

**mara bresjanac  
marjan rupnik**

# **Temelji fiziologije**

**popravljena in dopolnjena izdaja**





# KAZALO

## I. TEMELJI FIZIOLOGIJE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. CELICE, CELIČNI SISTEMI IN HOMEOSTAZA</b>                           | <b>1</b>  |
| 1.1 Zgradba celice  | 1         |
| 1.2 Mehanizmi sporočanja med celicami                                     | 4         |
| 1.3 Homeostaza  | 5         |
| <b>2 KRI IN TELESNE TEKOČINE</b>  | <b>9</b>  |
| 2.1 Sestava in poglavitne naloge krvi                                     | 9         |
| 2.2 Imunski odziv   | 11        |
| 2.3 Zaustavitev krvavitve   | 11        |
| <b>3 SRCE IN KRVNA OBTOČILA</b>   | <b>15</b> |
| 3.1 Srce  | 15        |
| 3.2 Sistemski krvni obtok - arterijski tlak                               | 19        |
| 3.3 Uravnavanje pretoka skozi organe                                      | 21        |
| 3.4 Venski sistem   | 22        |
| 3.5 Mikrocirkulacija  | 22        |
| <b>4 DIHANJE</b>  | <b>25</b> |
| 4.1 Pljučna ventilacija   | 25        |
| 4.2 Izmenjava plinov v pljučih in v tkivu                                 | 29        |
| 4.3 Prenos plinov po krvi   | 31        |
| 4.4 Uravnavanje dihanja   | 33        |
| <b>5 LEDVICE, ZGRADBA IN FUNKCIJA NEFRONA, NASTAJANJE IN SESTAVA SEČA</b> | <b>35</b> |
| 5.1 Zgradba ledvic  | 35        |
| 5.2 Pretok krvi skozi ledvice   | 35        |
| 5.3 Mehanizmi nastajanja seča   | 36        |
| 5.4 Funkcije posameznih odsekov nefrona                                   | 36        |
| 5.5 Vzdrževanje koncentracije elektrolitov in volumna telesnih tekočin    | 37        |
| 5.6 Izločanje sečnine   | 38        |
| 5.7 Reabsorpcija glukoze  | 38        |
| 5.8 Izločanje kislin  | 38        |
| <b>6 ACIDO-BAZNO RAVNOVESJE</b>   | <b>41</b> |
| 6.1 pH, pCO <sub>2</sub> , [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] in pufri      | 41        |
| 6.2 Motnje acido-baznega ravnovesja in mehanizmi kompenzacije             | 41        |
| <b>7 PREHRANA IN PREBAVA</b>  | <b>45</b> |
| 7.1 Sestavine hrane   | 45        |
| 7.2 Uravnavanje prehranjevanja  | 46        |
| 7.3 Prebava   | 46        |
| 7.4 Delovanje jeter   | 48        |
| <b>8 PRESNOVA</b>   | <b>51</b> |
| 8.1 Osnovni viri energije in glavne poti njihove presnove                 | 51        |
| 8.2 Uravnavanje presnove v človeškem organizmu                            | 52        |
| <b>9 TELESNA TEMPERATURA IN NJENO URAVNAVANJE</b>                         | <b>57</b> |
| 9.1 Normalna telesna temperatura  | 57        |
| 9.2 Uravnavanje telesne temperature                                       | 58        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>10 ŽIVČEVJE</b>  | <b>61</b> |
| 10.1 Splošno o živčevju   | 61        |
| 10.2 Senzorični del živčevja  | 64        |
| <b>11 MOTORIČNI SISTEM</b>  | <b>69</b> |
| 11.1 Temeljna načela organizacije motoričnega sistema               | 69        |
| 11.2 Funkcionalna razdelitev motoričnega sistema                    | 70        |
| 11.3 Fiziologija živčnomišičnega prenosa                            | 71        |
| 11.4 Fiziologija mišične kontrakcije                                | 72        |
| <b>12 ŽLEZE Z NOTRANJIM IZLOČANJEM - HIPOTALAMUS IN HIPOFIZA</b>    | <b>77</b> |
| 12.1 Osnovni mehanizmi delovanja žlez z notranjim izločanjem        | 77        |
| 12.2 Hipotalamus in delovanje hipofize                              | 78        |
| 12.3 Spolne žleze   | 80        |
| 12.3 Ostale žleze z notranjim izločanjem                            | 80        |
| <b>13 ŽLEZE Z NOTRANJIM IZLOČANJEM - ŠČITNICA</b>                   | <b>81</b> |
| <b>14 ŽLEZE Z NOTRANJIM IZLOČANJEM - NADLEDVIČNA ŽLEZA</b>          | <b>83</b> |
| <b>15 PRESNOVA KALCIJA IN FOSFATOV</b>                              | <b>85</b> |
| 15.1 Promet kalcija in fosfatov v organizmu                         | 85        |
| 15.2 Oblike, v kakršnih se kalcij in fosfati nahajajo v organizmu   | 85        |
| 15.3 Mehanizmi uravnavanja koncentracij kalcija in fosfatov v krvi  | 85        |
| <b>16 FIZIOLOGIJA REPRODUKCIJE</b>                                  | <b>89</b> |
| 16.1 Določitev spola  | 89        |
| 16.2 Razvoj sekundarnih spolnih značilnosti                         | 89        |
| 16.3 Uravnavanje spolne funkcije pri človeku                        | 89        |
| 16.4 Fiziologija ploda  | 92        |
| <b>17 FIZIOLOGIJA TELESNEGA NAPORA</b>                              | <b>95</b> |
| 17.1 Proizvajanje energije za mišično delo                          | 95        |
| 17.2 Avtoregulacija pretoka krvi skozi mišico                       | 95        |
| 17.3 Uravnavanje delovanja krvnih obtočil med naporom               | 95        |
| 17.4 Kritje potreb po kisiku za aerobno presnovo v aktivnih mišicah | 95        |
| 17.5 Viri hranil za mišično delo                                    | 97        |
| 17.6 Ledvična funkcija in uravnavanje telesnih tekočin med naporom  | 97        |
| 17.7 Termoregulacija med mišičnim naporom                           | 97        |
| 17.8 Trening in učinki redne telesne vadbe                          | 97        |



# 1. CELICE, CELIČNI SISTEMI IN HOMEOSTAZA

Marjan Rupnik

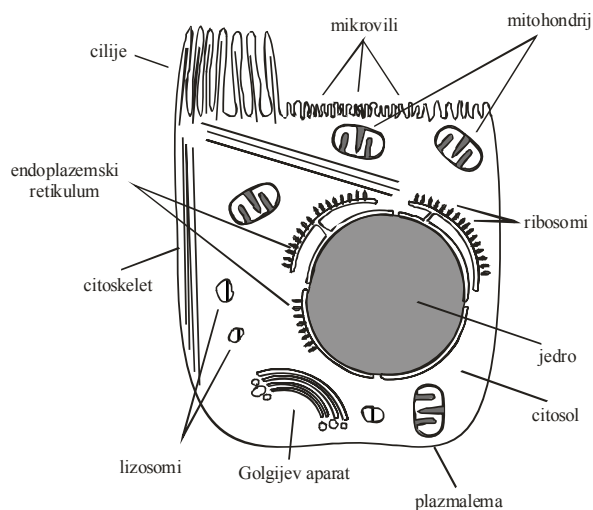
Človeško telo sestavlja nekaj sto bilijonov ( $10^{14}$ ) celic. Po *celični teoriji* je celica temeljna morfološka in funkcionalna enota organizma. Celice so organizirane v tkiva, funkcija tkiva pa odseva skupno aktivnost različnih specializiranih celic, ki ga sestavljajo. Življenski procesi v organizmu zahtevajo visoko raven usklajenosti v delovanju velikega števila celic, ki sestavljajo različna tkiva. Stabilnost življenskih procesov v organizmu zagotavljajo *homeostatski mehanizmi*.

Fiziologija proučuje normalno delovanje organizma na različnih ravneh. Govorimo lahko o *fiziologiji človeka, organa, tkiva, celice*, lahko pa tudi o *podcelični fiziologiji* in *molekularni fiziologiji*. Cilj fiziologije človeka je podrobno razumevanje delovanja človeškega organizma. Pri proučevanju delovanja tkiv uporabljamo biološke, fizikalne in kemične metode. Fiziologijo obravnavamo po sistemih, ki človeški organizem sestavljajo. Fiziološki sistemi so sestavljeni iz različnih organov, tkiv in skupin celic. Različne sestavine fiziološkega sistema so lahko razširjene po celotnem telesu, rabijo pa skupnemu funkcionalnemu namenu (npr. obtočila sestavljajo, srce, arterije, kapilare, vene). Fiziološki sistemi so medsebojno povezani (npr. dihala in krvna obtočila v pljučih).

## 1.1 ZGRADBA CELICE

Bistvena sestavina celice je celična membrana ali *plazmalema*, ki oddeljuje stabilnejši znotrajcelični prostor od spremenljivega zunajceličnega prostora (slika 1.1). S plazmalemo obdana celica je pol odprt sistem, saj skozi plazmalemo prihaja do izmenjave snovi z okoljem. V notranjosti celice je znotrajcelična tekočina ali *цитосол* (slika 1.1). Večino tekočine zunaj celic predstavlja medcelična ali *intersticijska tekočina*.

V citosolu so podcelične membranske strukture ali *organeli*, kot npr. *jedro, endoplazemski retikulum, Golgijev aparat, mitohondriji, lizosomi*, ter strukturni elementi, kot je *цитоскелет* (slika 1.1, razpredelnica 1.1). V citosolu so raztopljene funkcionalne beljakovine ali *encimi*.



Slika 1.1 Model zgradbe celice.

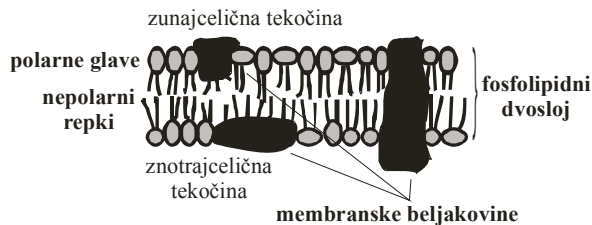
Razpredelnica 1.1 Funkcija in sestavni deli celice.

| DEL CELICE                                 | funkcija  |
|--|---|
| PLAZMALEMA                                 | lipidni dvosloj z vključenimi beljakovinami; obdaja celico, mesto prenosa snovi iz celice in v celico   |
| CITOSOL                                    | tekočina, ki vsebuje vodo, ione in mnoge organske molekule (npr. encime); citoplazma je citosol skupaj s podceličnimi organeli (brez jedra)   |
| ORGANELI                                   | z membrano obdani predelki v citoplazmi s specifično zgradbo in funkcijo  |
| jedro                                      | obdano z jedrno ovojnico, vsebuje dedno snov in uravnava celično aktivnost  |
| endoplazemski retikulum (ER)               | mreža cevčic, katerih površina je podlaga za množico biokemijskih procesov, med katerimi so najpomembnejši: sinteza membranskih beljakovin (ribosomi vezani na membrano; zrnati ER), sinteza membranskih lipidov (gladki ER). |
| Golgijev aparat                            | skladovnica sploščenih membranskih vrečic, med katerimi poteka prenos snovi z membranskimi mešički; obdelava beljakovin in lipidov, nastalih v endoplazemskem retikulumu in nastajanje sekretornih mešičkov.                  |
| lizosomi                                   | mešiček za znotrajcelično prebavo   |
| mitohondriji                               | produkcija ATP v procesu celičnega dihanja  |
| NEMEMBRANSKI ORGANELI (na površini celice) |   |
| cilije                                     | membranski podaljški z mikrotubuli (premikanje delcev na površini celice)   |
| mikrovili                                  | membranski podaljški z mikrofilamenti (povečana površina celične membrane zaradi številnih mikrovilov zagotavlja učinkovitejšo absorpcijo)  |
| FUNKCIONALNE BELJAKOVINE                   |   |
| prosti ribosomi                            | sinteza citosolnih beljakovin   |
| цитоскелет                                 | ohranjanje oblike, premikanje celice in gibanje organelov (mikrofilamenti, mikrotubuli)   |

## Celična membrana in promet snovi skozi

Za razumevanje celične fiziologije je pomembno poznati zgradbo celične membrane. Celična membrana je dvosloj fosfolipidov, ki so z vodotopnimi deli molekul (*polarne glave*) obrnjeni proti vodni raztopini na obeh straneh membrane, medtem ko so vodonepropni (*hidrofobni*) repki teh molekul obrnjeni proti osrednjemu delu lipidnega dvosloja (slika 1.2). V ta lipidni dvosloj so vključene *membranske beljakovine* (membranski receptorji, ionski kanalčki, encimi).

Skozi membrano neprestano poteka prenos snovi. Plazmalema je selektivna membrana, zato skozi snovi večinoma ne prehajajo prosto. Poglavitni načini prehajanja snovi skozi membrano so *difuzija*, več vrst transportov s *prenašalci*, *osmoza*, ter prenos snovi z membranskimi mešički.



Slika 1.2 Model zgradbe celične membrane.

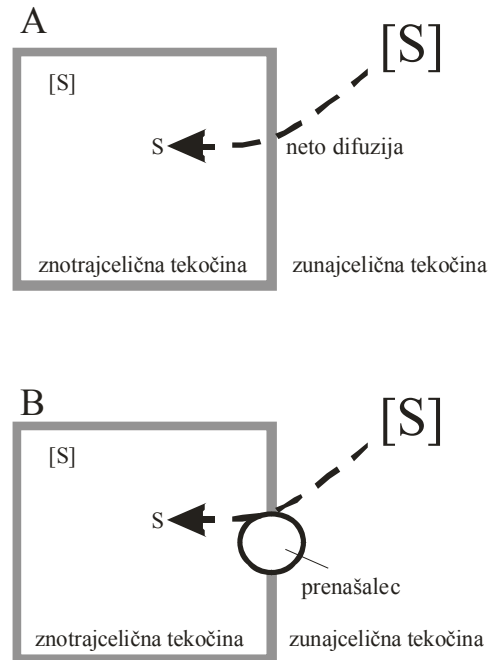
## Difuzija

Difuzija je razporejanje delcev snovi v določenem volumnu zaradi naključnega gibanja le-teh v vse smeri (*Brownovo gibanje*). Zaradi difuzije se po določenem času koncentracija neke snovi v vseh delih enotnega volumna izenači. Do neto prenosa snovi z difuzijo skozi celično membrano lahko pride, kadar imamo na eni strani celične membrane drugačno koncentracijo snovi kot na drugi strani celične membrane, in če ta snov lahko prehaja skozi plazmalemo. Difuzija skozi membrano poteka pretežno v smeri od področja z večjo koncentracijo proti področju z manjšo koncentracijo snovi. Pri difuziji se energija v obliki temeljne energetske bogate molekule *adenozin trifosfata (ATP)* ne porablja neposredno in zato tak prenos prek celične membrane imenujemo *pasivni* transport (slika 1.3A).

Na difuzijo skozi celično membrano vplivajo naslednji dejavniki:

- razlika v koncentracijah topljenca (*koncentracijski gradient*). Gradient je razlika med dvema količinama na določeni fizični razdalji. Na premike ionov, to je električno nabitih delcev skozi celično membrano vpliva poleg električnega gradienta tudi kemijski gradient. Ker membrana ni prosto prepustna za električno nabite delce, le-ti difundirajo posebne cevaste membranske beljakovine, *ionske kanalčke*. V notranjosti celice imamo prebitok negativnega naboja (glej Mirovni membranski potencial). Katione (pozitivno nabiti ioni) bo zato elektrostatska sila vlekla iz zunanosti v notranjost celice, anione pa v nasprotni smeri. Tok ionov skozi membrano je odvisen tako od električnega kot od koncentracijskega gradienta za ta ion (glej tudi sliko 1.6);
- prepustnost membrane za topljenec. Zaradi svojih kemijskih lastnosti je membrana selektivno prepustna za maščobe in majhne napolarne molekule, ki so topne v membranskih lipidih.
- molekulska masa topljenca;

- difuzijska razdalja. Difuzija je prepočasna za učinkovit prenos snovi na razdaljah, večjih od 100  $\mu\text{m}$ ;
- površina membrane. Neto difuzija je sorazmerna površini celične membrane.



Slika 1.3 Difuzija (A) in olajšana difuzija (B). Večji znak predstavlja višjo koncentracijo snovi v zunajceličnem prostoru. Prazen krog v delu B je simbol za prenašalsko beljakovino. Pri olajšani difuziji se molekula iz zunajceličnega prostora (npr. glukoza) veže na receptor prenašalske beljakovine. Vezava spremeni obliko beljakovine (*konformacijo*) in glukoza se prenese v citosol.

## Osmoza

Osmoza označuje prehajanje vode med biološkimi predelki, ki jih ločuje delno prepustna (*semipermeabilna*) membrana (omejuje prehajanje topljencev), zaradi razlik v koncentraciji topljencev med predelki. Osmoza je v bistvu difuzija vode iz področij z manjšo koncentracijo topljencev (področja z veliko koncentracijo vode) v področja z večjo koncentracijo topljencev.

Do osmoze pride, kadar imamo:

- koncentracijski gradient topljenca prek membrane;
- *semipermeabilno* membrano, ki je prepustna za vodo, ne pa za topljenec;
- *osmotski gradient*. Celična membrana prepušča molekule vode, tako da vsak topljenec, ki ne more skozi membrano slediti vodi lahko povzroči osmozo. Normalno so celice v *osmotskem ravnovesju*, zato ker so osmotsko aktivne snovi v celici uravnovežene z osmotsko aktivnimi snovmi zunaj celice. Vsaka motnja v osmotskem ravnovesju povzroči premik vode in spremembo v volumnu celice.

Osmotske lastnosti raztopine lahko opišemo na več načinov:

- *osmolarnost* odseva skupno število delcev v litru raztopine. Osmolarnost 1 mM raztopine glukoze je 1 mosm. Osmolarnost 1 mM NaCl pa je 2 mosm, ker NaCl razpade na dva osmotsko aktivna delca (iona),  $\text{Na}^+$  in  $\text{Cl}^-$ ;
- *toničnost* je pojem, ki je povezan z učinkom raztopine na volumen žive celice. Raztopina je lahko *izotonična*, to pomeni, da je v osmotskem ravnovesju z znotrajcelično raztopino. Plazma in intersticijska tekočina sta ponavadi

izotonični. Če je zunaj celice večja koncentracija osmotsko aktivnih delcev kot v citosolu, je zunajcelična raztopina *hipertonična*, kar pripelje do izgube vode iz celic in krčenja celic. Če pa je zunaj celice manjša koncentracija osmotsko aktivnih delcev, je zunajcelična raztopina *hipotonična*. Celice nabreknejo in lahko razpadejo (*liza celic; hemoliza*);

➤ *osmotski tlak* raztopine je enak hidrostatskemu tlaku, s katerim lahko nasprotujemo osmotskemu učinku raztopine in bi z njim preprečili premik vode skozi polprepustno membrano. Izražamo ga v istih enotah kot hidrostatski tlak (mm Hg). Tudi plazemske beljakovine prispevajo k skupnemu osmotskemu tlaku plazme, čeprav je ta prispevek majhen. Kljub temu pa je ta *koloidnoosmotski tlak* ali *onkotski tlak* pomemben pri uravnavanju porazdeljevanja vode med plazmo ter intersticijem prek kapilarne stene, in sicer zato, ker je v intersticiju zelo malo prostih (topnih) beljakovin (glej poglavje Mikrocirkulacija).

### Prenos snovi prek celične membrane s prenašalci

Mnoge membranske beljakovine delujejo kot prenašalci, ki lahko prek celične membrane prenašajo molekule, ki so v membrani netopne (slika 1.3B, slika 1.4). Za ta proces je značilna *specifičnost*. Prenasalci vežejo specifične molekule (*substrate*) in jih prenesejo na drugo stran. Maksimalna hitrost prenosa je odvisna od gostote prenašalcev v membrani, kajti pri veliki koncentraciji molekul snovi, bodo zasedena vsa prenosna mesta, kar pomeni da je prenos nasičen ali *saturiran*. Specifičnost prenašalca za substrat in možnost nasičenja sta značilna za transport s prenašalci ne glede na to ali gre za pasivni transport s prenašalcem (*olajšana difuzija*) ali pa *aktivni transport*.

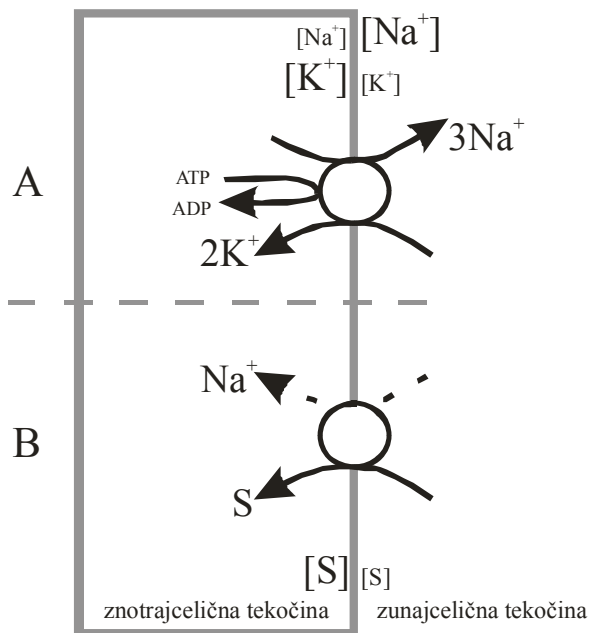
Olajšana (*facilitirana*) difuzija je pasivni prenos snovi s prenašalcem, saj gre prenos samo v smeri od večje proti manjši koncentraciji snovi. Energija hidrolize molekule ATP se pri tem transportu ne porablja neposredno. Hitrost prehajanja snovi je odvisna od razpoložljivih transportnih beljakovin (prenašalcev) in od koncentracije snovi, ki se prenaša. Primer *facilitirane difuzije* je prestop glukoze iz krvi v mišična vlakna (slika 1.3B).

Aktivni transport. Bistvena lastnost aktivnega transporta je, da prenašalci prenašajo molekule tudi v smeri proti koncentracijskemu ali proti električnemu gradientu, to je v smeri od manjše proti večji koncentraciji snovi. Prenasalci za to porabljajo energijo. Poznamo dve obliki aktivnega transporta (slika 1.4):

*primarni aktivni transport* dobi energijo s hidrolizo ATP, na primer transport  $\text{Na}^+$  iz celice in  $\text{K}^+$  v celico, proti njunima elektrokemijskima gradientoma (glej poglavje Mirovni membranski potencial). Prenasalec je hkrati encim, ki hidrolizira ATP ( *$\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza* ali  *$\text{Na}^+/\text{K}^+$  črpalka*);

pri *sekundarnem aktivnem transportu* sta sklopljena dva transportna mehanizma. Pasivni prenos ene snovi vzdolž elektrokemijskega gradienta omogoči prenos druge molekule proti njenemu koncentracijskemu gradientu. Tak transport imenujemo tudi *kotransport*. Primer:  $\text{Na}^+$ -glukozni kotransport sklaplja difuzijo  $\text{Na}^+$  s privzemom glukoze iz lumna črevesja v celice sluznice. Absorpcija poteka, četudi je koncentracija glukoze v celicah večja kot zunaj celic. Čeravno sam kotransport neposredno ne potrebuje energije, se energija porablja za črpanje  $\text{Na}^+$  nazaj v zunajcelični prostor z  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  črpalko, s čimer se vzdržuje

koncentracijska razlika  $\text{Na}^+$  (slika 1.4B in slika 7.4 v poglavju Prehrana in prebava).



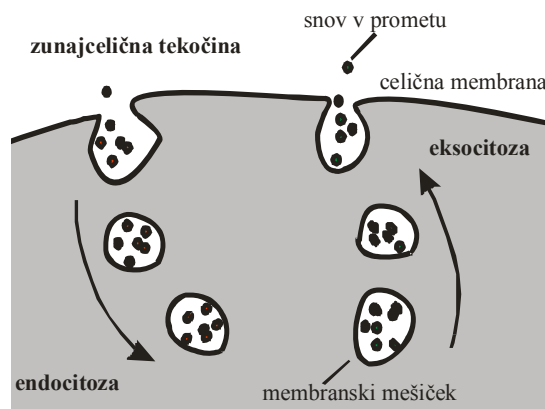
Slika 1.4 (A) *Primarni aktivni transport*. Primarni aktivni prenos snovi neposredno poganja hidroliza ATP v adenzin difosfat (ADP). (B) *Sekundarni aktivni transport* posredno poganja hidroliza ATP, primarni in sekundarni aktivni transport sta sklopljena. Večji znak predstavlja višjo koncentracijo snovi. Prazen krog je simbol za prenašalsko beljakovino.

### Prenos snovi z membranskimi mešički

Promet membranskih mešičkov omogoča prenos snovi skozi celično membrano tako, da so snovi pakirane v membranskih mešičkih (slika 1.5). V prometu membranskih mešičkov potujejo prek membrane velike molekule, ki bi sicer težko prečkale membrano.

Dva glavna procesa v prometu membranskih mešičkov sta:

- *eksocitoza*. Mešiček iz citosola se zlije s plazmalemo, vsebina pa se izlije v zunajcelični prostor. Eksocitoza je zelo pomemben proces, saj je temelj tako sekrecije hormonov kot tudi sproščanja živčnih prenašalcev;
- *endocitoza* poteka v nasprotni smeri. Membrana se vboči, v notranjosti celice nastaja mešiček.



Slika 1.5 Prenos snovi z membranskimi mešički.

Oba procesa sodelujeta pri obnavljanju celične membrane, saj se obrabljene deli celične membrane z endocitozo vračajo v notranjost, kjer se razgradijo. Novi ali rezervni deli membrane pa se z eksocitozo vključujejo v membrano.

## 1.2 MEHANIZMI SPOROČANJA MED CELICAMI

Temeljna načina sporočanja med različnimi deli celice in različnimi celicami v organizmu sta *električno* in *kemično* sporočanje.

### Električni signali in vzdrazne celice

Napetost prek membrane (tj. razlika v električnem naboju in koncentraciji nabitih delcev med znotrajcelično in zunajcelično tekočino) je lastnost vsake celice. Za nekatere (npr. živčne in mišične) celice je značilno, da lahko proizvedejo ali pa "razumejo" električne signale. Te celice imenujemo tudi *vzdrazne*, ker so sposobne sprožiti *akcijski potencial*.

### Mirovni membranski potencial

V mirovnem stanju se prek celične membrane vzdraznih celic vzdržuje *mirovni membranski potencial*. Električne meritve na živčnih celicah so pokazale, da med zunanjo in notranjo stranjo celične membrane obstaja razlika v električni napetosti okoli 70 mV. Notranja površina celične membrane je elektronegativna glede na zunanjo površino celične membrane. Celična membrana je torej *polarizirana*. Lokalno neravnovesje naboja je omejeno na majhno področje na obeh straneh membrane, saj je celica kot celota *elektronevtralna*. Potencialna razlika je lahko v različnih vrstah celic različna (npr. v maščobni celici -40 mV, v živčni celici -70 mV, v skeletni mišici -85 mV in v srčni mišici -90 mV).

Negativnost mirovnega membranskega potenciala predvsem določajo razlike v koncentracijah za  $K^+$ ,  $Na^+$  ione med znotraj in zunajcelično raztopino, ter mirovne prevodnosti ionov skozi celično membrano ( $P_{Na}$ ,  $P_K$ ; enačba 1.1, *Goldmanova enačba*).

$$E_m = \frac{RT}{zF} \times \ln \left( \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i} \right) \quad \text{Enačba 1.1}$$

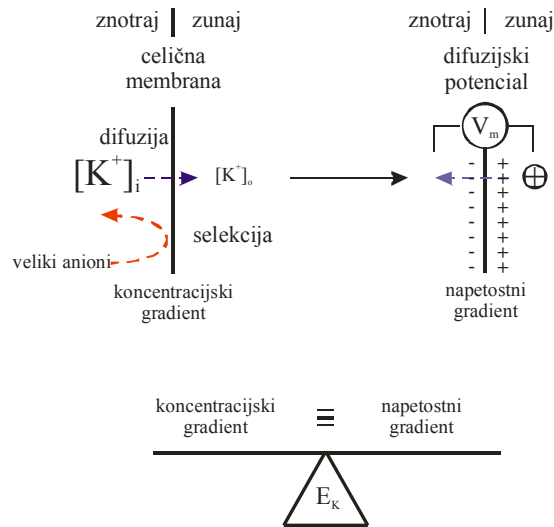
R tlak idealnega plina  
z valenca iona  
T absolutna temperatura  
F Faradayeva konstanta

V celici je višja koncentracija  $K^+$  kot zunaj nje, koncentraciji  $Na^+$  in  $Cl^-$  pa sta višji zunaj celice. Membrana je v mirovanju selektivno najbolj prepustna za  $K^+$  ione, veliko manj pa za  $Na^+$  ione, zato je mirovni membranski potencial blizu *ravnotežnega potenciala* za  $K^+$  (slika 1.6). Za vzdrževanje koncentracijskega gradienta za  $Na^+$ , celice porabljajo energijo ( $Na^+/K^+$  ATPaza, slika 1.4).

### Depolarizacija in akcijski potencial

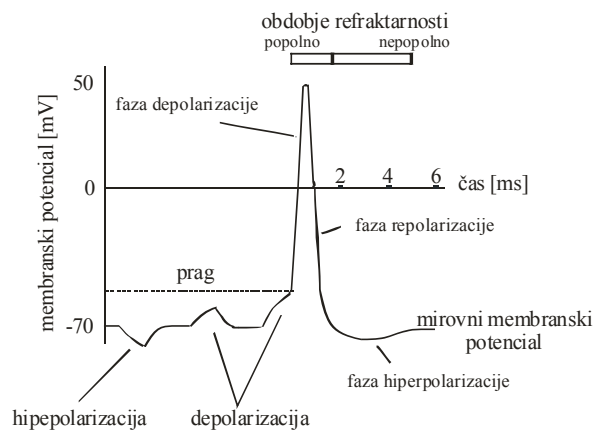
Raznovrstni dražljaji lahko spremenijo mirovno polarizacijo celične membrane. Napetost prek membrane se lahko poveča (*hiperpolarizacija*) ali zmanjša (*depolarizacija*, slika 1.7). Po manjši motnji v napetosti prek membrane se mirovni membranski potencial kmalu ponovno vzpostavi (*reparizacija*). Zadostno zmanjšanje napetosti prek celične

membrane (depolarizacija) lahko pri vzdraznih celicah povzroči prehodni pojav, ki ga imenujemo *akcijski potencial* (slika 1.7). Akcijski potencial se sproži, ko depolarizacija doseže vrednost *prag* ali *praga*. Pri akcijskem potencialu se tedaj prehodno, za zelo kratek čas, močno poveča prevodnost membrane za  $Na^+$ , ki steče v celico. Elektronegativnost notranjega dela membrane se zmanjša, napetostna razlika se spremeni. Notranjost postane bolj pozitivna kot zunanost.



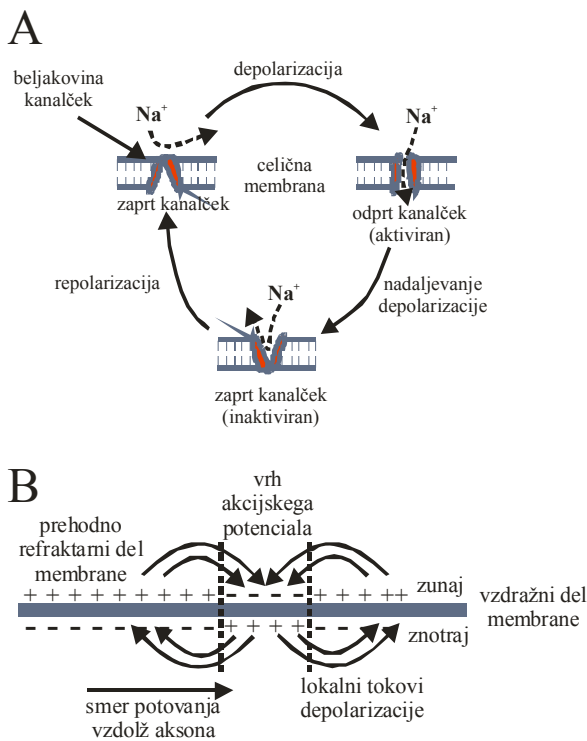
Slika 1.6 Koncentracijski in napetostni gradient prek celične membrane.  $K^+$  ioni difundirajo vzdolž kemijskega gradienta, tj. iz celice. Veliki znotrajcelični anioni (beljakovine)  $K^+$  ne sledijo. Zato se na membrani vzpostavi neravnovesje naboja, razlika v napetosti (difuzijski potencial). Vzpostavljeni difuzijski potencial nasprotuje nadaljnjemu izstopanju  $K^+$  iz celice. Difuzijski potencial narašča, dokler se vpliv koncentracijskega gradienta na difuzijo  $K^+$  ne izenači z nasprotnim vplivom napetostnega gradienta. Stanje, ko sta koncentracijski in napetostni gradient uravnotežena, imenujemo ravnotežni potencial. Ravnotežni potencial za  $K^+$  ( $E_K$ ) je opisan z Nernstovo enačbo, iz katere je razvidno, da je ravnotežni potencial predvsem odvisen od razmerja med koncentracijo danega iona v zunajcelični in koncentracijo tega iona v znotrajcelični raztopini (enačba 1.2).

$$E_K = \frac{RT}{zF} \times \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \quad \text{Enačba 1.2}$$



Slika 1.7 Akcijski potencial.

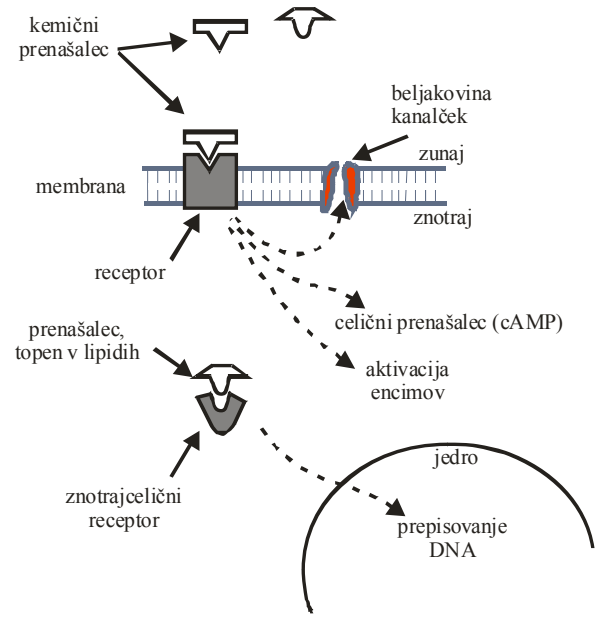
Energija, ki omogoča proženje akcijskega potenciala, je shranjena v transmembranskem koncentracijskem gradientu ionov, sprosti pa se ob povečanju prepustnosti ionskih kanalčkov za  $\text{Na}^+$  (slika 1.8). Nato pa se membrana hipoma repolarizira ter se prek vmesne hiperpolarizacije vrne na mirovni membranski potencial (slika 1.7). Akcijski potencial poteka po zakonu "vse ali nič", zato se bo vedno odvil v celoti. Akcijski potencial potuje vzdolž membrane. Sprememba napetosti ob akcijskem potencialu namreč povzroči depolarizacijo sosednjih delov membrane, ki dosega prag, zato se akcijski potencial sproži tudi v tem delu membrane. Tako se akcijski potencial širi vzdolž živčnega ali mišičnega vlakna. Del membrane, prek katerega je prešel akcijski potencial, je prehodno neobčutljiv ali *refraktaren* za nove dražljaje. Membrana je refraktarna zato, ker se ob depolarizaciji odprti  $\text{Na}^+$  kanalčki začasno inaktivirajo. V vzdražno (začetno) stanje se  $\text{Na}^+$  kanalčki vrnejo šele po repolarizaciji membrane (slika 1.8A). Refraktarnost membrane omogoča enosmerno prevajanje akcijskega potenciala vzdolž živčnega vlakna (slika 1.8B).



Slika 1.8 Odvisnost propustnosti membranskih kanalčkov od membranskega potenciala. A) Inaktivacija  $\text{Na}^+$  kanalčka. B) Refraktarnost vzdražne membrane.

### Kemični signali

Celice komunicirajo med sabo tudi z izločanjem posebnih snovi, kakršne so *živčni prenašalci* ali *nevrotansmitorji*, *hormoni* in *citokini* (glej poglavji Živčevje in Žleze z notranjim izločanjem). Celica sprejme kemični signal po vezavi informacijskih molekul na receptorje na plazmalemi ali receptorje v notranjosti celice (slika 1.9, glej sinapsa slika 10.1). Aktivacija receptorja sproži nadaljnje celične procese. Membranski receptorji so lahko povezani z ionskimi kanalčki ali pa encimi, ki sprožijo nastanek celičnega prenašalca (npr. ciklični AMP) ali aktivirajo druge encime. Znotrajcelični receptorji so navadno sklopljeni z mehanizmi, ki uravnavajo izražanje genov in sintezo beljakovin.



Slika 1.9 Kemični signali.

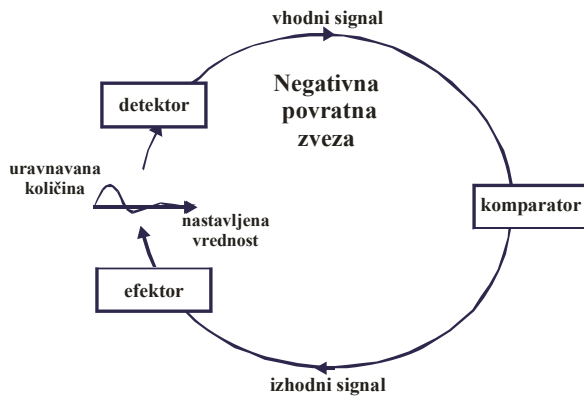
### 1.3 HOMEOSTAZA

Normalna funkcija celice je odvisna od razmer v njeni neposredni okolici, saj spremenljivke kot temperatura, pH, ionska sestava, raven  $\text{O}_2$  in  $\text{CO}_2$  v zunajceličnem prostoru, vplivajo na biokemijsko aktivnost znotraj celice. To neposredno okolje celice imenujemo notranje okolje. Uravnavanje stalnosti notranjega okolja v organizmu imenujemo *homeostaza*. Stalnost notranjega okolja se vzdržuje prek številnih mehanizmov, ki ohranjajo organizem v *ničelni bilanci* glede prometa snovi in energije. Tedaj je organizem v *stacionarnem stanju*. Da človek vzdržuje stalno telesno temperaturo, mora biti oddajanje toplote enako njenemu nastajanju v organizmu. Če oddajanje toplote presega tvorbo, bo organizem v negativni bilanci, kar pomeni, da se bo ohlajal. V nasprotnem primeru, če bo oddajanje toplote pod ravnijo njenega nastajanja, ali pa bo organizem celo prejemal dodatno toploto iz okolice, bo v pozitivni bilanci toplote in se bo segreval (glej poglavje Telesna temperatura in njeno uravnavanje).

Vsak homeostatiran sistem ima vsaj tri pglavitne elemente (slika 1.10):

- *detektor* ali *receptor*, je občutljiv za spremembe količine, ki jo sistem nadzira in ob motnji odda ustrezen signal;
- *komparator* ali *integracijski center*, ki sprejme vstopni ali *afarentni signal* od detektorja in primerja jakost signala s priporočeno vrednostjo ali *nastavljeno vrednostjo* za ta sistem. Če se dejansko stanje razlikuje od priporočene, integracijski center pošlje *efarentni* ali izstopni signal proti efektorju, ter s tem narekuje fiziološki odziv;
- *efektor* sprejme signal od integracijskega centra in popravi vrednost nadzirane količine. Sistem deluje tako, da so razlike med nastavljeno in izmerjeno vrednostjo čim manjše.





Slika 1.10 Poglavitni sestavni deli homeostatiranega sistema.

V homeostatiranem sistemu vsak odklon uravnane količine od priporočene vrednosti sproži odzive, ki ta odklon zmanjšajo. Končni rezultat je stabilno celično okolje. Tak princip homeostatskega uravnavanja je *negativna povratna zveza*.

Lastnost nekaterih bioloških sistemov je tudi *pozitivna povratna zveza*, pri kateri se odkloni od priporočene stanja okrepijo. Pozitivne povratne zveze so zelo pomembne pri procesih, ki morajo poteči hitro (porod, ovulacija). Pozitivna povratna zveza destabilizira sistem, zato jo pogosteje srečamo pri obravnavi mehanizmov nastanka bolezni (npr. razvoj šoka po krvavitvi).

Veliko homeostatskih sistemov v našem organizmu vsebuje tako negativne povratne zveze kot pozitivne povratne zveze. Negativne povratne zveze imajo razmeroma veliko *ojačanje* (zelo zmanjšajo motnjo), pozitivne povratne zveze pa imajo razmeroma majhno ojačenje (malo povečajo motnjo). Negativna povratna zveza zato lahko prekrrije posledice pozitivne povratne zveze.

### Primer homeostatske zveze – uravnavanje telesne temperature

Telesno jedro ima normalno stalno temperaturo blizu 37°C, čeprav se temperatura okolja zelo spreminja, kot se tudi spreminja proizvodnja presnovne toplote. Detektorji, ki zaznajo spremembo temperature, so termoreceptorji v hipotalamusu. Uravnavana količina je predvsem temperatura krvi, ki teče skozi hipotalamus, posredno torej temperatura jedra telesa (glej poglavje Telesna temperatura in njeno uravnavanje). Integracijski center (*termoregulacijski center*) v hipotalamusu primerja to temperaturo z nastavljeno točko 37°C. Če se izmerjena temperatura razlikuje od nastavljene, se sprožijo živčni impulzi, ki aktivirajo vrsto efektivnih sistemov, ki spremenijo raven produkcije toplote in raven izgube toplote.

### Slovstvo

Tortora GJ, Grabowski SR (1996) *Principles of anatomy and physiology*, Harper Collins Publishers Inc., New York.

Martini FH (1995) *Fundamentals of Anatomy and Physiology*, Prentice Hall, New Jersey.

McGeown JG (1996) *Physiology*, Churchill Livingstone, New York.

### Vprašanja

- Na površini sesalske celice je
  - celična membrana ali plazmalema
  - celična stena.
  - citoplazma
  - celični organeli
  - цитоскелет.

V notranjosti pa je/so
- Za prehajanje snovi prek celične membrane se energija v obliki
  - ATP neposredno ne porablja za
  - difuzijo
  - osmozo
  - aktivni transport
  - facilitirano difuzijo
  - prenos z membranskimi mešički.
- Membranski prenašalci so
  - fosfolipidi
  - beljakovine
  - in so udeleženi pri
  - difuziji
  - facilitirani difuziji
  - aktivnem transportu.
- Osmoza je prehajanje tekočine med predelki v organizmu zaradi
  - aktivnega transporta vode
  - pasivne difuzije vode

Do osmoze med predelki prihaja:

  - le če so enako veliki
  - če se razlikujejo po koncentraciji vode
  - če predelke med sabo ločuje membrana, ki prepušča vodo, ne pa toplencev.
- Ravnotežni potencial za  $K^+$  je
  - odvisen od razmerja koncentracij  $K^+$  med zunajcelično in znotrajcelično tekočino
  - odvisen od razmerja koncentracij  $Na^+$  med zunajcelično in znotrajcelično tekočino
  - vzpostavljen, kadar se vpliv koncentracijskega gradienta za  $K^+$  izenači z vplivom difuzijskega potenciala za  $K^+$
  - opisan z Nernstovo enačbo
  - med -70 in -90 mV v vzdražnih celicah.
- Mirovni membranski potencial je
  - tok ionov prek nevzdražene membrane
  - razlika v električni napetosti med zunanjo in notranjo stranjo membrane nevzdražene celice
  - pretežno ravnotežni potencial za  $K^+$
  - akcijski potencial v refraktarni fazi
  - pretežno neodvisen od  $Na^+$ .
- Akcijski potencial je
  - tok ionov prek vzdražene membrane
  - razlika v električni napetosti med zunanjo in notranjo stranjo membrane vzdražene celice
  - posledica vdora  $Na^+$  prek membrane v celico
  - posledica vdora  $K^+$  prek membrane iz celice
  - odraz prehodne elektropozitivnosti notranjosti celice.
- Pri eksocitozi se skupna površina celične membrane
  - zveča
  - zmanjša;

pri endocitozi se skupna površina celične membrane

  - zveča
  - zmanjša
  - ne spremeni.

9.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  črpalka
- a) prepreči nabiranje  $\text{Na}^+$  v celicah
  - b) lahko prispeva k vzdrževanju mirovnega membranskega potenciala
  - c) prepreči nabiranje  $\text{K}^+$  v zunajcelični tekočini
  - č) selektivno prepušča  $\text{K}^+$
  - d) naredi napetost prek membrane manj negativno.
10. Sinteza beljakovin v celici poteka
- a) na gladkem endoplazemskem retikulumu
  - b) na zrnatem endoplazemskem retikulumu.
  - c) v jedru
  - č) v lizosomih
  - d) noben odgovor ni pravilen.
11. Funkcije celične membrane so
- a) produkcija ATP
  - b) selektivni transport snovi
  - c) prepoznavanje signalov iz celičnega okolja (npr. hormonov)
  - č) adhezija na druge strukture
  - d) razmejitev notranjosti celice od njenega okolja.
12. Celična membrana
- a) omogoča nemoteno prehajanje vseh molekul iz zunajceličnega okolja v celico
  - b) je selektivno prepustna za različne snovi
  - c) dopušča prosto difuzijo ionov skozi fosfolipidni dvosloj
  - č) dopušča difuzijo plinov kot sta  $\text{O}_2$  in  $\text{CO}_2$
  - d) omogoča prosto difuzijo makromolekul.

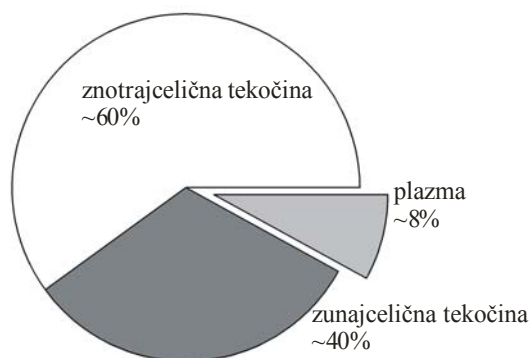




## 2 KRI IN TELESNE TEKOČINE

Marjan Rupnik

Človeško telo sestavljajo celice. Notranjost celic ter prostore med celicami napolnjujejo vodne raztopine različne sestave (slika 2.12). *Zunajcelični predelek* je vsa vodna raztopina zunaj celic, skupaj s plazmo krvi, očesno vodico, skleпно tekočino in cerebrospinalno tekočino v osrednjem živčevju. Največji del zunajceličnega predelka predstavlja medcelična (*intersticijska*) tekočina, ki obdaja večino celic v telesu. Nadzor nad sestavo intersticijske tekočine je zato bistven za normalno delovanje celic. Uravnavanje sestave intersticijske tekočine je mogoče zaradi stalnega pretoka krvi skozi ožilje. Velikost pretoka krvi v kakem predelu telesa močno vpliva na celično okolje, kajti večina topljencev in vode, z izjemo plazemskih beljakovin, z difuzijo prosto prehaja med plazmo in intersticijem. Poseben del zunajceličnega predelka predstavlja tekoči del krvi – *plazma*, ki normalno zavzema 20% volumna zunajceličnih raztopin oziroma 55% volumna krvi. Poglavitni kation zunajcelične tekočine je  $\text{Na}^+$ , poglaviti kation znotrajcelične tekočine pa je  $\text{K}^+$ . Znotrajcelična raztopina predstavlja več kot 60% vse telesne tekočine.

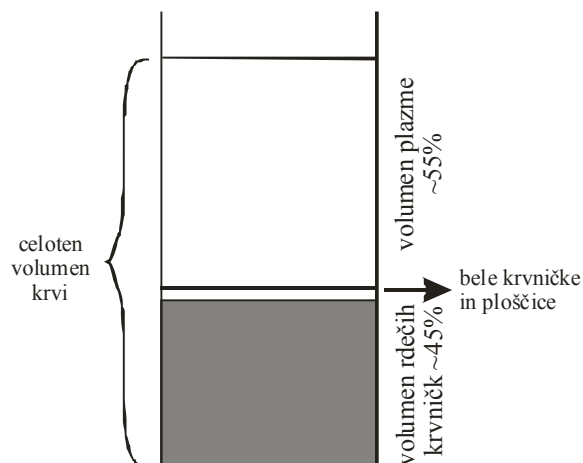


Slika 2.1 Razporeditev telesnih tekočin.

Celice človeškega telesa za svoje delovanje potrebujejo  $\text{O}_2$ , hranila, hormone, hkrati pa se morajo znebiti presnovnih produktov. Ker so dimenzije človeškega telesa za izmenjavo snovi s preprosto difuzijo prevelike, za dostavo in odvoz omenjenih snovi skrbi kri, ki neprestano kroži po obtočilih. Druge funkcije krvi so uravnavanje kemičnega okolja v medcelični tekočini (pH in vsebnost ionov), preprečevanje izgube krvi (*hemostaza*), zaščita pred tujimi snovmi in patogenimi organizmi (*imunski sistem*) ter uravnavanje telesne temperature s pretokom krvi skozi kožo.

### 2.1 SESTAVA IN POGLAVITNE NALOGE KRVNI

Kri sestavljajo plazma in celice. Krvne celice so rdeče krvničke (*eritrociti*), bele krvničke (*levkociti*) ter krvne ploščice (*trombociti*). Volumen krvi je približno 70 ml na kilogram telesne teže (pri 70 kg težkemu človeku je to približno 5 l).



Slika 2.2 Sestava krvi.

### Plazma

Plazma (tekoča faza krvi) predstavlja približno 55% volumna krvi. V njej je 92 % vode (slika 2.2). Plazma ima podobno ionsko sestavo kot zunajcelična tekočina v intersticiju. V plazmi so raztopljeni beljakovine, ki jih razvrščamo v tri razrede: *albumin*, *globulini* in *fibrinogen*. Albumin predstavlja vsaj 60% beljakovin plazme. Sintetizira se v jetrih ter je potreben za nespecifičen prenos snovi po krvi (npr. bilirubina). Albumin je tudi odgovoren za večino koloidnoosmotskega tlaka plazme. Globulini predstavljajo 35% beljakovin plazme ter so specifične transportne beljakovine (prenašajo npr. tiroidne hormone, maščobe, železo) in imunoglobulini (protitelesa – glej specifični imunski odziv). V plazmi so še elektroliti ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , fosfati in  $\text{Mg}^{2+}$ ), hranila (glukoza, aminokisliline, proste maščobne kisline), regulatorne snovi (hormoni), plini ( $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{N}_2$ ) ter produkti celične presnove (sečnina, sečna kislina, bilirubin). Če pustimo kri koagulirati, in s tem iz plazme izločimo fibrinogen in sestavine strjevanja krvi, nato pa strdek odstranimo, dobimo *serum*.

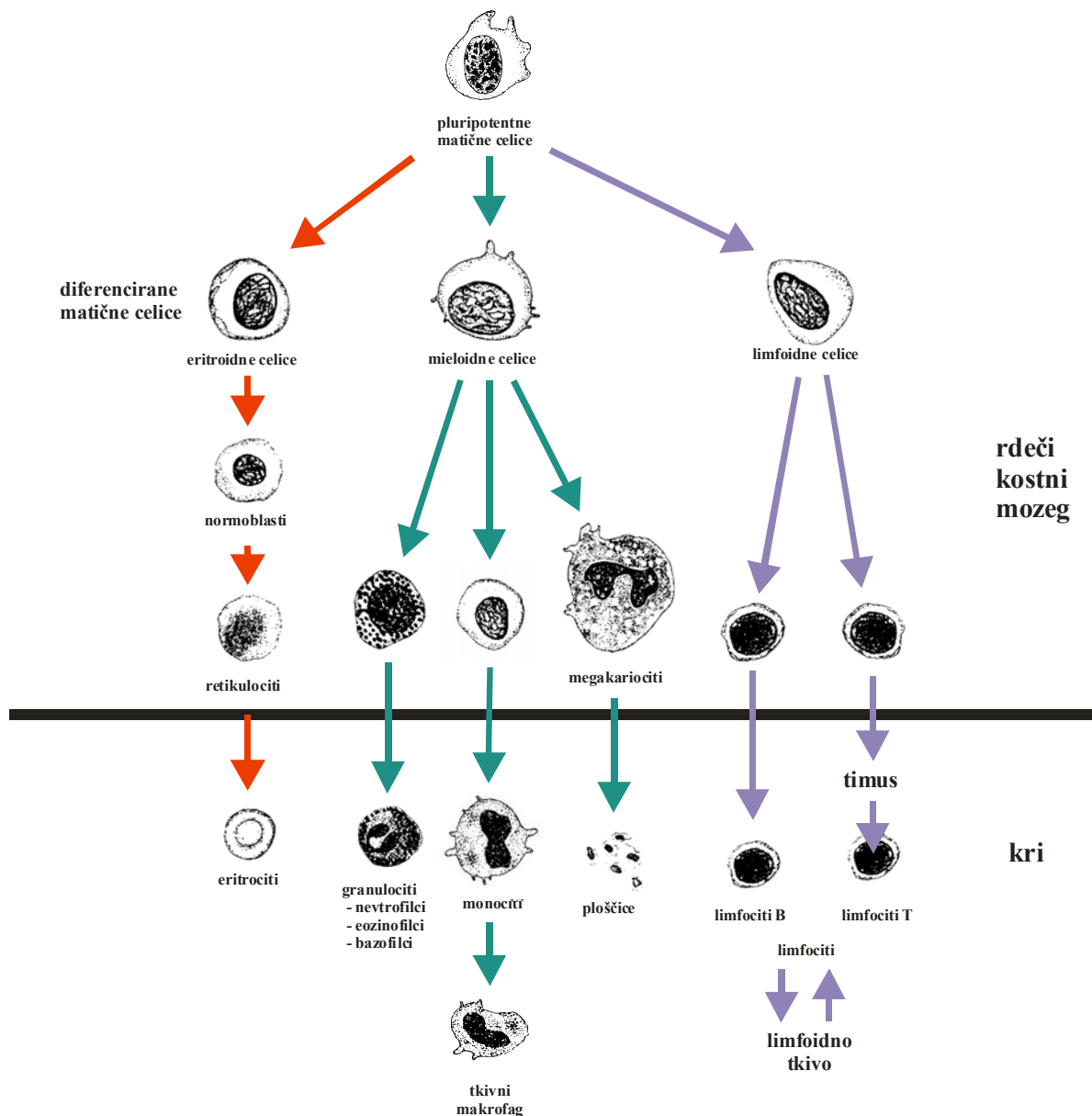
### Krvne celice

Funkcije krvnih celic so v glavnem prenos plinov, imunski odzivi ter hemostaza.

### Rdeče krvničke

Rdeče krvničke ali eritrociti predstavljajo malo manj kot polovico volumna krvi. Volumski odstotek eritrocitov predstavlja *hematokrit*, ki zavzemajo okoli 45% volumna krvi. Rdeče krvničke predstavljajo 99,9% krvnih celic. Eritrociti prenašajo s hemoglobinom kisik ter manjši del ogljikovega dioksida. So visoko specializirane celice brez jedra. Življenjska doba eritrocitov v obtoku je 120 dni, nato razpadejo v vranici.

Koncentracija hemoglobina v krvi določa kapaciteto prenosa  $\text{O}_2$ . Normalne koncentracije so od 140 do 160  $\text{g l}^{-1}$  za moške in od 120 do 140  $\text{g l}^{-1}$  za ženske. Normalna vrednost rdečih krvničk je od  $4 \times 10^{12}$  do  $6 \times 10^{12} \text{ l}^{-1}$  krvi. Zmanjšano kapaciteto krvi za prenos  $\text{O}_2$  imenujemo anemija (glej poglavje Anemije).



Slika 2.3 Nastanek krvnih celic (hemopoeza). Retikulociti, eritrociti in trombociti nimajo jedra.

Nastajanje eritrocitov (*eritropoeza*) pri odraslih ljudeh poteka v kostnem mozgu (slika 2.3). Eritropoezo sproži beljakovinski hormon *eritropoetin* (EPO), ki se izloča iz ledvic ob zmanjšanju parcialnega tlaka  $O_2$  v plazmi ( $pO_2$ ). Zgodnji predstopnji eritrocitov v kostnem mozgu sta eritroblast in normoblast (slika 2.3). Za sintezo rdečih krvničk je potrebno dovolj železa v organizmu, pa tudi nekaterih vitaminov v prehrani (vitamin  $B_{12}$ , folijska kislina).

Rdeče krvničke so nosilci membranskih molekul (*aglutinogenov*) značilnih za krvne skupine ABO in Rh. Aglutinogeni ABO so oligosaharidi, aglutinogeni Rh pa polipeptidi. Ob transfuziji nekompatibilne krvi pride do zlepljanja (*aglutinacije*) eritrocitov s protitelesi, ki so v plazmi (*aglutinini*, razpredelnica 2.1, snov vaje kri).

Razpredelnica 2.1 Krvne skupine

| genotip   | antigeni | skupina | protitelesa    |
|-----------|----------|---------|----------------|
| OO        | ---      | O       | anti-A, anti-B |
| OA ali AA | A        | A       | anti-B         |
| OB ali BB | B        | B       | anti-A         |
| AB        | A in B   | AB      | ---            |

### Bele krvničke

Bele krvničke ali levkociti varujejo telo pred patogenimi mikroorganizmi in s tvorbo protiteles nevtralizirajo mnoge telesu tuje in škodljive snovi, tuje celice ter prizadete lastne celice. Podskupina levkocitov so limfociti, ki so nosilci

*specifičnega imunskega odziva*. Normalne koncentracije belih krvničk v krvi so od  $4 \times 10^9$  do  $10 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$  krvi. Glede na zgradbo jedra in vsebnost granul jih delimo na *polimorfonuklearne granulocite* (*eozinofilci*, *bazofilci*, *nevtrofilci*) in *mononuklearne agranulocite* (*limfociti*, *monociti*, *tkivni makrofagi*). Celoten sistem tkivnih makrofagov in krvne monocite združujemo pod imenom *retikuloendotelijski sistem (RES)*. Njihova glavna funkcija je požiranje (*fagocitoza*) tujih delcev, mikroorganizmov in propadlih lastnih celic v organizmu. Primeri specializiranega retikuloendotelijskega tkiva so limfni vozli, vranica, kostni mozeg, alveolarni makrofagi pljuč, Kupfferjeve celice jeter ter mikroglija v osrednjem živčevju.

Limfocite delimo na *celice T*, ki so nosilke celičnega imunskega odziva in prodirajo v prizadeta tkiva in neposredno napadejo tuje celice, *celice B*, ki proizvajajo protitelesa (imunoglobuline) in so nosilke humoralnega imunskega odziva, ter *celice ubijalke*, ki nespecifično uničujejo tuje in spremenjene lastne celice. Granulociti in monociti nastajajo iz zarodnih celic v kostnem mozgu (slika 2.3). Celice limfoidne zarodne linije potujejo iz kostnega mozga v periferna limfna tkiva, kjer nato nastajajo zreli limfociti.

### Krvne ploščice

Krvne ploščice ali trombociti so mešički s citoplazmo, ki se odcepljajo od matičnih celic, *megakariocitov*, v kostnem mozgu (slika 2.3). Funkcije krvnih ploščic so prenos snovi, pomembnih za strjevanje krvi in prehodno mehansko krpanje poškodovanih žil (glej poglavje Krvavitve). Normalna koncentracija krvnih ploščic je od  $150 \times 10^9$  do  $300 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$  krvi.

## 2.2 IMUNSKI ODZIV

Ena pomembnejših funkcij krvi je imunski odziv. Poznamo *nespecifično* ali *endogeno imunost* in *specifično* ali *pridobljeno imunost*. Procesa sta medsebojno povezana, saj imunske celice nespecifičnega sistema antigene predelujejo in jih predstavljajo limfocitom, imunskim celicam specifičnega sistema, po drugi strani pa specifična protitelesa, ki jih izločajo aktivirani limfociti, okrepijo nespecifično imunost.

### Nespecifična imunost

Nespecifična imunost je obrambni mehanizem proti vsakemu tujku, patogenemu organizmu ali nenormalni celici. Sestavni elementi nespecifične imunosti so mehanska in kemična obramba pred infekcijo (epitel kože, sluznica, kisli izločki želodca in vagine), vnetje, aktivacija *komplementa* ter nespecifična aktivnost *celic ubijalk*. Komplement je sistem plazemskih beljakovin, ki jih aktivirajo kompleksi antigen-protitelo. Aktivacija komplementa je pomemben del nespecifične imunosti. Sestavine komplementa lizirajo celice s tujimi antigeni, spodbujajo vnetje, migracijo levkocitov v vnetišče in fagocitozo tujkov.

### Specifična imunost

Specifična ali pridobljena imunost vključuje številne mehanizme, ki zmanjšajo dovzetnost za okužbo z določenim mikroorganizmom, če smo bili temu že predhodno izpostavljeni. Specifični imunski sistem prepozna in si zapomni določene molekule – antigene. Človekov imunski sistem med razvojem in diferenciacijo tvori ogromno število limfocitov, ki so občutljivi na različne antigene. Antigeni so večinoma velike molekule,

npr. beljakovine. Manjše molekule, ki jih imenujemo *hapteni*, se morajo predstaviti vezani na beljakovino. Ob stiku z antigenom se najbolj aktivirajo limfociti specifični za ta antigen. Aktivirani *klon* limfocitov se močno razmnoži in tako laže kljubuje infekciji. Specifični imunski sistem deluje prek limfocitov na dva načina, kot humoralna imunost (protitelesa), kjer sodelujejo limfociti B, ter celična imunost, kjer posredujejo limfociti T.

O *aktivni imunosti* govorimo, kadar imunski odziv sproži aktivacija lastnih limfocitov, o *pasivni imunosti* pa takrat, ko se telo brani z limfociti ali protitelesi zunanjega izvora (npr. novorojenci s protitelesi matere).

### Humoralni imunski odziv

Človeško telo se odzove z nastajanjem protiteles predvsem na bakterijske okužbe, pa tudi na nekatere virusne okužbe. Limfocit B se aktivira ob stiku receptorjev (imunoglobulinov) na svoji površini s specifičnimi antigeni, ki mu jih na svoji površini ponudijo makrofagi. Aktivacija pomeni pospešeno podvojevanje in transformacijo limfocitov B v *plazmatke*, v katerih se sprožita sinteza in izločanje specifičnih protiteles, in *spominske celice*, ki povečujejo rezervo celic, ki se lahko odzovejo na določen antigen.

Glede na hitrost imunskega odgovora, tip protiteles, ki pri imunskem odgovoru nastaja, ter intenzivnost imunskega odgovora ločimo *primarni* in *sekundarni imunski odziv*. Primarni imunski odziv se razvije v nekaj tednih, zato le počasi omeji okužbo. Sekundarni imunski odziv ob ponovnem stiku z antigenom temelji na spominskih celicah in se razvije v nekaj dneh in je po intenzivnosti vsaj stokrat večji od primarnega odziva. Velika količina protiteles omeji potencialni patogeni dejavnik, preden se sploh pojavijo znamenja okužbe.

Razredi protiteles (imunoglobulinov) so IgG, IgM, IgD, IgA in IgE. Imunoglobulini IgM sodelujejo pri primarnem imunskem odzivu. Vključeni so tudi v prepoznavanje aglutinogenov sistema ABO. IgG so v krvi najpogostejši. Sodelujejo pri sekundarnem imunskem odzivu. Imunoglobulini IgD so specifični receptorji na površini celic B. IgA protitelesa najdemo tudi v izločkih (slina, mleko), IgE pa posredujejo pri alergijskih reakcijah in parazitskih okužbah. Protitelesa delujejo na tri načine: prek aktivacije komplementa, z aglutinacijo antigena in nevtralizacijo antigena.

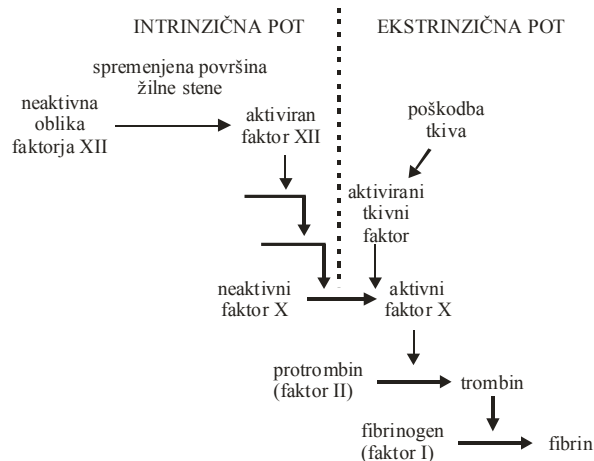
### Celični imunski odziv

Imunski odziv s celicami lahko spodbudijo virusne in glivične okužbe ter spremenjene lastne celice (npr. rak). Limfociti T se aktivirajo s prepoznavo tujih antigenov na površini celic, ki nosijo tudi antigene, ki so ponavadi prisotni na telesu lastnih celicah (lastnih antigenov). Aktivacija pomeni pospešeno podvojevanje in preobrazbo limfocitov T v *citotoksične* limfocite T (lizirajo celice, ki nosijo antigen), celice *pomagalke* (pospešujejo delitve limfocitov B in T) ter celice *zaviralke* (omejujejo aktivnost limfocitov). Celični imunski sistem se aktivira tudi pri presaditvi tujih tkiv in organov, ko se sproži *zavrnitvena reakcija*.

## 2.3 ZAUSTAVITEV KRVAVITVE

Človeški organizem ima mehanizem, ki ob prekinitvi žile najprej zmanjšuje, nato ustavi izgubo krvi, na koncu pa obnovi poškodovano žilo in obnovi pretok krvi. Temu mehanizmu

pravimo *hemostaza*. Zaustavitev krvavitve poteka v treh fazah: *žilna faza*, *trombocitna faza* in *faza koagulacije*. Med prvo fazo se žila skrči (*vazokonstrikcija*). To je lokalni odziv žilne mišične plasti na poškodbo. Zaradi tega se zmanjša odprtina na mestu poškodbe in s tem iztekanje krvi. Toda ta mehanizem lahko učinkovito zaustavi le krvavitev iz manjših žil. Trombocitna faza sproži poškodba žilne stene, ki razgali pod endotelijem ležeča vlakna kolagena, na katera se začnejo lepiti trombociti (*adhezija*). Stik trombocitov z *subendotelijskim* kolagenom spodbudi izločanje dejavnikov iz trombocitov, ki vzdržujejo vazokonstrikcijo, spodbujajo nabiranje (*agregacijo*) trombocitov na mestu poškodbe, da nastane trombocitni čep. Trombociti pospešujejo strjevanje krvi (*koagulacijo*). Zaporedje dogodkov med strjevanjem krvi v poenostavljeni obliki kaže slika 2.4.



Slika 2.4 Stopnje koagulacije krvi. Koagulacija se sproži po dveh poteh, v žili povzroči koagulacijo spremenjena površina žilne stene, od zunaj pa poškodba tkiva.

Agregirani trombociti sestavljajo čep, *beli krvni čep*, na katerega se odlaga vlaknata beljakovina, *fibrin*, ki je končni produkt koagulacije. Fibrin dela mrežo, v katero se ujamejo krvne celice (eritrociti in levkociti), tako iz belega krvnega čepa nastane *rdeči krvni čep*. Rdeči krvni čep se skrči, kar omogočita kontraktilna beljakovina *trombastenin* v trombocitih ter ATP kot vir energije. Zaradi skrčenja rdečega krvnega čepa se kraj poškodbe še bolj zapre, sočasno se iz čepa odstranijo dejavniki, ki spodbujajo koagulacijo in nastajanje krvnega čepa, kar ustavi širjenje obeh procesov v nepoškodovane dele žile. Tako se konča prvi del hemostaze. V drugem delu hemostaze pa potekajo procesi, ki obnovijo poškodovano žilno steno in razgradijo krvni čep (npr. *fibrinoliza*, pri kateri se razgradi fibrinska mreža) ter naredijo žilo ponovno prehodno.

## Slovstvo

Tortora GJ, Grabowski SR (1996) *Principles of Anatomy and Physiology*. Harper Collins Publishers Inc., New York.

Martini FH (1995) *Fundamentals of Anatomy and Physiology*. Prentice Hall, New Jersey.

McGeown JG (1996) *Physiology*, Churchill Livingstone, New York.

## Vprašanja

- Izolirana plazma vsebuje
  - eritrocite
  - albumin
  - levkocite
  - globuline
  - fibrinogen.
- Za krvne ploščice velja, da
  - so celice z več jedri
  - se vežejo na poškodovano žilno steno
  - izločajo dejavnike, ki zavirajo nastajanje belega strdka
  - ne sodelujejo pri samem procesu koagulacije krvi
  - povzročijo skrčenje rdečega krvnega strdka.
- Plazemske beljakovine so
  - albumin
  - globulini
  - fibrinogen;
 serumske beljakovine so
  - albumin
  - globulini
  - fibrinogen.
- Če je dalj časa znižan parcialni tlak  $O_2$  v arterijski krvi, se
  - zniža koncentracija hemoglobina v krvi
  - zveča tvorba eritrocitov v kostnem mozgu
  - zveča poraba železa v kostnem mozgu
  - zveča izločanje eritropoetina iz ledvic
  - zmanjša hematokrit.
- Rdeče krvničke imajo na površini membrane oligosaharide in polipeptide, ki so
  - aglutinini
  - aglutinogeni
  - hapteni.
 Pri transfuziji nekompatibilne krvi sistema ABO pride do zlepljenja eritrocitov dajalca s prejemnikovimi
  - aglutinini
  - aglutinogeni.
- Za albumin velja
  - iz njega nastane fibrin
  - najbolj prispeva h koloidnoosmotskemu tlaku plazme
  - deluje kot specifična transportna beljakovina
  - sestavljen je iz imunoglobulinov
  - deluje kot nespecifična transportna beljakovina.
- Pravilno zaporedje razvoja eritrocita je
  - pluripotentna celica  $\Rightarrow$  retikulocit  $\Rightarrow$  eritrocit  $\Rightarrow$  normoblast  $\Rightarrow$  eritroidna celica
  - pluripotentna celica  $\Rightarrow$  eritroidna celica  $\Rightarrow$  normoblast  $\Rightarrow$  retikulocit  $\Rightarrow$  eritrocit
  - retikulocit  $\Rightarrow$  pluripotentna celica  $\Rightarrow$  eritrocit  $\Rightarrow$  normoblast  $\Rightarrow$  eritroidna celica
  - retikulocit  $\Rightarrow$  eritrocit  $\Rightarrow$  normoblast  $\Rightarrow$  pluripotentna celica  $\Rightarrow$  eritroidna celica
  - eritrocit  $\Rightarrow$  eritroidna celica  $\Rightarrow$  normoblast  $\Rightarrow$  retikulocit  $\Rightarrow$  pluripotentna celica.
- Za osebo, s krvno skupino O, velja
  - na eritrocitih ima antigene A in B
  - na eritrocitih ima samo antigene B
  - na eritrocitih nima antigenov A ali B
  - v plazmi ima protitelesa anti-A in anti-B
  - v plazmi ima samo protitelesa anti-B.

9. Za Rh negativno osebo velja
  - a) na eritrocitih nima antigenov Rh
  - b) na eritrocitih ima antigene Rh
  - c) v krvi ima vedno anti-Rh protitelesa
  - č) lahko ima v krvi anti-Rh protitelesa
  - d) nikoli nima v krvi anti-Rh protitelesa.
  
10. Med nosečnostjo je plod lahko ogrožen v primeru, če je
  - a) pri prvi nosečnosti nosečnica Rh negativna in plod Rh pozitiven
  - b) nosečnica Rh pozitivna in plod Rh pozitiven ne glede na predhodne nosečnosti
  - c) nosečnica Rh negativna in plod Rh negativen ne glede na predhodne nosečnosti
  - č) nosečnica Rh negativna in ponovno noseča z Rh pozitivnim plodom
  - d) nosečnica Rh pozitivna in ponovno noseča z Rh negativnim plodom.
  
11. Za nespecifični imunski odziv organizma velja
  - a) sekundarni odziv je praviloma močnejši od primarnega
  - b) njegova poglavitna komponenta je vnetje
  - c) pri njem sodelujejo samo limfociti B in T
  - č) odziv ni odvisen od vrste tujka
  - d) pri njem sodelujejo celice naravne ubijalke.
  
12. Za specifični imunski odziv organizma velja
  - a) prične se z aktivacijo komplemента
  - b) odzove se na določene antigene
  - c) ni odvisen od vrste sprožilnega dražljaja
  - č) njegova poglavitna dejavnika sta epitelij in sluz
  - d) noben odgovor ni pravilen.
  
13. Hemostaza zajema naslednje fiziološke spremembe
  - a) razgradnjo krvnega strdka
  - b) žilni spazem
  - c) vazodilatacijo
  - č) nastanek trombocitnega čepa
  - d) koagulacijo.



### 3 SRCE IN KRVNA OBTOČILA

Matjaž Bunc in Mara Bresljanac

Enocelični organizmi pridobivajo hranila in v okolico oddajajo odpadne snovi neposredno skozi celično membrano. Tudi celice v mnogoceličnem organizmu so ohranile ta temeljni način komunikacije z okoljem. Posebnost celic v kompleksnem organizmu, kot je človekov, pa je njihova specializacija in združevanje v tkiva in organske sisteme. Celice v tkivih nimajo neposrednega stika z zunanjim okoljem, pač pa le z *notranjim* okoljem. Njihov obstoj je zato pogojen s stalnostjo tega notranjega okolja. To pomeni, da morajo imeti v njem na voljo dovolj hranilnih snovi in kisika, hkrati pa mora biti zagotovljeno tudi odstranjevanje odpadnih snovi. V človekovem organizmu je transportni medij, ki zagotavlja stalen dotok hranilnih snovi in kisika ter odstranjevanje odpadnih snovi iz prostora med celicami, kri, ki kroži skozi telo. Izmenjava snovi med krvjo in medceličnim prostorom poteka skozi stene kapilar, najbolj številnih in najbolj drobnih žil v telesu. Zato, da kri teče po žilah, je potrebna določena razlika tlakov. Črpalka, ki naredi tlačno razliko za tok krvi po žilah, je srce.

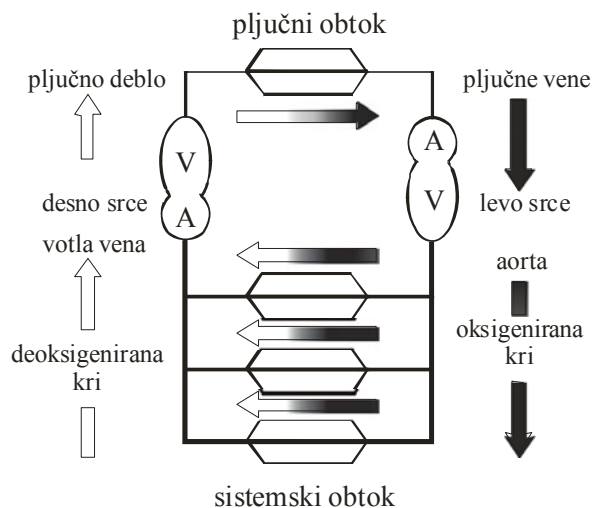
#### Preprost model krvnih obtočil in fizikalni temelji njegovega delovanja

Glavni elementi krvnih obtočil so: mišična črpalka (srce) in dva funkcionalno različna odseka žilja, sistemski in pljučni krvni obtok (slika 3.1). Če levo in desno srce obravnavamo kot dve ločeni črpalčki (dopustna poenostavitev), potem vidimo, da sta sistemski in pljučni krvni obtok vezana zaporedno, drug za drugim, v krogu. Nasprotno velja, da so organi in tkiva s svojim žiljem v sistemski krvni obtok praviloma vpeti kot vzporedno vezane zanke. Takšna organizacija krvnih obtočil ima velik fiziološki pomen. Pretok skozi žilo ali organ ( $Q$ ; enačba 3.1) je namreč premo sorazmeren razliki tlaka in obratno sorazmeren upor ( $R$ ) proti toku krvi. Vzporedna vezava organov omogoča ločeno uravnavanje pretoka s spreminjanjem upora v žilah posameznih organov, pri tem pa - zaradi hkratnega uravnavanja sistemskega arterijskega tlaka - pretok skozi ostale, predvsem ključne organe (npr. možgane), ni moten.

$$Q = \Delta P / R \quad (\text{enačba 3.1})$$

|            |                                  |
|------------|----------------------------------|
| $Q$        | pretok ( $l \text{ min}^{-1}$ )  |
| $\Delta P$ | gradient tlaka (mm Hg)           |
| $R$        | upor ( $\text{mm Hg min}^{-1}$ ) |

Pretok krvi skozi *sistemski obtok* je odvisen predvsem od delovanja levega prekata, ki iztiska kri v aorto. Iz aorte se odcepljajo velike arterije, ki vodijo kri v posamezne predele telesa in organe, npr. roko, nogo, možgane, ledvice itd. Velike arterije se nato razvejijo v manjše arterije, te pa nato v arteriole, in te v kapilare. Kapilare predstavljajo kraj izmenjave plinov in hranilnih snovi med krvjo in intersticijsko tekočino. Iz kapilar se kri vrača po venulah in venah v zgornjo in spodnjo votlo veno in od tu v desni preddvor.



Slika 3.1 Glavni elementi krvnih obtočil.

Kri skozi *pljučni obtok* poganja desni prekat, ki se polni iz desnega preddvora, in iztiska kri v pljučno deбло, od tod pa v pljučne arterije, arteriole in kapilare. Med kapilarami in pljučnimi alveoli poteka izmenjava plinov z difuzijo (glej poglavje Dihanje):  $O_2$  iz vdihanega zraka v alveolih vstopa v kri, iz krvi pa se izloča  $CO_2$ , ki ga izdihamo. Po pljučnih venah teče kri bogata s kisikom (*oxygenirana kri*) v levi preddvor in od tod v levi prekat.

#### 3.1 SRCE

Srce je mišična črpalka, zgrajena iz dveh preddvorov in dveh prekatov. Med vsakim preddvorom in prekatom ter med prekatom in veliko arterijo (pljučnim deblom ali aorto) je zaklopka, ki preprečujejo vzvratni tok krvi. Podlaga za mehanično dejavnost srca je njegova avtonomna električna aktivnost.

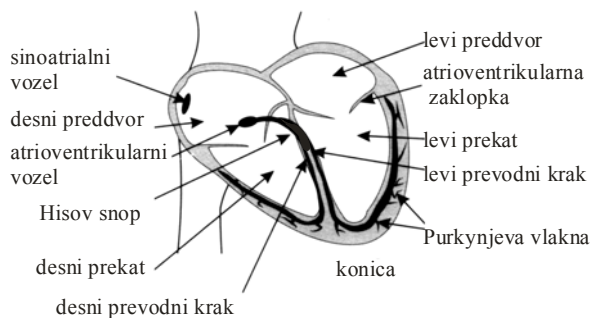
#### Srčna mišica

Srčna mišica je posebna prečno-progasta mišica. Tudi zanj kot za druge vrste mišic (npr. skeletno mišico) velja, da električno vzdraženje povzroči krčenje mišične celice. Sosednje srčno-mišične celice se stikajo s *presledkovnimi stiki*. Ti zagotavljajo nemoteno električno povezavo med sosednjimi celicami in prenos akcijskih potencialov. Zaradi tega srčna mišica deluje kot enota (pravimo, da je funkcionalno *sincicij*). Srčni mišiči rečemo *miokard*. V srčnomišičnih celicah je veliko mitohondrijev, saj je med delovanjem srca presnova v njem vseskozi *aerobna* (glej poglavje o presnovi).

#### Električne lastnosti srca

Če bi opazovali izolirano srce takoj po odvzemu iz telesa, bi videli, da se še nekaj časa ritmično krči. Spontana mehanična aktivnost je posledica posebnih značilnosti dela srčnega tkiva, ki je vir spontane električne aktivnosti v srcu, ti. *prevodnega sistema* (slika 3.2). Ta sistem sestavljajo: (1) skupki specializiranih celic v steni srčnih votlin (t.i. *sinoatrialni* in *atrioventrikularni vozeli*) in (2) posebne povezave med njimi in mišičnimi celicami v steni prekatov (*Hisov snop* in *Purkynjeva vlakna*).





Slika 3.2 Prevodni sistem srca.

Sinoatrialni vozeli je tisti skupek specializiranih celic v srcu, ki s svojim ritmičnim sproženjem akcijskih potencialov narekuje normalni srčni ritem, zato mu pravimo tudi *ritmovnik* (angl. *pacemaker*). Posebnost specializiranih celic sinoatrialnega vozla (in drugih podobnih skupkov celic) je, da njihov membranski potencial ne miruje (glej Mirovni membranski potencial). Membranski potencial teh celic ves čas spontano valuje tako, da se v njih ritmično prožijo akcijski potenciali vsakič, ko depolarizacija doseže prag. Vzrok za spontano električno aktivnost teh celic leži v prevodnih lastnostih njihove membrane. V srcu obstaja več skupkov celic, ki so sposobne spontanega ritmičnega sproženja akcijskih potencialov. V zdravem srcu določa ritem tista skupina celic, ki ima največjo frekvenco sproženja, t.j. sinoatrialni vozeli v steni desnega preddvora, blizu vtoka zgornje votle vene. Urejeno hitro širjenje akcijskega potenciala po vlaknih prevodnega sistema in skozi srčno mišico povzroči krčenje mišičnih celic preddvorov in prekatov v določenem zaporedju: depolarizacija preddvorov povzroči njihovo skrčenje, temu pa sledita depolarizacija in skrčenje prekatov.

### Elektrokardiogram

Akcijski potencial se kot val depolarizacije prevaja iz enega predela srca v drugega. Zaradi tega nastajajo napetostne razlike med posameznimi predeli v srcu, ki jih lahko zaznamo na površini telesa s posebno pripravo: *elektrokardiografom*. Poglavitni deli elektrokardiografa so: (1) snemalne elektrode, ki jih namestimo na standardna mesta na površini telesa, (2) pretvornik, ojačevalnik in (3) pisalni mehanizem. Časovni zapis napetostnih razlik v srcu imenujemo *elektrokardiogram (EKG)*. EKG ima velik pomen za spremljanje normalne električne dejavnosti srca in ugotavljanje nepravilnosti. Značilni zapis (slika 3.3A) pokaže tri različne vrste odklonov. Glede na zaporedje dogodkov v srcu val P v EKG zapisu predstavlja depolarizacijo preddvorov. Sledi mu kompleks zobcev QRS, ki nastane med prevajanjem vzdraženja po prekatih. Val T pa predstavlja *repolarizacijo* prekatov, to je fazo obnovitve mirovnega membranskega potenciala v miokardu. Repolarizacija preddvorov poteka sočasno s širjenjem depolarizacije skozi prekate. Zato je odklon v EKG zapisu, ki bi predstavljal repolarizacijo preddvorov "prekrit" s kompleksom QRS in ga ne vidimo.

Oblika zapisa, ki ga dobimo pri snemanju EKG je odvisna od tega, kam postavimo in kako priključimo snemalne elektrode. Zato za snemanje EKG uporabljamo standardne namestitve elektrod (*odvode*), kar nam omogoči, da vedno opazujemo dogodke v srcu na enak način in zapise med seboj primerjamo (slika 3.3A). Iz zapisa EKG lahko ugotavljamo spremembe v delovanju srca, ki se izražajo v njegovi električni aktivnosti.

Med drugim lahko opazujemo frekvenco bitja srca, ritmičnost utripa, ugotovimo pa lahko tudi zдебelitev (*hipertrofijo*) miokarda, spremembe prevajanja ob propadu dela miokarda zaradi srčnega infarkta itd.

### Mehanična dejavnost srca

Mehanizmi krčenja srčne mišice so podobni tistim, ki so podrobno opisani v poglavju Celica. Tudi tu gre za skrajšanje dolžine sarkomere zaradi aktivnega procesa nastajanja in sproščanja prečnih mostičkov med aktinskimi in miozinskimi vlakni. Nastanek mostičkov uravnava predvsem znotrajcelična koncentracija  $Ca^{2+}$ . Kot pri skeletni mišici se ob prihodu akcijskega potenciala na membrano srčne mišice sprostijo  $Ca^{2+}$  ioni iz sarkoplazemskega retikuluma v citoplazmo, poleg tega pa  $Ca^{2+}$  ioni med akcijskim potencialom vstopajo v srčno-mišično celico tudi iz zunajceličnega prostora, kjer je koncentracija tega iona 1000-krat večja. Učinki povečane znotrajcelične koncentracije  $Ca^{2+}$  so v srčno-mišični celici enaki kot v skeletni mišici, zato jih tu ne bomo podrobneje opisovali.

### Srčni cikel

*Srčni cikel* je sklenjeno zaporedje električnih in mehanskih dogodkov v srcu. Kot smo že poudarili, je ustrezna električna aktivnost podlaga za normalno mehanično dejavnost srca. Zato, da srce deluje kot učinkovita črpalka, se mora krčiti časovno usklajeno in s primerno frekvenco. Če vzporedno prikažemo sočasne električne in mehanske dogodke v srcu na skupnem diagramu, lahko sledimo značilnemu zaporedju dogodkov v srčnem ciklusu (slika 3.3A in B).

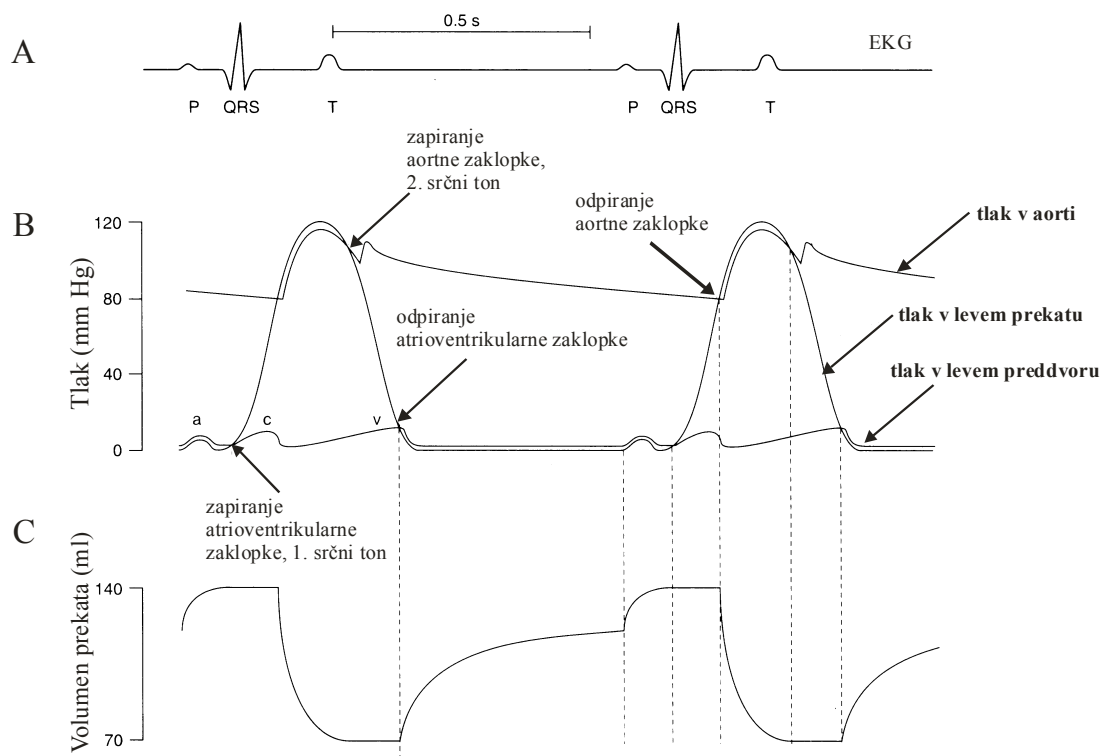
Kri, ki priteče v preddvora mora naprej v prekate, od tod pa v velike arterije. Zato, da kri steče iz preddvora v prekat, mora tlak v preddvoru preseči vrednost tlaka v prekatu. To se dogaja med srčnim ciklusom vse od odprtja atrioventrikularnih zaklopk do konca aktivnega iztisa krvi iz depolariziranih preddvorov (slika 3.3B). Ko se nato val depolarizacije po prevodnem sistemu razširi v miokard prekata (zobci QRS v EKG), se skrčita tudi ta dva predelka srca. Kmalu po začetku krčenja prekatov tlak v njih preseže vrednosti tlaka v preddvorih in zaprejo se atrioventrikularne zaklopke. Zaprtje teh zaklopk povzroči turbulenten tok krvi in vibracije, ki jih na površini prsnega koša slišimo kot *prvi srčni ton*. Ta dogodek, zaprtje atrioventrikularnih zaklopk oziroma prvi srčni ton, označuje začetek srčne *sistole*, t.j. tistega dela srčnega ciklusa, med katerim srce iztiska kri v arterije. Pozorno opazovanje diagrama v sliki nam pove, da je med zaprtjem atrioventrikularne in odprtjem aortne ali pulmonalne zaklopke kratko obdobje, v katerem se depolarizirani miokard prekata prične krčiti in v prekatu, ki je z zaprtima zaklopkama ločen tako od preddvora kot od aorte, strmo narašča tlak. Ta začetni del sistole, ko se zaradi krčenja prekata v njem vrednost tlaka strmo dviga, obenem pa še ni dosegel vrednosti tlaka v aorti in se iztis krvi dejansko še ni pričel, imenujemo *izovolumetrična kontrakcija*. Izraz pomeni skrčenje prekata, med katerim se njegov volumen ne spremeni.

V nekem trenutku med krčenjem tlak v prekatu preseže vrednost tlaka v veliki arteriji, ki iz njega izhaja, in od tedaj teče kri med krčenjem prekata v žilo. Ko se začne relaksacija (t.j. sprostitvev napetosti) prekatov, tlak v prekatu pade pod vrednost tlaka v aorti (ali pa v pljučnem deblu) in se zato zaprejo tudi zaklopke na velikih arterijah: aorti in pljučnem deblu. Tudi ta dogodek izzove vibracije, ki jih slišimo kot *drugi srčni ton*. Z drugim srčnim tonom označujemo konec sistole in pričetek *diastole*. Na začetku diastole se prekat po iztisu postopno



relaksira, tlak v njem je padel pod raven tlaka v aorti, hkrati pa je večji od tlaka v preddvoru, tako aortna (pulmonalna) kot atrioventrikularna zaklopka sta zaprti. Ta del diastole, ko tlak v prekatu pada, njegov volumen pa se ne spreminja, imenujemo

*izovolumetrična relaksacija*. Nato se odpro atrioventrikularne zaklopke in kri v diastoli iz preddvorov teče v prekate.



Slika 3.3 A) Normalen EKG zapis, B) spremembe tlakov v levem preddvoru, levem prekatu in aorti med srčnim ciklusom in nastanek prvega in drugega srčnega tona, ter C) spremembe volumna prekata med srčnim ciklusom. Za razlage okrajšav glej besedilo.

Sistola je normalno krajša od diastole, kar pomeni, da je faza iztisa krvi iz srca v obtok krajša kot faza polnjenja srca s krvjo iz obtoka. Če se poveča frekvenca bitja srca, se trajanje srčnega ciklusa skrajšuje in to predvsem s skrajševanjem diastole.

Če bi opazovali spreminjanje volumna krvi v prekatu med srčnim ciklusom pri mirujočem človeku (slika 3.3 C), bi lahko ugotovili, da je ob koncu sistolnega iztisa v njem še okoli 70 ml krvi. Pasivno se iz preddvorov v prekate pretoči še nekaj krvi, tako da je še pred skrčenjem preddvorov v prekatu že približno 125 ml krvi. Krčenje preddvora prispeva do 30% končnega diastoličnega volumna. Končni diastolični volumen prekata (angl. *ventricular end diastolic volume, VEDV*) znaša tik pred začetkom sistole okoli 140 ml. Med prekatno sistolo se v veliko arterijo iztisne približno 70 ml krvi (*utripni volumen*, angl. *stroke volume*). Iztisni delež prekata (angl. *ventricular ejection fraction*) znaša torej 50%. Zmnožek utripnega volumna (v mililitrih) in srčne frekvence (izražene s številom utripov na minuto) je volumen krvi, ki ga srce iztisne v krvna obtočila v eni minuti (*minutni volumen srca, MVS*).

#### Delovanje preddvorov med srčnim ciklusom

Kri iz velikih ven med diastolo nemoteno teče v preddvor in od tod v prekat. Krčenje preddvorov iztisne v prekate le še preostalih 30% polnega volumna prekatov ob koncu diastole. To pomeni, da črpalna dejavnost preddvorov ni poglobitvena pomena za normalno polnjenje prekatov. Če opazujemo spreminjanje tlaka v preddvoru med srčnim ciklusom (slika 3.3B) lahko opazimo tri značilne "valove", tri faze, med

katerimi se tlak v preddvoru poveča. Prvi val, ki ga označimo s črko a sovпада s krčenjem depolariziranega preddvora, med katerim se iz njega kri aktivno iztisne v prekat. Sledi mu val c, ko se tlak v preddvoru poveča na račun vbočenja atrioventrikularne zaklopke med krčenjem prekata. Zadnji je val v, ki predstavlja povečanje tlaka v preddvoru zaradi vtoka krvi vanj, medtem ko se atrioventrikularna zaklopka še ni odprla. Oblika krivulje spreminjanja tlaka v preddvoru med srčnim ciklusom je enaka za oba preddvora, absolutne vrednosti tlaka pa se razlikujejo: medtem ko je tlak v desnem preddvoru normalno približno enak 0 (t.j., enak atmosferskemu tlaku), se v levem preddvoru vrednosti tlaka gibljejo med 1 in 4 mm Hg. Spremembe tlaka v desnem preddvoru in vse tri opisane valove lahko posredno spremljamo z opazovanjem nihanja stolpca krvi v vratnih venah, kamor se prenašajo tlačne spremembe iz preddvora, pri zdravem, ležečem človeku.

#### Spreminjanje tlaka v velikih žilah med srčnim ciklusom

Tlak v aorti zaradi prekinjajočega se (*intermitentnega*) iztisa krvi iz srca ni stalen, pač pa niha med največjo vrednostjo, ki jo doseže med sistolo (okrog 120 mm Hg), in najmanjšo, ki jo doseže ob koncu diastole (okrog 80 mm Hg). Med sistolo tlak v aorti tesno spremlja tlak v prekatu, ko pa se prične prekat relaksirati, vidimo, da tlak v aorti pada precej manj strmo kot v prekatu. Tak počasen padec tlaka je posledica elastičnih lastnosti aorte, ki ublažijo znižanje tlaka zaradi hitrega otekanja krvi iz aorte v velike arterije. Ker pada tlak v levem prekatu hitreje kot v aorti, se krivulji pritiskov za aorto in levi prekat ponovno sekata. V tistem trenutku se aortna zaklopka zapre, kar prepreči

vzratni tok krvi v levi prekat. Nenadno zaustavitev retrogradnega toka krvi zaznamo kot majhen skok tlaka v aorti.

Spremembe tlaka v pljučnem deblu so po obliki enake kot spremembe v aorti. Poglavitna razlika je v tem, da so absolutne vrednosti tlaka v celotnem pljučnem krvnem obtoku bistveno manjše: med sistolo doseže tlak v pljučnem deblu približno 25 mm Hg, med diastolo pa se giblje okoli vrednosti 10 mm Hg. Tlačne razlike so posledica izrazito manjšega upora v pljučnem žilju, kajti pretoka skozi pljučno žilje in sistemski obtok sta enaka ( $\Delta P = Q \times R$ ; glej enačbo 3.1).

### Utripni in minutni volumen srca

Minutni volumen srca je volumen krvi, ki ga prekat iztisne v žilni sistem v eni minuti. Normalno iztisne levi prekat v eni minuti v sistemski krvni obtok enako količino krvi kot je iztisne desni prekat v pljučni krvni obtok: minutna volumna obeh srčnih prekatov sta enaka. Minutni volumen srca je odvisen od utripnega volumna (UV) in hitrosti bitja srca oziroma srčne frekvence (SF). Normalno znaša okrog  $5 \text{ l min}^{-1}$ .

$$\text{MVS} = \text{UV} \times \text{SF} \quad (\text{enačba 3.2})$$

|     |                      |
|-----|----------------------|
| MVS | minutni volumen srca |
| UV  | utripni volumen srca |
| SF  | srčna frekvenca      |

Primer:

$$\text{SF} = 70 \text{ utripov/min}$$

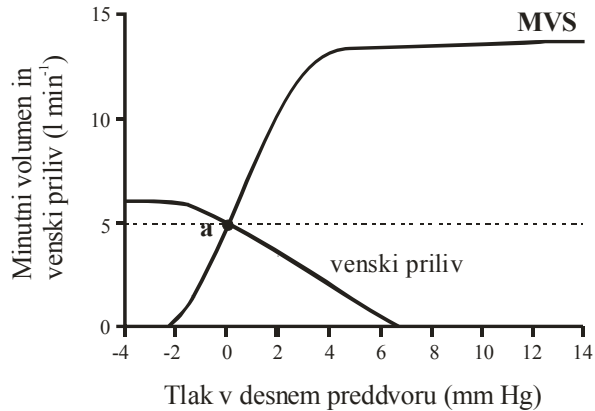
$$\text{UV} = 70 \text{ ml}$$

$$\text{MVS} = 70 \text{ utripov/min} \times 70 \text{ ml/utrip} = 4900 \text{ ml/min.}$$

Pretok skozi obtočila, ki ga zagotavlja srce z MVS, mora v vsakem trenutku zadoščati za presnovne potrebe tkiv, zato je natančno uravnavan. Mehanizmi uravnavanja MVS so srču lastni, *intrinzični*, in zunanji, *ekstrinzični*.

### Intrinzično uravnavanje MVS

Najpomembnejši intrinzični mehanizem je tisti, ki izhaja iz zgradbe srčne mišice. Popisuje ga *Frank-Starlingov zakon srca*. Imenuje se po dveh fiziologih, ki sta ga prvič opisala. Na izoliranem srcu poskusne živali sta opazila, da se moč kontrakcije srca poveča, če se zaradi večjega volumna krvi v prekatu, v diastoli mišične celice miokarda pred skrčenjem bolj raztegnejo. To je pomenilo, da se je utripni volumen srca povečal, če se je povečal končni diastolični volumen prekata izoliranega srca. Če pogledamo, kako je utripni volumen prekata človekovega srca odvisen od polnjenosti prekata, ali pa kako je minutni volumen vsega srca odvisen od tlaka v desnem preddvoru, ki je merilo polnitve srca, ugotovimo, da Frank-Starlingov zakon drži tudi za človekovo srce v telesu (slika 3.4). S Frank-Starlingovim zakonom lahko razložimo dve pomembni značilnosti delovanja srca: (1) minutni volumen srca je enak venskemu prilivu v istem času in (2) minutna volumna obeh prekatov sta enaka.



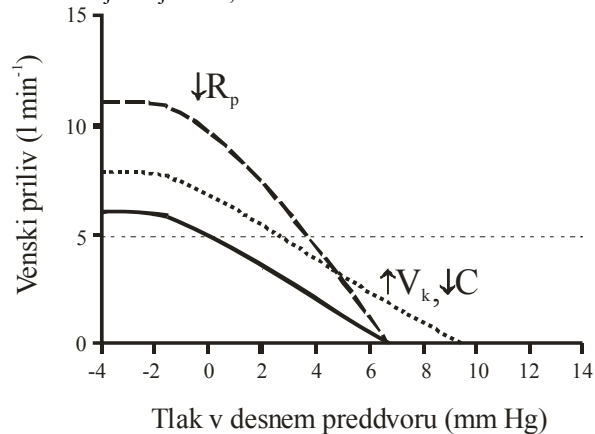
Slika 3.4 Odvisnost minutnega volumna srca (MVS) od tlaka v desnem preddvoru. Frank-Starlingov zakon srca. Vrisana je tudi krivulja venskega priliva (za razlago glej besedilo). a: normalna delovna točka srca je določena s presečiščem obeh krivulj.

### Diastolična raztegnitev srca in venski priliv (VP)

Kot smo videli, je po Frank-Starlingovem zakonu moč, s katero se krči srce, odvisna od diastolične raztegnitve srčne mišice. Moč skrčenja v odvisnosti od tlaka polnjenja (končnega diastoličnega volumna prekata; slika 3.4) narašča do maksimalne vrednosti, nato pa se ustali. Diastolična raztegnitev srca in tlak v desnem preddvoru pri normalnem srcu je odvisna od tega, koliko venske krvi priteče v srce v minuti, to je od *venskega priliva* (VP; glej sliko 3.4).

Povečanje VP krvi v desni preddvor povzroči povečano polnitev oziroma povečan volumen prekata ob koncu diastole. Kot smo videli, te spremembe povzročijo porast utripnega volumna in minutnega volumna, dokler se ne vzpostavi novo ravnovesno stanje, v katerem je minutni volumen srca enak venskemu prilivu v srce. Ker pa je minutni volumen desnega prekata hkrati tudi venski priliv levega prekata, se na podlagi enakega mehanizma tudi oba prekata ustalita v novem ravnovesnem stanju. Tako se minutna volumna obeh prekatov v času nekaj utripov izenačita na višji ravni.

VP krvi v srce je odvisen od: (1) volumna krvi, (2) kapacitvnosti ven in (3) perifernega upora (slika 3.5). V normalnih razmerah srce v časovni enoti izčrpa prav toliko krvi, kolikor se je vanj nateče, tako da sta MVS in VP enaka.

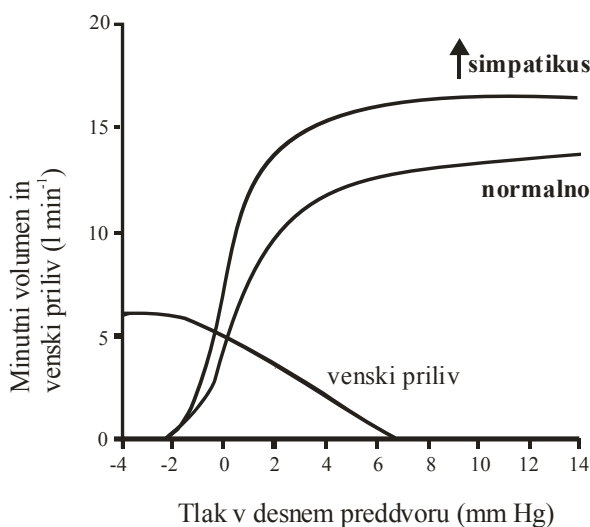


Slika 3.5 Odvisnost venskega priliva (VP) od tlaka v desnem preddvoru. Vpliv znižanja perifernega upora ( $R_p$ ), zvečanja volumna krvi ( $V_k$ ) ter znižanja kapacitivnosti ven ( $C$ ).

## Ekstrinzična kontrola minutnega volumna srca (MVS)

Urnvananje delovanja srca je pomembna naloga vegetativnega živčevja in dela endokrinega sistema. Oba dela vegetativnega živčevja, *simpatikus* in *parasimpatikus* (glej poglavje Živčevje), vplivata na delovanje srca. Živčno urnavanje srčne funkcije je refleksno, pod vplivom impulzov iz kardiovaskularnih in drugih receptorjev, in normalno ni pod nadzorom zavesti. Aktivnost simpatičnega živčevja, katerega mediator je *noradrenalin*, se na srcu kaže v povečani moči krčenja (*pozitivni inotropni učinek*, slika 3.5) in povečani frekvenci srčnih utripov (*pozitivni kronotropni učinek*). Pozitivni inotropni učinek simpatikusa poveča minutni volumen srca pri vseh diastolnih volumnih (glej sliko 3.5). Krivulja minutnega volumna srca v odvisnosti od tlaka v desnem preddvoru se premakne navzgor in v levo. Simpatično nitje, ki oživčuje srce, izstopa iz zgornjih prsnih segmentov hrbtne možga.

Aktivnost parasimpatičnega živčevja, katerega mediator je *acetilholin*, se na srcu pozna v učinkih, ki so nasprotni učinkom simpatičnega živčevja. Parasimpatično nitje pride do srca z desetim možganskim živcem, klatežem, *vagusom*. Učinek parasimpatičnega živčevja na srce je predvsem počasnejše utripanje srca (*negativni kronotropni učinek*). Krivulja minutnega volumna srca v odvisnosti od tlaka v desnem preddvoru se pod vplivom parasimpatičnega živčevja premakne v desno in navzdol. To pomeni, da se zmanjša minutni volumen srca pri vseh diastoličnih volumnih.



Slika 3.6 Učinek simpatikusa na krivuljo MVS. Vidimo, da simpatična stimulacija povzroči premik krivulje tako, da je MVS pri enakem tlaku polnjenja (tlak v desnem preddvoru) večji kot pri nespodbujenem srcu.

Najpomembnejša hormona, ki se sprostita iz sredice nadledvične žleze in imata velik vpliv na srčno funkcijo, sta adrenalin in noradrenalin. Na srčno funkcijo imata enak učinek kot ga ima simpatično živčevje.

## 3.2 SISTEMSKI KRVNI OBTOK - ARTERIJSKI TLAK

Srce s svojo črpalno dejavnostjo ustvarja razliko pritiskov med aorto in desnim preddvorom. Posledica nastale tlačne razlike je tok krvi iz aorte, skozi arterije, arteriole, kapilare, venule in vene v desni preddvor. Kot smo že ugotovili, tlak v aorti ni stalen, pač pa niha med največjo vrednostjo v sistoli in najmanjšo v diastoli. Zaradi različne zgradbe posameznih odsekov krvnih obočil je v

njih različno velik upor, kar povzroči tudi različen padec tlaka (slika 3.6). Največji upor toku krvi je v arteriolah sistema krvnega obtoka, zato je ta odsek žilja tudi mesto največjega padca tlaka. V velikih arterijah pa je tlak zelo podoben tistemu v aorti tako po svojih absolutnih vrednostih kot po nihanju med sistolično in diastolično vrednostjo. Nihanje tlaka v arterijah je otipljivo: kot *periferni pulz* ga lahko zaznamo nad arterijami in z njegovo pomočjo izmerimo frekvenco srčnih utripov. Normalen razpon vrednosti sistoličnega tlaka je med 90 in 140 mm Hg in diastoličnega med 60 in 90 mm Hg.

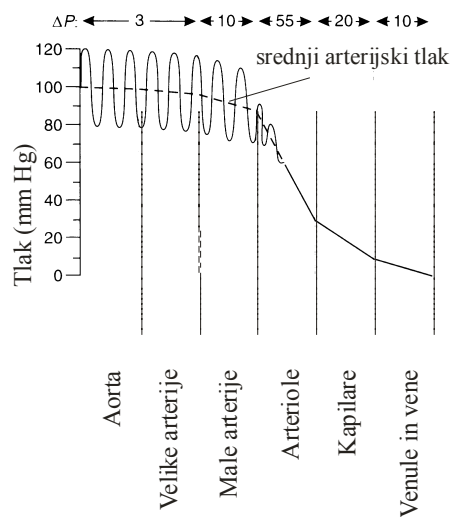
Tlak krvi v žili (arteriji ali veni) lahko izmerimo invazivno, tako da uvedemo v žilo kanilo, ki je povezana z merilcem tlaka. Tako meritev redko uporabljamo. Za vsakdanjo rabo so za merjenje arterijskega tlaka primernejše *neinvazivne meritve*, npr. s sfigmomanometrom po *Riva Rociju*, kjer ni potrebno prebosti žile (glej opis in sliko meritve v besedilu navodil za vajo Srce in krvni obtok v delovnem zvezku).

## Arterijski tlak, periferni upor, pretok

Za to, da teče tekočina po cevi, je potrebno napraviti razliko tlakov med obema koncema cevi. Potrebna razlika tlakov med obema koncema cevi, po kateri teče tekočina, bo pri stalnem pretoku večja, če bo upornost cevi večja (manjši premer cevi). Prav tako bo pri stalni upornosti cevi razlika tlakov večja, če bo pretok skozi cev večji. Velikost razlike tlakov med obema koncema cevi je matematični produkt pretoka skozi cev in upora cevi:

$$\Delta P = Q \times R \quad (\text{enačba 3.3})$$

simboli so enaki kot v enačbi 3.1



Slika 3.7 Krvni tlak v sistemskega krvnega obtoka. Medtem ko se srednji arterijski tlak (prekinjena črta) le malo spremeni vse do drobnih arterij, v arteriolah močno pade, ker je skupni upor v tem odseku obočil največji. Kljub temu, da je premer kapilare manjši kot premer arteriole, je skupni presek vseh kapilar veliko večji, zaradi česar je skupni upor manjši kot v arteriolar. Vene zelo malo prispevajo k skupnemu perifernemu uporu v obočilih.

Če zgoraj navedena dejstva prenesemo na sistemskega krvni obtok, je  $\Delta P$  razlika tlakov med aorto (120/80 mm Hg) in desnim preddvorom (0 mm Hg),  $Q$  pa je celotni pretok skozi krvni obtok, količina krvi, ki jo v minuti srce iztisne v krvni obtok (MVS), in  $R_p$  je periferni upor. Velikost tlačne razlike je zato praktično enaka vrednosti tlaka v aorti. V normalnih razmerah

bo ta enak tlaku v velikih arterijah (P). Od tod sledi temeljna zakonitost:

$$P_a = MVS \times R_p \quad (\text{enačba 3.4})$$

Vidimo, da je pri stalnem pretoku arterijski tlak odvisen od perifernega upora. To pomeni, da je padec tlaka na določenem odseku žilja odvisen od tega, kakšen upor proti toku krvi predstavlja določen odsek žilja. Z meritvami je bilo ugotovljeno, da je padec arterijskega tlaka največji na arteriolnem delu arterijskega sistema. Arteriole predstavljajo kar 55 % celotnega upora toku krvi skozi žilje (*periferni upor*). Upornost arteriol je med drugim odvisna tudi od aktivnosti vegetativnega živčevja (npr. simpatična vazokonstrikcija zoži premer arteriol in zveča upor). Sprememba premera (2r) arteriol bistveno vpliva na njihovo upornost, saj je upornost v obratnem razmerju s četrto potenco polmera (r):

$$R \propto 1/r^4 \quad (\text{enačba 3.5})$$

kar pomeni, da se upor žile poveča za 16-krat, če se polmer zmanjša iz 2 mm na 1 mm.

### Urnvananje arterijskega tlaka

Arterijski tlak je gonilo pretoka v sistemskem krvnem obtoku in je matematično enak zmnošku med minutnim volumnom srca in perifernim uporom (enačba 3.4). Iz tega sledi, da je uravnvanje arterijskega tlaka mogoče bodisi s spreminjanjem minutnega volumna srca, ali pa s spreminjanjem perifernega upora. Periferni upor je uravnvan predvsem s spreminjanjem premera arteriol. Spremembe v minutnem volumnu srca pa so lahko posledica sprememb venskega priliva v srce ali pa črpalne funkcije srca. Mehanizmi za uravnvanje arterijskega tlaka so lahko po svojem odzivu in trajanju, hitri (*kratkoročni*) in zagotavljajo uravnvanje arterijskega tlaka iz trenutka v trenutek, ali pa počasni (*dolgoročni*), ki uravnnavajo arterijski tlak tekom daljšega časa.

#### Razpredelnica 3.1 Poglavitni mehanizmi za uravnvanje arterijskega tlaka.

|  |
|--|
| <b>I. KRATKOROČNI MEHANIZMI</b> (polno učinkujejo v nekaj sekundah)  |
| <b>Baroreceptorski refleksi:</b><br>refleksno zmanjšanje simpatičnih učinkov na krvna obtočila (znižanje srčne frekvence in moči kontrakcije, tonusa arteriol in ven) in stimulacija parasimpatikusa (nižja srčna frekvenca) pri zvečanju arterijskega tlaka in obratni učinki pri znižanju arterijskega tlaka (specifični dražljaj za baroreceptorje je sprememba napetosti v steni žile)   |
| <b>Kemoreceptorski refleksi:</b><br>primarna vloga je uravnvanje dihanja, v uravnvanje arterijskega tlaka se vključijo, ko arterijski krvni tlak pade pod 80 mm Hg (specifičen dražljaj za te kemoreceptorje je padec pO <sub>2</sub> , ki ga pri padcu tlaka povzroči zmanjšanje pretoka)   |
| <b>Odziv na ishemijo možganov:</b><br>refleks se sproži, ko možgani zaradi nizkega arterijskega tlaka (pod 50 mmHg) ne morejo več zadostiti svojim presnovnim potrebam po kisiku; učinek je izjemno močna simpatična stimulacija srca in krvnih obtočil, ki privede do hitrega zvečanja VP, MVS in arterijski tlak   |
| <b>II. SREDNJEROČNI MEHANIZMI</b> (polno učinkujejo v minutah – urah)  |
| <b>Premik tekočine prek kapilarne stene</b><br>ob znižanju hidrostatskega tlaka krvi v kapilarah prevladuje reabsorpcija tekočine iz intersticija; povečanje hidrostatskega tlaka v kapilari pa nasprotno povzroči prevladovanje filtracije (glej besedilo)  |
| <b>Učinki angiotenzina II po aktivaciji sistema renin-angiotenzin</b><br>renin se sprošča iz ledvic, kadar je znižan pretok krvi skozi ledvice; deluje kot encim, ki iz beljakovine v plazmi tvori angiotenzin I, iz tega pa nastane angiotenzin II, ki ima več učinkov: poleg tega, da spodbuja sintezo in izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze (glej besedilo spodaj ter poglavje Ledvice), je sam tudi močan vazokonstriktor |
| <b>II. DOLGOROČNE MEHANIZME</b> (polno učinkujejo v nekaj dneh)  |
| <b>Urnvananje volumna telesnih tekočin v ledvicah</b><br>učinki hormonov (sistem renin-angiotenzin-aldosteron, antiuretični hormon (ADH) itd.) na reabsorpcijo soli in vode v ledvicah vplivajo na količino (in sestavo) zunajcelične tekočine, s tem pa tudi na volumen krvi, VP, MVS in arterijski tlak  |

#### Kratkoročno uravnvanje arterijskega tlaka

Poglavitna aferentna pot vodi od posebnih mehanoreceptorjev (*baroreceptorjev*), občutljivih na nateg stene žile, v podaljšano hrbtnjačo, kjer je vazomotorični center. Priliv signalov iz baroreceptorjev normalno zavira vazomotorični center. Vazomotorični center poveča dejavnost simpatičnega živčevja, ki oživčuje srce in žile. Aktivacija simpatikusa povzroči porast arterijskega tlaka na več načinov:

- kot smo že ugotovili, simpatikus s svojim pozitivnim inotropnim in kronotropnim učinkom na srce poveča črpalno dejavnost srca (↑ MVS);
- simpatična vlakna v steni arteriol sproščajo noradrenalin, ki povzroči kontrakcijo gladkomišičnih celic v steni arteriol in s tem zoženje arteriol in povečanje perifernega upora. Zaradi konstrikcije arteriol se zmanjša hidrostatski tlak na arterijskem delu kapilar, kar povzroči povečano absorpcijo tekočine iz intersticija. Zaradi tega se kmalu poveča tudi volumen krvi, z njim pa tudi venski priliv v srce;

simpatična vlakna v venah povzročijo povečan tonus stene ven (venokonstrikcijo), ki ima majhen vpliv na periferni upor, bistveno pa se zmanjša raztegljivost ven, kar iztisne kri iz ven (normalno je v venah sistemskega obtoka okoli 60% celotnega volumna krvi) in močno poveča venski priliv v srce;

preganglionarna simpatična vlakna spodbudijo tudi sproščanje adrenalina in noradrenalina iz sredice nadledvične žleze. Ta dva hormona imata enak učinek na krvni obtok in srce kot kemično identični mediatorji, sproščeni iz postganglionarnega simpatičnega nitja.

V osrednjem živčevju obstaja tudi *kardioinhibitorni center*, ki aktivira parasimpatikus in inhibira simpatikus. Posledica je zmanjšanje hitrosti bitja srca in minutnega volumna in znižanje arterijskega tlaka. Kadar nenadoma poraste arterijski tlak, pride prek aktivacije baroreceptorjev do aktivacije kardioinhibitornega centra, kar prek vagusa pripelje do znižanja srčne frekvence.

Parasimpatična inervacija žilnih sten je zelo skromna, zato je vpliv parasimpatičnega živčevja na periferni upor majhen.

Baroreceptorski refleks je pomemben za uravnavanje arterijskega tlaka iz trenutka v trenutek, npr. pri spreminjanju položaja telesa, med telesnim naporom. Na počasne, dolgotrajne spremembe arterijskega tlaka se baroreceptorji prilagodijo, tako da pri nekom, ki ima dolgotrajno zvišan arterijski tlak, njihova aktivnost ni stalno zvečana. Odstranitev baroreceptorjev (ali prekinitev refleksnih povezav, npr. pri človeku, ki mu presadijo srce) nima učinkov na srednjo vrednost arterijskega tlaka, čeprav njegove vrednosti ves čas bolj nihajo kot pri človeku z normalnim baroreceptorskim refleksom.

### Srednje in dolgoročno uravnavanje arterijskega tlaka

Poglavitni mehanizem je aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron (SRAA). V ledvicah (glej poglavje Ledvice) je t.i. *jukstaglomerularni aparat* (JGA), ki je občutljiv na spremembe: (1) tlaka v aferentni arterioli (ta se spreminja glede na sistemski arterijski krvni tlak), in (2) sestave urina v distalnem tubulusu. V odziv na padec tlaka v aferentni arterioli se iz JGA v kri sprosti *renin*, proteolitični encim. Renin v krvi iz beljakovine *angiotenzinogena* odcepi 10 aminokislinski dolgi peptid in tvori *angiotenzin I*. V pljučih se nahaja encim *konvertaza angiotenzina*, ki iz angiotenzina I odcepi še 2 aminokislinski, tako da nastane *angiotenzin II*.

Angiotenzin II ima številne učinke:

- z neposrednim delovanjem na gladkomišične celice v steni arteriol povzroča skrčenje arteriol, s tem pa povečanje perifernega upora in ob nespremenjenem minutnem volumnu tudi arterijskega tlaka;
- v osrednjem živčevju angiotenzin II (1) z učinkom na vazomotorični center povzroči še posredno dodatno skrčenje arteriol (2) prek hipotalamusa spodbuja vnos tekočin (žeja);
- v ledvicah zaradi neposredne arteriolokonstrikcije zmanjša pretok in s tem glomerulno filtracijo;
- stimulira izločanje *aldosterona* iz skorje nadledvične žleze. Aldosteron poveča resorbicijo  $\text{Na}^+$  in vode v distalnih tubulih, kar poveča volumen krvi in venski priliv v srce.

Končni skupni učinek aktivacije SRAA je povečanje arterijskega krvnega tlaka prek arteriolokonstrikcije, zadrževanja vode in soli v telesu ter spodbude za povečan vnos vode v telo, kar privede do povečanja volumna krvi, povečanja venskega priliva in povečanja minutnega volumna srca.

### 3.3 URAVNAVANJE PRETOKA SKOZI ORGANE

V krvni obtok so posamezni organi (razen pljuč) povezani vzporedno (glej sliko 3.1). Tak način povezave organov omogoča ločeno uravnavanje pretoka krvi skozi vsak organ. Pretok krvi skozi organe mora biti tak, da zadostuje metabolnim potrebam organa.

Pretok skozi organe je odvisen od *zunanjih* dejavnikov in *lokalnih* dejavnikov v organu.

Zunanji dejavniki, ki vplivajo na pretok skozi organe so:

- živčni (simpatično, parasimpatično nitje),
- hormonski (vazopresin, angiotenzin II, adrenalin).

Lokalni dejavniki, ki pogojujejo žilni upor v organu so:

- spremembe  $\text{pO}_2$  (znižanje povzroči vazodilatacijo),
- vazodilatatorni metaboliti ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ , adozin, mlečna kislina,

- ostale snovi, ki vplivajo na tonus žil (*vazoaktivne snovi*, npr. vnetni mediatorji, NO, serotonin, bradikinin, endotelini).

### Skeletne mišice

Pretok skozi skeletne mišice je uravnavan predvsem z lokalnimi presnovnimi dejavniki in simpatičnim živčevjem. V mirovanju, ko predstavlja pretok skozi mišice 15 % MVS, v uravnavanju pretoka skozi mišice prevladuje živčevje. Med obremenitvijo pretok skozi mišice predstavlja 70 % MVS. Tako veliko povečanje pretoka je posledica dilatacije žilja, zaradi vpliva presnovnih dejavnikov.

### Koža

Koža sodeluje pri uravnavanju telesne temperature, kar ji omogoča organizacija lokalnega krvnega obtoka. Večina uporovnih žil v koži je pod kontrolo simpatičnega živčevja in lokalnih vazodilatatornih snovi. Arteriovenske *anastomoze* (povezave brez vmesnega kapilarnega žilja), ki jih najdemo v stopalih, dlaneh in obrazu, pa so izključno pod kontrolo živčevja. V primeru, ko so anastomoze zaprte, je oddajanje toplote skozi kožo manjše kot pa v primeru, ko so anastomoze odprte (glej poglavje Telesna temperatura in njeno uravnavanje). Žile v koži se na spremembo temperature v okolju odzovejo tudi refleksno tako, da se skrčijo, ko je mrzlo in razširijo, ko je toplo.

### Srce

Na pretok skozi koronarno žilje, ki predstavlja 4-5% MVS vplivajo: fizikalni, živčni in presnovni dejavniki. Poleg razlike tlakov med aorto in desnim atrijem, ki poganja kri po koronarnih žilah, so pomembni tudi drugi dejavniki: koronarni žilni upor, viskoznost krvi in pritisk srčne mišice na koronarno žilje, ki se med srčnim ciklusom spreminja.

Živčni vplivi na koronarni pretok so manj pomembni kot presnovna regulacija pretoka. Pretok skozi zdravo koronarno žilje natančno spremlja presnovno aktivnost srca. V primeru, ko je simpatično živčevje vzdruženo, se koronarno žilje zoži, a presnovni učinki, ki so posledica hkratno povečane črpalne aktivnosti srca (simpatikus spodbudi zvišanje frekvence in moči kontrakcije), kmalu prevladajo nad živčnimi vplivi.

### Možgani

Pretok skozi možgane v mirovanju predstavlja 15 % MVS. Možgani so od vseh tkiv v telesu najbolj občutljivi na zmanjšanje krvnega pretoka, saj ishemija, ki traja le nekaj minut povzroči nepovratne poškodbe tkiva. V regulaciji pretoka skozi možgane sodelujejo predvsem presnovni dejavniki. Med njimi je najpomembnejši  $\text{CO}_2$ , pomebna pa sta tudi  $\text{K}^+$  in adozin. Povečana možganska aktivnost v določenih predelih možganov (kadar beremo, govorimo, se premikamo itd.) povzroči tudi povečanje pretoka krvi skozi aktivna področja (presnovni dejavniki).

### Pljuča

(Glej poglavje Dihanje)

### 3.4 VENSKI SISTEM

Vene imajo v krvnožilnem sistemu dve pomembni funkciji: so *prevodne žile*, ki vračajo kri iz sistemskega obtoka nazaj v srce, in *kapacitativne žile*, ki delujejo kot *rezervoar krvi*. V normalnih razmerah se v venah zadržuje večji del celotnega volumna krvi (60 - 65 %), v arterijah pa le manjši (15%). V primeru, ko je to potrebno, npr. med krvavitvijo, se lahko kri v nekaj trenutkih iz venskega sistema prerazporedi v arterijski sistem. Lastnost vene je podajnost (*komplianca*), ki matematično pomeni spremembo volumna na enoto spremembe tlaka ( $\Delta V/\Delta P$ ). Prav zaradi velike podajnosti so vene kapacitativne žile. Spremembe kapacitivnosti ven močno vplivajo na venski priliv v srce (glej podglavje Diastolična raztegnitev srca in venski priliv).

Pomemben učinek na podajnost ven in s tem volumen krvi, ki se zadržuje v venah, ima simpatična inervacija teh žil. Vzdraženje simpatikusa povzroči povečanje tonusa venske stene (zaradi krčenja gladkomišičnih celic), s tem pa tudi zmanjšanje podajnosti. Kapacitivnost ven se zmanjša in kri se iztisne iz ven proti srcu, kar poveča venski priliv.

Centralni venski tlak (CVT) je pritisk znotraj votlih ven v prsnem košu in je pri ležečem človeku enak tlaku v desnem preddvoru. Že prej je bilo omenjeno, da se spremembe tlaka v desnem preddvoru prenašajo na votle vene in od tod na vratne vene. Ker med votlimi venami in desnim preddvorom ni nobene mehanske ovire, se tlačne spremembe praktično neovirano prenašajo v obeh smereh. Desni preddvor je tako funkcionalno sestavni del venskega sistema. Vrednost osrednjega venskega tlaka je odvisna od ravnotežja med venskim prilivom v desni preddvor in črpalno sposobnostjo desnega prekata, ki potiska kri v pljučni obtok. Porast oziroma zmanjšanje volumna krvi vzporedno povzroči porast oziroma zmanjšanje CVT. Slabša črpalna sposobnost desnega prekata pa povzroči porast CVT.

Periferni venski tlak je tlak v venah, ki drenirajo kri iz telesnih organov in tkiv. Glavni dejavniki, ki vplivajo na periferni venski tlak, so:

- *položaj telesa*: težnost (*gravitacija*) ima velik vpliv na tlak v perifernih venah, zaradi učinka hidrostatskega tlaka. Tako npr. tlak v venah nog naraste od 10 mm Hg, v ležečem položaju na okoli 100 mm Hg v stoječem položaju. Nasprotno pa se zgodi v venah nad srcem, kjer se tlak ob spremembi lege telesa v stoječi položaj zmanjša, tako da vene nad srcem kolabirajo, v venskih sinusih znotraj dure v lobanji pa je tlak negativen;
- *centralni venski tlak* (glej zgoraj);
- *venski upor*; kot je razvidno iz slike 3.6 je upor v venah le majhen delež skupnega perifernega upora;
- *zaklopke* prekinjajo stolpec krvi v venah in zmanjšujejo tlak v venah pod srcem, obenem pa tudi preprečujejo retrogradni tok krvi;
- *spremembe tlaka zaradi dihanja in mišičnih kontrakcij*.

### 3.5 MIKROCIRKULACIJA

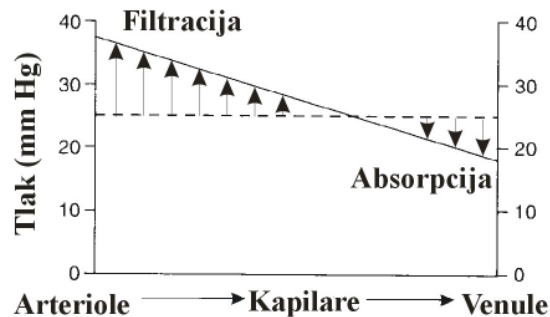
Poglavitna naloga krvnega obtoka je izmenjava tekočine in hranilnih snovi med krvjo in intersticijsko tekočino. Izmenjava se odvija prek kapilarne membrane v tkivih.

#### Organizacija mikrocirkulacije

Arteriole se delijo na manjše *metarteriole*, od katerih vsaka oskrbuje več kapilar. Vstopni del v kapilare obdajajo *prekapilarni sfinktri*, ki se nenehno spontano krčijo in

relaksirajo (*vazomocija*). Kapilarna stena je membrana, skozi katero poteka izmenjava tekočine in snovi med krvjo in zunajcelično tekočino (slika 3.7). Zgrajena je iz ene plasti endotelijskih celic in bazalne membrane. Med endotelijskimi celicami so potencialni prostori. V različnih tkivih so ti potencialni prostori, ki določajo stopnjo prepustnosti kapilarne stene, bolj ali manj izraziti. Glede na to ločimo različne tipe kapilar:

- manj prepustne, *zvezne* (v mišicah, osrednjem živčevju),
- prepustne, *fenestrirane* (v resicah v tankem črevesu, ledvičnih glomerulih, žlezah) in
- zelo prepustne, *sinusoidne* (v kostnem mozgu, jetrih, vranici).



Slika 3.8 Starlingov zakon kapilar. Razlaga je v besedilu.

#### Izmenjava snovi prek sten kapilar

Izmenjava snovi med intersticijem in krvjo je možna z *difuzijo*, ali pa kot prenos tekočin z *mešički*, (*transcitozo*) ter s *filtracijo* in *reabsorpcijo*.

#### Difuzija

Smer in hitrost difuzijskega transporta sta odvisni od velikosti koncentracijskega gradienta in kapilarne prepustnosti za določeno snov. Glukoza in  $O_2$ , ki sta bolj koncentrirana v krvi kot pa v intersticiju, difundirata v intersticij, medtem ko  $CO_2$ , ki se nabira okoli celic kot produkt presnove, difundira v kri. Lipidotopne molekule lahko hitro difundirajo skozi kapilarno steno. Polarne molekule, kot so ioni in glukoza, prehajajo skozi kapilarno steno težje in sicer skozi pore. Velike polarne molekule kot so plazemske beljakovine, pa v večini tkiv ne morejo difundirati skozi kapilarno steno.

#### Transcitoza

Privzem tekočine v celice z mešički predstavlja le majhen del izmenjave snovi med krvjo in intersticijem.

#### Filtracija in reabsorpcija skozi steno tkivnih kapilar

Sile, od katerih je odvisna izmenjava tekočine med kapilarami in intersticijem prek filtracije in reabsorpcije, imenujemo *Starlingove sile*. Hitrost in obseg kapilarne filtracije in reabsorpcije je odvisen od seštevka različno usmerjenih sil: hidrostatskega tlaka v kapilari, hidrostatskega tlaka v intersticiju ter koloidnoosmotskega (*onkotskega*) tlaka v kapilari in v intersticiju (slika 3.7 in enačba 3.6). Prehajanje tekočine pa je odvisno tudi od prepustnosti kapilarne stene, ki jo izraža koeficient *k*.



Smer prehajanja tekočine (PT) skozi kapilarno membrano je odvisna od razmerja sil, ki potiskajo tekočino iz žilja in drugih, ki temu nasprotujejo:

$$PT = k[(P_k + \pi_i) - (P_i + \pi_k)] \quad (\text{enačba 3.6})$$

|         |                                  |
|---------|----------------------------------|
| k       | filtracijski koeficient          |
| $P_k$   | hidrostatski tlak v kapilari     |
| $\pi_i$ | onkotski tlak v intersticiju     |
| $P_i$   | hidrostatski tlak v intersticiju |
| $\pi_k$ | onkotski tlak v kapilari         |

Izraz  $[(P_k + \pi_i) - (P_i + \pi_k)]$ , ki pomeni seštevek vseh tlakov, ki delujejo prek kapilarne membrane, lahko nadomestimo z *efektivnim filtracijskim tlakom*  $P_{fe}$ .

V smeri iz arterijskega k venskemu delu kapilare, se hidrostatski pritisk zmanjša od približno 37 mm Hg na 17 mm Hg (slika 3.7). Padeč pritiska je posledica upora proti toku krvi v žili. Tlak v intersticiju je normalno nekoliko manjši od atmosferskega tlaka in se giblje okoli vrednosti -2 mm Hg. Gradient hidrostatskega tlaka ( $\Delta P_h$ ), ki potiska tekočino iz kapilar, se tako zmanjša od 39 mm Hg na arterijskem delu kapilare na 19 mm Hg na venskem delu kapilare. Onkotski gradient ( $\Delta \pi$ ), ki spodbuja reabsorpcijo tekočine pa je bolj ali manj stalen, okoli 25 mm Hg. Ta vrednost je praktično enaka vrednosti onkotskega tlaka plazme, saj je v intersticiju večine tkiv bore malo osmotsko aktivnih beljakovin, zato je onkotski tlak v intersticiju praktično zanemarljivo nizek.

Če uporabimo opisane številke za izračun efektivnega filtracijskega tlaka ( $P_{fe}$ ), ugotovimo za arterijski del kapilare:

$$P_{fe} = 39 \text{ mm Hg} - 25 \text{ mm Hg} = 14 \text{ mm Hg} \quad (\text{enačba 3.7})$$

$P_{fe}$  je pozitiven. Na arterijskem delu kapilar torej prevladuje filtracija (na sliki 3.7 puščice kažejo navzgor).

Za venski del kapilare pa ugotovimo naslednje:

$$P_{fe} = 19 \text{ mm Hg} - 25 \text{ mm Hg} = -6 \text{ mm Hg} \quad (\text{enačba 3.8})$$

Efektivni filtracijski tlak je negativen, kar pomeni, da tu prevladuje reabsorpcija (na sliki 3.7 puščice navzdol).

Vzdolž kapilare se torej razmere spremenijo tako, da začetno filtracijo na koncu nadomesti reabsorpcija. Dejansko filtracija količinsko vedno nekoliko preseže reabsorpcijo. Tako ostane v intersticiju približno 10% tekočine, ki se je filtrirala iz kapilar, ne da bi se nato vanje reabsorbirala. Ta tekočina (in v njej raztopljene snovi) se imenuje *limfa (mezga)*. Mezga vstopa v mezgovne (*limfne*) kapilare in se po sistemu večjih mezgovnic po filtraciji skozi bezgavke steka nazaj v vensko kri. Limfa je pomembna za prenos različnih antigenov iz tkiv v bezgavke, kjer pridejo v stik z limfociti, predvsem pa za vračanje beljakovin, ki so se iz kapilar filtrirale v intersticij, od koder se niso mogle reabsorbirati nazaj v kri. Zato vsebuje limfa precej beljakovin. V tankem črevesju pa je limfa pomembna za transport absorbiranih lipidov v krvni obtok.

### Slovstvo

McGeown JG (1996) *Physiology*, Churchill Livingstone, New York.

Guyton AC (1996) *Textbook of Medical Physiology*. WB Saunders, Philadelphia.

### Vprašanja

- Vodič ritma (angl. *pacemaker*) v normalnem srcu
  - je ena sama živčna celica v prekatu
  - so specializirane celice v sinoatrialnem vozlu
  - je tista skupina celic s spontano, ritmično električno aktivnostjo, ki se prožijo z najvišjo frekvenco
  - je elektroda, ki jo v srce vstavi zdravnik
  - ne obstaja.
- Električni dogodki v srcu so
  - moteč stranski učinek pri delovanju srca kot črpalke
  - sprožilni dejavnik za mehanične dogodke v srcu
  - v normalnem srcu vedno razporejeni v določenem zaporedju, tako da si v elektrokardiogramu sledijo val P, kompleks QRS in val T
  - v primeru nepravilnega prevajanja vzburjenja skozi srce lahko vzrok smrtno nevarnih motenj srčnega ritma
  - noben odgovor ni pravičen.
- Katera trditev ne velja za EKG?
  - Val P predstavlja depolarizacijo atrijev
  - kompleks QRS predstavlja repolarizacijo ventriklov
  - kompleks QRS predstavlja depolarizacijo ventriklov
  - val T predstavlja repolarizacijo ventriklov
  - vala repolarizacije atrijev normalno ne vidimo, ker ga v EKG zapisu "prekrije" kompleks QRS.
- Katera trditev ne drži?
  - Srčni cikel je zaporedje električnih in mehaničnih dogodkov, ki nastopajo med kontrakcijo in relaksacijo srčne mišice
  - med srčnim ciklusom je tlak v levem prekatu vedno višji od tlaka v levem atriju
  - kri steče iz predvora v prekat, ko se odpre atrio-ventrikularna zaklopka
  - med prekatno sistolo naraste tlak v levem ventriklu nad tlak v aorti, zato se odpre zaklopka in kri steče iz prekata v aorto.
- Minutni volumen srca je
  - volumen krvi, ki ga srce izčrpa v obtok v eni minuti
  - za levo in desno srce v normalnih razmerah enak
  - normalno enak venskemu prilivu v srce v istem času
  - količina, ki je odvisna od črpalne sposobnosti srca
  - enak produktu med utripnim volumenom in srčno frekvenco [ $MVS \text{ (mlmin}^{-1}) = UV \text{ (ml)} \times SF \text{ (min}^{-1})$ ].
- Če se venski priliv v zdravo človeško srce nenadoma poveča za 10%,
  - se zmanjša utripni volumen srca [Frank-Starlingov mehanizem]
  - se poveča utripni volumen srca [Frank-Starlingov mehanizem]
  - se nič ne zgodi
  - se srce počasi ustavi
  - to se pri zdravih ljudeh ne dogaja, saj je venski priliv konstanten.
- Zato, da v sistemskem delu obtočil kri teče od srca skozi arterijski, kapilarni in venski del žilja nazaj v srce, je odločilna razlika tlakov
  - med levim in desnim preddvorom
  - med pljučnim in krvnim obtokom
  - med aorto in desnim preddvorom, ki je v normalnih razmerah približno
  - enaka arterijskemu tlaku
  - enaka tlaku v desnem preddvoru.

8. Pri konstantnem minutnem volumnu srca določa vrednost arterijskega tlaka
- črpalna sposobnost srca
  - periferni upor
  - vzdraženost srčne mišice
  - srčna frekvenca
  - kapacitivnost ven.
9. V sistemskem obtoku je skupni upor proti toku krvi najvišji v
- aorti
  - arteriolah
  - kapilarah
  - venulah
  - velikih venah.
10. Za dolgoročno uravnavanje krvnega tlaka je najpomembnejši
- vpliv simpatične stimulacije na srce
  - kemoreceptorski refleksi
  - vpliv ledvic na uravnavanje volumna zunajcelične tekočine
  - parasimpatični vpliv na ožilje
  - mehanizem avtoregulacije pretoka skozi tkiva.
11. Aktivacija renin-angiotenzinskega sistema
- je lahko posledica nenadne obsežne krvavitve, zaradi katere močno pade arterijski tlak
  - se prične sproščanjem renina iz jukstaglomerularnega aparata v ledvicah
  - lahko povzroči vazokonstrikcijo že po nekaj minutah
  - lahko povzroči izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze
  - potrebuje več tednov, da doseže polno učinkovitost.
12. Za regulacijo pretoka skozi določeno tkivo ali organ je v normalnih razmerah najpomembnejše
- spreminjanje sistema krvnega tlaka
  - prevladovanje simpatične stimulacije v srcu
  - reabsorpcija  $\text{Na}^+$  in vode v ledvicah
  - spreminjanje lokalnega upora proti toku krvi v tkivu
  - krčenje kapilar.
13. V normalnem pljučnem krvnem obtoku
- je pretok enak pretoku v sistemskem krvnem obtoku
  - je upor enak upor v sistemskem obtoku
  - se oksigenirana kri nahaja v arterijah
  - se oksigenirana kri steka v pljučne vene in po njih v levi atrij
  - noben odgovor ni pravilen.
14. Ko zdrav človek vstane,
- lahko ugotovimo prehodni padec krvnega tlaka v arterijah v višini srca
  - kolabirajo vratne vene
  - teče kri v venah pod srcem v obratni smeri (tj. skozi kapilare nazaj v arterije)
  - se zaradi aktivacije baroreceptorjev zmanjša periferni upor
  - se zaradi zmanjšane proženja baroreceptorjev poveča aktivnost vazomotoričnega centra, zato pa poraste periferni upor in se zmanjša kapacitivnost ven.
15. Pretok krvi skozi koronarne arterije se odvija med
- sistolo
  - diastolo
  - skozi ves srčni cikel, ker
  - srčna mišica med krčenjem stisne koronarne arterije
  - med diastolo tlak v aorti ne presega tlaka v koronarnih arterijah.
16. V sistemskem krvnem obtoku je večina krvi v
- srcu
  - aorti
  - arterijah in arteriolah
  - kapilarah
  - venulah in venah.

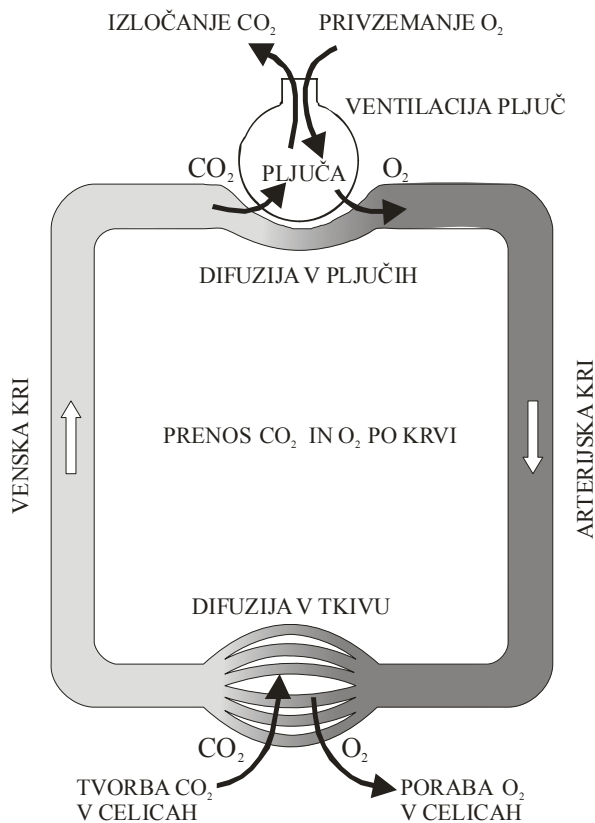


## 4 DIHANJE

Fajko Bajrović

Dihanje zagotavlja, da celice v telesu dobijo za svojo presnovo dovolj kisika ( $O_2$ ) iz okolja in da organizem odda ogljikov dioksid ( $CO_2$ ), ki nastane pri presnovi v celicah (slika 4.1). Za dihanje so ključni procesi:

- *pljučna ventilacija* pri kateri se izmenjuje zrak med zunanostjo in alveoli;
- *difuzija*, ki omogoča prenos plinov iz pljučnih alveolov v kri in iz krvi do celic v tkivih in nasprotno;
- *perfuzija* (pretok krvi skozi pljuča in po telesu), ki zagotavlja prenos plinov po krvi iz pljuč v tkiva kakor tudi v drugo smer.



Slika 4.1 Trije ključni procesi dihanja: pljučna ventilacija, difuzija plinov v pljučih in tkivih ter prenos plinov po krvi.

Ker se presnovna dejavnost celic v organizmu spreminja, npr. pri telesnem naporu, so nujni mehanizmi, ki dihanje uravnavajo skladno s potrebami organizma po  $O_2$  in zadostnem odstranjevanju  $CO_2$  iz telesa.

### 4.1 PLJUČNA VENTILACIJA

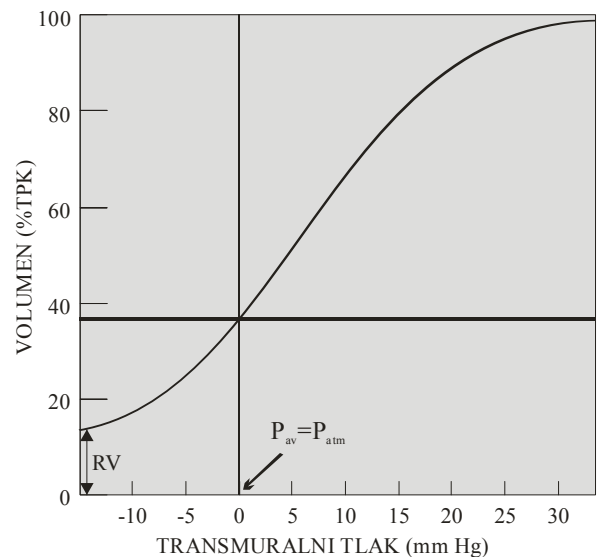
Pljučna ventilacija je mehaničen proces, pri katerem zaradi ritmičnega krčenja in sproščanja dihalnih mišic nastaja v dihalih razlika tlakov, ki omogoča izmenjavo zraka med okoljem in pljučnimi alveoli. Izmenični izdih, ki odstrani alveolarni zrak z zmanjšano vsebnostjo  $O_2$  in povečano vsebnostjo  $CO_2$ , in vdih, ki ta zrak nadomestijo s svežim, vzdržujejo ustrezno koncentracijo teh dveh plinov v alveolih.

#### Sile, ki delujejo na pljuča

Na pljuča delujeta dve sili, ki sta v ravnotežju: *retrakcijska sila* pljuč sili pljuča h kolapsu, *sila transpulmonalne tlaka* pljuča razpenja.

#### Retrakcijska sila

Tkivo pljuč je elastično in v normalnih razmerah raztegnjeno. Raztegu nasprotuje retrakcijska sila, ki sili pljuča h kolapsu in vleče visceralno pleuro in s tem pljuča od stene prsnega koša navznoter. *Podajnost* ali *popustljivost* (*komplianca*) pljuč je enaka spremembi volumna pljuč na enoto spremembe transpulmonalne tlaka in nam pove, koliko so pljuča raztegljiva. Določimo jo iz strmine krivulje odvisnosti volumna od tlaka. Tudi prsni koš sam ima lastno komplianco, toda fiziološko je najpomembnejša komplianca pljuč in prsnega koša skupaj (*komplianca intaktnega respiratornega sistema*), ki normalno znaša 0,13 - 0,2 l / cm  $H_2O$  (0,10 - 0,15 l/mm Hg; slika 4.2). Ta je lahko zmanjšana pri boleznih pljuč (tistih, ki povzročajo *pljučno fibrozo*) ali pri abnormalnostih prsnega koša, lahko pa se tudi bolezensko poveča, npr. pri *emfizemu* (glej poglavje Motnje dihanja).

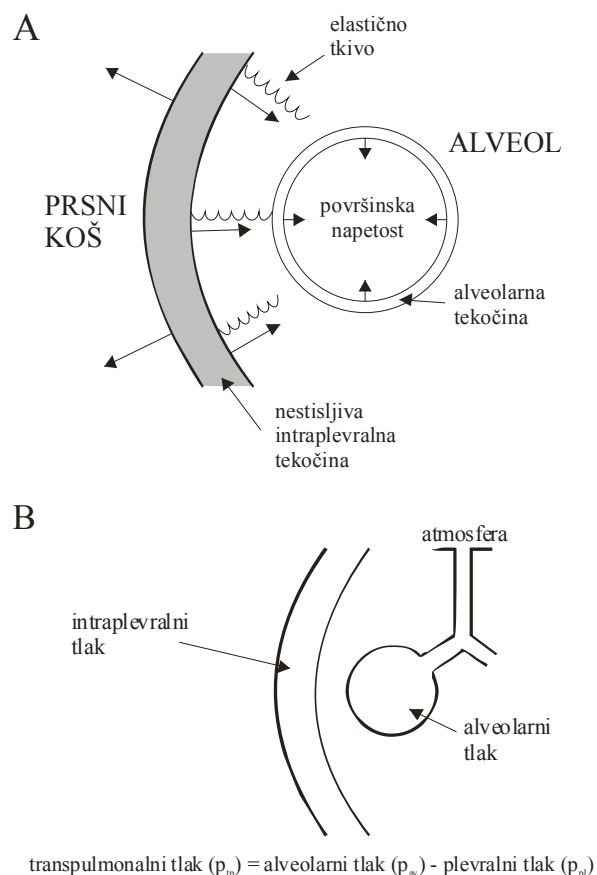


Slika 4.2 Odvisnost volumna pljuč od transmuralnega tlaka. Transmuralni tlak je enak razliki alveolarnega in atmosferskega tlaka ( $P_{tm} = P_{av} - P_{atm}$ ). Povprečna strmina krivulje ( $\Delta V/\Delta P$ ) predstavlja komplianco intaktnega respiratornega sistema. TPK, totalna pljučna kapaciteta. RV, rezidualni volumen pljuč.

K retrakcijski sili pljuč prispevajo elastična in kolagenska vlakna v pljučnem tkivu ter površinska napetost tekočine v alveolih (slika 4.3A). Površinska napetost tekočine, ki prekriva alveole, teži k zmanjšanju alveolov in se zato upira raztezanju pljuč. Specializirane epiteljske celice v alveolarni steni, znane kot alveolarne celice tipa II, izločajo snov (*surfaktant*), ki pomembno zmanjša površinsko napetost alveolarne tekočine in poveča popustljivost pljuč. V pljučih nedonošenčkov je nastajanje surfaktanta pogosto zmanjšano. Povečan napor, ki je v teh razmerah potreben za širjenje pljuč, vodi v težave z dihanjem, kar poznamo kot respiratorno stisko nedonošenčkov.

### Transpulmonalni tlak

Prsni koš in trebušna prepona (*diafragma*) vlečeta parietalno plevro navzven - to je v nasprotno smer kot retrakcijska sila pljuč vleče visceralno plevro (slika 4.3A). Zato je ob koncu izdih, ko pljuča mirujejo, tlak v intraplevralnem prostoru negativen. Tedaj je tlak v alveolih ( $P_{av}$ ), ki je zaradi zveze z atmosfero prek dihalnih poti približno enak atmosferskemu tlaku ( $P_{am}$ ), večji kot tlak v intraplevralnem prostoru ( $P_{pl}$ ). Razlika tlakov med alveoli in intraplevralnim prostorom predstavlja *transpulmonalni tlak* ( $P_{tp}$ ), ki ohranja pljuča razpeta (slika 4.3B).



Slika 4.3 A) Sile, ki delujejo v prsnem košu. Med mirnim dihanjem delujeta v prsnem košu dve nasprotno usmerjeni sili: elastična sila stene prsnega koša, ki deluje navzven, in retrakcijska sila pljuč, ki deluje navznoter. Zato je intraplevralni tlak negativen. B) Tlaki, ki delujejo na pljuča. Pljuča razpenja transpulmonalni tlak.

Sila zaradi transpulmonalnega tlaka je enaka in nasprotno usmerjena retrakcijski sili pljuč. Pri vdoru zraka v intraplevralno

votlino (temu stanju pravimo *pnevmotoraks*), intraplevralni tlak narašča proti vrednosti nič in lahko postane celo pozitiven, transpulmonalnega tlaka ni več, zato tedaj pljuča kolabirajo.

### Dihalne mišice

Vdih (*inspiririj*) je aktiven proces, med katerim se volumen prsnega koša in pljuč zaradi krčenja inspiratornih mišic poveča. Najpomembnejša inspiratorna mišica je trebušna prepona. Med krčenjem se njena kupola pomika proti trebušni votlini, zato se povečuje vertikalna os prsne votline. Hkrati se rebri lok pomika navzgor in vstran, kar poveča tudi prečni presek prsnega koša. Zunanje medrebrne mišice, ki potekajo med sosednjimi rebri v smeri od zgoraj zadaj proti navspred in navzdol, ob krčenju dvigujejo rebra v smeri navspred in navzgor. Ob naporu pripomorejo k vdihu tudi pomožne inspiratorne mišice, med katere štejemo skalene, ki dvigujejo prvi dve rebri in sternokleidomastoideusa, ki dvigujeta prsniico.

Izdih (*ekspiririj*) je med mirnim dihanjem pasiven. Potem ko se inspiratorne mišice sprostijo, se pljuča in prsni koš vrmeta v ravnotežni (mirovni) položaj zaradi svoje elastičnosti. Med naporom pa izdih postane aktiven. Najpomembnejše ekspiratorne mišice so mišice trebušne stene, ki med krčenjem povečujejo tlak v trebušni votlini in potiskajo trebušno prepono navzgor. Aktivnemu izdihu pripomore tudi krčenje notranjih medrebrnih mišic, ki vlečejo rebra navzdol in navznoter ter tako zmanjšujejo volumen prsnega koša.

Medrebrne mišice oživčujejo interkostalni živci, ki izhajajo iz torakalnega dela hrbtenjače. Trebušno prepono oživčuje frenični živec (lat. *nervus phrenicus*), ki izhaja iz vratnih segmentov hrbtenjače (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>).

### Pljučni volumni in kapacitete

#### Statični pljučni volumni

Spremembe volumna pljuč med dihanjem lahko merimo s *spirometrom* ali zapišemo s *spirografom* (slika 4.4). Funkcionalno pomembne temeljne spremembe volumna pljuč imenujemo *statične pljučne volumne*:

- *dihalni volumen* (DV) je sprememba volumna pljuč med normalnim dihanjem. Navadno znaša 400-500 ml;
- *inspiratorni rezervni volumen* (IRV) je maksimalni volumen zraka, ki ga lahko še vdihnemo po normalnem vdihu. Navadno je za 30% manjši pri ženskah kot pri moških;
- *ekspiratorni rezervni volumen* (ERV) je maksimalni volumen zraka, ki ga lahko izdihnemo po normalnem izdihu. Pri ženskah je v povprečju manjši kot pri moških;
- *rezidualni volumen* (RV) je volumen zraka, ki ostane v pljučih tudi po maksimalnem izdihu. Tega volumna s spirometrom ne moremo neposredno izmeriti. Znaša 1 - 2 litra in s starostjo narašča.

#### Pljučne kapacitete

*Pljučne kapacitete* so funkcionalno pomembne vsote posameznih statičnih pljučnih volumnov (slika 4.4):

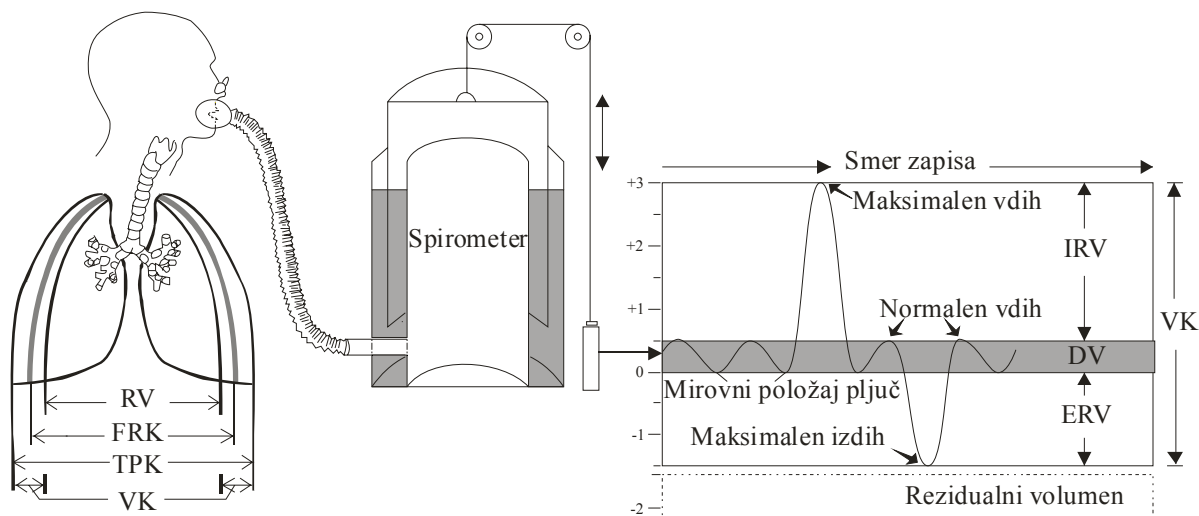
- *totalna pljučna kapaciteta* (TPK) je vsota vseh pljučnih volumnov, vključno z rezidualnim volumnom;
- *vitalna kapaciteta* (VK) je volumen zraka, ki ga lahko izdihnemo po maksimalnem vdihu (ne vsebuje torej rezidualnega volumna). Odvisna je od telesne konstitucije, spola, starosti in telesne kondicije. Na meritev vitalne

kapacitete pomembno vpliva položaj telesa. V ležečem položaju trebušna vsebina pritiska na trebušno prepono in omejuje njeno gibanje ter tako zmanjša vitalno kapaciteto;

- **funkcionalna rezidualna kapaciteta (FRK)** je volumen zraka, ki ostane v pljučih po normalnem izdihu. Je vsota ekspiratornega rezervnega volumna in rezidualnega volumna. Navadno znaša 2 - 3 l. To pomeni, da se pri vdihu normalno del volumna vdihanega zraka, ki vstopa v alveole

(350 ml), pomeša s 6 do 7-krat večjim volumnom zraka funkcionalne rezidualne kapacitete v pljučih in tako omili spremembe v koncentraciji O<sub>2</sub> in CO<sub>2</sub> v alveolih med posameznimi vdihmi;

- **inspiratorna kapaciteta** predstavlja vsoto dihalnega volumna in inspiratornega rezervnega volumna in pove, koliko zraka lahko vdihnemo po normalnem mirnem izdihu.



Slika 4.4 Statični pljučni volumni in kapacitete. Dihalni volumen (DV), inspiratorni rezervni volumen (IRV), ekspiratorni rezervni volumen (ERV), vitalna kapaciteta (VK), totalna pljučna kapaciteta (TPK), funkcionalna rezidualna kapaciteta (FRK), rezidualni volumen (RV).

### Minutni volumen dihanja

Minutni volumen dihanja (MVD) je volumen zraka, ki ga vdihamo ali izdihamo vsako minuto. Izračunamo ga po formuli:

$$\text{MVD} = \text{DV} \times \text{Fr} \quad (\text{enačba 4.1})$$

MVD            minutni volumen dihanja  
 DV            dihalni volumen  
 Fr            število vdihov v eni minuti (frekvenca dihanja).

Normalno je dihalni volumen okrog 500 ml, frekvenca pa 12/min, zato je MVD okrog 6 l/min.

### Mrtvi prostor

Zrak, ki ga vdihnemo proti koncu vdiha, napolni dihalne poti in ne pride v alveole, zato ne sodeluje pri izmenjavi plinov med alveoli in krvjo. Volumen vdihanega zraka, ki ne sodeluje pri izmenjavi plinov med alveolarnim zrakom in krvjo, imenujemo *mrtvi prostor*. Pri zdravem človeku obsega prevodne dihalne poti od ust do terminalnih bronhiolov ter znaša povprečno za ženske 130 ml in za moške 150 ml. V patoloških razmerah lahko najdemo alveole, ki so predihani, vendar njihove stene niso prekrvljene (*perfundirane*). Ti alveoli prav tako ne prispevajo k izmenjavi plinov in zato povečajo mrtvi prostor.

### Alveolarna ventilacija

Alveolarna ventilacija je del pljučne ventilacije, ki uravnava koncentracijo alveolarnih plinov in tako vpliva na izmenjavo plinov med alveoli in krvjo. Enaka je volumnu zraka, ki pride v eni minuti v funkcionalne alveole (znaša okrog 4 l/min). Volumen zraka, ki ventilira mrtvi prostor, ne prispeva k alveolarni ventilaciji:

$$\text{AV} = (\text{DV} - \text{VMP}) \times \text{Fr} \quad (\text{enačba 4.2})$$

AV            alveolarna ventilacija  
 DV            dihalni volumen  
 VMP            volumen mrtvega prostora  
 Fr            število vdihov v eni minuti (frekvenca dihanja).

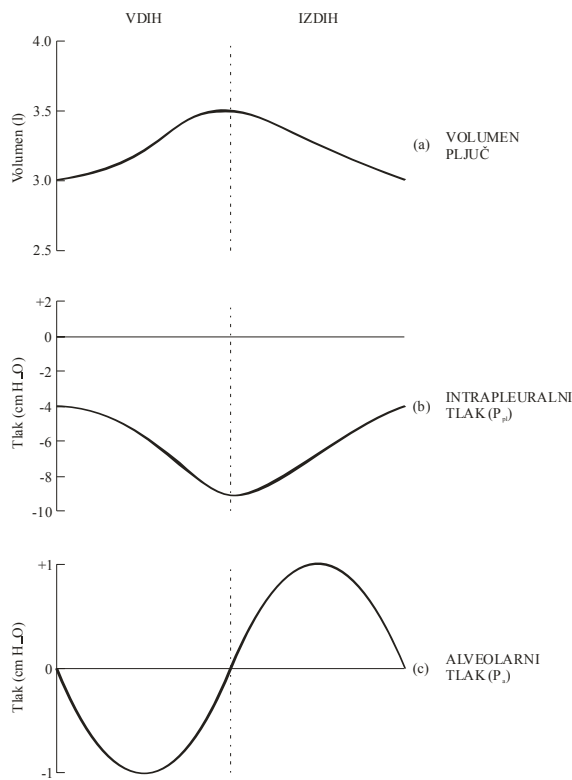
Iz zgornje enačbe sledi: da bi se alveolarna ventilacija ohranjala, mora vsakemu povečanju mrtvega prostora slediti povečanje minutnega dihanja. Pri bolnikih, ki so umetno ventilirani, je mrtvi prostor precej povečan na račun volumna cevi, ki povezujejo dihalne poti z ventilatorjem (napravo za umetno ventiliranje pljuč). Da bi zagotovili ustrezno alveolarno ventilacijo, moramo v tem primeru dihalni volumen, ki ga vzdržuje ventilator, ustrezno povečati.

### Spremembe tlakov med pljučno ventilacijo

V mirovni legi pljuč ob koncu normalnega izdihaja je alveolarni tlak 0 (oziroma enak atmosferskemu), intraplevralni tlak pa je približno -4 cm H<sub>2</sub>O (-3 mm Hg; slika 4.5). Med vdihom se volumen prsnega koša poveča. Zaradi nestisljivosti (ali

neraztegljivosti) intraplevralne tekočine pljuča sledijo gibanju stene prsnega koša, intraplevralni tlak pa se zmanjša na okrog -9 cm H<sub>2</sub>O (-7 mm Hg). Zato se poveča transpulmonalni tlak. Ker se pri širjenju pljuč volumen alveolov poveča, nastane v njih majhen negativen tlak. Zaradi razlike tlakov med zunanjim zrakom (atmosfera) in alveoli, teče atmosferski zrak v pljuča. Med hotenim maksimalnim (*forsiranim*) vdihom se maksimalnemu krčenju inspiratornih mišic pridružijo tudi pomožne dihalne mišice vratu, ki dvigujejo prsnico in zgornja rebra, kar še dodatno zmanjša intraplevralni tlak (-30 cm H<sub>2</sub>O oz. -25 mm Hg) in alveolarni tlak ter pospeši pretok zraka med vdihom.

Med pasivnim izdihom retrakcijska sila pljuč in pri večjih volumnih tudi elastična sila raztegnjenega prsnega koša povzročita pozitiven tlak v alveolih, ki potisne zrak iz alveolov na prosto. Aktivno krčenje trebušnih in notranjih medrebrnih mišic med *forsiranim* ekspirijem povzroči močno pozitiven intraplevralni tlak (npr. +20 cm H<sub>2</sub>O oz. +15 mm Hg) in alveolarni tlak, kar povzroči hitrejši izdih.



Slika 4.5 Razmerje med a) volumnom pljuč, b) intraplevralnim tlakom in c) alveolarnim tlakom med mirnim dihanjem.

### Pretok zraka med okoljem in alveoli

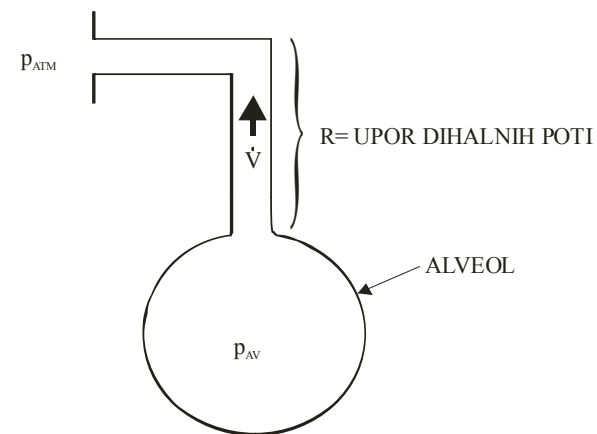
Dihalne poti so cevi, po katerih teče zrak iz okolja v alveole in obratno. Pretok zraka ( $\dot{V}$ ) je premosorazmeren razliki tlakov med alveoli in atmosfero ( $\Delta p$ ) in obratno sorazmeren z upornostjo (R) dihalnih poti (slika 4.6):

Normalno je upornost dihalnih poti majhna, zato je za pretok zraka med ventilacijo potrebna majhna razlika tlakov (1-2 cm H<sub>2</sub>O). Upornost v bronhusih in bronhiolah se zaradi kontrakcije ali relaksacije gladkih mišic, ki ožita ali širita premer bronhusov, lahko spreminja; ob bronhokonstrikciji se upornost poveča, ob bronhodilataciji pa zmanjša. Gladke mišice bronhusov so pod

vplivom avtonomnega živčevja. Adrenergična simpatična vlakna povzročajo bronhodilatacijo, holinergična parasimpatična vlakna pa spodbujajo bronhokonstrikcijo. Svetlina bronhusov se zoži tudi, kadar oteče bronhialna sluznica zaradi vnetja v bronhih. Povečana upornost dihalnih poti je glavna značilnost *obstruktivnih pljučnih bolezni*, kot je npr. *astma*, pri kateri imajo bolniki težave z vdihovanjem, predvsem pa z izdihovanjem zraka iz pljuč.

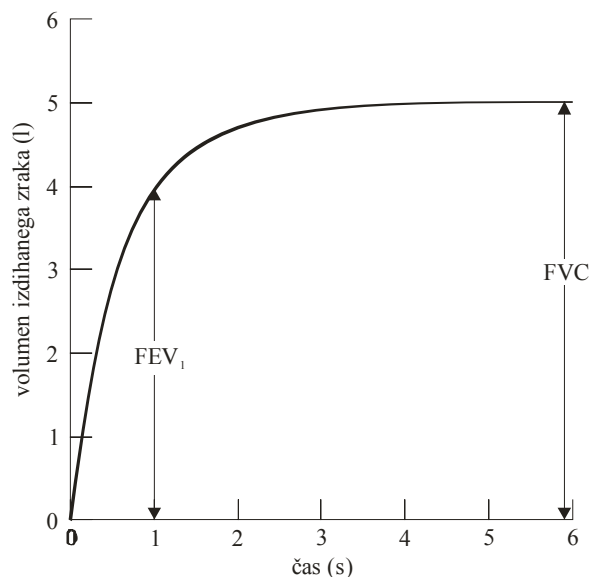
### Določanje stopnje zožitve (*obstrukcije*) dihalnih poti

Pri obstruktivskih boleznih pljuč je zaradi povečanega upora maksimalni pretok zraka skozi dihalne poti zmanjšan. Stopnjo obstrukcije lahko ugotovimo s spirografom, s katerim merimo volumen izdihanega zraka v odvisnosti od časa. V ta namen preiskovancu naročimo, da po maksimalnem vdihu kolikor mogoče hitro izdihne ves zrak v spirograf, ki izriše na zaslonu ustrezno krivuljo (slika 4.7).



$$\text{PRETOK } (\dot{V}) = \frac{\text{RAZLIKA TLAKOV } (\Delta p)}{\text{UPORNOST } R} = \frac{(p_{AV} - p_{ATM})}{R}$$

Slika 4.6 Pretok zraka skozi dihalne poti.



Slika 4.7 Merjenje forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi (FEV<sub>1</sub>) in forsirane vitalne kapacitete (FVC).

Višina krivulje predstavlja forsirano vitalno kapaciteto (FVC). Ker je meritev izvršena med forsiranim izdihom, je FVC

nekoliko manjša kot vitalna kapaciteta. FVC je posebej zmanjšana pri *restriktivskih boleznih pljuč*, ki so posledica zmanjšane compliance pljuč (npr. pljučna fibroza), zmanjšane razpoložljivega volumna pljuč zaradi odstranitve ali kolapsa dela pljuč ali patoloških sprememb v prsnem košu, ki ovirajo razpenjanje pljuč.

Volumen zraka, ki ga izdihnemo med forsiranim izdihom v prvi sekundi, imenujemo *forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi* ( $FEV_1$ , slika 4.7). Določa ga maksimalni pretok skozi dihalne poti med izdihom in je zmanjšan pri obstrukcijskih pljučnih boleznih. Posebej pomembno je v tem pogledu razmerje  $FEV_1/FVC$ . To razmerje pri zdravih navadno presega 75%, pri povečanju upornosti dihalnih poti pa pogosto pade pod 50% (npr. pri astmi).

## Druge funkcije dihalnih poti

### Zaščita pljuč

Dihalne poti predstavljajo vstopna vrata za številne organske in anorganske tujke. Ti lahko povzročijo zaporo dihalnih poti, ki lahko vodi v kolaps dela pljuč oziroma lahko postanejo žarišče vnetja. Pred vdorom tujkov ščiti dihalne poti kar nekaj mehanizmov. Pri prehodu skozi nosno votlino se zrak delno prefiltrira. Delci, ki se temu izognejo, se ujamejo v sluzi, ki prekriva sluznico dihalnih poti. Zaradi gibljivosti migetalk na epitelijskih celicah v sapniku, bronhusih in bronhiolih, se sluz z bakterijami in drobnimi delci prenaša v žrelo, od koder jo pogoltnemo ali izpljuvamo. K čiščenju dihalnih poti prispeva tudi refleks kašlja.

### Segrevanje in vlaženje zraka

Ob prehodu skozi dihalne poti se zrak navlaži in segreje. Z vodno paro je zrak nasičen še preden doseže alveole. Pri telesni temperaturi (37°C) je tlak vodne pare 47 mm Hg.

### Delo med dihanjem

Delo med dihanjem je potrebno za premagovanje treh dejavnikov:

- retrakcijske sile pljuč in elastične sile prsnega koša;
- upora dihalnih poti. Ta delež je navadno majhen, a močno naraste v primeru zožitve dihalnih poti;
- trenja med posameznimi plastmi pljuč in plevre med gibanjem prsnega koša.

Pri zdravem človeku, ki miruje, je delo potrebno samo med vdihom. Ob hitrem dihanju pa povečana upornost dihalnih poti in povečano trenje med posameznimi plastmi pljučnega tkiva povzročita porabo energije tudi med izdihom. Zato je dihalno delo pri obremenitvi močno povečano. Respiratorne bolezni, ki povečajo upornost dihalnih poti, imajo lahko podoben učinek že v mirovanju.

## 4.2 IZMENJAVA PLINOV V PLJUČIH IN V TKIVU

V alveolih, krvi in tkivih je prisotnih več plinov. Posamezni plini se med alveoli in krvjo (in med krvjo in tkivi) prenašajo z *difuzijo*.

## Difuzija

Difuzijski transport je način prenosa snovi med dvema točkama zaradi razlik v koncentraciji te snovi. Proces opisuje *Fickov zakon*, iz katerega sledi, da je neto množina določenega plina, ki v časovni enoti pride skozi določeno plast tkiva ( $Q$ ), sorazmerna površini tkiva ( $A$ ) in razliki parcialnih tlakov plina ( $\Delta P$ ) na obeh straneh ter obratno sorazmerna debelini ( $l$ ) tkiva. Odvisna pa je tudi od difuzijskega koeficienta ( $D$ ):

$$Q \cong D \times (A/l) \times \Delta P \quad (\text{enačba 4.3})$$

Na stiku med dvema mešanicama plinov je težnja posameznega plina, da difundira iz ene mešanice v drugo, določena z razliko v njegovih parcialnih tlakih v obeh mešanicih (*gradient parcialnih tlakov*). Neto difuzija plina vedno poteka z mesta večjega parcialnega tlaka na mesto z nižjim parcialnim tlakom. *Parcialni tlak plina* je tlak, ki bi ga določen plin v mešanici plinov imel, če bi volumen, ki je na voljo za celotno mešanico, zasedal sam. Vsota parcialnih tlakov vseh plinov v mešanici je vedno enaka celotnemu tlaku mešanice plinov. Parcialni tlak je odvisen od koncentracije plina, izražene kot molski delež plina v mešanici, in celotnega tlaka plinske mešanice:

$$\text{parcialni tlak} = \text{cel. tlak} \times \text{molski delež plina} \quad (\text{enačba 4.4})$$

Iz enačbe je razvidno, da parcialni tlak določenega plina lahko povečamo tako, da povečamo koncentracijo tega plina v mešanici, ali pa tako, da povečamo tlak celotne mešanice.

*Difuzijski koeficient plina* ( $D$ ) je mera, ki nam pove, kako hitro kak plin difundira v vodi. Sorazmeren je topnosti plina v vodi in obratno sorazmeren njegovi molekularni masi:

$$D \approx \text{topnost plina v H}_2\text{O} / \sqrt{\text{mol. masa plina}} \quad (\text{enačba 4.5})$$

### Izmenjava plinov skozi alveolokapilarno membrano v pljučih

Izmenjavo plinov v pljučih omogoča nemotena difuzija skozi alveolokapilarno membrano, ki jo določa gradient parcialnih tlakov posameznih plinov med alveolarnim zrakom in krvjo v pljučnih kapilarah. Za učinkovito izmenjavo plinov je poleg tega pomembno ustrezno razmerje med ventilacijo in perfuzijo v pljučih.

#### *Alveolarni plini*

Zrak, ki ga navadno vdihavamo - atmosferski zrak - je v glavnem mešanica  $N_2$  in  $O_2$ , ki sta ji primešana različna količina vodne pare in majhen odstotek (0,03 %)  $CO_2$ . Čeprav je celotni tlak v alveolih približno enak atmosferskemu, se alveolarni zrak razlikuje od zraka, ki ga vdihamo. Zrak se med prehodom skozi dihalne poti nasiti z vodno paro, zato je parcialni tlak vodne pare v alveolarnem zraku večji kot v zunanjem zraku. Enak je parcialnemu tlaku nasičene vodne pare pri 37°C (6,3 kPa; 47 mm Hg), ne glede na celotni alveolarni tlak. Ker so vodne molekule dodane vdihanemu zraku, se koncentracija vseh ostalih plinov v vdihanem zraku nekoliko zmanjša. Zato se ustrezno zmanjšajo njihovi parcialni tlaki (razpredelnica 1).

Druga pomembna razlika med alveolarnim in atmosferskim zrakom je posledica stalnega odstranjevanja  $O_2$  iz alveolarnega zraka v pljučno kri in stalnega dodajanja  $CO_2$  iz pljučne krvi v alveolarni zrak, kar zmanjšuje parcialni tlak  $O_2$  ( $pO_2$ ) in dviguje

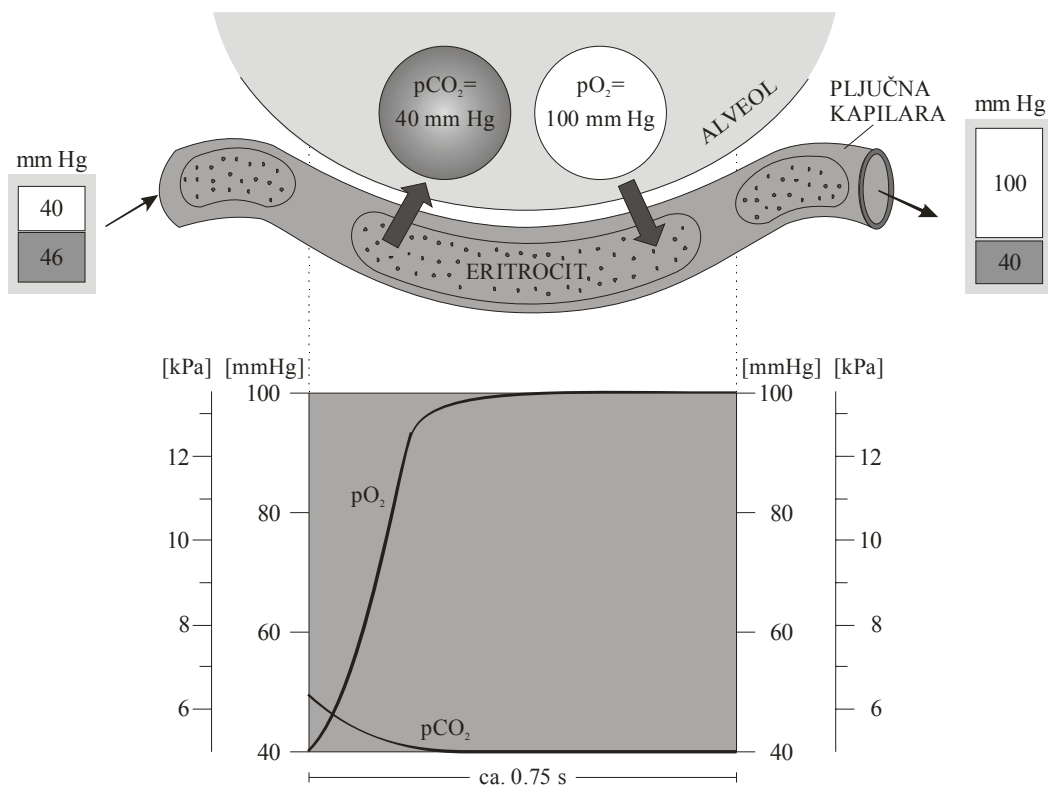
parcialni tlak  $\text{CO}_2$  ( $p\text{CO}_2$ ) v alveolarnem zraku v primerjavi z ovlaženim zunanjim zrakom. Vrednosti  $p\text{O}_2$  in  $p\text{CO}_2$  so pravzaprav odvisne od razmerja med alveolarno ventilacijo in porabo  $\text{O}_2$  oziroma nastajanjem  $\text{CO}_2$  v telesu. Če bi se alveolarna ventilacija povečala, ne da bi se spremenila poraba oziroma nastajanje teh dveh plinov, bi se v alveolarnem zraku povečal  $p\text{O}_2$  in zmanjšal  $p\text{CO}_2$ . Parcialni tlak  $\text{O}_2$  v alveolarnem zraku je torej sorazmeren z alveolarno ventilacijo,  $p\text{CO}_2$  pa obratno sorazmeren alveolarni ventilaciji. Največji možni alveolarni  $p\text{O}_2$  je približno 150 mm Hg, t.j. enak vrednosti v atmosferskem zraku, nasičenem z vlago. Večji  $p\text{O}_2$  v alveolih lahko dosežemo le z vdihavanjem mešanic zraka z večjim

deležem  $\text{O}_2$  kot v normalnem zraku (vdihovanje čistega  $\text{O}_2$ ) ali pa z vdihavanjem zraka pod večjim celotnim tlakom (*hiperbarična komora*).

Normalno je alveolarna ventilacija homeostatsko uravnavana tako, da sta alveolarna  $p\text{O}_2$  in  $p\text{CO}_2$  razmeroma konstantna. Večje spremembe, ki bi lahko nastale med posameznimi vdihji in izdihji, omili velika funkcionalna rezidualna kapaciteta kot nekak pufer; dihalni volumen vdihanega zraka se namreč razredči v precej večjem volumnu alveolarnega plina, ki je ostal v pljučih po prejšnjem izdihu.

Razpredelnica 4.1 Parcialni tlaki plinov v suhem atmosferskem zraku, zraku nasičenem z vlago pri 37°C in alveolarnem zraku.

| plin                 | atmosferski zrak |       | alveolarni zrak |       |
|----------------------|------------------|-------|-----------------|-------|
|                      | kPa              | mm Hg | kPa             | mm Hg |
| $\text{N}_2$         | 79,79            | 600,4 | 75,6            | 569,2 |
| $\text{O}_2$         | 21,17            | 159,3 | 13,7            | 103,4 |
| $\text{CO}_2$        | 0,04             | 0,3   | 5,3             | 40,3  |
| $\text{H}_2\text{O}$ | 0                | 0     | 6,3             | 47,1  |
| vsota                | 101              | 760   | 101             | 760   |



Slika 4.8 Zmenjava plinov v pljučih pri pretoku krvi skozi pljučno kapilaro. Eritrocit potuje skozi pljučno kapilaro ~ 0,75 s.

#### Plini v pljučnem krvnem obtoku

Parcialna tlaka  $\text{O}_2$  in  $\text{CO}_2$  v krvi, ki vstopa v pljučne kapilare, določajo parcialni tlaki teh dveh plinov v sistemskih venah, ki odvajajo kri iz perifernih tkiv. Venska kri se meša v desnem

prekatu srca. Po premešanju je  $p\text{O}_2$  v pljučni arteriji 40 mm Hg,  $p\text{CO}_2$  45 mm Hg. Ker je  $p\text{O}_2$  v alveolih 103 mm Hg, torej večji kot v krvi iz pljučne arterije,  $\text{O}_2$  difundira v pljučno kri. Ogljikov dioksid difundira v nasprotni smeri iz kapilar ( $p\text{CO}_2 = 45 \text{ mm Hg}$ ) v alveole ( $p\text{CO}_2 = 40 \text{ mm Hg}$ ). Difuzija

obeh plinov skozi alveolokapilarno membrano je zelo hitra, tako da se njuna parcialna tlaka v kapilarni krvi izenačita s tistima v alveolih že v prvi tretjini kapilare.

Parcialna tlaka obeh plinov v krvi, ki zapuša pljuča, sta torej enaka kot v alveolih. Parcialni tlak  $O_2$  v arterijski krvi je zaradi rahlega primešanja neoksidirane krvi iz bronhialnih žil nekoliko manjši kot v pljučnih venah in normalno znaša 98 mmHg (slika 4.8).

Izmenjava plinov z difuzijo skozi alveolokapilarno membrano omogoča spremembe količine  $O_2$  in  $CO_2$  v krvi med pretokom skozi pljuča. Vsebnost kisika normalno naraste iz 15 na 20 ml  $O_2$  na 100 ml krvi, hkrati pa vsebnost  $CO_2$  pade iz 52 na 48 ml  $CO_2$  na 100 ml krvi. Razmerje med izločenim  $CO_2$  (200 ml / min) in privzetim  $O_2$  (250 ml / min) imenujemo *respiracijski količnik* ( $RQ = \dot{V} CO_2 / \dot{V} O_2$ ). Za nekoga, ki je mešano hrano, je običajna vrednost RQ približno 0,8.

### Difuzija v pljučih

Alveolokapilarna membrana v pljučih ima površino od 50 - 100 m<sup>2</sup> in je debela 0,3 μm, kar predstavlja idealne razmere za difuzijo plinov. Hitrost difuzije vsakega plina je sorazmerna njegovemu difuzijskemu koeficientu.  $CO_2$  difundira skozi alveolarno steno 20-krat hitreje kot  $O_2$ , ker je bolj topen v vodi, po molekularni masi pa se ne razlikujeta veliko. Mera za sposobnost pljuč, da omogočijo ustrezno difuzijo  $O_2$ , je *difuzijska kapaciteta pljuč* za  $O_2$ . Pove nam, koliko  $O_2$  bi difundiralo skozi alveolokapilarno membrano v minuti, če bi bila razlika parcialnih tlakov  $O_2$  1 mm Hg. Če se debelina difuzijske pregrade poveča (povečanje količine alveolarne tekočine ob pljučnem edemu), ali če se razpoložljiva površina pljučnih alveolov zmanjša (emfizem), se bo zaradi zmanjšane difuzijske kapacitete izmenjava plinov zmanjšala. To lahko povzroči patološko spremenjene vrednosti parcialnih tlakov  $O_2$  v arterijski krvi, kljub ustrezni alveolarni ventilaciji.

### Razmerje ventilacija : perfuzija

Pljuča so sestavljena iz milijona alveolov, v katerih poteka izmenjava plinov. Za normalno izmenjavo plinov je potrebno, da so vsi alveoli tako ustrezno ventilirani kot tudi perfundirani s krvjo. Način, s katerim lahko to povezavo kvantificiramo, je razmerje ventilacija : perfuzija alveolov ( $\dot{V} / Q$ ).

$$\dot{V} / Q = AV / \text{pretok krvi skozi pljuča} \quad (\text{enačba 4.6})$$

V normalnih razmerah je za vsa pljuča srednja vrednost razmerja  $\dot{V} / Q$  0,8. Lokalne vrednosti razmerja  $\dot{V} / Q$  so odvisne od telesnega položaja. V stoječem položaju znaša razmerje  $\dot{V} / Q$  na vrhovih pljuč približno 3, medtem ko je na bazah 0,6.

V razmerah, ko je lokalno razmerje  $\dot{V} / Q$  znatno drugačno od normale, govorimo o nesorazmerju ventilacija / perfuzija. Če je področje pljuč normalno perfundirano in nezadostno ventilirano, je razmerje  $\dot{V} / Q$  zmanjšano. Ker v alveole vstopa manj svežega zraka kot normalno, se bo v teh alveolih  $pO_2$  zmanjšal in  $pCO_2$  zvečal. Pri prehodu skozi takšna področja se kri ne bo zadostno oksigenirala. Zato se bo arterijski  $pO_2$  zmanjšal. Nesorazmerje ventilacija/perfuzija je značilno za obstrukcijske pljučne bolezni (astma, kronični bronhitis, emfizem).

### Izmenjava plinov v perifernih tkivih

Ker sta arterijska  $pO_2$  in  $pCO_2$  normalno precej konstantna, določajo razliko parcialnih tlakov na periferiji predvsem parcialni tlaki plinov v tkivih. Ti se razlikujejo od organa do organa v odvisnosti od razmerja med pretokom krvi in lokalno presnovno aktivnostjo, pri kateri se porablja  $O_2$  in proizvaja  $CO_2$ . Povprečne vrednosti tkivnih parcialnih tlakov so 40 mm Hg za  $pO_2$  in 45 mm Hg za  $pCO_2$ , tako da gradient parcialnih tlakov v kapilarah usmerja difuzijo  $O_2$  iz krvi v tkiva in  $CO_2$  v nasprotno smer. V mirovanju tkiva privzamejo okrog 5 ml  $O_2$  na 100 ml krvi in oddajo okrog 4 ml  $CO_2$  na 100 ml krvi, ravno toliko, kot se izmenja teh dveh plinov v pljučih.

## 4.3 PRENOS PLINOV PO KRVJI

### Prenos kisika

Večina kisika v krvi je vezanega na hemoglobin (Hb) v eritrocitih. Le nekaj malega ga je raztopljenega v plazmi. Hemoglobinska molekula je sestavljena iz štirih polipeptidnih verig. Na vsako je vezana pigmentna prostetična skupina *hem*, ki jo sestavlja protoporfirinski obroč s centralnim atomom železovega iona ( $Fe^{2+}$ ). Kisik se na ta železov ion v hemu veže reverzibilno. Na eno molekulo Hb so torej lahko vezane štiri molekule  $O_2$ . Hemoglobinu z vezanim  $O_2$  rečemo *oksihemoglobin* ( $HbO_2$ ).

Kapaciteta krvi za vezavo kisika (*oksidna kapaciteta*) je skladna s koncentracijo hemoglobina. Normalna koncentracija hemoglobina znaša 150 g/l pri moških in 130 g/l pri ženskah. Ker vsak gram hemoglobina lahko veže 1,34 ml  $O_2$ , znaša kapaciteta krvi za vezavo kisika 20 ml pri moških oziroma 17,5 ml  $O_2$  na 100 ml krvi pri ženskah. Kapaciteta krvi za vezavo kisika je zmanjšana, kadar je zmanjšana koncentracija hemoglobina v krvi (anemija). Ta lahko nastane zaradi različnih vzrokov. Ogljikov monoksid tudi lahko preprečuje prenos  $O_2$  po krvi, ker se močno veže na hemoglobin na isto mesto kot kisik in onemogoči vezavo kisika.

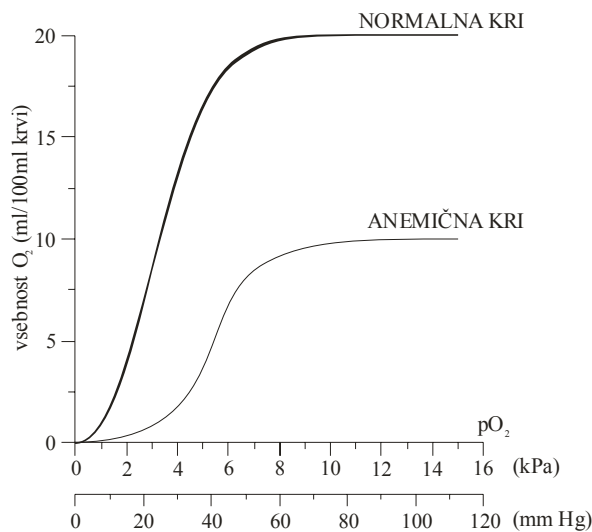
### Vezavna krivulja kisika na hemoglobin

Odvisnost koncentracije  $O_2$  v krvi (ml  $O_2$  / 100 ml krvi) od parcialnega tlaka  $O_2$  opisuje *vezavna krivulja kisika* (tudi disociacijska krivulja oksihemoglobina), ki je v obliki črke "S" (*sigmoidne oblike*; slika 4.9). Med naraščanjem  $pO_2$  od 0 do 15 mm Hg narašča tudi koncentracija  $O_2$  v krvi, sprva počasi in kasneje hitro. Oblika začetnega dela krivulje odseva dejstvo, da so na molekuli hemoglobina štiri vezavna mesta za  $O_2$ . Po vezavi prve molekule  $O_2$  na eno od vezavnih mest se sposobnost vezave (*afiniteta*) za kisik na drugih vezavnih mestih poveča. Koncentracija  $O_2$  v krvi se zato pri povečevanju  $pO_2$  hitreje povečuje, kot se je prej. Ta pojav imenujemo *kooperativnost*. Ob nadaljnjem povečevanju  $pO_2$  je čedalje več vezanega  $O_2$  v krvi, dokler niso zasedena vsa razpoložljiva vezavna mesta na hemoglobinu (*saturacija - nasičenje*); vezavna krivulja doseže maksimum pri  $pO_2$  okrog 100 - 120 mm Hg. Nadaljnje povečanje  $pO_2$  ima na vezavo in prenos  $O_2$  po krvi le malo vpliva.

Z vezavno krivuljo kisika lahko ugotovimo, koliko kisika se bo ob določenem padcu njegovega parcialnega tlaka v kapilarni krvi sprostilo v tkivo. V normalnih razmerah je pri  $pO_2$  v sistemske arterijske krvi 98 mm Hg Hb 97% nasičen. Pri zmanjšanju  $pO_2$  v venski krvi na 40 mm Hg se nasičenost Hb



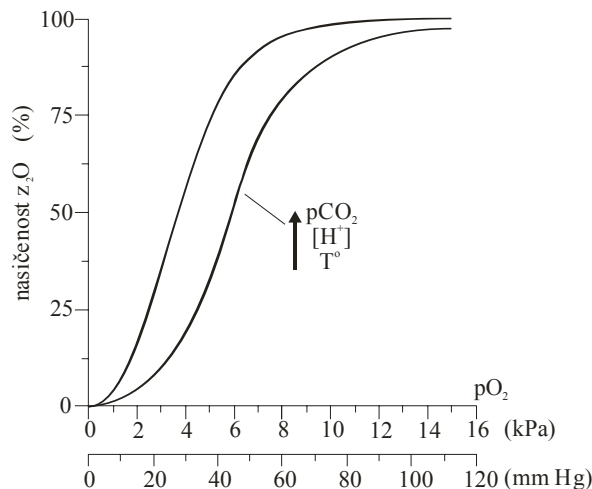
zmanjša samo na 75%. Po navadi kri v tkivih odda le 25% vezanega O<sub>2</sub>. Organi s hitro presnovo pa lahko privzemajo mnogo več O<sub>2</sub> iz krvi. Če npr. pade pO<sub>2</sub> v kapilarni krvi v določenem organu na 20 mm Hg, potem se nasičenost Hb zmanjša na 25%, kar pomeni, da kri takrat odda v tkivo trikrat več kisika kot povprečno.



Slika 4.9 Vezavna krivulja kisika na hemoglobin.

Dejavniki, ki vplivajo na vezavno krivuljo kisika (Bohrov efekt)

Če se pCO<sub>2</sub> v krvi poveča se nasičenje Hb z O<sub>2</sub> pri danem pO<sub>2</sub> zmanjša. Ta pojav imenujemo *Bohrov efekt* (slika 4.10). Zaradi tega efekta se vezavna krivulja v venskem delu kapilar systemskega krvnega obtoka, kjer vstopa v kri CO<sub>2</sub> iz tkiv, glede na vezavno krivuljo arterijske krvi pomakne v desno. To olajša oddajanje O<sub>2</sub> iz krvi pri prehodu skozi presnovno aktivna tkiva. Ko kri prehaja skozi pljuča, pCO<sub>2</sub> pade in vezavna krivulja kisika se zopet pomakne v levo. Podobno kot povečan pCO<sub>2</sub> premaknejo krivuljo v desno tudi drugi dejavniki (npr. povečana telesna temperatura ali znižan pH).



Slika 4.10 Dejavniki, ki vplivajo na vezavno krivuljo kisika.

## Prenos ogljikovega dioksida po krvi

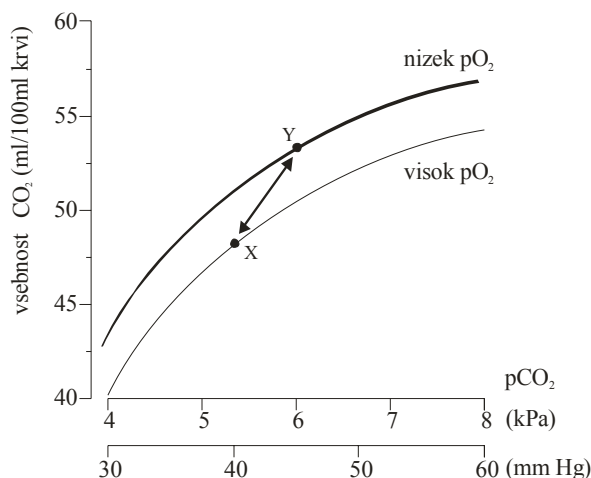
Ogljikov dioksid se po krvi prenaša v treh oblikah: v obliki bikarbonatnih ionov (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), vezan v karbamino skupine in raztopljen v plazmi.

- V obliki bikarbonatnih ionov (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) se prenaša približno 60-70% vsega CO<sub>2</sub> v krvi. Ko teče kri skozi tkiva, CO<sub>2</sub> prehaja v eritrocite, kjer v reakciji s H<sub>2</sub>O tvori ogljikovo kislino. Ta hitro razpade na H<sup>+</sup> in HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Vodik se v glavnem veže na molekule hemoglobina znotraj eritrocitov, bikarbonatni ion pa iz eritrocita difundira v plazmo. V pljučih teče nasproten proces.
- Prenos v obliki karbamino skupin obsega 20-30% CO<sub>2</sub> v krvi. Karbamino skupine nastanejo, ko CO<sub>2</sub> reagira s prostimi amino (-NH<sub>2</sub>) skupinami v beljakovinah. Reakcija je reverzibilna, če se pCO<sub>2</sub> zmanjša, se CO<sub>2</sub> sprosti. Čeprav je nekaj karbamino skupin tudi v plazmi, jih večina nastane na peptidnih verigah hemoglobina.
- V plazmi raztopljen CO<sub>2</sub> predstavlja le 10% celotnega prenosa CO<sub>2</sub> po krvi. Koncentracija raztopljenega CO<sub>2</sub> narašča linearno z naraščanjem pCO<sub>2</sub> v krvi (*Henryjev zakon*).

## Vezavna krivulja ogljikovega dioksida

Vezavna krivulja ogljikovega dioksida opisuje odvisnost koncentracije celotnega (ne glede na obliko prenosa) CO<sub>2</sub> v krvi (v ml / 100 ml krvi) od pCO<sub>2</sub> (slika 4.11). Od vezavne krivulje kisika se razlikuje po nekaj značilnostih:

- večje koncentracije CO<sub>2</sub> kot O<sub>2</sub> pri enakih vrednostih parcialnih tlakov kažejo na večjo topnost CO<sub>2</sub> kot O<sub>2</sub> in večjo kapaciteto vezavnih mehanizmov;
- fiziološko območje sprememb pCO<sub>2</sub> je mnogo ožje kot območje pO<sub>2</sub>;
- disociacijska krivulja CO<sub>2</sub> nima platoja. Kri se torej ne more nasititi z CO<sub>2</sub> tako kot se z O<sub>2</sub>, če pCO<sub>2</sub> narašča. Zato je pomembno, da je pCO<sub>2</sub> bolj natančno uravnavan kot pO<sub>2</sub>.



Slika 4.11 Vezavna krivulja ogljikovega dioksida. Točka Y predstavlja koncentracijo CO<sub>2</sub> v krvi, ki prihaja iz krvi v pljuča začetnega dela pljučnih kapilar, točka X pa koncentracijo CO<sub>2</sub> v krvi, ki gre iz pljuč v tkiva.



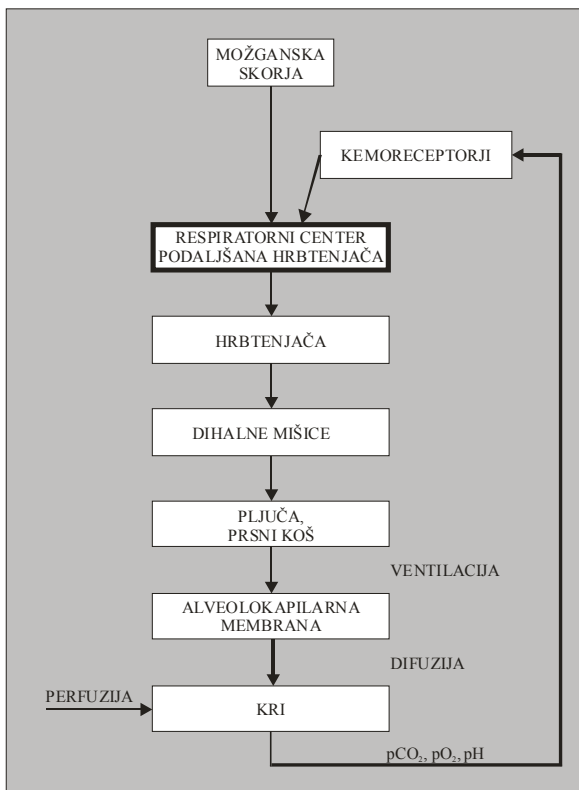
## 4.4 URAVNAVANJE DIHANJA

Glavna funkcija pljuč je izmenjava  $O_2$  in  $CO_2$  med zrakom in krvjo. V tkivih se privzemanje  $O_2$  iz krvi in oddajanje  $CO_2$  v kri spreminjata glede na intenzivnost celične presnove. Da bi se temu ustrezno povečala izmenjava plinov v pljučih in da bi se kljub temu vzdrževale stalne vrednosti  $pO_2$  in  $pCO_2$  v arterijski krvi, mora biti dihanje natančno uravnano. Dihanje uravnava dva mehanizma, ki se dopolnjujeta. To sta mehanizem, ki uravnava ritmičnost dihanja in mehanizem, ki uravnava dihanje za prilagajanje spremenjenim potrebam organizma (slika 4.12).

### Uravnavanje ritmičnosti dihanja

Čprav na dihanje do določene mere lahko vplivamo zavestno, je ta proces normalno uravnavan nezavedno. Dihanje je enakomerno in ritmično, vdihu sledi izdih. To ritmično aktivnost določa aktivnost več skupin nevronov v možganskem deblu, ki jih skupno imenujemo *dihalni center*. Nevroni, ki prek motonevronov aktivirajo inspiratorne ali ekspiratorne mišice, se nahajajo v podaljšani hrbtenjači. Njihovo aktivnost in s tem vzorec dihanja spreminjajo nevroni v ponsu.

*Inspiratorni respiratorni nevroni* v podaljšani hrbtenjači se prožijo spontano in ritmično. Izbruhu akcijskih potencialov sledi obdobje neaktivnosti. Ti nevroni stimulirajo motonevrone v hrbtenjači, ki aktivirajo krčenje trebušne prepone in zunanjih medrebrnih mišic. V obdobju neaktivnosti inspiratornih nevronov se inspiratorne mišice sprostijo in izdih poteka pasivno. Ob mirnem dihanju je zato inspiratorni center tisti, ki ima največji pomen pri nadzoru ventilacije.



Slika 4.12 Uravnavanje dihanja.

*Ekspiratorni respiratorni nevroni* v podaljšani hrbtenjači navadno niso aktivni in se ciklično aktivirajo le med povečanjem ventilacije, ko je potreben aktiven ali forsiran izdih. V takih razmerah ekspiratorni nevroni stimulirajo motonevrone, ki aktivirajo notranje medreberne mišice in mišice trebušne stene.

### Uravnavanje dihanja za prilagajanje potrebam organizma

Da bi dihanje zadostilo potrebam organizma, spontana proženja respiratornih nevronov v podaljšani hrbtenjači uravnava *kemični dejavniki*, ki prek kemoreceptorjev določajo dihalni volumen in frekvenco ventilacije.

### Kemoreceptorji

*Respiratorni kemoreceptorji*, ki posredujejo informacijo dihalnemu centru, se odzivajo na spremembe parcialnih tlakov  $O_2$  in  $CO_2$  ter koncentracije ionov  $H^+$  v krvi. Glede na anatomsko lokacijo delimo kemoreceptorje na centralne in periferne.

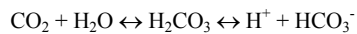
- *Centralni kemoreceptorji* so nevroni, ki so blizu respiratornega centra v podaljšani hrbtenjači. Ti receptorji so občutljivi za spremembe arterijskega  $pCO_2$  posredno, neposredno pa so občutljivi za spremembo koncentracije  $H^+$  ionov v njihovi okolici. Ogljikov dioksid namreč hitro difundira skozi krvno-možgansko pregrado in reagira z vodo. Nastala ogljikova kislina razpade na  $H^+$  in bikarbonatni anion. Če poraste  $pCO_2$  v krvi, se koncentracija  $H^+$  ionov okrog kemoreceptorjev poveča, kar neposredno vdraži centralne kemoreceptorje. Ker ioni  $H^+$  težko prehajajo skozi krvnomožgansko pregrado, acidoza arterijske krvi sama po sebi le malo učinkuje na centralne kemoreceptorje.
- *Periferni kemoreceptorji* so v *karotidnih telescih* blizu razcepšča arterije carotis communis in v *aortnih telescih* vzdolž aortnega loka. Ti receptorji so občutljivi za  $pCO_2$ , vendar so za odgovor na povečanje  $pCO_2$  v krvi manj pomembni kot centralni kemoreceptorji. So pa bolj občutljivi za spremembe pH arterijske krvi kot centralni kemoreceptorji. Predvsem pa so periferni receptorji edini receptorji, ki so občutljivi na znižanje vrednosti arterijskega  $pO_2$ . Aktivirajo se, ko pade  $pO_2$  pod fiziološko mejo 100 mm Hg in začno spodbujati dihalni center, da bi se dihanje povečalo.

### Pomen $pCO_2$ , $pO_2$ in pH v arterijski krvi pri uravnavanju ventilacije

Parcialni tlaki  $pCO_2$ ,  $pO_2$  in pH v arterijski krvi so dejavniki, ki prek kemoreceptorjev in dihalnega centra uravnava dihanje. Med njimi je normalno najpomembnejši arterijski  $pCO_2$ , medtem ko ima pH arterijske krvi pomen predvsem pri respiratorni kompenzaciji motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja v telesu. Med normalnim dihanjem  $pO_2$  nima vpliva oziroma le malo vpliva na dihanje.

- Povečan arterijski  $pCO_2$  spodbuja dihanje, kar vodi k zmanjšanju alveolarnega  $pCO_2$  proti normalni vrednosti. V fiziološkem uravnavanju dihanja je to primarni mehanizem. Uravnavanje alveolarnega  $pCO_2$  je za organizem izredno pomembno, ker vsako povečanje alveolarnega  $pCO_2$  povečuje  $pCO_2$  v arterijski krvi, kar vodi v acidozo.

- Znižan arterijski pH spodbuja dihanje predvsem prek perifernih kemoreceptorjev in s tem zmanjša alveolarni in arterijski pCO<sub>2</sub>. Puferska reakcija steče v levo in koncentracija H<sup>+</sup> ionov v arterijski krvi se zmanjša, pH pa se poveča proti normalni vrednosti.



- Znižan arterijski pO<sub>2</sub> tudi spodbuja dihanje. Vendar se to zgodi šele, ko arterijski pO<sub>2</sub> močno pade pod normalno vrednost 100 mm Hg: pomemben vpliv na dihanje se kaže šele pri vrednostih pO<sub>2</sub>, ki so manjše od 60 mm Hg. V normalnih razmerah torej kisik ni neposredno vpleten v uravnavanje dihanja. Kljub temu ostaja arterijski pO<sub>2</sub> zaradi natančnega uravnavanja pCO<sub>2</sub> razmeroma nespremenjen.

### Slovstvo

*Guyton AC (1996) Textbook of Medical Physiology. WB Saunders, Philadelphia.*

*McGeown JG (1996) Physiology. Churchill Livingstone, New York.*

*West JB (1995) Respiratory Physiology. Williams & Wilkins, Baltimore.*

### Vprašanja

1. Popustljivost (komplianca) pljuč nam pove
  - a) kako raztegljiva so pljuča
  - b) kako hitra je difuzija kisika v alveolih
  - c) kako prekrvljena so pljuča.
 Če je komplianca pljuč velika
  - č) je retrakcijska sila pljuč razmeroma majhna
  - d) je retrakcijska sila pljuč zelo velika
  - e) je pretok krvi skozi pljuča močno povečan.
2. Povečana površinska napetost tekočine na steni alveolov bi
  - a) povečala
  - b) zmanjšala
  - c) popolnoma odpravila retrakcijsko silo pljuč.
 Povečanje površinske napetosti
  - č) omogoča
  - d) preprečuje pljučni surfaktant.
3. Transpulmonalni tlak je
  - a) razlika tlakov med alveoli in zunanjim zrakom
  - b) tlak v alveolih
  - c) razlika med tlakom v alveolih in plevralnem prostoru.
 Njegova funkcija je, da
  - č) potisne zrak iz alveolov
  - d) razpenja pljuča
  - e) onemogoča vdor zraka v plevralni prostor.
4. Smer neto difuzije plina skozi alveolarno membrano v pljučih je odvisna od
  - a) debeline membrane
  - b) površine membrane
  - c) topnosti plina v vodi
  - č) parcialnih tlakov plina v alveolih in v kapilarni krvi
  - d) samo od parcialnega tlaka plina v alveolih.
5. Respiracijski količnik je razmerje med
  - a) minutnima volumnoma izdihanega CO<sub>2</sub> in vdihanega O<sub>2</sub>
  - b) parcialnima tlakoma CO<sub>2</sub> in O<sub>2</sub> v alveolih; normalno je
  - c) malo manjši kot 1
  - č) malo večji kot 1
  - d) enak 1.
6. Na vsako molekulo hemoglobina se lahko vežejo
  - a) dve
  - b) tri
  - c) štiri molekule kisika.
 Spojini, ki pri tem nastane, pravimo
  - č) karboksihemoglobin
  - d) oksihemoglobin
  - e) hemoglobinski kisik.
7. Glavno mesto izmenjave plinov med zrakom in krvjo v pljučih so
  - a) alveoli
  - b) terminalni bronholi
  - c) alveoli in terminalni bronholi
  - č) bronhiji
  - d) pljučne arterije.
8. Ob koncu normalnega izdih je ob odprtem glotisu tlak v alveolih
  - a) enak atmosferskemu pritisku
  - b) večji od atmosferskega pritiska
  - c) manjši od atmosferskega pritiska
  - č) enak intraplevralnemu pritisku
  - d) enak transpulmonalnemu pritisku.
9. Funkcionalna rezidualna kapaciteta [FRC] je
  - a) volumen zraka, ki ostane v pljučih po normalnem izdihu
  - b) vsota ekspiratornega rezervnega volumna [ERV] in rezidualnega volumna [RV]
  - c) volumen zraka, ki ostane v pljučih po maksimalnem izdihu
  - č) volumen zraka, ki ga izdihamo v eni minuti
  - d) kapaciteta pljuč za difuzijo plinov.
10. Forsiran ekspiracijski volumen [FEV<sub>1</sub>] je volumen zraka, ki ga po
  - a) normalnem
  - b) maksimalnem
 vdihu
  - c) izdihamo z vso močjo v prvi sekundi
  - č) pasivno izdihamo v prvi minuti
  - d) zadržimo v pljučih eno minuto.
11. FEV<sub>1</sub> je pri zdravih ljudeh
  - a) manj kot 60% vitalne kapacitete
  - b) manj kot 80% dihalnega volumna
  - c) več kot 80% vitalne kapacitete
  - č) več kot 80% celotne kapacitete
  - d) manj kot 60% dihalnega volumna.
12. Difuzija plina med zrakom in krvjo v pljučih je premosorazmerna
  - a) gradientu parcialnih tlakov plina
  - b) vsoti parcialnih tlakov plinov
  - c) parcialnemu tlaku plina v alveolih
  - č) difuzijski površini
  - d) difuzijski razdalji.

## 5 LEDVICE, ZGRADBA IN FUNKCIJA NEFRONA, NASTAJANJE IN SESTAVA SEČA

Dušan Sket in Samo Ribarič

Ledvice so organ *mokril, izločal*, vendar je na izločanje treba gledati kot del širše funkcije: vzdrževanje stalnosti notranjega okolja. Ledvice vzdržujejo homeostazo volumna in sestave telesnih tekočin ter acidobazno ravnovesje (pH) telesnih tekočin, sodelujejo pa tudi pri dolgoročnem in srednjeročnem uravnavanju arterijskega tlaka. *Funkcije ledvic* so:

- izločanje vode,
- izločanje neorganskih topljencev, ki so prišli v telo s hrano (npr.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ , fosfat),
- izločanje organskih končnih produktov presnove, ki so nastali v telesu (sečnina, kreatinin, sečna kislina, t.i. neproteinske dušikove spojine) in presnovkov telesu tujih organskih spojin (npr. zdravil),
- izločanje  $\text{H}^+$  in  $\text{HCO}_3^-$  za uravnavanje acidobaznega ravnovesja (pH) telesnih tekočin.

Izločanje v ledvicah je *selektivno*, kar pomeni, da ledvice in organizem uravnavajo izločevalno funkcijo glede na potrebe homeostaze. Denimo, če pijemo veliko vode, izločamo velik volumen seča z majhno koncentracijo topljencev, če ne pijemo vode oziroma tekočine, pa izločamo majhen volumen seča z veliko koncentracijo topljencev. Prav tako lahko ledvice tudi selektivno obravnavajo nekatere topljence (zadržujejo ali izločajo nekatere katione in/oziroma anione ter zadržujejo organske snovi, ki niso razgradni produkti presnove, npr. glukoza), saj bi se drugače porušila stalnost notranjega okolja.

### 5.1 ZGRADBA LEDVIC

Omenjene funkcije ledvic so tesno povezane z njihovo zgradbo. Makroskopsko so ledvice organ z dovodom in odvodom krvi (renalna arterija in vena), z vegetativnim ožvženjem (simpatikus, ki uravnava tonus arteriol), povezane pa so s sečnimi izvodili (ledvični meh - *pielon*, sečevod - *ureter*, sečni mehur, sečnica - *uretra*). Na prerezu ima ledvica *skorjo* in *sredico*.

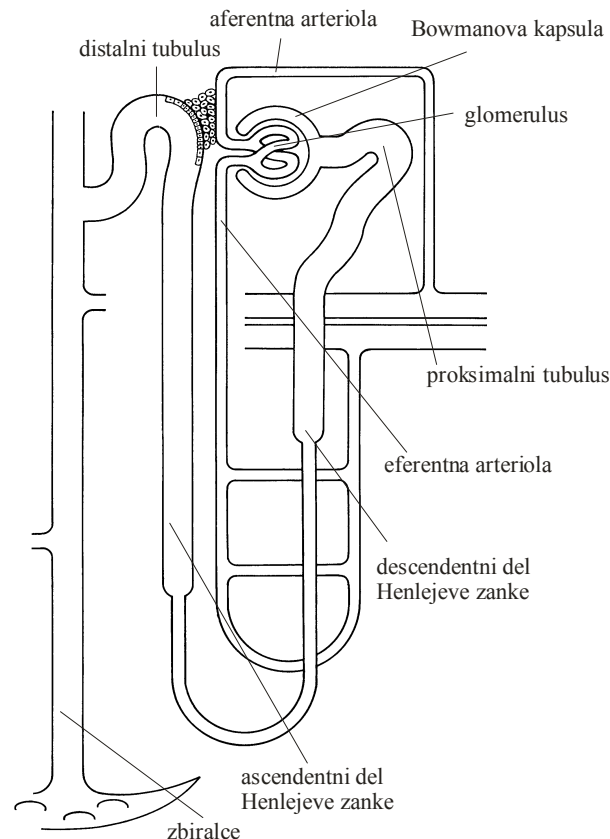
### Nefron

Funkcionalne enote ledvic so *nefroni*, ki jih je v zdravi ledvici  $1,2 \times 10^6$ . Nefron je sestavljen iz več delov: v skorji so *Malpighijeva telesca* ter zvižugani in ravni *proksimalni* in *distalni tubulusi*, v sredici pa so *Henlejeve zanke* in *zbiralca* (slika 5.1). Nefroni se razlikujejo po dolžini Henlejeve zanke. Nefroni v skorji (*kortikalni*) imajo kratko Henlejevo zanko, tisti tik ob sredici (*juxtamedularni*) pa dolgo.

Del proksimalnega tubulusa, ki sega v Malpighijeva telesca se imenuje *Bowmanova kapsula*. Bowmanova kapsula se prilaga stenam glomerulnih kapilar in sestavlja z njimi bazalno membrano. S svojo zgradbo (mikroskopske pore) omogoči

Malpighijeva telesca filtracijo krvne plazme (v krvi zadrži krvne beljakovine, snovi, vezane na krvne beljakovine in krvne celice). Tekočina, ki vstopi iz kapilar glomerula v kapsularni prostor in priteče v proksimalni tubulus je *ultrafiltrat, primarni seč*, in se razlikuje od končnega seča. Proces se imenuje *glomerulna filtracija*.

Nefron deluje samo ob ustreznem ožiljenju in prekrvitvi ledvic. V Malpighijeva telesca vstopa aferentna arteriola, ki se razplete v klobčič kapilar, imenovan *glomerulus* (prvi kapilarni pletež), te kapilare se spet spletejo v eferentno arteriolo, ki izstopa iz Malpighijevga telesca in prehaja v (drugi) kapilarni pletež proksimalnega in distalnega tubulusa ter v *vasa recta*, ki spremljajo Henlejevo zanko. Drugi kapilarni pletež se izliva v venski sistem levic.



Slika 5.1 Zgradba nefrona.

### 5.2 PRETOK KRVI SKOZI LEDVICE

Anatomska usklajenost nefrona in njegovega žilja je zelo pomembna. Ledvice imajo zmožnost *avto regulacije* pretoka in glomerulne filtracije v območjih srednjega arterijskega tlaka med 80 in 200 mm Hg. Ledvice navadno dobijo 20-25% minutnega volumna srca, to je približno 1200 ml krvi/min. Kri, ki priteče prek eferentne arteriole večinoma (90%) obliava proksimalne in distalne tubuluse v ledvični skorji. Le majhen del krvi, ki se pretoči skozi ledvice (največ do 10% pretoka), pa dospe v levično sredico, kjer prek *vasa recta* obliava Henlejevo zanko. Vendar tudi to ni malo v primerjavi z drugimi organi v telesu. To pomeni, da imajo ledvice glede na maso tkiva zelo velik pretok.

### 5.3 MEHANIZMI NASTAJANJA SEČA

#### Glomerulna filtracija (GF)

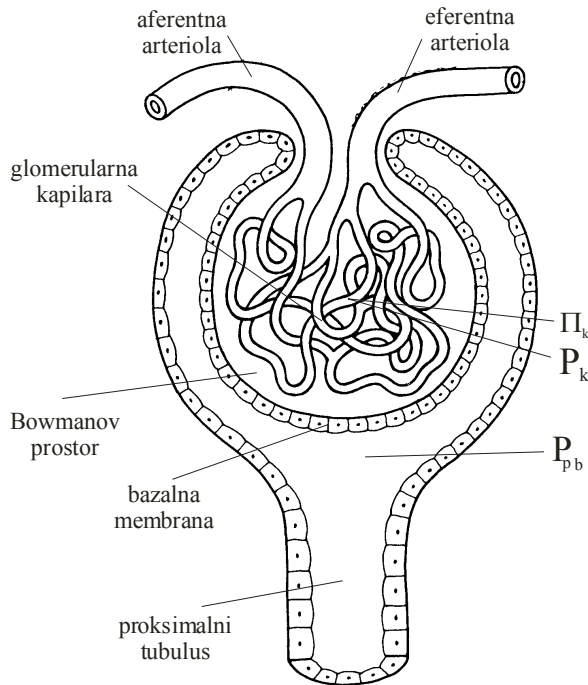
Nastajanje primarnega seča je podobno neto filtraciji tekočine na membrani tkivnih kapilar. Odvisno je od *filtracijskega tlaka* (enačba 5.1, slika 5.2):

$$FT = (P_k - P_{bp}) - \Pi_k = (45 \text{ mm Hg} - 10 \text{ mm Hg}) - 25 \text{ mm Hg} = 10 \text{ mm Hg}$$

(enačba 5.1)

|          |  |
|----------|--|
| FT       | filtracijski tlak;                         |
| $P_k$    | hidrostatski tlak v glomerulnih kapilarah; |
| $P_{bp}$ | hidrostatski tlak v Bowmanovem prostoru;   |
| $\Pi_k$  | onkotski tlak v glomerulnih kapilarah.     |

V ledvicah se filtrira le tekoči del krvi – plazma. Glomerulna membrana normalno namreč ni prepustna za celice in večje plazemske beljakovine. Glede na to, da je normalna vrednost hematokrita okrog 45% (glej poglavje Kri in telesne tekočine) in da je pretok krvi skozi ledvice okoli 1200 ml krvi/min, lahko izračunamo, da znaša pretok plazme skozi ledvice 660 ml/min. Od tega se v ledvicah filtrira 120 ml/min. To je normalna vrednost glomerularne filtracije. Delež plazme, ki se je filtriral v ledvicah (*frakcija filtracije* = GF/pretok plazme) pa bi v tem primeru znašal 0.18. Pretok skozi glomerule uravnavajo s spreminjanjem svojega premera tako aferentne kot eferentne arteriole, frakcijo filtracije pa samo eferentne.



Slika 5.2 Filtracija tekočine iz glomerulne kapilare v Bowmanov prostor.  $P_k$  - hidrostatski tlak v glomerulnih kapilarah;  $P_{bp}$  - hidrostatski tlak v Bowmanovem prostoru;  $\Pi_k$  - onkotski tlak v glomerulnih kapilarah.

#### Tubulusna reabsorpcija

Na dan nastane v Malpighijevih telescih 180 litrov primarnega seča, izloči pa se navadno samo 1,5 l seča. To pomeni, da se je

velika večina tekočine (178,5 litra vode) reabsorbirala iz nefrona v kri. Reabsorbirajo se voda in topljenci kot npr. glukoza,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ , bikarbonat, fosfat. Proces se imenuje *tubulusna reabsorpcija*. Celo snovi, ki naj bi se popolnoma izločile, se deloma reabsorbirajo (npr. do 60% filtrirane sečnine). Tisti del topljencev, ki se ne reabsorbira, se izloči s sečem.

#### Tubulusno izločanje

Nekatere snovi (npr.  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ , amoniak, sečna kislina, zdravila) pa se tudi v tubulusih izločajo v seč, tako da poleg GF in tubulusne reabsorpcije poznamo tudi *tubulno sekrecijo*. Pri tem nastopata dva mehanizma:

- tubulusne celice privzamejo snovi iz peritubulusnega prostora, kamor vstopajo iz peritubulusnih kapilar, in jih izločajo v tubulusni lumen (npr. sečna kislina, zdravila);
- snovi nastajajo v tubulusnih celicah in se izločajo v tubulusni lumen (npr. ioni  $\text{H}^+$ , amoniak).

### 5.4 FUNKCIJE POSAMEZNIH ODSEKOV NEFRONA

#### Proksimalni tubulus

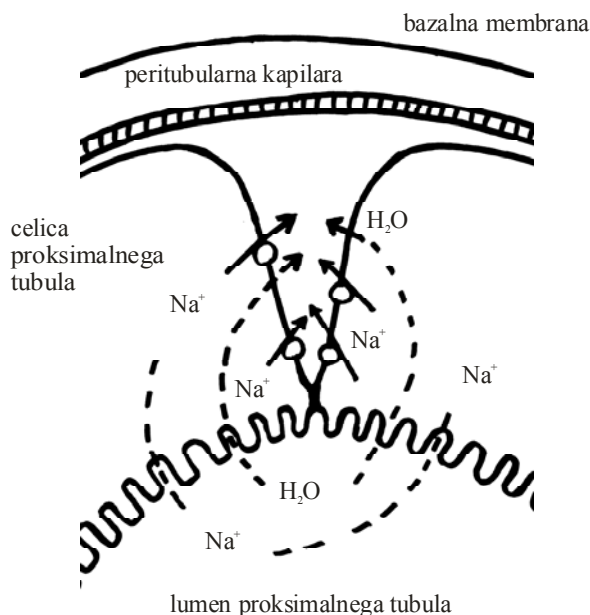
Oglejmo si поблиže reabsorpcijo v proksimalnem tubulusu. V glomerulnem filtratu so topljenci v enaki koncentraciji osmotsko aktivnih delcev (*osmolarnost*) kot v plazmi (290 mosmol/l raztopine). V proksimalnih tubulusih se reabsorbirajo topljenci prek epiteljskih celic bodisi pasivno z difuzijo, bodisi z aktivnim transportom skozi celično membrano (glej poglavje Celica, celični sistemi in homeostaza). Voda sledi topljencu pasivno zaradi osmoze, osmolarnost primarnega seča se ne spreminja, ker se seč v proksimalnem tubulusu niti ne koncentrira niti ne razredči. Topljenci z vodo prestopajo iz tubulusov v t.i. *peritubulni prostor* in se reabsorbirajo v peritubulne kapilare zaradi Starlingovih sil (glej poglavje Mikrocirkulacija). V proksimalnem tubulusu se reabsorbira 70% filtriranega  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , vode ter skoraj ves  $\text{K}^+$ , fosfat, aminokisliline in glukoza.

#### Mehanizem tubulne reabsorpcije $\text{Na}^+$ in $\text{Cl}^-$

Oglejmo si reabsorpcijo glavnih elektrolitov zunajcelične tekočine  $\text{Na}^+$  in  $\text{Cl}^-$ . Ionska črpalka (nosilec, aktivni transport) izčrpava  $\text{Na}^+$  v peritubulni prostor skozi *bazolateralno membrano*. S tem povzroči koncentracijski gradient za vstopanje  $\text{Na}^+$  v celico skozi luminalno membrano (s prenašalcem - facilitirana difuzija). Tok  $\text{Na}^+$  sledijo  $\text{Cl}^-$  dokler se ne vzpostavi elektrokemijsko ravnotežje za  $\text{Cl}^-$  in voda zaradi osmoze (slika 5.3). Tako reabsorbirani ioni in voda vstopijo v peritubulno kapilaro zaradi delovanja Starlingovih sil, med katerimi prevlada absorpcija zaradi onkotskega učinka plazemskih beljakovin. S prehodom vode iz tubulusov v kapilare se v tubulusih zveča koncentracija nekaterih snovi, ki nato prehajajo v kapilare zaradi koncentracijskega gradienta (npr. sečnine). Tudi tok vode zaradi osmoze nosi s seboj topljence. Tako je tubulna reabsorpcija delno aktiven, delno pasiven proces. Izotonični seč teče naprej v Henlejevo zanko.

#### Henlejeve zanke

Henlejeva zanka sega v ledvično sredico. Ima tanek descendentni in tanek del ascendentnega kraka ter zadebeljen del ascendentnega kraka, ki prehaja v distalni tubulus (slika 5.1). Henlejevo zanko spremljajo *vasa recta*. Tanki del Henlejeve zanke je prepusten za



Slika 5.3 Mehanizem tubulsne reabsorpcije  $\text{Na}^+$  in  $\text{Cl}^-$ .

vodo in topljence. Ugotovitev, da od ledvične skorje proti notranjosti sredice osmotski tlak narašča, je pomagala izdelati hipotezo o delovanju Henlejeve zanke. Mehanizem delovanja je zapleten in je razložen v obsežnejših učbenikih fiziologije. Henlejeva zanka deluje kot *protitočni pomnoževalec*, vasa recta pa kot *protitočni izmenjalec*. Protitočni pomnoževalec napravlja v smeri proti vrhu (prevoju) Henlejeve zanke čedalje večjo koncentracijo topljencev (pri vrhu zanke znaša osmolarnost sredice 1200 mosm/l). Zaradi oblike, ki jo imajo vasa recta (kot lasne igle, v obliki črke U), in razmeroma majhnega pretoka skozi njih, ta ne odplavi hiperosmolarnega področja v sredici, ampak celo sodeluje pri nastajanju velike koncentracije topljencev v sredici. Seč, ki priteka po Henlejevi zanki iz sredice vstopa v debelejši ascendentni krak zanke, ki je neprepusten za vodo in za topljence, razen za NaCl. NaCl se v tem delu zanke z aktivnim transportom  $\text{Cl}^-$  izloča v ekstracelularni prostor sredice. V sredico izločeni NaCl prispeva k hiperosmolarnosti sredice. Seč, ki priteče iz Henlejeve zanke v distalni tubulus, je zaradi omenjenega transporta NaCl *hipotoničen* (npr. 100 mosmol/l). Tudi iz Henlejeve zanke se reabsorbira 18-20% vode in NaCl, torej je do te stopnje reabsorbirano že 88-90% primarnega seča.

- *Distalni tubulus in zbiralce*. Nadaljnja pot seča gre iz distalnega tubulusa skozi zbiralca v ledvični meh. Tudi v distalnih tubulusih in v zbiralcih se reabsorbira 5 do 9,5% NaCl, odvisno od bilance  $\text{Na}^+$  v telesu (glej sistem renin-angiotenzin-aldosteron). Glede izločanja vode v distalnih tubulusih in zbiralcih se lahko odvijata *vodna diureza* ali *antidiureza*. To je odvisno od tega, ali so distalni tubulusi in zbiralca prepustni za vodo ali ne. Njihovo prepustnost za vodo uravnava *antidiuretski hormon* (ADH, vazopresin).
- *Vodna diureza*. Vodna diureza pomeni, da se izloča hipotoničen seč, organizem pa se tako znebi prebitka vode. To se zgodi, kadar je osmolarnost telesnih tekočin zmanjšana. Posebni receptorji v hipotalamusu v možganih, ki so občutljivi na osmolarnost zunajcelične tekočine (*osmoreceptorji*) zavrejo izločanje ADH iz možganov. Distalni tubulusi in zbiralca postanejo v odsotnosti ADH neprepustni za vodo in izloča se hipotoničen, razredčen seč, tak kot priteče iz Henlejeve zanke ali še bolj. Kadar se ADH ne izloča, se v ledvicah reabsorbira le 88%

primarnega seča, maksimalno razredčenje je do 40 mosmol/l, ker se lahko v distalnih tubulusih aktivno reabsorbira  $\text{Na}^+$ .

- *Antidiureza*. Antidiureza pomeni varčevanje z vodo, izloča se majhen volumen hipertoničnega seča (seča z veliko koncentracijo topljencev in veliko osmolarnostjo). To se zgodi, kadar je osmolarnost telesnih tekočin zvečana. Vzdraženi osmoreceptorji spodbudijo izločanje ADH. ADH zveča prepustnost distalnih tubulusov (v skorji) in zbiralca (v sredici) za vodo. V skorji (distalni tubulusi) je področje normalne osmolarnosti okrog 290 mosmol/l. Prestopanje vode iz distalnih tubulusov naredi iz hipotoničnega seča, ki je prišel iz Henlejeve zanke, izotoničen seč. Pri pretoku skozi zbiralca pa zaradi ADH zvečana prepustnost zbiralca omogoči prestopanje vode (brez raztopljenih snovi) iz zbiralca v hipertonični intersticij sredice. Preostali seč v zbiralcih se s tem koncentrira in iz zbiralca v ledvični meh priteče hipertoničen seč. Pri običajni prehrani in pitju tekočin izločamo seč, ki je bolj koncentriran od plazme (osmolarnost plazme je okoli 290 mosmol/l). Antidiureza je vsakodnevni pojav, navadno se reabsorbira več kot 99% primarnega seča, ki nastane pri filtraciji v glomerulih. V posebnih okoliščinah (če ne zauživamo vode) pa nastopi maksimalna antidiureza, seč je koncentriran do 1200 mosmol/l, izloča se samo 500 ml seča dnevno.

## 5.5 VZDRŽEVANJE KONCENTRACIJE ELEKTROLITOV IN VOLUMNA TELESNIH TEKOČIN

Ta dejavnost ledvic je izredno pomembna za preživetje organizma. Uravnavanje volumna telesnih tekočin in elektrolitov z ledvicami sledi načelu, da mora biti vnos vode in elektrolitov v telo enak izločanju iz telesa. Ledvice uravnavajo volumen in sestavo telesnih tekočin s spreminjanjem količine s sečem izločene tekočine in koncentracije topljencev (produkti presnove in elektroliti) v seču. Ledvice lahko izločajo velik volumen seča z majhno koncentracijo topljencev ali majhen volumen seča z veliko koncentracijo topljencev. Za izločanje produktov presnove (npr. kreatinina, sečnine, sečne kisline, fosfatov, sulfatov,  $\text{H}^+$ ) je potreben vsaj minimalni obvezni volumen seča (t.i. *obligatorni volumen*), ki znaša vsaj 500 ml/dan. V primeru, da je izločanje seča onemogočeno, se pričnejo te snovi kopičiti v telesu.

Volumen telesnih tekočin in koncentracija elektrolitov se uravnava z mehanizmi, ki spreminjajo količino in sestavo seča izločenega skozi ledvice:

- z antidiuretičnim hormonom (ADH),
- z aktivacijo sistema renin – angiotenzin – aldosteron,
- s spreminjanjem filtracijskega deleža v ledvicah.

### Uravnavanje izločanja ADH

Povečanje osmolarnosti zunajcelične tekočine (npr. zaradi uživanja slane hrane ob nezadostnem vnosu vode) povzroči povečano izločanje ADH iz hipotalamusa v možganih v kri. ADH v ledvicah poveča prepustnost distalnih tubulusov in zbiralca za vodo, kar olajša reabsorpcijo vode in zmanjša volumen seča. Nasprotno bo zmanjšanje osmolarnosti zunajcelične tekočine povzročilo zavrtje izločanja ADH, brez katerega so distalni tubulusi in zbiralca skoraj povsem neprepustni za vodo, ki se v teh razmerah izloči s sečem.

Volumoreceptorji so posebna vrsta mehanoreceptorjev v krvnih obtočilih, ki se vzdražijo ob povečani polnitvi in nategu stene dela obtočil, v katerem se nahajajo (torej ob povečanem



volumnu krvi). Nahajajo se v stenah predvorov in velikih ven v sistemskem krvnem obtoku. Povečanje volumna krvi tako povzroči večjo aktivnost volumnoreceptorjev, ki refleksno zmanjšajo izločanje ADH in zmanjšajo upor v ledvičnih arteriolah, oba učinka pa peljeta v povečano izločanje seča in posledično zmanjšanje volumna krvi.

### Delovanje sistema renin – angiotenzin – aldosteron

V distalnem tubulusu poteka tudi pomembna faza izločanja  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  in  $\text{H}^+$ . V tem delu nefrona se lahko reabsorbira  $\text{Na}^+$  v zamenjavo za  $\text{K}^+$  in  $\text{H}^+$ . Proces uravnava hormon *aldosteron*, ki ga izloča skorja nadledvične žleze. S svojim delovanjem je aldosteron pomemben regulator volumna ekstracelularne tekočine. Aldosteron se izloča predvsem, kadar je v telesu premalo  $\text{Na}^+$  in kadar je premajhen pretok krvi skozi ledvice. Kadar se zmanjša pretok krvi skozi ledvice (npr. zaradi zmanjšanja volumna zunajcelične tekočine in s tem volumna krvi ali zaradi močne simpatične vazokonstrikcije aferentne arteriole v ledvicah), te izločajo encim *renin*, ki katalizira nastajanje *angiotenzina I* iz posebne plazemske beljakovine. V pljučih se angiotenzin I encimsko spremeni v *angiotenzin II*, ki je močan vazokonstriktor in spodbuja izločanje aldosterona. Poleg teh učinkov angiotenzin II tudi spodbuja občutek žeje. Zaradi sistema renin-angiotenzin-aldosteron so ledvice izjemno pomembne pri srednjeročnem in dolgoročnem uravnavanju arterijskega tlaka (glej poglavje Srce in krvna obtočila).

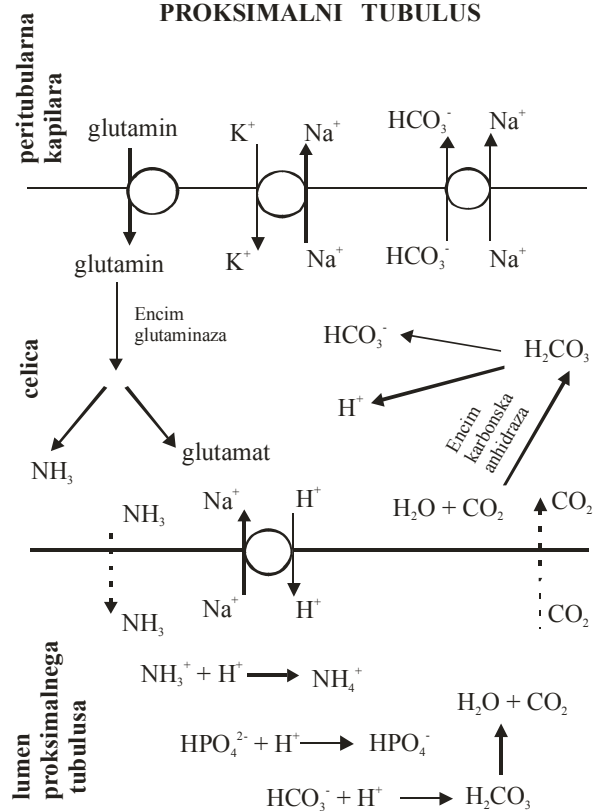
### 5.6 IZLOČANJE SEČNINE

Presnovki, ki se morajo izločiti iz organizma, se seveda ne reabsorbirajo tako izdatno kot  $\text{Na}^+$ .  $\text{Na}^+$  v telesu je regulator volumna zunajcelične tekočine in nezmožnost ledvic, da zadržijo in uravnajo količino tega iona v telesu, bi vodila v izgubo telesnih tekočin (dehidracijo). *Sečnina*, ki se lahko reabsorbira pasivno z vodo v proksimalnih tubulusih, vendarle pride tudi v predele nefrona (ascendentni del Henlejeve zanke, distalni tubulusi), ki so zanjo neprepustni. V teh delih nefrona se zaradi reabsorpcije vode koncentracija sečnine poveča in izloči se okrog 40% filtrirane sečnine. Na ta način se organizem znebi tega presnovka.

### 5.7 REABSORPCIJA GLUKOZE

Glukoza se v proksimalnem tubulusu reabsorbira z aktivnim transportom. Nosilec za aktivni transport glukoze je v luminalni membrani, iz tubulne celice pa se glukoza izloča v peritubulni prostor z olajšano difuzijo. Kot vsak transportni mehanizem ima tudi aktivni transport za glukozo svojo maksimalno kapaciteto (t.i. *tubulni maksimum*,  $T_m$ ). Kadar se pri sladkorni bolezni v urinu pojavi glukoza, je njena koncentracija v primarnem seču (glomerulnemu filtratu) tako velika, da je presežena kapaciteta tubulnega transporta glukoze. V takšnih razmerah se vsa glukoza v proksimalnem tubulusu ne more reabsorbirati, v distalnih odsekih nefrona pa ni nosilca za glukozni transport, zato se glukoza izloči s sečem (*glukozurija*). Zaradi osmotskega učinka glukoze se izloča tudi voda, govorimo o *osmozni diurezi* oziroma poliuriji pri sladkorni bolezni.

### PROKSIMALNI TUBULUS



Slika 5.4 Izločanje kislin v proksimalnem tubulusu.

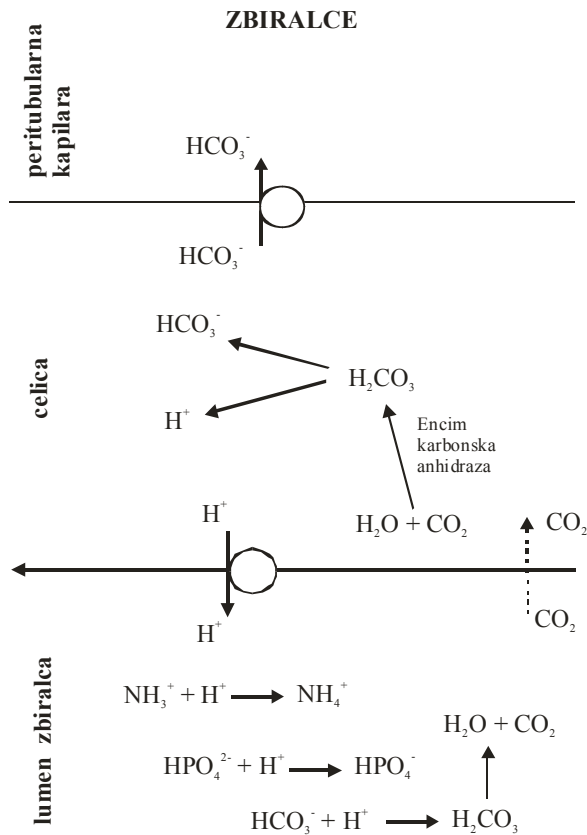
### 5.8 IZLOČANJE KISLIN

Nefron je pomemben tudi za uravnavanje pH telesnih tekočin. Pri presnovi nastajajo v telesu kisline (npr.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ). Kisline reagirajo s telesnimi pufri, ledvice pa te pufre obnavljajo in izločijo kisel seč (sliki 5.4 in 5.5). Najnižji pH seča je okrog 4, kar ni dovolj za izločanje vseh nastalih kislin, zato morajo biti za izločanje kisline v seču snovi, ki vežejo  $\text{H}^+$  (akceptorji  $\text{H}^+$  oziroma *sečni pufri*). Tubulusne celice izločajo  $\text{H}^+$  v zamenjavo za  $\text{Na}^+$  iz tubulusne tekočine. Ioni  $\text{H}^+$  nastajajo z disociacijo  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , katere nastanek katalizira v tubulusnih celicah encim karboanhidraza.

Akceptorji  $\text{H}^+$  v tubulusni tekočini so:

- $\text{NaHCO}_3^-$
- $\text{HPO}_4^{2-}$
- amoniak ( $\text{NH}_3$ ).

Da bi se izločila kislina, se  $\text{H}^+$  najprej veže na  $\text{HCO}_3^-$  v primarnem seču, nato se  $\text{H}^+$  veže na  $\text{HPO}_4^{2-}$  (nastane  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) in  $\text{NH}_3$  (nastane amonijev ion,  $\text{NH}_4^+$ ). Amoniak izločajo tubulne celice z delovanjem encima *glutaminaze*. Tako omogočijo urinski pufri izločanje kisline, v kri pa iz tubulne celice prehaja za vsak izločeni  $\text{H}^+$  en  $\text{Na}^+$  s spremljajočim  $\text{HCO}_3^-$ , kar vzpostavlja normalno acidobazno ravnovesje v telesnih tekočinah, o čemer bo več govora v naslednjem poglavju.



Slika 5.5 Izločanje kislin v zbiralcu.

### Slovstvo

McGeown JG (1996) *Physiology*, Churchill Livingstone, New York.

### Vprašanja

- Koncentracija topljencev v urinu se bo zvečala, če
  - ne pijemo vode
  - zvečamo porabo kuhinjske soli
  - se zveča izločanje ADH
  - zmanjša osmolarnost v ledvični sredici
  - se izloča obligatorni volumen urina.
- Voda se
  - filtrira v glomerulih
  - aktivno reabsorbira vzdolž proksimalnih tubulusov
  - pasivno reabsorbira vzdolž distalnih tubulusov neodvisno od ADH
  - pasivno reabsorbira vzdolž zbiralca odvisno od ADH
  - secernira v distalnih tubulusih.
- Neka snov se lahko popolnoma izloči iz krvi, ki teče skozi ledvice, če se
  - samo filtrira v glomerulih
  - filtrira v glomerulih in delno reabsorbira v tubulusih
  - filtrira v glomerulih in secernira v tubulusih
  - močno veže na plazemski albumin
  - noben odgovor ni pravilen.
- Ledvična glomerulna membrana
  - zadržuje v plazmi snovi z molekulsko maso nad 70.000
  - je prepustna za večino plazemskih beljakovin
  - zadrži krvne celice, da se ne izločajo v urin
  - zadrži glukozo, ki se normalno ne izloča z urinom
  - težje prepušča natrijeve kot kloridne ione.
- Za glomerulno filtracijo velja
  - normalna količina glomerulnega filtrata pri odraslem človeku je okrog 180 l na dan
  - normalno se filtrira 20% plazme, ki teče skozi glomerule
  - koncentracija beljakovin v glomerulnem filtratu je enaka koncentraciji beljakovin v plazmi
  - glomerulna filtracija je neodvisna od hidrostatskega tlaka krvi v glomerulnih kapilarah
  - v glomerulnem filtratu normalno ni glukoze.
- Vodikovi ioni se z urinom izločajo
  - pretežno kot prosti ioni
  - skupaj z  $\text{NH}_3$ , tako da tvorijo  $\text{NH}_4^+$
  - skupaj s  $\text{HPO}_4^{2-}$ , tako da tvorijo  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$
  - pretežno kot HCl
  - pretežno kot v urinu raztopljeni  $\text{CO}_2$ .
- Aldosteron se izloča iz skorje nadledvične žleze, kadar je
  - zmanjšan pretok krvi skozi ledvice
  - primanjkljaj natrijevih ionov v organizmu
  - primanjkljaj kalijevih ionov v organizmu.
  - zvečana sekrecija renina iz ledvic
  - zvečana koncentracija angiotenzina v krvi.
- Za izločanje raznih snovi v ledvicah veljajo naslednje možnosti
  - samo glomerulna filtracija
  - glomerulna filtracija + delna tubulna reabsorpcija
  - glomerulna filtracija + popolna tubulna reabsorpcija
  - glomerulna filtracija + tubulna sekrecija
  - glomerulna filtracija + tubulna reabsorpcija + tubulna sekrecija.
- Človek izloča tekočino z
  - odvajanjem seča
  - odvajanjem blata
  - potenjem
  - izhlapevanjem vode skozi kožo
  - izhlapevanjem vode skozi dihala.
- Za uravnavanje tekočine v telesu v normalnih razmerah velja, da
  - je najmanjša možna količina s sečem izločene tekočine okoli 500 ml/dan
  - največji delež tekočine lahko izločimo izključno z urinom
  - se vnos in izločanje tekočine spreminjata glede na spremembo osmolarnosti zunajcelične tekočine
  - se vnos in izločanje tekočine spreminjata glede na spremembo volumna zunajcelične tekočine
  - je hipotalamus pomemben za uravnavanje vnosa in izločanja tekočine.

11. Velika večina vode, ki se filtrira v glomerulih, se reabsorbira v ledvičnih tubulusih in zbiralcih
- z aktivnim transportom
  - z difuzijo zaradi električnega gradienta
  - z difuzijo zaradi osmotskega učinka reabsorbiranih osmotsko aktivnih snovi
  - zaradi hidrostatskega tlaka v ledvični tubulusih
  - z izmenjavo za snovi, ki se izločajo s tubulno sekrecijo.
12. Urin se koncentrira nad 300 mosm/l v
- proksimalnih tubulusih
  - debelejšem segmentu ascendentnega kraka Henlejeve zanke
  - distalnih tubulusih
  - zbiralcih
  - v vseh segmentih nefrona.
13. Vodikov ion  $[H^+]$ , ki se je izločil v svetlino proksimalnega tubulusa, izvira iz
- plazme peritubulne kapilare
  - peritubulusne intersticijske tekočine
  - tubulne epitelijske celice.
- Bikarbonatni ion  $[HCO_3^-]$ , ki se je reabsorbiral v peritubulusno kapilarno, izvira iz
- svetline tubulusa
  - tubulne epitelijske celice.
14. Na nastajanje primarnega urina v glomerulih normalno vplivajo naslednji tlaki
- hidrostatski tlak v kapilarah glomerula
  - hidrostatski tlak v Bowmanovi kapsuli
  - koloidnoosmotski (onkotski) tlak v kapilarah glomerula
  - hidrostatski tlak v peritubulusni kapilari
  - onkotski tlak v peritubulusni kapilari.
15. Če popijemo v 30 min 2 l vode, se zmanjša
- glomerulna filtracija glukoze
  - tubulusna reabsorpcija glukoze
  - prepustnost za vodo v zbiralcih in distalnih tubulusih
  - prepustnost za vodo v proksimalnih tubulusih
  - izločanje urina.



## 6 ACIDO-BAZNO RAVNOVESJE

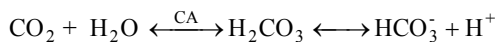
Samo Ribarič

### 6.1 pH, pCO<sub>2</sub>, [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] IN PUFRI

Za normalno delovanje celic je nujno, da se v notranjem okolju organizma (t.j. v zunajcelični tekočini) vzdržujejo stalne razmere. Poleg volumna zunajcelične tekočine in njegove elektrolitske sestave je zelo pomembno tudi vzdrževanje acido-baznega ravnovesja. Acido-bazno stanje organizma ocenimo z merjenjem njegovih poglavitnih uravnavanih količin: koncentracije H<sup>+</sup>, parcialnega tlaka CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>) in koncentracije bikarbonatnega iona ([HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]) v vzorcu krvi.

Kislost raztopin in telesnih tekočin izrazimo s *pH* (pH = -log [H<sup>+</sup>]). Vrednost pH za dano raztopino je indikator njene kislosti/bazičnosti; čim nižja je vrednost pH, tem bolj kislina je raztopina, in nasprotno. Normalni pH krvi se giblje v ozkih mejah (7,35 do 7,45) in že majhna prekoračitev teh meja (npr. za 0,2) prizadane delovanje človekovega organizma, večja odstopanja pa vodijo v smrt. Normalen pH krvi vzdržujejo *pufri*. Pufri (v biokemijskem pomenu) so pari šibkih kislin in njihovih soli ali šibkih baz in njihovih soli. Imajo to lastnost, da v raztopini s privzemanjem/oddajanjem vodikovih (H<sup>+</sup>) ali hidroksilnih ionov (OH<sup>-</sup>) blažijo spremembe pH, ki jih povzročijo dodatek kislin (npr. kislih produktov presnove) ali baz. To pomeni, da se pH vrednost raztopine, ki vsebuje puffer ob dodatku kisline ali baze spremeni manj, kot bi se zgodilo, če bi enako količino kisline ali baze dodali v raztopino brez pufra.

Človeško telo ima znotrajcelične in zunajcelične pufre. Najbolj pomembni znotrajcelični pufri so beljakovinski, fosfatni (HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>/H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>) in bikarbonatni. Poenostavljeno predstavimo beljakovinski puferski par kot (beljakovina/beljakovina-H). Najpomembnejši puffer v zunajcelični tekočini je bikarbonatni. Njegova posebnost je, da kislina bikarbonatnega puferskega para H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, razpade na H<sub>2</sub>O in CO<sub>2</sub>. Tako lahko bikarbonatni puferski par zapišemo tudi kot HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/CO<sub>2</sub> (glej enačbo 6.1). Vrednosti pH, pCO<sub>2</sub> in HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> so medsebojno povezane, kar pokažejo enačbe (6.1-6.3).



Enačba 6.1

CA (encim karboanhidraza)  
pKa (pH pri katerem je polovica raztopljenega H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v obliki HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, njegova vrednost je 6,1)

Henderson-Haselbalchova enačba:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Enačba 6.2

enačbo (6.2) lahko zapišemo tudi kot:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\alpha \cdot \text{pCO}_2]}$$

Enačba 6.3

$\alpha$  (topnostni koeficient pri 38°C)  
H<sup>+</sup> (nmol/l)  
pCO<sub>2</sub> (normalna vrednost je 40 mmHg)  
[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] (normalna vrednost je 24 mmol/l)

Razen bikarbonatnega so pomembni pufri v krvi plazemske beljakovine in hemoglobin v eritrocitih.

Normalne vrednosti pH, pCO<sub>2</sub> in [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] v krvi kažejo na normalno acido-bazno stanje, medtem ko normalna vrednost pH sama še ne pomeni tudi normalnega acido-baznega stanja (glej preglednico 6.1).

### 6.2 MOTNJE ACIDO-BAZNEGA RAVNOVESJA IN MEHANIZMI KOMPENZACIJE

Motnja acido-baznega ravnovesja nastane s povečanjem ali zmanjšanjem koncentracije kislin ali baz v organizmu. Povečana koncentracija kislin v organizmu, je lahko posledica povečanega nastajanja kislin, npr. zaradi motene presnove pri sladkorni bolezni. Padeč koncentracije kisline ali baze je lahko posledica izgube npr. zaradi obilnega bruhanja kisle želodčne vsebine ali hude driske kjer se s črevesnim sokom izgublja velika množina bikarbonata. Na motnjo acido-baznega ravnovesja se neposredno odzovejo pufri v telesnih tekočinah in učinek te interakcije vidimo v porastu ali padcu vrednosti pH, pCO<sub>2</sub> in [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] zunaj območja normalnih vrednosti.

Poleg pufrov vzdržujejo normalen pH krvi tudi ledvice in pljuča. Ledvice vzdržujejo acidobazno ravnotežje s spreminjanjem izločanja H<sup>+</sup> v primarni seč in s spreminjanjem reabsorpcije HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> iz glomerulnega filtrata; pljuča pa s spreminjanjem alveolarne ventilacije uravnavajo količino izločenega CO<sub>2</sub> in s tem pCO<sub>2</sub> v krvi (glej poglavje Dihanje). Pljuča opravijo hitro in le delno kompenzacijo akutne motnje acido-baznega ravnovesja, ledvice počasno in popolno. Za kompenzacijo motnje acido-baznega ravnovesja z ledvicami so potrebni: (1) normalen volumen krvi, (2) neovirana sinteza amoniaka v ledvicah in (3) normalni koncentraciji K<sup>+</sup> in Na<sup>+</sup> v zunajceličnih tekočinah. Motnja acido-baznega stanja je včasih posledica prizadetosti pljuč ali ledvic. Takrat je kompenzacija acido-bazne motnje nepopolna.

Po primarni spremembi razdelimo motnje acido-baznega ravnovesja v štiri temeljne skupine

- metabolična acidoza,
- metabolična alkaloz,
- respiratorna acidoza in
- respiratorna alkaloz.

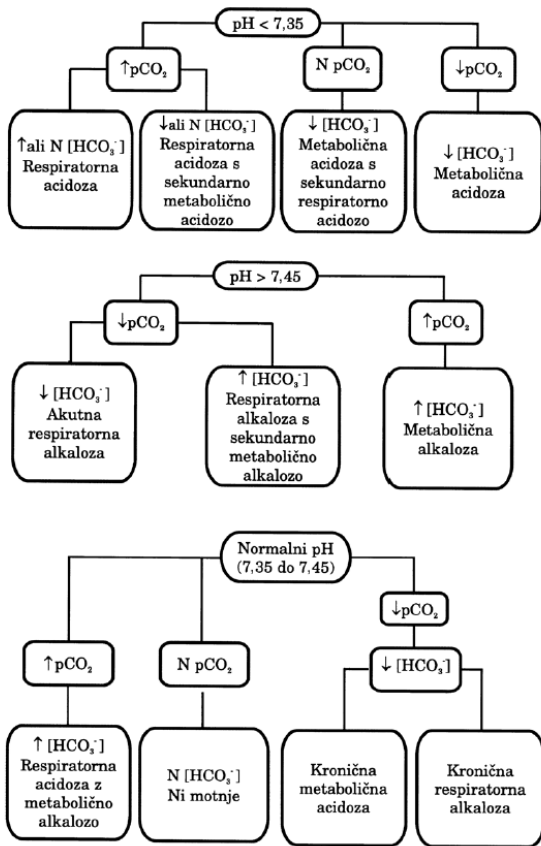
Poleg naštetih motenj obstajajo tudi kombinirane motnje acido-baznega ravnovesja (npr. kombinacija respiratorne alkaloze in metabolične acidoze pri zastrupitvi z aspirinom).

#### Metabolična acidoza

Ta motnja je posledica primarnega padca koncentracije bikarbonata v zunajcelični tekočini. Nastane zaradi povečane

koncentracije nehlapnih<sup>1</sup> kislin v krvi (npr. ketonskih teles pri sladkorni bolezni). Motnja se kompenzira s povečanim izdihavanjem CO<sub>2</sub> iz pljuč, kar zniža pCO<sub>2</sub>, ter s povečanim izločanjem H<sup>+</sup> in povečano reabsorpcijo bikarbonata v ledvicah. Znižan znotrajcelični pH spodbudi v celicah ledvičnih tubulusov sintezo NH<sub>3</sub> in sekrecijo H<sup>+</sup> v primarni seč. Znižan pH v lumnu ledvičnega tubulusa spodbudi pufranje NH<sub>3</sub> v NH<sub>4</sub><sup>+</sup> in HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> v H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, kar sočasno pospeši prehajanje NH<sub>3</sub> iz celice ledvičnega tubulusa v primarni seč. Tako se povečata količini NH<sub>4</sub><sup>+</sup> in H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, ki se izločata s sečem in preko njih je povečano izločanje H<sup>+</sup> iz telesa.

Razpredelnica 6.1 Določanje motnje acido-baznega stanja s pomočjo laboratorijskih vrednosti pH, pCO<sub>2</sub> in [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>].



## Metabolična alkalozna

Metabolična alkalozna je primarni porast koncentracije bikarbonata v zunajcelični tekočini. Razvije se npr. zaradi izgube želodčnega soka pri bruhanju iz želodca, kar povzroči izgubo H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> in vode. Motnja se kompenzira z zmanjšanim izdihavanjem CO<sub>2</sub> prek pljuč ter s povečanim izločanjem bikarbonata v ledvicah. Ker se z bikarbonatom izločajo tudi Na<sup>+</sup> in K<sup>+</sup>, se lahko poslabšata dehidracija in hipokaliemija. Pri hudi dehidraciji ob sočasnem pomanjkanju Na<sup>+</sup> in K<sup>+</sup> bodo ledvice izločale kisel seč, čemur pravimo *paradokсна acidurija*. Pri tem stanju se v distalnih tubulusih Na<sup>+</sup> ne more reabsorbirati v zameno za K<sup>+</sup>, ki ga primanjkuje, ampak se izloča v zameno za H<sup>+</sup>, ki se tako znajde v seču.

## Respiratorna acidoza

Respiratorna acidoza je primarni porast pCO<sub>2</sub> v krvi kot posledica nezadostnega izdihavanja CO<sub>2</sub> iz pljuč (npr. zaradi nezadostne alveolarne ventilacije pri paralizi dihalnih mišic ali hudem kroničnem bronhitisu). Motnja se kompenzira s povečanim izločanjem H<sup>+</sup> in povečano reabsorpcijo HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> v ledvicah. V krvi se sekundarno zviša koncentracija HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Med kompenzacijo respiratorne acidoze se kislost seča poveča.

## Respiratorna alkalozna

Respiratorna alkalozna je primarni padec pCO<sub>2</sub> v krvi in nastane ob prekomernem izdihavanju CO<sub>2</sub> iz pljuč (npr. ob hoteni hiperventilaciji). Motnjo popravijo ledvice z zmanjšano sekrecijo H<sup>+</sup> in zmanjšano reabsorpcijo bikarbonata. Zato se poveča količina HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ki se izloči s sečem. Med kompenzacijo respiratorne alkalozne se kislost seča zmanjša. V krvi pa se sekundarno zniža koncentracija HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

## Slovstvo

McGeown JG (1996) *Physiology*, Churchill Livingstone, New York.

## Vprašanja

- Metabolična alkalozna lahko nastane zaradi
  - izgube kisline iz želodca
  - nezadostne ventilacije
  - povečane koncentracije nehlapnih kislin v telesu.
 Lahko se razvije pri
  - bruhanju iz želodca
  - paralizi dihalnih mišic.
- Respiratorna acidoza lahko nastane zaradi
  - povečane ventilacije
  - nezadostne ventilacije
  - povečane koncentracije nehlapnih kislin v telesu.
 Lahko se razvije pri
  - bruhanju iz želodca
  - paralizi dihalnih mišic
  - ketoacidoza.
- Pri akutnem, dolgotrajnem bruhanju iz želodca se lahko razvije
  - metabolična acidoza
  - metabolična alkalozna
  - respiratorna alkalozna.
 Laboratorijski pregled krvi bi pokazal
  - povišan pH, povišan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, povišan pCO<sub>2</sub>
  - znižan pH, znižan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, znižan pCO<sub>2</sub>
  - znižan pH, povišan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, povišan pCO<sub>2</sub>.
- Pri akutnem poslabšanju sladkorne bolezni se lahko razvije
  - metabolična acidoza
  - respiratorna acidoza
  - metabolična alkalozna.
 Laboratorijski pregled krvi bi pokazal
  - povišan pH, povišan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, povišan pCO<sub>2</sub>
  - znižan pH, znižan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, znižan pCO<sub>2</sub>
  - znižan pH, povišan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, povišan pCO<sub>2</sub>.

<sup>1</sup> Nasprotno od hlapne "kisline" CO<sub>2</sub>.

5. Znižan pH krvi je lahko znak
- a) metabolične alkaloze
  - b) respiratorne acidoze
  - c) respiratorne alkaloze
  - č) metabolične acidoze.
6. Povišan pH krvi je lahko znak
- a) metabolične alkaloze
  - b) respiratorne acidoze
  - c) metabolične acidoze
  - č) odsotnosti motnje acido-baznega stanja
  - d) respiratorne alkaloze.
7. Najbolj pomembni pufri v krvi so
- a) plazemske beljakovine
  - b) sulfat
  - c) hemoglobin v eritrocitih
  - č) fosfat
  - d) bikarbonat.
8. Najbolj pomembnen pufer v zunajcelični tekočini je
- a) sulfatni
  - b) fosfatni
  - c) bikarbonatni
  - č) hemoglobinski
  - d)  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ .



Dnevni vnos hranil mora zato pokriti energetske potrebe temeljne presnove (*bazalnega metabolizma*, glej poglavje Presnova) in vseh dodatnih aktivnosti organizma, te pa so odvisne od starosti, spola in človekovega načina življenja.

## 7 PREHRANA IN PREBAVA

Mara Bresljanac

Hrana, ki jo človek potrebuje za zdravo življenje, mora biti primerna tako glede sestave kot glede količine. Z absorpcijo sestavin prebavljene hrane dobimo potrebne snovi za stalno obnavljanje organizma in energijo za življenjske procese.

### 7.1 SESTAVINE HRANE

#### Makronutrienti

Poglavitna hranila so ogljikovi hidrati, beljakovine in maščobe. Kalorična (energijska) vrednost (določena s popolnim izgorevanjem teh snovi v bombnem kalorimetru) je za ogljikove

Razpredelnica 7.1 Poglavitni vitamini, njihove funkcije in posledice njihovega pomanjkanja.

| vitamin                     | fiziološki pomen  | primeri motenj zaradi pomanjkanja  |
|-----------------------------|---|--|
| A (retinol)                 | del vidnega pigmenta in pomemben za delovanje epitelija                                   | nočna (kurja) slepota in okvare epitelija različnih tkiv                                 |
| D (kalciferol)              | absorpcija $\text{Ca}^{2+}$ in fosfatov iz prebavne cevi, gradnja anorganskega dela kosti | rahitis (pri otrocih), osteomalacija (odrasli)   |
| E (tokoferol)               | antioksidant  | hemolitična anemija, motnje v delovanju živčevja   |
| K (menandion)               | sodeluje v jetni sintezi dejavnikov koagulacije krvi                                      | krvavitve pri novorojencih pred kolonizacijo črevesa z bakterij, ki izdelujejo vitamin K |
| B <sub>1</sub> (tiamin)     | koencim v presnovi ogljikovih hidratov  | beri-beri (motnje v delovanju živčevja in krvnih obtočil)                                |
| B <sub>2</sub> (riboflavin) | del FAD, koencima dihalne verige  | vnetja   |
| niacin                      | del $\text{NAD}^+$ in $\text{NADP}^+$ , koencimov v presnovi                              | pelagra  |
| B <sub>6</sub> (piridoksin) | koencim v presnovi aminokislin in maščobnih kislin  | anemija, prizadetost živčevja  |
| B <sub>12</sub> (kobalamin) | koencim pri sintezi beljakovin in nukleinskih kislin                                      | perniciozna anemija  |
| C (askorbinska kislina)     | sodeluje pri nastajanju in obnavljanju veziva   | skorbut  |
| folijska kislina            | koencim pri nastanku nukleotidov (DNA)  | megaloblastna anemija  |

Razpredelnica 7.2 Poglavitni minerali in kovinski ioni ter njihove fiziološke funkcije.

| Mineral oziroma kovina                  | Poglavitne fiziološke funkcije  |
|---|---|
| natrij ( $\text{Na}^+$ )                | poglavitni zunajcelični kation, vzdržuje osmotsko ravnovesje med predelki v organizmu in volumen zunajcelične tekočine  |
| kalijski ( $\text{K}^+$ )               | poglavitni znotrajcelični kation  |
| kalcij ( $\text{Ca}^{2+}$ )             | sestavina kosti in zob; informacijska molekula; uravnavanje vzdržnosti živčevja, mišične kontrakcije in strjevanja krvi |
| fosfati ( $\text{PO}_4^{3-}$ in ostali) | sestavina kosti; pomemben del nukleotidov   |
| magnezij ( $\text{Mg}^{2+}$ )           | sestavina kosti in zob; sodeluje pri presnovi ogljikovih hidratov in beljakovin   |
| klorid ( $\text{Cl}^-$ )                | poglavitni zunajcelični anion   |
| železo ( $\text{Fe}^{2+}$ )             | sestavina hema v hemoglobinu, mioglobinu, citokromih  |
| jodid (J)                               | sestavina ščitničnih hormonov   |
| fluorid ( $\text{F}^-$ )                | krepi zgradbo zob   |

hidrate 4 kcal/g, maščobe 9 kcal/g in za beljakovine približno \* 4 kcal/g. Dnevni vnos odraslega človeka naj bi zajel med 50 in 65 g beljakovin, 40 - 60 % energetskih potreb organizma (pribl. 300 g) naj bi krili ogljikovi hidrati, maščob v hrani pa naj ne bi bilo za več od 30% energijskih potreb (pribl. 70 g). Potrebno je,

da je sestava hrane takšna, da prispeva tudi zadosti tistih aminokislin in maščobnih kislin, ki jih človekov organizem ne more sam sintetizirati, in jih zato imenujemo *esencialne*.

#### Mikronutrienti

To so vitamini, minerali in kovine (razpredelnici 7.1 in 7.2). Zaradi številnih fizioloških funkcij so te snovi nepogrešljiv del polnovredne prehrane. Njihovo pomanjkanje lahko povzroči

\*Podana vrednost je le približna zato, ker se beljakovine v telesu ne oksidirajo povsem (do  $\text{CO}_2$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ) kot velja za ogljikove hidrate in maščobe. Snovi, ki nastajajo pri beljakovinski razgradnji in jih izločimo (npr. sečnina), bi pri popolni oksidaciji (kaksna poteče v bombnem kalorimetru) sprostile dodatno energijo.

bolezni (npr. pomanjkanje vitamina D v otroštvu - rahitis ali pomanjkanje železa - anemija).

Poleg pomanjkanja, lahko človekovo zdravje ogrozi tudi pretiran vnos hranil. Zaužita hranila, ki presegajo trenutne energijske potrebe organizma, lahko človek v določeni meri "vskladišči": kot glikogen v jetrih in skeletnih mišicah, predvsem pa kot maščobo v adipocitih. Porabljanje teh zalog je vir energije med stradanjem. Kadar pa kalorična vrednost zaužite hrane dalj časa presega človekove potrebe po energiji, se razvije debelost, ki je pomemben nevarnostni dejavnik za številne bolezni. Čezmeren vnos vodotopnih vitaminov nima hujših posledic, saj odvečno količino izločimo s sečem. Drugače je pri vitaminih, ki so topni v maščobah. Ti se lahko kopičijo v tkivih in povzročajo bolezni. Škodljiv je lahko tudi čezmeren vnos mineralov in kovin (npr. železa, kar lahko privede do hemokromatoze).

## Vlaknine v hrani

Imenujemo jih tudi *balastne snovi* in so nujni del uravnotežene prehrane. To so rastlinski polisaharidi, ki jih encimi prebavne cevi ne razgradijo in se ne absorbirajo. Ostanje v črevesu in olajšujejo normalno prebavo (vzdržujejo volumen blata in olajšajo njegovo odvajanje) in zdravje.

## 7.2 URAVNAVANJE PREHRANJEVANJA

Pomembno vlogo v uravnavanju človekovega prehranjevanja ima hipotalamus, kjer se nahajata t.i. *center za hranjenje* in *center za sitost*. Center za hranjenje spodbuja določene predele možganske skorje, kar pripelje do zaznave lakote in zavestnega iskanja hrane. Na to povezavo pa zaviralno vpliva center za sitost. Na delovanje obeh hipotalamičnih centrov vplivajo številni dejavniki:

signali iz prebavne cevi (npr. nateg želodčne stene povzroči občutek sitosti, podoben učinek imajo: *holecistokinin*, hormon, ki se iz prebavne cevi izloča v kri, ko hrana iz želodca preide v dvanajstnik, *insulin*, ki se tedaj izloča iz trebušne slinavke, in drugi tako imenovani *sitostni peptidi*, npr. *leptin*),

koncentracija glukoze v krvi (povečana krvna koncentracija glukoze aktivira center za sitost),

drugi prilivi senzoričnih informacij (npr. vonj, videz hrane) in vplivi višjih centrov (možganska skorja).

Na končni učinek aktivacije centra za hranjenje pomembno vplivajo tudi genetski dejavniki ter navade.

## 7.3 PREBAVA

Prebava je usklajen splet mehaničnega delovanja, izločanja prebavnih sokov in kemičnih procesov, ki v prebavilih zagotovijo razgradnjo (*hidrolizo*) kompleksnih hranilnih snovi v zaužiti hrani na temeljne gradnike, ki jih nato absorbiramo iz prebavil, ostanek (neprebavljeni del hrane, izločki, odluščen epitelij sluznice prebavil in črevesne bakterije) pa izločimo. Prebavna cev (PC) je za opravljanje teh nalog pri človeku organizirana kot enosmeren "tekoči trak".

## Mehanična aktivnost prebavne cevi

Krčenje PC se med odseki razlikuje, odvisno pa je od zgradbe stene danega odseka PC, njegove funkcije, lokalnih hormonskih vplivov in delovanja vegetativnega živčevja. Za želodec npr. velja, da se mora hrana v njem najprej dobro premešati (počasno šibkejša ritmično krčenje), pozneje pa se mora skozi izstopno ožino (lat. *pylorus* ali po slovensko *vratar*) premakniti v dvanajstnik (močnejše krčenje iztisne že utekočinjeno hrano skozi pilorus). Podobno je tudi v tankem črevesu, kjer nastopajo mešalni gibi (*segmentno krčenje*) in *peristaltični valovi*, ki potiskajo vsebino naprej. Za enosmerno potovanje vsebine med odseki so poleg peristaltike pomembne tudi ožine v PC (npr. spodnja ožina požiralnika, pilorična ožina itd.). Na mestu ožine se pod sluznico nahaja krožna mišica zapiralka (lat. *sphincter*).

Normalno se potreba po odvajanju blata (*defekacija* iz lat. *faeces*, blato) pojavi ob premiku večje količine blata v danko. To sproži lokalni refleks v steni tega dela črevesa, za močnejše krčenje pa je odgovoren refleks prek križničnega (t.j. *sakralnega*) dela parasimpatičnega živčevja, ki spodbudi živahno peristaltično gibanje in nov pomik blata iz predhodnih delov črevesa v danko ter zmanjšanje tonusa notranje mišice zapiralke zadnjika (lat. *anus*). Impulzi po somatskih eferentnih vlaknih sprožijo (1) krčenje mišic trebušne stene in (2) sprostitev zunanje mišice zapiralke zadnjika, kar omogoči odvajanje blata. Po obdobju dojenčka se človek nauči obvladovati refleksno praznjenje črevesa z zavestno kontrakcijo zunanje mišice zapiralke zadnjika. Tako v družbeno neugodnih okoliščinah za defekacijo refleks začasno ugasne.

## Sekretorna aktivnost prebavne cevi

Izločanje prebavnih sokov je prav tako kot mehanična aktivnost prilagojeno funkciji posameznega odseka. V vsej dolžini PC se nahajajo sluzne žleze in specializirane epiteljske celice, ki z izločanjem sluzi v PC olajšajo potovanje črevesne vsebine in s tem prebavo. Poglavitna kemijska reakcija pri prebavi hrane je hidroliza, ki jo za različne substrate katalizirajo različni prebavni encimi. Pregledni seznam encimov PC in žlez, ki jih izločajo, kaže razpredelnica 7.3.

V ustno votlino se izločajo sokovi iz žlez slinavk. Slina vsebuje sluz, ki hrano navlaži in olajša požiranje,  $\alpha$ -amilazo, encim, ki prične razgrajevati ogljikove hidrate (škrob) ter protitelesa IgA, lizocim in peroksidazo, ki so nespecifična obramba pred patogenimi organizmi, ki jih vnesemo skozi usta, in veliko koncentracijo bikarbonata ( $\text{HCO}_3^-$ ), zaradi katerega je pH sline približno 7 - 8. Dnevno se izloči okoli 1 l sline.

V želodcu se izloča kisli želodčni sok, ki vsebuje solno kislino, *HCl* (izločanje kisline iz parietalne celice v želodčni sluznici in značilne faze izločanja želodčne kisline kaže slika 7.1), *pepsinogen* (neaktivni prekursor pepsina, ki razgrajuje beljakovine) in *intrinzični dejavnik* (potraben za absorpcijo vitamina  $\text{B}_{12}$  iz tankega črevesa). Dnevno lahko želodec izloči do 3 l tekočine. Kislost želodčnega soka lahko dosega tudi pH 1, kar pomeni, da je koncentracija  $\text{H}^+$  v želodcu več milijonkrat večja kot v krvi. Velika kislost je potrebna za aktivacijo pepsina, poleg tega pa deluje baktericidno. Želodčna sluznica je normalno dobro zavarovana pred škodljivimi učinki velikih koncentracij kisline in pepsina. Varujejo jo tesni stiki med epiteljskimi celicami, gosta sluz, ki prekriva sluznico in ki vsebuje veliko koncentracijo  $\text{HCO}_3^-$  ter dobra prekrvljenost sluznice. Kadar pride do motenj v delovanju zaščitnih dejavnikov, lahko nastanejo sluznične razjede (*ulkusi*).

V dvanajstnik se stekata bazični (zaradi velike vsebnosti  $\text{HCO}_3^-$ ) izloček iz trebušne slinavke (*pankreas*), bogat z encimi (seznam pankreasnih encimov kaže razpredelnica 7.3), in žolč. Bazični pankreasni sok nevtralizira kislost vsebine črevesa (ki ji zdaj ne rečemo več hrana, temveč *himus*), ki prihaja iz želodca, kar omogoči aktivacijo encimov, ki razgradijo ogljikove hidrate,

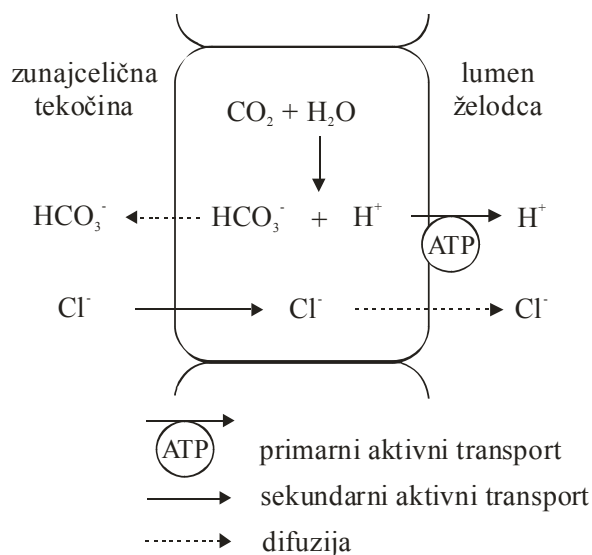
beljakovine in maščobe v tankem črevesu. V svetlini črevesa se beljakovine večinoma razgradijo do *di-* in *tripeptidov*, ogljikovi hidrati pa do *disaharidov*. Nadaljnja razgradnja teh molekul do monosaharidov poteka na sami površini epitelijskih celic v tankem črevesu, kjer so ustrezni encimi (sliki 7.2 in 7.3).

Razpredelnica 7.3 Poglavitni prebavni encimi in njihovi učinki. Puščica v zadnjem stolpiču ponazarja smer razgradnje kompleksnih substratov.

| Encim se izloča iz/nahaja na:     | Encim  | Hidrolitični učinek  |
|-----------------------------------|--|--|
| žlez slinavk                      | ptialin ( $\alpha$ -amilaza)   | škrob, glikogen $\rightarrow$ maltoza, oligosaharidi   |
| želodca                           | pepsin   | beljakovine $\rightarrow$ polipeptidi  |
| želodčne slinavke                 | $\alpha$ -amilaza<br>lipaza<br>endopeptidaze (npr. tripsin)<br>eksopeptidaze<br>ribonukleaze<br>deoksiribonukleaze | škrob, glikogen $\rightarrow$ maltoza, oligosaharidi<br>trigliceridi $\rightarrow$ proste mašč. kisline, monogliceridi<br>beljakovine $\rightarrow$ peptidi<br>polipeptidi $\rightarrow$ peptidi<br>RNA $\rightarrow$ oligonukleotidi<br>DNA $\rightarrow$ oligodeoksinukleotidi |
| površini sluznice tankega črevesa | saharaza<br>maltaza<br>laktaza<br>eksopeptidaze  | saharoza $\rightarrow$ monosaharidi<br>maltoza $\rightarrow$ monosaharidi<br>laktoza $\rightarrow$ monosaharidi<br>peptidi $\rightarrow$ amino kisline   |

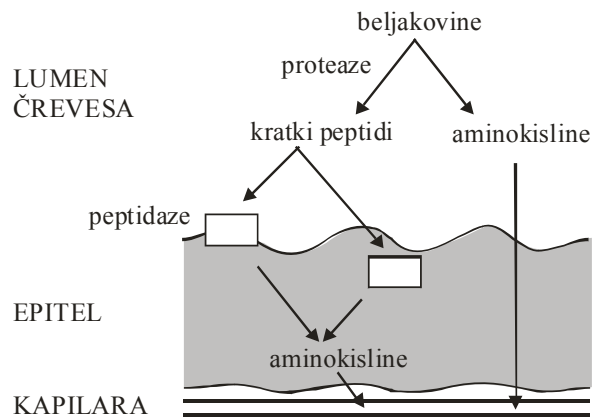
*Endopeptidaze* katalizirajo cepljenje peptidnih vezi v notranjosti polipeptidne molekule, *eksopeptidaze* pa odcepljanje končnih aminokislinskih ostankov s konca peptidnih molekul.

\*\*Laktaza cepi mlečni sladkor, laktozo, v glukozo in galaktozo; mnogi odrasli ljudje tega encima nimajo, zaradi česar ne morejo razgraditi laktoze in jim uživanje mleka povzroča osmorno drisko.

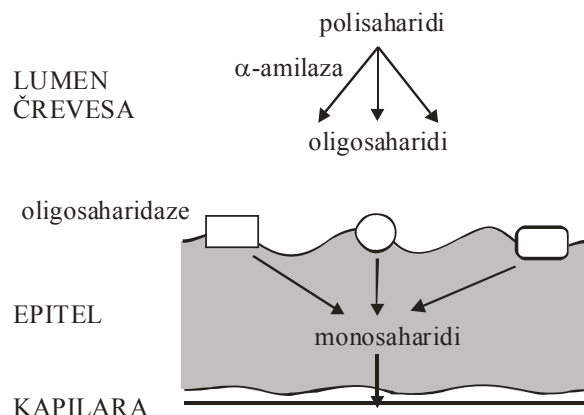


Slika 7.1 Izločanje želodčne kisline iz parietalne celice.

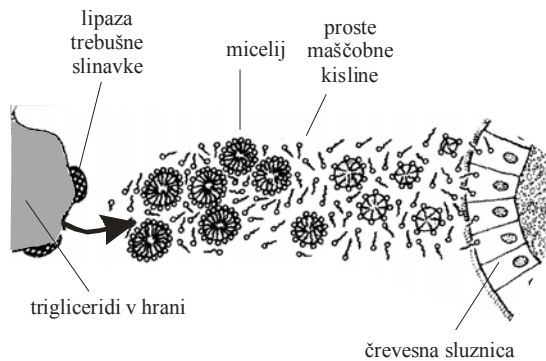
Žolč vsebuje soli žolčnih kislin, žolčne pigmente (bilirubin), holesterol in lecitin. Sestavine žolča (predvsem soli žolčnih kislin) so nujne za prebavo maščob in absorpcijo lipidotopnih snovi (npr. nekaterih vitaminov), saj v sodelovanju z mehničnim mešanjem hrane emulgirajo maščobe (jih razbijejo na drobne kapljice, *micelije*) in omogočijo lipazi nadaljno razgradnjo. Absorbirajo se monogliceridi in proste maščobne kisline (slika 7.4).



Slika 7.2 Razgradnja beljakovin v prebavni cevi.



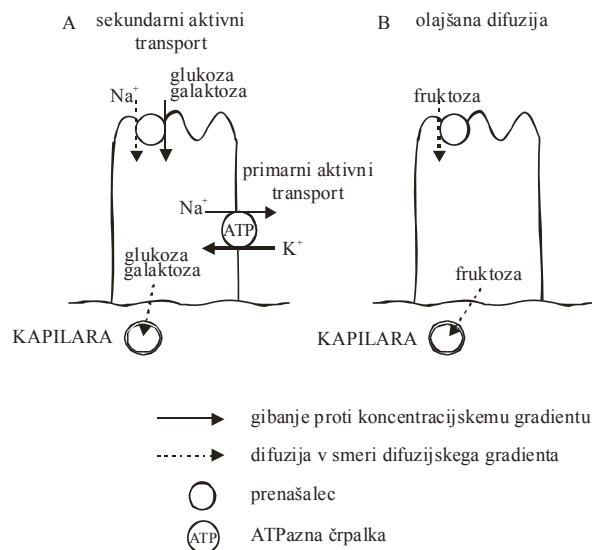
Slika 7.3 Razgradnja ogljikovih hidratov.



Slika 7.4 Razgradnja maščob v črevesu. V svetlini črevesa lipaza trebušne slinavke razgrajuje maščobe iz hrane. V prisotnosti soli žolčnih kislin se maščobe emulgirajo v drobne kapljice (micelije), kar olajša encimsko razgradnjo. Proste maščobne kisline se absorbirajo skozi črevesno sluznico.

### Absorpcija hranil iz prebavne cevi

Po razgradnji hrane se njeni temeljni gradniki absorbirajo skozi steno PC, ki je zato posebno prilagojena: (1) njena površina je izjemno velika zaradi črevesnih gub, sluzničnih resic in mikrosesic, (2) na luminalni membrani epiteljskih celic pa za nekatere snovi obstajajo specifični prenašalci. Absorpcija mnogih snovi poteka z *difuzijo*, bodisi *prosto*, kot se prenašajo lipidotopne molekule, ali pa s prenašalcem (*olajšana difuzija*), kot se absorbira fruktoza. Za absorpcijo drugih snovi (npr. aminokislin, monosaharidov) je potrebna poraba energije, pri čemer največkrat ne gre za klasični aktivni transport, temveč za t.i. *sekundarni aktivni transport* (slika 7.5; glej tudi poglavje Celica, celični sistemi in homeostaza).



Slika 7.5 Absorpcija hranil iz prebavne cevi.

### 7.4 DELOVANJE JETER

Jetra niso le pomembna eksokrina žleza, ki z izločanjem žolča omogočajo učinkovito prebavo maščob, temveč imajo tudi številne druge, predvsem presnovne, funkcije v organizmu

Poglavitne funkcije jeter so:

- sinteza in izločanje sestavin žolča
- presnovne naloge
- sinteza plazemskih beljakovin
- aktivacija vitamina D
- detoksifikacija
- fagocitoza
- skladiščenje vitaminov.

### Sinteza in izločanje sestavin žolča

Žolč je mešanica različnih snovi, ki se izločajo iz jeter skozi žolčna izvodila in se začasno skladiščijo v žolčniku. Zaužita hrana spodbudi v PC izločanje hormona holecistokinina, ki sproži krčenje žolčnika in iztis žolča skozi žolčevod v tanko črevo. Poglavitne sestavine žolča so:

- soli žolčnih kislin
- žolčna barvila (bilirubin)
- lecitin
- holesterol
- voda.

*Soli žolčnih kislin* so molekule, ki se z enim delom (*polarni* konec molekule) rade mešajo z vodo, z drugim (*nepolarni* del molekule) pa z maščobami (takim molekulam rečemo *amfifilne*). Zaradi te posebne zgradbe prispevajo k nastajanju in vzdrževanju drobnih kapljic iz zaužitih maščob (*emulgacija*), saj jih obdajo tako, da lipidotopni del molekule gleda v notranjost maščobne kapljice, vodotopni pa navzven, v vodno fazo suspenzije hrane in prebavnih sokov. Zaradi emulgacije je prebava maščob veliko hitrejša, saj številne kapljice predstavljajo velikansko delovno površino za encim lipazo. Ko lipaza maščobe (predvsem trigliceride) hidrolizira v maščobne kisline in monoacilglicerol, soli žolčnih kislin stabilizirajo te molekule v še bolj drobne, kapljicam podobne okrogle strukture, *micelije*, iz katerih se sestavine potem absorbirajo v celice črevesne sluznice. Več kot 80% soli žolčnih kislin, ki se izločijo iz jeter, se iz črevesa reabsorbira in potuje s krvjo po veni porte nazaj v jetra, od koder se nato vnovič izločijo z žolčem. Tej krožni poti pravimo *enterohepatični obtok* soli žolčnih kislin.

Poglavitno barvilo, ki daje žolču značilno rumenozeleno barvo, je *bilirubin*. To je razgradni produkt *hema*, nebeljakovinskega dela molekule hemoglobina, ki se sprošča ob propadu starih in okvarjenih eritrocitov. Do propada teh celic pride normalno predvsem v vranici, od koder pa venska kri odnese razpadne produkte krvnega barvila v jetra. Na tej poti je bilirubin zaradi netopnosti v vodi vezan na plazemski albumin. Ko vstopi v jetrne celice, se bilirubin *konjugira*, veže z *glukuronsko kislino*, zaradi česar postane vodotopen. Jetrne celice ga izločijo v žolč, s katerim pride v črevo. Črevesne bakterije spremene ta bilirubin-glukuronid v *urobilinogen*. Del urobilinogena se iz črevesa absorbira v kri. Tega izločimo v manjši meri s sečem, večino pa privzamejo jetra in se z žolčem vnovič izloči v črevo. Z blatom izločeni urobilinogen se spremeni v *sterkobilin*, ki daje blatu značilno barvo. V poteku presnove žolčnih barvil lahko



nastopajo različne motnje, ki pogosto privedejo do pojava zlatenice, zlatorumenega obarvanja kože zaradi odlaganja bilirubina, kadar se njegova koncentracija v krvi poveča.

Izločanje *holesterola* z žolčem je edini način, kako se človek znebi odvečnega holesterola, saj nimamo presnovnih encimov, ki bi holesterol razgradili.

## Presnovne naloge jeter

Med presnovne naloge jeter sodijo tudi funkcije, ki so podrobneje obravnavane v poglavju Presnova. Zato tu podajamo le okvirni pregled po poglavitnih skupinah hranil.

*Ogljikovi hidrati:*

- glukoza, absorbirana iz PC, se v jetrih po obroku skladišči v obliki glikogena, ki ga je navadno dovolj za pokrivanje potreb organizma po glukozi nadaljnjih 12 ur. V ta namen se iz jetrnega glikogena med obroki postopno odceplja glukoza in se iz hepatocitov izplavlja v kri ter potuje k porabnikom.
- v jetrih se v posebnih razmerah iz glukogenih aminokislin sestavlja glukoza v procesu glukoneogeneze (glej poglavje Presnova).

*Beljakovine:*

- pri presnovi aminokislin v telesu se sprošča potencialno strupena snov, amoniak, ki se v jetrih spreminja v neškodljivo sečnino. Pri hudih okvarah jeter lahko kopičenje amoniaka povzroči motnje delovanja živčevja;
- v jetrih se sintetizirajo aminokisliline in plazemske beljakovine.

*Maščobe:*

- kadar vnos hranil presega energijske potrebe organizma, se iz glukoze v jetrih sintetizirajo maščobe, iz katerih nastajajo lipoproteini zelo majhne gostote (angl. *very low density lipoproteins*, VLDL), ki se po krvi prenesejo v celice maščobnega tkiva (*adipocyte*). Tam se maščobe skladiščijo kot triglicerid. Zaloge maščob v telesu normalno zadoščajo za več tednov kritja energijskih potreb pri popolnem stradanju;
- v jetrih se sintetizira večina lipoproteinov in holesterola. Lipoproteini so transportna oblika za prenašanje holesterola in maščob po krvi, holesterol iz jeter pa je poglavitni vir za sintezo številnih snovi v telesu (npr. steroidnih hormonov).

## Sinteza plazemskih beljakovin

V jetrih nastaja poglavitna plazemska beljakovina, *albumin*, ki je nujen za normalen *koloidnoosmotski*, oziroma *onkotski* tlak (glej poglavje Kri in telesne tekočine in podpoglavje Mikroциркуlacija). Poleg tega se v jetrih sintetizirajo tudi druge beljakovine plazme, kot so *globulini α* in *β* ter nekateri dejavniki koagulacije krvi (fibrinogen, protrombin in drugi; glej poglavje Kri in telesne tekočine in snov vaje Kri).

## Detoksifikacija

V jetrih se v različnih kemijskih reakcijah deaktivirajo številne telesu lastne snovi (npr. steroidni hormoni) in razstrupljajo (*detoksificirajo*) mnoge potencialno škodljive snovi iz okolice, posebno tiste, ki v kri vstopajo iz PC, saj gre kri iz prebavne cevi po veni porte najprej skozi jetra. Bistvo detoksifikacije je v tem, da se v maščobah topne snovi spremenijo v vodotopne, ki se nato lahko izločijo s sečem ali žolčem.

Pri nekaterih zaužitih zdravilih je jetrna predelava nezaželena, saj se lahko zaradi nje spremenijo v neučinkovite snovi, pri nekaterih drugih zdravilih pa ta učinek izkoriščamo: človek zaužije neaktivno snov, ki se s predelavo v jetrih aktivira.

## Fagocitoza v jetrih

V jetrih so poleg hepatocitov pomembne tudi fagocitne (*Kupfferjeve*) celice, ki openjajo jetrne kapilare (*sinusoide*) in funkcionalno pripadajo sistemu za nespecifično obrambo organizma, t.i. *retikuloendoteljskemu sistemu* (glej poglavje Kri in telesne tekočine).

## Skladiščenje vitaminov in mineralov

Med mikronutriente, ki se skladiščijo v jetrih, sodijo železo, baker in več vitaminov. Zaloge vitamina B<sub>12</sub> v jetrih normalno zadoščajo za približno leto dni brez dodatnega vnosa.

## Slovstvo

*McGeown JG (1996) Physiology, Churchill Livingstone, NewYork.*

## Vprašanja

1. Encim amilaza se izloča
  - a) v želodec
  - b) v dvanajstnik
  - c) v ustno votlino,in povzroči začetek razgradnje zaužitih
  - č) maščob
  - d) ogljikovih hidratov.
2. Trebušna slinavka izloča
  - a) endopeptidaze
  - b) gastrin
  - c) lipazo
  - č) amilazo
  - d) transaminaze.
3. Poglavitne sestavine žolča, ki se izloča v dvanajstnik, so
  - a) sterokobilin
  - b) voda
  - c) lecitin in holesterol
  - č) žolčne soli
  - d) bilirubin.
4. Za žolč velja, da
  - a) nastaja v jetrih
  - b) nastaja v žolčniku
  - c) igra poglavitno vlogo pri emulgaciji in absorpciji maščob
  - č) je predvsem pomemben za prebavo ogljikovih hidratov
  - d) je rumeno-zelene barve zaradi bilirubina.
5. Med jetrne funkcije ne prištevamo
  - a) aktivacije vitamina D
  - b) sinteze plazemskih beljakovin
  - c) skladiščenja vitaminov
  - č) izločanja hormonov
  - d) detoksifikacije.

6. Prehranjevanje človeka uravnavajo
- a) signali iz možganske skorje
  - b) koncentracija glukoze v krvi
  - c) sitostni peptidi
  - č) signali iz prebavne cevi
  - d) vonj in videz hrane.
7. Odrasel človek dnevno potrebuje okoli
- a) 500-650g
  - b) 50-65g
  - c) 5-6g
- beljakovin, ki morajo vsebovati predvsem
- č) esencialne
  - d) neesencialne
- aminokisliline.

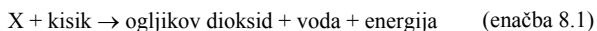
## 8 PRESNOVA

Tomaž Marš, Katarina Zajc-Kreft, Zoran Grubič

Človeški organizem je v nekem smislu biokemični stroj, ki iz svoje okolice jemlje določene snovi in jih presnavlja po kemičnih reakcijah, ki so urejene tako, da zagotavljajo reprodukcijo in rast organizma, njegovo nemoteno delovanje, obnavljanje in popravljanje ter preskrbo z energijo. V najširšem smislu zajema področje presnove vse reakcije, ki se dogajajo v omenjenih procesih, vendar je v navadi, da pod poglavjem presnova obravnavamo le tiste procese, ki skrbijo za nemoteno preskrbo z energijo in deloma tudi procese, ki skrbijo za obnovo organizma. Tudi v teh procesih lahko pride do motenj; eno od teh - sladkorno bolezen - bomo obravnavali v posebnem poglavju

### 8.1 OSNOVNI VIRI ENERGIJE IN GLAVNE POTI NJIHOVE PRESNOVE

Presnovne procese v organizmu delimo na  *sintetične (anabolne) in razgradne (katabolne)*. Pri prvih gre za združevanje manjših molekul v večje in jih srečamo pri sintezi makromolekul. Med anabolne procese spadajo npr. sinteza prostih maščobnih kislin iz acetilnih ostankov, sinteza glikogena iz glukoze ali sinteza beljakovine iz ustreznih aminokislin. Med katabolne pa spadajo v prvi vrsti procesi pridobivanja energije. Človeški organizem dobi energijo v oksidacijskih procesih, katerih osnovno enačbo lahko zapišemo takole:



Kot X nastopajo različni predstavniki ogljikovih hidratov, maščob in beljakovin, ki so tudi osnovne sestavine naše prehrane. Za to preprosto reakcijo pa se skriva vrsta zelo zamotanih procesov. Ti zajemajo vrsto kompleksnih reakcijskih sistemov, ki omogočajo, da lahko organizem zajame energijo v primernih oblikah in da lahko spreminja potek presnovnih procesov v smislu prilagajanja presnove trenutnim potrebam. Za razumevanje organizacije presnove je potrebno nekaj teh procesov poznati vsaj v grobih potezah.

#### Presnova ogljikovih hidratov

Okrog 60% energije zaužijemo v obliki ogljikovih hidratov. To so spojine, sestavljene iz ogljika, kisika in vodika, ki so dobile svoje ime po razmerju, v kakršnem se v njih nahajajo ti elementi in ki ga lahko opišemo s formulo  $C_x(H_2O)_y$ . Zaužiti ogljikovi hidrati so sicer različnih vrst, vendar jih zna organizem prek prebavnih in nato presnovnih poti predelati v eno samo obliko, glukozo. Tako se po vsakem obroku hrane, ki vsebuje ogljikove hidrate, zveča koncentracija glukoze v krvi. Ta lahko vstopi tako v anabolni proces, ki ga imenujemo glikogeneza, ker v njem nastaja glukozni polimer glikogen, kot tudi v katabolne reakcije, prek katerih se glukozo razgradi do ogljikovega dioksida in vode. Razgradnjo glikogena do glukoze imenujemo glikogenoliza. Katabolni proces oziroma razgradnja glukoze poteka nato v dveh fazah: prvi je glikoliza, kjer gre za

razgradnjo glukoze do piruvata oziroma laktata. Ta proces, v katerem iz ene molekule glukoze dobimo dve molekuli piruvata oziroma laktata, sam po sebi ne potrebuje kisika in je v razmerah, ko je tega v tkivih premalo (takemu stanju pravimo anaerobne razmere), edini vir energije za ta tkiva. Nadaljnja razgradnja glukoze poteka v mitohondrijih. To so posebni celični organeli, ki vsebujejo encimske sisteme, v katerih se piruvat presnovi do ogljikovega dioksida in vode. Ti procesi pa so povezani s sistemi, kjer ob razgradnji nastaja energija, zajeta v obliki visokoenergetskih kemijskih vezi v molekuli *adenozintrifosfata (ATP)*. Nekatera tkiva oziroma celice nimajo mitohondrijev in torej pridobivajo energijo vedno in samo v procesu glikolize. V teh primerih govorimo o *glikolitičnih tkivih*. Med take celice spadajo npr. eritrociti, ki so najštevilnejše celice v našem organizmu. Med glikolitična uvrščamo tudi tkiva, ki mitohondrije sicer imajo, a se zaradi narave njihovega delovanja ali pa zaradi posebne vrste prekrvavitve pogosto nahajajo v anaerobnih razmerah. Sem spadajo npr. skeletne mišice, v katerih prevladuje poseben, *hitri* tip mišičnega vlakna in pa tubulne celice ledvične sredice.

#### Presnova maščob

Maščobe oziroma lipidi so vse substance, ki jih lahko ekstrahiramo iz živalskih oziroma rastlinskih celic z nepolarnimi topili. Gre torej za heterogeno skupino spojin kamor sodijo *proste maščobne kisline (PMK)*, glicerol oziroma estri nastali iz teh dveh spojin (trigliceridi), pa tudi holesterol, fosfolipidi itd. Tudi koncentracija maščob v krvi se po mešanem obroku hrane zveča. Ker maščobe niso topne v vodi, plazma pa je vodna raztopina, ima organizem izdelane sisteme za preoblikovanje maščob v oblike, ki omogočajo njihov transport v krvi. Bistvo teh preoblikovanj je sinteza lipoproteinov; to so delci, katerih središčo sestavljajo maščobe, ta pa je obdana z beljakovinskim plaščem, ki daje delcem hidrofobno naravo in torej topnost v krvi. Delcev je več vrst. Razlikujejo se po svojih fizikalnokemičnih lastnostih pa tudi po mestu nastanka. S hrano zaužite maščobe se tako v celicah črevesne sluznice preoblikujejo v lipoproteine, ki se imenujejo hilomikroni. Jetra pa znajo maščobe predelati v *lipoproteine z zelo majhno gostoto (VLDL)*.

Maščob je več vrst, vendar bomo v okviru tega poglavja govorili le o trigliceridih, ki predstavljajo veliko večino maščobnih zalog v organizmu. Največ jih imamo spravljanih v posebnih, maščobnih celicah, katerih izključni namen je prav skladiščenje energije. Trigliceridi so po kemični sestavi estri, ki nastanejo iz glicerola in PMK, v katerih je spravljena glavnina energije trigliceridne molekule. V jetrih nastajajo po posebnih presnovnih poteh PMK tudi iz glukoze, zaradi česar preobilica sladkih jedi vodi v debelost. Tudi za PMK velja, da lahko vstopijo tako v katabolne kot tudi v anabolne poti. Najpomembnejša anabolna pot je zaestrenje PMK v trigliceride in njihovo preoblikovanje v lipoproteine VLDL, kar se dogaja v jetrih. VLDL se nato po krvi prenesajo do maščobnih celic, kjer se ponovno vskladiščijo v obliki trigliceridov.

Najpomembnejša katabolna pot PMK, ki jo najdemo v mitohondrijih v celicah organizma je  $\beta$ -oksidacija, kjer se PMK postopoma razgrajujejo do molekule acetyl-CoA. Pomembna katabolna presnovna pot PMK, ki jo najdemo samo v jetrni celici, je nastajanje ketonskih teles iz acetyl-CoA. Primarno uvrščamo med ketonska telesa dve kislini, ki začeta nastajati, kadar je v organizmu močno pospešena razgradnja trigliceridov in ko je zato v jetrnih celicah veliko PMK. V takih razmerah se razgradnja PMK ne konča le z nastajanjem ogljikovega dioksida in vode, ampak se že na vmesni stopnji preusmeri v nastajanje omenjenih dveh kislin. Njuno čezmerno nastajanje povzroči

povečano kislost krvi, čemur pravimo acidoza. *Ketoacidoza* (acidoza, ki nastane zaradi kopičenja ketonskih kislin) je lahko smrtno nevarna (glej poglavje Sladkorna bolezen). Tretje ketonsko telo je aceton, ki nastaja iz ene od ketonskih kislin v pljučih. Ta presnovna pot je pomembna za diagnozo ketoacidoze, saj ima bolnik v takem stanju zadah po acetonu.

Drugače kot pri glukozi, kjer se del energije pridobi tudi v procesu glikolize, ki poteka v citosolu, poteka pri maščobnih kislinah vsa razgradnja do ogljikovega dioksida in vode v mitohondrijih, zaradi česar glikolitična tkiva tega vira energije ne morejo uporabljati. PMK pa lahko uporablja večina drugih tkiv, med katerimi so prav največji porabniki energije v organizmu, kot so skeletne mišice, srčna mišica, ledvice, jetra, itd. Izjemo predstavljajo v tem pogledu možgani, ki v normalnih razmerah uporabljajo kot energetski vir samo glukozo.

### Presnova beljakovin

Beljakovine so makromolekule, sestavljene iz dolgih verig  $\alpha$ -aminokislin (AK), povezanih med seboj s t.i. peptidno vezjo (CO-NH). Beljakovine, ki jih zaužijemo s hrano, se v prebavni cevi razgradijo do posameznih AK, ki nato vstopijo v kri. Tudi AK lahko vstopijo bodisi v anabolne ali pa v katabolne presnovne poti.

Anabolna pot AK je *sinteza beljakovin*. To je zapleten proces, ki je razdeljen v več faz. Vsaka beljakovina ima v kromosomih svoj gen, ki ga določa zaporedje nukleotidov v molekuli deoksiribonukleinske kisline (DNA). Prva faza je prepis sporočilne ribonukleinske kisline z gena (*transkripcija*), druga faza pa prevedba tega zapisa, ki že določa, kakšno zaporedje AK bo beljakovina imela, v samo beljakovino (*translacija*). Prav zaporedje AK in njihovo število daje vsaki beljakovini njeno specifično zgradbo pa tudi druge lastnosti, ki so pomembne za njeno funkcijo. Čeravno je v človeškem organizmu le 20 AK, je zaradi različnih zaporedij AK in števila le-teh v beljakovinski verigi v organizmu zelo veliko različnih beljakovin. Nasprotno od ogljikovih hidratov in maščob, za katere premore organizem posebne oblike shranjevanja (glikogen v jetrih oziroma mišicah in trigliceridi v maščobnih celicah), ne obstaja za beljakovine nobena posebna oblika skladiščenja, saj vse beljakovine opravljajo v organizmu svojo določeno funkcijo.

AK lahko vstopijo tudi v katabolne reakcije. Pri tem se po navadi najprej znebijo svoje amino-skupine in se tako spremenijo v keto-kislino. Amoniak, ki pri tem nastane, se v jetrih presnovi v sečnino, ta pa se iz organizma izloči s sečem. Zato je povečana množina sečnine v seču znak za povečano razgradnjo beljakovin v organizmu. Sprememba v keto-kislino omogoči AK vstop v tiste presnovne poti, po katerih se presnavlja glukozo. Tako iz amino-kisline alanina po odcepu amino-skupine (*deaminacija*) nastane piruvat, ki je keto-kislina, ki smo jo srečali pri presnovi ogljikovih hidratov (glej zgoraj). Ta pot med drugim omogoča, da lahko iz beljakovin pridobivamo energijo (ATP) po enaki poti kot iz ogljikovih hidratov.

### Glukoneogeneza

Poseben proces v organizmu, pri katerem gre za nastajanje glukoze iz nesladkornih virov, imenujemo glukoneogeneza. Poznamo tri bistvene nesladkorne vire, iz katerih lahko v človeškem organizmu dobimo glukozo in ki tako predstavljajo substrat za glukoneogenezo. Najpomembnejši je beljakovinski vir; različne AK se lahko spremenijo v AK alanin, ta pa se prek deaminacije spremeni v piruvat, iz katerega lahko nastane glukozo. Drugi substrat je glicerol, ki je del trigliceridov in torej

maščob, tretji pa laktat, ki nastaja iz glukoze v glikolitičnih tkivih (glej zgoraj). Proces glukoneogeneze je bistven za preživetje med stradanjem (glej poglavje Stradanje), je pa lahko tudi vir težav, kot se to dogaja pri zapletih sladkorne bolezni (glej poglavje Sladkorna bolezen). Pomembno je vedeti, da v človeškem organizmu iz maščobnih kislin, ki predstavljajo daleč največji delež energetskih zalog, po nobeni poti ne moremo dobiti glukoze.

## 8.2 URAVNAVANJE PRESNOVE V ČLOVEŠKEM ORGANIZMU

### Cilji uravnavanja presnovnih procesov

Bistvo uravnavanja presnove v kompleksnem večceličnem organizmu, kakršen je človeški, je, da se presnovno odzove na spremembe v okolju tako, da ne pride do škodljivih oziroma življenjske ogrožujočih sprememb. To pa pomeni, da morajo v takih razmerah potekati tisti procesi, ki bodo take spremembe preprečevali in da morajo biti hkrati upočasneni ali ustavljeni tisti procesi, ki bi organizem v takih stanjih dodatno ogrozili.

Najpomembnejši cilj presnovnega prilagajanja je ohranjanje koncentracija glukoze nad neko določeno mejo, ki še omogoča normalno delovanje živčevja. To tkivo uporablja namreč v normalnih razmerah kot edini vir energije glukozo in ker lahko ta v zadostni meri vstopa v celice živčevja s pomočjo facilitiranega transporta le, kadar je njena koncentracija v krvi dovolj visoka, je treba le-to za vsako ceno obdržati na ravni, ki tako prestopanje še omogoča. Pri tem imajo pomembno vlogo jetra, ki so v obdobjih med posameznimi obroki tisti organ, ki izplavlja glukozo v kri in tako skrbi za vzdrževanje njene koncentracije v normalnih mejah. Hipoglikemija, kot pravimo stanju, ko prestopanje glukoze v celice živčevja ni več zadostno, se kaže v obliki motenj osrednjega živčevja in se - glede na stopnjo zmanjšanja koncentracije glukoze, hitrosti tega zmanjšanja in trajanja - lahko stopnjuje od blagih oblik (motnje v miselni koncentraciji, občutek lakote, povečana agresivnost) do kome in smrti. Hiter in velik padec koncentracije glukoze v krvi lahko privede do smrti že v nekaj minutah. Ker se organizem bori proti hipoglikemiji, opazimo v takem stanju tudi znake, ki so posledica obrambe. To so predvsem znaki, ki so posledica povečanega sproščanja adrenalina in noradrenalina: bledeca, mrzel pot, zvečana srčna frekvenca (glej nadaljnje besedilo).

V poglavju Stradanje se bomo srečali s spremembami v organizaciji presnove v zdravem organizmu v razmerah, ko ni vnosa energijskih virov. V poglavju Sladkorna bolezen pa bomo videli, do kakšnih motenj lahko pride, kadar so presnovni mehanizmi na določeni ravni okvarjeni.

### Mehanizmi uravnavanja presnovnih procesov

Organizacija presnovnih procesov se v organizmu dogaja na več ravneh. Že s svojo diferenciacijo se posamezne celice odločajo za posebne vzorce presnovnih poti. Tako npr. proces glukoneogeneze v normalnih razmerah poteka samo v jetrih, v celicah drugih tkiv pa ne. Prav tako smo že omenili, da pridobivajo glikolitična tkiva energijo samo iz procesa glikolize, druga pa tudi iz nadaljne razgradnje glukoze in/ali maščob do ogljikovega dioksida in vode. V mirovanju uporabljajo skeletna mišična vlakna kot glavni vir energije PMK, ki jih zajemajo iz plazme (95%), celice živčevja pa samo glukozo. Kadar se mišica ne krči, je namreč membrana skeletnomišičnega vlakna prepustna za glukozo le ob veliki koncentraciji insulina, do

takšne koncentracije insulina pa pride le po obroku hrane. Na privzem glukoze v celice živčevja insulin nima vpliva.

Opisane presnovne razlike med celicami posameznih tkiv pa niso dovolj učinkovit sistem za uravnavanje presnove. Za usklajevanje presnovnih procesov med posameznimi tkivi so najpomembnejši presnovni hormoni. Po njihovih učinkih jih delimo na tiste, ki skrbijo za to, da se viri energije skladiščijo in na tiste, ki te vire - kadar je to potrebno - sproščajo. V prvo skupino spada le en hormon - insulin, v drugo pa uvrščamo štiri hormone: glukagon, adrenalin, kortizol in rastni hormon. Nekoliko poenostavljeno lahko njihove mehanizme delovanja in presnovne učinke opišemo takole:

### **Insulin**

Izloča se iz celic B v Langerhansovih otočkih trebušne slinavke. Najmočnejši dražljaj za njegovo izločanje je zvečana koncentracija glukoze v krvi. Čeravno deluje insulin na skoraj vsa tkiva (najpomembnejša izjema so celice živčevja), so njegovi poglavitni učinki na presnovo v organizmu rezultat delovanja v jetrnih celicah, celicah maščevja in skeletnih mišičnih vlaknih. Pri tem je treba vedeti, da delovanje insulina ni usmerjeno zgolj v skladiščenje energetskih virov (pospeševanje anabolnih procesov), ampak tudi v preprečevanje rabe le-teh v obdobjih, ko to ni potrebno (zaviranje katabolnih procesov). V jetrih insulin po eni strani pospešuje nastajanje glikogena ter sintezo maščob iz glukoze, po drugi pa zavira razgradnjo glikogena in glukoneogenezo. V maščevju insulin pospešuje nalaganje trigliceridov v adipocite, obenem pa zavre razgradnjo in sproščanje PMK iz adipocitov. Insulin pospešuje prestopanje glukoze prek membrane skeletnomišičnega vlakna, nastajanje mišičnega glikogena in sintezo mišičnih beljakovin, obenem pa zavre razgradnjo mišičnih beljakovin. Kot rezultat zmanjšane izplavljanja glukoze iz jeter in povečanega vstopa le-te v periferna tkiva, koncentracija glukoze v krvi pada, s tem pa se zmanjšuje tudi dražljaj za njegovo izločanje. Ko tako koncentracija glukoze pade na normalno vrednost, kar se zgodi kaki dve uri po obroku hrane, prenehajo tudi učinki insulina.

### **Glukagon**

Tudi glukagon se izloča iz Langerhansovih otočkov trebušne slinavke, in sicer iz celic A, ki se nahajajo ob celicah B, ki izločajo insulin. Tako po mehanizmu izločanja, kot tudi po učinkih, je glukagon nasproten insulinu. Dražljaj za njegovo izločanje je zmanjšana koncentracija glukoze, svoje najpomembnejše učinke pa izvaja v jetrnih celicah. Tam pospeši razgradnjo glikogena in sproščanje glukoze v kri. Pospešuje tudi glukoneogenezo in preusmerja presnovo PMK v nastajanje ketonskih teles. Skupni imenovalec vseh učinkov glukagona je preprečevanje hipoglikemije.

### **Adrenalin**

Hormoni, ki se pospešeno izločajo, kadar je povečan tonus simpatičnega živčevja, pripravijo organizem na povečano telesno aktivnost (reakcija "beg in boj"). Poleg kardiovaskularnih učinkov (glej poglavje Srce in krvna obtočila) je v takih razmerah pomembna tudi presnovna adaptacija, saj je zaradi povečane porabe glukoze povečana nevarnost hipoglikemije. Poleg učinkov na jetrno celico, ki so enaki tistim, ki jih ima v tem tkivu glukagon, deluje adrenalin pomembno tudi na maščevje, kjer pospeši sproščanje PMK in s tem zagotovi skeletnim mišicam alternativni vir prehrane. Kadar se krči, je namreč mišično vlakno sposobno privzemati glukozo

kljub odsotnosti insulina, kar bi lahko pripeljalo do hipoglikemije. Dodatno preprečuje adrenalin hipoglikemijo tako, da upočasni izločanje insulina iz celic B.

### **Kortizol**

Kot je bilo opisano, se hipoglikemija preprečuje predvsem na dva načina: s pospešeno glikogenolizo in pospešeno glukoneogenezo. V normalnih razmerah je dovolj prvi proces, v razmerah, ko je bodisi zvečana poraba glukoze (telesna aktivnost) ali pa pomanjkljiv vnos hrane (glej poglavje Stradanje), pa se mora - zaradi sorazmerno majhnih rezerv glikogena - vključiti tudi proces glukoneogeneze. Kortizol, ki se izloča iz skorje nadledvične žleze, je hormon, katerega presnovni učinki so usmerjeni predvsem v pospeševanje tega procesa. Kortizol pospešuje glukoneogenezo na dva načina: pospešuje katabolizem beljakovin v skeletnem mišičju in s tem zagotavlja substrat alanin za ta proces (glej zgoraj), po drugi strani pa aktivira v jetrih ključne glukoneogenetične encime.

### **Rastni hormon**

Vloga ravnega hormona v organizmu je kompleksna in je odvisna od življenjskega obdobja, od njegove koncentracije in od koncentracije drugih hormonov v krvi. V presnovnem smislu so v ospredju učinki, ki preprečujejo nastanek hipoglikemije. Kadar ta grozi, se izločanje ravnega hormona poveča, kar privede do pospešenega razgrajevanja trigliceridov v maščevju in do zavrtega vstopa glukoze v skeletna mišična vlakna. Oba učinka preprečujeta padec koncentracije glukoze v krvi in tako varujeta možgane pred hipoglikemijo.

V normalnih razmerah se presnova v človeškem organizmu odvija ciklično. Po vsakem obroku hrane najprej prevladujejo učinki insulina. Ta poskrbi, da se v razmerah, ko ponudba energije presega trenutno porabo, presežki energije uskladiščijo. Ko pa zaradi učinkov insulina koncentracija glukoze v krvi pade, izločanje insulina preneha. Odsotnost učinkov insulina, skupaj z učinki glukagona, ki se prične izločati, če koncentracija krvne glukoze pade dovolj nizko, sproži mobilizacijo prej nakopičenih energetskih zalog, kar preprečuje nastanek hipoglikemije. K vzdrževanju normalne koncentracije glukoze v krvi pripomore tudi občutek lakote, ki se sproži, kadar koncentracija glukoze pade. Pomen lakote kot obrambnega mehanizma je pri človeku manj opazen, ker je vnašanje hrane urejeno z režimom rednega prehranjevanja, pri drugih živih bitjih pa ima lakota večji pomen v presnovni homeostazi.

### **Slovstvo**

*Brank M, Ribarič S, Grubič Z (2001) Motnje presnove. V: Ribarič S (ur) Navodila za vaje iz patološke fiziologije 2. izd., Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana..*

*Felig P, Havel RJ, Smith LH Jr (1985) Metabolism. In: Smith LH Jr, Thier SO (eds) Pathophysiology - The biological principles of disease. WB Saunders, Philadelphia.*

*Grubič Z (2001) Stradanje. V: Ribarič S (ur) Patološka fiziologija, izbrana poglavja 9. izd., Inštitut za patološko fiziologijo Medicinske fakultete, Ljubljana.*

*Harris RA, Crabb DW (1997) Metabolic Interrelationships. In: Devlin TM (ed) Textbook of Biochemistry - With Clinical Correlations. Wiley-Liss, New York.*

Wilson JD. (1998) *Approach to the Patient with Endocrine and Metabolic Disorders*. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. Mc Graw-Hill, New York.1

### Vprašanja

1. Sintezo glukoze iz nesladkornih virov imenujemo
  - a) glikogeneza
  - b) glikogenoliza
  - c) glukoneogeneza
  - č) glikoliza
  - d) noben odgovor ni pravilen.
2. Označi pravilne trditve
  - a) glikoliza je katabolni proces
  - b) glikoliza je anabolni proces
  - c) končni produkt glikolize je piruvična oziroma mlečna kislina
  - č) za potek glikolize je potreben kisik
  - d) za potek glikolize ni potreben kisik.
3. Lipoproteini so
  - a) delci, ki imajo beljakovinsko sredico in lipidni plašč
  - b) delci, ki imajo lipidno sredico in beljakovinski plašč
  - c) delci, ki imajo beljakovinsko sredico in plašč iz ogljikovih hidratov
  - č) delci, ki omogočajo v vodi netopnim lipidom transport po krvi
  - d) delci, ki jih sestavljajo izključno lipidi.
4. Največji del svojih energetskih zalog ima človeški organizem spravljenih v
  - a) jetrih
  - b) adipocitih
  - c) skeletnih mišicah
  - č) možganih
  - d) kosteh.
5. Ketonska telesa
  - a) nastajajo v adipocitih
  - b) nastajajo v jetrih
  - c) so prisotna v krvi v večji koncentraciji, kadar je v organizmu pospešena razgradnja prostih maščobnih kislin
  - č) so prisotna v krvi v večji koncentraciji, kadar je v organizmu pospešena sinteza prostih maščobnih kislin
  - d) zvišujejo kislost krvi.
6. Sečnina v seču je
  - a) stranski produkt katabolizma aminokislin.
  - b) stranski produkt sinteze beljakovin iz aminokislin
  - c) stranski produkt katabolizma glukoze
  - č) spojina, ki nastane s predelavo amoniaka
  - d) spojina, ki nastane s predelavo prostih maščobnih kislin.
7. Glukoneogeneza je sinteza
  - a) glukoze iz prostih maščobnih kislin
  - b) glukoze iz glikogena
  - c) glukoze iz alanina
  - č) glukoze iz glicerola
  - d) glukoze iz laktata.
8. Najpomembnejši cilj uravnavanja presnove je
  - a) vzdrževanje zelo visoke koncentracije prostih maščobnih kislin v krvi
  - b) vzdrževanje zelo visoke koncentracije aminokislin v krvi
  - c) preprečevanje hipoglikemije
  - č) vzdrževanje hipoglikemije
  - d) vzdrževanje zelo nizke koncentracije insulina v krvi.
9. Označi pravilne odgovore
  - a) v normalnih razmerah uporabljajo možgani kot edini vir energije proste maščobne kisline
  - b) v normalnih razmerah uporabljajo možgani kot edini vir energije glukoze
  - c) kadar mirujejo, uporabljajo skeletne mišice kot glavni vir energije proste maščobne kisline
  - č) kadar mirujejo, uporabljajo skeletne mišice kot glavni vir energije glukoze
  - d) glikolitična tkiva uporabljajo kot edini vir energije proste maščobne kisline.
10. Med hormone, ki skladiščijo energetske vire, uvrščamo
  - a) glukagon
  - b) insulin
  - c) adrenalin
  - č) kortizol
  - d) oksitocin.
11. Med hormone, ki sproščajo energetske vire iz njihovih zalog, uvrščamo
  - a) glukagon
  - b) insulin
  - c) adrenalin
  - č) kortizol
  - d) rastni hormon.
12. Najmočnejši dražljaj za izločanje insulina je
  - a) zvečana koncentracija prostih maščobnih kislin v krvi
  - b) zvečana koncentracija glukoze v krvi
  - c) zvečana koncentracija adrenalina v krvi
  - č) zvečana koncentracija aminokislin v krvi
  - d) znižana koncentracija glukoze v krvi.
13. Največji del svojih beljakovinskih zalog ima človeški organizem spravljenih v
  - a) jetrih
  - b) adipocitih
  - c) skeletnih mišicah
  - č) možganih
  - d) kosteh.
14. Hipoglikemija je stanje, kjer
  - a) se kažejo znaki premajhne preskrbe možganov z glukozo
  - b) se kažejo znaki premajhne preskrbe skeletnega mišičja z glukozo
  - c) nastopi huda ketoacidoza
  - č) se kažejo znaki dehidracije
  - d) je povečan občutek lakote.
15. Označi pravilne trditve
  - a) glukagon se izloča iz celic B Langerhansovih otočkov v trebušni slinavki
  - b) glukagon se izloča iz celic A Langerhansovih otočkov v trebušni slinavki
  - c) glavni dražljaj za izločanje glukagona je zvišana koncentracija glukoze v krvi
  - č) glavni dražljaj za izločanje glukagona je znižana koncentracija glukoze v krvi
  - d) najpomembnejše učinke izvaja glukagon v jetrih.

16. Glukoneogeneza je
- a) sinteza glukoze iz nesladkornih virov
  - b) sinteza glukagona iz nesladkornih virov
  - c) razgradnja beljakovin do aminokislin
  - č) sinteza glikogena iz glukoze
  - d) sinteza trigliceridov iz glukoze.



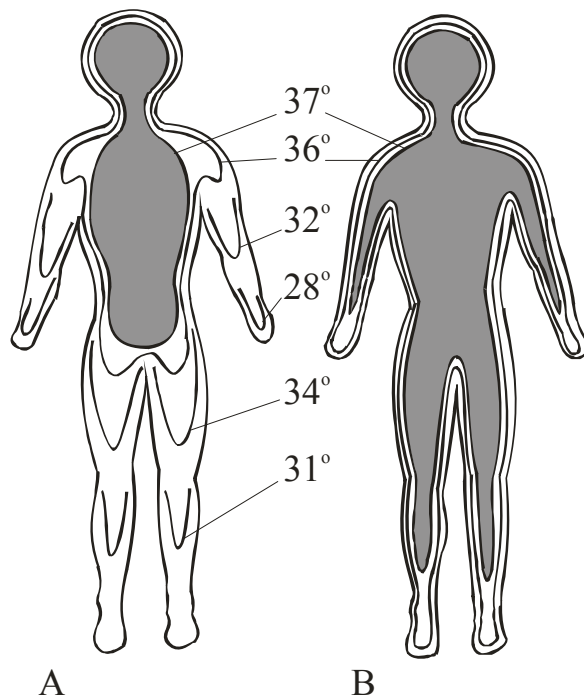


## 9 TELESNA TEMPERATURA IN NJENO URAVNAVANJE

Neva Črne-Finderle

### 9.1 NORMALNA TELESNA TEMPERATURA

Človek je *toplokrvno* (*homeotermno*) bitje. To pomeni, da vzdržuje telesno temperaturo na neki stalni vrednosti, ki se kljub velikim nihanjem temperature v okolju le malo spreminja. Ločimo temperaturo *sredice* (jedra), to je temperaturo globljih struktur (notranji organi in notranjost glave) in *temperaturo ovoja* oziroma kože. Temperatura kože je normalno nižja od temperature sredice in se menja glede na spremembe temperature okolja. Telesna temperatura sredice človeka v mirovanju je približno 37°C (od 36,2° do 37,5°C). Vendar temperatura vseh delov telesa ni enaka. Glede na nepravilno geometrijo telesa obstaja zapletena tridimenzionalna razporeditev temperature od 28° do 37°C. Pri tem velja, da imajo okončine nižjo temperaturo kot trup (slika 9.1).



Slika 9.1 Razporeditev telesne temperature v hladnem (A) in toplem okolju (B) (prirejeno po Schmidt in Thews, 1983).

Klinično pomembna je temperatura telesnega jedra, ki jo lahko izmerimo z merjenjem temperature v danki (rektalno). Temperatura v ustih (pod jezikom - sublingvalna temperatura) je približno za 0,2° - 0,5°C nižja od rektalne, pri merjenju pa moramo paziti, saj nanjo zelo vpliva temperatura vdihanega zraka in temperatura ravnokar zaužite hrane in pijače. Tudi

podpazdušna temperatura se lahko približa temperaturi sredice, vendar moramo meriti temperaturo dlje časa (v hladnem okolju tudi pol ure). Zadnje čase pa se vse bolj uveljavlja merjenje telesne temperature v sluhovodu s posebnimi elektronskimi termometri.

Pri merjenju telesne temperature opazimo 24-urno nihanje temperature, kar je posledica endogenega ritma oziroma vplivov t.i. biološke ure, ki pa je usklajena z menjavanjem dneva in noči ter zunanji vplivi (s telesno aktivnostjo, s temperaturo okolja, s prehrano). Tako je temperatura najvišja okoli 5. ure popoldne, najnižja pa med 2. in 6. uro zjutraj, ko človek ponavadi ni aktiven. Temperatura se spremeni tudi s starostjo, nanjo pa močno vplivajo še drugi dejavniki, kot npr. faze menstrualnega ciklusa, telesna aktivnost, močno čustvovanje.

Nastajanje toplote je nujni vzporedni proces presnove. Vse kemične reakcije v organizmu, vključno s presnovnimi procesi, pa so temperaturno odvisne. Tako se pri povišani telesni temperaturi hitrost kemičnih reakcij v telesu odvija hitreje, pri nižji telesni temperaturi pa počasneje (npr. pri podhlajenem človeku). Človek v t.i. bazalnih razmerah (v mirovanju, lahko oblečen, pri temperaturi okolja 25°-26°C in 50% vlažnosti zraka) tvori 4,2 kJ (1 kcal) toplote/kg telesne teže/h. Tako 60 kg težak človek stvori 60 kcal/h. Pri velikem telesnem naporu pa se tvorba toplote poveča za 10 do 16-krat nad bazalno tvorbo toplote. V tem primeru človek tvori 600 kcal/h. Če človek ne bi oddajal toplote, bi njegova telesna temperatura v bazalnih razmerah narasla vsako uro za 1°C, pri velikem telesnem naporu pa kar vsakih 5 min. za 1°C, ker je specifična toplota vode in tudi fizioloških raztopin približno 1 kcal/kg/st (to je toplota potrebna, da se 1 kg vode segreje za 1°C). Pri zdravem človeku pa se to ne zgodi, ker ima zelo učinkovite mehanizme uravnavanja telesne temperature (termoregulacije).

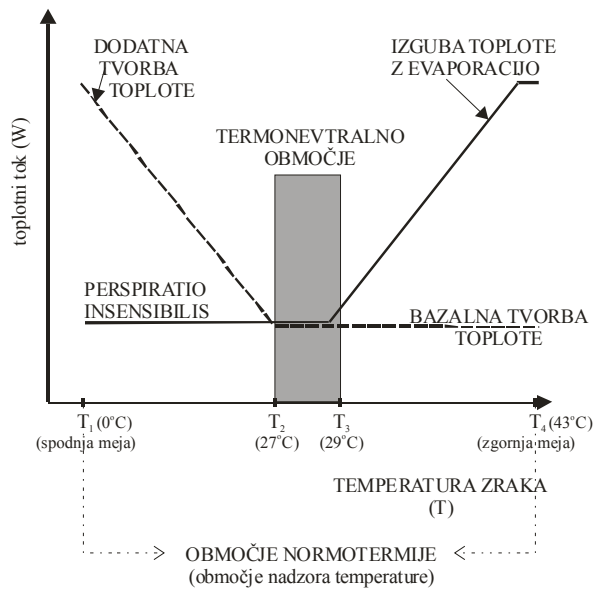
Da človek vzdržuje stalno telesno temperaturo, mora biti nastajanje toplote v telesu enako njeni izgubi iz telesa (takrat je bilanca toplote enaka nič). Proces nastajanja toplote v telesu imenujemo *termogeneza*, proces oddajanja toplote iz telesa v okolje pa *termoliza*.

Obstajajo štiri fizikalni procesi za izgubo toplote iz telesa: *radiacija* (toplotno sevanje), *kondukcija* (prevajanje toplote), *konvekcija* (prenos toplote s tokom snovi npr. zraka), *evaporacija* (izhlapevanje znoja). Človekovo telo samo je sposobno uravnati telesno temperaturo le v določenem temperaturnem območju in sicer pri 50% vlažnosti zraka med 0°C in 43°C (med  $T_1$  in  $T_4$ ; glej sliko 9.2). To območje imenujemo območje normotermije oziroma območje uravnavanja temperature, kjer je nastajanje toplote enako njeni izgubi iz telesa.

V *termoneutralnem območju* med  $T_2$  in  $T_3$  (pri odraslem človeku, ki gol sedi v zaprtem prostoru, je to pri temperaturi zraka med 27° in 29°C) je temperatura stalna, ne da bi zato potrebovali dodatno tvorbo toplote ali znojenje. Toploto tvorimo v običajnih presnovnih procesih (gre za bazalno tvorbo toplote), oddajamo pa jo s *perspiratio insensibilis*. Pri tem procesu gre za nezavedno izgubo toplote z difuzijo vode do površine telesa – kože in pljuč ter njeno izparevanje iz teh površin, ki se stalno odvija. Ta difuzija ni odvisna od razmer v okolju - npr. temperature in vlažnosti zraka. V tem območju temperatur se oddajanje toplote uravnava s spreminjanjem pretoka krvi skozi kožo, ne delujejo pa ostali mehanizmi za večje oddajanje (znojenje) ali dodatno nastajanje toplote.

Če temperatura okolja pade pod  $T_2$  (27°C), se s pomočjo termoregulacijskih mehanizmov nastajanje toplote poveča sorazmerno z izgubo toplote. Ko nastajanje toplote doseže

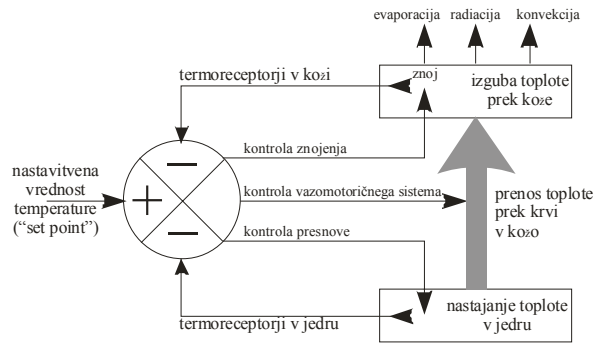
maksimalno vrednost pri  $T_1$  ( $0^\circ\text{C}$ ), navadno 3 do 5-krat večjo od bazalnega nastajanja, uravnavanje temperature pri nižjih temperaturah ni več mogoče, saj bi bila izguba toplote večja od njenega nastajanja in človek se začne *podhlajevati* (razvije se *hipotermija*). Pri zviševanju zunanje temperature pa se povečuje oddajanje toplote z izločanjem in izhlapevanjem znoja. Pri zunanjih temperaturah večjih od  $T_4$  ( $43^\circ\text{C}$ ), se doseže maksimalno oddajanje toplote, zato pri nadaljnjem naraščanju temperature termoregulacija odpove, človekovo telo se začne *ogrevati* in pojavi se povečana telesna temperatura (*hipertermija*; glej tudi poglavje Povečana telesna temperatura). To je zgornja meja temperature zraka, kjer je še mogoča termoregulacija. Vendar je ta zgornja meja predvsem odvisna od vlažnosti zraka - npr. pri 20% vlažnosti zraka je približno  $50^\circ\text{C}$ , pri 100% vlažnosti zraka pa je zgornja meja temperature zraka, kjer se še odvija termoregulacija, le malo čez  $30^\circ\text{C}$ .



Slika 9.2 Diagram toplotnega ravnotežja v telesu pri spremembah zunanje temperature.

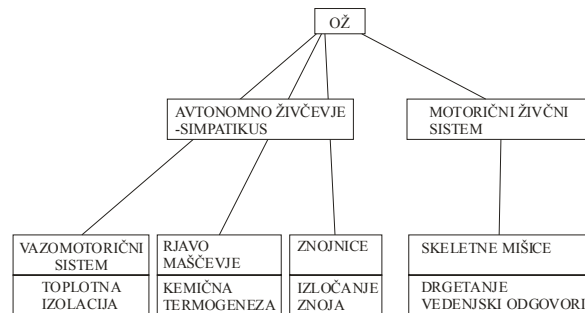
## 9.2 URAVNAVANJE TELESNE TEMPERATURE

Uravnavanje telesne temperature je primer zelo učinkovite homeostaze (glej poglavje Celice, celični sistemi in homeostaza). Natančno uravnavanje telesne temperature pri človeku nadzorujejo skupine nevronov v hipotalamusu, ki predstavljajo glavni termoregulacijski center. Hipotalamus deluje kot *termostat*, ki ima določeno *nastavitveno vrednost temperature* (angl. *set point*). Nastavitvena vrednost temperature hipotalamusa pri zdravem, odraslem človeku v mirovanju je okoli  $37^\circ\text{C}$ . V hipotalamusu se nahajajo *termoreceptorji*, to so nevroni, ki zaznavajo temperaturo krvi, ki jih obliva, oziroma prek tega temperaturo jedra telesa. Po drugi strani pa se sem stekajo informacije o temperaturi na površini telesa prek kožnih termoreceptorjev in termoreceptorjev v drugih notranjih organih (v mišicah, hrbtenjači, okoli velikih ven, v drobovju; slika 9.3).



Slika 9.3 Nadzorna zanka za uravnavanje telesne temperature.

Hipotalamus tako lahko primerja z receptorji zaznano temperaturo s temperaturo "nastavitvene vrednosti". Če se pojavijo odstopanja od te vrednosti, potem hipotalamus po eferentnih živčnih poteh aktivira številne efektorske sisteme, ki ustrezno spremenijo hitrost nastajanja toplote oziroma njenega oddajanja iz telesa. Hipotalamus je eferentno povezan s somatskim motoričnim sistemom, simpatičnim živčevjem ter endokrinim sistemom. Tako lahko uravnava mišično in žlezno aktivnost (znojnice), pretok krvi v koži, nastajanje toplote v t.i. *rjavem maščevju* (pri dojenčkih) in vedenjske vzorce (slika 9.4).



Slika 9.4 Živčna kontrola organov, udeleženih pri termoregulaciji (OŽ: osrednje živčevje).

Zniževanju temperature jedra telesa v hladnem okolju se telo upira:

- z zmanjšanjem oddajanja toplote (gre za mehanizme, ki zadržujejo toploto v telesu):
  - pride do simpatične konstrikcije žil v koži, kar zmanjša pretok tople krvi iz sredice na površino kože. Izguba toplote se zmanjša, ker podkožno maščevje deluje kot izolator;
  - pojavi se *ježenje* (s tem je prenos toplote s površine telesa v okolico otežen, kajti naježena dlaka zadrži plast ogretega zraka ob koži, vendar je to bolj kot pri človeku pomembno pri živalih z gosto dlako oziroma perjem). Pri človeku se ježenje vidi kot "kurja polt".
- z mehanizmi termogeneze:
  - poveča se mišični tonus in nastopi *drgetanje* (gre za asinhrono ritmične mišične kontrakcije), pri čemer se sprošča dodatna toplota;
  - poveča se hotena aktivnost lokomotornega aparata (gibanje, poskakovanje);
  - pri novorojenčkih se za 2-krat poveča nastajanje toplote v rjavem maščevju, ki je poseben tip maščevja in ga zgolj pri novorojenčkih najdemo med lopaticama. V tem tkivu se presnovna energija praktično v celoti sprosti kot toplota;

- pospeši se presnova zaradi hormonskih učinkov (npr. mrzad posredno spodbuja izločanje adrenalina iz sredice nadledvične žleze in tiroksina iz ščitnice).

Segrevanje telesa pri visoki temperaturi okolja pa povzroči spremembe v nasprotni smeri. Termogeneza se zmanjša na minimum, vklopijo se dodatni mehanizmi termolize. Dokler je temperatura kože višja od temperature okolja, lahko toploto izgublamo:

- s *kondukcijo* (to je neposredni prenos toplote s toplejšega na hladnejše telo, ko sta dve telesi v stiku);
- s *konvekcijo* (to je prenos toplote z gibanjem mas - zraka, vode, krvi, kjer segrete snov vedno nadomesti dotok nove, hladnejše snovi. Konvekcija je učinkovitejša ob vetrovnem vremenu, ali če se pahljamo);
- z *radiacijo* (to je posredni prenos toplote s površine segretega telesa v obliki infrardečega sevanja - elektromagnetnega valovanja);
- z *evaporacijo* (izhlapevanjem) znoja in *perspiratio insensibilis*.

Ko temperatura okolja preseže temperaturo kože, telo lahko odda toploto le z *evaporacijo*. To je zelo učinkovit mehanizem termolize, saj se za izhlapevanje 1 liter tekočine porabi 580 kcal. Izparevanje znoja se poveča zaradi povečanega delovanja znojnic, ki so oživčene s simpatičnimi vlakni. Ob zvišanju telesne temperature hipotalamus pošilja živčne impulze, ki razširijo krvne žile v koži in spodbudijo delovanje znojnic. Popolna vazodilatacija poveča dotok tople krvi v kožo in s tem poveča hitrost prenosa toplote iz sredice na površino telesa približno za 8-krat. Pri visoki temperaturi okolja lahko z znojenjem izločimo tudi do 12 litrov znoja na dan. Pri obilnem znojenju izgublamo iz telesa poleg vode tudi v znoju raztopljene elektrolite (npr. soli – NaCl), zato lahko pri *neaklimatiziranem* človeku (človeku, ki ni prilagojen na visoke temperature okolja), ki vode in soli ne nadomešča ustrezno, nastopi usodna izsušitev (dehidracija) in motnje zaradi izgube soli, saj ima temperaturna regulacija (oddajanje odvečne toplote iz telesa) prednost pred obrambo pred temi motnjami.

Toploto vedno oddajamo tudi s *perspiratio insensibilis*. Na ta način izpari skozi kožo in dihala približno 1 liter vode na dan, kar pomeni izgubo 580 kcal toplote iz telesa.

Zelo velik pomen pri uravnavanju telesne temperature ima poleg fizioloških mehanizmov tudi človekovo vedenje. Človek je evolucijsko prilagojen na življenje v subtropskem okolju. Na to kaže njegova relativna neporaščenost in veliko število (okoli 2 milijona) znojnic. Zato človek načeloma lažje živi in dela v toplem kot pa v hladnem okolju. V hladu ali celo v arktičnih razmerah pa lahko preživi samo zaradi svojih vedenjskih odgovorov. S svojim vedenjem se človek zaščiti pred mrzdom: se toplo obleče, zakuri ogenj in zgradi primerno bivališče.

### Slovstvo

Bruck K (1983) *Heat balance and regulation of body temperature*. In: Schmidt RF, Thews G (eds) *Human Physiology*. Springer-Verlag Berlin.

Guyton AC, Hall JE (1996) *Body temperature, temperature regulation, and fever*. In: Guyton AC, Hall JE (eds) *Textbook of Medical Physiology*. WB Saunders, Philadelphia.

### Vprašanja

1. Ko temperatura okolja preseže telesno temperaturo, izgublamo toploto
  - a) s kondukcijo
  - b) s konvekcijo
  - c) z radiacijo
  - č) z izhlapevanjem znoja
  - d) s *perspiratio insensibilis*.
2. *Perspiratio insensibilis* je izguba toplote
  - a) z znojenjem
  - b) z izhlapevanjem vode skozi kožo brez znojenja
  - c) z izhlapevanjem vode skozi pljuča in je
  - č) odvisna od temperature okolja
  - d) neodvisna od temperature okolja.
3. Termoregulacijski center v hipotalamusu neposredno reagira na
  - a) spremembo temperature krvi, ki obliva ta predel
  - b) spremembo temperature na površini telesa in glede na odstopanje temperature sredice telesa od normalne temperature aktivira mehanizme za
  - c) tvorbo toplote
  - č) oddajanje toplote.
4. Pri drgetanju nastaja toplota predvsem v
  - a) sklepih
  - b) skeletnih mišicah
  - c) gladkih mišicah
  - č) koži
  - d) živcih.
5. Po znižanju temperature sredice telesa zaradi mrzda, hipotalamus sproži
  - a) vazodilatacijo v koži
  - b) vazokonstrikcijo v koži
  - c) znojenje
  - č) drgetanje
  - d) ježenje.
6. Rjavo maščevje je prisotno pri
  - a) odraslih ljudeh
  - b) dojenčkah
  - c) zelo starih ljudeh
  - in je pomembno za
  - č) oddajanje toplote
  - d) tvorbo toplote.
7. Glavni razlog, da človek lahko živi v mrzlem okolju je
  - a) ojačanje mehanizmov vazokonstrikcije
  - b) povečanje mase rjavega maščevja
  - b) vedenjska prilagoditev
  - č) zmanjšanje *perspiratio insensibilis*
  - d) zmanjšanje znojenja.
8. Najučinkovitejši fiziološki mehanizem za ohranjanje telesne temperature pri nizkih temperaturah okolja je
  - a) vazokonstrikcija v koži
  - b) drgetanje
  - c) zvišanje nivoja glukoze v plazmi
  - č) drugačna nastavitvev termostata v hipotalamusu
  - d) povečanje izkoristka pri presnavljanju hrane.

9. Termonevtravno območje okolja za odraslega človeka v mirovanju je
- 27 - 29°C
  - 36 - 37°C
  - 32 - 34°C.
- V tem temperaturnem območju je
- tvorba toplote v telesu enaka njeni izgubi
  - telesna temperatura konstantna brez aktivacije dodatnih mehanizmov za tvorbo in oddajanje toplote.
10. Pri zelo nizki temperaturi okolja lahko pride do
- hipertermije
  - hipotermije,
- ker je
- oddajanje toplote manjše od njene tvorbe
  - izguba toplote večja od njene tvorbe
  - izguba toplote enaka kot tvorba toplote.
11. Homeotermni organizmi
- vzdržujejo stalno telesno temperaturo
  - nimajo stalne telesne temperature.
- Nivo telesne aktivnosti teh organizmov je zato
- neodvisen od zunanje temperature
  - izključno odvisen od zunanje temperature
  - omejen z določenim temperaturnim intervalom okolja oz. biokinetičnim območjem.
12. Da človek vzdržuje stalno telesno temperaturo, mora biti nastajanje toplote
- večje od njenega oddajanja
  - enako njenemu oddajanju
  - manjše od njenega oddajanja.
- To se dogaja v območju
- napredujoče hipotermije
  - normotermije
  - napredujoče hipertermije.
13. S perspiratio insensibilis izgubimo približno
- 1 liter
  - 3 litre
  - 12 litrov vode na dan
- Kar pomeni izgubo
- 580 kcal toplote
  - 1 kcal toplote
  - 60 kcal toplote iz telesa.

## 10 ŽIVČEVJE

Mara Bresjanac

### 10.1 SPLOŠNO O ŽIVČEVJU

Živčevje je zapleten organski sistem, ki v organizmu opravlja vrsto ključnih funkcij:

- posreduje in uresničuje razne vrste zaznav (npr. čutila),
- uravnava delovanje organskih sistemov (npr. živčno uravnavanje delovanja krvnih obtočil),
- načrtuje, sproži in uravnava gibanje (npr. hoja),
- integracijska vloga živčevja je podlaga za kompleksne funkcije (zavest, čustva, učenje).

Živčevje je del sistema, ki uravnava notranje okolje in prilagajanje organizma na spreminjajoče se zunanje okolje. To funkcijo opravlja v tesni povezavi s sistemom žlez z notranjim izločanjem (*endokrini sistem*). Ena temeljnih razlik med živčevjem in endokrinim sistemom je v hitrosti delovanja oziroma času, ki je potreben za polno izražanje učinkov: živčni mehanizmi so hitri (potreben čas za odziv merimo v sekundah), endokrini pa največkrat za popolni učinek rabijo dlje (minute - ure - dnevi).

Živčevje vretenčarjev sestavljajo:

- razvojno starejše *vegetativno* živčevje z anatomsko ločenima deloma, ki se funkcijsko dopolnjujeta:
  - parasimpatikus in
  - simpatikus,
- in *somatsko* živčevje, ki ga delimo v:
  - osrednje živčevje, kamor sodijo možgani in hrbtenjača, in
  - periferno živčevje, ki zajema povezave možganov in hrbtenjače s perifernimi tkivi v obliki perifernih živcev.

#### Zgradba živčevja

Temeljni gradnik živčevja je vzdražna celica - *neuron*. Za nevrone je značilna posebna zgradba: imajo dve vrsti celičnih podaljškov: krajši in bolj razvejani so *dendriti*, daljši je *akson* ali živčno vlakno. Nevroni so funkcionalno prilagojeni za hiter prenos informacije. Ta se vzdolž posameznega aksona prenaša kot potujoča sprememba membranskega potenciala (*akcijski potencial*, poglavje Celica, celični sistemi in homeostaza), med posameznimi nevroni pa kemično, s pomočjo t.i. *živčnih prenašalcev* (*nevrotransmitorjev*).

Poleg nevronov so pomemben del živčevja tudi celice *glije*. Glija v *periferem živčevju* so t.i. *Schwannove celice*, ki ovijajo aksone (glej sliko v poglavju Regeneracija živčevja in mišic). Debelejša vlakna Schwannove celice ovijajo s številnimi navoji svoje plazemske membrane, ki se drug drugemu tesno prilegajo in sestavljajo enoten lipidni izolacijski sloj, imenovan *mielin*. Obstoj mielina je pogoj za izjemno hiter prenos električnih impulzov, ki po mieliniziranih vlaknih potujejo v skokih (*saltatorno*), preskakujoč posamezne mielinizirane odseke. V *osrednjem živčevju* je več vrst celic glije, ki imajo tudi različne funkcije:

- *makroglija* je skupno ime za dve vrsti celic:

- *oligodendrociti* so celice, ki izdelujejo mielinske ovojnice za aksone v osrednjem živčevju, ki pa se v marsičem razlikujejo od Schwannovih celic;
- *astrociti* so številne celice, ki naj bi bile pomembne predvsem za vzdrževanje primernih *trofičnih* razmer za preživetje in delovanje osrednjih nevronov, saj proizvajajo vrsto različnih dejavnikov, ki spodbujajo plastičnost in normalno delovanje nevronov;
- *mikroglija* pa je ime za celice, ki so po funkciji del nespecifičnega obrambnega sistema organizma, *retikuloendotelijskega* oziroma *monocitno-makrofagnega* sistema (poglavje Kri in telesne tekočine).

Nevroni in glija tvorijo parenhim živčevja, ki je od spremenljivih razmer v ostalem organizmu ločen s t.i. *krvno-možgansko prepreko*. To prepreko sestavljajo posebne vrste malo prepustnih kapilar, njihova bazalna membrana in pletež celičnih podaljškov specializirane glije. V normalnih razmerah prepreka učinkovito omejuje prehajanje večjih molekul (npr. protiteles, nekaterih zdravil itd.) in celic iz krvi v živčni parenhim in obratno.

#### Splošna funkcijska razdelitev nevronov

Vse nevrone v živčevju lahko razdelimo po funkciji na  *aferentne*,  *eferentne* in  *vmesne*,  *internevrone*. Aferentni nevroni posredujejo informacije o dogodkih na periferiji v osrednje živčevje, eferentni nevroni posredujejo ukaze osrednjega živčevja perifernim tarčnim tkivom, internevrone pa povezujejo delovanje aferentnega in eferentnega sistema in so najštevilnejši nevroni v osrednjem živčevju.

#### Sinapsa in značilnosti kemijskega prenosa informacij v živčevju

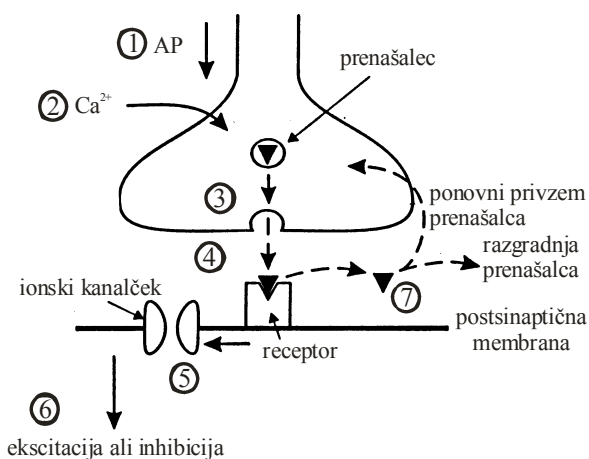
Stiki med nevroni ali med nevroni in njihovimi tarčnimi celicami se imenujejo *sinapse*. V sinapsah med posameznimi nevroni so na eni strani aksonski končiči prvega (*presinaptičnega*) nevrona, na drugi pa dendriti ali telo (*soma* ali *perikarion*) drugega (*postsinaptičnega*) nevrona. Ko akcijski potencial doseže živčne končiče presinaptičnega nevrona, se iz končičev sprosti za dani nevron značilni nevrotransmitor in se veže na specifične receptorje na membrani postsinaptičnega nevrona (slika 10.1). Tam izzove za dani receptor značilne spremembe, ki v postsinaptični celici povzročijo učinek (npr. proženje novega akcijskega potenciala, izločanje hormona ali začetek mišične kontrakcije).

Čas potreben za prenos informacije prek sinapse je razmeroma dolg, če ga primerjamo s hitrostjo potovanja akcijskega potenciala vzdolž aksona, zato vsaka sinapsa na živčni poti povzroči zamudo (*sinaptična zakasnitev*, ki ustreza času sinaptičnega prenosa). Več ko je sinaps na živčni poti, tem počasnejši je prenos informacije po njej.

#### Ekscitacija in inhibicija v sinapsi

Glede na značilnosti nevrotransmitorja in s tem tudi odziva postsinaptične celice so sinapse lahko bodisi *ekscitatorne* (spodbudijo določeno aktivnost v tarčni celici) ali *inhibitorne* (zaviralne).

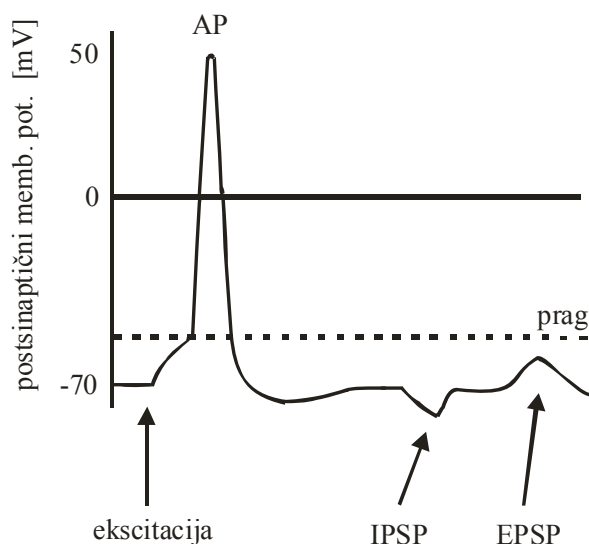
Pri ekscitaciji v sinapsah med nevroni deluje nevrotransmitorja na postsinaptično membrano tako, da povzročijo *depolarizacijo*, t.j. zmanjšanje negativne vrednosti membranskega potenciala v



Slika 10.1 Zaporedje dogodkov pri prenosu informacije v sinapsi med dvema nevronoma. AP: akcijski potencial, ki doseže presinaptični končič (1), povzroči zvečano prepustnost membrane za  $Ca^{2+}$  (2), vstop teh ionov pa olajša ekscitacijo neurotransmiterja (3). Neurotransmiter se veže na receptor na postsinaptični membrani (4), kar v postsinaptičnem nevronu povzroči spremembo prepustnosti določenih ionskih kanalčkov (5) in glede na posledično spremembo membranskega naboja izzove ekscitacijo ali inhibicijo postsinaptičnega nevrona (6). Neurotransmiter zaključi svoje delovanje tako, da se v sinaptični špranji razgradi ali pa se v celoti ali delno ponovno privzame v presinaptični nevron (7).

smeri proti 0 mV. Ta sprememba, ki jo imenujemo *ekscitatorni postsinaptični potencial* ali EPSP, približa membranski potencial vrednosti praga in poveča verjetnost za proženje akcijskega potenciala (slika 10.2). Med EPSP in akcijskim potencialom (AP) sta dve poglavni razliki:

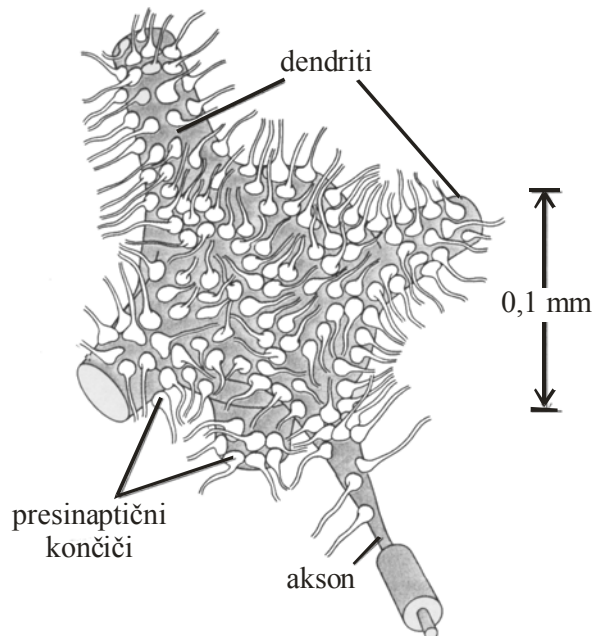
- EPSP je lokalna sprememba, ki se ne prevaja, medtem ko se AP iz mesta nastanka hitro razširi vzdolž aksona in
- velikost EPSP se spreminja, posamezni EPSP se lahko seštevajo, medtem ko je AP za dani nevron vedno značilne oblike in velikosti (njegov nastanek sledi načelu "vse ali nič").



Slika 10.2 Ekscitacija in inhibicija v sinapsi.

V živčevju poznamo več vrst inhibicije. Najpreprostejša oblika, t.i. *postsinaptična inhibicija*, nastane tako, da vezava transmittorja povzroči spremembo membranskega potenciala, ki je nasprotna depolarizaciji. Imenuje se *hiperpolarizacija* oziroma *inhibitorni postsinaptični potencial* ali IPSP (slika 10.2). Ta sprememba odkloni vrednost napetosti na membrani stran od praga proti bolj negativni vrednosti in tako zmanjša verjetnost nastanka AP.

Postsinaptični nevron *integrira* vse ekscitatorne in inhibitorne učinke iz različnih sinaps, ki jih z njim sestavljajo številni presinaptični nevroni (slika 10.3), tako da je njegova električna aktivnost (npr. frekvenca proženja AP) v vsakem trenutku izraz seštevka vseh ekscitatornih in inhibitornih prilivov.



Slika 10.3 Številni presinaptični končiči tvorijo sinapse z dendriti in somo postsinaptičnega nevrona, ki integrira vse ekscitacijske in inhibicijske signale.

### Nosilci kemičnega sporočanja med nevroni - neurotransmitorji

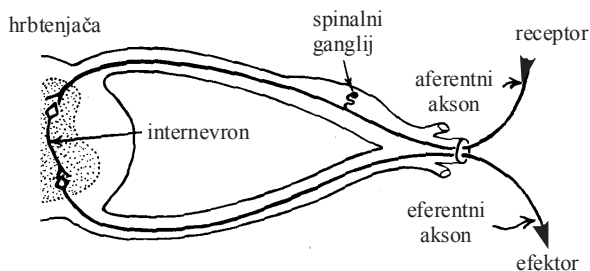
Živčni prenašalci, odgovorni za kemijski prenos informacije med nevroni (*nevrotransmisijo*) in za uravnavanje prenosa (*nevromodulacijo*), so heterogena skupina različnih snovi:

- *acetilholin* je pomemben ekscitatorni neurotransmiter v osrednjem živčevju, v vegetativnem živčevju in v specializirani sinapsi med hrbtenjačnim motoričnim nevronom in skeletno mišično celico (*motorični ploščiči*);
- *biogeni amini*; v to skupino sodijo npr. kateholamini (adrenalin, noradrenalin, dopamin), 5-hidroksitriptamin (t.j. serotonin) in histamin.
- *aminokisljine*; glutamat in aspartat sta zelo razprostranjena ekscitatorna transmittorja v OŽ, medtem ko je glicin pomemben inhibitorni prenašalec v hrbtenjači. Glutamat je tudi substrat za sintezo še enega pomembnega inhibitornega prenašalca,  $\gamma$ -amino maslene kisline (angl. *gamma-aminobutyric acid, GABA*).
- *peptidni nevrotransmitorji* med drugim vključujejo snov P, endorfine in enkefaline, ki jih vse srečamo v živčnih poteh za zaznavo bolečine.
- *ostalo*: poznamo še druge nevrotransmitorje kot so *purinski nukleotidi* (npr. ATP, adenzin itd.) in dušikov oksid (NO).



## Temeljna funkcijska enota živčevja - refleksni lok

Osnovni organizacijski sklop nevronov je refleksni lok (slika 10.4). Tega vedno sestavljajo: receptor, aferentna pot, refleksni center, eferentna pot in efektor. Po delovanju dražljaja in vzdraženju aferentnega nevrona se akcijski potenciali po njegovem vlaknu prevedejo v hrbtenjačo. Tukaj, v refleksnem centru, končiči aferentnega nevrona tvorijo sinapse. V primeru najpreprostejšega refleksnega loka z eno samo sinapso (*monosinaptični refleksni lok*) aferentni nevron tvori ekscitatorno sinapso neposredno z eferentnim nevronom. vzdolž vlakna eferentnega nevrona potem potujejo akcijski potenciali do perifernih tarčnih celic efektorja, njihov odziv pa deluje tako, da zmanjša učinke sprožilnega dražljaja na organizem. To je podlaga t.i. *refleksa na nateg* (npr. patelarni refleks, glej poglavje Mišični napon). Večina refleksov je bolj zapletenih, vključujejo več internevronov, lahko pa tudi več eferentnih poti za kompleksne odzive na periferne dražljaje.



Slika 10.4 Splošna shema refleksnega loka.

## Posebnosti vegetativnega živčevja

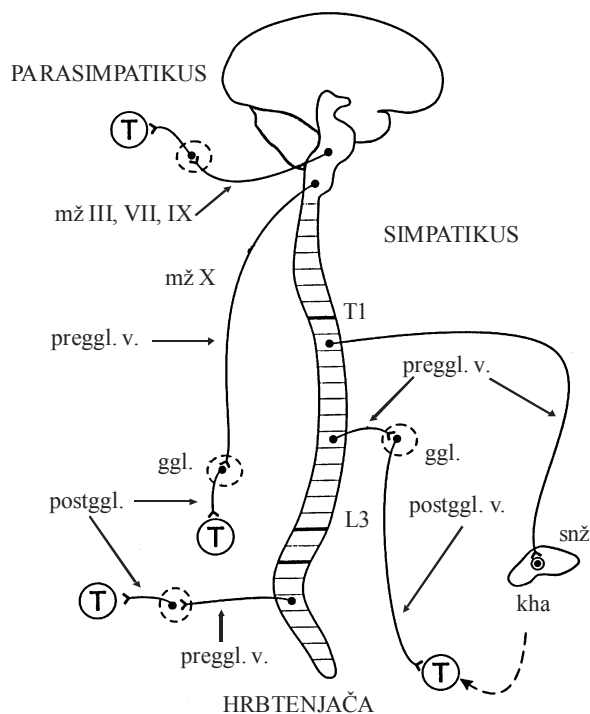
Za ta del živčevja sta značilna specifična organizacija in delovanje, ki je v veliki meri neodvisno od zavestne kontrole, zaradi česar ga nekateri imenujejo *avtonomno živčevje*. Ne bi bilo prav, če bi iz imena sklepali, da gre pri tem za resnično funkcionalno avtonomijo, saj je normalno delovanje somatskega in vegetativnega živčevja usklajeno. Poleg tega meje med delovanjem avtonomnega in somatskega živčevja niso ostre.

Vegetativno živčevje je organizirano kot eferentni sistem, t.j. pot iz OŽ do tarčnih organov. Tudi njegova temeljna organizacijska enota je refleksni lok, pri čemer so aferentna vlakna aksoni najrazličnejših visceralnih receptorjev (vlakna tipa C), eferentne poti pa sestavljajo pre- in postganglionarni nevroni (glej spodaj) simpatikusa ali parasimpatikusa. Poglavitna naloga vegetativnega živčevja je, da uravnava tiste funkcije organizma, ki so nujne za vzdrževanje življenja: usklajuje homeostatske procese tako, da uravnava delovanje notranjih organov (gladko mišičje, srce in žleze) in organskih sistemov.

Nadzorni center za delovanje vegetativnega živčevja v osrednjem živčevju je hipotalamus. Tesne povezave hipotalamusa z endokrinim sistemom so podlaga za usklajeno delovanje endokrinih in vegetativnih živčnih mehanizmov homeostaze. Povezave z limbičnim sistemom v možganih so odgovorne za vpliv čustev na vegetativne funkcije in nasprotno (npr. vpliv strahu na srčno frekvenco, krvni tlak in dihanje), povezave z retikularno formacijo možganskega debla in somatskimi aferentnimi sistemi pa so pomembne za učinke senzornih prilivov na vegetativne funkcije.

## Značilnosti simpatikusa in parasimpatikusa in inervacija tarčnih tkiv

Tako po anatomskih kot tudi po funkcijskih značilnostih ločimo vegetativno živčevje na simpatikus in parasimpatikus (slika 10.5). Telesa simpatičnih nevronov v osrednjem živčevju se nahajajo v stranskem rogu hrbtenjačne sivine, ta pa obstaja le v prsnih in zgornjih ledvenih segmentih hrbtenjače. Eferentna vlakna, ki izhajajo iz tega dela, se porazdelijo po vseh predelih telesa. Parasimpatični nevroni pa se nahajajo le v kranialnem delu živčne osi, t.j. v možganskem deblu, in v križničnih segmentih hrbtenjače. Parasimpatična eferentna vlakna iz kranialnega dela živčevja se združijo v desetem možganskem živcu, klatežu (lat. *vagus*), ki jih razporedi med organi in tkivi v prsnem košu in trebušni votlini. Poleg tega so parasimpatična vlakna pridružena tudi tretjemu, sedmemu in devetemu možganskemu živcu. Parasimpatična vlakna iz križničnega dela hrbtenjače pa oživčujejo organe in tkiva v spodnjem delu trebušne votline in mali medenici. Za tiste organe, ki so oživeni tako s simpatičnimi kot parasimpatičnimi vlakni velja, da so vplivi obeh vrst oživenja na delovanje organa nasprotni (npr. srce; simpatična stimulacija spodbudi srce k hitremu, parasimpatična pa k počasnemu utripanju).



Slika 10.5 Simpatična in parasimpatična inervacija tarčnih tkiv. mž: možganski živci; preggl. v.: preganglionarna vlakna; postggl. v.: postganglionarna vlakna; ggl: ganglij; T: tarčna tkiva; kha: kateholamini; snž: sredica nadledvične žleze.

Opisana eferentna vlakna, ki izhajajo iz simpatičnega ali parasimpatičnega dela osrednjega vegetativnega živčevja, imenujemo tudi *preganglionarna vlakna*. Za oba dela vegetativnega živčevja namreč velja, da periferna živčna pot ni enovita: na poti med osrednjim živčevjem in perifernimi tarčami delata pomembne sinapse v t.i. *vegetativnih ganglijih*. Simpatični sistem ganglijev je povezan v "verigo", ki leži ob hrbtenici in sega iz prsnega koša v trebušno votlino. Zato so simpatična preganglionarna vlakna dolga le nekaj centimetrov. Postganglionarna simpatična vlakna pa segajo vse od ustreznega

ganglija do periferne tarče, na tej poti pa se pridružijo somatskim perifernim živcem (npr. postganglionarno simpatično vlakno poteka v ishiadičnem živcu in njegovih vejah vse do žil na stopalu). Nasprotno velja za parasimpatikus: preganglionarna vlakna so dolga, segajo vse od izstopišča iz osrednjega živčevja do neposredne bližine tarčnega organa, kjer delajo sinapse s postganglionarnimi nevroni. Sinapse se nahajajo v parasimpatičnih pletežih na tarčnem organu ali tik ob njem, tako da so postganglionarna vlakna zelo kratka. Zanimivo je, da je neurotransmitor v preganglionarnih vlaknih obeh delov vegetativnega živčevja isti: acetilholin. Za postganglionarna vlakna to ne velja več. Poglavitni neurotransmitor v končičih postganglionarnih parasimpatičnih vlaken je znova acetilholin, v končičih simpatičnih vlaken pa noradrenalin, čigar učinki na tarčna tkiva pa so odvisni od vrste receptorjev v tkivu.

Aferentni priliv po t.i. visceralnih aferentnih vlaknih, ki se stekajo v iste segmente hrbtenjače, refleksno uravnava delovanje obeh vegetativnih eferentnih sistemov. Visceralna aferentna vlakna izvirajo iz receptorjev v drobovju, t.j. povsod iz telesa, razen iz kože, seroznih open notranjih votlin (npr. parietalni peritonej, parietalna plevra) ali skeletnih struktur. Refleksno uravnavanje vegetativnih funkcij na spinalni ravni je pod vplivom informacij, ki prihajajo navzdol iz hipotalamusa.

## 10.2 SENZORIČNI DEL ŽIVČEVJA

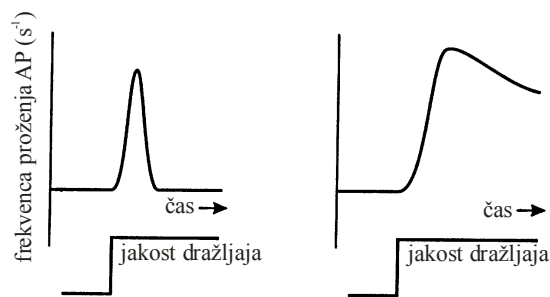
### Temelji zaznav

Podlaga delovanja čutil (organov zaznavanja) je obstoj *receptorjev*. To so celice, ki različne dražljaje iz okolja pretvorijo v električne impulze. Temu procesu pravimo *transdukcija*. Za različne zaznave imamo specifične receptorje, kar pomeni, da določeni dražljaji vzburijo za njih ustrezno vrsto receptorjev (glej tudi snov vaje o živčevju in bolečini v delovnem zvezku).

Nekateri *temeljni mehanizmi so skupni vsem oblikam zaznav*:

- vsak dražljaj mora biti dovolj močan, da na ustreznem receptorju izzove spremembo mirovnega membranskega potenciala, ki jo imenujemo *receptorski potencial*. To je lokalna sprememba membranske napetosti, ki je po velikosti odvisna od jakosti dražljaja. Če moč dražljaja narašča, doseže receptorski potencial v nekem trenutku tisto vrednost, pri kateri se v aferentnem vlaknu sproži AP. Tej vrednosti membranske napetosti rečemo *prag*, dražljaju, ki je bil dovolj močan, da jo je dosegel pa (*nad*)*pražni dražljaj*. Če jakost dražljaja še stopnjujemo, narašča *frekvenca proženja AP*, velikost posameznega AP pa se ne spreminja. Poleg tega se ob močnejšem dražljaju vzburijo tudi sosednji receptorji ustreznih vrst. Tako je informacija o lokalizaciji in jakosti perifernega dražljaja zapisana (*kodirana*) v vzorcu vzdraženja ustreznih receptorjev: v njihovi lokalizaciji, številu vzdraženih receptorjev in frekvenci proženja AP v pripadajočih vlaknih;
- zato, da dražljaj vzburi določeni receptor, mora delovati v bližini receptorja, znotraj t.i. *receptivnega polja* za ta receptor. Različni receptorji imajo različno velika receptivna polja, ki se med sabo tudi delno pokrivajo. Perifernih receptorjev je veliko več kot je sekundarnih nevronov v osrednjem živčevju, s katerimi aferentna vlakna delajo sinapse. Zato je razumljivo, da se aferentna vlakna iz številnih receptorjev stekajo k istim sekundarnim nevronom (*konvergenca*). Ta pojav je vzrok za povečevanje receptivnega polja po vsaki sinapsi vzdolž aferentne poti od perifernih receptorjev do najvišjih nevronov v osrednjem živčevju;

- receptorji se na dalj časa trajajoče dražljaje navadijo oziroma prilagodijo (*adaptirajo*) z zmanjšano frekvenco ali prekinitivno proženja. To pravilo pa ne velja za vse receptorje enako (slika 10.6). Receptorji na dotik se adaptirajo zelo kmalu in pravimo, da so *fazični*. Receptorji za bolečino pa so *tonični*, adaptirajo se nepopolno in zelo počasi;
- vzburjenje perifernih receptorjev ne zadošča za zaznavo. Potrebno je, da se informacija o dražljaju prenese po aferentnih poteh do ustreznih predelov v osrednjem živčevju. Za zavestno zaznavo pa je potrebno, da informacija doseže ustrezne predele v možganski skorji. Za nekatere vrste zaznav (specialna čutila: vid, sluh itd.) velja, da se morajo aferentne informacije obdelati v ustreznih predelih možganske skorje, ki jih imenujemo *čutilni centri* (npr. primarni vidni del možganske skorje je v zatilnem režnju). Za nekatere zaznave nimamo primarnih predelov možganske skorje, aferentni priliv iz teh receptorjev izzove refleksne ali tudi bolj kompleksne odzive živčevja že pod ravni možganske skorje. Tako je npr. možganska skorja v zaznavi bolečine pomembna predvsem za natančno lokalizacijo bolečinskega dražljaja;
- receptorji se po specifičnosti za različne dražljaje delijo v štiri poglavitne kategorije s številnimi specializiranimi podtipi: *fotoreceptorji*, *mehanoreceptorji*, *kemoreceptorji* in *termoreceptorji*.



Slika 10.6 Adaptacija receptorjev na trajajočo dražljaj. Na levi je prikaz odziva fazičnega receptorja, ki se na trajajoči dražljaj hitro adaptira, na desni pa vzorec odziva toničnega receptorja, ki se na trajajoči dražljaj adaptira le malo in počasi.

### Čutila

Čeprav je struktur za zaznavo dražljajev veliko, štejemo med čutila le sisteme somatskega živčevja, ki posredujejo informacije o dražljajih, ki se jih normalno zavedamo.

#### Sistem za somatske zaznave (*somatosenzornični aparat*)

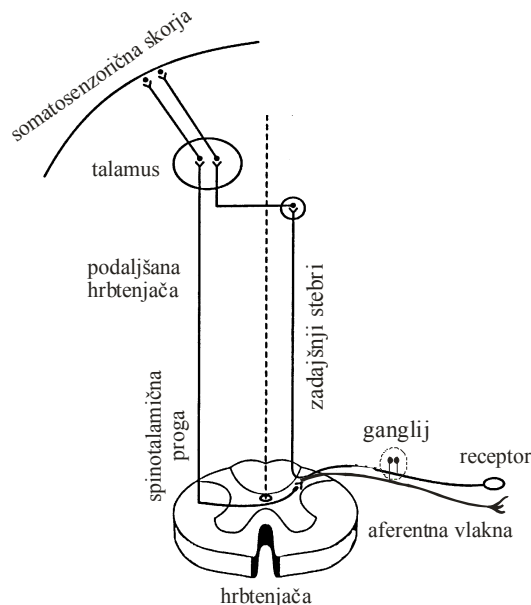
- Pod tem imenom je zajetih več kategorij zaznav iz vsega telesa:
- dotik
  - zaznava položaja sklepov, natega mišic, vibracije (*propriocepcija*)
  - temperatura in
  - bolečina (za fiziologijo bolečine glej delovni zvezek in ustrezno poglavje v nadaljevanju).

Iz ustreznih receptorjev se akcijski potenciali, ki jih sprožijo somatosenzorični dražljaji, prenesejo v zadajšnje rogove hrbtenjače. V zadajšnjih rogovih tvorijo aferentna vlakna iz receptorjev za temperaturo in bolečino sinapse s sekundarnimi nevroni, njihovi aksoni pa nato večinoma prehajajo na nasprotno stran hrbtenjače in potekajo navzgor v t.i. *spinotalamičnih*



progah do talamusa v možganih. Drugače je z aferentnimi vlakni iz proprioceptorjev, ki neprekinjeno (brez sinaps) in brez križanja potekajo navzgor v sistemu zadajšnjih stebrov hrbtenjače (slika 10.7). Ta vlakna prehajajo na nasprotno stran šele v podaljšani hrbtenjači. Skupno gre torej informacija o vseh somatosenzornih dražljajih na desni strani telesa na koncu skozi levi talamus in proti možganski skorji leve poloble. Zaradi značilnega križnega poteka vlaken pride pri okvarah v eni polovici možganov ali hrbtenjači do motenj zaznav v nasprotni polovici telesa, ustrezno vrsti zaznave in mestu okvare.

Zavestna zaznava teh dražljajev je funkcija *somatosenzoričnega predela možganske skorje*, ki se nahaja v temenskem (*parietalnem*) režnju. Pri tem je pomembno, da posameznim predelom telesa ustrezajo določeni predeli v somatosenzorični skorji, kar imenujemo *somatotopična reprezentacija*. Značilno je, da velikost področja somatosenzorične skorje, ki ustreza določenemu predelu telesa, določa predvsem gostota oživčenja tega predela, npr. področje skorje, ki "pripada" konicam prstov ali jeziku, je veliko večje od področja za nogo ali hrbet. Zato je shema človekovega telesa, ki jo lahko narišemo po somatosenzorični "pripadnosti" skorje videti kot zelo popačena karikatura (t.i. *somatosenzorični homunkulus*).



Slika 10.7 Shematski prikaz somatosenzoričnega aparata. Sistem zadajšnjih stebričkov posreduje zaznavo dotika, vibracije, pritiska, spino-talamična proga (prikazan je le lateralni del) pa zaznavo bolečine in temperature.

### Okus

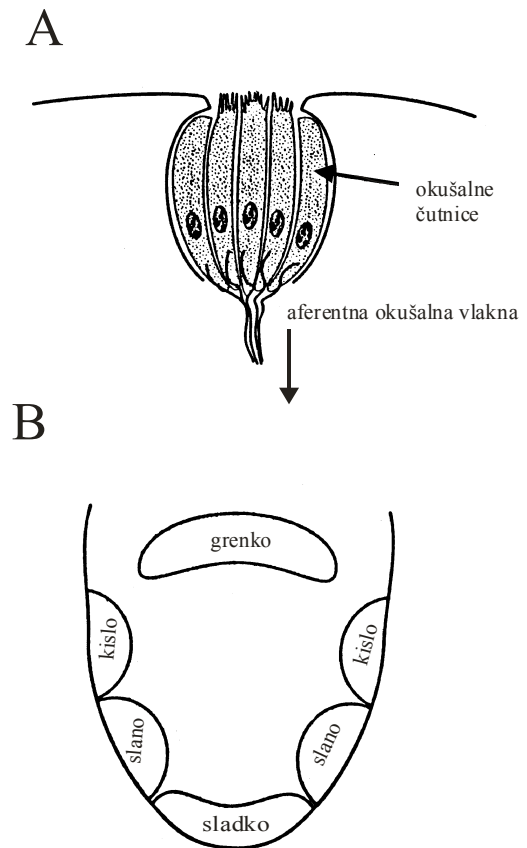
Zaznava okusa se prične v kemoreceptorjih okušalnih brbončic na jeziku (slika 10.8). Po navadi govorimo o štirih temeljnih okusih: sladko, kislo, slano in grenko, ki jih zaznavamo na različnih predelih na jeziku. Verjetno pa je zaznava določenega okusa predvsem posledica vzorca aktivacije receptorjev in ne kemične specifičnosti receptorskih celic za posamezne aromatične molekule.

Aferentna vlakna iz okušalnih brbončic segajo v možgansko deblo, okušalna pot pa nato skozi talamus sega v istostranske predele možganske skorje temenskega režnja. Pomembne so tudi povezave okušalne poti s predeli v hipotalamusu, ki uravnavajo hranjenje.

### Voh

Kemoreceptorji za voh so specializirane celice, ki se nahajajo v majhnem predelu specializirane sluznice v zadajšnjem zgornjem delu nosne votline. Med kemoreceptorji so celice, ki izločajo sluz: aromatične molekule lahko zavohamo šele, ko se raztopijo v sluzi, ki pokriva receptorje.

Aferentna vlakna iz receptorjev (nasprotno od drugih posebnih čutil so pri vohalnih kemoreceptorjih aferentna vlakna podaljški receptorjev samih) potekajo do vohalnega (olfaktornega) bulbusa, kjer delajo sinapse s sekundarnimi nevroni. Od tu gre vohalna pot neprekinjeno (tudi to je izjema med posebnimi čutili) vse do vohalnih predelov možganske skorje (v senčničnem (*temporalnem*) režnju), ki so del limbičnega sistema, predela, ki je funkcijsko povezan s čustvovanjem. Ta predel je tesno povezan tudi s hipotalamusom in vegetativnim živčevjem. Zato ni nenavadno, da vonji pogosto izzovejo močne živčne in endokrine odzive ter čustva.



Slika 10.8 Zaznava okusa v okušalnih brbončicah na jeziku. A) Čutnice (kemoreceptorji) v okušalnih brbončicah. B) Področja zaznave posameznih okusov.

### Sluh in ravnotežje

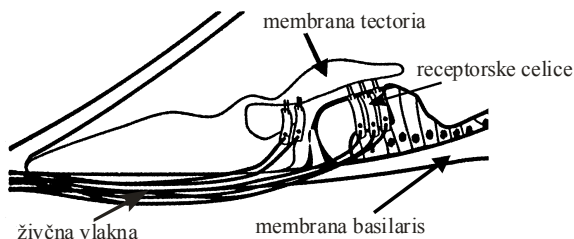
Ti dve kategoriji zaznav sta odvisni od posebnih receptorjev v notranjem ušesu. Receptorji za zaznavo zvoka in ravnotežja so različne in ločene strukture, nekaj značilnosti pa je skupnih: receptorske celice (*dlačnice*) imajo dlačnicam podobne izrastke, ki so občutljivi za premike - so specializirani *mehanoreceptorji*. Notranje uho je votlina v senčnični kosti, ki ima dva dela: polža (lat. *cochlea*), kjer so slušni receptorji zbrani v Cortijevem

organu, in tri polkrožne kanale (lat. *canales semicirculares*), *sakulus* ter *utrrikulus*, v katerih so receptorji za ravnotežje.

Cortijev organ (slika 10.9) vsebuje slušne receptorske celice z dlačicami (*stereocilia*), ki se dotikajo posebne membrane (lat. *membrana tectoria*). Receptorske celice so vgnedene med oporne celice, vse skupaj pa so pritrjene na podlago (lat. *membrana basilaris*). Ko zvok prek bobniča in aparata v srednjem ušesu povzroči valovanje tekočine v polžu, zaniha bazilarna membrana. Odsklon membrane povzroči premik dlačic receptorskih celic, to pa izzove receptorski potencial.

Aferentna vlakna slušnega živca izhajajo iz medprostorov med receptorskimi celicami. Slušna pot pelje skozi posebno jedro talamusa (lat. *nucleus geniculatus medialis*) do slušnih področij možganske skorje. Del vlaken na tej poti se križa. Slušna pot ima obsežne povezave z drugimi predeli v osrednjem živčevju.

Trije polkrožni kanali (lat. *canales semicirculares*), ki sestavljajo posamezni ravnotežnostni organ, so pravokotni drug na drugega, tako da oblikujejo nekakšen "prostorski koordinatni sistem", izpolnjen s tekočino. Vsak kanal ima razširitev (lat. *ampulla*), v kateri se nahajajo receptorske celice. Te imajo poleg dlačic, podobnih tistim na slušnih receptorjih še posamezen dolg, bičku podoben podaljšek (lat. *kinocilium*). Vsi podaljški segajo v želatinasto kupolo (lat. *cupula cristae ampullaris*). Pri določenih premikih glave (ob kotnih pospeških zaradi obračanja glave) povzročijo gibi tekočine v ustreznih kanalih premike kupole in s tem premike cilijev. Nekoliko drugače je v utrrikulusu in sakulusu, kjer so podobni specializirani mehanoreceptorji organizirani tako, da jih vzdražijo predvsem linearni in ne kotni pospeški. Skupaj oba dela ravnotežnostnih organov na obeh straneh glave posredujeta pomembne informacije o položaju in premikanju v prostoru. Ravnotežnostni sistem ima obsežne povezave z drugimi deli osrednjega živčevja: z malimi možgani, retikularno formacijo, motoričnimi jedri za posamezne očesne mišice in hrbtnjačo. Ravnotežna pot pa pelje skozi talamus tudi do možganske skorje.



Slika 10.9 Cortijev organ. Receptorske celice (specializirani mehanoreceptorji) slonijo na membrani basilaris in se z dlačicami dotikajo membrane tectorie. Na bazi so v stiku s končiči vlaken slušnega živca.

## Vid

Vidni sistem zaznava in prepozna svetlobne dražljaje. Vidni del svetlobnega spektra, ki ga človek lahko zazna, zajema elektromagnetno valovanje z valovnimi dolžinami med 400 in 700 nm. Svetloba vstopa v oko skozi zenično odprtino, se prek leče projicira na fotoreceptorje v specializiranem epiteliju mrežnice (lat. *retina*). Fotoreceptorji so specializirane celice, ki vsebujejo vidno barvilo (pigment) *rodopsin*. Del rodopsina izvira iz molekule vitamina A. Fotoreceptorji so dveh vrst:

*paličnice* in *čepnice*. Paličnice imajo nizek prag za zaznavo svetlobe in dobro zaznavajo dražljaje pri zmanjšani osvetlitvi (nočni vid). Toda zaznave, ki jih posredujejo paličnice, so manj ostre in nebarvne. Čepnice so manj občutljive za svetlobo (imajo višji prag vzdražnosti), tako da so pomembne za zaznave pri dnevni svetlobi, prispevajo pa k ostrini in barvitosti vidnih zaznav. Razlike v delovanju fotoreceptorjev so predvsem posledica razlik v občutljivosti različnih podenot vidnega pigmenta, ki ga vsebujejo. Tako poznamo tri vrste čepnic, ki imajo različne pigmente: enega, ki je najbolj občutljiv na rdečo svetlobo, drugega, za modro in tretjega, ki ga najlažje vzdraži zelena svetloba, kar je podlaga *trikromatskega* barvnega vida, značilnega za človeško mrežnico. Obenem lahko prirrojene motnje v sestavi ali delovanju posameznih vrst čepnic povzročijo različne oblike *barvne slepote*.

Različni deli mrežnice imajo različno zasedbo fotoreceptorjev. Čepkov je največ v *rumeni pegi*, zato s tem delom mrežnice vidimo najostreje. Po drugi strani v t.i. *slepi pegi* ni nobenih receptorjev, saj tam izhajajo iz mrežnice aferentna vlakna, ki sestavljajo vidni živec.

Osnovna obdelava informacij o vidnih dražljajih se odvija že v mrežnici, kjer je več vrst za to specializiranih nevronov, ki so sinaptično povezani v zapleteno mrežje. Aferentna vlakna v vidnem živcu so podaljški *ganglijskih celic mrežnice*. Vidna živca se na lobanjski bazi srečata in del vlaken obeh živcev (iz nosnih polovic obeh mrežnic) se v *optičnem križišču* (lat. *chiasma nervi optici*) križa. Od tu govorimo o *vidni progi*, ki pelje skozi *nucleus geniculatus lateralis* talamusa (kjer dela sinapse) do možganske skorje zatilnega (*okcipitalnega*) režnja, kjer je primarni del vidne možganske skorje. Poleg tega dela skorje je za polno dojetanje vidnih dražljajev pomembna vrsta povezav z drugimi predeli v osrednjem živčevju.

## Slovstvo

McGeown JG (1996) *Physiology*, Churchill Livingstone, New York.

## Vprašanja

- Zato, da bi na membrani nevrona nastal akcijski potencial, se mora membrana
  - hiperpolarizirati
  - depolarizirati
  - inhibirati
  - adaptirati
  - noben odgovor ni pravilen.
- Postinaptični nevron se vzdraži prek sinaps, kjer je presinaptični nevron v stiku s/z
  - dendriti
  - telesom nevrona
  - aksonom
  - astrociti
  - motorično ploščico.
- Verjetnost nastanka akcijskega potenciala v nevronu se zveča, kadar se pojavi(jo)
  - hiperpolarizacija
  - inhibitorni postsinaptični potenciali
  - sprememba membranskega potenciala  $-80$  mV na  $-60$  mV
  - $-80$  mV na  $-90$  mV
  - prevlada ekscitatornih neurotransmitorjev nad inhibitornimi neurotransmitorji.

- č) nasprotni strani hrbtenjače kot vstopajo v hrbtenjačo aferentna vlakna iz proprioceptorjev.
4. Pod vplivom ekscitatornega nevrottransmitorja se na postsinaptičnem nevronu
- membranski potencial približa pragu za proženje akcijskega potenciala
  - akcijski potencial močno poveča
  - vedno sproži akcijski potencial
  - ekscitacijski postsinaptični potencial prevaja po aksonu do sinaptičnih končičev
  - zmanjša hiperpolarizacija.
5. Kot ekscitatorni nevrottransmitor lahko deluje
- acetilholin
  - glutamat
  - gama-aminomaslena kislina
  - glicin
  - $K^+$ .
6. Refleksni lok sestavljajo
- receptorji
  - aferentni nevroni
  - monosinaptični ali polisinsaptični preklopi v refleksnih centrih
  - eferentni nevroni
  - efektorji.
7. Efektorji refleksov vegetativnega živčevja so
- srce
  - inervirane žile
  - prebavna cev
  - skeletnomišična vlakna
  - hipotalamus.
8. Hipotalamus uravnava
- delovanje adenohipofize
  - aktivnost simpatikusa
  - aktivnost parasimpatikusa
  - telesno temperaturo
  - vnos in izločanje tekočine.
9. Preganglionarna simpatična vlakna za srce izvirajo iz
- torakalnih segmentov hrbtenjače
  - lumbalnih segmentov hrbtenjače
  - možganskega debla;
- preganglionarna parasimpatična vlakna za srce izvirajo iz
- možganskega debla
  - križničnih segmentov hrbtenjače.
10. Acetilholin je nevrottransmitor
- preganglionarnih simpatičnih nevronov
  - vseh postganglionarnih simpatičnih nevronov
  - preganglionarnih parasimpatičnih nevronov
  - postganglionarnih parasimpatičnih nevronov
  - nevronov, ki regulirajo sekrecijo adrenalina iz sredice nadledvične žleze.
11. Spinotalamična proga poteka predvsem na
- isti
  - nasprotni strani hrbtenjače kot vstopajo v hrbtenjačo aferentna vlakna za bolečino, grob dotik in temperaturo;
- aferentna pot za propriocepcijo poteka na
- isti
12. Kot mehanoreceptorji lahko delujejo receptorji za
- dotik
  - temperaturo
  - bolečino
  - zaznavanje položaja sklepov
  - ravnotežje.
13. Cortijev organ vsebuje receptorje za
- sluh
  - ravnotežje;
- receptorje vzdražijo
- vibracije bazilarne membrane
  - linearni pospeški
  - kotni pospeški.
14. Semicirkularni kanali vsebujejo receptorje za
- sluh
  - ravnotežje;
- receptorje vzdražijo
- vibracije bazilarne membrane
  - linearni pospeški
  - kotni pospeški.
15. Pogoj za trikromatski vid je
- vzdraženje treh vrst čepnic
  - vzdraženje treh vrst paličnic
  - dovolj močna svetloba
  - svetloba različnih valovnih dolžin
  - zadostno število čepnic v ti. slepi pegi.



višjih centrov, kot so tisti v možganskem deblu oziroma v določenih predelih možganske skorje. Prav odvisnost refleksnih odgovorov od teh prilivov omogoča ugotavljanje poškodb živčevja na ravneh, ki so lahko tudi višje od hrbtenjače (glej poglavje Motnje mišičnega tonusa).

## 11 MOTORIČNI SISTEM

Tomaž Marš in Zoran Grubič

### 11.1 TEMELJNA NAČELA ORGANIZACIJE MOTORIČNEGA SISTEMA

Motorični sistem je tisti del živčevja, ki organizira gibanje. Navadno k temu sistemu prištevamo tudi skeletne mišice, ki so končne izvajalke ukazov, ki jih organizira živčevje. Motorični sistem deluje po nekaterih temeljnih načelih, ki jih je treba poznati, če hočemo razumeti njegovo organizacijo:

1. Skeletnomišično vlakno se lahko aktivno, torej pod vplivom živčnega dražljaja, le skrči, medtem ko aktivnega raztezanja zgradba kontraktilnih elementov v vlaknu ne dopušča. Zaradi tega so gibi organizirani tako, da imamo za vsak gib, ki ga izvajamo v posameznem sklepu, sistem mišic - *agonistov*, ki s svojim krčenjem gib izvedejo in sistem mišic - *antagonistov*, ki bi s svojim krčenjem gibu nasprotovale in se zato v času izvajanja tega giba ne smejo krčiti. Ko gib izvajamo v nasprotni smeri, pa se vloga agonistov in antagonistov in njihovo krčenje zamenjata. Npr. pri fleksiji komolca je agonist giba biceps (lat. *m. biceps brachii*), ki se pri tem gibu aktivno skrči, antagonist pa triceps (lat. *m. triceps brachii*), ki se pri tem gibu pasivno raztegne. Pri ekstenziji komolca se vloga teh dveh mišic zamenja: krči se triceps, ki je za ta gib agonist, pasivno pa se razteguje biceps, ki je zdaj antagonist.
2. Glede na njihovo organizacijo, lahko gibe razdelimo v tri skupine:
  - *Hoteni gibi*: pri pisanju, igranju klavirja, upravljanju avtomobila in podobnem, izvajamo gibe, ki so izrazito kompleksni; izvajamo jih s svojo voljo in z določenim namenom. Sproži jih lahko zunanji ukaz ali pa vzgib iz lastne zavesti. Ti gibi so v glavnem naučeni; v začetku jih izvajamo s težavo, s prakso postajajo spretnejši in bolj avtomatizirani, nazadnje pa jih izvajamo skoraj nezavedno. Organizacija giba se začne v višjih možganskih centrih, kot so *bazalni gangliji* in v nekaterih predelih možganske skorje; signali se nato projicirajo v *primarno motorično skorjo*, od koder se po *kortikospinalni progi* (pravimo ji tudi *piramidna proga*) prenesejo do  $\alpha$ -motonevronov ustreznih motoričnih enot, te pa nato gib izvedejo (glej nadaljnje besedilo). Izvajanje teh gibov torej zahteva funkcionalno ohranjenost vseh naštetih struktur.
  - *Refleksni gibi*: izteg noge v kolenu zaradi hipnega skrčenja kvadricepsa (lat. *m. quadriceps femoris*), ki ga izvozimo z udarcem po njegovi kiti pod pogačico (lat. *patela*, zato *patelarni refleks*) ali bliskovit umik roke, ki se speče na vročem predmetu (*umaknitveni refleks*), so gibi, ki so po organizaciji preprostejši od hotenih. Organizirajo se lahko že na ravni same hrbtenjače in ne potrebujejo višjih centrov. To pa ne pomeni, da višji centri nimajo vpliva na te refleksne gibe. Živahnost refleksnih odgovorov je odvisna tudi od signalov, ki pripotujejo do hrbtenjače iz
3. Motorični sistem deluje v tesni povezavi s senzoričnim. Povezava med obema sistemoma je najbolj očitna pri preprostih, kitnih refleksih, kot je npr. prej omenjeni patelarni refleks, kjer se dražljaj iz senzoričnega receptorja prenese neposredno na  $\alpha$ -motonevrone, ki izvedejo refleksni gib (glej poglavje Motnje mišičnega tonusa). V kompleksnejšem smislu pa lahko kot odgovor na senzorične prilive razumemo tudi hotene gibe. Npr. pisati lahko začnemo na ukaz, kar pomeni, da gre za odgovor na določen slušni dražljaj. Tudi kadar začnemo pisati brez takega ukaza, je to lahko posledica in torej odgovor na informacije, ki smo jih sprejeli že kdaj prej prek raznih senzoričnih poti, jih nato spravili v spomin in jih predelali v skladu z drugimi informacijami in izkušnjami, shranjenimi v našem spominu.
4. Motorični sistem je organiziran *hierarhično*. To pomeni, da nevroni, ki ležijo v določenih - višjih predelih živčevja, uravnavajo delovanje nevronov v nižjih ravneh in da se v nasprotni smeri taka kontrola - vsaj neposredno - ne dogaja. V grobem lahko prepoznamo tri hierarhične ravni organizacije gibov: hrbtenjačo, možgansko deblo in možgansko skorjo. Najnižja raven, ki zmora samostojno organizirati le najpreprostejše gibe, je hrbtenjača. Naslednja raven je možgansko deblo. V deblu najdemo vrsto centrov, kamor se stekajo informacije iz raznih specializiranih senzoričnih receptorjev: tako prihajajo v posebne predele možganskega debla vidni signali, slušni signali, signali iz ravnotežnega aparata pa tudi signali iz raznih receptorjev, ki jih najdemo v koži ali skeletnih mišicah. Ti signali, skupaj s prilivi iz možganske skorje in iz malih možganov, uravnavajo aktivnost tistih nevronov možganskega debla, ki nato po descendentnih vlaknih pošiljajo ustrezne signale do  $\alpha$ -motonevronov in tako kontrolirajo njihovo delovanje. Organizacija gibov, ki jo zmora možgansko deblo, je torej že kompleksnejša od organizacije na ravni hrbtenjače. Ne morejo pa se na ravni možganskega debla organizirati hoteni gibi. Ti zahtevajo udeležnost najvišje ravni organizacije gibanja, to pa je možganska skorja. Pri organizaciji giba na tej ravni sodeluje več predelov osrednjega živčevja, vključno z bazalnimi gangliji, vsi ti predeli pa posredno ali neposredno uravnavajo aktivnost nevronov v primarni motorični skorji, od koder se po piramidni progi signali prenesejo do  $\alpha$ -motonevronov (slika 11.1). Piramidna proga je v evolucijskem razvoju nekakšen vrhunec organiziranosti gibanja in jo najdemo le pri sesalcih. V primerjavi z drugimi sesalci je najbolj razvita prav pri človeku. Prav razvitost te proge omogoča človeku izvajanje izjemno finih gibov, kakršnih ni zmožna nobena druga vrsta.
5. Motorični sistem je (podobno kot senzorični) organiziran somatotopično. To pomeni, da je vsak del telesa zastopan v svojem posebnem predelu struktur motoričnega sistema. Somatotopično organiziranost najdemo na vseh ravneh motoričnega sistema. Telesa  $\alpha$ -motonevronov, ki ležijo v sivini hrbtenjače in ki oživčujejo posamezne mišice, niso difuzno razpršena, ampak so združena v valjaste skupke v

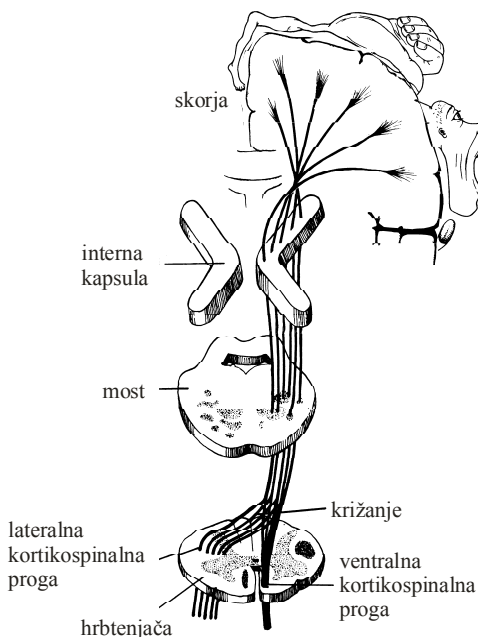
prednjih rogovih hrbtenjače. Ti skupki (angl. *motor neuron pools*) se raztezajo skozi segmente hrbtenjače, iz katerih izhajajo periferni živci, ki oživčujejo mišico, ki pripada skupku. Poleg tega so ti skupki razporejeni tako, da se tisti, ki oživčujejo mišice ekstenzorjev, nahajajo bolj spredaj, tisti, ki oživčujejo mišice fleksorjev pa bolj zadaj v prednjih rogovih hrbtenjače. Nadalje se skupki, ki oživčujejo distalne dele udov, nahajajo v prednjih rogovih bolj lateralno, skupki, ki oživčujejo mišice trupa pa bolj medialno. Tudi bela substanca, v kateri potekajo vlakna raznih prog, je organizirana somatotopično. Vlakna piramidne proge, ki se stekajo k  $\alpha$ -motonevronom za mišice trupa, potujejo po sprednjem steburu hrbtenjače, tista vlakna, ki se stekajo k  $\alpha$ -motonevronom za distalnejše dele udov pa po stranskem steburu hrbtenjače (slika 11.1). Razporejenost nevronov po posameznih predelih možganske skorje, iz katerih izhajajo vlakna piramidne proge, kaže slika 11.1. Vidimo, da so nekateri predeli telesa, kot npr. prsti rok in obraz, zastopani z večjimi površinami skorje in torej večjim številom piramidnih nevronov kot npr. predeli trupa in nog. Večja zastopanost v piramidni progji omogoča boljše kontrolo gibov, zaradi česar so ti v boljše zastopanih predelih telesa finejši. Poznavanje somatotopične organiziranosti je v veliko pomoč zdravniku, saj lahko iz razporejenosti okvar gibanja sklepa na kraj okvare, njeno obsežnost in včasih tudi na njen vzrok.

## 11.2 FUNKCIONALNA RAZDELITEV MOTORIČNEGA SISTEMA

V načelu deluje motorični sistem tako, da so ob vsakem času aktivirane tiste in samo tiste motorične enote, ki so za gib, ki ga izvajamo, potrebne in da so hkrati inhibirane vse tiste motorične enote, ki temu gibu nasprotujejo. Na tej osnovi lahko motorični sistem razdelimo na dva dela:

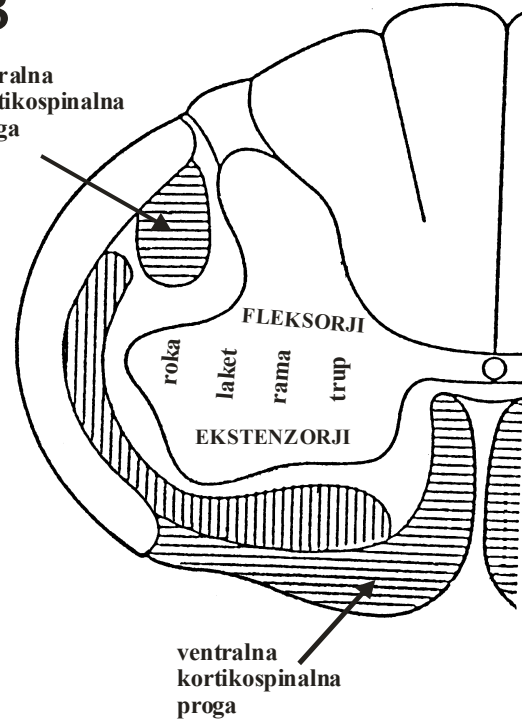
- prvi del predstavlja struktura, za katero velja, da je dokončni izvajalec giba v motoričnem sistemu. To je *motorična enota* s svojimi pripadajočimi sestavnimi deli,
- v drugi del spadajo vse ostale strukture motoričnega živčnega sistema; ta del skrbi za organizacijo delovanja motoričnih enot.

A



B

lateralna kortikospinalna proga



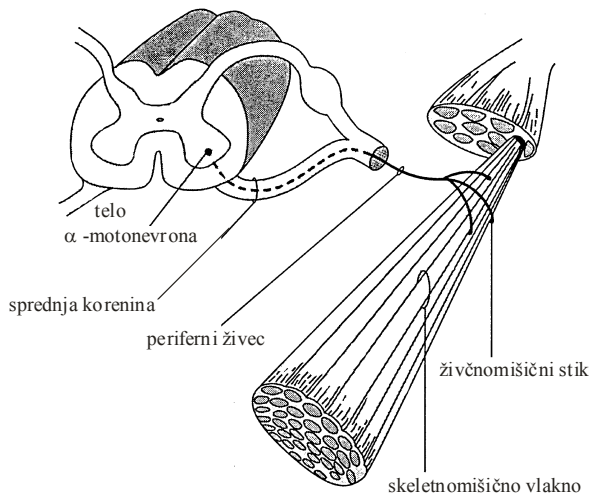
Slika 11.1 A) Potek piramidne proge od možganske skorje do hrbtenjače. Tik pod mostom (lat. pons) del piramidne proge preide na drugo stran, tako da se bodo okvare piramidne proge nad tem krajem pokazale na kontralateralni strani trupa in udov. B) Skupki motonevronov v sivini hrbtenjače in vlakna piramidne proge v belini hrbtenjače so somatotopično urejena. Prav tako so somatotopično porazdeljeni nevroni piramidne proge v primarni motorični skorji. Risbe nad skorjo kažejo, katerim delom telesa pripadajo posamezni predeli možganske skorje.

### Motorična enota

S pojmom motorična enota označujemo  $\alpha$ -motonevron s pripadajočimi skeletnomišičnimi vlakni, torej tistimi vlakni, ki jih ta motonevron oživčuje. Motorična enota ima štiri anatomsko in funkcionalno razpoznavne predele (slika 11.2):

- telo ali somo  $\alpha$ -motonevrona,
- akson, ki v sklopu perifernega živca prenaša signale k skeletni mišici,
- živčnomišični stik oziroma motorična ploščica, ki omogoča prenos signala iz končiča  $\alpha$ -motonevrona na skeletnomišično vlakno (glej točko 11.3 v nadaljnjem besedilu),
- vsa skeletnomišična vlakna, ki jih oživčuje ustrezní  $\alpha$ -motonevron (slika 11.2).

Število skeletnomišičnih vlaken, ki pripadajo eni motorični enoti, je lahko različno: majhno (tudi manj kot 10 vlaken) je pri motoričnih enotah tistih mišic, ki so zadolžene za opravljanje zelo finih gibov (npr. male mišice grla, ki skrbijo za oblikovanje glasov govora ali petja). Veliko število vlaken (okrog 2000) najdemo pri motoričnih enotah tistih mišic, ki so potrebne za vzdrževanje stoje in drže (npr. velike mišice spodnjih udov). Vsako skeletno mišico sestavlja več motoričnih enot, katerih vlakna so med seboj pomešana. V posameznih področjih skeletne mišice najdemo tako eno ob drugem vlakna večih motoričnih enot.



Slika 11.2 Zgradba motorične enote; vsaka motorična enota ima štiri elemente: telo celice (soma) leži v sprednjih rogovih hrbtenjače; akson potuje po perifernem živcu, se v mišici razveji, njegovi razvejki pa prek motoričnih ploščic oživčujejo posamezna skeletna mišična vlakna motorične enote. Število skeletnih mišičnih vlaken se od enote do enote razlikuje.

### Sistem za aktiviranje oziroma deaktiviranje motoričnih enot

Aktivirati motorično enoto pomeni sprožiti kontrakcijo njenih pripadajočih vlaken. Do tega pride, kadar se na posebnem predelu  $\alpha$ -motonevrona, ki leži ob izstopu aksona iz telesa celice, začnejo prožiti akcijski potenciali. Ti nato potujejo vzdolž aksona do motoričnih ploščic, kjer se sprosti kemični prenašalec, ki prek vezave na specifični receptor na skeletnomišičnem vlaknu prenese vzburjenje na skeletno mišično vlakno, to pa se nato skrči (glej spodaj in poglavje Motnje v živčnomišičnem prenosu). Kadar je torej treba motorično enoto aktivirati, je treba doseči razmere za nastanek akcijskega potenciala na  $\alpha$ -motonevrnu, kadar pa aktivnost določene motorične enote ni zaželena, je treba doseči razmere, ki bodo preprečile nastanek akcijskega potenciala. To se dogaja na naslednji način:

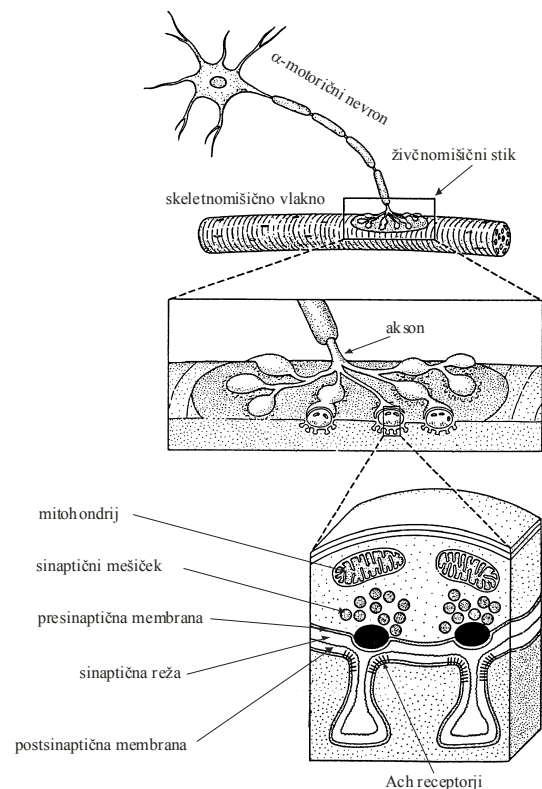
Telo motonevrona je posuto z živčnimi končiči, ki jih tja pošiljajo drugi nevroni. Teh končičev je lahko tudi do 20.000 in pripadajo nevronom z vseh treh hierarhičnih ravni (glej zgoraj) pa tudi nevronom iz drugih struktur. Glede na to, kakšne signale oddajajo na nevrone, delimo te končiče in njihove mehanizme za prenašanje signala na ekscitacijske in inhibicijske. Ekscitacijski prilivi povečajo verjetnost za nastanek akcijskega potenciala, inhibicijski pa to verjetnost zmanjšujejo. (oglej si mehanizem nastanka akcijskega potenciala v poglavju o celici in splošni uvod o delovanju živčevja). Aktivacijo motoričnih enot izvede torej motorični sistem tako, da na ustreznih  $\alpha$ -motonevronih poveča število ekscitacijskih in zmanjša število inhibicijskih prilivov, deaktivacijo motoričnih enot pa na nasproten način. V končni fazi je torej naloga vseh že opisanih struktur osrednjega živčevja (glej zgoraj) pošiljanje takega vzorca ekscitacijskih in inhibicijskih signalov k posameznim  $\alpha$ -motonevromom, da pride do izvedbe željenega giba. Razne okvare osrednjega živčevja prizadenejo nevrone, ki pošiljajo ekscitacijske in inhibitorne signale tako, da se njihovo razmerje v osrednjem živčevju spremeni, to pa povzroči motnje v držbi in gibanju (glej poglavje Motnje mišičnega tonusa).

## 11.3 FIZIOLOGIJA ŽIVČNOMIŠIČNEGA PRENOSA

### Zgradba živčnomišičnega stika

Živčnomišični stik (slika 11.3) je specializirana sinapsa, ki jo imenujemo tudi *motorična ploščica*. Pod pojmom sinapsa razumemo specializirane strukture, prek katerih komunicirajo nevroni s svojimi tarčnimi celicami. Tarčne celice so lahko različne, v primeru živčnomišičnega stika so to skeletnomišična vlakna.

Presinaptični del motorične ploščice sestavlja živčni končič  $\alpha$ -motonevrona, postsinaptični del pa skeletno mišično vlakno pripadajoče motorične enote. Med membrano živčnega končiča (*presinaptično membrano*) in membrano mišičnega vlakna (*postsinaptično membrano*), ki dela v področju živčnomišičnega stika značilne vdolbine, je približno 50 nm široka *sinaptična reža*, v kateri je medceličnina. V živčnem končiču opazimo številne *mešičke*, v katerih je kemični prenašalec. Ti mešički so nabrani na posebnih mestih presinaptične membrane, ki jih imenujemo *aktivne cone* (slika 11.3).



Slika 11.3 Živčnomišični stik.

### Prenos vzburjenja prek živčnomišičnega stika

Naloga vseh naštetih struktur je prenesti signal, ki ga v obliki akcijskega potenciala pošlje  $\alpha$ -motonevrom do živčnega končiča, na skeletnomišično vlakno in to v taki obliki, da bo ta signal lahko sprožil kontrakcijo mišičnega vlakna. Ta naloga zahteva kompleksen mehanizem, v katerem sodeluje cela vrsta dejavnikov. Da lahko prenos razumemo, moramo razumeti pojme, kot so: *vzdraznost membrane*, *membranski potencial*,



*postsinaptični potencial, akcijski potencial, kemični prenos* in še nekatere druge (glej poglavja Celica, celični sistemi in homeostaza in Živčevje).

## Vzdružnost membrane

Preprosto povedano je membrana *vzdružna*, če lahko na njej sprožimo *akcijski potencial (AP)*. V živih organizmih je to možno takrat, kadar so ioni v zunajcelični tekočini prisotni v drugačni sestavi in koncentraciji kot v znotrajcelični. Po fizikalnokemijskih zakonitostih tako stanje vodi do nastanka *električnega potenciala* med notranjo in zunanjo površino membrane. Po znanstveniku, ki je matematično izrazil odvisnost med tem potencialom in razlikami v koncentracijah posameznih ionov, imenujemo ta *membranski potencial* tudi *Nernstov potencial*. Kadar ni prenosa signala skozi membrano, ga imenujemo *mirovni membranski potencial*. Signal se na taki membrani sproži tako, da se spremenijo prepustnosti membrane za določene ione, zaradi česar se tik ob membrani spremenijo njihove koncentracije. Zaradi tega se spremeni membranski potencial, ta sprememba membranskega potenciala pa se nato v določenih razmerah lahko kot AP razširi vzdolž celične membrane.

Načelno se lahko pri prenosu signala spreminjanje koncentracij ionov ob membrani dosega na dva načina: bodisi s stalnim prečrpavanjem ionov z ene strani membrane na drugo, ali pa tako, da se najprej vzpostavi stanje, kjer so ioni že prisotni v različnih koncentracijah, nato pa se ob membrani spreminja samo prepustnost za te ione. V živih organizmih se je uveljavil drugi način. Koncentracije ionov se v takih stanjih spreminjajo zaradi fizikalnokemijskih zakonitosti, ki narekujejo, da se posamezni ioni gibljejo v smeri izenačevanja svojih koncentracij. Na membrani mišičnega vlakna imamo tako črpalko, ki črpa  $\text{Na}^+$  ione iz znotrajceličnega prostora v zunajcelični,  $\text{K}^+$  ione pa nasprotno, iz zunajceličnega prostora v znotrajcelični prostor. Mirovni membranski potencial se vzdržuje zaradi delovanja te črpalke. Treba je ponovno poudariti, da je membrana mišičnega vlakna že v mirovanju različno prepustna za različne ione. Zaradi fizikalnokemijskih zakonitosti, ki jih zaradi zapletenosti na tem mestu ne moremo obravnavati, velja pravilo, da *membranski potencial v vsakem trenutku določa tisti ion, za katerega je membrana najbolj prepustna*. Ker je membrana skeletnomišičnega vlakna (kot tudi membrane drugih vzdružnih celic, npr. nevronov) približno 100-krat bolj prepustna za  $\text{K}^+$  ione kot za  $\text{Na}^+$ , je mirovni membranski potencial pretežno  $\text{K}^+$  potencial in znaša približno -80 mV.

## Mehanizem prenosa signala v živčnomišičnem stiku

AP, ki pripotuje iz prednjih rogov hrbtenjače do živčnega končiča  $\alpha$ -motonevronske povzroči, da v notranjost končiča vstopijo  $\text{Ca}^{2+}$  ioni. Ti sprožijo zlivanje mešičkov, v katerih je spravljen kemični prenašalec, s presinaptično membrano, tako da se prenašalec iz mešičkov sprosti v sinaptično špranjo. Prenasalec, ki je pri živčnomišičnem stiku ester osetne kisline in holina in ga zato imenujemo *acetilholin (ACh)*, pripotuje z difuzijo do postsinaptične membrane. Tam se veže na specifični receptor za ACh (AChR), zaradi česar se spremeni oblika receptorja tako, da nastanejo v njem pore, ki so enako prepustne za ione  $\text{K}^+$  in  $\text{Na}^+$ . Ker je receptorjev veliko, povzročijo ta dogodek *splošno spremembo v prepustnosti postsinaptične membrane za  $\text{K}^+$  in  $\text{Na}^+$* . Glede na prej omenjeno pravilo (da v vsakem trenutku vrednost membranskega potenciala določa ion z največjo prepustnostjo) ion, ki določa vrednost membranskega potenciala, ni več samo  $\text{K}^+$ , ampak sta zdaj to oba,  $\text{Na}^+$  in  $\text{K}^+$ .

Membranski potencial se zato začne pomikati k vrednosti, ki je na sredi, med potencialom  $\text{K}^+$  (-80 mV) in potencialom  $\text{Na}^+$  (+70 mV). Premiku, oziroma spremembi membranskega potenciala, ki je nastala zaradi učinkov kemičnega prenašalca, pravimo na splošno *ekscitacijski postsinaptični potencial (EPSP)* v motorični ploščici pa *potencial motorične ploščice*. EPSP nikoli ne doseže vrednosti ravnotežnostnega potenciala, saj pride že prej do novih dogodkov. Ko se membranski potencial dvigne z vrednosti mirovnega potenciala (-80 mV) na vrednost okrog -40 mV, doseže t.i. *potencial praga*. Pri potencialu praga se zaradi spremembe električnega naboja, kot posledice EPSP, spremeni oblika drugih molekul, ki so vsajene v postsinaptično membrano. Najprej se to zgodi molekulam, ki nato v spremenjeni obliki prepuščajo ione  $\text{Na}^+$  in jih zato imenujemo  *$\text{Na}^+$  kanalčki*. Ker postane v takih razmerah membrana nenadoma bolj prepustna za  $\text{Na}^+$  kot za  $\text{K}^+$ , se -spet v skladu s prej omenjenim pravilom - membranski potencial zelo hitro odkloni proti vrednostim potenciala za  $\text{Na}^+$  (+70 mV). Ta skok v pozitivne vrednosti, ki mu tudi v mišici pravimo AP, pa je zelo kratek, saj se le malo za  $\text{Na}^+$  kanalčki odprejo kanalčki za  $\text{K}^+$ , kanalčki za  $\text{Na}^+$  pa se zaprejo. Zaradi teh sprememb se membranski potencial kmalu ponovno vrne na vrednost mirovnega potenciala. Nastali AP se po svojem nastanku razširi vzdolž vsega mišičnega vlakna in prek sproščanja  $\text{Ca}^{2+}$  iz cistern sarkoplazemskega retikuluma v citoplazmo vlakna sproži kontrakcijo vlakna (glej spodaj). Opisane spremembe membranskega potenciala, med prenosom signala prek živčnomišičnega stika, so podobne kot so prikazane na slikah 1.7 in 1.8 (glej poglavje Celica, celični sistemi in homeostaza).

Za prenos signala prek živčnomišičnega stika je bistveno, da je signal časovno omejen. Za to poskrbi poseben encim, ki razgrajuje ACh in ki ga zato imenujemo *acetilholinesteraza*. Ta encim je v zelo kratkem času zmožen razgraditi ves acetilholin, ki se je sprostil v sinaptično špranjo iz končiča, zato nastajanje EPSP in s tem AP ni več možno. Prenos signala je s tem končan in motorična ploščica je pripravljena za prenos novega signala.

## 11.4 FIZIOLOGIJA MIŠIČNE KONTRAKCIJE

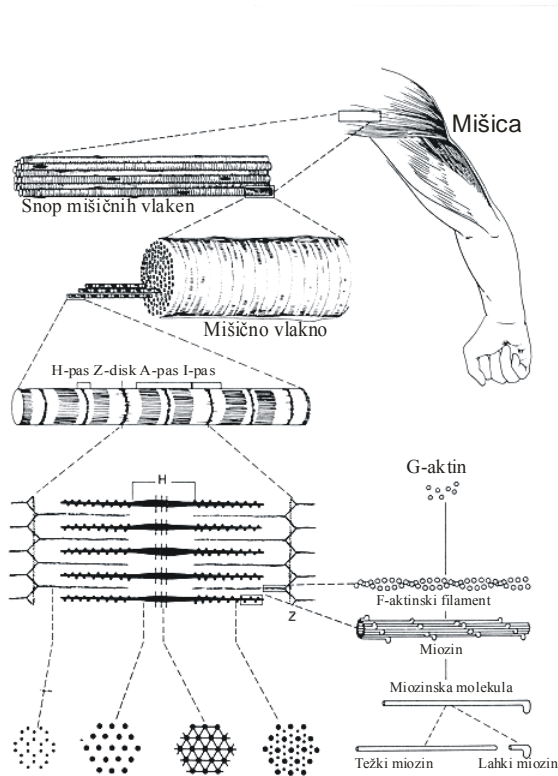
### Struktura skeletne mišice in skeletnomišičnega vlakna

V človeškem telesu najdemo tri vrste mišic: skeletne mišice, ki predstavljajo okrog 40% telesne teže, gladke mišice in srčno mišico. Skeletne mišice so zgrajene iz mišičnih vlaken. Vsako mišično vlakno obdaja vezivna ovojnica (*endomisij*). Mišična vlakna se združujejo v mišične snope, ki so ravno tako obdani z vezivnimi ovojnicami, več mišičnih snopov skupaj pa tvori mišico (slika 11.4). Mišično vlakno je velika, večjedrna, podolgovata celica. Dolžina mišičnih vlaken se od mišice do mišice spreminja in lahko doseže tudi 15 cm, premer vlaken pa se giblje med 50 in 200  $\mu\text{m}$ . Zaradi svojih specifičnosti imajo celične strukture mišičnega vlakna svoja posebna imena: tako imenujemo membrano mišičnega vlakna *sarkolema*, citoplazmo *sarkoplazma*, mitohondrije *sarkosomi*, endoplazemski retikulum *sarkoplazemski retikulum*, itd.

Za razumevanje kontrakcije mišičnega vlakna moramo poznati njegovo zgradbo in ureditev celičnih struktur v njem. V sarkoplazmi se nahajajo mišične fibrile - *miofilamenti*, ki so urejene na poseben način, kar daje skeletnemu mišičnemu vlaknu, če ga gledamo pod mikroskopom, videz prečne progavosti. Mišične fibrile imajo posebno molekularno zgradbo v kateri prevladujeta molekuli *miozin* in *aktin*. Miozinske molekule (debeli filamenti) so zgrajene iz glave, vratu in repa (slika 11.4). Glava miozina ima ATP-azno aktivnost (sposobnost cepljenja molekule ATP in prevajanja energije, ki se sprosti ob



cepitvi v mehansko), vrat sestavljajo molekule težkega meromiozina, rep pa molekule lahkega meromiozina. Aktin (tanki filamenti) je zgrajen iz dveh verig, vzdolž njegove molekule pa se ovija še molekula *tropomiozina*. Na vsakih 40 nm se na tropomiozin veže molekula *troponina*. Troponin je zgrajen iz treh podenot: *troponin-C* ima vezavno mesto za  $Ca^{2+}$  ione, *troponin-T* veže celotno molekulo na tropomiozin in *troponin-I*, ki v nekontrahiranem stanju inhibira nastanek mostičkov med miozinom in aktinom. Opisane molekule so združene v kompleksnejšo zgradbo, ki predstavlja osnovno enoto prečne progavosti in jo imenujemo *sarkomera* (slika 11.4). Sarkomera meri v dolžino med 1.5 in 3.0  $\mu m$ . Sestavljajo jo temnejše proge ali A-pas, v katerih se nahajajo aktinska in miozinska vlakna, znotraj A-pasu je H-pas, kjer so samo miozinska vlakna; in svetlejše proge ali I-pasovi, kjer so samo aktinska vlakna. Na meji med posameznimi sarkomerami so Z-diski, kamor se pripenjajo aktinska vlakna. Tudi sarkoplazemski retikulum je urejen na poseben način v sistem vzdolžnih cevčic-cistern (*L-sistem*), ki ležijo vzporedno z mišičnimi fibrilami. Sarkoplazemski retikulum predstavlja notranji rezervoar  $Ca^{2+}$  ionov. Sarkolema se na večjih mestih globoko zajeda v notranjost mišičnega vlakna in tvori prečni membranski sistem ali *T-sistem*. Mesta, kjer se T- in L sistem stikata, imenujemo *triade*.

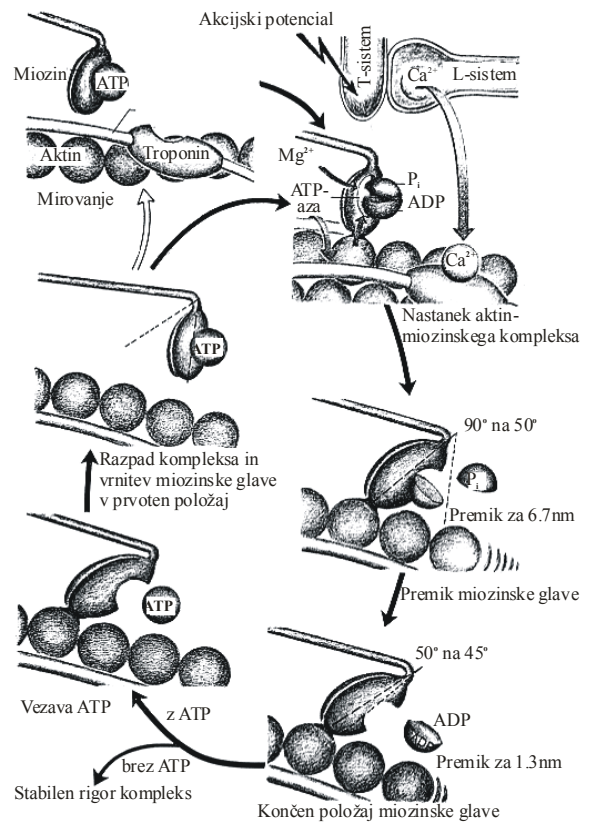


Slika 11.4 Zgradba mišičnega vlakna in organizacija aktinskih in miozinskih filamentov v vlaknu.

### Mehanizem mišične kontrakcije

Mehanizmu kontrakcije mišičnega vlakna pravimo tudi mehanizem drsečih filamentov. Akcijski potencial, ki nastane v področju živčnomišičnega stika, se po sarkolemi in prek T-sistema razširi v notranjost mišičnega vlakna na L-sistem, kar sproži sproščanje  $Ca^{2+}$  ionov iz sarkoplazemskega retikuluma v citoplazmo.  $Ca^{2+}$  ioni se vežejo na troponin-C, kar prekine

inhibicijo I-troponina in omogoči nastanek kompleksa aktin-miozin-ATP (aktin-miozinski mostiček) (slika 11.5). Ob prisotnosti  $Mg^{2+}$  ionov se v miozinski glavi aktivira ATP-aza, ki hidrolizira ATP in sprosti anorganski fosfat ( $P_i$ ). Zaradi te kemijske reakcije se spremeni struktura miozinske molekule tako, da je naklon miozinske glave drugačen. Ta sprememba premakne aktinsko molekulo za določeno dolžino (6,7 nm). V naslednji fazi se iz kompleksa odcepi molekula ADP, kar premakne aktin še za 1,3 nm. Nastali kompleks imenujemo *rigor kompleks*, ki je stabilen in razpade šele po tem, ko se na glavo miozina veže nova molekula ATP. Po tej vezavi rigor kompleks razpade in omogoči vzpostavitev prvotne oblike molekule miozina in s tem pripravi miozinsko molekulo na nov cikel, v katerem se pravkar opisani dogodki ponovijo. Ciklusi se ponavljajo dokler je v citoplazmi dovolj visoka koncentracija  $Ca^{2+}$  in ATP. Proces aktivne kontrakcije se zaključi s črpanjem  $Ca^{2+}$  v cisterne sarkoplazemskega retikuluma. S ponavljanjem ciklusov se dolžina sarkomere zmanjšuje, kar povzroči krčenje mišice. Kadar v celici zmanjka ATP, ostane kompleks aktin-miozin stabilen, kar se zgodi npr. kmalu po smrti. Togemu stanju v kakršnem so takrat mišice pravimo *rigor mortis* ali mrliška okorelost.

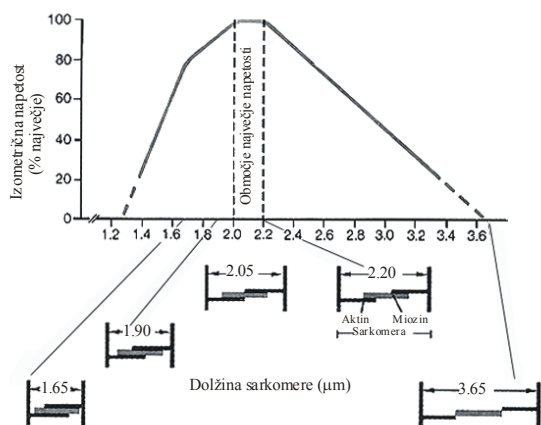


Slika 11.5 Mehanizem drsečih filamentov.

*Moč mišične kontrakcije* je odvisna od števila aktiviranih motoričnih enot v tej mišici in se torej uravnava s prilivom ekscitacijskih potencialov na telo  $\alpha$ - motonevrona. Vsak AP, ki nastane v področju živčnomišičnih stikov, ki pripadajo posameznim motoričnim enotam, pripotuje v notranjost vlaken enote, povzroči maksimalno sproščanje  $Ca^{2+}$  ionov in s tem maksimalno skrčenje vlaken. En sam AP povzroči le hipno skrčenje vlakna, ki mu sledi relaksacija. Kadar pa je frekvenca AP dovolj visoka in pride zato že v fazi relaksacije do ponovnega krčenja vlakna, se posamezna krčenja združijo

oziroma zlijejo v maksimalno možno kontrakcijo vlakna, čemur pravimo *tetanična kontrakcija*.

Zaradi prej opisanih molekularnih mehanizmov, obstaja med dolžino mišice in močjo kontrakcije povezava. Celotna napetost, ki jo lahko razvije mišica, je odvisna od aktivne in mirujoče napetosti. *Aktivna napetost* je odvisna od števila aktin-miozinskih mostičkov. Največja aktivna izometrična kontrakcija se razvije pri mirujoči dolžini sarkomere  $L_{max}$  (2-2,2  $\mu\text{m}$ ), ker je pri tej dolžini možno vzpostaviti največje število aktin-miozinskih mostičkov. Kadar je dolžina sarkomere daljša ali krajša od  $L_{max}$ , pride do prekrivanja aktinskih in miozinskih vlaken in s tem do manjšega števila mostičkov, kar pozroči manjšo napetost mišice (slika 11.6). *Mirujoča napetost* mišice je odvisna od prisotnosti elastičnih komponent v mišici in vezivnem tkivu, krvnih žilah itd. Elastične komponente v mišičnem vlaknu ležijo vzporedno s sarkomerami ali v snopičih. Elastične komponente omogočajo lažjo skrčitev in sprostitvev mišice ob kontrakciji.



Slika 11.6 Odvisnost aktivne napetosti mišice od dolžine sarkomere pri kontrakciji.

Vsaka mišica je, glede na vrsto gibanja, ki ga opravlja in vzdržuje, sestavljena iz kombinacije dveh tipov vlaken in nekaj vmesnih podtipov. Glede na prevladujoči tip vlaken, ločimo mišice na hitre in počasne. *Hitri tip mišičnega vlakna* ima pretežno glikolitično presnovo (glej poglavje Presnova) in je manj prekrvljen. Ta tip vlaken je aktiven krajši čas vendar bolj intenzivno. Prisoten je v vseh tistih mišicah, kjer je potrebno pridobiti veliko moč kontrakcije v kratkem času. *Počasen tip mišičnega vlakna* je prilagojen na počasno, a vztrajno delovanje. Je manjši in bolj bogato prekrvljen. V njem prevladuje oksidativen tip presnove, kar pomeni, da potrebuje za normalno delovanje stalno preskrbo s kisikom.

### Slovstvo

Ghez C, Krakauer J (2000) *The Organization of Movement In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds) Principles of Neural Science, Elsevier, New York.*

Grubič Z (1991) *Patofiziologija ohlapne in spastične ohromelosti. Med Razgl 30: 497-518.*

Janko M (1987) *Gibanje. Med Razgl 26: 377-394.*

Janko M (1991) *Motnje gibanja. Med Razgl 30: 55-69.*  
Štrucl M (1989) *Fiziologija živčevja. Med Razgl, 65-96.*

### Vprašanja

- Hoteni gib, oziroma gib, ki ga izvršimo na povelje, organiziramo tako, da pošljemo ustrezne signale do motoričnih enot iz
  - skeletnomišičnega vlakna
  - primarne motorične skorje
  - možganske ovojnice,
  - ti signali potujejo po
    - piramidni progi
    - optičnem živcu
- V mišicah, s katerimi izvajamo fine gibe (npr. zunanje očesne mišice), je število skeletnomišičnih vlaken, ki pripadajo posamezni motorični enoti
  - veliko
  - majhno.
 V mišicah, ki jih ne uporabljamo za izvajanje finih gibov (npr. antigravitacijske mišice spodnjih okončin), je število skeletnomišičnih vlaken, ki pripadajo posamezni motorični enoti
  - veliko
  - majhno.
- Živčni prenašalci (nevrottransmitorji) so snovi, ki
  - se izločijo iz jetrne celice in se nato vežejo na receptorje na membrani nevronov
  - se izločijo iz presinaptične celice in se vežejo na receptorje na membrani postsinaptične celice
  - se izločijo iz postsinaptične celice in se nato vežejo na receptor na membrani presinaptične celice
  - jih najdemo v vseh celicah v organizmu.
  - jih najdemo izključno v možganski skorji.
- Motorična ploščica je
  - sinapsa, kjer je presinaptična celica motonevron, postsinaptična celica pa senzorični nevron
  - sinapsa, kjer je presinaptična celica motonevron, postsinaptična celica pa skeletnomišično vlakno
  - sinapsa, kjer je presinaptična celica motonevron, postsinaptična celica pa celica B v trebušni slinavki
  - kostna ploščica, ki služi pri uravnavanju motorike
  - vsaka ploščica v organizmu, ki se samodejno giblje.
- V motorični ploščici je živčni prenašalec
  - adrenalin
  - gama-aminomaslena kislina
  - glicin
  - serotonin
  - acetilholin.
- Ob vezavi prenašalca na specifični receptor na postsinaptični membrani motorične ploščice, se neposredno odprejo
  - napetostni kanalčki za  $\text{Na}^+$
  - napetostni kanalčki za  $\text{K}^+$
  - kemični kanalčki, ki so prepustni za  $\text{Na}^+$  in  $\text{K}^+$
  - kemični kanalčki, ki so prepustni samo za  $\text{Na}^+$
  - noben odgovor ni pravilen.
- Receptor za acetilholin je
  - prosta maščobna kislina
  - beljakovina
  - glukozni polimer,
  - ki potem, ko se nanj(o) veže acetilholin,
  - spremeni svojo obliko (konformacijo)
  - odplava s celične membrane.

8. Ko ekscitacijski postsinaptični potencial v motorični ploščici doseže vrednost praga,
- se odprejo napetostni kanalčki za  $\text{Na}^+$
  - se odprejo kemični kanalčki za  $\text{Na}^+$
  - se odprejo vsi kanalčki na membrani
  - se odprejo napetostni kanalčki za  $\text{Cl}^-$
  - se zaprejo napetostni kanalčki za  $\text{Na}^+$ .
9. Označi pravilne trditve
- sinapsa je specializirana struktura prek katere komunicirata skeletna mišica in kost
  - sinapsa je specializirana struktura prek katere komunicirata nevron in kost
  - sinapsa je specializirana struktura prek katere komunicira nevron s svojimi tarčnimi celicami
  - sinapsa prek katere komunicirata  $\alpha$ -motonevron in skeletnomišično vlakno se imenuje živčnomišični stik
  - sinapsa prek katere komunicirata  $\alpha$ -motonevron in skeletnomišično vlakno se imenuje tudi motorična ploščica.
10. Označi pravilne trditve
- vzdružna membrana je enako prepustna za vse ione
  - membranski potencial v vsakem trenutku določa tisti ion, za katerega je vzdružna membrana najbolj prepustna
  - membranski potencial v vsakem trenutku določa tisti ion, za katerega je vzdružna membrana najmanj prepustna
  - kadar ni prenosa signala, je vzdružna membrana najbolj prepustna za ione  $\text{K}^+$
  - kadar ni prenosa signala, je vzdružna membrana najbolj prepustna za ione  $\text{Na}^+$ .
11. Premiku, oziroma spremembi membranskega potenciala, do katere pride takrat, ko ekscitacijski postsinaptični potencial (EPSP) doseže prag, pravimo
- mirovni membranski potencial
  - akcijski potencial
  - potencial praga
  - kalijev potencial
  - kalcijev potencial.
12. Pri organizaciji in izvajanju hotenih gibov
- sodelujejo  $\alpha$  - motonevroni
  - sodelujejo motorične enote
  - sodeluje piramidna proga
  - sodeluje primarna možganska skorja
  - sodelujejo skeletne mišice.
13. Pri organizaciji patelarnega refleksa je potrebna udeležba
- primarne motorične skorje
  - možganskega debla
  - hrbtenjače
  - mišice m. quadriceps femoris
  - mišice m. biceps brachii.
14. V hierarhični zgradbi motoričnega sistema je pravilno zaporedje od najvišje ravni k nižjim naslednje
- hrbtenjača - možgansko deblo - možganska skorja
  - možgansko deblo - možganska skorja - hrbtenjača
  - možganska skorja - hrbtenjača - možgansko deblo
  - možgansko deblo - hrbtenjača - možganska skorja
  - možganska skorja - možgansko deblo - hrbtenjača.
15. Primarna motorična skorja je organizirana tako, da
- prstom rok pripada večji delež skorje kot prstom nog
  - prstom nog pripada večji delež skorje kot prstom rok
  - vsem delom telesa pripadajo enaki deleži skorje
  - največji delež skorje pripada trupu
  - delom telesa, ki sodelujejo pri bolj finih gibih, pripadajo večji deleži skorje kot delom telesa, kjer so izvajani gibi manj fini.
16. Pojem motorična enota označuje
- nevron piramidne proge z vsemi pripadajočimi  $\alpha$ -motonevroni
  - celoten motorični sistem
  - $\alpha$ -motonevron s pripadajočimi skeletnomišičnimi vlakni
  - predel primarne možganske skorje, ki odgovarja posameznemu delu telesa
  - skupek motonevronov v hrbtenjači, ki oživčuje določeno mišico.



## 12 ŽLEZE Z NOTRANJIM IZLOČANJEM - HIPOTALAMUS IN HIPOFIZA

Marjan Rupnik

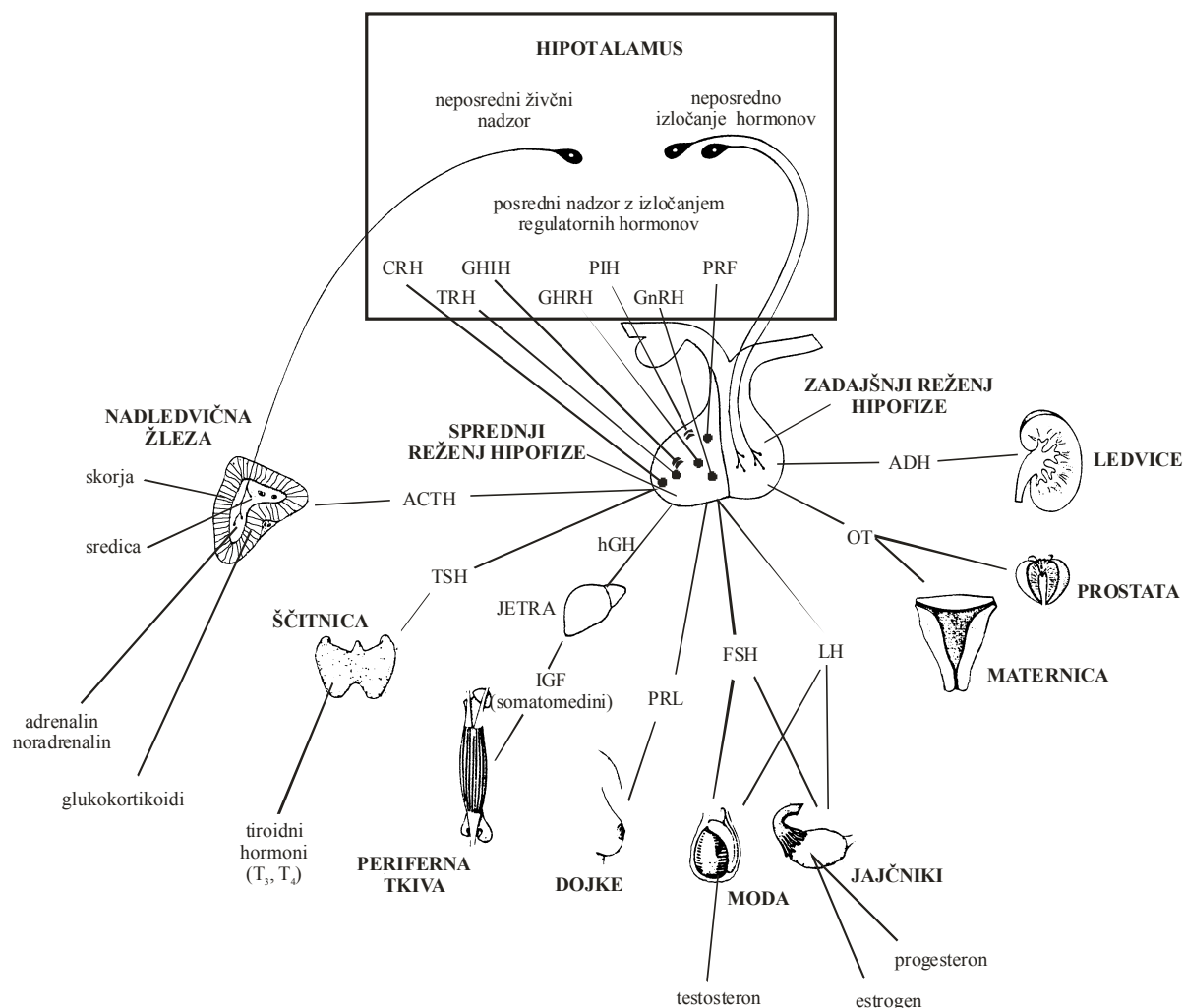
### 12.1 OSNOVNI MEHANIZMI DELOVANJA ŽLEZ Z NOTRANJIM IZLOČANJEM

Žleze z notranjim izločanjem ali *endokrine žleze*, izločajo svoje produkte, hormone, neposredno v zunajcelično tekočino, za razliko od *eksokrinih žlez*, ki produkte izločajo v svetlino.

Endokrini sistem sestavljajo žleze z notranjim izločanjem ter nekateri organi, ki vsebujejo endokrino tkivo (slika 12.1). Hormoni uravnavajo razmere v notranjem okolju organizma, poleg tega pa vplivajo na človekovo vedenje in prilagajanje zunanemu okolju. Pomagajo pri uravnavanju izločanja drugih žlez, uravnavanju kontrakcije srčne mišice ter uravnavanju delovanja imunskega odziva. Hormoni so pomembni pri rasti, razvoju in razmnoževanju.

Endokrini sistem uravnava homeostazo v sodelovanju in vzporedno z živčevjem. Živčevje uravnava homeostazo s kratkimi, hitrimi živčnimi impulzi, ki učinkujejo na manjše število tarčnih celic. Sprožijo npr. krčenje mišic ali izločanje hormonov. Endokrini sistem deluje sistemsko, sočasno na mnoge celice v organizmu. Vpliv je počasnejši in dolgotrajnejši. Glede na kemijsko strukturo delimo hormone v tri skupine:

- derivati aminokislin (kateholamini, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, melatonin)
- peptidni hormoni (ACTH, MSH, PRL, PTH)
- steroidni hormoni (spolni hormoni, kortikosteroidi, kalcitriol)



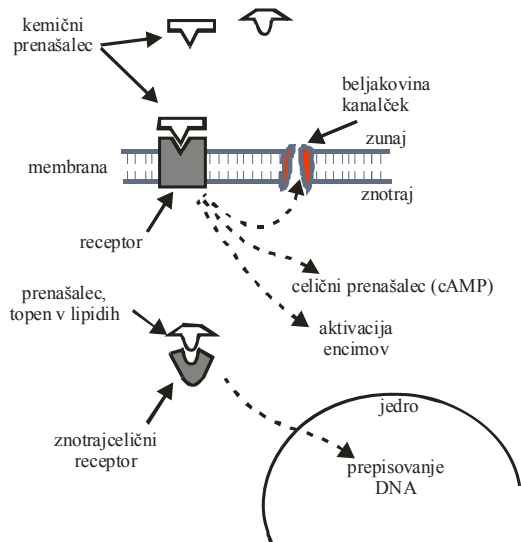
Slika 12.1 Pregled endokrinega sistema, ki ga nadzoruje hipotalamus (okrajšave imen hormonov so razčlenjene v preglednicah tega poglavja).

Določeni hormon učinkuje na specifične tarčne celice, ki imajo receptorje za ta hormon. V krvi so hormoni prosto raztopljeni (vodotopni hormoni) ali vezani na transportne beljakovine

(steroidni in tiroidni hormoni). Hkrati je v krvi več hormonov, ki lahko sočasno delujejo na isto tkivo ali celico. Učinek dveh različnih hormonov na eno celico je lahko nasprotujoč ali

*antagonističen* (npr. paratiroidni hormon in kalcitonin), dopolnjujoč ali *sinergističen* (rastni hormon in glukokortikoidi) ali prisotnost prvega dopušča delovanje drugega. Takšno učinkovanje je *permisivno* (adrenalin in tiroidni hormon).

Receptorske beljakovine za vodotopne hormone, kateholamine in peptidne hormone so na zunanem delu celične membrane tarčne celice (glej poglavje Celica, celični sistemi in homeostaza; slika 12.2). Učinek v citoplazmo posreduje celični prenašalec (npr. cAMP), ki sproži v citoplazmi zaporedje biokemijskih procesov. Tiroidni in steroidni hormoni prečkajo celično membrano in se vežejo na receptorje v citoplazmi ali jedru. Spodbujajo oziroma zavirajo izražanje specifičnih genov.



Slika 12.2 Učinek hormonov na celico.

Natančno uravnavanje sproščanja hormonov iz žlez z notranjim izločanjem preprečuje premajhno ali čezmerno izločanje hormonov. Izločanje hormonov uravnavajo živčni dražljaji, spremembe v kemični sestavi plazme (npr.  $\text{Ca}^{2+}$ , glukoza) ter spremembe v koncentraciji drugih hormonov (npr.  $\text{T}_3/\text{T}_4$ ). Večinoma poteka uravnavanje endokrine funkcije prek negativne povratne zveze (glej poglavje Celica, celični sistemi in homeostaza). Poznamo tudi primere pozitivne povratne zveze (oksitocin pri porodu).

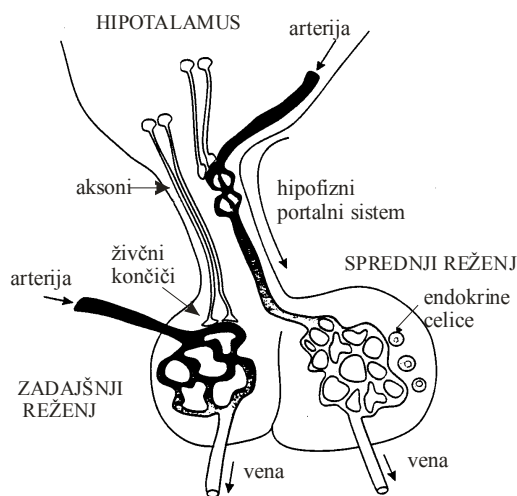
## 12.2 HIPOTALAMUS IN DELOVANJE HIPOFIZE

Hipotalamus vpliva na aktivnost avtonomnega živčevja in sodeluje pri uravnavanju mnogih endokrinih funkcij v organizmu. Hipotalamične živčne celice vplivajo na endokrini sistem hipofize neposredno prek svojih aksonov ali pa posredno prek hipofiznega portalnega sistema žil (slika 12.3). Kapilarni pletež ovija živčne celice hipotalamusa. Endotelijske celice v tem predelu so bolj kot običajno prepustne za večje molekule, ki tako lažje vstopijo ali zapustijo krvožilje. Preden zapustijo hipotalamus se kapilare združijo v večje žile in se nato v sprednjem režnju hipofize razširijo v drug kapilarni pletež, ki obdaja različne endokrine celice. Portalni sistem je izredno učinkovit način prenosa regulatornih snovi do njihovih tarčnih celic v hipofizi, saj regulatorni hormoni dosežejo tarčne celice še preden se razredčijo v sistemskem krvnem obtoku.

Hipotalamus prek hipofize uravnava telesno rast, razvoj, presnovo in homeostazo organizma. Povezave hipotalamusa z drugimi predeli živčevja so podlaga za vplive človekovega razpoloženja ter zaznav na delovanje endokrinega sistema.

Hipofiza pri človeku ima dva glavna dela: sprednji ali anteriorni režanj žleze (*adenohipofiza*) in zadajšnji ali posteriorni režanj (*neurohipofiza*). Srednji režanj hipofize je pri odraslem človeku slabo izražen.

Izločanje hormonov iz prednjega režnja hipofize uravnavajo sproščujoči in zavirajoči hormoni iz nevronov hipotalamusa. Ti hormoni se izločajo v hipofizni portalni sistem ter vstopajo v bogat kapilarni pletež prednjega režnja hipofize. Histološko lahko v prednji hipofizi ločimo 5 skupin celic, ki izločajo 6 peptidnih hormonov, katerih delovanje je pri človeku dobro poznano (razpredelnica 12.1).



Slika 12.3 Portalni sistem hipofize.

**Somatotropne celice** proizvajajo in izločajo človeški rastni hormon (*human growth hormone; hGH*). Izločanje uravnava dva antagonistična hipotalamična hormona, zaviralni *somatostatin* (ang. *growth hormone inhibiting hormone; GHIH*) ter sproščujoči *somatoliberin* (ang. *growth hormone releasing hormone; GHRH*). Rastni hormon je poglavitni anabolni hormon, ki spodbuja celično delitev in rast. Učinki ravnega hormona so povečini posredni, prek t.i. insulinu podobnih dejavnikov (*somatomedini* ali ang. *insulin-like growth factors; IGF*), ki nastajajo v jetrih po stimulaciji z rastnim hormonom. Premajhno izločanje ravnega hormona v otroštvu in puberteti se kaže v pritlikavosti, ljudje pri katerih se v mladosti hormon pretirano izloča so velikani. V kasnejših obdobjih (ko se kostne epifize zapro) pa pretirano izločanje privede do *akromegalije*. Pri akromegaliji pride do spreminjanja oblike kosti in mehkih tkiv zaradi prekomerne rasti, toda tako da se predvsem povečajo dlani, stopala, obseg glave, velikost nosu, jezika ipd, kar povzroči značilen videz teh bolnikov.

**Laktotropne celice** na ukaz *prolaktoliberina* (ang. *prolactin releasing hormone; PRH*) izločajo *prolaktin (PRL)*. Produkcijo in izločanje prolaktina zavira dopamin. Prolaktin je potreben za razvoj mlečnih žlez ter nastanek mleka.

**Tirotropne celice** izločajo hormon *tiotropin*, ki stimulira žlezo ščitnico (*tiroideo stimulirajoči hormon; TSH*). Dražljaj je *tiroliberin* (ang. *thyrotropin releasing hormone; TRH*). Kot pove ime, hormon TSH spodbuja delovanje ščitnice. Izločanje TSH zavira *somatostatin* (GHIH).

**Kortikotropne celice** izločajo *adrenokortikotropni hormon* (ang. *adrenocorticotrophic hormone; ACTH*) in *melanocyte stimulirajoči hormon (MSH)*. Izločanje sproži *kortikoliberin* (ang. *corticotropin releasing hormone; CRH*). ACTH ob vezavi

na celice v skorji nadledvične žleze sproži izločanje glukokortikoidov.

Tudi **gonadotropne celice** izločajo dva gonadotropna hormona, *folikle stimulirajoči hormon (FSH)* in *luteinizirajoči hormon (LH)*. Prožilec je hipotalamični hormon *gonadoliberin (gonadotropin releasing hormone; GnRH)*. Gonadotropina vplivata tako na moške kot ženske spolne žleze.

Zadajšnji režanj hipofize izloča dva peptidna hormona, ki nastajata v celičnih telesih hipotalamičnih živčnih celic. *Oksitocin (OT)* proizvajajo **celice paraventricularnega jedra**, ki se refleksno odzovejo na draženje mehanoreceptorjev v prsih med dojenjem. Izločanje oksitocina iz zadajšnjega režnja hipofize spodbudi kontrakcijo mišičnoepitelnih celic mlečnih

vodov, kar sproži izločanje mleka. Oksitocin prav tako spodbuja krčenje gladkih mišičnih vlaken maternice pri porodu. S tem se pospeši iztis ploda, po porodu pa oksitocinsko spodbujanje nadaljnega krčenja mišic v steni maternice zmanjša izgubo krvi.

*Antidiuretični hormon (ADH)* ali *vazopresin* nastaja v **supraoptičnem jedru** hipotalamusa. Nastajanje in izločanje hormona sprožijo senzorični signali iz lokalnih osmoreceptorjev ter kardiopulmonalnih in sistemskih arterijskih baroreceptorjev. Prvi se aktivirajo ob povečani osmolarnosti zunajcelične tekočine, drugi pa se odzovejo na padec arterijskega tlaka ali volumna krvi. ADH spodbuja reabsorpcijo vode iz zbiralc v ledvicah ter povečuje periferni upor s konstrikcijo arteriol (glej poglavje Ledvice).

Preglednica 12.1 Hormoni hipofize, njihovi učinki na tarčna tkiva in poglavitni regulatorni hormoni, ki uravnavajo njihovo izločanje.

| Vir hormona                               | Kaj uravnava izločanje hormona             | celice       | Hormon (ime in mednarodna kratica)         | Tarčna tkiva                        | Učinek hormona  |
|---|--|--------------|--|-------------------------------------|---|
| sprednji režanj hipofize (adenohipofiza)  | tiroliberin (TRH)                          | tirotropi    | tiroideo stimulirajoči hormon (TSH)        | ščitnica                            | ➤ sinteza in izločanje ščitničnih hormonov                                    |
|   | somatostatin (GHIH)                        |              |  |                                     | ➤   |
|   | kortikoliberin (CRH)                       | kortikotropi | adrenokortikotropni hormon (ACTH)          | skorja nadledvičnice                | ➤ sinteza in izločanje glukokortikoidov                                       |
|   | gonadoliberin (GnRH)                       | gonadotropi  | folikle stimulirajoči hormon (FSH)         | folikularne celice jajčnikov        | ➤ sinteza in izločanje estrogenov<br>➤ razvoj folikla                         |
|   |  |              |  | moda                                | ➤ zorenje spermijev   |
|   |  |              | luteinizirajoči hormon (LH)                | folikularne celice jajčnikov        | ➤ ovulacija<br>➤ tvorba rumenega telesca<br>➤ izločanje progesterona          |
|   |  |              |  | moda                                | ➤ sinteza in izločanje testosterona   |
|   | prolaktoliberin (PRH)                      | laktotropi   | prolaktin (PRL)                            | mlečne žleze                        | ➤ spodbuja delovanje žleznega tkiva v dojki in nastanek mleka                 |
|   | dopamin                                    |              |  |                                     | ➤   |
|   | somatoliberin (GHRH)                       | somatotropi  | rastni hormon (hGH)                        | vse celice                          | ➤ rast<br>➤ sinteza beljakovin<br>➤ lipoliza                                  |
| somatostatin (GHIH)                       |  |              |  | ➤                                   |   |
| zadajšnji režanj hipofize (nevrohipofiza) | živčna vlakna iz supraoptičnega jedra      |              | antidiuretični hormon (ADH) ali vazopresin | ledvice                             | ➤ reabsorbicija vode<br>➤ zvečanje volumna krvi in arterijskega tlaka         |
|   | živčna vlakna iz paraventricularnega jedra |              | oksitocin (OT)                             | maternica, mlečne žleze<br>prostata | ➤ krčenje gladkih mišic maternice<br>➤ iztiskanje mleka<br>➤ krčenje prostate |

### 12.3 SPOLNE ŽLEZE

Temeljna regulatorna hormona, ki uravnava delovanje spolnih žlez sta FSH in LH (preglednica 12.1). Spolni hormoni ovarijev in testisov so pomembni pri razvoju in vzdrževanju sekundarnih spolnih znakov ter normalni reproduktivni funkciji.

Pri moških, intersticijske ali *Leydigove celice* proizvajajo *androgene* ali moške spolne hormone. Najpomembnejši androgen je *testosteron* (glej poglavje Fiziologija reprodukcije).

Pri ženskah se jajčece razvija v foliklih jajčnikov. Folikli, ki obdajajo jajčno celico, proizvajajo *estrogene*, posebej *estradiol*. Po ovulaciji se preostale folikularne celice reorganizirajo v rumeno telesce, ki izloča mešanico estrogenov in *progesteron* (glej poglavje Fiziologija reprodukcije).

### 12.3 OSTALE ŽLEZE Z NOTRANJIM IZLOČANJEM

Med histološko dobro ločljivimi žlezami z notranjim izločanjem sodita še *češarika* in *timus* (slika 12.1). Češariko sestavljajo *pinealociti*, ki izločajo *melatonin*. Pomen melatonina še ni dorečen, vpliva pa na ciklus spanja in proces spolnega dozorevanja.

Vloga timusa je povezana z razvojem in vzdrževanjem imunskega odziva. Hormon *timopoetin* pospešuje zorenje limfocitov T.

Histološko slabše opredeljiva tkiva z endokrino funkcijo najdemo v gastrointestinalnem traktu, posteljici, ledvicah ter srcu. Ledvice sproščajo eritropoetin, ki spodbuja nastajanje eritrocitov v kostnem mozgu ter aktivirajo vitamin D<sub>3</sub> v aktivno obliko (hormon; glej Presnova Ca<sup>2+</sup> in fosfatov).

#### Slovstvo

*Tortora GJ, Grabowski SR (1996) Principles of anatomy and physiology. Harper Collins Publishers, New York.*

*Martini FH (1995) Fundamentals of Anatomy and Physiology. Prentice Hall, New Jersey.*

*McGeown JG (1996) Physiology, Churchill Livingstone, New York.*

*Kocijančič A (1987) Endokrinologija. Državna založba Slovenije, Ljubljana.*

#### Vprašanja

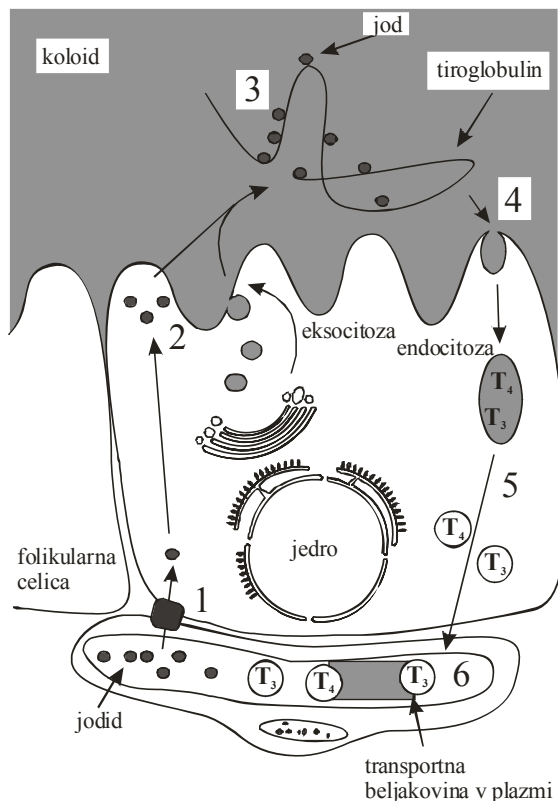
1. Za delovanje endokrinega sistema velja, da
  - a) igra manj pomembno vlogo v uravnavanju notranjega okolja v organizmu kot to velja za živčni sistem
  - b) so odzivi endokrinega sistema na dražljaje iz okolja v večini primerov počasnejši od reakcij živčevja
  - c) ima hipotalamus pomembno vlogo v usklajevanju delovanja živčevja in endokrinega sistema
  - č) vpliv hormonov na lastno izločanje največkrat temelji na mehanizmih negativne povratne zveze
  - d) noben odgovor ni pravilen.

2. Ščitnico spodbujajoči hormon (TSH) spodbuja
  - a) sintezo in izločanje tiroksina
  - b) izločanje kortizola
  - c) reabsorpcijo vode iz zbiralnih tubulov ledvic
  - č) nastajanje mleka v mlečni žlezi
  - d) noben odgovor ni pravilen.
3. Prolaktin spodbuja
  - a) delovanje spolnih žlez
  - b) izločanje mleka iz mlečne žleze
  - c) izločanje tiroksina
  - č) izločanje kortizola
  - d) nastajanje mleka v mlečni žlezi.
4. Rastni hormon (GH) spodbuja
  - a) izločanje mleka iz mlečne žleze
  - b) izločanje tiroksina
  - c) delitev celic v kosteh in mehkih tkivih v obdobju rasti
  - č) izločanje kortizola
  - d) noben odgovor ni pravilen.
5. Antidiuretični hormon (ADH) spodbuja
  - a) delovanje spolnih žlez
  - b) izločanje mleka iz mlečne žleze
  - c) izločanje tiroksina
  - č) reabsorpcijo vode iz zbiralcev v ledvicah
  - d) noben odgovor ni pravilen.
6. Hormona, ki spodbujata delovanje spolnih žlez sta
  - a) oksitocin in ADH
  - b) FSH in LH
  - c) ACTH in TSH
  - č) prolaktin in rastni hormon
  - d) noben odgovor ni pravilen.
7. Iz sprednjega režnja hipofize se izločajo
  - a) oksitocin
  - b) insulin
  - c) tiroksin
  - č) adrenalin
  - d) noben odgovor ni pravilen.
8. Iz sprednjega režnja hipofize se izločajo
  - a) rastni hormon
  - b) FSH in LH
  - c) TSH
  - č) prolaktin
  - d) ACTH.



## 13 ŽLEZE Z NOTRANJIM IZLOČANJEM - ŠČITNICA

Marjan Rupnik



Slika 13.1 Pomembnejši koraki pri sintezi, skladiščenju in sekreciji ščitničnih hormonov. 1) jodid se z aktivnim transportom prenaša v citoplazmo folikularnih celic 2) oksidacija jodida v jod in eksocitoza tiroglobulina v koloid folikla 3) jodiranje tiroglobulina, sinteza  $T_4$  in  $T_3$  4) endocitoza koloida 5) presnova koloida, sproščanje  $T_4$  in  $T_3$  v plazmo 6) vezava na transportne beljakovine in počasno sproščanje iz plazme v tarčne celice.

Razpredelnica 13.1 Hormona ščitnice, njihuni učinki na tarčna tkiva in pglavitni dejavniki, ki uravnavajo njuno izločanje.

| Vir hormona                     | Kaj uravnava izločanje hormona in kako: (↑) ali (↓) | Hormon (ime in mednarodna kratica)           | Tarčna tkiva           | Učinek hormona  |
|---------------------------------|---|--|------------------------|---|
| ščitnica (folikularni epitelij) | TSH (↑)   | tiroksin ( $T_4$ ), trijodotironin ( $T_3$ ) | večina celic organizma | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ povečuje porabo energije</li> <li>➤ povečuje porabo kisika</li> <li>➤ spodbuja rast</li> <li>➤ spodbuja razvoj živčevja</li> </ul> |

Ščitnico sestavljajo številni kroglasti folikli. Beljakovinski koloid sredice foliklov ščitnice pri normalnem delovanju žleze obdaja kubični epitelij. Folikle izdatno obdajajo kapilare, ki prinašajo hranila in regulatorne hormone, ter sprejemajo njihove sekretorne produkte. Folikli so funkcionalne podenote žleze, v katerih se sintetizirajo tiroidni hormoni, shranjujejo ter iz njih sproščajo. Ščitnica je edina endokrini žleza, v kateri se sekretorni hormoni kopičijo in se nato postopoma sproščajo.

Hormona, ki jih izloča ščitnica, sta trijodotironin in tetrajodotironin (tiroksin). Hormona sta ključna pri uravnavanju celične presnove in posredno pri proizvodnji toplote. Ščitnični ali tiroidni hormoni se tvorijo, skladiščijo in sproščajo v več stopnjah. Na večino teh stopenj neposredno deluje hormon TSH (glej poglavje Žleze z notranjim izločanjem - hipotalmus in hipofiza).

Za sintezo in skladiščenje ščitničnih hormonov je potrebna prisotnost joda. Le-ta se kot jodid z aktivnim transportom prenaša v citosol folikularnih celic. Koncentracija v krvni plazmi je 20 do 40 nižja kot v foliklih, kar pomeni, da ščitnica vsebuje večino joda v človeškem organizmu. Pri prehodu iz folikularnih celic v lumen folikla se jodid oksidira v jod. Ščitnični folikli z eksocitozo v lumen prav tako izločajo beljakovino tiroglobulin in jo shranjujejo kot koloid. Veliko aminokislin v tiroglobulinu veže jod. Na tiroglobulinu sta vezana tudi  $T_4$  in  $T_3$ . Tiroglobulini se z endocitozo vračajo v folikularne celice, kjer se  $T_4$  in  $T_3$  odcepita od tiroglobulina. Prosta  $T_4$  in  $T_3$  prosto prehajata plazemsko membrano, kjer se ob izločanju v kapilare večinoma vežeta na transportne beljakovine v plazmi (slika 13.1).

Večina ščitničnih hormonov v plazmi je vezana na transportne beljakovine in predstavlja rezervo, tako da le manjši delež nevezanega hormona v plazmi neposredno učinkuje na tarčne celice. Tiroidni hormoni učinkujejo na praktično vse celice človeškega organizma, saj brez težav prehajajo celično membrano (razpredelnica 13.1). Znotrajcelični receptorji so v celičnem jedru, na površini mitohondrijev in v citoplazmi. Vežava tiroidnih hormonov vpliva na prepisovanje z DNA ter sintezo beljakovin. Normalna proizvodnja tiroidnih hormonov določa hitrost bazalnega metabolizma celic. Največji vpliv imajo tiroidni hormoni na metabolično aktivna tkiva in organe, kot so skeletne mišice, jetra, ledvice. Pomanjkljiva sinteza tiroidnih hormonov vodi v hipotiroidizem. Hipotiroidizem pri dojenčku vodi v kretinizem, ki ga označujeta pomanjkljivo razvito živčevje in okostje. Pri odraslih se hipotiroidizem odraža v letargiji in zmanjšani sposobnosti prilagajanja na znižano temperaturo okolja.

Preveliko izločanje tiroidnih hormonov vodi v hipertiroidizem. Poveča se raven celične presnove, povišata se krvni tlak in frekvenca srčnega utripa. Vpliv na osrednje živčevje privede do občasnih prehodnih stanj hiperaktivnosti.

Motnje v delovanju ščitnice so pogosto povezane z golšavostjo, ki pa jo lahko opazimo tako pri hipo- kot hipertiroidizmu. Pri golšavosti, ki jo povzroča hipotiroidizem, se zaradi pomanjkanja jodida v prehrani, ob neprekinjeni stimulaciji z TSH, tiroglobulin zgolj kopiči v foliklih, ki tako močno nabreknejo. Golšavost pa se pojavi tudi pri hipertiroidizmu, naprimer pri Gravesovi bolezni, ki pa je dedna avtoimunska bolezen in je ne povzroča malnutricija.

## Slovstvo

*Tortora GJ, Grabowski SR (1996) Principles of Anatomy and Physiology. Harper Collins Publishers, New York.*

*Martini FH (1995) Fundamentals of Anatomy and Physiology. Prentice Hall, New Jersey.*

*McGeown JG (1996) Physiology, Churchill Livingstone, New York.*

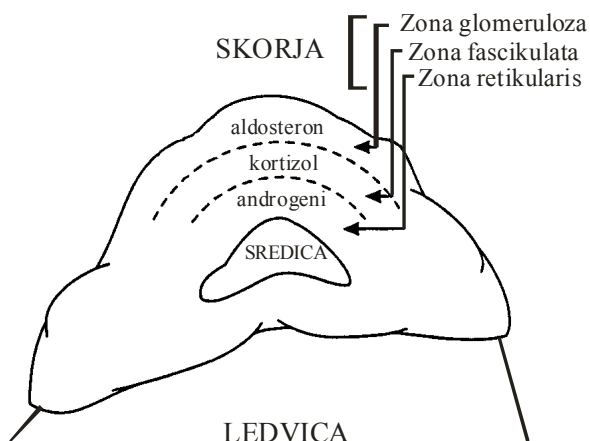
## Vprašanja

1. Za ščitnico je značilno, da
  - a) je za pravilno delovanje potreben jod
  - b) se v njej ščitnični hormoni kopičijo
  - c) vanjo jodid vstopa s preprosto difuzijo
  - č) izloča pretežno TSH
  - d) vsebuje 20 - 40 krat več jodida kot krvna plazma.
2. Ščitnica izloča
  - a) TSH
  - b) prolaktin
  - c)  $T_3$  in  $T_4$
  - č) jodid
  - d) noben odgovor ni pravilen.
3. Na tarčne celice učinkujejo ščitnični hormoni, ki
  - a) so vezani na transportne beljakovine
  - b) prosti v plazmi.Vežejo se na receptorje
  - c) na plazmalemi
  - č) v jedru
  - d) na mitohondrijih.
4.  $T_3$  in  $T_4$ 
  - a) sta hormona nadledvične žleze
  - b) spolna hormona
  - c) trijodotironin in tiroksin
  - č) določata hitrost bazalnega metabolizma
  - d) noben odgovor ni pravilen.

## 14 ŽLEZE Z NOTRANJIM IZLOČANJEM - NADLEDVIČNA ŽLEZA

Marjan Rupnik

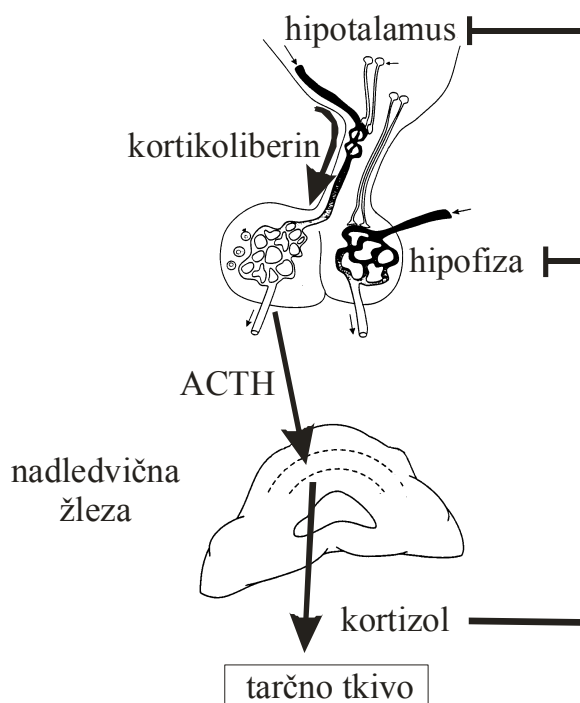
Endokrina funkcija skorje nadledvične žleze se močno razlikuje od funkcije sredice žleze (razpredelnica 14.1). Skorja ima 3 po



Slika 14.1 Zgradba nadledvične žleze.

Razpredelnica 14.1 Hormoni nadledvične žleze, njihovi učinki na tarčna tkiva in pglavitni dejavniki, ki uravnavajo njihovo izločanje.

| Vir hormona      | Kaj uravnava izločanje hormona in kako: (↑) ali (↓) | Hormon (ime in mednarodna kratica)                                      | Tarčna tkiva | Učinek hormona   |
|------------------|---|---|--------------|--|
| <b>skorja</b>    |   |   |              |  |
| zona glomeruloza | angiotenzin II (↑)                                  | mineralokortikoidi (MC), predvsem aldosteron                            | ledvice      | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ povečuje reabsorbcijo <math>\text{Na}^+</math> v ledvičnih tubulusih</li> <li>➤ povečuje izgube <math>\text{K}^+</math> v ledvičnih tubulusih</li> </ul>                      |
| zona fascikulata | ACTH (↑)  | glukokortikoidi (GC), kortizol (hidrokortizon), kortikosteron, kortizon | večina celic | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ sprošča aminokisljine iz skeletnih mišic, PMK iz maščevja, pospešujejo glukoneogenezo jetrih, pospešuje lokalno nabiranje maščob</li> <li>➤ imunosupresivni učinki</li> </ul> |
| zona retikularis |   | androgeni   |              | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ spodbujanje moških značilnosti</li> </ul>   |
| <b>sredica</b>   |   |   |              |  |
| celice C         | simpatična aktivacija preganglionarnih vlaken (↑)   | adrenalin, noradrenalin   | večina celic | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ povečana srčna aktivnost, zvišan krvni tlak, razpad glikogena, zvišana koncentracija glukoze v krvi, sproščanje PMK iz maščevja</li> </ul>                                    |



Slika 14.2 Uravnavanje izločanja glukokortikoidov. Primer kompleksne negativne povratne zveze.

zgradbi in funkciji različne plasti, zona glomeruloza, zona fascikulata, zona retikularis. V sredici nadledvičnice so kromafine celice (slika 14.1). Iz skorje se izločajo mineralokortikoidi (MC, aldosteron), glukokortikoidi (GC, kortizol, kortikosteron) in androgeni.

Poglavitni *mineralokortikoid* je *aldosteron*. Izločanje aldosterona se poveča ob aktivaciji renin-angiotenzinskega sistema (glej poglavje Ledvice) in ob zvečani koncentraciji  $K^+$  v plazmi (hiperkaliemija). Učinkuje na tarčne celice v ledvicah in poveča reabsorpcijo  $Na^+$ , kar spodbuja zadrževanje vode v telesu, prav tako pa se poveča izločanje  $K^+$ .

Povečana koncentracija hormona ACTH v plazmi spodbuja celice v zoni fascikulati, ki izločajo *glukokortikoide*. Glukokortikoidi so steroidni hormoni, ki pospešijo katabolizem beljakovin in maščob ter stimulirajo glukoneogenezo. Poglavitni glukokortikoid je *kortizol*. Izločanje glukokortikoidov je uravnavana negativna povratna zveza. Izločeni glukokortikoidi imajo zaviralni učinek na izločanje kortikoliberina iz hipotalamusa in ACTH iz sprednjega režnja hipofize (slika 14.2). Glukokortikoidi imajo poleg učinkov na celično presnovo tudi druge funkcije. Pomagajo prebroditi stres ter delujejo protivnetno.

Kromafine celice sredice nadledvičnice ob stresu izločajo *adrenalin* in *noradrenalin*.

### Slovstvo

*Tortora GJ, Grabowski SR (1996) Principles of anatomy and physiology. Harper Collins Publishers, New York.*

*Martini FH (1995) Fundamentals of Anatomy and Physiology. Prentice Hall, New Jersey.*

*McGeown JG (1996) Physiology. Churchill Livingstone, New York.*

*Kocijančič A (1987) Endokrinologija. Državna založba Slovenije, Ljubljana.*

### Vprašanja

1. Endokrini funkcija skorje nadledvične žleze
  - a) je enaka endokrini funkciji
  - b) se močno razlikuje od endokrine funkcije sredice nadledvične žleze.V sredici žleze nastaja(jo)
  - c) glukokortikoidi
  - č) aldosteron
  - d) adrenalin.
2. Adrenokortikotropni hormon (ACTH) spodbuja
  - a) delovanje spolnih žlez
  - b) izločanje mleka iz mlečne žleze
  - c) izločanje tiroksina iz ščitnice
  - č) izločanje kortizola iz skorje nadledvične žleze
  - d) noben odgovor ni pravilen.
3. Glukokortikoidi
  - a) so androgeni
  - b) se izločajo iz zone fascikulate
  - c) se izločajo iz zone retikularis
  - č) nastajajo v kromafinih celicah
  - d) imajo imunosupresivne učinke.
4. Adrenalin
  - a) je hormon
  - b) izločajo androgeni
  - c) se izloča iz kromafinih celic
  - č) se izloča pri stresu
  - d) je hormon trebušne slinavke.

## 15 PRESNOVA KALCIJA IN FOSFATOV

Zoran Grubič

Presnova kalcija in fosfatov v organizmu je tesno povezana s funkcijo treh hormonov: *hormona D*, *parathormona* in *kalcitonina*. Ti hormoni uravnavajo presnovo kalcija in fosfatov predvsem prek svojih učinkov v treh organih oziroma tkivih: *črevesni sluznici*, *kosteh* in *ledvicah*. Na tem mestu bomo osvetlili mehanizme tega uravnavanja.

### 15.1 PROMET KALCIJA IN FOSFATOV V ORGANIZMU

Na dan zaužijemo s hrano okrog 1 g kalcija (0,5 - 1,5 g) in pribl. 1,5 g (0,6 - 2,0 g) fosfatov pri čemer vsebujejo največ kalcija mlečni izdelki. Okoli devet desetih zaužitega kalcija se izloči s fecesom, ena desetina pa se ga absorbira prek sluznice prebavne cevi. Del absorbiranega kalcija se porabi za stalno potekajoč proces izmenjave kostnine, del pa se ga izloči skozi ledvice. Podobno usodo ima v organizmu tudi fosfat, le da sta njegova absorpcija kot tudi izločanje urejeni nekoliko drugače.

### 15.2 OBLIKE, V KAKRŠNIH SE KALCIJ IN FOSFATI NAHAJAJO V ORGANIZMU

#### Kostnina

Največ kalcija je v organizmu naloženega v kostnini. Ta je sestavljena iz dveh komponent: prva, organska komponenta, je *organski matriks*, katerega 90% tvorijo *kolagenska vlakna*, ostalih 10% pa t.i. *osnovna substanca* (iz *proteoglikanov* in *hondroitin sulfata*). Druga, anorganska komponenta, je *kalcijev hidroksiapatit*, kompleksna spojina z naslednjo formulo:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ .

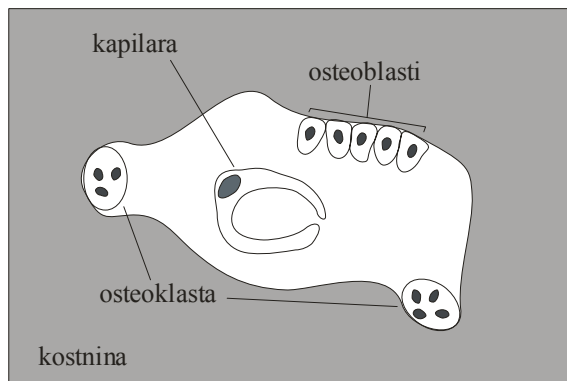
Kostnina je tako podobna armiranemu betonu, kjer organski matriks predstavlja armaturo, kalcijev hidroksiapatit pa beton, ki daje trdnost. Kostnino izdelujejo *osteoblasti*, ki se potem, ko se z njo obdajo, imenujejo *osteociti*. Ti izdelujejo organski matriks, sodelujejo pa tudi pri pripravi kalcijevega hidroksiapatita v obliko, ki je primerna za vezavo na organski matriks. To vezavo imenujemo *mineralizacija kostnine*. Kostnina ni nespremenljivo, mrtvo tkivo, ampak se vseskozi obnavlja. Poleg osteocitov in predvsem osteoblastov, ki jo neprestano nalagajo, najdemo v kostnini še drug tip celic. To so večje, večjedrne celice, imenovane *osteoklasti*, njihova naloga pa je razgrajevanje kostnine (slika 15.1). Delovanje obeh vrst celic je normalno uravnoteženo, tako da je množina razgrajene kostnine enaka množini novo nastale.

#### Plazma

Koncentracija celokupnega kalcija v krvi je okrog 2,4 mmol/l; približno polovica tega kalcija (1,2 mmol/l) je v obliki prostega, dvovalentnega kationa, ki je edina oblika, v kakršni lahko kalcij izvaja svoje fiziološke učinke. V plazmi se nahaja kalcij še v

dveh drugih oblikah: *vezan* (s šibkimi elektrostatskimi vezmi) na *beljakovine*, predvsem na albumin (41%) in *vezan na manjše organske anione*, kot je n.pr. citrat (10%).

Fosfatni anion se v plazmi nahaja v dveh oblikah: ena je *monohidrogen fosfat* ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ), druga pa *dihidrogen fosfat* ( $\text{H}_2\text{PO}_4^{-1}$ ). Prvega je približno štirikrat več kot drugega. Razmerje se spreminja glede na pH krvi, ker ta kemijska dvojica deluje kot pufer.



Slika 15.1 Nekateri pomembnejši elementi histološke zgradbe kosti.

#### Znotrajcelični prostor

Del kalcija se v organizmu nahaja tudi znotraj celic. Koncentracija kalcija v citoplazmi je več kot 1000 krat manjša od koncentracije v izvencelični tekočini in je uravnavana na poseben način. V znotrajceličnem prostoru najdemo tudi sorazmerno visoko koncentracijo fosfatov. V tem poglavju je govora le o kalciju in fosfatih, ki se nahajajo zunaj celice, medtem ko se z regulacijo znotrajceličnih koncentracij teh ionov ne ukvarjamo.

### 15.3 MEHANIZMI URAVNAVANJA KONCENTRACIJ KALCIJA IN FOSFATOV V KRVI

Za človeški organizem je normalna koncentracija kalcijevega kationa v krvi živlensko pomembna. Odkloni, tako navzgor kot tudi navzdol, vodijo do patoloških stanj, ki se lahko končajo tudi smrtno.

Pred hipokalcemijo nas branita predvsem dva hormona: prvi je hormon D (1,25-dihidroksiholekalciferol), ki v organizmu nastaja s hidroksilacijo vitamina  $\text{D}_3$  v jetrih in ledvicah, drugi pa parathormon. Obramba pred hiperkalcemijo je naloga kalcitonina, vendar ta obramba v praksi nima prav velike vloge, saj odsotnost izločanja kalcitonina, do kakršnega pride npr. pri odstranitvi ščitnice, kjer so celice, ki ga izločajo, ne vodi do bolezenskih stanj.

#### Hormon D

Hormon D (1,25-dihidroksiholekalciferol), ki so ga zaradi ugotovitve, da dodatek njegovega prekursorja k prehrani otroka ozdravi rahitis, uvrstili med vitamine, je pravi predstavnik steroidnih hormonov. V tem besedilu ga zato imenujem hormon D, za njegove prekursorje v sintezi pa uporabljamo izraz vitamin D oz  $\text{D}_3$ . V primerjavi z ostalimi hormoni ima to posebnost, da se ne sintetizira v eni sami vrsti celic, ki sestavljajo neko endokrino žlezo, ampak poteka njegova sinteza

od 7-dehidroholesterol, ki je surovina za njegov nastanek, do 1,25-dihidroksiholekalciferola, ki je njegova končna in fiziološko aktivna oblika, kar v treh tkivih:

- v koži, kjer pod vplivom ultravijoličnih žarkov iz 7-dehidroholesterol nastane holekalciferol, imenovan tudi vitamin D<sub>3</sub>;
- v jetrih, kjer iz holekalciferola nastane 25-hidroksiholekalciferol in
- v ledvicah, kjer iz 25-hidroksiholekalciferola nastane 1,25-dihidroksiholekalciferol

Sinteza hormona D je uravnavana. Posebej si je treba zapomniti, da zadnjo stopnjo v njegovi sintezi, ki poteka v ledvicah, pospešuje parathormon. Vitamin D<sub>3</sub> je možno v organizem vnesti tudi s hrano. Da bi preprečili njegovo morebitno pomanjkanje, ga pri otrocih, ki ga zaradi svoje rasti rabijo največ, rutinsko dodajajo hrani.

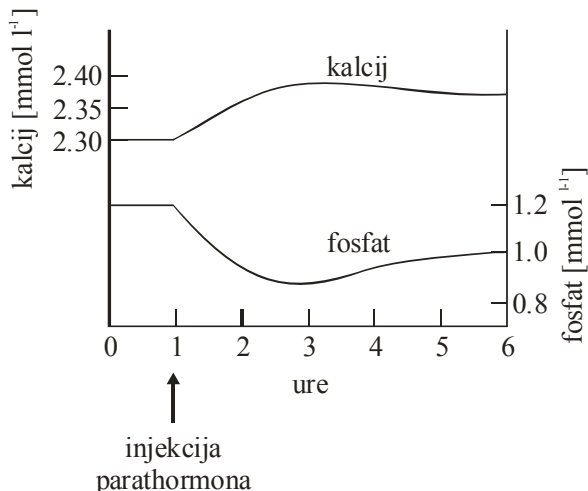
Najpomembnejša funkcija hormona D je pospeševanje absorpcije kalcija iz prebavne cevi v kri. To svojo funkcijo opravlja hormon D tako, da v celicah črevesne sluznice spodbuja sintezo prenašalne beljakovine, brez katere se kalcij ne more prenesti iz črevesnega lumna na drugo stran sluznice, v kri. Kadar je kalcija v krvi premalo, zaznajo to celice v paratireoidnih žlezah in povečajo izločanje parathormona. Ta pospeši sintezo hormona D v ledvicah, ta pa prek opisanega mehanizma pospešuje absorpcijo kalcija vse dokler se ponovno ne vzpostavi normalna koncentracija kalcija v krvi, in ko se zaradi tega preneha izločati parathormon.

### Parathormon

To je hormon, ki je po kemični strukturi polipeptid in ki ga izločajo celice obščitničnih žlez. To so štiri majhne žleze, ki so pri človeku priraščene na zadnja stranska predela ščitnične žleze. Dražljaj za izločanje parathormona je znižana koncentracija kalcija, ki jo ta hormon popravlja prek svojih učinkov na ledvice, kosti in črevesno sluznico. Pri tem so učinki na prva dva od naštetih organov neposredni, medtem ko deluje parathormon na celice črevesne sluznice posredno, prek svojega vpliva na sintezo hormona D (glej zgoraj). Nekateri učinki parathormona se pokažejo že po nekaj minutah, drugi, predvsem učinki na osteoklaste, pa pridejo do izraza šele po nekaj urah in se polno izrazijo šele po nekaj tednih ali mesecih.

V ledvicah ima, poleg že omenjenega pospeševanja sinteze hormona D, parathormon še dva pomembna učinka: pospešuje reabsorpcijo kalcijevih ionov in izločanje fosfatnih ionov (slika 15.2). Na ta način parathormon dviguje koncentracijo kalcija v krvi, obenem pa preprečuje, da bi prišlo do prevelike koncentracije fosfatov v krvi, ki grozi zaradi reabsorpcije kostnine, ki jo prav tako pospešuje parathormon.

Na kosti deluje parathormon na dva načina. V prvi fazi svojega delovanja pospešuje reabsorpcijo tistega dela kostnine, ki se nahaja tik ob membrani osteocitov. Med membrano in kostnino je zelo ozek prostor, napolnjen s t.i. *kostno vodico*, v kateri so kalcijevi ioni. Ti se pod vplivom parathormona začnejo prenašati na drugo stran osteocita, od koder nato prek kapilarne stene vstopijo v krvni obtok. Ti učinki so vidni že v nekaj minutah. Po nekaj urah pa se začno kazati dolgoročnejši učinki delovanja parathormona, katerih osnovni mehanizem je pospeševanje delovanja osteoklastov, torej celic, ki so odgovorne za razgrajevanje kostnine. Po daljšem času se poveča tudi število osteoklastov, kar še okrepi učinke parathormona



Slika 15.2 Spremembe koncentracij kalcija in fosfatov v krvi pet ur po injiciranju parathormona.

### Kalcitonin

Kalcitonin je polipeptidni hormon, ki se izloča iz parafolikularnih celic v ščitnični žlezi kot odgovor na zvišano koncentracijo kalcija v krvi. Naloga kalcitonina je znižati to koncentracijo do normalnih vrednosti. Celice, ki izločajo kalcitonin, pa so sorazmerno malo občutljive na spremembe v koncentraciji kalcija, tako da se merljive koncentracije kalcitonina v krvi pojavijo šele ob zelo visokih koncentracijah kalcija. Zaradi tega, pa tudi zato, ker odsotnost kalcitoninskega odgovora ne povzroča bolezenskih stanj, danes menijo, da kalcitonin ne igra pomembne vloge v uravnavanju kalcija v človeškem organizmu. Sicer pa deluje ta hormon po mehanizmih, ki so obratni tistim, ki smo jih srečali pri parathormonu; upočasni dejavnost že obstoječih osteoklastov, in upočasni nastajanje novih.

### Slovstvo

Guyton AC, Hall JE (1994) *Textbook of medical physiology*. WB Saunders, Philadelphia.

Shoback DM, Strewler GJ (1997) *Disorders of the Parathyroids and Calcium Metabolism*. In: McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF, Lange JD (eds) *Pathophysiology of Disease, An Introduction to Clinical Medicine*. Appleton and Lange, Stamford.

### Vprašanja

1. Od naštetih hranil ima(jo) največ kalcija
  - a) zelenjava
  - b) sadje
  - c) mlečni izdelki
  - č) žitni izdelki
  - d) perutnina

2. Sinteza hormona D se v človeškem organizmu začne
  - a) v kosteh
  - b) v kostnem mozgu
  - c) v koži
  - č) v črevesni sluznici
  - d) v jetrih.
3. V končno, fiziološko aktivno obliko, se hormon D presnovi v
  - a) kosteh
  - b) koži
  - c) jetrih
  - č) ledvicah
  - d) črevesni sluznici.
4. Hormon D pomaga pri vzdrževanju normalne koncentracije kalcija v krvi predvsem tako, da
  - a) pospeši reabsorpcijo kalcija iz kostnine
  - b) pospeši reabsorpcijo kalcija prek črevesne sluznice
  - c) poveča aktivnost osteoklastov
  - č) nalaga kalcijeve kristale v ledvicah
  - d) nalaga kristale fosfata v ledvicah.
5. Največ kalcija se v organizmu nahaja
  - a) v krvi
  - b) v kosteh
  - c) v ledvicah
  - č) v jetrih
  - d) v možganih.
6. V plazmi se nahaja kalcij normalno
  - a) kot prost kation
  - b) kot prost anion
  - c) v obliki kompleksa med kalcijem in beljakovino
  - č) kot kalcijev hidroksiapatit
  - d) v obliki kompleksa med kalcijem in manjšimi organskimi anioni.
7. Največ fosfatov najdemo v plazmi v obliki
  - a) dihidrogen fosfata
  - b) monohidrogen fosfata
  - c) kalcijevega hidroksiapatita
  - č) kompleksa med fosfatom in beljakovino
  - d) kompleksa med hormonom D in fosfatom.
8. Parathormon je po kemični strukturi
  - a) steroid
  - b) polipeptid
  - c) ogljikov hidrat
  - č) nukleinska kislina
  - d) anorganska sol.
9. Kalcitonin je po kemični strukturi
  - a) steroid
  - b) polipeptid
  - c) ogljikov hidrat
  - č) nukleinska kislina
  - d) anorganska sol.





## 16 FIZIOLOGIJA REPRODUKCIJE

Mara Bresjanac

### 16.1 DOLOČITEV SPOLA

Genetski spol zarodka je določen s spolnima kromosomoma, ki ju prispevata jajčece in semenčica. V primeru, da sta spolna kromosoma zigote x in y, se bo "moški" gen na kromosomu y izrazil že v razvoju nezrelh spolnih žlez v moda. Moda izločajo *testosteron*, ki spodbudi razvoj ostalih notranjih in zunanjih moških spolnih organov. Poleg tega izločajo še eno pomembno snov (t.i. *Müllerjevo inhibitorno snov*), ki zavre razvoj maternice in vagine. Normalno oblikovanje moških spolnih organov je torej ključno odvisno od endokrine funkcije mod med intrauterinim razvojem. V odsotnosti ustreznih učinkov gena na kromosomu y se primitivne gonade razvijejo v jajčnike, razvijejo pa se tudi ostali ženski spolni organi.

### 16.2 RAZVOJ SEKUNDARNIH SPOLNIH ZNAČILNOSTI

Puberteta je obdobje intenzivne rasti in razvoja popolne spolne funkcije, ki se prične v zgodnjih najstniških letih, pri deklicah v povprečju leto ali dve prej kot pri dečkih. V tem obdobju se razvijejo tudi *sekundarne spolne značilnosti*: sramna poraščenost pri obeh spolih, dojke pri deklicah, povečajo se moda in penis pri dečkih, spremeni se glas pri dečkih, pojavi se tudi poraščenost obraza in telesa, uveljavi se spolno značilna razporeditev telesnega maščevja. Delež telesnega maščevja igra pomembno vlogo v pričetku menstrualnega ciklusa (glej spodaj) pri deklicah. Prav zato hudi telesni napor ali stradanje pri deklicah lahko povzročijo velike zakasnitve v nastopu menstruacije.

Sprožilni dejavnik za pričetek pubertete najverjetneje izvira iz hipotalamusa. Pri obeh spolih je namreč ena prvih sprememb povečanje plazemskih koncentracij *gonadotropinov*: hormona, ki spodbujata razvoj jajčnega folikla (folikle stimulirajoči hormon, *FSH*) in luteinizirajočega hormona (*LH*). Izločanje obeh hormonov iz hipofize je pod nadzorom posebnega dejavnika iz hipotalamusa, *gonadoliberina* (angl. *gonadotropin-releasing hormone, GnRH*). LH in FSH spodbudita jajčnike in moda, da pričnejo razvijati spolne celice in da povečajo izločanje spolnih hormonov.

### 16.3 URAVNAVANJE SPOLNE FUNKCIJE PRI ČLOVEKU

#### Moški

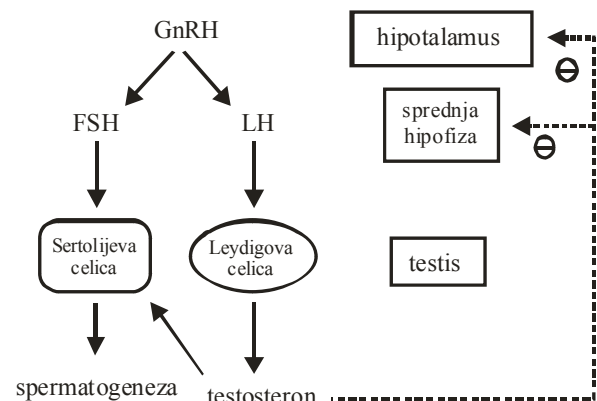
Moška spolna žleza je moda (*testis*). Normalno se moda v zadnjem mesecu razvoja v maternici spusti v mošnjo (*scrotum*). Ta dokončni položaj mod je pomemben za delovanje mod predvsem zaradi temperature, ki je v mošnji za približno 2 - 3°C nižja od temperature telesnega jedra. Takšna temperatura je optimalna za nastanek semenčic (*spermijev; spermatogeneza*).

*Leydigove celice* v modu proizvajajo moški spolni hormon, *testosteron*.

Urnnavanje moške spolne funkcije je v osnovi zelo podobno urnavanju ženske spolne funkcije (slika 16.1). Hipotalamus uravnava izločanje hipofiznih gonadotropinov, ti pa spodbujajo spermatogenezo (*FSH*) in sintezo *testosterona* v modu (*LH*). Tudi *testosteron* spodbuja nastajanje spermijev, poleg tega pa po načelu negativne povratne zanke zavira sproščanje gonadotropinov iz hipofize in *GnRH* iz hipotalamusa.

Poglavitne naloge *testosterona* v telesu moškega so:

- spodbujanje diferenciacije in rasti moških spolnih organov in spermatogeneze
- razvoj sekundarnih moških spolnih značilnosti v puberteti
- spodbujanje rasti okostja in skeletnih mišic
- pospešitev bazalne presnove
- vplivi na vedenje in spolni nagon.



Slika 16.1 Uravnava moške spolne funkcije.

#### Ženske

Ženska spolna žleza je jajčnik (*ovarij*), ki proizvaja jajčeca in ženske spolne hormone, *estrogene* (predvsem *estradiol*) ter *progesteron*.

#### Menstrualni ciklus

V reproduktivnem obdobju se ženski spolni organi ciklično spreminjajo, dolžina ciklusa pa je v povprečju okrog 28 dni. Ciklus najpogosteje opredeljujemo glede na spremembe v jajčnikih (*ovarijski ciklus*, ki ga sestavljata folikuarna in lutealna faza) ali po spremembah v sluznici maternice (*endometrijski ciklus*, ki ga delimo v proliferativno in sekretorno fazo), velikokrat pa govorimo kar o *menstrualnem ciklusu*. V sredi vsakega ciklusa, ko je maternična sluznica zadebeljena in bogata s hranivi za sprejem oplojenega jajčeca, se iz jajčnika navadno izvrže eno samo jajčece.

Urnnavanje menstrualnega ciklusa ima skupne temeljne značilnosti z urnavanjem moške spolne funkcije. Hipotalamus uravnava izločanje hipofiznih gonadotropinov (slika 16.2), ti pa spodbujajo zorenje folikla, v katerem se razvije jajčece (*FSH*), in sintezo hormonov v jajčniku (*LH*). V prvi polovici ciklusa (*folikularna faza*), *LH* uravnava izločanje androgenov iz specializiranih celic folikla (celice teke), ki jih druga vrsta celic (celice granuloze) uporablja za sintezo estrogenov. *LH* je tudi odgovoren za nastop ovulacije (slika 16.3), ko folikel dozori, in za spremembo ostankov folikla v rumeno telesce (*corpus luteum*), ki je začasen a zelo pomemben vir progesterona in estrogena za začetek nosečnosti, v primeru, da pride do

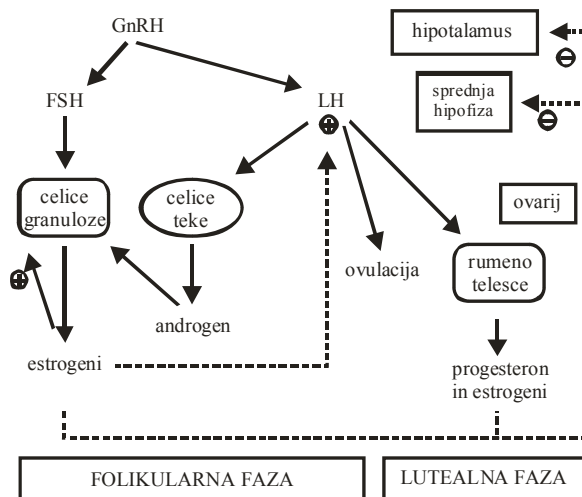
oploditve jajčeca. Tudi za menstrualni cikel velja, da je izločanje hormonov uravnavano po načelu negativne povratne zanke. Zanimivo pa je, da nastop ovulacije povzroči ravno zelo velika koncentracija estrogena, ki sproži nenaden porast izločanja LH. To je eden redkih primerov v fiziologiji, kjer normalni regulacijski mehanizmi prehodno delujejo po načelu pozitivne povratne zanke.

Ženski spolni hormoni se v mnogih funkcijah medsebojno dopolnjujejo. Poglavitne naloge *estrogenov* so:

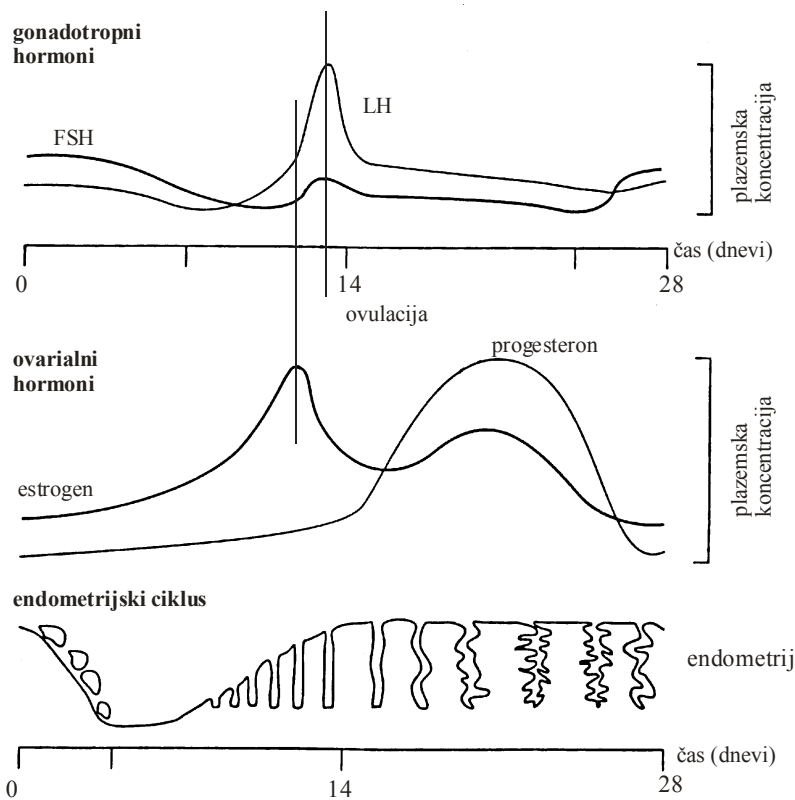
- spodbujanje razvoja ženskih sekundarnih spolnih značilnosti
- vpliv na sluznico maternice, da vzdržuje nosečnost po oploditvi
- spodbujanje razvoja dojk med nosečnostjo

Poglavitne naloge *progesterona*:

- ustvarjanje razmer v maternici, ki ohranjajo nosečnost
- spodbujanje razvoja dojk v puberteti in med nosečnostjo



Slika 16.2 Uravnavanje ovarijskega ciklusa, ki ga delimo v folikularno in lutealno fazo. Polne črte in znak + pomenijo stimulacijo, prekinjene črte in znak – pa inhibicijo. V jajčniku vsebuje folikel dve vrsti celic: celice granuloze in teke.



Slika 16.3 Značilnosti faz menstrualnega ciklusa. Prikazane so ciklične spremembe v plazemski koncentraciji gonadotropnih hormonov (zgoraj) in hormonov jajčnika (na sredini) ter (shematsko) sočasne spremembe v višini in izgledu endometrija maternice.

### Menopavza

S staranjem so menstruacije čedalje manj redne in pogoste in končno povsem prenehajo okoli 50. leta. Temu pravimo *menopavza*, obdobje, za katero je značilen konec reproduktivne sposobnosti, zaradi prenehanja nastajanja novih foliklov. Sinteza in izločanje estrogena se močno zmanjšata, zaradi česar postopno usihajo tista tkiva, ki so izrazito odvisna od teh

hormonov, npr. dojke, spolovilo in koža. Prizadeto je tudi okostje (lahko se razvije *osteoporoza*).

### Nosečnost

Pričetek nosečnosti je trenutek oploditve jajčeca, (normalen) konec pa ob koncu poroda. Normalno traja okoli 38 tednov, toda težave glede določitve trenutka oploditve so vzrok, da računi

navadno slonijo na datumu začetka zadnje menstruacije. Štejemo, da traja približno 40 tednov.

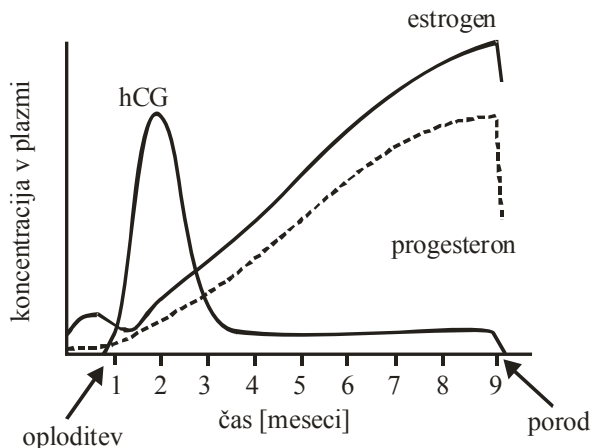
Oploditve se po navadi zgodi v zunanji tretjini jajcevoda, predvsem zaradi velike razlike v hitrosti potovanja jajčeca in semenčic. Od nekaj sto milijonov semenčic jih le nekaj tisoč pride do jajčeca, kemične spremembe v njegovi ovojnici, ki se dogodijo po uspešnem stiku prve semenčice s plazmalem jajčeca pa onemogočijo vstop drugim semenčicam. Po oploditvi se dokonča druga meiotična delitev jajčeca (glej učbenik biologije za srednje šole), genetski material (*kromosomi*) obeh haploidnih (vsebujočih le po en kromosom od vsakega para) gamet pa se zlije v *diploidno zigoto*.

Zigota se prične deliti in oblikuje se majhna kroglica iz celic, ki po 3 - 4 dneh iz jajcevoda pride do maternične votline. V nadaljnjih 3 - 4 dneh se iz nje razvije t.i. *blastocista*, ki ima zunanji ovoj iz *trofoblastnih celic* (iz njih se bo razvil zarodkov del posteljice), *votlino* in *notranji skupek celic*, iz katerega se bo razvil sam zarodek. Sprva se blastocista prehranjuje s hranili iz tekočine v maternični votlini, kamor se iz sluznice, bogate z glikogenom, sproščajo hranila. Kmalu pa je to premalo za nadaljni razvoj. Zato se vgnezdijo (*implantira*) v sluznico maternice in se prehranjuje s hranili, sproščenimi med razgradnjo okolnega tkiva. Po nekaj tednih je tudi to premalo in razvije se *posteljica (placenta)*, ki skrbi za prehrano zarodka (in številne druge funkcije) vse do poroda.

Naloge posteljice so:

- izmenjava hranil in plinov
- odstranjevanje odpadnih produktov zarodkove presnove
- delna zaščita pred nevarnimi snovmi (npr. *mikrobi*), ki krožijo v materinem obtoku
- pomembna endokrini vloga (izločanje estrogenov, progesterona, itd.)

Zato da se nosečnost lahko ohrani, so potrebne velike plazemske koncentracije estrogenov in progesterona. Kmalu po vgnezdenju blastociste začne nastajajoča posteljica izločati *horionski gonadotropin* (angl. *human chorionic gonadotropin, hCG*). Ta hormon deluje podobno LH in vzdržuje rumeno telesce, ki izloča čedalje več estrogenov in progesterona (slika 16.4). Ugotavljanje nosečnosti z urinskimi testi sloni na ugotovitvi prisotnosti hCG. Največje koncentracije doseže hCG okoli 6. tedna, zatem pa padejo in ostanejo majhne do konca nosečnosti. Kljub delni regresiji rumenega telesca koncentracije estrogenov in progesterona naraščajo, saj jih čedalje bolj prispeva posteljica.



Slika 16.4 Hormoni nosečnosti.

Spremembe, ki jih nosečnost povzroči pri nosečnici

Nosečnost vpliva na celoten organizem nosečnice:

- jutranja slabost (najverjetneje posledica porasta hCG) pogosto traja prve tri mesece;
- minutni volumen srca se poveča do 40% nad normalo že do približno 20. tedna;
- volumen krvi se poveča za približno 20%, predvsem v drugi polovici nosečnosti;
- zaradi prispevka zarodkove presnove se povečata tako celotna poraba kisika kot nastajanje ogljikovega dioksida; minutni volumen dihanja se poveča za približno 20%;
- reabsorpcija NaCl in vode v ledvicah se poveča;
- povečajo se prehranske potrebe; če česa primanjkuje, je nosečnica bolj prizadeta kot zarodek (npr. pri pomanjkanju kalcija dobi zarodek potrebno količino z demineralizacijo materinih kosti);
- poveča se telesna teža, delno zaradi teže zarodka, posteljice in amnijske tekočine, povečanja dojk in povečanja telesne mase nosečnice, približno 2/3 od povečane telesne teže pa zavzema zadrževanje tekočine v telesu;
- ena najbolj izrazitih sprememb v nosečnosti je povečanje maternice. Iz približno 30 g težkega organa nerodnice doseže maternica ob koncu nosečnosti težo 1000 g. To je predvsem posledica *hipertrofije* (povečanja gmote obstoječih celic), delno pa tudi *hiperplazije* (nastajanja novih celic) mišičnega sloja (*miometrija*). Dodatno k temu prispeva tudi povečanje elastičnega vezivnega tkiva maternične stene.

## Porod

Normalen konec nosečnosti je rojstvo otroka. Porod se prične spontano okoli 40. tedna. Normalno ga delimo v tri faze:

1. Prva faza traja 8 - 24 ur. Med tem časom se ustje materničnega vratu močno razširi, krčenje maternice pa spusti vodilni plodov del, ki je normalno glavica, v porodni kanal. Nateg materničnega vratu sproži izločanje hormona *oksitocina* iz zadnjega režnja hipofize, kar dodatno spodbudi krčenje maternice. Ta novi primer pozitivne povratne zanke (glej uravnavanje menstrualnega ciklusa, zgoraj) je vzrok čedalje močnejšega, daljšega in pogostejšega krčenja maternice med porodom.
2. Druga faza traja 30 - 90 min. Prične se s popolno dilatacijo ustja materničnega vratu, konča pa se s porodom ploda. Raztezanje nožnice sproži krčenje mišic trebušne stene. Zato se poveča tlak v trebušni votlini, kar prispeva k iztisu ploda. Zaželeno je soupadanje zavestnih naporov porodnice s spontanimi materničnimi krčenji.
3. Tretja faza traja 15 - 30 min. Predstavlja jo porod posteljice. Pri tem krčenje maternice ohranja izgube krvi normalno pod 500 ml.

Porodu sledi dramatičen padec plazemskih koncentracij estrogenov in progesterona zaradi izgube posteljice in usihanja rumenega telesca. Zato postopno tudi maternica usahne do normalne velikosti.

Mehanizmi, ki privedejo do pričetka poroda, so še vedno nepopolno razumljeni. Med drugim pa vemo, da:

- oživčenje maternice ni nujno za pričetek in potek poroda;
- izločanje estrogenov iz posteljice se glede na izločanje progesterona proti koncu nosečnosti precej poveča, kar precej povečuje vzdražnost miometrija, izločanje obeh vrst hormonov se nenadoma zmanjša tik pred pričetkom poroda;
- proti koncu nosečnosti se močno poveča občutljivost miometrija za oksitocin, ki že v majhnih koncentracijah

lahko izzove močne, koordinirane kontrakcije maternice in se uporablja za sproženje poroda;

- pritisk plodovega vodilnega dela na vrat maternice in raztezanje maternične stene z rastočim plodom ob koncu nosečnosti dodatno povečujeta vzdržnost miometrija.

Zaporedje dogodkov, ki krepijo kontrakcije maternice med porodom do iztisa ploda, je še en primer normalnega biološkega procesa, ki deluje po načelu *pozitivne povratne zveze*: raztezanje materničnega vratu sproži močnejše krčenje maternice, ki še bolj raztegne maternični vrat, kar dodatno spodbudi močnejše krčenje miometrija.

### 13.4 FIZIOLOGIJA PLODA

#### Prehajanje snovi med materino in plodovo krvjo v posteljici

Rast ploda v maternici je zelo hitra in potrebuje v vsem intrauterinem obdobju stalen in naraščajoč dotok hranil skozi veliko stično površino, ki jo med materino in plodovo krvjo dela posteljica. Primeri snovi, ki iz materinega krvnega obtoka prehajajo v plodovo kri s preprosto difuzijo, so O<sub>2</sub>, voda in NaCl. Za nekatere druge (npr. Ca<sup>2+</sup>), ki se v plodovi krvi nahajajo v večji koncentraciji kot v materini, obstajajo posebni prenašalni mehanizmi. Plazemske beljakovine ne prehajajo skozi posteljico, pač pa jih plod sam sintetizira iz aminokislin, ki jih dobi od matere. Maščobe pa plod tvori delno iz ogljikovih hidratov (glej poglavje Presnova), delno pa iz privzetih maščobnih kislin in glicerola.

Posteljica ne zavira prehajanja monomernih protiteles IgG od matere k plodu, kar po eni strani prispeva k pasivni imunosti ploda za nekatere infekcije, ki jih je prebolela mati. Takšna imunost je seveda prehodna, traja namreč le do propada pridobljenih specifičnih protiteles. Po drugi strani pa je prehajanje IgG protiteles iz materinega krvnega obtoka v plodovo kri podlaga za nevarno zlepljanje plodovih eritrocitov s protitelesi senzibilizirane matere pri inkompatibilnosti ploda in matere glede na eritrocitni antigen Rh. Eritrociti zato razpadejo, plodu grozi huda zlatenica, edemi in smrt (lat. *erythroblastosis foetalis*). Večja protitelesa, kot so npr. IgM, normalno ne prehajajo skozi posteljico.

Velika večina zdravil ima majhno molekularno maso in ni presenetljivo, da mnoga zlahka prehajajo v plodovo kri, kar je v nekaterih primerih zelo nevarno.

#### Plodov krvni obtok

Plod prejema kisik iz materine krvi skozi posteljico (slika 16.5A). Kri v popkovnih venah (dovodnih žilah iz posteljice za plodov krvni obtok) je 80% nasičena s kisikom. Ta kri potuje do plodovih jeter, ki jih deloma obide skozi venski vod (lat. *ductus venosus*) in teče naravnost v spodnjo votlo veno. Ostala kri gre skozi jetra in po jetrnih venah v spodnjo votlo veno, zaradi primešanja deoksigenirane krvi iz jeter pa je povprečna nasičenost krvi s kisikom v spodnji votli veni le še okoli 67%. Ob vstopu krvi v srce ima značilna anatomska zgradba plodovega srca pomembno vlogo pri usmeritvi toka krvi. Večji del krvi gre naravnost iz spodnje votle vene skozi desni preddvor in ovalno odprtino (lat. *foramen ovale*) v levi preddvor. Manjši del, ki se mu pridruži tudi deoksigenirana kri iz zgornje votle vene, pa gre iz desnega preddvora v desni prekat in od tu v pljučno deblo (lat. *truncus pulmonalis*). V nerazpetih in nepredihanih plodovih pljučih je upor proti toku krvi zelo velik, tlak v pljučnem deblu pa je za več mm Hg večji kot v

aorti, zato gre večji del krvi iz pljučnega debela skozi arteriozni vod (lat. *ductus arteriosus*, *Botallov vod*) v aorto.

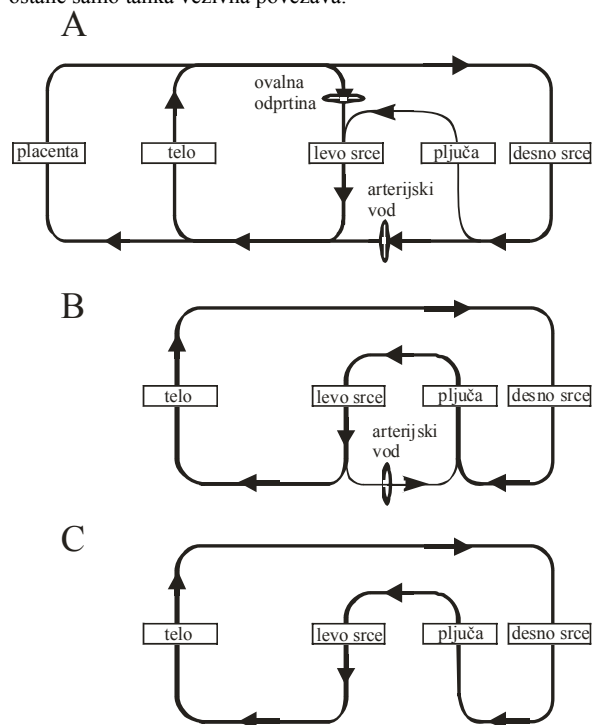
Povzetek glavnih značilnosti plodovega krvnega obtoka:

- levi in desni prekat sta vezana vzporedno in ne zaporedno kot velja za krvni obtok odraslega človeka (slika 16.5A);
- levi prekat iztisne približno za 20% več krvi v časovni enoti kot desni. To omogočajo povezave med pljučnim in sistemskim obtokom, skozi katere kri delno "obide" pljuča, v katerih je upor proti toku krvi večji kot v plodovem sistemskem krvnem obtoku.

#### Poporodne spremembe v krvnem obtoku novorojenca

Po porodu povzroči podvezanje popkovnice nenaden porast upora v krvnem obtoku. Hkrati je prekinjena izmenjava plinov med novorojenčev in materino krvjo v posteljici, ki se še ni rodila. To povzroči porast pCO<sub>2</sub> in padec pO<sub>2</sub>. Skupaj sta ti dve spremembi (po učinku enakovredni zadušitvi, *asfiksiji*) močna spodbuda za vdih. Tako je normalno prvo dejanje novorojenca zaporedje globokih vdihov, ki razpnejo pljuča in omogočijo začetek samostojne oksigenacije krvi v pljučih s kisikom iz vdihanega zraka.

Prvi vdih povzroči tudi izrazit padec tlaka v prsnem košu in približno 80% zmanjšanje upora v pljučnem krvnem obtoku novorojenca v primerjavi s plodom. Zato se zmanjša tlak v pljučnem deblu in pade pod vrednosti tlaka v aorti, tako da tik po rojstvu kri teče skozi delno odprt Botallov vod v nasprotni smeri: iz aorte v pljučno deblo (slika 16.5B). Kmalu, v enem dnevu ali dveh, se ta vod zapre in med velikima arterijama ostane samo tanka vezivna povezava.



Slika 16.5 Krvni obtok ploda, novorojenca in odraslega človeka. Za razlago glej besedilo.

Še hitreje, v nekaj minutah po rojstvu, se zaradi sprememb v tlakih med levim in desnim preddvorom zapre tudi ovalno okno. V plodovem razvoju je ta povezava omogočala velik tok krvi iz spodnje votle vene, skozi desni v levi preddvor, saj je bil tlak v tem manjši kot v desnem srcu. Padec upora v pljučnem obtoku

razpetih in predihanih pljuč pri novorojencu pa povzroči obrat: tlak v desnem preddvoru je zdaj za več mm Hg manjši kot v levem. Sprva je listič zaklopke, ki pokriva ovalno odprtino v levem preddvoru, le prislonej na pretin med preddvoroma, pozneje pa se pri večini ljudi dokončno zraste z njim.

Tako se v nekaj dneh po porodu dihala in krvni obtok novorojenca povsem prilagodijo potrebam samostojnega življenja kopenskega bitja (slika 16.5C).

### Slovstvo

*McGeown JG (1996) Physiology, Churchill Livingstone, New York*

### Vprašanja

1. Za gamete pri človeku velja, da
  - a) so to edine celice z diploidnim številom kromosomov v telesu
  - b) nastajajo nove gamete pri obeh spolih skozi vse življenje
  - c) nastajajo iz matičnih celic z enostavno mitotsko delitvijo
  - č) ne vsebujejo jeter in mitohondrijev
  - d) noben odgovor ni pravilen.
2. Puberteta
  - a) sovpada s povečanjem plazemske koncentracije gonadotropinov
  - b) je obdobje, ko se razvijejo primarne spolne značilnosti
  - c) je obdobje, ko se razvijejo sekundarni spolni znaki
  - č) se v povprečju začne leto ali dve prej pri dečkih kot pri deklicah
  - d) pri deklicah z zelo nizko telesno težo in premajhnim deležem maščevja v telesu lahko nastopi z zamudo.
3. Moški spolni hormoni
  - a) nastajajo izključno v modih
  - b) povzročajo pojav sramnih dlak pri deklicah
  - c) spodbujajo izločanje gonadotropinov
  - č) so substrat za sintezo estrogenov v granuloznih celicah jačnega folikla
  - d) noben odgovor ni pravilen.
4. Za ovarijski cikel velja, da
  - a) ga delimo na proliferativno in sekretorno fazo
  - b) ga uravnava gonadotropina FSH in LH, ki ju izloča hipofiza
  - c) se v posameznem ciklusu vedno razvije le po en primarni folikel
  - č) ga delimo na folikularno in lutealno fazo
  - d) se med ovulacijo iz jajčnika sprosti oplojeno jajčece.
5. V nosečnosti lahko pri materi ugotovimo naslednje normalne spremembe
  - a) občuten padec telesne teže v tretjem trimesečju
  - b) povečan volumen krvi in povečan minutni volumen srca
  - c) upočasnjena bazalna presnova
  - č) zmanjšan minutni volumen dihanja
  - d) noben odgovor ni pravilen.
6. Funkcije testosterona pri moškem so
  - a) vplivi na vedenje in spolni nagon
  - b) upočasnitev bazalne presnove
  - c) spodbujanje rasti okostja in skeletnih mišic
  - č) razvoj sekundarnih moških spolnih znakov v puberteti
  - d) zaviranje spermatogeneze.
7. Med naloge posteljice sodijo
  - a) izmenjava hranil in plinov
  - b) popolna zaščita ploda pred škodljivimi dejavniki iz okolja
  - c) endokrina funkcija
  - č) odstranjevanje odpadnih produktov fetalne presnove.
8. Po rojstvu se v krvnem obtoku novorojenca odvijajo naslednje spremembe
  - a) močno pade upor v sistemskem krvnem obtoku
  - b) pade upor v pljučnem krvnem obtoku
  - c) kri steče skozi Botallov vod v smeri iz pljučnega debla v aorto
  - č) kri steče skozi Botallov vod v smeri iz aorte v pljučno deblo
  - d) odpre se defekt v prekatnem pretinu
  - e) zapre se foramen ovale.



## 17 FIZIOLOGIJA TELESNEGA NAPORA

Mara Bresjanac

Telesni napor lahko za našo obravnavo opredelimo kot stanje, ko organizem opravlja zunanje delo. Kljub temu, da je za izvajanje zunanjega dela potrebna predvsem ustrezna aktivnost skeletnih mišic, telesni napor v določeni meri terja prilagoditev celotnega organizma in to različno glede na vrsto, intenzivnost in trajanje dela.

### 17.1 PROIZVAJANJE ENERGIJE ZA MIŠIČNO DELO

Zato, da skeletna mišica opravlja zunanje delo, potrebuje energijo (slika 17.1). Neposredni vir energije za mišično krčenje prispeva hidroliza ATP. Zaloge ATP v mišici zadoščajo le za približno 10 zgibkov, zato se morajo sprosti obnavljati. Kratkoročno se ATP obnavlja z refosforiliranjem ADP z visokoenergijskim fosfatom, ki ga prispeva razgradnja *kreatinfosfata*, posebne skladiščne oblike visokoenergijskega fosfata v mišici. Zaloge kreatinfosfata v mišici lahko zadoščajo za zelo kratkotrajne (nekaj sekund trajajoče) napore. Daljši napori zahtevajo druge vire za obnovo ATP. Iz zalog glikogena v mišici se odceplja glukoza, ki med glikolizno razgradnjo do piruvata proizvede neto 2 mola ATP na mol glukoze. V razmerah, ko za mišično presnovo ni na voljo dovolj O<sub>2</sub> (*anaerobna presnova*), se piruvat v mišici reducira do mlečne kisline (*laktat*). Če bi bila mišica za pridobivanje ATP odvisna le od anaerobne glikolize lastnih zalog glukoze, bi glikogen v mišici sicer zadoščal tudi za desetine minut trajajoče napore, toda čezmerno kopičenje laktata v mišici bi povzročilo padec pH v citosolu, kar bi zavrla krčenje mišice. Kadar je za mišično presnovo na voljo O<sub>2</sub> (*aerobna presnova*, npr. pri zmerni obremenitvi) se piruvat iz glikolize v nadaljnjih encimskih reakcijah v mitohondrijih razgradi do CO<sub>2</sub> in H<sub>2</sub>O, pri tem pa se sintetizira še dodatnih 34 molov ATP na mol glukoze, ki je vstopila v glikolizo. Skupaj je tako z oksidativno razgradnjo mola glukoze v mišični celici nastalo 36 molov ATP, kar lahko - ob neprekinjenem dotoku hranil - vzdržuje dolgotrajno mišično delo.

### 17.2 AVTOREGULACIJA PRETOKA KRVI SKOZI MIŠICO

Za aerobno presnovo v delujoči mišici je torej potrebno, da je na voljo ustrezen dotok O<sub>2</sub> in hranil. Za to je potreben ustrezen pretok krvi, za kar poskrbi mišica sama: pretok skozi mišico je predvsem odvisen od lokalnega žilnega upora, ki je v mirovanju velik, zaradi česar je pretok krvi skozi mirujočo mišico razmeroma majhen. Ob začetku mišičnega dela se prično iz mišičnih celic sproščati produkti anaerobne presnove, ki zmanjšujejo tonus arteriol, kar povzroči vazodilatacijo in padec upora, in prekapilarnih sfinktrov, kar olajša izmenjavo snovi prek kapilarne membrane. Temu pojavu pravimo *avto regulacija pretoka*, saj aktivno tkivo samo lokalno uravnava pretok s spreminjanjem upora.

### 17.3 URAVNAVANJE DELOVANJA KRVNIH OBTOČIL MED NAPOROM

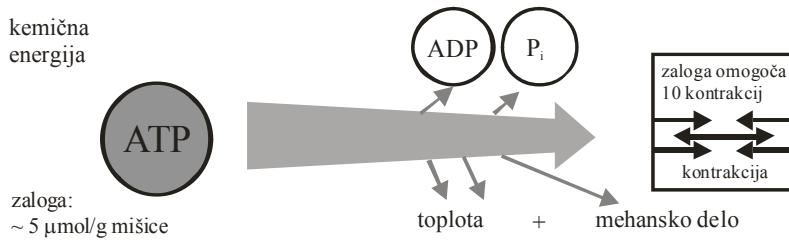
Ker je pri telesnem naporu, ki zajame vse telo (npr. tek, plavanje) aktivnih veliko mišic, bi lahko zaradi avto regulacijskega zmanjšanja upora v njih arterijski tlak nevarno padel. To se normalno ne zgodi, saj je uravnavanje arterijskega tlaka učinkovito. Na začetno zmanjšanje arterijskega tlaka se v nekaj sekundah odzovejo baroreceptorji (glej poglavje Srce in krvna obtočila). Zmanjšana frekvenca proženja AP v aferentnih vlaknih iz baroreceptorjev zmanjša inhibicijo vazomotoričnega centra v podaljšan hrbtenjači, ki se zato aktivira, kar poveča simpatično stimulacijo srca: povečata se frekvenca in utripni volumen srca, kar pomeni, da se poveča črpalna sposobnost srca.

Hkrati se zaradi simpatičnih učinkov na žile (1) močno poveča upor v tistih delih krvnih obtočil, ki za akutno preživetje niso ključnega pomena: prebavila, ledvice, koža (prehodno, glej spodaj), in (2) zožijo se vene, kar zmanjša njihovo vlogo "rezervoarja" krvi v obtočilih, kri se iztisne proti srcu, poveča se venski priliv. Povečanje venskega priliva skupaj z zvečano črpalno sposobnostjo srca poveča minutni volumen srca, ki lahko doseže 5 do 6-krat večjo vrednost od normalne. Selektivno povečanje upora v delu obtočil skupaj z zvečanjem MVS, kljub padcu upora v mišicah, povzroči povečanje arterijskega tlaka (slika 17.2). Če je zvečanje arterijskega tlaka zadostno za normalen pretok skozi vitalne organe in delujoče mišice, se takšno stanje ohranja med trajanjem telesnega napora. Zmožnost za aerobni telesni napor je torej ključno opredeljena s sposobnostjo, da se minutni volumen srca prilagodi potrebam celotnega organizma.

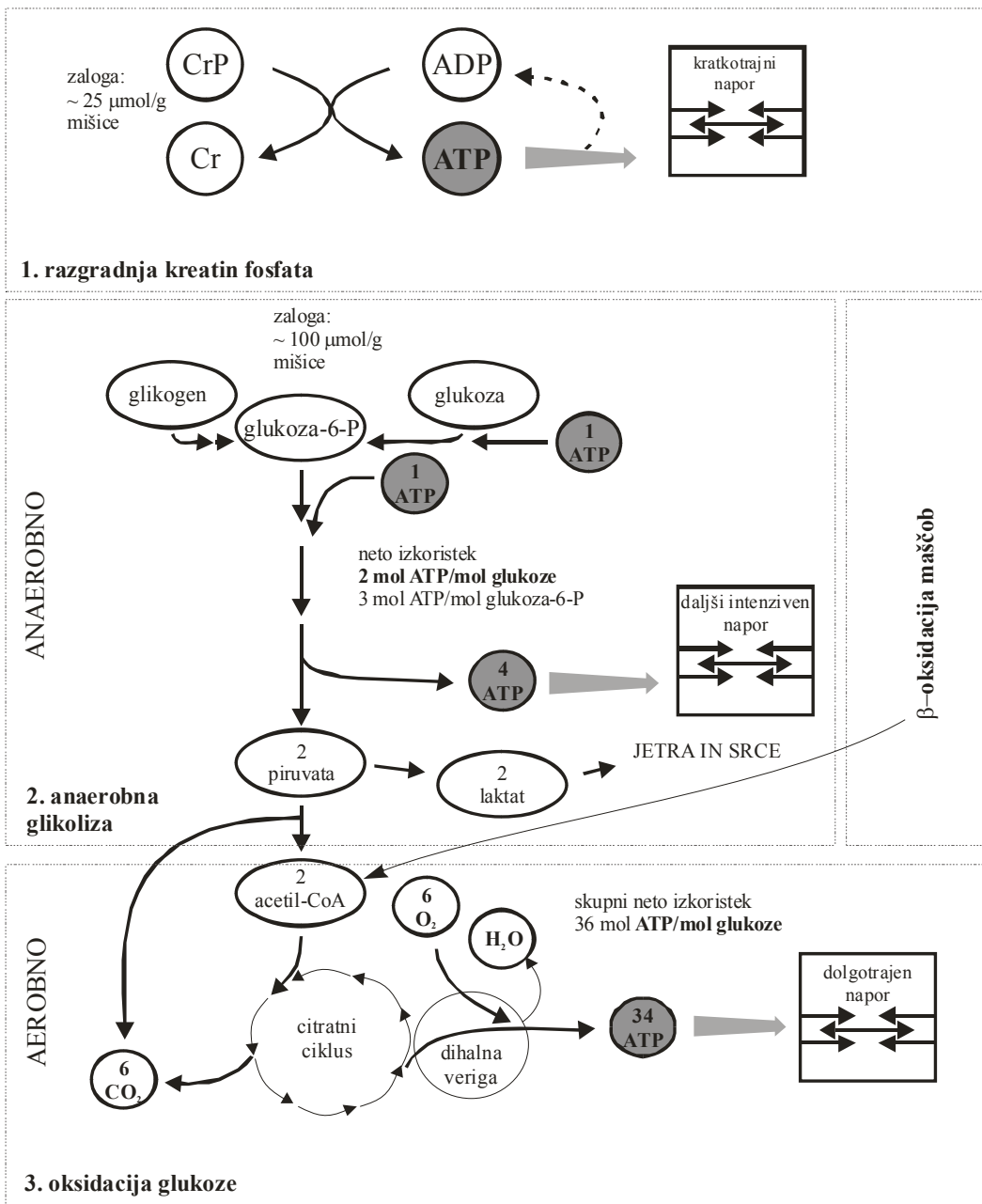
### 17.4 KRITJE POTREB PO KISIKU ZA AEROBNO PRESNOVO V AKTIVNIH MIŠICAH

Zato, da je povečanje pretoka krvi skozi delujoče mišice učinkovito za vzdrževanje mišičnega dela, mora biti v arterijski krvi vseskozi dovolj O<sub>2</sub>. Telesni napor je povezan z izrazitim povečanjem pljučne ventilacije, ki pokriva potrebe aktivnega organizma po izmenjavi plinov v pljučih. Zato v razmerah zmerne telesne aktivnosti na zmerni nadmorski višini, kljub povečani porabi kisika, oksigenacija krvi ni kritični dejavnik za trajanje telesnega napora, saj je pri normalnem delovanju dihal in normalnem pO<sub>2</sub> v vdihanem zraku arterijska kri polno nasičena s kisikom. Obenem delujoča mišica poveča svoj privzem O<sub>2</sub> iz krvi: k temu prispeva več dejavnikov, ki lokalno, v delujoči mišici, zmanjšujejo afiniteto Hb do O<sub>2</sub> oziroma spodbujajo oddajanje O<sub>2</sub> s Hb. To sta predvsem (1) znižan pH v zunajcelični tekočini delujoče mišice in (2) lokalno zvečana temperatura (glej sliko 4.10). Zaradi povečanega oddajanja O<sub>2</sub> s Hb se arteriovenska razlika v vsebnosti O<sub>2</sub> v delujoči mišici izrazito poveča. Poleg povečanega oddajanja O<sub>2</sub> iz krvi je pomembna sposobnost njegovega privzema. V mišici se nahaja mioglobin (Mb), hemoglobinu podoben pigment. Nasprotno od Hb, ki ima sigmoidno krivuljo odvisnosti nasičenosti s O<sub>2</sub> od pO<sub>2</sub> (glej poglavje Dihanje), je ustrezna krivulja Mb strma in pomaknjena v levo (slika 17.3), kar pomeni, da je pri istih vrednostih pO<sub>2</sub> afiniteta Mb za kisik dosti večja kot afiniteta Hb za kisik: Mb bo od Hb "rad" prevzel O<sub>2</sub>.

## A. ATP, KOT NEPOSREDEN VIR ENERGIJE

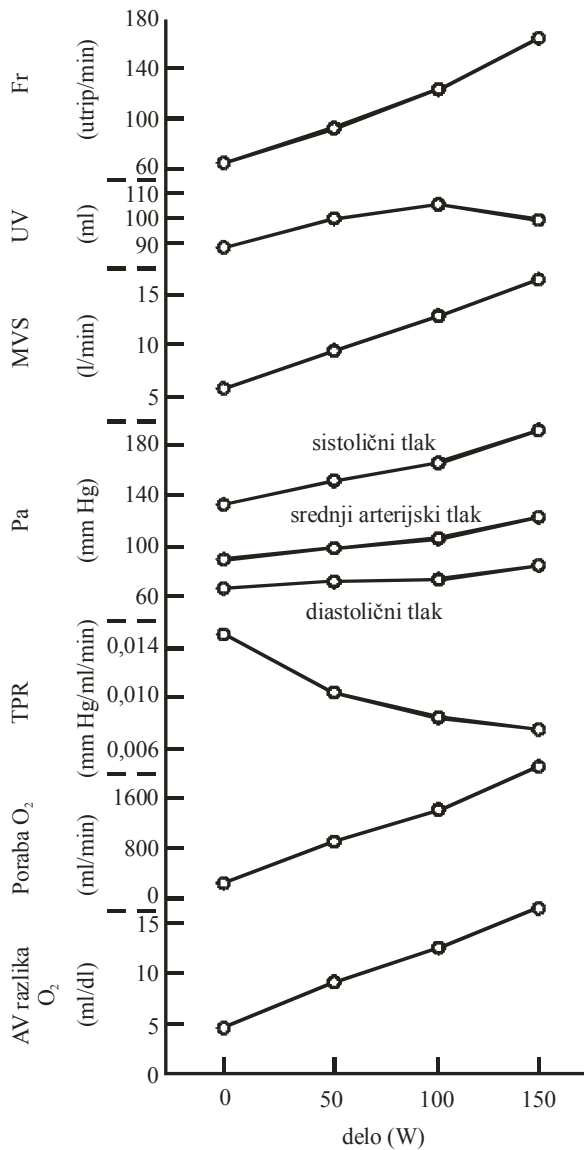


## B. REGENERACIJA ATP

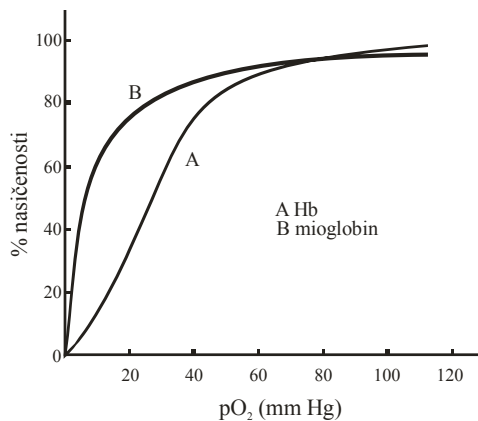


Slika 17.1 Energija za mišično delo.





Slika 17.2 Krvna obtočila med telesnim naporom. Prikazane so nekatere poglavitne količine, ki se pri telesnem naporu spreminjajo.



Slika 17.3 Disociacijske krivulje hemoglobina (Hb) in mioglobina za kisik. Razlika med krivuljama kaže, da je pri enakem parcialnem tlaku kisika (v širokem razponu  $pO_2$ ) mioglobin bolj nasičen s kisikom kot hemoglobin.

## 17.5 VIRI HRANIL ZA MIŠIČNO DELO

Za telesni napor mora biti na voljo dovolj mišičnih hranil. Vemo, da so za vzdrževanje mišičnega dela poleg mišičnega glikogena, potrebne tudi glukoza iz jeter in proste maščobne kisline. Delež teh hranil, ki prispeva k nastanku energije za mišično delo pa je odvisen od trajanja in intenzivnosti napora. Sprva je najpomembnejši vir glikogen v sami mišici, ta se najhitreje razgrajuje v prvih minutah. Z naraščanjem pretoka skozi mišico ob nadaljevanju mišičnega dela pa postanejo vse bolj pomembni drugi viri: glukoza iz krvi (iz jetnega glikogena) in proste maščobne kisline pri daljšem naporu (10 - 40 minut) predstavljajo skupaj okrog 80% vseh virov energije za mišično delo. S podaljševanjem napora proste maščobne kisline prispevajo vse večji delež energije. Povečano privzemanje glukoze v mišice se nadaljuje tudi po koncu napora - obnovljajo se zaloge glikogena.

## 17.6 LEDVIČNA FUNKCIJA IN URAVNAVANJE TELESNIH TEKOČIN MED NAPOROM

Med naporom se zmanjšata nastajanje in tok seča. To povzročita zmanjšanje pretoka krvi skozi ledvice zaradi vazokonstrikcije (kar zmanjša glomerularno filtracijo, reabsorpcija v tubulusih pobere več filtrata, zato se zmanjša tok seča), kot tudi neposredni učinek simpatične stimulacije na izločanje renina iz ledvic. Renin namreč sproži mehanizme (nastanek angiotenzina in izločanje aldosterona, glej poglavje ledvice), ki zadržujejo sol in vodo v telesu. Zato, kljub obilni izgubi tekočine in soli s potenjem, normalno lahko vzdržujemo potreben volumen krvi.

## 17.7 TERMOREGULACIJA MED MIŠIČNIM NAPOROM

Velik del (75 - 80%) presnovne energije se v aktivni mišici sprosti v obliki toplote, namesto da bi se porabila za mišično kontrakcijo. Zato naraste tako temperatura v mišicah kot tudi temperatura krvi, ki teče skozi nje. Pri daljšem telesnem naporu se temperatura jedra lahko dvigne za nekaj stopinj (npr. rektalna temperatura pri maratoncih dosega tudi 41°C). Kot smo že ugotovili v odstavku o uravnavanju delovanja krvnih obtočil med naporom, je za povečanje pretoka skozi aktivne mišice sprva potrebna tudi izrazita vazokonstrikcija v koži. V nasprotju s tem je pri daljšem naporu za ohranjanje telesne temperature potrebno povečano oddajanje toplote in zato tudi povečan pretok skozi kožo (glej poglavje o uravnavanju telesne temperature). Poveča se potenje in izhlapevanje znoja. Učinkovitost oddajanja toplote skozi kožo je odvisna tudi od zunanjih dejavnikov (temperature, vlage). Včasih lahko povezava intenzivnega telesnega napora z neugodnimi zunanjimi dejavniki za oddajanje toplote pripelje do čezmernega segrevanja organizma in razvoja t.i. *toplotne kapi* (glej poglavje Povečana telesna temperatura).

## 17.8 TRENING IN UČINKI REDNE TELESNE VADBE

Ni dolgo tega, kar je človeštvo krivilo prav telesni napor, ki je bil nujen za preživetje vsakega posameznika, za njegovo slabo zdravje in počutje. Dandanes, ko je za velik del prebivalstva za obstoj potrebno razmeroma malo izrazitih telesnih naporov in ko za prenekatero zdravstveno težavo lahko pripišemo del vzrokov telesni neaktivnosti, so postali zelo očitni in zaželeni koristni učinki rednega telesnega napora. Kakšni pa so učinki redne telesne vadbe?

Redni telesni naporji ustreznosti intenzivnosti vplivajo na delovanje celotnega organizma. Učinki treninga se kopičijo in iz poskusov vemo, da je za povečano aerobno vzdržljivost potrebnih vsaj 20

minut telesne vadbe vsaj trikrat tedensko. Pri tem je potrebno preseči neko minimalno intenziteto navora: 60% maksimalnega privzema kisika za posameznika ali 60% njegove maksimalne srčne frekvence. Različne vrste vadbe vplivajo različno na razvoj motoričnih spretnosti, mišične moči in vzdržljivosti.

V mišicah lahko opazimo naslednje poglobitve učinkov redne vadbe:

- mišice hipertrofirajo,
- poveča se gostota kapilar v mišicah,
- poveča se vsebnost oksidativnih encimov zaradi pomnožitve mitohondrijev v mišicah,
- poveča se vsebnost mioglobina.

Telesna vadba vpliva tudi na srce: zmanjša se frekvenca srca tako v mirovanju kot tudi pri naporu, kar pomeni, da treniran človek lahko doseže ustrezno povečanje minutnega volumna v večji meri s povečanjem utripnega volumna in ne predvsem s povečanjem frekvence.

Ne nazadnje omenimo vsaj še koristne učinke redne telesne vadbe na splošno počutje, ki so dobro znani vsakomur, ki se tovrstnih naporov ne brani.

### Slovstvo

*Åstrand PO, Rodahl K (1970) Textbook of work physiology. McGraw-Hill. New York.*

### Vprašanja

1. Neposredni vir energije za mišično delo je
  - a) glukoza iz jeter
  - b) stalen dotok prostih maščobnih kislin po krvi
  - c) kreatin fosfat v mišici
  - č) ATP v mišici
  - d) glikogen v mišici.
2. Za zagotavljanje ustreznega dotoka  $O_2$  in hranil in odpeljavanja  $CO_2$  v aktivni mišici je predvsem pomembno
  - a) spreminjanje upora v pljučnem krvnem obtoku
  - b) da je upor v žilah aktivne mišice konstanten
  - c) da se upor v žilah aktivne mišice spreminja glede na koncentracijo presnovnih produktov
  - č) da je MVS konstanten
  - d) da je skupni periferni upor konstanten.
3. Minutni volumen srca se med telesnim naporom
  - a) poveča
  - b) zmanjša
  - c) ne spremeni,zato ker
  - č) se povečata črpalna sposobnost srca in venski priliv
  - d) se poveča periferni upor in pade arterijski krvni tlak.
4. Kritične potrebe zmerno aktivne mišice po kisiku je učinkovito zaradi
  - a) olajšanega oddajanja  $O_2$  s hemoglobina v aktivni mišici zaradi lokalno zvečanega  $pCO_2$  in zvečane temperature
  - b) manjše afinitete mioglobina za kisik kot je afiniteta hemoglobina za kisik
  - c) večje afinitete mioglobina za kisik kot je afiniteta hemoglobina za kisik
  - č) zvečanega pretoka krvi skozi delujočo mišico
  - d) zmanjšane alveolarne ventilacije med naporom.

5. Med telesnim naporom je presnova v organizmu
  - a) zmanjšana
  - b) zvečana.Zato je tudi nastajanje toplote
  - c) zmanjšano
  - č) zvečano.

## STARANJE

Marko Kreft in Robert Zorec

### OPREDELITEV STARANJA IN STAROSTI

Staranje organizma se kaže kot *postopno propadanje njegove zgradbe in pešanje funkcije*. Razvije se s časom, povzroči zmanjšanje adaptacijske sposobnosti organizma in zveča verjetnost smrti. Kljub temu, da se proces staranja dejansko prične že z oploditvijo jajčeca, *starost* opredelimo kot obdobje posameznika, ki traja *od petinšestdesetega leta starosti do smrti*. Ta opredelitev ni povezana z biološkimi temelji staranja, temveč je plod socialnih norm, ki so povezane z upokojevanjem ljudi.

### GERIATRIJA IN GERONTOLOGIJA

Več ved se ukvaraja s staranjem. Zdravstvene vidike staranja proučuje *geriatrija*. Njen temeljni cilj je s preventivnimi ukrepi, in s starostniku prilagojenim zdravljenjem ohraniti fizično, psihično in socialno stabilnost tudi v pozni življenjski dobi. Ta cilj se tesno dotika dela fizioterapevta. *Gerontologija* pa je veda, ki raziskuje biologijo staranja, ukvarja se z mehanizmi, ki so povezani s staranjem. Človek je edino živo bitje, ki skuša zavestno upočasniti svoje staranje. Pri tem je pomembno razumeti biološke temelje tega univerzalnega procesa, in prek tega mehanizme, ki pospešijo ali zavrejo proces staranja.

### TEORIJE O STARANJU

O vzrokih staranja je veliko pogledov in razlag. Podedovani dejavniki in tisti iz okolja vplivajo na potek staranja. Razlage staranja so pogosto osredotočene na posamične strukture in funkcionalne spremembe na molekularni, celični ali sistemski ravni. V zadnjem času pa se uveljavlja mnenje, ki temelji na evolucijski teoriji.

### Evolucijska teorija

Po tej teoriji se organizmi starajo, ker se s starostjo zmanjšujejo selekcijski pritiski. V dodatno pojasnilo velja poudariti, da je za vsako biološko vrsto (vključno s človekom) ugodno in hkrati vitalnega pomena ohraniti vrsto. Temelj selekcijskih pritiskov je *preživetje vrste*. Zato se pri organizmih med evolucijo izberejo tisti mehanizmi (*evolucijska selekcija*), ki omogočajo, da imajo odrasli osebkovi plodne potomce. Obdobje življenja, ki je povezano s starostjo torej ni pomembno (ni selekcijskega pritiska), zato mehanizmi, ki ohranjajo vitalnost starega organizma, niso tako dovršeni. Zaradi tega se nekateri geni lahko izrazijo do take mere, da je njihov učinek lahko škodljiv. Zaradi teh mehanizmov naj bi se s starostjo pogosteje pojavljale naprimer katarakta, Alzheimerjeva bolezen, ateroskleroza, in druge bolezni.

## Molekularne teorije

Temelj teh teorij je, da razlagajo staranje s pojavljanjem sprememb na molekularni ravni, kar pa je tesno povezano tudi s celičnim staranjem (glej spodaj). Molekularne spremembe v organizmu so verjetno posledica zmanjšane intenzivnosti delovanja na celični ravni. Tako se na primer zmanjša intenzivnost proizvodnje nekaterih beljakovin (pogosto so to encimi), s tem pa se zmanjša tudi intenzivnost popraviljalnih mehanizmov na ravni DNA, translacije in postranslacijskih procesov. Pri tem se intenzivnost nekaterih mutagenih dejavnikov ne zmanjša (ionizirajoče sevanje ozadja), zato se število poškodb v celici povečuje s staranjem.

### Celične teorije

Temelj teh teorij je, da se organizem stara, ker se celice starajo. Dejavnike, ki so pri tem pomembni, uvrščamo v dve skupini: med *endogene* in *eksoгене*.

Med *endogene* dejavnike staranja uvrščamo *genski program staranja* (predvidevajo obstoj genov, ki določajo dolgoživost obstoja celic). Če fibroblaste izoliramo iz dojenčka, se ti lahko podvojujejo 60-krat, pri starem človeku pa le 40 krat. Pri bolnikih s t.i. *Wernerjevim sindromom* (*pospešeno staranje*) pa se fibroblasti v razmerah *in vitro* podvojujejo le 30 krat. Vzroki za tako različno sposobnost podvajanja fibroblastov so nepoznani. Dolgoživost podvajanja je lahko posledica aktivacije specifičnih genov, ki določajo staranje. Lahko je to posledica spremembe ali izgube genov, ki spodbujajo razraščanje celic, ali pa indukcije genov, ki inhibirajo razraščanje celic.

Med razloge za različno dolgoživost celic nekateri omenjajo *hipotezo telomernih skrajšav*. *Telomere* so konci kromosomov evkariontskih celic in sestojijo iz DNA in beljakovin. Pri podvajanju DNA kromosomskih koncev ne pomnožuje encim *polimeraza*, ki je sicer zadolžena za podvojevanje DNA. To počnejo posebni encimi *telomerase* (drugo ime je *reverzna transkriptaza, specifična za telomerno področje*). Če se ti okvarijo, ali pa jih sploh ni dovolj, se telomere krajšajo, krajšati se prične cel kromosom. S tem pa se iz genoma izgubljajo geni med podvojevanjem DNA. Dolžina telomernih regij je posebej dolga pri spermijih in pri celicah zarodka, s staranjem pa se telomera kromosomov krajša. Rakave celice se lahko podvojujejo v nedogled. Njihova »nesmrtnost« naj bi bila povezana prav z mehanizmi, ki bi preprečevali izgubo telomernih regij kromosomov s podvajanjem med staranjem celice.

Po drugi strani *eksogeni dejavniki* tudi prispevajo k staranju celice in vplivajo na molekularne spremembe celičnih sestavin (glej Molekularne teorije). Staranje pospešujejo poškodbe, ki nastanejo med pretirano rabo celice (povečana obremenitev). Poškodbe nastanejo zaradi *prostih radikalov*, ki nastanejo zaradi ionizirajočega sevanja in presnovne aktivnosti celice (mikrosomi, mitohondriji). Obremenitev celice s prostimi radikali blažijo mehanizmi, v katerih sodelujejo antioksidanti (npr. vitamin E in A), in encimi, ki inaktivirajo proste radikale. S staranjem pa se učinkovitost teh mehanizmov zmanjšuje. V prid tej teoriji naj navedemo, da se v starih celicah (predvsem v jetrih, nevronih in v srčnih celicah) kopiči pigment *lipofuscin*. To je netoksičen pigment, ki nastane s peroksidacijo lipidov.

Prosti radikali poškodujejo tudi DNA. V enem dnevu naj bi se zaradi tega spremenilo približno 10000 nukleotidnih baz na celico. Reparativni mehanizmi navadno zmorejo napake popraviti, a učinkovitost teh se s staranjem slabša, zato se v stari celici kopiči okvarjena DNA. Iz poškodovane genske zasnove nastanejo nefunkcionalne beljakovine ali pa sploh ne.

Med staranjem se lahko bolj pogosto pojavljajo spremembe znotrajceličnih in zunajceličnih beljakovin tudi zaradi drugih procesov. Med te spada neencimska glikacija, ki se kaže v spremenjeni funkciji in povečani nagnjenosti beljakovin k agregaciji. To naj bi bil pomemben patofiziološki mehanizem nastanka mikrocirkulacijskih sprememb pri sladkorni bolezni (glej istoimensko poglavje). S tem procesom povezujejo tudi nastanek starostne sive mreže v očesu (senilna katarakta).

Omeniti moramo tudi, da se med staranjem spremeni izražanje beljakovin, ki sodelujejo pri nespecifičnem odgovoru na poškodbo. To so beljakovine, ki jih skupno poimenujemo *beljakovine HSP* (iz angl. *heat-shock proteins*). Če je celica izpostavljena nespecifičnemu stresu (termične, radiacijske in druge poškodbe), se prične intenzivna sinteza teh beljakovin. Njihova vloga je povezana s preprečevanjem denaturacije drugih beljakovin in delujejo tako kot kalupi, ki *spremljajo* druge beljakovine (angl./fr. *chaperon*, slov. *spremljevalec*). V ostareli celici je izražanje teh beljakovin med nespecifičnim stresom zmanjšano.

### Sistemske teorije

Praktično vsi organi in organski sistemi se s starostjo spremenijo v svoji strukturi in v delovanju. Temelj sistemskih teorij je, da razlagajo staranje predvsem kot posledico sprememb uravnavanja fizioloških količin.

- **Neuroendokrina teorija staranja**  
Številne vitalne funkcije so uravnavane prek neuroendokrinega sistema. S starostjo intenzivnost uravnavanja fizioloških količin peša, kar se kaže v manjši nadzorni funkciji živčevja in s tem zmanjšani funkciji tarčnih organov. Značilni primer je povezan z izločanjem ravnega hormona. Izločanje tega hormona je pod nadzorom hipotalamičnega sproščujočega hormona. Sproščanje ravnega hormona je povečano ob telesnem naporu. Dnevno se izločanje tega hormona spreminja, največ se ga sprosti v začetku noči. Na tarčnem tkivu rasti hormon pospeši sintezo beljakovin, poveča vstopanje aminokislin v celice. Rastni hormon mobilizira maščobne kisline iz maščevja, spodbuja njihovo razgradnjo za pridobivanje energije in spodbuja izločanje insulina. S starostjo se povprečna količina sproščenega ravnega hormona zmanjša. S tem pojavom nekateri razlagajo relativno povečanje maščevja v telesu starega človeka. S starostjo se zmanjšuje tudi delež mišičnine.
- **Imunološka teorija staranja**  
S starostjo se obrambna sposobnost imunskega sistema močno zmanjša in s tem se poveča dovzetnost za okužbe. Slabljenje imunskega odgovora je povezano s starostno involucijo timusa. Temelj staranja bi naj bil torej povezan s pešanjem imunskega sistema. Zaradi izgube tolerance imunskega sistema se s starostjo tudi večja število avtoprotiteles.

### SKLEPI

Sorazmerno povečevanje populacije starejših ljudi v zahodnih družbah zaradi podaljševanja povprečne življenjske dobe, povečuje tudi izdatke iz skladov za zdravstveno in socialno varstvo. Kako zmanjšati probleme, ki so povezani z boleznimi starostnikov? Velik del sredstev se v razvitem svetu namenja raziskavam temeljnih mehanizmov staranja. Kljub velikemu napredku v znanosti se zdi povsem gotovo, da telesne nesmrtnosti ni mogoče doseči.

Starost je kljub nepriviligiranemu biološkemu položaju pomembna v človeški družbi zaradi drugih stališč: na primer zaradi tega, ker je starost povezana z modrostjo. Omeniti velja tudi dejstvo, da se delež populacije ljudi, ki so starejši od 65 let v razvitih družbah povečuje, s tem pa se povečuje tudi ekonomsko breme za celotno družbo. To je izjemnega pomena za načrtovanje zdravstvene in socialne politike.

### Slovstvo

*Martin GM, Mian IS (1997) New mice for old questions. Nature 390:18.*

*Cotran R S, Kumar V, Robbins SL (1994) Pathologic Basis of Disease. WB Saunders.*

*Zakian VA (1996) Telomeres: Beginning to Understand the End. Science 270:1601.*

*Sharma R (1988) Theories of Aging. In: Physiological basis of aging and geriatrics. Timiras PS, (ed.) MacMillan, New York.*

*Weindruch R (1996) Caloric restriction and aging. Sci. American.*

### Vprašanja

1. Starost je
  - a) bolezen
  - b) življenjsko obdobje posameznika po 50 letu
  - c) življenjsko obdobje posameznika po 55 letu
  - č) življenjsko obdobje posameznika po 60 letu
  - d) življenjsko obdobje posameznika po 65 letu.
2. Vzroke staranja lahko pojasnimo
  - a) z evlucijsko nepriviligiranostjo starosti
  - b) z molekularnimi spremembami
  - c) s spremembami na celični ravni
  - č) z iztirjenostjo na sistemski ravni
  - d) s pojavom bolezni.
3. Telomera je sestavni del
  - a) mišičnega vlakna
  - b) kromosoma
  - c) mitohondrija
  - č) lizosoma.
4. Med staranjem se telomere
  - a) skrajšujejo
  - b) podaljšujejo zaradi poškodb encima
  - c) telomerase
  - č) polimeraze.
5. Sistemske teorije razlagajo, da se starost razvije zaradi motenj uravnavanja v
  - a) neuroendokrinem sistemu
  - b) imunskem sistemu
  - c) nastanku delitvenega vretena
  - č) zaradi motenj pri ovulaciji.

## ODGOVORI NA VPRAŠANJA

|   |   |  |  |   |  |
|---|---|--|--|---|--|
| <b>str 6.</b><br>1(a,c,č,d)<br>2(a,b,č,d)<br>3(b,č,d)<br>4(b,č,d)<br>5(a,c,č,d)<br>6(b,c,d)<br>7(b,c,d)<br>8(a,č) | <b>str 24.</b><br>8(b)<br>9(b)<br>10(c)<br>11(a,b,c,č)<br>12(č)<br>13(a,č)<br>14(a,b,d)<br>15(b,č)<br>16(d)                               | 13(c,d)<br>14(a,b,c)<br>15(c)  | 14(a,d)<br>15(b,č,d)   | <b>str 74.</b><br>1(b,č)<br>2(b,c)<br>3(b)<br>4(b)  | 4(a,c,č)   |
| <b>str 7.</b><br>9(a,b,c)<br>10(b)<br>11(b,c,č,d)<br>12(b,č)  | <b>str 34.</b><br>1(a,č)<br>2(a,d)<br>3(c,d)<br>4(č)<br>5(a,c)<br>6(c,d)<br>7(a)<br>8(a)<br>9(a,b)<br>10(b,c)<br>11(c)<br>12(a,č)         | <b>str 42.</b><br>1(a,č)<br>2(b,d)<br>3(b,č)<br>4(a,d)   | <b>str 55.</b><br>16(a)  | <b>str 75.</b><br>5(d)<br>6(c)<br>7(b,č)<br>8(a)<br>9(c,č,d)<br>10(b,č)<br>11(b)<br>12(a,b,c,č,d) | <b>str 86.</b><br>1(c)   |
| <b>str 12.</b><br>1(b,č,d)<br>2(b,d)<br>3(a,b,c,č,d)<br>4(b,c,č)<br>5(b,č)<br>6(b,d)<br>7(b)<br>8(c,č)            | <b>str 39.</b><br>1(a,b,c,d)<br>2(a,č)<br>3(c)<br>4(a,c)<br>5(a,b)<br>6(b,c)<br>7(a,b,č,d)<br>8(a,b,c,č,d)<br>9(a,b,c,č,d)<br>10(a,c,č,d) | <b>str 43.</b><br>5(b,č)<br>6(a,d)<br>7(a,c,d)<br>8(c)   | <b>str 59.</b><br>1(č,d)<br>2(b,c,d)<br>3(a,c,č)<br>4(b)<br>5(b,č,d)<br>6(b,d)<br>7(c)<br>8(b)   | <b>str 87.</b><br>2(c)<br>3(č)<br>4(b)<br>5(b)<br>6(a,c,d)<br>7(b)<br>8(b)<br>9(b)                | <b>str 89.</b><br>1(d)<br>2(a,c,d)<br>3(b,č)<br>4(b,č)<br>5(b)<br>6(a,c,č)<br>7(a,c,č)<br>8(b,č,e) |
| <b>str 13.</b><br>9(a,č)<br>10(č)<br>11(b,č,d)<br>12(b)<br>13(a,b,č,d)  | <b>str 40.</b><br>11(c)<br>12(č)  | <b>str 49.</b><br>1(b,c,d)<br>2(a,c,č)<br>3(b,c,č,d)<br>4(a,c,d)<br>5(č)   | <b>str 60.</b><br>9(a,č,d)<br>10(b,č)<br>11(a,d)<br>12(b,d)<br>13(a,č)   | <b>str 80.</b><br>1(b,c,č)<br>2(a)<br>3(d)<br>4(c)<br>5(č)<br>6(b)<br>7(d)<br>8(a,b,c,č,d)        | <b>str 93.</b><br>1(d)<br>2(a,c,d)<br>3(b,č)<br>4(b,č)<br>5(b)<br>6(a,c,č)<br>7(a,c,č)<br>8(b,č,e) |
| <b>str 23.</b><br>1(b,c)<br>2(b,c,č)<br>3(b)<br>4(b)<br>5(a,b,c,č,d)<br>6(b)<br>7(c,č)                            |   | <b>str 50.</b><br>6(a,b,c,č,d)<br>7(b,č)   | <b>str 66.</b><br>1(b)<br>2(a,b)<br>3(c,d)   | <b>str 82.</b><br>1(a,b,d)<br>2(c)<br>3(b,č)<br>4(c,č)  | <b>str 98.</b><br>1(č)<br>2(c)<br>3(a,č)<br>4(a,c,č)<br>5(b,č)                                     |
|   |   | <b>str 54.</b><br>1(c)<br>2(a,c,d)<br>3(b,č)<br>4(b)<br>5(b,c,d)<br>6(a,č)<br>7(c,č,d)<br>8(c)<br>9(b,c)<br>10(b)<br>11(a,c,č,d)<br>12(b)<br>13(c) | <b>str 67.</b><br>4(a,d)<br>5(a,b)<br>6(a,b,c,č,d)<br>7(a,b,c)<br>8(a,b,c,č,d)<br>9(a,č)<br>10(a,c,č,d)<br>11(b,c)<br>12(a,c,č,d)<br>13(a,c)<br>14(b,d)<br>15(a,c,č) | <b>str 84.</b><br>1(b,d)<br>2(č)<br>3(b,d)  | <b>str 100.</b><br>1(d)<br>2(a,b,c,č)<br>3(b)<br>4(a,c)<br>5(a,b)                                  |