytu. Spektrín je k membráne (presnejšie k inetrínovému proteínu **band 3**) pripojený pomocou proteínu **ankyrinu**. Band 3 (taktiež kapnoforín) vymieňa HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> za Cl<sup>-</sup>.



## Hematokrit

=>pomer červených krviniek v plazme – priemerná hodnota 45%

## Počet červených krviniek

♀ 4,2 - 5,4 . 10<sup>6</sup> /μl krve

♂ 4,6 - 6,2 .10<sup>6</sup> /μl krve

## FUNKCIA ČERVENÝCH KRVINIEK

Vďaka obsahu hemoglobínu sú červené krvinky hlavným prenášačom kyslíku (z pľúc do tkáni) a oxidu uhličitého (z tkáni do pľúc). Kyslík sa viaže na svoje väzbové miesto na hemoglobíne, oxid uhličitý sa rovnako viaže na hemoglobín (na N-koniec beta reťazca), ale je transportovaný aj v podobne HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (vzniká v erythrocytoch pomocou enzýmu karboanhydrázy), či ako fyzikálne rozpustený v krvnej plazme.

## METABOLICKÉ POCHODY V ČERVENÝCH KRVINKÁCH

**Zdrojom energie (ATP) je anaeróbna glykolyza** – nemajú žiadne organely, takto je metabolizované 90% glukózy a glykolyza v erythrocyte je vždy zakončená laktátom.

**Prebíha pentozový cyklus** – produkuje **NADPH** – účastní sa v antioxidačných reakciách, NADPH je potrebný pre redukciu oxygenovaného glutationu, pretože **redukovaný glutation** odstraňuje peroxid vodíka z erythrocytov (glutathionperoxidasa obsahujúca selén)

**Syntéza 2,3-BPG** – viaže sa na deoxygenovaný Hb a znižuje jeho afinitu ku O<sub>2</sub>, tým, že znižuje afinitu Hb ku O<sub>2</sub>, uľahčuje jeho uvoľňovanie periférnym tkániam. 2,3-BPG – sa tvorí pri pobyte v nadmorskej výške, pri intenzívnej svalovej práci, u dospelých ľudí, predovšetkým o tehotnej ženy, uľahčuje prechod kyslíka z krvi matky do krvi plodu, pretože fetálny Hb (má väčšiu afinitu ku kyslíku), nemá väzbové miesto pre 2,3-BPG, erythrocyty nenarodeného dieťaťa majú významne nižšiu hladinu 2,3-BPG

**Redukcia methemoglobínu (methemoglobínreduktasa – antioxidačné činidlo spolu s glutathionom)** – redukuje späť methemoglobín na hemoglobín schopný prenášať kyslík, systém obsahujúci FAD, cytochróm b5, NADH

**Methemoglobinemia** - deficit methemoglobínreduktasy, vyvolaná požitím liečiv, či chemikálií (sulfonamidy, anilín), príznak je cyanosa, liečba podaním redukčných činidiel (methylenová modr, kys. askorbová).

Práve preto, že sú erythrocyty v priamom styku s kyslíkom, obsahujú radu antioxidačných mechanizmov –

**glutathion** – likviduje H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, **superoxiddismutasa** – odstraňuje superoxidové radikály, **methemoglobínreduktasa** premieňa oxidované železo Fe<sup>3+</sup> na Fe<sup>2+</sup>.

Krvinky sú závislé na **glukóze**.

## ERYTROPOÉZA

Červené krvinky za fetálneho obdobia vznikajú v **krvných ostrovoch** – v tých sa nachádzajú dva typy buniek :

1. **angioblasty** – z ktorých vzniknú cievy

2. **Hematogonie** – z ktorých sa diferencujú krvinky

**Erytropoéza** sa najprv odohráva v **extraembryonálnom coelome** (na povrchu žltkového vaku, v zárodočnom stvle, klkatom choriu), na konci 3. týždňa sa vývoj presúva do vlastného tela zárodka. Následne sa krvotvorba presúva do **pečene (6. týždeň)** a do **sleziny (12. týždeň)**. V kostnej dreni začína krvotvorba až po dokončení sekundárnej osifikácie jednotlivých kostí (**od 20. týždňa prevažne tu**), ktorá v plochých a krátkych kostiach a v proximálnych koncoch femuru a humeru produkuje krvinky „až dokonca života“.

Do 4-5 roku prebieha krvotvorba vo všetkých kostiach.

Krvotvorba prebieha v **červenej kostnej dreni**, v priebehu života sa do nej dostávajú tukové bunky -> začneme hovoriť o **žltej kostnej dreni**, ktorá sa môže v prípade potreby premeniť na červenú, ale v staršom veku miznú zo žltej kostnej drene tukové bunky, označujeme ju ako **šedú**, ale tá sa už nemôže premeniť na červenú.

Červené krvinky vznikajú z **kmeňových buniek**, ktoré sa diferencujú na **pluripotentné bunky** myeloidnej alebo lymfoidnej línie (nás zaujíma teraz myeloidná rada). Z pluripotentnej bunky vzniká **progenitorná bunka**, z ktorej vzniká **proerythroblast**. Zmenšovaním a produkovaním stále viac hemoglobínu (zmena modrej cytoplazmy na ružovú) sa cez radu medzistádií (bazofilný erythroblast, polychromatofilný erythroblast, ortochromný erythroblast) po **vylučení jadra** vytvárajú **retikulocyty**, ktoré ešte dva dni kolujú v krvnom rečišti a dozrievajú v **zrelé erythrocyty**.

Stimulom pre tvorbu erytrocytov je **HYPOXIA** (pokles pO<sub>2</sub> v periférnych tkánich) -> vedie k tomu, že sú aktivované juxtaglomerulárne bunky aferentných arteriol a hepatocyty, ktoré produkujú **ERYTROPOETIN**.

**ERYTROPOETIN** – hlavný regulačný faktor erytropoézy (glykoproteín) = 165 AMK + 4 oligosaccharidové reťazce  
U plodov pochádza hlavne z **pečene**, postnatálne pochádza z **ľadvín**.

ERYTROPOETIN jeho syntéza je teda spustená pri poklese pO<sub>2</sub>. Erytropoetin pôsobí na červenú kostnú dreň, kde sa viaže na svoj receptor, ktorý sa nachádza na všetkých vývojových štádiách erytrocytov. Väzbou na receptor stimuluje **delenie a diferenciáciu buniek**. Čiže tým, že erytropoetin pôsobí na červenú kostnú dreň dochádza k tvorbe erytrocytov a tie zvýšia pO<sub>2</sub>.

Muži majú viac erytropoetinu a tým aj viac červených krviniek než ženy. Je to spôsobené pohlavnými hormónmi =>**testosterón** stimuluje tvorbu erytropoetinu.

## PODMIENKY ERYTROPOÉZY

1. **Špecifické mikroprostredie – kostná dreň**
2. **Železo** – je súčasť krvného farbiva, centrálne viazaný prvok Fe<sup>2+</sup> v strede tetrapyrolu, ktorý tvorí hem. Fe získavame z potravy, v prírode sa vyskytuje vo forme trojmocného železa Fe<sup>3+</sup>, v kyselom prostredí (žalúdok) prebieha jeho redukcia a vstrebávanie (kys. askorbová redukuje železo), prenášajú ho albumíny a transferín, ukladá sa do zásoby v pečeni, slezine, kostnej dreni, kde sa nachádza vo forme feritínu, môže sa oxidovať na Fe<sup>3+</sup> a tak sa utilizuje podľa potreby v krvotvorbe.

**AMK** – tvorba bielkovín, globínu

**Kys. listová** – uplatňuje sa v metabolizme NK pri vzniku nukleotidov (premena uracilu na thymin)

**Vit. B12** – (cyanokobalamin) – tak isto sa uplatňuje v metabolizme pri vzniku nukleotidov, pred vstrebávaním sa viaže na vnútorný faktor, ktorý umožní jeho vstrebávanie v tenkom čreve

=**nedostatok kys. listovej a vit. B12 vedie k anémií**

**Vit. B6** – **pyridoxín**, syntéza hemu

**Vit. B2** – **riboflavín**, normálna funkcia a prežité erytrocytov

3. **Rastové faktory**

**Cytokíny** – látky, ktoré majú vplyv na reguláciu rastu, delenie bunky, diferenciáciu

**Interleukíny** :

**IL 1,2,3** – najvýznamnejšie pre krvotvorbu

**IL 4,6,9,11** – regulujú rast buniek jednotlivých vývojových rad

**SCF** – faktor kmeňových buniek

**CSF** – kolónie stimulujúci faktor, stimuluje diferenciáciu buniek v kostnej dreni, produkovaný bunkami mikroprostredia v kostnej dreni

**Interferóny** – inhibičná funkcia, obmedzujú proliferáciu krvotvorných buniek

## HORMONÁLNA REGULÁCIA ERYTROPOÉZY

**Erytropoetin (glykoproteín)** – hormón, ktorý sa uplatňuje pri regulácii erytropoézy, urýchľuje a stimuluje proliferáciu a diferenciáciu erytrocytov, je tvorený teda hlavne v pečeni a ľadvinách a stimulom pre jeho tvorbu je tkáňová hypoxia.

**Látky, ktoré indukujú produkciu erytropoetínu :**

**STH** – somatotropný hormón

**Hormóny štítnej žľazy (tyroxim trijodthyronin)** – súvisia s metabolickými oxidačnými procesmi, dej, ktorý zvyšuje nároky na kyslík, zvyšuje nároky na jeho dodávku

**Ľadvinové prostaglandíny** – zvýšená produkcia pri hypoxii

**Testosterón** – stimuluje tvorbu erytropoetinu, preto muži majú viac červených krviniek a majú vyšší hematokrit

**Naopak produkciu erytropoetínu ihibujú:**

**Glukokortikoidy** – znižujú tvorbu Hb, ich funkcia je glukoneogeneza – prevod glukogénnych AMK na glukózu (v glomeruloch), tým pádom sa strácajú substráty nutné pre tvorbu globínu v molekule Hb

**Estrogény** – muži ich majú menej v porovnaní so ženami, preto majú ženy menej červených krviniek

## ZÁNİK ČERVENÝCH KRVINIEK

!!! informácie o zániku ERY som čerpala z brnenských skript, je dobré si to prečítať ale pozri otázku č.33 na konci mám popísaný zánik erytrocytov od slova do slova ako to povedal na prednáške !!!

**Červené krvinky žijú asi 120 dní** (asi 4 mesiace). Behom života erytrocytu dochádza k vyčerpaniu ich enzymatickej výbavy – začínajú sa akumulovať reaktívne formy kyslíku a netvorí sa dostatok ATP. Dochádza k lipoperoxidácií a denaturácií membránových proteínov, čo vedie k zaguľataniu erytrocytu a straty deformability. Staré erytrocyty sú vychytávané v **slezinných sínusoch**, kde sú deštruované.

Pokiaľ zanikne erytrocyt v cieve, dôjde k vyplaveniu obsahu do krvi a Hb sa môže :

1. Celý naviazať na transportnú bielkovinu **haptoglobin** (komplex haptoglobin – hemoglobin)
2. Rozpadnúť na globín a hem. Hem je naviazaný na **hemopexin** (komplex hemopexin – hem)

Obidva komplexy sú potom vychytené makrofágmi pečene a sleziny. Hem je následne premenený na bilirubín a vylúčený pečeňou, železo je reutilizované.

**Zaujímavosť** – behom sekundy vznikne a zanikne približne 3 milióny erytrocytov.

**HEMOLÝZA** (neviem na 100% či je to súčasť otázky, ale možno by sa na ňu mohli pýtať pri zániku erytrocytu)

Hemolýza značí poškodenie membrány erytrocytu a následnú stratu hemoglobínu.

- **Osmotická hemolýza** – v **hypotonickom prostredí** začne do erytrocytu prechádzať veľké množstvo vody, erytrocyt sa nafúkne a praskne. V **hypertonickom prostredí** dochádza k úniku vody z erytrocytu, ktorý sa scvrká a môže sa tak poškodiť jeho membrána.
- **Fyzikálna hemolýza** – mechanické poškodenie membrány – rýchly odber krvi, trepanie so skúmavkou, vysoká teplota, chlad ...
- **Chemická hemolýza** – poškodenie membrány chemickými látkami, ktoré pôsobia na lipidovú zložku membrány – silné kyseliny a zásady, tukové rozpúšťadlá alebo zastavenie glykolýzy (olovo, chloraminy).
- **Toxická hemolýza** – uhryznutie hadom, pavúkom, ich jedy obsahujú látky, ktoré rozrušujú membránu – napr. fosfolipázy)
- **Imunologická hemolýza** – napr. hemolýza vyvolaná transfúziou nekompatibilnej krvi

Pokiaľ je **deficit glukosa-6-fosfatdehydrogenasy**, majú erytrocyty **nedostatok glutationu** (pre odbúranie peroxidu) a dochádza k ich zvýšenej **hemolýze**.

Nadmernou hemolýzou erytrocytov môže dochádzať k anémiám. U kojencov vzniká nadmernou hemolýzou červených krviniek novorodenecká žltáčka (pečeň nestíha vzniknutý bilirubín konjugovať a vylučovať žľou). Využíva sa fototerapia (pri novorodeneckej žltáčke), pri pôsobení svetla (modré svetlo) na bilirubín vznikajú fotobilirubíny, ktoré sú polárne a môžu sa vylúčiť do žlči bez konjugácie.

!!! Túto otázku môžeme použiť aj pri zodpovedaní otázky 32 – regulácia tvorby červených krviniek, popíšeme erytropoézu, k tomu podmienky a hormonálnu reguláciu 😊 !!!

### 33. Hemoglobín. Metabolizmus železa a jeho vzťah k erytropoéze.

#### HEMOGLOBÍN

Koncentrácia Hb v krvi je cca **150g/l**. Množstvo kyslíka, ktoré sa môže vyskytovať v krvi naviazané na Hb je cca **200ml/l**. Molekula Hb obsahuje 4 väzbové miesta pre O<sub>2</sub>, jeho funkcia je transport kyslíku.

Hb – je **hemoproteín**, skladá sa z proteínu (globínu) a porfyrinového kruhu (hem), ktorý viaže vo svojom strede železnatý kationt (Fe<sup>2+</sup>). Synéza Hb – globín je bielkovina, ktorá je syntetizovaná ako každá iná bielkovina, syntéza hemu prebieha v mitochondriách a cytosole, vychádzajúcimi látkami pre syntézu hemu je **sukcinyl –CoA** a **glycín** → **gama-aminolevulát**. Kondenzáciou dvoch molekúl gama-aminolevulátu vznikne **porfobilinogén**, 4 porfobilinogeny kondenzujú za vzniku **uroporfyrinogenu III**. Ten je ďalej upravovaný za vzniku **hemu**. Pre syntézu hemu je potreba vitamín B6 (pyridoxín). Hem sa na globín napojuje cez **histidinové zbytky** v bielkovinovom reťazci. Výsledný Hb pozostáva zo 4 podjednotiek. Na každú podjednotku sa môže napojiť molekula kyslíku.

#### TYPY Hb

- Bežne sa stretávame s Hb typu A (**HbA**), jeho štruktúra pozostáva z **α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>** (95-98%)
- Hemoglobín typu A<sub>2</sub> (**HbA<sub>2</sub>**) so štruktúrou **α<sub>2</sub>δ<sub>2</sub>** (2-3%)
- u detí sa stretávame s fetálnym Hb (**HbF**) so štruktúrou **α<sub>2</sub>γ<sub>2</sub>** – tento typ Hb nevviaže 2,3-BPG, má väčšiu afinitu ku kyslíku, pO<sub>2</sub>, ktorý je v krvi plodu nižší by v prípade, že by sa v krvi novorodenca nachádzal normálny Hb, nedokázal zaistiť dostatočnú saturáciu. Do 2.rokov života sa ho zbavíme. (1-2%).

Hb môže byť ešte modifikovaný :

→ s **glykovaným Hb** sa stretávame u špatne kompenzovaných diabetikov

→ na Hb sa môže ďalej viazať urea a ďalšie dusikaté látky z krvného séra, pokiaľ sú v ňom zvýšené po dostatočne dlhú dobu

#### PRENOS O<sub>2</sub> A CO<sub>2</sub> HEMOGLOBÍNOM

Molekula Hb na seba viaže 4 molekuly O<sub>2</sub>, tak že vzniká oxygenovaný Hb. Krvou je rozvedený do telných tkív. Kyslík sa uvoľňuje z Hb, vystúpi z erytrocytu a je utilizovaná v metabolizme. Hb bez kyslíku je deoxygenovaný, naviaže nahromadený CO<sub>2</sub> a odvádza ho do pľúc. CO<sub>2</sub> sa premení v červených krvinkách na HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> a vzniknutý H<sup>+</sup> sa naviaže na deoxygenovaný Hb – HbH<sup>+</sup>. V pľúcach vstupuje O<sub>2</sub>, ktorý sa naviaže na deoxygenovaný HbH<sup>+</sup> a vznikne oxygenovaný Hb. Uvoľnený H<sup>+</sup> reaguje s HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> a za účasti karboanhydrázy sa rozpadne na CO<sub>2</sub> a H<sub>2</sub>O. CO<sub>2</sub> difunduje cez krvnú plazmu do pľúc a je vydychovaný.

**Tkáň** – Hb uvoľní O<sub>2</sub> a naviaže H<sup>+</sup>

**Pľúce** – Hb viaže O<sub>2</sub> a uvoľní H<sup>+</sup>

CO<sub>2</sub> sa vychytáva a bikarbonát sa doplní z plazmy výmenou za Cl<sup>-</sup>.

**Hamburgerov efekt** – výmena HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> za Cl<sup>-</sup> v membráne erytrocytu.

#### SATURÁCIA Hb KYSLÍKOM

Hlavná úloha Hb je **prenos O<sub>2</sub>** a CO<sub>2</sub>. Kyslík sa v Hb viaže na železo hemu. Po naviazaní prvej molekuly kyslíku dochádza k zmene konformácie celého Hb a to tak, že ďalší O<sub>2</sub> sa môže naviazať ľahšie, tretí ešte ľahšie a štvrtý najľahšie – **hovoríme o pozitívnom kooperatívnom efekte**. Saturačná krivka Hb má preto **sigmoidný (esovitý) tvar**.

→po naviazaní kyslíku na Hb – **oxyhemoglobín**, krv je svetlo červená

→po naviazaní oxidu uhličitého na Hb – **karbaminohemoglobín** – karb – lebo sa viaže CO<sub>2</sub>, amino preto, že sa napojuje na N koniec beta reťazca, krv je tmavo červená

**SATURÁCIA** = celkové množstvo kyslíka naviazaného na Hb v %.

Saturačná krivka pre kyslík môže byť posúvaná doprava alebo doľava => **Bohrov efekt**

**Posun krivky doľava** = zvýšená afinita Hb ku O<sub>2</sub>

- zvýšené pH
- pokles teploty
- pokles pCO<sub>2</sub>
- pokles koncentrácie 2,3-BPG

**Posun krivky doprava** = znížená afinita Hb ku O<sub>2</sub>

- =lepšie uvoľňovanie O<sub>2</sub> periférnym tkaním
- pokles pH
- zvýšená teplota
- zvýšené pCO<sub>2</sub>, zvýšená koncentrácia 2,3-BPG

Vždy rozmýšľam, prečo to tak je! Vysvetlenie :D

Keď pracujeme, tak sa nám svaly zahrievajú, zvyšuje sa teplota, okyselujeme sa v dôsledku tvorby laktátu a tým pádom, naše tkáňe potrebujú kyslík, ktorý sa v týchto prípadoch ľahšie uvoľňuje.

## METABOLIZMUS ŽELEZA

V našom tele sa nachádza **4-4,5g** železa. Organizmus má zásobu železa na niekoľko rokov, ale toto železo konštantne stráca mnohými spôsobmi – krvácanie, menštruácia, odlupovaním epitelových buniek, tehotenstvo), preto je nevyhnutné železo prijímať potravou. Významná je aj jeho resorpcia z tráviaceho traktu. Absorbované železo vstupuje do metabolického cyklu krv-kostná dreň-erytrocyty-zásoby. Z odbúraných červených krviniek je **väčšina železa znovu využitá k tvorbe nových molekúl Hb** (reutilizácia Fe). V bunkách je Fe viazané na proteín **aferitin** vytvárajúci tak **feritin**. Časť železa je uložená v molekulách **hemosiderinu** a **myoglobínu**. Transportným proteínom železa je **transferin**, a pretože je takmer všetko železo viazané na bielkoviny, nevylučuje sa ani močom.

Z toho **¾** sa nachádza v hemoglobíne.

**¼** sa nachádza vo **feritine**.

Zbytok tvorí **funkčné železo** – enzýmy dýchacieho reťazca, myoglobín.

**Hemosiderin** je degradačný produkt feritínu, ktoré železo uvoľňuje obtiažne.

Zásoby feritínu sú hlavne v **pečeňi, slezine, kostnej dreni a enterocytoch**.

Vstrebávanie železa a jeho množstvo krvi je ovplyvňované predovšetkým bunkami črevnej sliznice. Pokiaľ je železa v krvi málo, viaže sa **cytosolová akonitáza** (na Fe závislý enzým) na mRNA pre feritin, čím inhibuje jeho činnosť – je tak obmedzené skladovanie železa v bunkách a prevažuje tak jeho prestup do krvi.

**Transferín** môže byť ďalej vychytávaný cieľovými tkáňami pomocou transferinových receptorov. Receptorovou endocytózou sa tak dostáva do erytroblastov, hepatocytov, placenty a mnohých ďalších. Tu uvoľní naviazané železo a následne je exocytózou vydané späť do obehu.

Za deň strácame odlúpanými epitelovými bunkami asi 1-2 mg Fe (a 1-2 mg Fe vstrebávame v črevách). Ženy majú väčšie straty Fe kvôli menštruačnému krvácaniu. Zvýšený príjem železa je nutný pre deti kvôli rastu alebo kojacím ženám. Nedostatok železa sa prejavuje v organizme ako **anémia**.

## ZÁNIK ČERVENEJ KRVINKY PO 120 DŇOCH

Časť zaniká v krvnom obehu, drtivá časť v retikuloendotelovom systéme.

Keď zaniknú erytrocyty (po 120 dňoch) uvoľní sa z nich hemoglobín.

**GLOBÍN** = proteín, ktorý sa **HYDROLYZUJE** na AMK, ktoré sa využívajú.

**HEM** = tetrapyrol (cirkulárny) sa rozštiepi a vznikne z neho **ZELENÉ** krvné farbivo **BILIVERDIN** => túto enzymatickú premenu podporuje napr. UV žiarenie, využíva so to u detí, ktoré majú žltáčku

**BILIVERDÍN** podlieha **REDUKCIÍ** na **BILIRUBÍN**.

**BILIRUBÍN** je hydrofóbny, rozpustný len v tukoch => z toho dôvodu sa musí konjugovať s **ALBUMÍNOM**

Bilirubín + albumín vstupujú do pečene. Takto vzniknutý komplex je už v pečeni, ale albumín sa vracia späť do krvného obehu a stáva sa voľný.

Bilirubín sa konjuguje s **KYS.GLUKURÓNOVOU** a vznikne rozpustný bilirubín (bilirubín rozpustný vo VODE), potom sa dostáva do žlčového.

Žlč smeruje do čreva, z čreva sa vráti späť do krvi (reabsorpciou behom trávenia). Skrz túto hematocestu sa dostane ľadvinou do moči. Krvou sa do moču dostáva **UROBILINOGÉN** (oxidácia) na **UROBILÍN**, ktorý sa vylučuje močom.

Proces, pri ktorom sa vstrebáva akákoľvek látka, ktorá prejde žlčou do čreva a späť do pečene sa nazýva **ENTEROHEPATÁLNA CÍRKULÁCIA**. (napr.lieky)

V čreve je vo forme **STERKOBILINOGÉNU** (oxidácia, črevné baktérie) **STERKOBILÍN**, zodpovedný za farbu stolice.

Pokiaľ sa hodnota bilirubínu v krvnej plazme zväčšuje, a pretože je to žlté farbivo, tak sa bilirubín nevychytáva vo väzivách, poznáme to **zmenou farby** v sklérach, na sliznici a neskôr aj na koži => hovorí sa tomu **ŽLTÁČKA**.

Ide o príznak, nie ochorenie. Podľa toho kde problém vznikne sa **IKTERY** delia na :

**PREHAPATÁLNE** – žltáčka novorodencov, veľký nadbytok substrátu v dobe, keď sa menia prenatálne erytrocyty na postnatálne. Deti po narodení nemajú funkčnú hematoencefalickú bariéru, zvýšené množstvo bilirubínu vzniká keď dôjde k hemolýze, ktorá nastáva, keď osmotická aktivita prostredia klesne pod hodnotu fyziologického roztoku.

**INTRAHEPATÁLNE** – spojené s hepatitídou A,B....E, infekčné ochorenie pečene, napr. fetovaním toulénu, alkohol.

**POSTHEPATÁLNE** – vzniká obvykle pri obštrukciách žlčových ciest.

### 34. Leukocyty – morfológické a funkčné charakteristiky, humorálna a bunčná imunita

**Leukocyty (biele krvinky)** – ich hlavná funkcia je likvidovať veškerý materiál, ktorý sa nachádza v organizme a nie je mu vlastný

**Počet** -> 4000-9000 /  $\mu$ l krvi ( $4 - 9 \cdot 10^9$ /l krvi)

Nižšie hodnoty označujeme ako **leukopenia**. Vyššie hodnoty označujeme ako **leukocytóza**.

U detí sú hodnoty fyziologicky zvýšené na **5500 – 18000/  $\mu$ l krvi**

#### ÚVOD K IMUNITNÉMU SYSTÉMU

Imunita je schopnosť rozoznať látky telu vlastné a tolerovať ich (autotolerancia) a poznať látku telu cudziu a eliminovať ich. Látka schopná spustiť imunitnú odpoveď je antigén. Imunitnú reakciu nespúšťa celý antigén, ale iba časť z neho – **epitop**.

Obecne môžeme imunitný systém rozdeliť na imunitný systém :

**Nešpecifický (vrodený) a špecifický (získaný).**

Obidva tieto systémy majú svojich vykonávateľov :

-môžu to byť konkrétne látky – **humorálna imunita**

-môže sa jednať o bunky – **bunčná imunita**

**Nešpecifický imunitný systém** – rodíme sa s ním. Jeho obranné reakcie sú vždy rovnaké, jak po narodení, tak na konci života.

**Špecifický imunitný systém** – nenarodíme sa s ním ale musíme si ho vybudovať stretávaním s cudzorodými látkami schopnými vyvolať imunitnú odpoveď. Najprv reaguje špecifický systém veľmi pomaly, ale pri ďalšom stretnutí s tým istým antigénom, je reakcia rýchlejšia, účinnejšia a efektívnejšia.

#### NEŠPECIFICKÝ IMUNITNÝ SYSTÉM (bunčná imunita)

Bunky nešpecifického imunitného systému patria medzi granulocyty a monocyty.

#### GRANULOCYTY

-**NEUTROFILNÉ TYČKY (jadro má jeden lalok) 4%**

-**NEUTROFILNÉ SEGMENTY (jadro má viac lalokov) 67%** - funkcia je **fagocytóza** (vedieť ju popísať), aby však mohli fagocytovať, musia byť vybavené mechanizmami, ktoré im umožnia dostať sa k cudzorodej častici. Dochádza najprv k **marginácii** k endotelovým bunkám pomocou **proteínov** :

**selektíny** na endoteli a **integríny** na leukocytoch. Leukocyty sa po priblížení k stene začínajú **guľatiť**. Tým sa spomalia a v mieste, kde bude pôsobenie chemokinov najvyššie, dôjde k **diapedézi**, teda prestúpeniu z cievneho rečišťa do väziva skrz intercelulárne spoje endotelových buniek.

Vo vlastnej fagocytóze môžeme rozlíšiť fázy :

**a)chemotaxe** – neutrofily reagujú na látky vysielané z miesta zánetu a po koncentračnom gradiente toto miesto vyhľadávajú.

**b)prilnutie granulocytov** na antigény bunčnej steny baktérií

**c)pohltenie** – vytvorenie panôžok, ktoré obklopija baktérií a následne vznikne fagozom

**d)trávenie** – spojenie fagozomu s lyzozómom, ktorý obsahuje tráviace enzýmy, ktoré sa postarajú o obsah

Neutrofily obsahujú aj enzýmy, ktoré sú zodpovedné za **tzv. respiračné vzplanutie**. Kľúčový enzým je **NADPH oxidasa** (v plazmatickej membráne neutrofilov), ktorý reaguje s kyslíkom za vzniku superoxidového radikálu a z dvoch radikálov spontánne vznikne peroxid vodíku, ktorý poškodzuje membránu baktérií.

-**EOZINOFILNÉ 3%** - súvisia s reakciami, ktoré produkujú IgE, hlavná úloha je obrana proti parazitom

Môžu využívať aj fagocytózu ale v porovnaní s neutrofilmi menej a pokiaľ je parazit väčší ako eozinofil, tak fagocytóza nie je možná.

-**BAZOFILNÉ 1%** - aktivujú sa pri alergiách. Bazofilné granulocyty predstavujú krvnú formu žírnych buniek – histiocytov. V granulách obsahujú histamín, ktorý spôsobuje v okolných cievach vazodilatáciu



## AGRANULOCYTY

-**MONOCYTY (1-10%)** – predstavujú neaktivovanú formu makrofágov, ktoré opúšťajú krvné rečište a po prestupe do tkáni sa menia na účinné makrofágy schopné fagocytózy. Makrofágy majú taktiež funkciu ako **antigén prezentujúce bunky**, medzi makrofágy patria aj Kupfferove bunky pečene, mikroglie mozgu a osteoklasty.

## NEŠPECIFICKÝ IMUNITNÝ SYSTÉM (humorálna imunita)

Do tejto imunity patria látky :

-**LYZOZÝM** – enzým nachádzajúci sa v slinách, slzách, materskom mlieku, jeho úlohou je štiepiť **peptidoglykany** nachádzajúce sa v stene G+ baktérií

-**BAZICKÉ POLYPEPTIDY** – snažia sa neutralizovať prostredie, ktoré niektoré baktérie vytvárajú, napr. spermín, ktorý neuutralizuje kyselé poševné prostredie.

-**LAKTÁT**

-**HCl** – secerňovaná parietálnymi bunkami žalúdka a ničí väčšinu baktérií prijatých potravou.

-**PROTEÍNY AKÚTNEJ FÁZE** – jedná sa o skupiny proteínov, ktoré sa uplatňujú pri imunitnej reakcii, napr. **CRP** – C reaktívny proteín

-**CYTOKINY** – látky bielkovinovej povahy, uplatňujú sa pri imunitnej reakcii ako komunikačné spoje medzi postihnutými bunkami a bunkami imunitného systému a pre komunikáciu buniek imunitného systému navzájom.

a) **Interferony** – produkované bunkami napadnutými vírusom, okolné bunky tak získavajú informáciu o napadnutí bunky

b) **Chemokiny** – umožňujú prilákať biele krvinky k mieste zánetu (chemotaxe)

c) **Interleukiny** – zaisťujú mimo iné komunikáciu medzi bielymi krvinkami, niektoré majú **prozápalový účinok** – IL 1,2,6, iné **protizápalový účinok** IL 4,5,10,3.

**CYTOKINY** – teda môžu dopomôcť k vzniku zánetu. Nalákajú do miesta napadnutia biele krvinky.

Bazofilné granulocyty začínajú produkovať histamín, čo spôsobí vazodilatáciu, čiže sa zvýši prekrvenie.

Dráždivé látky vznikajúce rozpadom našich aj cudzích buniek spôsobia zníženie pH. To dráždi voľné nervové zakončenia a spôsobuje bolesť. Všetky uvedené deje spôsobia, že dané miesto je poškodené štruktúrne aj funkčne.

-**OPSONINY** – tieto látky sa viažu na cudzorodý materiál a tým uľahčia identifikáciu tohto materiálu bunkami nešpecifickej imunity

-**KOMPLEMENT** – jedná sa o systém bielkovín v krvnom sére, ktoré sú za normálnych okolností neaktívne, avšak na určitý podnet dochádza k ich aktivácii **kaskádovitým spôsobom**.

**Základné 3 funkcie komplementu sú :**

**1.OPSONIZACE**

**2.CHEMOTAXE**

**3.OMOSTICKÁ LÝZA MIKROBA** (narušenie bunečnej membrány a zlikvidovanie nepriateľa).

## ŠPECIFICKÝ IMUNITNÝ SYSTÉM (bunečná aktivita)

Funkcia špecifického imunitného systému je zaisťovaná dvoma druhmi buniek :

**T lymfocyty** – sú zodpovedné za bunečnú špecifickú imunitu

**B lymfocyty** – sú zodpovedné za humorálnu špecifickú imunitu

Špecifická imunita reaguje len so špecifickým antigénom, presnejšie epitopom. K tomu slúžia **receptory T a B lymfocytov** :

a) **receptory T lymfocytov** – sú heterodiméry s podjednotkami  $\alpha\beta$  (častejšie) alebo  $\gamma\delta$ .

b) **receptory B lymfocytov** – sú štruktúrne identické s IgD

K aktivácii špecifickej imunity musí byť antigén nejakým spôsobom prezentovaný. K tomu slúži **HLA** - (human leukocyte antigens). Máme dve triedy HLA :

**1.HLA I. triedy** – nachádzajú sa na všetkých jaderných bunkách nášho tela. Prezentujú antigény, ktoré sú vo vnútri buniek (endogénne). Spolupracujú s **cytotoxickými T lymfocytmi** a **NK bunkami**.

**2.HLA II. triedy** – majú antigén prezentujúce bunky. Jedná sa o prezentáciu exogénnych antigénov. Spolupracujú s **pomocnými T-lymfocytmi**.

Pod pojmom APC – antigén prezentujúca bunka rozumieme **dendritické bunky** lymfatických uzlín a sleziny, **Langerhansove bunky** v epidermis a **makrofágy** a **B lymfocyty**. Tieto bunky fagocytujú cudzorodý materiál (predovšetkým exogénny), rozkladajú ho na jednotlivé antigény a tieto antigény potom vystavujú v **komplexe antigén – HLA II. triedy**. Takto vystavený antigén je rozpoznávaný pomocnými T lymfocytmi, ktoré spúšťajú špecifickú imunitnú odpoveď.

Pokiaľ sa naše telo stretlo s antigénom **prvýkrát**, dochádza k spusteniu **primárnej imunitnej odpovedi**. Trvá približne dva týždne a behom tejto doby sa z B lymfocytov stávajú plazmatické bunky a z T lymfocytov cytotoxické T lymfocyty.

**Sekundárna imunitná odpoveď** je omnoho rýchlejšia (2-7 dní). Je sprostredkovaná pamäťovými bunkami T alebo B lymfocytov a je omnoho silnejšia a pretrváva dlhšiu dobu než primárna. Životnosť pamäťových buniek je veľmi dlhá.

## T – LYMFOCYTY

Vznikajú v **kostnej dreni**, následne migrujú do **thymu (brzlík)**, kde dozrievajú. Do membrány sú im zabudované **CD4** a **CD8 lipoproteíny**, ktoré ich rozdeľujú na 2 hlavné skupiny :

**CD4 bunky** – ktoré delíme na **pomocné T – lymfocyty** a **supresorové T lymfocyty**.

**-pomocné T lymfocyty** – reagujú na antigény, ktoré predkladajú antigén prezentujúce bunky v súvislosti s HLA II. triedy.

CD4+ produkujú mnohé cytokiny. Podľa cytokínov, ktoré produkujú ich rozdeľujeme na :

**T1** – umožňujú aktivovať makrofágy a zvyšujú ich cytotoxicitu (IL-2, IFN-gama)

**T2** – aktivujú B lymfocyty a tým aktivujú tvorbu protilátok (syntetizujú IL-4, IL-5)

**-supresorové/regulačné T lymfocyty** – majú za úlohu potlačiť imunitnú reakciu, aby nedošlo k poškodeniu vlastnej tkáňe.

**CD8 bunky** – patria sem cytotoxické T lymfocyty a rovnako ako NK bunky bojujú proti bunkám napadnutými vírmi a nádorovým bunkám. Reagujú s HLA I. triedy.

Pokiaľ bude bunka napadnutá vírom alebo sa zmení v nádorovú bunku, začne tvoriť cudzie antigény, ktoré začne vystavovať na svojom povrchu cez komplex antigén-HLA I. triedy. Cytotoxický lymfocyt cudzí antigén rozpozná a vystaví do membrány bunky **perforiny**, alebo **indukuje ich apoptózu**.

Vírom napadnuté bunky alebo nádorové bunky sa snažia vyhnúť lýze tým, že nevystavia HLA I na povrch membrány, tým nemá cytotoxický T lymfocyt čo skontrolovať. V tú chvíľu do hry zasiahne NK bunka, ktorá napadá bunky, ktorá HLA I na povrchu nemá – je teda zaistené, že tak či tak budú tieto skazené bunky lýzované.

## ŠPECIFICKÝ IMUNITNÝ SYSTÉM (humorálna imunita)

**B lymfocyty** vznikajú v **kostnej dreni**. Ich názov je odvodený od Bursa Fabrici, čo je okrsk lymfoidnej tkáňe u kloaky (vtáky), kde boli B lymfocyty poprvé identifikované.

Keď sú B lymfocyty **aktivované** dochádza k tvorbe:

**a) pamäťové bunky** – kolujú v krvnom obeh a pri stretnutí s antigénom sa delia opäť na pamäťové ale aj plazmatické bunky.

**b) plazmatické bunky** – vytvárajú protilátky proti konkrétnemu antigénu

**Protilátky** produkované **B lymfocytmi** označujeme ako **IMUNOGLOBULÍNY =>** vypadajú ako písmeno Y, skladajú sa z dvoch ťažkých reťazcov H a z dvoch ľahkých reťazcov L. Na každom reťazci rozlíšujeme :

**-konštantnú časť**

**-variabilnú časť** – nachádza sa na ramenách Y, ich štruktúra odpovedá štruktúre receptora na membráne B lymfocytu, a práve oni sú zodpovedné za schopnosť rozpoznania antigénu

## ROZLIŠUJEME 5 ZÁKLADNÝCH PROTILÁTK

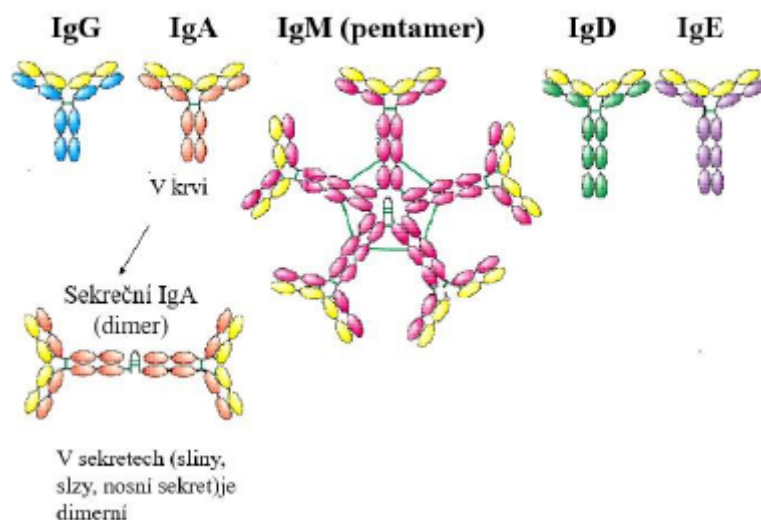
1. **IgG** – najbežnejší typ, sú schopné aktivovať komplement a neutralizovať bakteriálne toxíny, označujú sa tiež ako diagnostické, informujú nás o prekonaných infekciách, vyskytujú sa v krvi dlho po prekonaní infekcie. Ako jediné prestupujú cez placentu a zaisťujú obranu plodu.
2. **IgM** – (**pentamer**), rovnako ako IgG aktivuje komplement, účastní sa akútne prebiehajúcich infekcií, ale ich hladiny po prebehnutí infekcie v krvi klesajú. Protilátky anti A a B patria medzi igM.
3. **IgA** – (**v sekrétoch podoba diméru**), odpovedajú za slizničnú imunitu, nájdeme ich všade, kde je sekretovaný aj lyzozým (sliny, slzy, materské mlieko). Napr. v bronchiálnom sekréte má podobu diméru, ale v momente, keď sa dostanú do krvi stávajú sa opäť monomerné.
4. **IgD** – nájdeme ich ako receptory na membránach B lymfocytov, zodpovedajú za primárny kontakt s antigénom
5. **IgE** - protilátky, ktoré majú funkcie eosinofilných granulocytov, pomáhajú nám pri boji s parazitmi a sekundárne sa uplatňujú pri alergických reakciách.

Po narodení sa v krvi u dieťaťa nachádzajú len protilátky IgG, ktoré dieťa získalo od matky prestupom cez placentu. Vlastná tvorba IgG protilátok je zahájená až po príjme potravy, kedy sa naše telo stretáva s rôznymi antigénmi, ktoré tvorbu protilátok stimulujú.

V sliznici čreva sú **M bunky** – ktoré predávajú antigény prijaté potravou lymfatickým bunkám v Peyerových platoch. Takto zaktivované lymfocyty prestupujú do cirkulácie, kde dozrievajú a vracajú sa späť do čreva. Pri opätovnom stretnutí s antigénom začnú produkovať IgA.

**Zaujímavosť** = HIV sa viaže na CD4 lymfocyty, tým strácajú pomocné lymfocyty svoju funkciu, B a supresorové T lymfocyty nie sú schopné správnej funkcie a človek nakoniec stráca schopnosť odpovedať na antigén imunitnou reakciou.

## Schéma pěti hlavních tříd imunoglobulinů



## 35. Hemostáza – prehľad a charakteristika hlavných mechanizmov, krvné doštičky

Krvné doštičky (trombocyty), sú bezjaderné elementy, počet 150 000 – 300 000/  $\mu$ l krvi.

Vznikajú rozpadom megakaryocyt v kostnej dreni a žijú približne **10 dní**. Ich tvorbu stimuluje **trombopoetin**, ktorý je produkovaný predovšetkým pečeňou.

Ich hlavná úloha je zástava krvácania (**hemostáza**), účastní sa tiež zrážania krvi (**hemokoagulácia**).

Na svojom povrchu obsahujú veľkú radu receptorov a vo vnútri obsahujú tri typy granúl.

**Denzné granula  $\delta$**  – obsahujú ADP, ATP,  $Ca^{2+}$  a serotonin.

**$\alpha$  granula** – obsahujú napr. **PDGF** – doštičkový rastový faktor

**FGF** – fibroblastový rastový faktor

**vWF** – von Willebrandov rastový faktor

**doštičkový faktor 4 (fosfolipidy)** – doštičky ich vystavujú behom svojej aktivácie pomocou flip/flop mechanizmu. Fosfolipidy umožňujú komplementáciu a kooperáciu koagulačných faktorov. Vitamín K umožňuje posttranslačnú **gama-karboxyláciu** niekoľkých zbytkov **glutamátu**. Tie môžu viazať  $Ca^{2+}$ , čo napomáha väzbe faktorov k membránam fosfolipidov. Výsledkom je vznik **enzýmových komplexov** na povrchu aktivovaných trombocytov, ktoré podmieňujú presné zacielenie hemostázy.

**$\lambda$  granula** – obsahujú lyzozómy, čo naznačuje, že sú schopné lytickej povahy

### HEMOSTÁZA

Zahrňuje 3 paralelne prebiehajúce deje :

**1.reakcia cievy na poranenie = vazokonstrikcia**

**2.reakcia krvných doštičiek**

**3.Hemokoagulácia = vlastné krvné zrážanie**

**Hemostáza** je obranný reflex, ktorý bráni strate krvi v prípade krvácania, traumatu. V momente, keď sa vytvorí krvná zrazenina, to je premena tekutej fluidnej tkáňe (krv) na gel, tak sa pretrombuje a upcháva vzniknuté miesto. Behom hemokoagulácie sa štartujú antikoagulačné faktory. Vzniknutý trombus upcháva poranenú artériu (napr. a.radialis), po určitej dobe začne byť trombus odbúravaný, tak, že nastane proces rekanalizácie a tomu sa hovorí **trombolýza/fibrinolýza**. Pri poruche cievy sa začnú vytvárať látky, ktoré pôsobia **VAZOKONSTRIKČNE**.

**Prvá reakcia** hemostázy je **VAZOKONSTRIKCIA** poranenej cievy. Je vyvolaná **serotonínom** a **TXA<sub>2</sub>**, ktoré sa uvoľňujú z doštičiek. Vazokonstrikcia môže byť taktiež **reflexná**. Bolestivé podnety z poranenej cievy vedú do vazomotorického centra, ktoré cez sympatikus spôsobia vazokonstrikciu => cieľom je zamedziť prietoku krvi cievou a tým zamedziť stratám krvi. K vazokonstrikcií **nedochádza v pružníkových cievach**, teda tých, ktoré majú v stene hlavne elastické vlákna miesto svalových – pretože pri poranení napr. aorty by sme jej vazokonstrikciou moc nepomohli.

**Druhá reakcia** je spôsobená trombocytní a výsledkom je vytvorenie primárnej hemostatickej zátky (doštičkový alebo biely trombus). Doštičky reagujú v niekoľkých fázach : **adhézia, aktivácia (zmena tvaru a agregácia)** a **uvoľňovacia reakcia**.

- Pri poranení cievy dôjde k obnaženiu jej subendotelového väziva, ktoré je tvorené predovšetkým **kolagénom**. Doštičky sa ku kolagénu pútajú pomocou von Willebrandovho faktoru, ktorý je syntetizovaný cievny endotelom a secerňovaný do plazmy a subendotelového väziva. Tak dochádza k **adhézii doštičiek k poranenému miestu**.
- Zmena tvaru doštičiek** je spôsobená činnosťou **kontraktilných elementov** (aktín, myozín). Dochádza k zaguľataniu doštičiek a tvorbe **pseudopódií**, čo sú dlhé, tenké výbežky, ktorými sa doštičky vzájomne prepletajú a spojujú
- Vplyvom **trombínu**, ktorý sa medzi tým vytvoril v malom množstve hemokoaguláciou, dochádza k primárnej agregácii doštičiek. **Fibrinogén** sa napojuje na receptory doštičiek a spojuje ich tak k sebe. (je to dimér, spojuje vždy len 2 doštičky). Agregáciu taktiež podporuje **TXA<sub>2</sub>**

Tieto prvé tri reakcie doštičiek na poranenie sú stále reverzibilné. Doštičky sa môžu od seba a od endotelu odpojiť a cirkulovať ďalej. Toto je využívané pri upchávaní malých rán. Látka, ktorá spôsobí zacelenie rany je **PGDF**. Pri aktivácii doštičiek dochádza k výmene **fosfolipidov** z vonkajšej strany za fosfolipidy na vnútornej strane membrány (fosfatidylserin a fosfatidylethanolamin sú teraz na povrchu membrány). Záporné náboje týchto fosfolipidov sú teraz vystavené na povrchu a účastia sa niektorých reakcií hemokoagulácie.

**PAF** (faktor aktivujúci doštičky) – **aktivuje fosfolipázu A2**, ktorá pôsobí na fosfolipidy.

Uvoľní sa kys.arachidonová. Na túto kyselinu pôsobí enzým, ktorý sa vyskytuje v dvoch základných formách:

**COX1 – ubikvitárny enzým**

**COX 2 – selektívny enzým, vyskytujúci sa len v miestach patológií a zánetov.**

Cyklooxygenázový systém scyklizuje lineárnu molekulu a oxiduje koniec, vznikne prekurzor **prostaglandín H2**.

(žlaza, H - určuje jeho chemickú štruktúru, číslo – počet dvojných väzieb)

Na tento prekurzor (prostaglandín H2) potom pôsobia **syntázové systémy**, ktoré podľa miesta kde sa nachádzajú vytvárajú finálne veľmi funkčné produkty.

**PROTAGANDÍNSYNTAZA** – ubikvitárna, nachádza sa prakticky všade, produkty → prostaglandíny

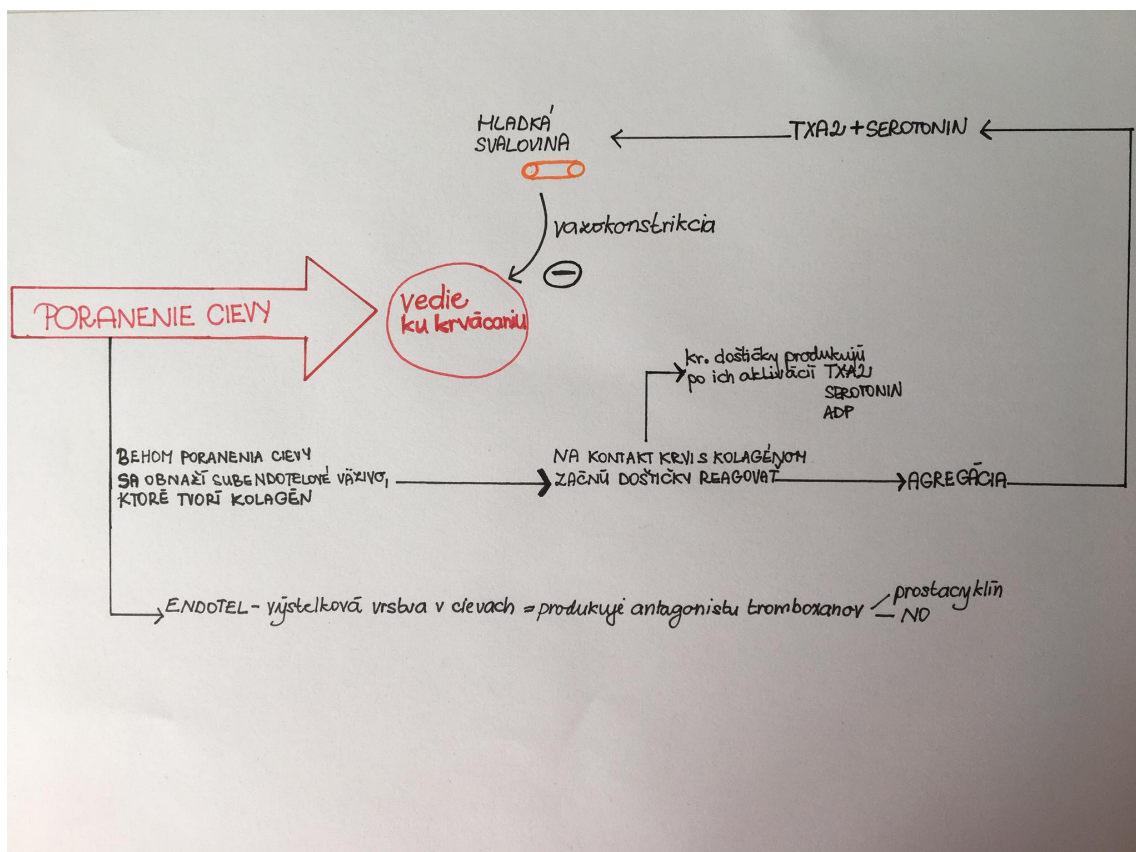
**PROSTACYKLÍNSYNTASA** – v endoteli, produkt → prostacyklin je antagonista TXA2

**TROMBOXANSYNTASA** – produkty → TROMBOXANY, tvoria sa v aktivovaných doštičkách, ktoré sa stretli s kolagénom, po tom, čo sa poranila cieva alebo žila. TXA2 je vazokonstrikčná látka, metabolizuje sa na TXB2 – neúčinný.

- d) Ako posledná nastáva uvoľňovacia fáza, kedy dochádza k **degranulácii doštičiek**. **ADP** je silné agregáčne činidlo. **Trombospondin** upevňuje väzby medzi doštičkami a fibrinogenom. Uvoľňovacia fáza (tzv. sekundárna agregácia – štartuje sa pri zacelovaní významnejších defektov) je už **ireverzibilná**. Doštičky nakoniec splynú – **viskózna metamorfóza**.

V cievach, v ktorých nedošlo k poraneniu, dochádza k sekrécii NO a PGI2, ktoré inaktivujú doštičky a spôsobujú vazodilatáciu. Tieto látky sú produkované endotelom.

\***SEROTONÍN** – odvodený z AMK tryptofanu (esenciálna AMK), vazokonstriktor, obsiahnutý v krvných doštičkách, GIT, CNS. Niektoré serotoninové receptory sa môžu stať príčinou migrény.



## 36. Hemokoagulácia – charakteristika priebehu

**Hemokoagulácia** – súčasť hemostázy. Vlastné zrážanie krvi.

Proces, kedy sa spočiatku vytvára gél s účasťou veľkých krvných korpuskulí vo finále s tvorbou trombu, ktorý podľa toho, čo v ňom prevažuje sa označuje :

Červený trombus – erytrocyty

Biely trombus – trombocyty, leukocyty

Koagulácia je založená na skutočnosti, že v krvnej plazme alebo na krvných doštičkách sa nachádzajú koagulačné faktory.

Vyvrcholenie hemokoagulácie je premena rozpustnej plazmatickej bielkoviny **fibrinogenu** na nerozpustný fibrín, premenu katalyzuje enzým **trombín**. Fibrín následnej vytvára odolnú fibrinovú sieť.

Zrážania krvi sa účastní celá **rada koagulačných faktorov**, ktoré sú za sebou zoradené v kaskáde, v ktorej však neplatí len jednosmerný prenos informácie, existuje tu aj **systém pozitívnych spätných väzieb**, ktorý zaisťuje, že aj malý podnet spôsobí rýchle a účinné zrážanie.

**Koagulačné faktory :**

- väčšina z nich sú proteíny, niektoré sú enzýmy, kofaktory, alebo vápenatý ión
- označujú sa buď rímskymi číslicami, alebo podľa toho akú majú funkciu, alebo aká osoba ich pomenováva
- väčšina je **produkovaná v pečeni** (preto je ochorenie pečene často komplikované poruchami zrážania)  
Tie, čo sa tvoria v pečeni budú proteínovej povahy (katalytické enzýmy)  
V pečeni sú niektoré faktory tvorené zásadne len v prítomnosti naftochinonových látok (**vit.K**)
- vyskytujú sa v PRO forme
- **vitamín K dependentné faktory II, VII, IX, X** (sú prokoagulačné), vitamín K paradoxne zodpovedá za stimuláciu antikoagulačnej kaskády v priebehu toho deja a súvisí s proteínom C,S.

**Zmyslom koagulačných faktorov** je premena rozpustného fibrinogenu na nerozpustný fibrín a vytvorenie **definitívnej hemostatickej zátky**.

### KOAGULAČNÉ FAKTORY

- ⇒ **faktor I : fibrinogén** – je finále koagulačnej kaskády, je premenený trombínom na fibrín, je to vláknitá štruktúra, ktorá do seba zapadá, dochádza k polymerizácii jednotlivých častíc, ktoré vytvárajú fibrinovú sieť. **Najväčší plazmatický proteín** v našej krvnej plazme – skladá sa z **3 párov polypeptidových reťazcov**, ktoré sú kovalentne viazané disulfidovými väzbami. Pokiaľ sa znižuje norma u ľudí hrozí **DIC** – vedie k zvýšenej krvácanosti.
- ⇒ **Faktor II : protrombín** – prekursor trombínu, ktorý mení nerozpustný fibrinogén na rozpustný fibrín (opakovanie je matka múdrosti :D ). Tvorba protrombinu vyžaduje prítomnosť vitamínu K.  
**Protrombinový čas, Quickov test** – krv zmiešame s roztokom Na citrátu, ďalej sa k tomu pridáva tromboplastin a CaCl<sub>2</sub> a navodí sa zrážanie. V sekundách meriame ako rýchlo prebieha koagulácia v našej krvi. **Normálna hodnota 12-15 s**. Pokiaľ je čas dlhší – riziko, stav prokrvavaví. Pokiaľ je čas kratší – riziko – stav prokoagulačný, riziko vzniku trombu.  
**APTT test – aktivovaný parciálny tromboplastinový čas**. Meriame čas vytvorenia fibrinového koagula. Rozmedzie 25-31,4 s.
- ⇒ **Faktor III : tkáňový tromboplastin** – začína vonkajšiu cestu zrážania krvi
- ⇒ **Faktor IV : Ca<sup>2+</sup>** - tvorí 50% plazmatického kalcia, nutný pre všetky reakcie, okrem prvej vo vnútornej ceste. Spomenul v prednáške – parathormón, kalcitonin – pôsobia na kosť, ľadvinu, v súvislosti s vit.D3 tiež na tráviaci trakt. Parathormón je antagonista kalcitonínu.
- ⇒ **Faktor V : proakcelerin** – urýchlovač koagulačného procesu  
**Faktor VI – neudáva sa, pretože sa zistilo, že je to aktivovaný faktor V**
- ⇒ **Faktor VII : prokonvertin** – aktivuje s tkáňovým faktorom v komplexe vonkajšieho systému faktor X
- ⇒ **Faktor VIII : antihemofilný faktor** – u niektorých ľudí sa nevyskytuje, je naviazaný na von Willebrandov faktor (chýba asi u mužov, ktorí majú hemofíliu A – kedyby náhodou :D)
- ⇒ **Faktor IX : Christmasov faktor** – súvisí s hemofíliou typu B, antihemofilický faktor B
- ⇒ **Faktor X : faktor Stuart – Powerové !!! (vždy v ženskom rode!!!)**
- ⇒ **Faktor XI : plazma tromboplastin antecedent, antihemofilický faktor C**
- ⇒ **Faktor XII : Hagemanov faktor** – začína vnútornú cestu, tzv.fáza kontaktu
- ⇒ **Faktor XIII : fibrín stabilizujúci faktor** – faktor stabilizujúci fibrín

- ⇒ **Faktor XIV : proteín C a proteín S** – proteín C je proenzým antikoagulačnej serín – proteázy, proteín S je jeho kofaktor, proteín C a S sú antikoagulačné faktory závislé na vitamíne K

**Koagulačné faktory** môžeme rozdeliť podľa ich rozdielnej funkcie do 5 základných skupín :

1. serinové proteázy – katalyzujú parciálnu proteázu koagulačných faktorov
2. bielkoviny slúžiace ako kofaktory enzýmov
3.  $\text{Ca}^{2+}$  napomáha väzbe niektorých koagulačných faktorov na membránové fosfolipidy
4. fibrinogén – prekursor fibrinovej siete
5. transglutamináza – f.VIII – stabilizuje fibrinovú sieť

Proces hemokoagulácie je možné aktivovať **dvomi rôznymi cestami** (vúťorná x vonkajšia), ktoré sa stratávajú v mieste aktivácie faktoru X na  $\text{Xa}$ .

### VONKAJŠIA CESTA KOAGULÁCIE

Je významná pre iniciáciu (štartovanie) koagulácie.

Faktory, ktoré zahŕňa vonkajšia cesta koagulácie – f.III, f.IV, f.VII.

Poranenie endotelu vedie k uvoľneniu **tkáňového tromboplastínu (f.III)**, ktorý spôsobí spoločne s  $\text{Ca}^{2+}$  premenu **faktoru VII → faktor VIIa**.

**Faktor VIIa + fosfolipidy +  $\text{Ca}^{2+}$**  vytvoria vonkajší **tenázový komplex**, aktivujú **faktor X → faktor Xa** a **faktor IX → faktor IXa**.

„zrážanie vonkajšou cestou je rýchlejšie (15s) v porovnaní s vnúťornou (niekoľko minút)“

**Faktor III** – predstavuje zmes fosfolipidov a protínov, uvoľňujú sa pri poškodení buniek, prípadne ho exprimujú aktivované endotelie a leukocyty.

### VNÚĽORNÁ CESTA KOAGULÁCIE

Dôležitá pre amplifikáciu koagulácie.

Faktory, ktoré zahŕňa – f.VIII, f.IX, f.XI, f.XII

Na počiatku stojí **kontaktná fáza** => väzba f.XII na obnažený subendoteliálny kolagén, dochádza k premene **f.XII → f-XIIa**. **Faktor XIIa** následne aktivuje **f.XI → f. XIa**. **Faktor XIa (za účasti  $\text{Ca}^{2+}$ )** aktivuje **faktor IX → faktor IXa**. **Vnúťorný tenázový komplex** tvorí – f.VIIIa, f.IXa, fosfolipidy,  $\text{Ca}^{2+}$  → aktivuje **faktor X → faktor Xa**

Systém vnútornej cesty koagulácie je prepojený so systémom **kalikrein – kininogén**.

**Aktivovaný faktor XII** katalyzuje premenu **prekalikreinu** na **kalikrein**. Premene napomáha vysokomolekulárny **kininogén**.

Kalikrein spätne posilňuje premenu **f.XII → f.XIIa**, čím vzniká **klička pozitívnej spätnej väzby**. Kalikrein súčasne odštiepuje z vysokomolekulárneho kininogénu nonapeptid **bradykinin**.

### SPOLOČNÁ CESTA KOAGULÁCIE

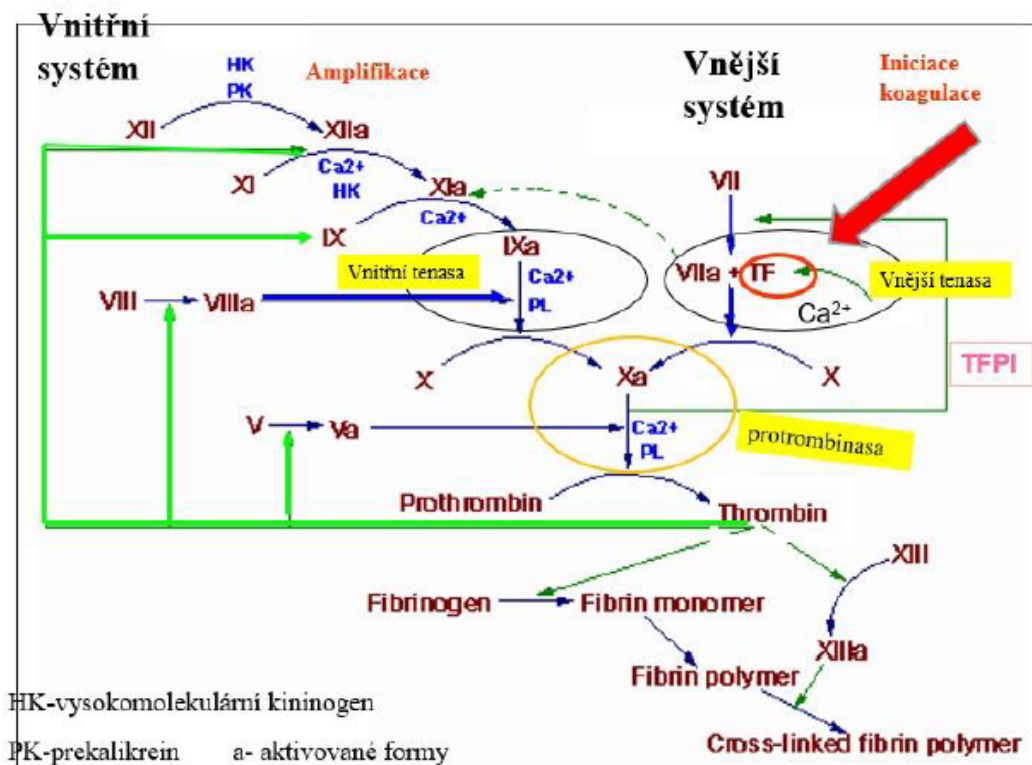
Vonkajšia cesta koagulácie a vnúťorná cesta koagulácie vedú skrz tenázové komplexy k **aktivácii f.X → f.Xa**. **f.Xa** sa stane súčasťou **protrombinázového komplexu (protrombinasa)** – tvorí ho f.Xa, f.Va, fosfolipidy,  $\text{Ca}^{2+}$  a aktivuje **f.II → f.IIa**. **Faktor V** je aktivovaný **trombinom**.

**Fibrinogén** – je bielkovina, tvorí sa v pečeni, patrí medzi proteíny akútnej fázy, jeho hladina rastie pri zápalových reakciách. Molekula fibrinogénu sa skladá z **3 globulárnych domén** – 2 periférne a 1 centrálna. Trombín aktivuje premenu fibrinogénu na fibrín, ktorý je pôvodne monomér a neskôr sa polymerizuje a vzniká **fibrinová sieť**. Fibrinová sieť musí byť spevnené tvorbou kovalentných mostíkov medzi alfa a beta reťazcom fibrínu, katalyzované **faktorom XIII**.

\*monoméry fibrínu sú spojené slabou nekovalentou väzbou ale faktor IIIa premení nekovalentné väzby na kovalentné a vzniká definitívna zátka.

**Faktor IIa (trombín)** má aj ďalšie **pozitívne spätnoväzbové účinky** – urýchľuje premenu :

f.V → f.Va, f.VIII → f.VIIIa, f.IX → f.IXa, f.XII → f.XIIa



Pokiaľ hemokoagulačná kaskáda narušená, môže mať postihnutý jedinec sklony ku **krvácaniu**.

#### Najčastejšie príčiny :

- Vrodený nedostatok niektorého z faktorov zrážania krvi (najčastejšie je to f.VIII, jeho nedostatok je známy ako hemofília A)
- Nedostatok niektorého faktora zrážania krvi – kvôli ochoreniu pečene, nedostatku vitamínu K
- Zvýšená spotreba faktorov
- Nedostatok krvných doštičiek (trombocytopenia) alebo ich poškodenie (trombocytopatia)
- Niektoré cievne choroby
- Prílišná fibrinolýza

Keďže pri zrážaní funguje pozitívna spätná väzba, je potreba ju včas zastaviť, aby nedošlo k nadmernej tvorbe trombov, čo by mohlo viesť k trombóze, či embóliám.

**Fibrinolýza** – rozumieme rozpustenie fibrínu pomocou **plazminu**. Plazmin vzniká zo svojho prekursoru plazminogénu, ktorý aktivuje tkáňový plazminogén, urokináza, f.XIa, XIIa, kalikrein.

Plazmín je schopný rozkladať polymér fibrín na monoméry, ktoré vychytáva RES. Ako inhibítory plazminogénu figurujú **alfa2 –antiplazmin** a **alfa2 –makroglobulín**.

Inhibítor fibrinolýzy aktivovaný trombínom zaisťuje, že nedôjde k okamžitej fibrinolýze vzniknutej zrazeniny a tým k strate zmyslu hemokoagulácie.

#### Inhibícia zrážania krvi – protizrážlivé mechanizmy, antikoagulancia

Medzi obecné inhibítory patrí **endotel**, ktorý zabraňuje aktivácií vnútornej cesty a prúd krvi, ktorý odplavuje koagulačné faktory preč a zabraňuje tak ich dostatočnej akumulácii v jednom mieste a vzniku zrazeniny.

**Antitrombín III** – je schopný inhibovať nasledujúce faktory krvného zrážania (naviaže sa na ne) :

f. IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa

Naviazaním vzniká komplex, ktorý nie je schopný vykonávať svoju funkciu. Vznik týchto komplexov podporujeme terapeuticky **heparínom (mukopolysacharid)** => tvorí s antitrombínom komplex a zvyšuje tak jeho aktivitu, antitrombín III je tvorený v pečeni.



**Trombomodulin** – nachádza sa na membráne nepoškodeného endotelu a môže sa naň viazať trombín. Komplex trombomodulín – trombín pôsobí na proteín C, ktorý je aktivovaný. Ten sa spojí s proteínom S za vzniku komplexu proteín C – proteín S. Tento komplex pak inhibuje činnosť f. Va a VIIIa. Syntéza proteínu C a S je závislá na vitamíne K.

Proteín C môže byť u niektorých ľudí značne nabúraný. **Leidenská mutácia faktoru V** – u ľudí s touto chorobou je tento systém (antitrombogénny) významne neaktívny a môže u týchto ľudí vzniknúť ťažká tromboembolická príhoda. Pri kombinácii Leidenskej choroby s hormonálnou antikoncepciou, či fajčením sa pravdepodobnosť tromboembolickej príhody dramaticky zvyšuje.

**Inhibitor tkáňového tromboplastinu** – vzniká v endoteli a je ním zastavená vonkajšia cesta zrážania krvi.

**KUMARIN a jeho deriváty** – komonica lekárska obsahuje látky, z ktorých sa vyrábajú lieky, ktorými sa riedi krv, kumarinové deriváty sa používajú ako trávadlo, prvá pomoc vitamín K!

**HIRUDÍN** – pyjavica má v ústach hirudín – antikoagulancium, hirudín je proteín a inhibuje trombín

**ANEXINY** - sú proteíny, ktoré sa nachádzajú jak v bunkách, tak plazme. Plazmatické anexiny majú antikoagulačné účinky.

**DEKALCIFIKÁCIA** – dekalifikujeme citrátom, šťavelan, napr. veľké množstvo rebarbory môže nabúrať koag.systém

**DEFIBRINÁCIA** – v tele sa nestáva, dá sa urobiť v laboratórnych podmienkach

**!!! otázka č. 37** – faktory ovplyvňujúce zrážanie krvi, prirodzené protizrážanlivé mechanizmy, antikoagulancia – je to zahrnuté v tejto otázke ☺

-obrázok koagulačnej kaskády je aj v matroši – pozri si záchranné otázky, pretože ho bude treba vedieť asi aj nakresliť schematicky !!!

### 38. Krvné skupiny – charakteristika ABO a Rh systémov, transfúzia

Pod pojmom krvné systémy rozumieme antigény, či antigénne systémy na membránach erytrocytov. To znamená, že krvné skupiny zisťujeme **podľa antigénov** na membránach erytrocytov.

#### História krvných skupín

=>v 19. storočí Harvey objavil krvný obeh, ale krvný systém ABO u človeka objavili nezávisle na sebe :

V 1901 – Landsteiner objavil ABO systém, v roku 1941 Landsteiner – objavil Rh systém

V 1907 – Janský objavil krvné skupiny A, B, AB, O

V dnešnej dobe je 21 systémov ľudských krvných skupín → ABO, Rh, MNSs, Kell, Duffy, Diego, Kidd, Lutheran.

| Landsteiner | Jánský | Dnešní nomenklatura |
|-------------|--------|---------------------|
| A           | II     | A                   |
| B           | III    | B                   |
| C           | I      | O                   |
| ---         | IV     | AB                  |

#### Určovanie krvných skupín má význam pri :

=>liečbe krvi a krvnými derivátmi

=>prenátálnej starostlivosti

=>objasňovaní posttransfúzných komplikácií

=>sporoch o určovanie otcovstva, v súdnom lekárstve, kriminalistike

=>v imunohematológii, antropológii, biológii

#### AGLUTINOGENY = ANTIGÉNY

=sú viazané na povrchu erytrocytov, sú oligosacharidy viazané na bielkovinové, či lipidové zložky membrány ERY, čiže tvoria glykoproteíny a glykolipidy

Pripojením 1 alebo 2 molekúl monosacharidov vznikajú **príslušné antigény** :

**A-N-acetylglaktosamin**

**B-D-galaktóza**

**H-L-fukóza**

Antigén A je prítomný na membráne erytrocytov u krvnej skupiny A.

Antigén B → krvná skupina B

Antigén A a B → krvná skupina AB

Žiadny antigén → krvná skupina O

Antigény ABO sa nevyskytujú len na ERY ale aj pečeni, ľadviny, pľúca => preto ako prvé zlyhávajú pri transfúzií

Erytrocyty krvnej skupiny O nesú na svojom povrchu **antigén H**.

**Antigén H** – jeho tvorba je geneticky riadená, behom ontogenetického vývoja sa na membráne plodu vytvára, buď zostáva nezmenený behom vývoja alebo je v dôsledku pôsobenia špecifických enzýmov premenený na antigén A alebo B (čiže je prekursor antigénov A a B).

Pokiaľ sa na základ nenaviaže H, nebudú sa môcť naviazať ani A a B a budeme sa baviť o **Bombay fenotype**.

#### AGLUTININY = PROTILÁTKY

=sú prítomné v plazme, v sére, sú to imunoglobulíny IgG a IgM, produkované kostnou dreňou a bb imunitného s.

Vznikajú niekoľko mesiacov po narodení. (3.mesiac)

Reakcia protilátky a antigénu spôsobí aglutináciu erytrocytov – NIKDY ZHLUKOVANIE ERY !!!!

Krvná skupina A → protilátky anti B

Krvná skupina B → protilátky anti A

Krvná skupina AB → žiadne protilátky

Krvná skupina O → protilátky anti A a anti B

| Genotyp | Skupina   | Aglutinogen | Aglutinin      |
|---------|-----------|-------------|----------------|
| 00      | <b>O</b>  | ----        | anti-A, anti-B |
| 0A, AA  | <b>A</b>  | A           | anti-B         |
| 0B, BB  | <b>B</b>  | B           | anti-A         |
| AB      | <b>AB</b> | A, B        | ----           |

Dedičnosť ABO je jednoduchá, vykazuje **KODOMINANCIU** → existujú 4 fenotypy (4 krvné skupiny) a 6 genotypov (6 kombinácií alel). A, B gény sú dominantné. Možno preukázať u 4 týždňového embrya, pri pôrode 20-30 % maxima, plná sila 18-20. rok, potom už rovnaká.

#### Podskupiny :

A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>x</sub> : A<sub>1</sub> – najsilnejšie, A<sub>3</sub> – najslabšie.

U B skupiny veľmi vzácne.

Vyskytuje sa aj v AB skupine.

#### ROZLOŽENIE KRVNÝCH SKUPÍN

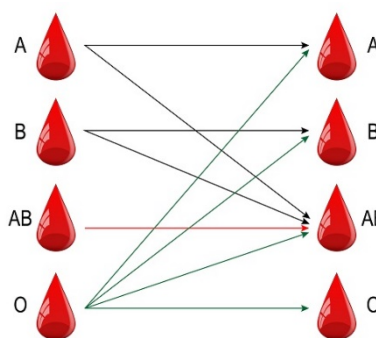
#### Rozložení ve středoevropské populaci

| Krevní skupina | Rozložení |
|----------------|-----------|
| O              | 39 %      |
| A              | 48 %      |
| B              | 9 %       |
| AB             | 4 %       |

Najviac A : oblasti u Atlantického oceánu, Eskymáci (60%)

Najviac B : juhovýchodná Ázia, India (40%)

Najviac O : američtí Indiáni (100%)



Univerzálny príjemca – AB+

Univerzálny dárca – O-

**Landsteinerovo pravidlo** – v krvnej plazme musí byť protilátka a antigén rozdielne, inak dôjde k rozpadu erytrocytov.

Napr. krvná skupina A je determinovaná prítomnosťou antigénu A, ale protilátka anti A v plazme chýba.

krvná skupina A neobsahuje antigén B, ale v plazme sa nachádza protilátka anti B.

**Otázka, prečo sa v organizme vyskytujú protilátky proti antigénu, ktorý sa v organizme nevyskytuje ?**

Pretože zdroj antigénov vedúcich k tvorbe protilátok je prijímaná potrava a niektoré baktérie.

#### Rh SYSTÉM

Názov pochádza od opice Makak Rhesus

V Rh systéme bolo identifikovaných 6 typov antigénov → C, D, E, c, d, e

C, D, E antigény sú lipoproteíny. 85 % belochov Rh+, 99% Aziatov Rh+

D/d antigén je najrozšírenejší v našej populácii a vykazuje najvyššiu antigenicitu.

Jedinec nesúci antigén D → Rh+

Jedinec nesúci antigén d → Rh-

Rozdiel od ABO systému je v tom, že protilátky sa tu bežne nevyskytujú. **Transfúzia Rh inkompatibilnej krvi:**

Napr. Rh pozitívny príjemca môže dostať krv aj od Rh negatívneho dárca, ale Rh negatívny príjemca môže dostať krv len od Rh negatívneho dárca.

#### **Inkompatibilita matky a plodu :**

Pokiaľ je matka Rh negatívna a otec je Rh pozitívny a dieťa zdedí po otcovi **Rh +**, tak dochádza k nesúrodosti týchto faktorov medzi matkou a dieťaťom => závažné dôsledky

**Prvé tehotenstvo** prebieha väčšinou bez klinických prejavov, pri pôrode sa zmieša časť krvi matky s krvou plodu a v tele matky sa začínajú tvoriť anti D protilátky.

**Väčší problém nastáva pri ďalších tehotenstvách**, pokiaľ bude potomok opäť Rh +, matka má už pripravené protilátky proti Rh faktoru a hneď keď začne dieťa tvoriť erytrocyty, sú tieto látky aktivované a prechádzajú cez placentu. Dochádza k hemolýze ERY plodu – ochorenie sa nazýva fetálna erytoblastóza. V krvi plodu sa zvyšuje koncentrácia nekonjugovaného bilirubínu, ktorý začne prestupovať do mozgu cez hematoencefalickú bariéru – tento stav označujeme ako **jadrový ikterus**. Aby nedochádzalo k imunizácii matky, podáva sa jej po pôrode dávka anti D-protilátok. Pokiaľ by k imunizácii nedošlo, robí sa u novorodenca výmenná transfúzia krvi.

## TRANSFÚZIA KRVÍ

Transfúzia krvi znamená podanie plnej krvi alebo krvných prípravkov zdravého človeka do krvného obehu pacienta. Názov transfúzia pochádza z latinského **transfusio** – prelievanie.

**História** – už od samého počiatku života bola krv považovaná za „posvätnú tekutinu“ spojovanú so životom. Prvé transfúzie krvi sa odohrali už v 19. storočí po objavení krvného obehu. Prevádzala sa krv ľudská aj zvieracia (väčšinou jahňacia), ale transfúzie takmer vždy končili smrťou – preto sa transfúzie ďalších 150 rokov odmietali. Na začiatkom 20. storočia, keď sa objavili a boli presne klasifikované krvné skupiny, bol známy význam červených krviniek, nebezpečie aglutinácie a hemolýzy a bol objavený účinok protizrážanlivého prostriedku citrónanu sodného a konzervačný vplyv glukózy sa prevádzali tzv. priame transfúzie. V súčasnej dobe sa robia výhradne transfúzie nepriame – krv sa prevádza z krvných vakov.

Ako darcovia krvi sa môžu hlásiť občania vo veku **18-65 rokov**.

Medzi základné vyšetrenie darcu pred odberom krvi – interné vyšetrenie, RTG pľúc, vyšetrenie krvi na sedimentáciu, pečenné testy, vyšetrenie moču a močového sedimentu, HIV, HbsAg, KO, BWR  
Ľudia, ktorí mali alebo majú hepatitídu, TBC, AIDs, krvné choroby, hypertenziu, ochorenie ľadvín, nádory a celkovo oslabení jedinci sú z darcovstva krvi vylúčení.

Indikácia podania transfúzie – anémia, ťažká trombocytopenia, niektoré imunodeficiencie, hemofília ...

### Dôkaz compatibility krvi

- veľký krížový pokus** – sérum príjemcu sa mieša s erytrocytmi darcu (robí transfúzna stanica)
- zašŕovacia skúška** – robí sa tesne pred aplikáciou transfúzie – užíva sa metódy sangvitetu
- biologická skúška** – pacientovi sa podá 10-20 ml krvi, počká sa 3-5 minút, opakuje sa to 3x čaká sa a sleduje sa reakcia pacienta na aplikovanú krv. Pokiaľ sa podáva viac krvných konzerv, robí sa biologická skúška s každou zvlášť.

### Spôsob aplikácie transfúzií:

- intravenózne
- intraoseálne (u detí)
- do pupočníkového pahýľu u novorodencov

**Rýchlosť podávania transfúzie** – pokiaľ nie je nutné ju podať rýchlo, prevádza sa krvný prevod kvapôčkovým spôsobom 60-80 kvapiek za minútu. Transfúzia jednej konzervy by nemala presiahnuť 2 hodiny.

### Druhy transfúzií

- priama transfúzia** – krv odobraná darcovi sa ihneď aplikuje príjemcovi
- nepriama transfúzia** – (od roku 1916) – krv sa prevádza z krvných konzerv
- pretlaková transfúzia** – pri nutnosti rýchleho doplnenia krvi do krvného riečišťa, krv sa do obehu aplikuje pod tlakom za pomoci pretlakovej manžety
- exsanguinálna transfúzia (výmenná)** – výmena asi 90% krvi, prerušovane sa odoberá a súčasne sa nahrádza Odpovedajúce množstvo krvi (asi 15 l krvi je potreba), pri urémií, fetálna erytroblastóza
- autotransfúzia** – krv pochádza z príjemcovej vlastnej cirkulácie

### Kontraindikácie autostranfúzie :

**Absolútne** – sepsa, stav po IM, niektoré srdcové vady, neliečená hypertenzia

**Relatívne** – tehotenstvo, malignita, poruchy krvotvorby, poruchy zrážania krvi, epilepsia, srdcová nedostatočnosť

**Transportné nádoby pre krv a krvné prípravky** – pre transport slúžia krvné vaky (sú nerozbitné), predstavujú uzavretý systém odberu krvi, odberová sústava je súčasťou vaku, nehrozí kontaminácia. Majú dlhšiu expiračnú dobu 35 – 42 dní. Slúžia k jednorazovému použitiu a sú označené samolepiacou nálepkou s potrebnými údajmi =>názov prípravku včetně krvnej skupiny a Rh faktoru, dátum odberu a expirácie, výrobné číslo a označenie výrobcu.

Druhy transportných prípravkov :

**Transfúzne prípravky** – sú vyrábané na transfúznom oddelení z plnej krvi darcu alebo separovaných krvných derivátov

=>plná krv

=>**erytrocytový koncentrát (erymasa)** – tvorený sedimentom erytrocytov po odstáti plazmy (**pri anémiách**)

=>**deleukotizovaný erytrocytový koncentrát** – erymasa chudobná na leukocyty, minimalizuje tvorbu protilátok a zabraňuje vzniku postranfúznej reakcie spôsobené antileukocytárnymi protilátkami. (**u nemocných v transplantačnom programe**)

=>**čerstvá mrazená plazma** – odsatím z plnej krvi, do 1 hodiny po odbere sa zamrazí na -30 stupňov.

Po troch mesiacoch sa znova serologicky kontroluje na **infekčné ochorenia** (HIV, BWR...). Po ohriatí na 37 stupňov je ju nutné podať.

=>**trombocyturné krvné prípravky** – korekcia **trombocytopenie** a liečba **krvácavých stavov** (expirácia 5 dní)

=>**antitrombín III** – koncentrovaný, tepelne ošetrovaný, indikácia **akútne zlyhanie pečene, hemodialýza, mimotelný obeh**.

=>**protromplex** – indikácia je akútne krvácanie a perioperačné prevencie krvácania pri vrodennom a získanom nedostatku vitamínov II, VII, IX, X

=>**deriváty z plazmy** – roztoky ľudského albumínu, kryoprecipitát, fibrinogén ....

Komplikácie transfúzií :

=>prenos infekčných ochorení

=>**aloimunizácia** – vytvorenie protilátok komplikujúcich ďalšie prevody

=>**hemolytická reakcia** – spôsobená inkompatibilitou krvi darcu a príjemcu, bolesť v bedrovej krajine, na hrudi, dušnosť, úzkosť, neklud.

=>**pyretická reakcia** – spôsobená pyrogénmi – mŕtve baktérie alebo produkty ich metabolizmu

=>**bakteriálna reakcia**

=>**obehová – hypervolemická reakcia** – pri rýchlom prevode veľkého množstva krvi, srdce nestíha a zlyháva

=>**alergická reakcia** – vyvolaná alergénmi alebo protilátkami v plazme darcu.

## 39. Fyziológia vitamínov A, D

### Úvod k vitamínom

Objasnenie ich štruktúry spadá do rokov 1925-1950. Poľský biochemik Kazimír Funk sa domnieval, že sa jedná o tzv. vitálne amíny.

**Vitamíny** sú pomerne rôznorodá skupina organických zlúčenín, ktoré sú nevyhnutné **pre zdravie a rast**, ale **nie sú zdrojom energie**.

Sú nevyhnutné pre normálny priebeh radu biochemických reakcií (vitamíny fungujú ako kofaktory), do ktorých vstupujú a behom reakcie sa spotrebujú. Ako kofaktory enzýmov sú nevyhnutné pre postupné riadenie a uvoľňovanie protónov a elektrónov, ktoré sú potrebné pre bunkové dýchanie a tvorbu energie. Vitamíny pôsobia taktiež ako kofaktory iných enzýmov, ktoré využívajú uvoľnenú energiu pri tvorbe fyziologicky významných látok. **Vitamíny** saúčastnia **udržiavania rovnováhy** medzi katabolickými a anabolickými pochodmi tým, že spájajú odlišné metabolické dráhy.

Väčšina vitamínov sú **esenciálne** – naše telo si ich nevie vyrobiť vôbec, alebo v dostatočnom množstve.

Obece môžeme rozlíšiť dve skupiny vitamínov :

#### 1.vitamíny rozpustné v tukoch – vitamíny A,D,E,K

=> vitamíny rozpustné v tukoch je vhodné konzumovať spolu s tučnými jedlami, uľahčuje to ich vstrebávanie.

Pokiaľ dôjde k deficitu žlčových kyselín alebo pankreatickej lipázy, bude znížená absorpcia lipidov a lipofilných vitamínov (lipofilná malabsorpce). Lipofilné vitamíny je ťažšie z tela vylúčiť, pretože sa uskladňujú v tukoch pri hypervitaminóze.

#### 2.vitamíny rozpustné vo vode – B<sub>1</sub>,B<sub>2</sub>,B<sub>6</sub>,B<sub>12</sub>, C, biotín,=vitamín H, kyselina listová, niacín, kyselina pantotenová

=>u týchto vitamínov sa nestretávame moc s hypervitaminózami, pretože sú rozpustné vo vode a vylučujú sa močom.

#### Avitaminóza :

-**absolútna** – vzniká pri nedostatočnom príjme vitamínov v potrave, potrava je špatne zložená alebo technologickým spracovaním potravy sú vitamíny zničené

-**relatívna** – vzniká pri zvýšenej spotrebe vitamínov v organizme a táto spotreba nie je kompenzovaná vyšším prívodom v potrave.

-**hypovitaminóza** – prejavuje sa nedostatok určitého vitamínu

-**hypervitaminóza** – nadbytočný prívod niektorých vitamínov, toxicky sa to prejavuje len u niektorých vitamínov rozpustných v tukoch, vitamíny rozpustné vo vode organizmus vylúči močom.

U nás sa skôr stretávame s hypovitaminózami – napríklad vitamín C na jar, pri vysokom prívode sacharidov stúpa potreba vitamínu B a tak isto aj pri používaní hormonálnej antikoncepcie, zvýšená spotreba vitamínov stúpa v tehotenstve a pri infekciách.

Ohrozenou skupinou sú alkoholicy a toxikomani, u nich hrá rolu jednak znížený prívod vitamínov a postihnutie pečene.

(tento úvod povieť ako pri tejto otázke, tak aj pri otázke 40,41, ktoré sa taktiež týkajú vitamínov ☺ ) !!!

## VITAMÍN A

Iný názov pre vitamín A je **retinol**. Chemicky sa jedná o izoprenoid s pomerne dlhým reťazcom.

V potrave sa vyskytuje vo forme živočíšneho pôvodu (ryby, vnútornosti, mlieko, mäso) ale môžeme ho prijímať aj v jeho **pro forme => Beta karotén**.

Beta karotén je dlhá izoprenoidná molekula nachádzajúca sa **v rastlinách**. **Karotenoidy** slúžia rastlinám ako antioxidanty pri fotosyntéze, ale my ich dokážeme využívať k tomu, že v pečeni sa molekula beta karoténu rozdelí na polovicu a dostaneme z toho dve molekuly vitamínu A/retinolu (**vit.A1 –retinol, vit.A2 –dihydroretinol**) => čiže beta karotén je ekvivalent dvom molekulám vitamínu A. Potraviny, ktoré obsahujú veľa karotenoidov spoznáme podľa **farby** (napr. žltá, červená) – príkladom je mrkva.

### FUNKCIE VITAMÍNU A

**Retinol (alkohol)** v oxidovanej forme **retinal (aldehyd)** slúži ako prostetická skupina proteínu, ktorý sa nazýva rhodopsín.

**Rhodopsín :**

- je receptorom pre svetlo, umiestnený v tyčinkách (svetločivný pigment)
- klasický receptor spravený s G proteínom
- ligandom pre rhodopsín je retinal

**11 cis retinal** je súčasťou proteínu rhodopsinu (naviazaný na zbytok lyzínu). Má konjugovaný systém dvojných väzieb, znamená to, že zlúčenina je farebná. Klasicky sa rhodopsinu hovorí **zrakový purpur** (je červenofialovej farby). Keď 11 cis retinal pohltí fotón svetla, molekula sa izomerizuje na **allo - trans retinal => aktivácia rhodopsinu**. Po tejto aktivácii sa stane, že allo-trans retinal disociuje z proteínu a musí byť späť izomerizovaný na 11-cis retinal a opäť naviazaný na rhodopsín.

G proteín v tyčinkách sa volá **transducin**. Aktivácia rhodopsinu vedie aktiváciou transducínu, ktorý aktivuje enzým **fosfodiesterázu**, ktorá zníži koncentráciu cGMP (hydrolýza cGMP na GMP). V membráne tyčinkách sú Na<sup>+</sup> kanály, ktoré sú citlivé na cGMP, čiže cGMP ich otvára a Na<sup>+</sup> prúdi do bunky. Bunka za normálneho stavu, keďže je to tyčinka tak za tmy je depolarizovaná (nedopadá na ňu svetlo). Ale pri aktivácii svetlom sa hyperpolarizujú, zvýši sa cGMPa to vedie k uzavretiu Na<sup>+</sup> kanálov. Uzavretie Na<sup>+</sup> kanálov vyvolá hyperpolarizáciu membrány. To sa prejaví ako nervový impulz na synaptickom termináli nervovej bunky. (v tme tyčinky neustále secernujú svoj neurotransmit glutamát, ale keď sa aktivujú svetlom, prestanú ho secernovať).

**Kyselina retinová** vzniká oxidáciou retinalu. V embryologickom vývoji je dôležitý morfogén, čiže je to „akoby“ hormón, ktorý riadi tvorbu niektorých tkání.

V dospelosti sa kyselina retinová a ďalšie retinoidyúčastnia na **regulácií diferenciací rôznych tkáni**, napríklad kože, alebo epitelov. To znamená že, nedostatky alebo prebytky vitamínu A sa prejavia na stave apitelu.

**Retinol** pôsobí na diferenciáciu bielych krviniek v kostnej dreni a je **nepostrádateľný pre delenie, rast a diferenciáciu lymfocytov**. Zvyšuje počet cirkulujúcich neutrofilov, makrofágov a NK buniek.

### **Antioxidant (vysvetliť)**

**NEDOSTATOK VITAMÍNU A** - pri dlhodobom nedostatku budú postihnuté hlavne oči, hlavný príznak je šeroslepota, tá je nasledovaná degeneratívnymi zmenami sietnici, keratinizácia epitelu spojivky a rohovky. Očné spojivky sú suché, objavujú sa striebrošedé škvrny (Bitotovy škvrny), neskôr dochádza k ulceráciám a nekrózám rohovky (keratomalacie) vedúce k zápalom očnému bulbu a slepote. Suchá koža, tvrdé a suché vlasy. Znížená imunita.

**NADBYTOK VITAMÍNU A** - nadbytok karoténu zafarbuje kožu do žltá. Hypervitaminóza je veľmi nebezpečná v tehotenstve, pretože vo väčšom množstve pôsobí ako **teratogén**. (je to silné diferenciacné činidlo).

**Akútna hypervitaminóza** – u detí sa vyznačuje bolesťou brucha, nevoľnosť, zvracanie, bolesť hlavy. U dospelých ospalosť, podráždenie, bolesť hlavy, zvracanie.

**Chronická hypervitaminóza** – nechúť k jedlu, nauzea, zvracanie, anorexia. Predávkovanie vitamínom A môže viesť k predčasnému uzavretiu epifýz, čo vedie k zástave ich predlžovania.

## VITAMÍN D

Nazýva sa aj ako antirachitický vitamín, ale predovšetkým **kalciferol**. Vitamín D je hormón, ktorý za normálnych fyziologických okolností v našom tele (koža) vzniká pôsobením **UV žiarenia zo 7-dehydrocholesterolu**. Vitamín D je v našom tele **dvakrát hydroxylovaný** najprv v pečeni, potom v ľadvinách za vzniku **kalcitriolu (1,25-dihydroxycholecalciferol)**, aktívna forma vitamínu D. Druhá hydroxylácia na 25 uhlíku je regulovaná parathormónom. **DBP** – je vitamín D viažuci proteín, tvorí sa v pečeni a transportuje aktívny vitamín D v krvi. Jeho úlohou je zvyšovať vstrebávanie vápniku v čreve a zvyšovať spätnú resorpciu vápniku a fosforu v ľadvinách. Ďalej zaisťuje správny vývin a remodeláciu kostí (zúčastňuje sa kalcifikačných procesov). Má imunomodulačné účinky.

**Zdroj vitamínu D** - rybí tuk, mliečne výrobky, maslo, obilniny

**Nedostatok vitamínu D (hypovitaminóza)** – rozlišujeme, či došlo k nedostatku u dieťaťa alebo u dospelého. U detí sa nazýva ochorenie **rachitis (krivica)** a u dospelých **osteomalacia**. Jedná sa o ochorenie kostí, kedy nie je dost' vápniku vstrebávané v črevách a zároveň dochádza k resorpcii z kostí v dôsledku zvýšenej sekrécie parathormónu (nie je dostatok vápniku z potravy → znížená koncentrácia vápniku v plazme vedie k zvýšenej produkcii parathormónu). **Osteomalacia** sa prekladá ako mäknutie kostí, pretože ubýva anorganickej zložky, oproti tomu osteoporóza predstavuje rovnomerný úbytok organickej a anorganickej zložky.

**Nadbytok vitamínu D (hypervitaminóza)** – prejaví sa stratou chuti k jedlu, poruchami GIT, bolesťami kĺbov a svalov. Vysoké dávky vitamínu D mobilizujú vápnik z kostí, zvyšujú jeho hladinu v plazme, zvyšujú vylučovanie vápniku a fosfátov močom. V sére je zvýšená hladina cholesterolu, vyššia je možnosť výskytu ischemickej choroby srdcenej.



## 40. Fyziológia vitamínov E,K

(povedať úvod k vitamínom z otázky 39)

### VITAMÍN E (tokoferol)

Z chemického hľadiska tokoferoly (**najčastejšie alfa- tokoferylacetát**) – majú aktivitu vitamínu E. Je hlavný lipofilný antioxidant, uplatňuje sa pri ochrane bunčných membrán.

**Zdroj vitamínu E** – je obsiahnutý v rastlinných olejoch (veľké množstvo nenasýtených MK)

Estery tokoferolu sa štiepia pred vlastnou absorpciou v čreve. Do cirkulácie vstupuje ako súčasť chylomiker, neskôr je spojený s plazmatickými B-lipoproteínmi.

Vitamín E sa skladuje v tukovej tkáni, transítne depo je pečeň, v starobe sa akumulácia zvyšuje.

#### FUNKCIA

Tokoferoly – sú hlavné antioxidačné látky – reagujú s hydroxylovými, peroxylovými radikálmi a singletovým kyslíkom. Antioxidanty reagujú tak, že s voľnými radikálmi priamo zreagujú, oni sami sa stanú voľnými radikálmi -> čiže antioxidant v radikálovej forme je málo reaktívny. Vitamín E po reakcii s voľným radikálom vytvorí **tokoferolový radikál**. A tento radikál odvodený od vitamínu E môže zreagovať s vitamínom C, vytvorí radikál odvodený od vitamínu C a tým sa regeneruje vitamín E.

Tokoferol chráni nenasýtené MK pred oxidáciou (**pred lipidovou peroxidáciou**) a stabilizuje tak bunčné membrány. Vitamín E pozitívne ovplyvňuje membrány **erytrocytov**. Vitamín E je taktiež označovaný ako **antisterilný faktor**, pôsobí preventívne proti predčasným pôrodom.

**Nedostatok vitamínu E** – **hypovitaminózy vitamínu E** spôsobujú nervové poruchy – lipoperoxidácia myelinovej pochvy kvôli zvýšenej koncentrácii kyslíkových radikálov, spôsobujú zníženú funkciu imunitného systému (znovu spojené s kyslíkovými radikálmi). U dospelých je pozorovaná porucha spermiogenéza, náchylnosť k potratom. Erytrocyty sú náchylnejšie na poškodenie.

**Nadbytok vitamínu E** – **hypervitaminózy vitamínu E** – pozorované výnimočne, slabosť, gastrointestinálne príznaky, znížená antioxidačná obrana.

### VITAMÍN K (fylochinon)

**K1 – fytomenadion, K2 – menachinon, K3 – menadiol**

Vitamín K je odvodený od molekuly naftochinonu. Všetky molekuly, ktoré majú aktivitu vitamínu K majú naftochinonové jadro.

**Zdroj vitamínu K** – zelené časti rastlín, taktiež baktérie v našom čreve ho produkujú (črevná mikróflóra) ale nie v dostatočnom množstve.

#### FUNKCIA

**Vitamín K** je dôležitý pre hemokoaguláciu, konkrétne podporuje tvorbu **faktorov krvného zrážania (II, VII, IX, X)** a taktiež je potrebný pre **tvorbu proteínu C a S**. Vitamín K spôsobuje gama karboxyláciu glutamatových zbytkov. Tým sa na tomto zbytku objavia dve karboxy skupiny, ktoré sú schopné viazať  $\text{Ca}^{2+}$  ióny.

A práve pre pridanie gama-karboxyskupiny na glutamát potrebujeme vitamín K. Tá gama karboxy skupina je prítomná aj v niektorých proteínoch, ktoré viažu vápnik. V súčasnej dobe je známych **12 bielkovín syntetizovaných za účasti vitamínu K**.

V čreve sa vitamín K podieľa na **premene glukózy na glykogén**.

Vitamín K sa účastní **tvorby novej kostnej hmoty**. Gama karboxylácia glutamatových zbytkov u glykoproteínu **osteokalcinu**, ktorý je súčasťou extracelulárnej matrix kostí a vďaka týmto zbytkom je schopný viazať vápnik.

**Z ľadvín** bola izolovaná **vitamín K dependentná bielkovina** – ktorá má ovplyvňovať transport a exkréciu vápniku a fosforu ľadvinami.

**V stene tepien** bola objavená ďalšia bielkovina **závislá na vitamíne K** – **atherokalcin**, má vzťah ku vzniku aterosklerózy.

**Nedostatok vitamínu K – hypovitaminóza** sa prejavuje krvácavosťou, poruchy krvného zrážania.

Lieky, ktoré fungujú ako antagonisty vitamínu K – napr. **warfarín, dikumarol** (antikoagulačné lieky), dokážu inhibovať hydrogenasu, ktorá je potrebná pre regeneráciu vitamínu K a tým sa zníži tvorba zrážacích faktorov. Nedostatok vitamínu K je spojený aj s **poruchou trávenia**. Deficit je pozorovaný po liečbe antibiotikami, ktoré ovplyvňujú črevnú mikroflóru.

**Nadbytok vitamínu K – hypervitaminóza** – blokuje antikoagulancia, pri podávaní tehotným môže po pôrode dôjsť u novorodenca k ikteru.

## 41. Fyziológia vitamínov rozpustných vo vode

### VITAMÍN B1 (thiamín)

Z chemického hľadiska molekula thiamínu je tvorená substituovaným pyrimidinovým jadrom, ktoré je prostredníctvom methylenového mostíku naviazané na dusík substituovaného thiazolového jadra.

**Zdroj** – hlavne obilniny (konkrétne v ich obaloch, ktoré obaľujú semená), kvasnice, mlieko, mäso, zelenina

**Thiamín pôsobí ako kofaktor enzýmov**, ale vo forme **thiamindifosfátu**. To znamená že prostredníctvom ATP je fosforylovaný na thiamindifosfát, ktorý vyžaduje ešte **ióny horčíku** aby mohol pôsobiť ako kofaktor.

Príklad enzýmov : **pyruvatdehydrogenasa** – dekarboxyluje pyruvát na acetyl-CoA (prechod medzi glykolýzou a CC)

**Alfa – ketoglutarátdehydrogenasa**

**Transketolasa (pentozyový cyklus)**

Potreba thiamínu je závislá na výške príjmu sacharidov, pri výžive bohatej na sacharidy hrozí riziko hypovitaminózy.

**Nedostatok vitamínu B1** : beri – beri (bolo rozšírené v oblastiach, kde je hlavnou potravinou ryža), existujú dve formy – **suché beri beri** (parestézie končatín, svalová slabosť), **vlhké beri beri** (srdečné a pľúcne zlyhanie)

**Wernickov – Korsakov syndróm** - stretávame sa s ním u chronických alkoholikov, ktorí trpia podvýživou a jediný zdroj energie je pre nich alkohol (porucha CNS, encefalopatia)

V našich podmienkach sa s nedostatkom vitamínu B1 stretávame teda u alkoholikov, pri hladovaní, u vysokého príjmu sacharidov.

### VITAMÍN B2 (riboflavín)

Chemická štruktúra : **flavín + ribitol** (je alkohol odvodený od ribózy).

Je prítomný vo **flavoproteínoch** vo forme **koenzýmov** : **FAD a FMN**.

Uplatňuje sa v **biologických oxidoredukčných pochodoch**. Vo forme koenzýmov FAD a FMN, ovplyvňuje redoxné procesy pri spracovaní proteínov, tukov, sacharidov (aldehydroxidáza, xanthinoxidáza, sukcinátdehydrogenasa, glutathionreduktáza, cytochróm A – reduktáza). Má podiel na tkáňových oxidáciách.

**Zdroj** – mlieko, mäso, zelenina, je syntetizovaný črevnými baktériami, veľmi dobre sa absorbuje z GIT

**Nedostatok vitamínu B2** – zánety slizníc, ústnych kútikov

### NIACÍN (vitamín PP)

Základom niacínu je kys. nikotínová a nikotínamid.

Účastní sa **oxidoredukčných procesov**. Je stavebným kmeňom **koenzýmov** – **NADH, NADPH (koenzýmy rady dehydrogenáz, odpovedajúce za transport vodíku v bunke)**.

**Zdroj** – vzniká v našom tele z AMK tryptofanu, zelenina

**Nedostatok niacínu** – prejavuje sa ochorením **pellagra (označovaná ako choroba 3 alebo 4 D – demencia, diareja, deramtitis (death))**.

### VITAMÍN B6 (pyridoxin)

Vyskytuje sa v 3 formách – **pyridoxol (alkohol), pyridoxyl (aldehyd), pyridoxamin (amin)**, v pečeni sa ktorákoľvek z týchto foriem premieňa na aktívny **pyridoxalfosfát**.

Pyridoxin je súčasťou enzýmov, preto sa účastní enzýmových reakcií – **transaminácie, dekarboxylácie, oxidatívne deaminácie** (v podstate nachádza sa v reakciách, ktoré súvisia s AMK). Pyridoxin prepojuje metabolické dráhy cukrov, tukov, bielkovín.

**Zdroj** – mäso, lušteniny, zelenina

**Nedostatok vitamínu B6** – spojený s nervovými poruchami, tzv. **periférna neuropatie**. Pri nedostatku sa môže objaviť aj **sideroblastická anémia**, pretože pyridoxin reguluje inkorporáciu železa do hemoglobínu a jeho nedostatok zapríčiňuje tvorbu tzv. **sideroblastických granúl v erytrocytoch**. Niektoré lieky, napríklad znižujú množstvo vitamínu v organizme – napríklad **isoniazid**, ktorý sa využíva k liečbe TBC. (perorálne antikoncepčné prípravky, penicilamin, isoniazid, hydralazín).

Deficit vitamínu B6 ovplyvňuje aj bunečnú a humorálnu imunitu.

### BIOTÍN (občas označovaný ako vitamín H)

Je dôležitý pre metabolizmus aminokyselín a mastných kyselín, je **kofaktorom karboxyláz**.

**Avidín** (prítomný v syrovom bielku), pokiaľ je konzumovaný vo veľkej miere môže vyvolať deficit biotínu, biotín sa ireverzibilne viaže s avidínom.

**Zdroj** – droždie, jatra, žltok, orechy, čočka

**Nedostatok biotínu** – únava, nauzea, hypercholesterolémia, cievne poruchy

### KYSELINA LISTOVÁ

Molekula sa skladá z – pteridín, paraminobenzoát, glutamát.

Kyselina listová má význam pre syntézu NK, nevyhnutná rola vo všetkých procesoch bunkového delenia, zvlášť hemopoéza.

Jej hlavná funkcia v organizme je prenos jednouhlíkatých zbytkov (napr. prenos methyl, formyl...) Účinným kofaktorom v enzýmoch je **THF – kys. tetrahydrolistová (tetrahydrofolát)**.

Dôležité reakcie: **syntéza thymínu** – metylácia uridínu na thymidín.

**syntéza methionínu z homocysteínu**

**Zdroj** – zelečené časti rastlín

**Nedostatok kyseliny listovej** – makrocytárna anémia (kostná dreň tvorí málo červených krviniek ale sú veľké), v tehotenstve je deficit považovaný za dôležitý faktor vzniku rozštepov neuronálnej trubice

Baktérie si dokážu kyselinu listovú syntetizovať sami. **Sulfonamidy** sú blokátory syntézy kyseliny listovej u baktérií (nám to neublíži, pretože si sami kyselinu listovú netvoríme).

### VITAMÍN B12 (kobalamin)

Štruktúrou je veľmi podobný štruktúre hemu, vypadá to ako porfyrinový kruh a uprostred je kobalt, ale v tom porfyrinovom kruhu chýba jeden uhlík. Je to zaujímavé preto, lebo porfyriny si vie syntetizovať takmer akýkoľvek organizmus na zemi, ale vitamín **B12 je syntetizovaný len baktériami**.

Z GIT sa vitamín B12 absorbuje po väzbe na „**vnútorný faktor**“ (vytvára sa v žalúdku, je to glykoproteín).

**Zdroj** – potraviny živočíšneho pôvodu

Kobalamin reaguje ako kofaktor len 2 reakcií :

Reakcia katalyzovaná – **methylmalonylmutáza** – premieňa methylmalonát na sukcinát (potreba pri degradácii propionyl-CoA, degradácia MK s lichým počtom uhlíku).

**Regenerácia homocysteínu na methionín** (potrebujeme **methyltetrahydrofolát**)

**Nedostatok vitamínu B12** – spojený s **malabsorpciou** spôsobenou nedostatkom vnútorného faktoru, makrocytárna perniciózna anémia – je poškodené DNA a znížené delenie buniek, čiže erytrocytov je menej ale sú väčšie a hromadia sa v nich viac Hb. V klinike je dôležité rozoznať či je táto anémia spôsobená deficitom kyseliny listovej alebo vitamínu B12. Pretože ak je spôsobená vitamínom B12 a my nasadíme pacientovi kyselinu listovú, síce vyriešime anémiu, ale neskôr sa prejaví neurodegeneratívne ochorenie, pretože pri nedostatku vitamínu B12 sa tvoria poškodené mastné kyseliny, ktoré sa zabudovávajú do bunčných membrán CNS (**to som počula na videu :D**)

### VITAMÍN C (kys. askorbová)

Vitamín C – je derivátom sacharidov.

Väčšina živočíchov je schopná si vitamín C nasyntetizovať, ale človek (primáti a morčata) nie, pretože postrádajú **L-glukonolaktónoxidázu**. Vitamín C je stabilný v kyslom prostredí.

**Zdroj** - čerstvé ovocie a zelenina (hlavne zelenej farby), skladovaním sa jeho obsah znižuje

**FUNKCIA vitamínu C :**

-**účastní sa syntézy kolagénu** – (proteín kolagén je tvorený intracelulárne fibroblasty/fibrocyty ako tropokolagen obsahuje AMK – prolin, glycin, lysin), L-askorbát sa podieľa na hydroxylácií prolínu a lysinu v kolagéne

-**antioxidačný účinok** – vitamín C je najdôležitejší hydrofilný antioxidant (jednak chráni lipidy bunkových membrán pred oxidáciou a jednak regeneruje vitamín E), čiže vitamín C reaguje s voľným radikálom za vzniku askorbového radikálu (je stabilný), askorbový radikál môže byť degradovaný na kyselinu dehydroaskorbovú, ktorá je vylúčená

-**vplyv na imunitu** – vysoké dávky vitamínu C podporujú zvýšenie protilátok (pôsobí tak proti baktériám a vírusom)

**Metabolizmus vitamínu C** – účastní sa metabolizmu železa (redukcia feri na fero formu), žlčových kyselín, syntézy neurotransmitterov (tryptofan – pri hydroxylácií na serotonin), podieľa sa na metabolizme kyseliny listovej (pozitívne ovplyvňuje krvotvorbu premenou folátu na tetrahydrofolát), hydroxylácia dopaminu na noradrenalin.

**Prevencia proti nitrosaminom** – z dusičnanov sa za prítomnosti baktérií môžu tvoriť dusitany, z ktorých sa v kyselom prostredí žalúdočných štiav môžu tvoriť nitrosaminy (považujú sa za karcinogénne) -> vitamín C reaguje rýchlo s dusitanmi a preto ich tvorbu znemožňuje.

**Vitamín C dokáže viazať ťažké kovy** ako je olovo a dokáže ho vylúčiť z organizmu.

**Vitamín C sa podieľa na syntéze L-karnitínu** (úloha karnitínu je prenos mastných kyselín cez membránu mitochondrií a teda prísun energie pre kostrový a srdcový sval).

**Nedostatok vitamínu C – kurdeje (skorbut)** – v dnešných podmienkach sa vyskytuje veľmi málo, pri nedostatku vitamínu C sa stretávame s únavou, bolesť hlavy, svalov, špatné hojenie rán, zvýšená náchylnosť k infekciám, poškodené kapilárne endotelie, zubné lôžko, ďasná, dochádza k drobným krvácaniam.

**Nadbytok vitamínu C** – približne 1% sa konvertuje na oxalacetát, riziko tvorby močových kameňov.

## Interakcie vitamínů

Vitamin A x B<sub>6</sub> ☺

B<sub>6</sub> x B<sub>2</sub> ☺

k. listová x B<sub>12</sub> ☺

k. pantothenová x B<sub>12</sub> ☺

B<sub>12</sub> x Fe, I ☺

Se, Zn, vit. A, B<sub>6</sub>, C, E - vzájemný synergismus

Vitamin C x Cu ☹!!! a Fe ☺

Vitamin C x Ca, Fe, S ☺

Vitamin C x Zn ☺

Vitamin C x vitamin E ☺

Vitamin E x Mo ☺

Při užívání Aspirinu - zvýšené vylučování vit. C močí

Léky snižující kyselost žaludku (antacida) snižená absorpce B<sub>12</sub>,

Orální antikoncepce - snížení hladiny C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, kys. listové.