

FYSIOLOGIE DÝCHÁNÍ

Transport O_2 z atmosférického vzduchu k periferním tkáním a CO_2 z tkání do atmosféry zajišťují následující mechanismy:

- A. Ventilace plic
- B. Difúze O_2 a CO_2 přes alveolokapilární membránu
- C. Transport O_2 a CO_2 krví
- D. Difúze O_2 a CO_2 mezi kapilárami a tkání na periférii

Přechod O_2 a CO_2 přes alveolokapilární membránu v plicích i přes membránu kapilár v tkáních se děje pouze difúzí podle koncentračního gradientu (parciálního tlaku O_2 a CO_2). Ventilace plic a krevní oběh tyto koncentrační gradienty udržují.

Vztah koncentrace a parciálního tlaku plynu

V dalším výkladu bude koncentrace plynu ve vzduchu či v roztoku vyjadřována v jeho parciálním tlaku. Toto vyjádření usnadňuje pochopit vztahy mezi jednotlivými složkami (O_2 , CO_2 , N_2) směsi plynů.

Parciální tlak plynu je částečný tlak plynu, který je dán jeho koncentrací ve směsi plynů a celkovým tlakem této směsi

Je-li barometrický tlak 740 torr a je-li ve vzduchu přibližně 21 % O_2 pak je parciální tlak kyslíku $740 \cdot 21 / 100 = 740 \cdot 0.21 = 155.4$ torr. Hodnota 0.21 je nazývána frakce kyslíku (příslušného plynu) ve směsi a značí se FO_2 . Parciální tlak plynu v tekutině je definován jako parciální tlak plynné fáze, která je v rovnováze s tekutinou. Tedy ve sklenici vody, která se ekvilibrovala se vzduchem je parciální tlak kyslíku 147 torr. Množství plynu (objem, vyjádřený v poměru k objemu rozpouštědla, např. ml/litr), které je rozpuštěno však bude záviset mimo parciálního tlaku též na rozpustnosti daného plynu v příslušné tekutině. Parciální tlak je označován zkratkou P, indexy za touto zkratkou označují o jaký plyn se jedná (PO_2). Dále se v symbolu označuje i místo, kde se směs plynů vyskytuje. Index A značí alveolární vzduch (PAO_2), index a arteriální krev (PaO_2), index v venózní krev (PvO_2). Někteří (ČSN) určují hodnoty tlaku, a tedy i parciálních tlaků krevních plynů v celkem málo výhodných jednotkách kPa (kilopaskal). Převodní faktor je 0.133.

HLAVNÍ MECHANISMY TRANSPORTU O₂ A CO₂ V PLICÍCH

Z úvodu vyplývá, že transport plynů v plicích je určen následujícími ději:

A. PLICNÍ VENTILACE

Jak se plyn (O₂ a CO₂) dostane k alveolokapilární membráně a co určuje množství plynů, které se vymění mezi atmosférou a alveoly?

B. PLICNÍ DIFÚZE

Co určuje přechod plynů přes alveolokapilární membránu do krve?

C. PLICNÍ PERFÚZE

Jakým mechanismem je krev nasycená O₂, s malým obsahem CO₂, z plic odváděna do periferních tkání a přiváděna krev venózní?

Bystrému neujde, že celý proces asi bude hodně záviset na poměru velikosti plicní ventilace k množství krve, která do plic přiteče. Když krev nebude přitékat, nic se nebude transportovat. Tedy dalším důležitým faktorem bude

D. POMĚR MEZI PLICNÍ VENTILACÍ A PERFÚZÍ

Pochopení kvantitativních vztahů mezi plicní ventilací a perfúzí je klíčem k pochopení proč nemocné plíce plní svou transportní funkci nedostatečně a nemoci plic tedy vedou k k arteriální hypoxémii a hyperkapnii.

Další výklad nejprve objasní po řadě mechanismus a funkci těchto základních dějů. Pak vyjasní regulační nástroje, které je kontrolují a integrují navzájem a s ostatními funkcemi organismu.

A. VENTILACE PLIC

Ventilace plic zajišťuje výměnu vzduchu mezi alveolární membránou a zevní atmosférou. Zároveň se při tomto procesu vzduch ohřívá a zvlhčuje. Maximálně se sytí vodní párou (PH₂O při 36°C je 42 torr). Při ventilaci plic se provětrávají nejen oblasti plic, kde probíhá transport plynů (alveoly přiměřeně zásobené krví), ale i kde výměna plynů neprobíhá. K výměně plynů z morfolických důvodů nedochází v části plic zvané anatomický mrtvý prostor (průdušnice, trachea, bronchy, bronchioly až k respiračním bronchiolům). Z funkčních důvodů též výměna plynů neprobíhá v alveolech, které nejsou dostatečně prokrveny - funkční mrtvý prostor.

Statické objemy plic

- V_T** - Dechový objem. Objem vzduchu vdechnutý spontánně a bez úsilí do plic z polohy klidového výdechu (500 ml).
- IRV** - Inspirační rezervní objem. Maximální objem vzduchu, který může být usilovně vdechnut navíc po normálním vdechu.
- ERV** - Objem vzduchu, který může být usilovně vydechnut po normálním výdechu.
- RV** - Reziduální objem. Objem vzduchu (1200 ml), který zůstává v plicích po maximálně usilovném výdechu. Skutečnost, že i po maximálně usilovném výdechu zůstávají plíce vzdušné působí, že složení alveolárního vzduchu při vdechu a výdechu kolísá jen velmi málo (viz alveolární ventilace). Je to výhodné i z hlediska množství svalové práce vydané na ventilaci (viz dechová práce).

Statické plicní kapacity

Jsou součty jednotlivých plicních objemů.

TLC - celková plicní kapacita ($IRV + V_T + ERV + RV$) (6000 ml)

VC - vitální kapacita plic ($IRV + V_T + ERV$) (4800 ml)

FRC - funkční reziduální kapacita ($ERV + RV$)

Dynamické plicní objemy

Objemy vzduchu, kterými jsou plíce ventilovány v časové jednotce (množství vzduchu za minutu).

\dot{V}_E - minutová ventilace plic ($\dot{V}_E = V_T \cdot f$, kde f je frekvence dýchání za 1 min).

Může být měřena v klidu, nebo při zvýšené ventilaci plic při tělesné námaze či při zvýšení ventilace volným úsilím vyšetřovaného.

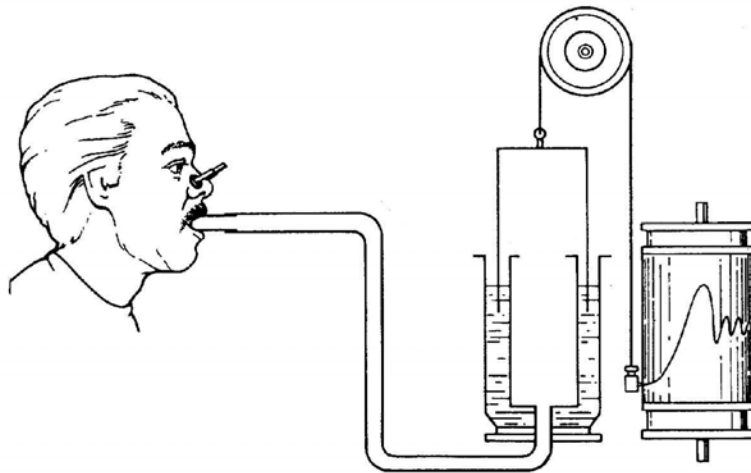
MMV - maximální minutová ventilace = množství vzduchu, které může být ventilováno při maximálním úsilí.

Po jisté období byly statické hodnoty objemů plic vyšetřovány často a mnoho píše se věnovalo vytváření norem těchto veličin pro různé populační skupiny. Hodnoty jsou sice poměrně snadno přístupné k měření spirometrem (Obr. 1), o ventilační schopnosti plic však informují omezeně. Statické a dynamické objemy a kapacity plic závisí na věku, váze, povrchu těla a pohlaví. Normy jsou uvedeny v tabulkách a v software moderních spirometrů.

Měření plicních objemů a kapacit

Měří se spirometrem. Spirometrem nelze změřit RV a odvozenou FRC neboť tento objem nelze z plic vydýchnout.

Obr. 1 PRINCIP SPIROMETRU



Horní válec spirometru (a) je z lehkého materiálu a je utěsněn vodou. Důvodem je, aby měl co nejmenší setrvačnou hmotu a aby bylo co nejmenší tření bránící jeho pohybu. Obojí by zkreslovalo měřené objemy. Do spirometru se vkládá natronové vápno, to absorbuje vydýchaný kysličník uhličitý. Úbytek celkového objemu plynu ve válci za časovou jednotku pak odpovídá úbytku kyslíku tak jak byl za tuto časovou jednotku spotřebován vyšetřovaným. Tak se měří spotřeba kyslíku ($\dot{V} O_2$).

Měření RV a FRC

a) Uzavřená metoda

Používá se inertní plyn, nejčastěji helium. Vychází se z jednoduchého principu, že množství látky je součinem její koncentrace a objemu, ve kterém je rozpuštěna. Vyšetřovaný dýchá z vaku o známém objemu (V) se známou koncentrací hélia (C_0) až dojde k rovnováze v distribuci hélia v plicích a vaku s konečnou nižší koncentrací (C_1). Pak platí

$$V \cdot C_0 = FRC \cdot C_1$$

b) Otevřená metoda

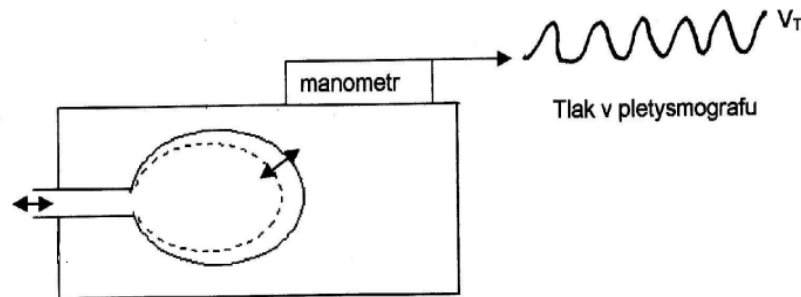
Vychází z principu, že dusík, přirozeně se vyskytující ve vzduchu v plicích, se vyplaví vdechováním kyslíku. Výdech je pomocí ventilů jímán do spirometru. Množství N_2 v plicích při klidovém výdechu je $C_p \cdot FRC$. Toto množství se vyplaví vdechováním O_2 z vaku a vydechováním do spirometru dvojcestným ventilem. Ve spirometru je pak stanovena koncentrace dusíku (C_s) v nadýchaném objemu plynu (V_s) a platí

$$C_p \cdot FRC = C_s \cdot V_s$$

Podmínkou obou měření je rychlá a jednoduchá metoda k měření koncentrace He nebo N_2 . Měření je tím objektivnější, čím rovnoměrnější je ventilace plic. Při hrubě nerovnoměrné plicní ventilaci se v prvním případě neroztýlí helium v plicích rovnoměrně, v druhém případě se nevyplaví v čase měření dusík z málo ventilovaných částí plic.

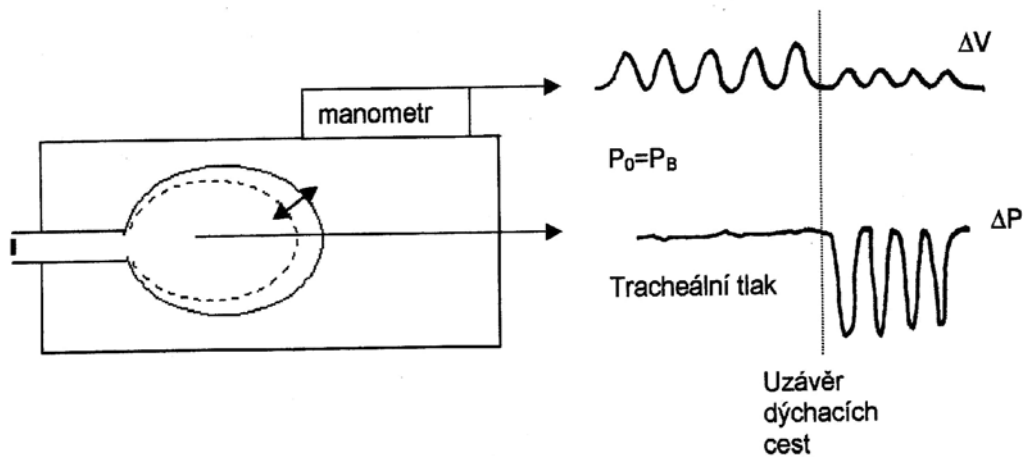
c) Manometrická metoda je založena na řešení stavové rovnice plynů. Pacient je uzavřen v tělovém pletyzmografu. Zjednodušeně se jedná o hermeticky uzavřenou skříň, ve které se měří tlak. Vyšetřovaný se nadechuje zevně. Při vdechu se zvětší hrudník o vdechnutý objem a v pletyzmografu se zvětší tlak.

Obr. 2



Tak se jednoduše mohou měřit všechny dechové objemy a kapacity. Při měření FRC se vyšetřovanému na konci klidového vdechu uzavřou dýchací cesty. Pacient provede pokus o vdech, při kterém však neproudí do plic vzduch a v plicích vznikne podtlak, který se měří.

Obr. 3



Pak platí pro tlak plynu v plicích před pokusem o vdech (P_0) a na vrcholu pokusu o vdech (P) a objem před pokusem o vdech ($V_0 = \text{FRC}$) a na vrcholu pokusu o vdech ($V = \text{FRC} + V$)

$$P_0 \cdot \text{FRC} = P \cdot (\text{FRC} + V)$$

Výhodou metody je skutečnost, že měření nezávisí na rovnoměrnosti plicní ventilace. Měří se tak však celkový objem vzduchu v plicích, i ten, který nekomunikuje s dýchacími cestami.

Standardizace naměřených objemů a kapacit

Objem plynů závisí na jeho tlaku a teplotě podle známého vztahu

$$(P_0 \cdot V_0) / T_0 = (P \cdot V) / T$$

Navíc závisí na množství vodních par, které jsou v něm za dané teploty. Aby bylo možno srovnávat měření provedená při různých teplotách, při různé teplotě těla a prostředí, provádí se přepočet na standardní podmínky. Nejčastěji jsou to BTPS (Body Temperature, ambient Pressure, Saturated - tělesná teplota, okolní barometrický tlak, vlhký vzduch) a STPD (Standard temperature (20^o), standard Pressure (760 torr), Dry - Standardní teplota, standardní tlak, suchý vzduch). Hodnoty jsou k dispozici v tabulkách, není však problémem si objemy přepočítat. Z výše uvedené rovnice, když víme, že parciální tlak vodních par saturovaného vzduchu při tělesné teplotě je 47 torr a teplota je ve stupních Kelvina (°K = - 273,16°C).

ALVEOLÁRNÍ VZDUCH, ALVEOLÁRNÍ VENTILACE

Každý nový vdech se míchá se vzduchem, který je již přítomen v plicích a vyplňuje objem FRC. Jeho složení je rovnováhou mezi množstvím O₂ přivedeného (CO₂ odvětraného) minutovou ventilací a množstvím O₂ transportovaného z alveolů do krve a CO₂ transportovaného opačným směrem.

Složení vzduchu v jednotlivých částech respiračního systému ukazují parciální tlaky jednotlivých plynů v torrech:

	atmosférický vzduch	trachea	alveolární vzduch	arteriální krev	venózní krev	smíšený vydýchaný vzduch
O ₂	158	149	100 ⁽²⁾	95 ⁽³⁾	40	116 ⁽⁴⁾
CO ₂	0.3	0.3	40 ⁽²⁾	40	46	32 ⁽⁴⁾
H ₂ O	5.7	47 ⁽¹⁾	47	47	47	47
N ₂	596	563	573	573	573	565
Celkem	760	760	760	755	706	760

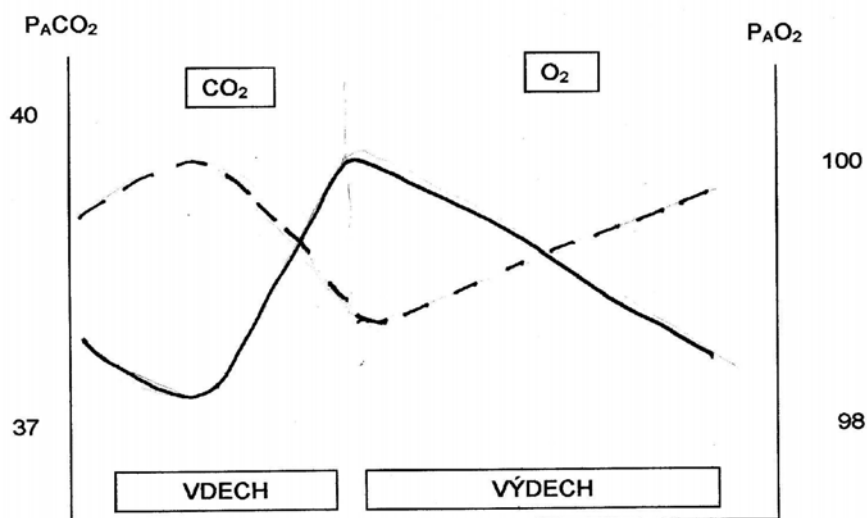
Atmosférický vzduch o velikosti dechového objemu je vdechnut do průdušnice. Ohřeje se a nasytí vodní párou (1), proto parciální tlaky ostatních plynů (O₂, CO₂ a N₂ mírně poklesnou. Vzduch v alveolech pak má nižší obsah kyslíku a vyšší obsah CO₂ (2), což je důsledkem výměny plynů podle koncentračního gradientu mezi alveolárním vzduchem a arteriální krví. Alveolární P_AO₂ je blízké P_aO₂ v arteriální krvi, P_ACO₂ je prakticky identické s P_aCO₂, což je velmi výhodné pro základní funkční měření plicní funkce, neboť P_aCO₂ lze poměrně snadno měřit a je tedy základním měřítkem adekvátnosti alveolární ventilace plic metabolickým potřebám

organismu. Vyšší P_aCO_2 svědčí pro nedostatečnou alveolární ventilaci (alveolární hypoventilace), nižší pro nadměrnou alveolární ventilaci (alveolární hyperventilace). PO_2 v exspirovaném vzduchu je vyšší než ve vzduchu alveolárním (PCO_2 je nižší) (4), příčinou je skutečnost, že při výdechu se alveolární vzduch mísí se vzduchem v průdušnici a v bronších, kde nedochází k výměně plynů s krví (mrtvý prostor).

Hodnoty parciálních tlaků plynů jsou hodnoty průměrné. Skutečné hodnoty se mění v závislosti na dechovém cyklu. Jak však již bylo zmíněno, díky vyrovnávací schopnosti objemu funkční reziduální kapacity (malý objem vdechnutého plynu s odlišným složením se mísí s velkým objemem FRC) jsou změny v závislosti na dechovém cyklu jen mírné.

Změny P_{AO_2} a P_{ACO_2} uvedeny na obrázku 4. Pověšimněte si, že na začátku inspiria P_{AO_2} stále klesá a P_{ACO_2} stále stoupá. Příčinou je skutečnost, že nejdříve přichází do alveolů plyn z anatomického mrtvého prostoru, který je vlastně částí objemu vydechnutého vzduchu ((4) na tabulce). PO_2 pak rychle stoupá (PCO_2 klesá), když se do alveolů dostane "čerstvý vzduch".

Obr. 4



Anatomický mrtvý prostor (V_D), ventilace anatomického mrtvého prostoru (\dot{V}_D)

Část minutové ventilace ($\dot{V}_E = V_T \cdot f$) provětrává pouze anatomický mrtvý prostor, kde nedochází k výměně plynů a není využita.

$$(\dot{V}_D = V_D \cdot f)$$

(\dot{V}_D je ventilace anatomického mrtvého prostoru, V_D je objem anatomického mrtvého prostoru - index D je z anglického dead space - mrtvý prostor).

Velký anatomický mrtvý prostor (plynová maska, intubace pacienta) bude při zachování minutové ventilace omezovat velikost alveolární ventilace \dot{V}_A neboť očividně musí platit:

$$\dot{V}_E = \dot{V}_D + \dot{V}_A$$

Obdobně musí platit pro množství CO_2 (CO_2)_E v exspirovaném vzduchu (a analogicky i pro (O_2)_E):

$$(\text{CO}_2)_E = (\text{CO}_2)_D + (\text{CO}_2)_A$$

Protože množství CO_2 je součinem koncentrace (parciálního tlaku) v plynné fázi a objemu plynu vydýchaného za čas (ventilace) musí platit

$$P_{E\text{CO}_2} \cdot V_T = P_{A\text{CO}_2} \cdot \dot{V}_A$$

Je-li

$$\dot{V}_E = \dot{V}_D + \dot{V}_A$$

Pak

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D$$

a je-li

$$P_{E\text{CO}_2} \cdot \dot{V}_E = P_{A\text{CO}_2} \cdot \dot{V}_A$$

pak

$$P_{E\text{CO}_2} \cdot \dot{V}_E = P_{A\text{CO}_2} \cdot (\dot{V}_T - \dot{V}_D)$$

a

$$\dot{V}_D = \dot{V}_E \cdot P_{A\text{CO}_2} - P_{E\text{CO}_2} / P_{A\text{CO}_2}$$

Tedy velikost anatomického mrtvého prostoru lze spočítat z velikosti minutové ventilace (\dot{V}_E), změřené spirometrem, z PCO_2 ve vydechovaném vzduchu ($P_{E\text{CO}_2}$) a z PCO_2 v alveolárním vzduchu ($P_{A\text{CO}_2}$). $P_{A\text{CO}_2}$, jak vyplývá z tabulky, je blízké parciálnímu tlaku kyslíku v arteriální krvi ($P_a\text{CO}_2$). K měření je správnější odebrat vzorek plynu na konci výdechu. Když je vydýchnut plyn z anatomického mrtvého prostoru, vydechuje se plyn alveolární.

Velikost alveolární ventilace dále závisí na poměru komponent ventilace minutové: na poměru dechového objemu a frekvenci dýchání ($\dot{V}_E = V_T \cdot f$). To dokumentuje následující tabulka, při které je minutová ventilace konstantní, mění se však poměr V_T a f , tedy i objem ventilace mrtvého prostoru.

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D, \text{ tedy}$$

$$\dot{V}_A = f \cdot (V_T - V_D)$$

\dot{V}_E ml/min	V_T ml	f c/s	\dot{V}_A ml/min	\dot{V}_D ml/min	\dot{V}_A/\dot{V}_E %
8000	250	32	3200	4800	40
8000	500	16	5600	2400	70
8000	1000	8	6800	1200	85

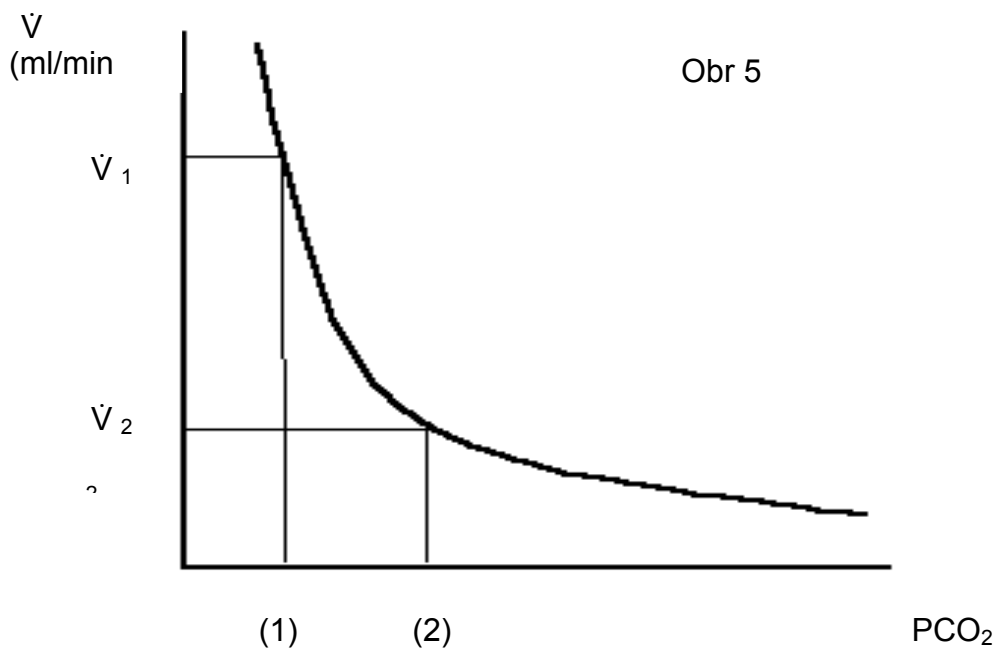
Z povrchního pohledu se zdá, že by bylo výhodné dýchat co největším dechovým objemem a co nejmenší frekvencí dýchání. Jak ukáží dále, dechová práce by však byla příliš velká. Poměr mezi velikostí V_T a f je vždy kompromisem mezi velikostí alveolární ventilace a svalovou prací, která je k uskutečnění této ventilace nutná. Tento kompromis je uskutečňován nepříliš známými mechanismy regulace dýchání.

Funkční (fysiologický) mrtvý prostor, efektivní alveolární ventilace

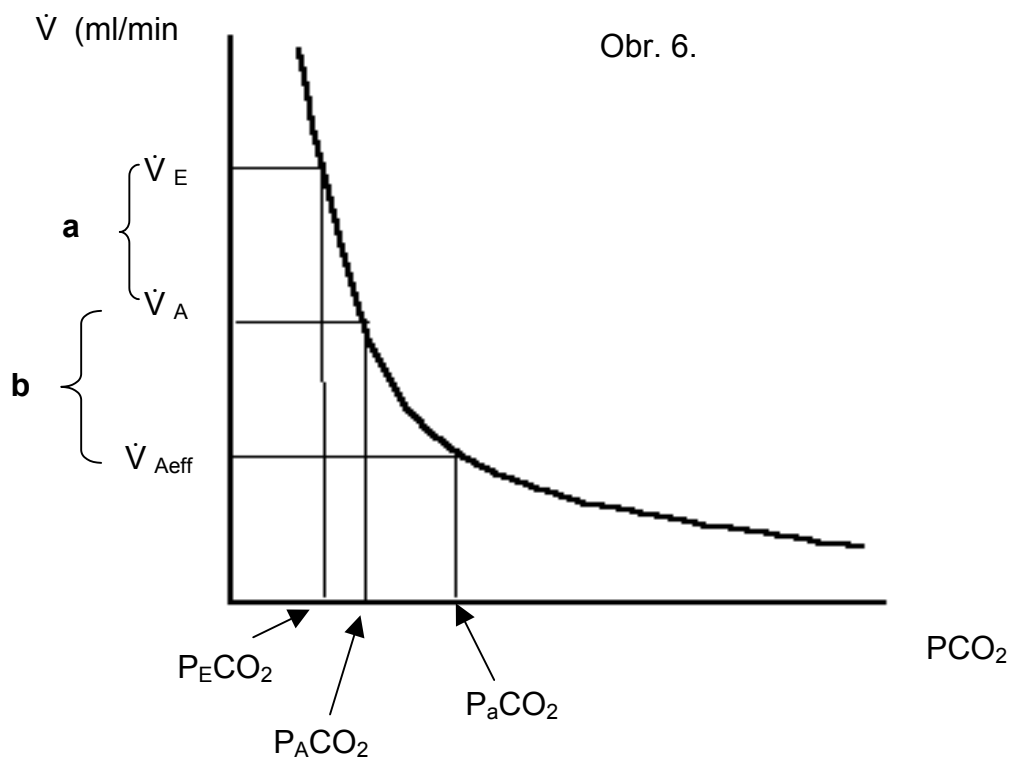
Ne všechny alveoly jsou účinně perfundovány. Ty s perfúzí omezenou (viz dále kapitola poměr ventilace-perfúze) mají též omezenou výměnu plynů s krví. Neperfundované alveoly nemají perfúzi žádnou. Takové alveoly jsou nazývány funkčním mrtvým prostorem, jejich ventilace je pak ventilací funkčního mrtvého prostoru a zbylá alveolární ventilace efektivní alveolární ventilací ($\dot{V}_{Aeff.}$). Je to minutová ventilace mínus ventilace anatomického mrtvého prostoru mínus ventilace funkčního mrtvého prostoru.

Význam velikosti různých typů mrtvého prostoru pro složení alveolárního vzduchu a arteriální krve lze demonstrovat následovně úvahou pro výdej CO_2 z organismu. Analogická úvaha platí i pro spotřebu O_2 .

Je-li konstantní výdej CO_2 (\dot{V}_{CO_2}) - konstantní metabolická aktivita – pak je množství vydaného CO_2 je součinem objemu plynu, ve kterém je distribuován (V) a jeho koncentrace (PCO_2). Grafickým znázorněním je pak hyperbola (Obr. 5). Z toho vyplývá jednoduchý fakt. Stejně množství CO_2 lze vyloučit buď velkou ventilací (\dot{V}_1) při malé koncentraci CO_2 (PCO_2) (1) nebo nízkou ventilací (\dot{V}_2) při vysoké koncentraci CO_2 (pCO_2) (2). Všechno CO_2 vyprodukované v organismu se musí vyloučit. CO_2 se nemůže v plicích zadržovat. Je-li však ventilace nedostatečná musí ve vylučovat CO_2 při vysoké koncentraci (vysokém PCO_2) a pacient pak má hyperkapnii.



Znázorníme si nyní na tento vztah jednotlivé složky minutové ventilace (\dot{V}_E) jako je \dot{V}_A , $\dot{V}_{A\text{eff}}$ a parciální tlak (koncentraci) CO_2 ve vydechovaném vzduchu ($P_{E\text{CO}_2}$), ve vzduchu alveolárním ($P_{A\text{CO}_2}$) a v arteriální krvi ($P_{a\text{CO}_2}$).

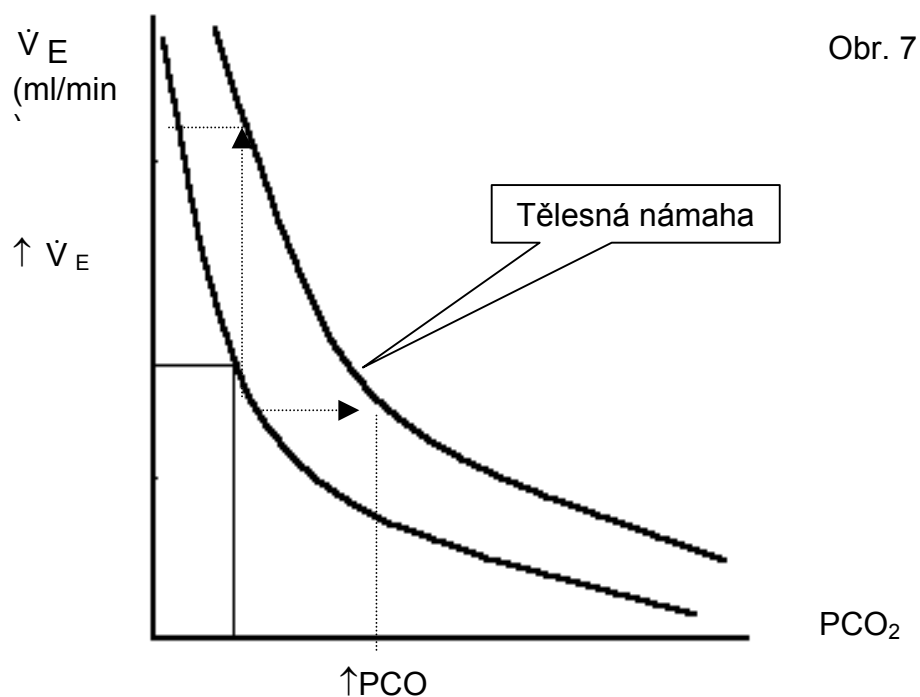


a = \dot{V}_D = ventilace anatomického mrtvého prostoru

b = ventilace funkčního mrtvého prostoru (ventilované, ale neperfundované alveoly).

Povšimněte si, že zvětšení V_D (zvětšení anatomického mrtvého prostoru, zvětšení f dýchání) při nezměněné \dot{V}_E vede ke zvýšení $P_A\text{CO}_2$ a tedy i $P_a\text{CO}_2$. Není-li funkční mrtvý prostor v plicích přítomen ($\dot{V}_A = \dot{V}_{A\text{eff}}$) pak $P_A\text{CO}_2 = P_a\text{CO}_2$. Poruchy distribuce průtoku krve plicemi naopak povedou k hyperkapnii (zvýšení PCO_2) a analogicky i k hypoxii (snížení PO_2).

Zvýšení výdeje CO_2 (zvýšení spotřeby kyslíku) při tělesné námaze musí vést buď k zvýšení alveolární ventilace (a) nebo ke zvýšení $P_a\text{CO}_2$ (b). Vzhledem k tomu, že $P_a\text{CO}_2$ je silný chemický stimulus dýchání (viz dále kapitola regulace dýchání) je u zdravého odvětrání zvětšené produkce CO_2 vždy zabezpečeno zvětšením plicní ventilace (obr. 7).



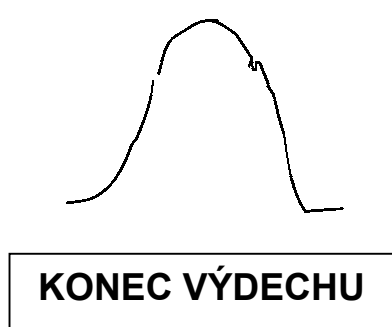
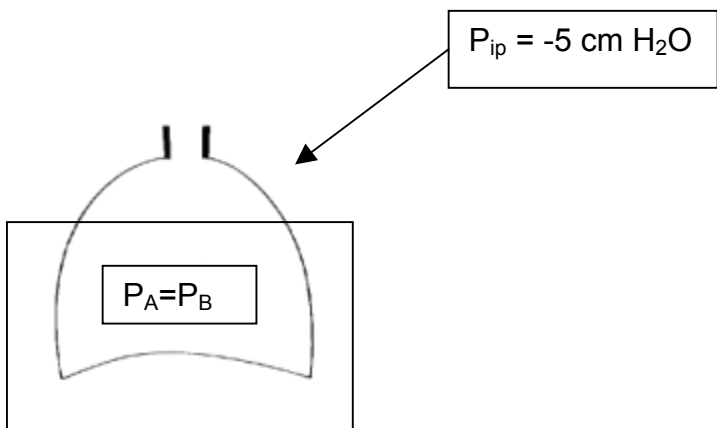
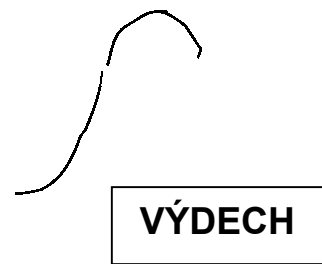
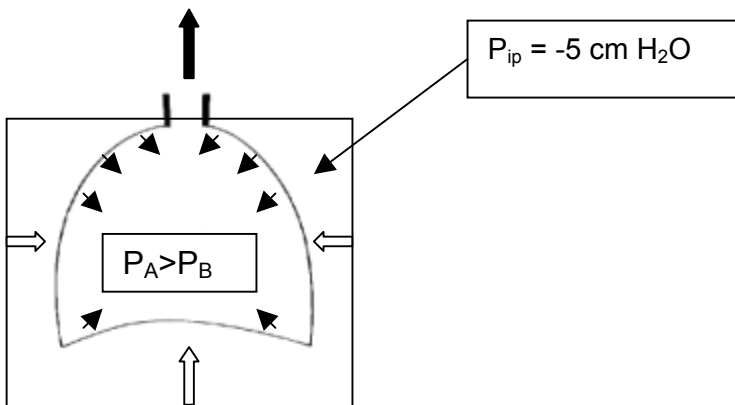
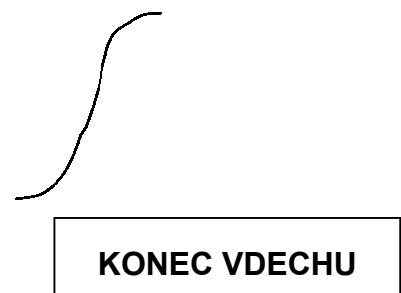
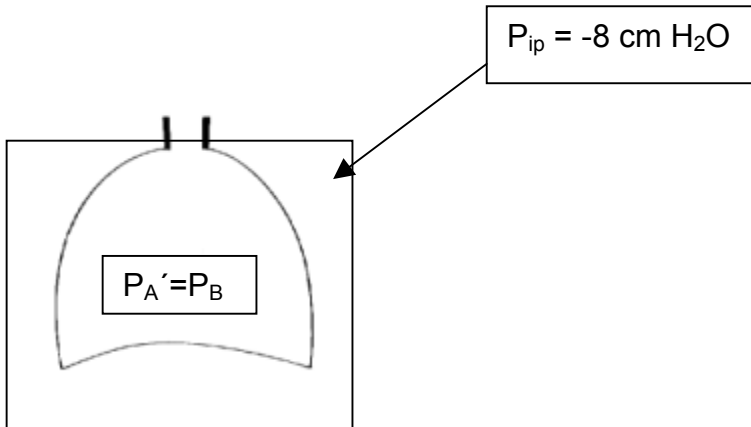
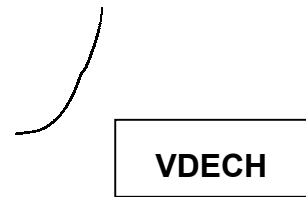
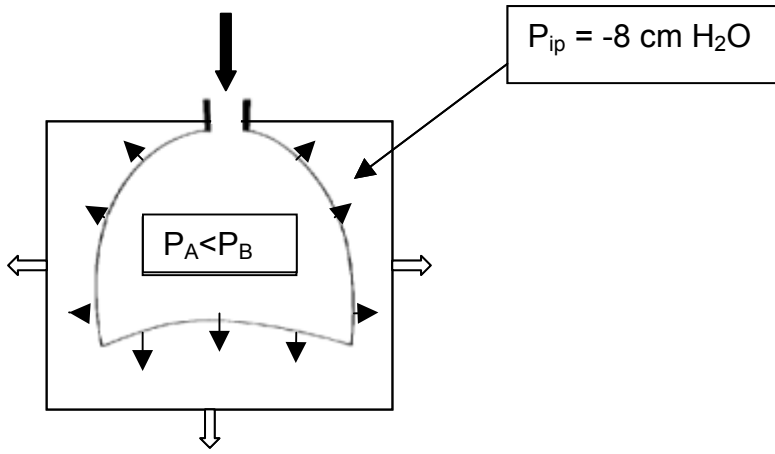
MECHANISMUS PLICNÍ VENTILACE

Mechanické jevy působící vdech a výdech jsou na obrázku 8.

Vysvětlivky: P_B = barometrický tlak

P_{ip} = interpleurální tlak. Tlak v interpleurálním prostoru. Při výdechu je o 5 cm H_2O menší než tlak barometrický. Příčinou negativního tlaku je rovnovážný stav mezi elasticitou hrudníku (má tendenci se roztahovat) a elasticitou plic (mají tendenci se smršťovat). Bude detailně vysvětleno dále.

P_A = alveolární tlak. Tlak plynu v alveolárním vzduchu. Nezaměňovat s parciálním tlakem plynů v alveolárním vzduchu.



1. Vdech je důsledkem negativního tlaku v okolí plic mezi viscerální a parietální pleurou - interpleurální tlak.
2. Negativní interpleurální tlak vznikne zvětšením hrudní dutiny kontrakcí inspiračních svalů.
3. Negativní interpleurální tlak způsobí zvětšení objemu plic. Důsledkem je pokles tlaku v plicích - negativní alveolární tlak.
4. Tlakový spád mezi ústy (barometrický tlak) a negativním alveolárním tlakem je příčinou proudění vzduchu do plic.
5. Při relaxaci inspiračních svalů převládne elastická síla plic. Objem hrudníku i plic se zmenší a tlak v alveolárním vzduchu se stane pozitivní.
6. Vzduch proudí z plic do atmosféry.

Popsaný sled dějů se nazývá dechový cyklus, skládá se z vdechu (inspiria), výdechu (exspiria) a případně prodlevy (apnoické pauzy) mezi dechy.

Dechové svaly

Hlavním svalem, který se uplatňuje při klidovém dýchání je bránice. Při stahu bránice, se zmenšuje její vyklenutí do hrudního koše a tím se zvětšuje objemu dutiny hrudníku. Na vdechu se uplatňují i zevní mezižeberní svaly. Jejich kontrakce zvětšuje objem hrudníku tím, že se žebra zvedají směrem kraniálním. Při usilovném dýchání se uplatňují i přídatné dýchací svaly.

Výdech je za normálních podmínek zcela pasivní a objem hrudníku se zmenšuje díky elasticitě plic. Při usilovném výdechu a v nemoci se mohou zapojovat i expirační svaly.

Elastické vlastnosti plic

Z předchozího výkladu vyplývá, že plíce jsou pružným orgánem. Jejich pružnost je dána síťovitou strukturou uspořádání vazivových vláken (samotná kolagenní vlákna jsou nepoddajná). Stupeň plicní elasticity určuje sílu, kterou musí inspirační svaly vynaložit při vdechu. Poměr elasticity plic a elasticity hrudníku určuje velikost objemu, který plíce zaujmou při klidovém výdechu (FRC). Elasticitu plic, hrudníku nebo obou najednou určuje hodnota plicní poddajnosti (compliance).

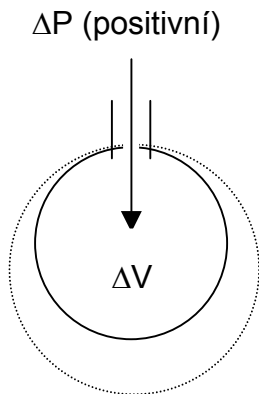
Když se pružina natáhne o délku L silou F , pak poddajnost pružiny odpovídá

$$C = \Delta L / \Delta F$$

Když se nafukuje gumový balónek o objem V tlakem P , pak jeho poddajnost je určena

$$C = \Delta V / \Delta P$$

Obr. 9.

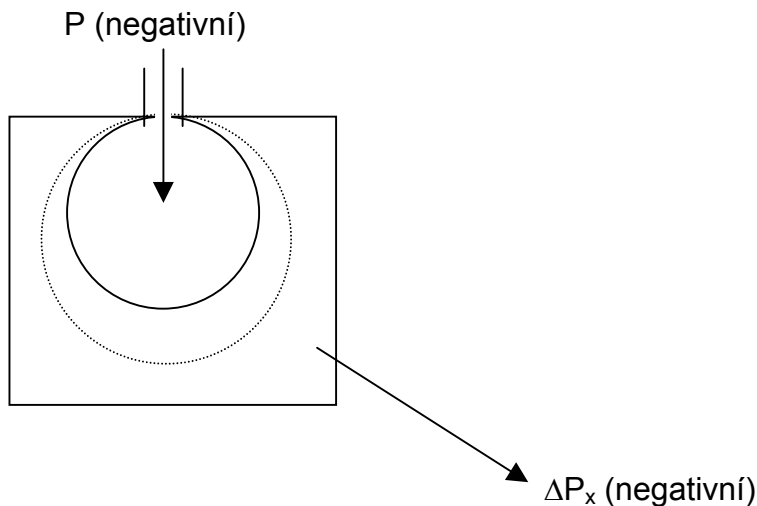


Když se obdobný balónek nafukuje tak, že se uzavře do vzduchotěsné nádoby tak, aby svým ústím komunikoval s atmosférou a nafukuje se tak, že se v jeho okolí vytváří podtlak, pak opět platí:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P_x}$$

avšak s tím rozdílem, že P_x je vzhledem k barometrickému tlaku negativní.

Obr. 10.



Taková představa do velké míry odpovídá situaci v plicích. Poddajnost plic je poměrem změny objemu a změny interpleurálního tlaku, který tuto změnu způsobil. Situace je však proti jednoduchému fyzikálnímu modelu složitější. Interpleurální tlak je tlak mezi oběma pleurami, parietální a viscerální. Ty však na sebe u zdravého člověka nasedají a těžko si lze představit negativní tlak tam, kde není žádný prostor. Toto zkomplikování však nemá žádného praktického významu. Druhý problém je významnější. Hodnota interpleurálního tlaku při klidovém výdechu není v hrudníku uniformní. U stojícího vyšetřovaného je v horních částech plic více negativní ($<P_B$)

než při bázi plic. Příčinou je snad váha plic samotných. Důsledkem je pak rozdílná ventilace bazálních a apikálních částí plic, jak vysvětlíme v kapitole o poměru ventilace a perfúze.

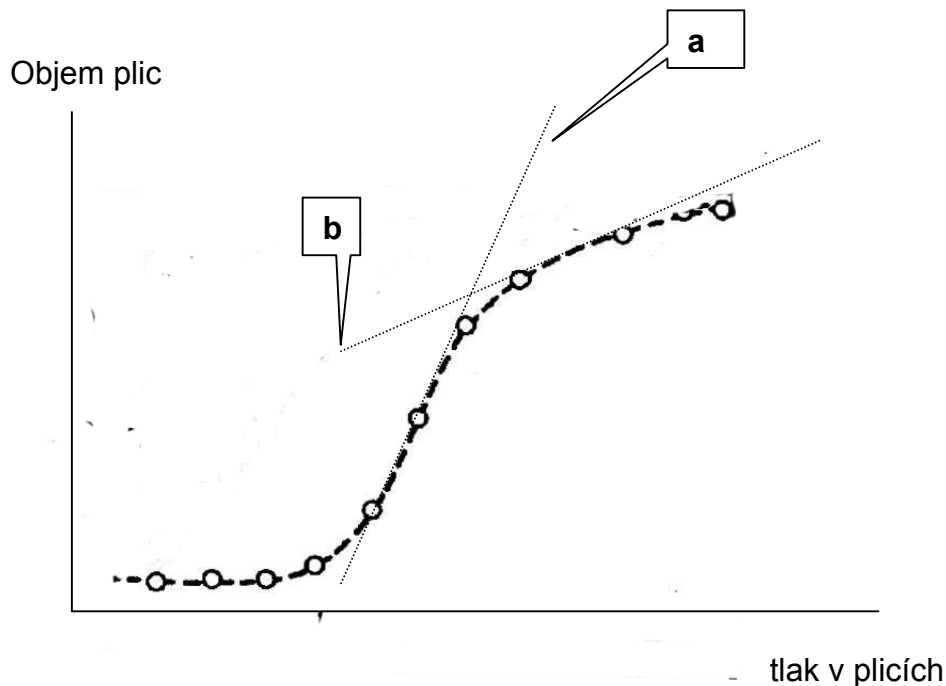
Pro systém hrudník a plíce můžeme určovat poddajnost celého systému nebo odděleně poddajnost plic a poddajnost hrudníku. Význam praktický má zejména poddajnost plic, neboť tato se může měnit podstatně při plicních nemocech.

Faktory určující poddajnost plic (C_L)

1. Elasticita plicní tkáně (t.j. alveolární sept, bronchů atd.)
2. Povrchové napětí alveolů na rozhraní mezi alveolárním vzduchem a alveolární výstelkou.

Podíl jednotlivých složek ozřejmí následující experiment. V první části pokusu u anestetizovaného zvířete po thorakotomii budeme plíce zbavené vzduchu plnit vzduchem a měřit jejich objem a tlak nutný na nafouknutí plic na tento objem.

Obr. 11.



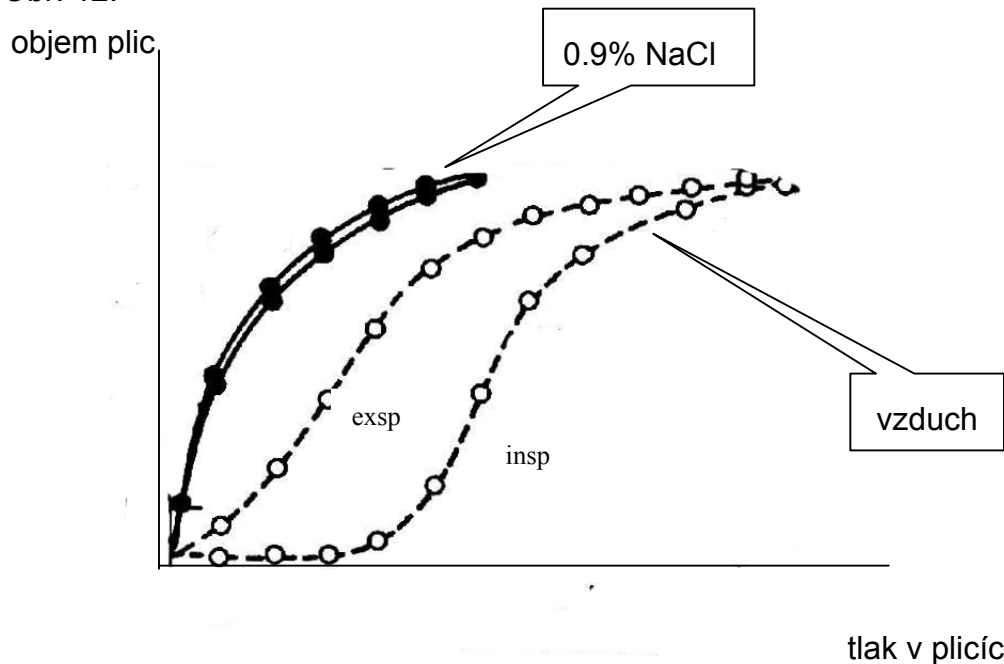
Z obrázku jsou patrné následující skutečnosti:

- a) Poddajnost plic závisí na objemu plic, nejvyšší je ve střední části křivky (aproximovaná přímka vyjadřující $(\Delta V / \Delta P)$ je nejstrmější (a). Je důležité si uvědomit, že při velkém objemu plic je při stejné kvalitě plicní tkáně poddajnost nižší, závislost $\Delta V / \Delta P$ je méně strmá (b). Tedy na zvětšení objemu plic o stejnou hodnotu je třeba větší změny interpleurálního tlaku a tedy i větší svalové síly. Protože je plicní poddajnost závislá na objemu plic, někdy se při srovnávání poddajností naměřených u různých jedinců (zdravých a nemocných) užívá hodnota specifické plicní poddajnosti, kdy se plicní poddajnost vztáhne k objemu plic (C_L / FRC).

b) Při velmi nízkých plicních objemech je poddajnost obzvláště nízká. K otevření alveolů je potřeba výrazné změny tlaku. Je tedy výhodné, že plíce při dýchání nekolabují a že jsou i při výdechu naplněny vzduchem o objemu FRC. Tomu tak není při prvním vdechu novorozence, kdy se teprve plíce stávají vzdušnými. Prvních několik vdechů novorozence je energeticky velmi náročných.

V druhé fázi pokusu nebudeme plíce plnit vzduchem, ale fyziologickým roztokem (0.9 % NaCl) (Obr. 12)

Obr. 12.



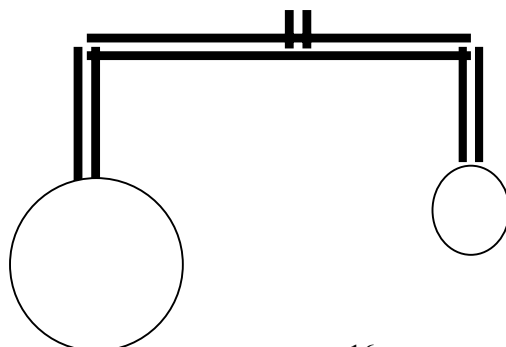
Závislost mezi plicním tlakem a objemem plic je odlišná, neboť při plnění plic tekutinou byl odstraněn důležitý faktor plicní poddajnosti, kterým je povrchové napětí na rozhraní alveolární vzduch, alveolární membrána. V případě plnění plic fyziologickým roztokem je na obou stranách tekutina přibližně stejného složení a povrchové napětí nehraje roli. Tedy povrchové napětí v alveolech je významným faktorem určujícím plicní poddajnost.

Povrchové napětí je síla na povrchu tekutiny, která má tendenci snižovat povrch tekutiny na minimum. Nejmenší povrch pro daný objem má koule. Pro povrchové napětí (ST) bubliny (dva interaktivní povrchy) platí

$$P = 2ST/r$$

kde P je tlak uvnitř bubliny, r je poloměr bubliny. Tedy čím větší je bublina, tím menší tlak je nutný k tomu, aby bublina nekolabovala. Z toho vyplývá skutečnost, že jsou-li dvě bubliny spojeny a nejsou-li stejně velké, menší se vyprázdní do větší.

Obr. 13.



$$r_1 \qquad r_2$$

$$P_1 = ST/r_1 \qquad P_2 = ST/r_2$$

je-li $r_1 > r_2$
pak $P_1 < P_2$

Vzhledem k tomu, že i plicní alveoly jsou navzájem spojeny a že jsou nestejně veliké, bylo by možno očekávat obdobný jev, malé alveoly by se vyprazdňovaly do velkých. Této nestabilitě plicních alveolů brání fosfolipid produkovaný pneumocyty typu II - plicní surfaktant. Plicní surfaktant, který pokrývá alveolární povrch alveolokapilární membrány:

- a) celkově snižuje povrchové napětí
- b) snižuje povrchové napětí v závislosti na velikosti alveolů.

Důsledkem je pak, že celkové snížení povrchového napětí snižuje plicní poddajnost. To, že povrchové napětí surfaktantu se snižuje úměrně velikosti alveolů, brání jejich kolapsu a plíce jsou stabilní i při značně nehomogenní velikosti jednotlivých alveolů. Navíc nízké povrchové napětí alveolokapilární membrány brání přechodu tekutiny z plicních kapilár do alveolárního prostoru.

Odpor plic (R_L)

Plíce kladou odpor pohybu a na tento odpor se též spotřebovává část práce dýchacích svalů. Odpor plic má dvě složky:

- a) Odpor proudění vzduchu v dýchacích cestách (80%)
- b) Tření struktur plic a hrudníku při dýchání (20%)

Odpor dýchacích cest

Odpor proudění vzduchu (R_{aw}) je přímo úměrný tlakovému gradientu ($P_{atm} - P_A$) a nepřímo úměrný proudu vzduchu (\dot{V} , ml/min) (Další analogie Ohmova zákona).

$$R_{aw} = (P_{atm} - P_A) / \dot{V}$$

Odpor dýchacích cest je primárně určen průsvitem bronchů a bronchiolů (závisí na čtvrté mocnině jejich poloměru), méně závisí na rychlosti proudu vzduchu. (Laminární proudění se při vysoké rychlosti bude měnit na turbulentní). Tedy cokoliv zužuje průsvit bronchů (extramurální komprese, obstrukce, zduření sliznice, konstriktce hladkého svalstva bronchů) bude zásadním způsobem ovlivňovat odpor dýchacích cest. Větší vliv bude mít zúžení větších dýchacích cest (> než 2 mm).

Hladký sval bronchů má v klidu jen nízký bazální tonus. Farmakologická blokáda tohoto hladkého svalstva atropinem má za následek 30% pokles odporu dýchacích cest. Zvýšení tonu bronchiálního hladkého svalstva působí zúžení dýchacích

cest a vzestup odporu, který kladou proudy vzduchu (zvýšení R_{aw}). Sympatická inervace stimulací beta - adrenergických receptorů působí bronchodilataci, parasympatické dráždění stimulací cholinergních receptorů bronchokonstrikci. Bronchokonstrikční účinek má i celá řada lokálních působků jako je histamin, prostaglandin D, leukotrieny a jiné látky. Lokální působky jsou důležité při bronchokonstrikci provázející astmatický záchvat.

Výrazné expirační úsilí vytváří pozitivní tlak v plicích, který může zevním tlakem zužovat dýchací cesty. Tím se zvyšuje odpor dýchacích cest a to za některých podmínek dále zvyšuje expirační úsilí a vzniká tak pozitivní zpětná vazba.

Dechová práce

Překonání elastických a proudových odporů dýchání se děje prací dýchacích svalů.

Z fyziky platí: W (práce) = F (síla) . s (dráha)

analogicky pro plíce:

$$W_B = \Delta P \cdot \Delta V$$

Dechová práce je tedy součinem změny interpleurálního tlaku (P), který je nutný na příslušnou změnu objemu plic (V).

Dechová práce se spotřebovává na dvě složky:

- a) Překonání elasticity plicní tkáně. Zde očividně nezáleží na tom, jak rychle se změna objemu plic děje, ale pouze na tom, jak hodně jsou elastické tkáně nataženy - statická dechová práce. Bude tím menší, čím je poddajnost plic větší. Bude nízká při dýchání malým dechovým objemem.
- b) Překonání proudového odporu, který kladou dýchací cesty proudy vzduchu záleží na rychlosti proudy vzduchu - dynamická dechová práce. Bude tím menší, čím menší bude odpor dýchacích cest. Při zvětšování frekvence dýchání se bude zvětšovat neboť se bude zvětšovat rychlost proudy vzduchu (\dot{V}).

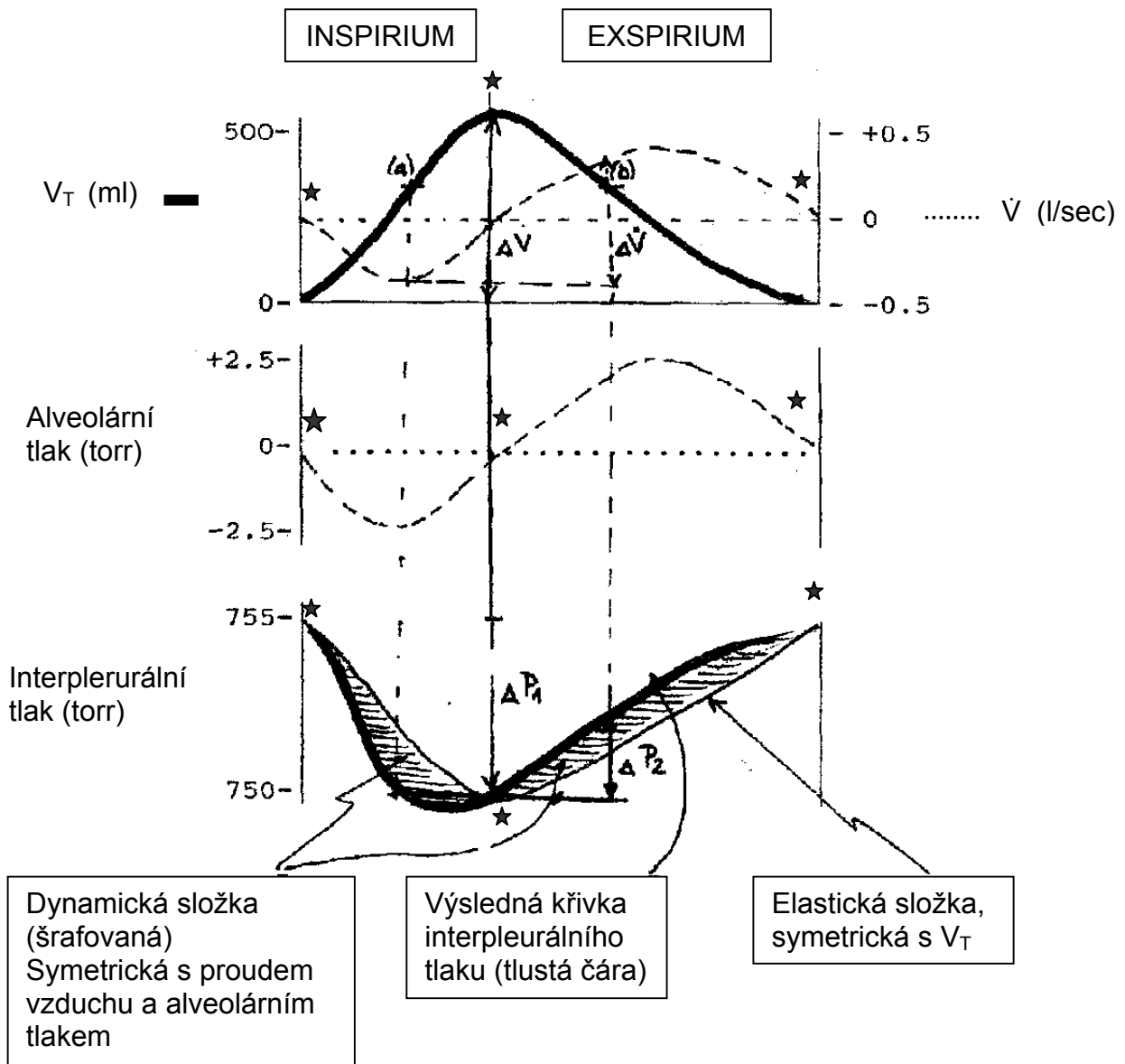
Při analýze dechové práce je objem plic snadno definován, je to dechový objem V_T tak, jak ho naměříme spirometrem nebo tělovým pletysmografem.

Komplikovanější je analýza interpleurálního tlaku. Na jeho průběhu se podílejí dvě složky:

- 1) Statická (daná plicní poddajností), která je zcela symetrická s průběhem dechového objemu. (Tlak je prostě tak veliký, jak hodně se plíce natáhnou).
- 2) Dynamická, která je symetrická s rychlostí proudy vzduchu (čím rychleji proudí vzduch plicemi, tím větší je síla na zabezpečení tohoto průtoku).

Výsledný interpleurální tlak, který naměříme kanylou v interpleurálním prostoru je výslednicí těchto dvou sil.

Obr. 14.



Z obrázku 14 je nutno si uvědomit dvě základní skutečnosti:

- V bodech, kde je průtok vzduchu dýchacími cestami nulový (*), při výdechu a na vrcholu vdechu, velikost interpleurálního tlaku (P_1) odpovídá síle, která je nutná na natažení elastické složky. Vzhledem k tomu, že v těchto bodech neproudí vzduch dýchacími cestami, je síla na překonání odporu proudění vzduchu nulová.
- Při stejných objemech vzduchu v plicích (při vdechu a při výdechu) (a) a (b) je síla na natažení elastické složky stejná (viz výše). Rozdíl skutečného interpleurálního tlaku od těchto identických hodnot (P_2 v grafu 14) je dán silou nutnou zabezpečit proud vzduchu dýchacími cestami s daným odporem proudu vzduchu.

Na první pohled je obr. 14 složitý. Doporučuji pomalu si obrázek projít spolu s doprovodným textem.

Měření dynamické plicní poddajnosti a odporu plic

Dynamická plicní poddajnost se měří při klidném dýchání vyšetřované osoby. Přímé měření interpleurálního tlaku se neprovádí a pro měření plicní poddajnosti zcela postačují hodnoty jícnového tlaku. Jícnový tlak se měří sondou, opatřenou na konci balónkem z měkké gumy, která je zavedena do dolní části jícnu. Dechový objem se měří spirometrem, pletysmografem nebo se odvodí z proudu vzduchu v dýchacích cestách. Z obrázku 14 je patrné, že síle vynaložené na překonání elasticity plic odpovídá rozdíl jícnového (interpleurálního) tlaku v expiriu a na vrcholu inspiria (*) (P_1). Hodnota dynamické plicní poddajnosti je pak poměrem V_T/P_1 , obvykle je kolem 0.2 l/cm H₂O.

Odpor plic lze zjistit ze současného záznamu dechového objemu, jícnového tlaku a proudu vzduchu v dýchacích cestách. Proud vzduchu (\dot{V}) (l/sec) se měří pneumotachometrem. Pneumotachometr je trubice se známým odporem proudu vzduchu, kde se měří tlaková diference před a za tímto odporem. Tlaková diference odpovídá úměrně rychlosti proudu vzduchu a je lineární, pokud je zachován laminární charakter proudění vzduchu. V tom je hlavní konstrukční problém, aby proudění vzduchu bylo lineární i při velkých rychlostech proudu vzduchu.

Z obrázku 14 je patrné, že při stejných dechových objemech (a) a (b), kdy je velikost elastické složky stejná, rozdíl jícnového tlaku P_2 odpovídá složce dynamické, síle, která je nutná na překonání odporu plic příslušnému proudu vzduchu (\dot{V}).

Specifickými manévry lze měřit i statickou plicní poddajnost - zadržením a nebo zabráněním dechu na různých stupních objemu plic. Lze měřit odděleně odpor dýchacích cest. Lze separovat poddajnost plic a poddajnost hrudníku. Toto se provádí speciálními metodami, které přesahují nutné všeobecné vzdělání lékaře.

TRANSPORT O₂ A CO₂ PŘES ALVEOLOKAPILÁRNÍ MEMBRÁNU

Kapilární krev je v plicích oddělena od alveolárního vzduchu membránou, která se skládá z alveolárních epitelíí, bazální membrány a endoteliálních buněk plicních kapilár. Tloušťka této membrány je přibližně 1 μ m, úctyhodná je její plocha, která je přibližně 70 m² u dospělého člověka. Když si uvědomíme, že v plicních kapilárách je zhruba 70 ml krve a tato je rozprostřena na tak velké ploše tenké membrány, je zřetelné jak dobře jsou plíce uspořádány k rychlé difúzi plynů mezi alveoly a krví. Difúze plynů, jak již bylo charakterizováno v úvodu závisí na následujících faktorech:

1. Přímě úměrně na difúzní ploše.
1. Nepřímě úměrně na difúzní dráze
2. Přímě úměrně na koncentračním gradientu (na rozdílu parciálních tlaků) O₂ a CO₂ na obou stranách difúzní membrány. Ten je udržován ventilací plic a přívodem venózní krve do plic. Jen málo kolísá neboť i při výdechu zůstává v plicích poměrně velký objem vzduchu (FRC).

3. na rozpustnosti O_2 a CO_2 v difúzní membráně. Ta je pro O_2 i CO_2 vysoká, Pro CO_2 však zhruba 25x vyšší než pro kyslík a jeho difúze je tedy podstatně rychlejší

Z hlediska struktury plic se difúze děje ve třech oddělených kompartmentech:

- a. v alveolech (gas phase)
- b. v alveolární membráně (membrane phase)
- c. v krvi (blood phase)

ad a.) Difúze plynů v alveolech.

Základem je míšení plynů v prostoru alveolů čímž se vytváří alveolární vzduch. Difúze O_2 a CO_2 v plynné fázi je velice rychlá.

ad b.) Difúze přes alveolokapilární membránu.

V okamžiku, kdy se venózní krev dostane poprvé do styku s alveolárním vzduchem je rozdíl mezi parciálními tlaky O_2 zhruba 60 torr, pro CO_2 zhruba 6 torr. Díky difúzi plynů přes alveolokapilární membránu se zhruba v 1/3 délky plicní kapiláry parciální tlaky vyrovnají a PO_2 a PCO_2 kapilární krve vytékající z dobře ventilovaného alveolu má prakticky stejné složení jako bylo složení alveolárního vzduchu ($PCO_2 = 40$ torr a $PO_2 = 100$ torr. Smíšená arteriální krev tak jak je odebrána z periferní artérie má však PO_2 trochu nižší a PCO_2 trochu vyšší což je důsledkem jednak nerovnoměrné plicní ventilace a jednak existencí arteriovenózních zkratů v plicích (viz kapitola o poměru ventilace a perfúze).

ad c.) Difúze plynů v krvi.

V okamžiku, kdy molekuly O_2 přejdou alveolokapilární membránu je vytvořen nový tlakový gradient, který je podstatou difúze O_2 krevní plazmou a přes membránu erytrocytu na molekulu hemoglobinu. Zde se váže a tím je nadále zachován příznivý koncentrační gradient. Difúzní dráha velmi krátká a vazba O_2 na hemoglobin velmi rychlá (blíže viz kapitola Dissociační křivka hemoglobinu).

Difúzní kapacita plic

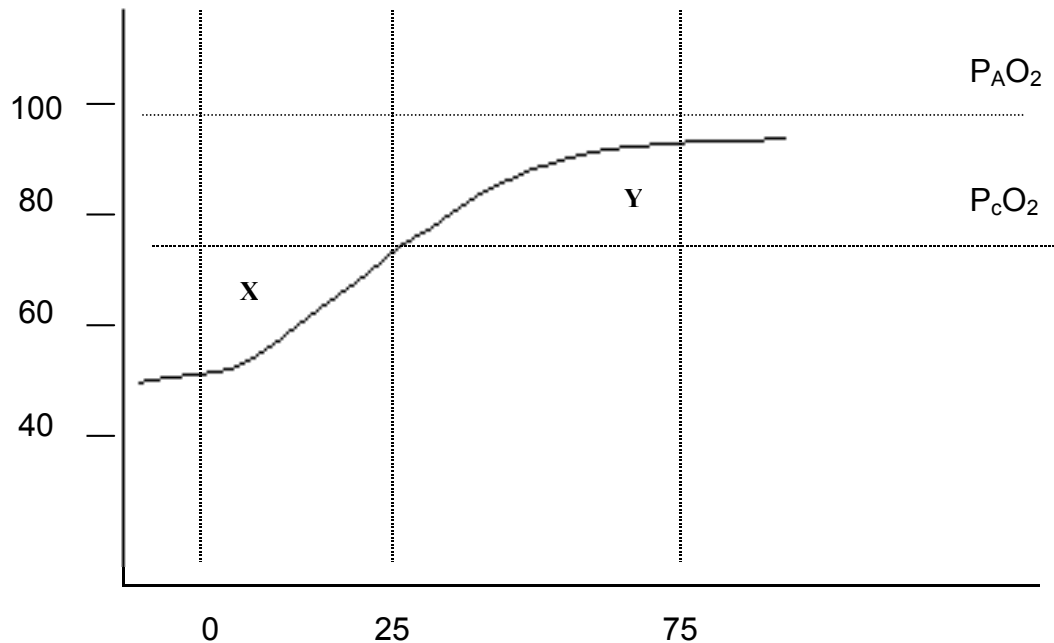
Celková schopnost plic vyměnit O_2 a CO_2 přes kompartmenty difúze v plicích se měří jako "difúzní kapacita plic". Vzhledem k větší rozpustnosti CO_2 než O_2 není difúzní kapacita pro CO_2 limitujícím faktorem a pro charakteristiku difúze v plicích se používá měření difúzní kapacity plic pro O_2 (D_{LO_2}).

$$D_{LO_2} = VO_2 / (P_{AO_2} - P_{cO_2})$$

$\dot{V}O_2$ (spotřeba kyslíku) se změří snadno nejčastěji spirometrem (viz výše). P_{AO_2} je parciální tlak kyslíku v alveolárním vzduchu a změří se ze vzorku odebraného z konce výdechu. Jak již bylo vysvětleno, v té době se vydechuje plyn identický svým složením alveolárnímu vzduchu. Problém je jak zjistit P_{cO_2} (střední

parciální tlak kyslíku v plicních kapilárách). Ten se dá poměrně jednoduchým výpočtem zjistit pouze přibližně (obr. 15) skutečná hodnota je však nedosažitelná.

OBR. 15



čas průtoku krve plicní kapilárou (sec)

Plocha X = Plocha Y

Problém ve zjištění P_{cO_2} lze překonat použitím látky, která je intenzivně a rychle vázána na hemoglobin. Parciální tlak takové látky je v plicní kapilární krvi velmi nízký. Takovou látkou je oxid uhelnatý a pro difúzní kapacitu plic zjištěnou oxidem uhelnatým platí:

$$D_{LCO} = \dot{V} CO / (P_{ACO} - 0)$$

Z rozdílu molekulové váhy O_2 a CO lze zjistit konverzní faktor mezi difúzní kapacitou plic měřenou pomocí difúze O_2 a CO ($D_{LO_2} = 1.23 \times D_{LCO}$).

Takto změřená difúzní kapacita plic hodnotí všechny tři složky plicní difúze, alveolární, membránovou i difúzi v krvi. Měření difúzní kapacity plic pochopitelně závisí na rovnoměrnosti plicní ventilace a perfúze. Při onemocnění plic je nerovnoměrnost plicní ventilace a perfúze dominujícím jevem a pak hodnoty difúzní kapacity plic mají uplatnění jen omezené a vyžadují pečlivou interpretaci.

TRANSPORT O_2 A CO_2 KRVÍ

Spotřeba kyslíku ($\dot{V} O_2$) u dospělého zdravého jedince je zhruba 250 ml/min (STPD). Toto množství kyslíku se dostane do periferních tkání cirkulující krví. Obdobně se ekvivalentní množství CO_2 musí krví transportovat z periferních tkání do plic. I zde platí Fickův princip (viz měření minutového objemu srdečního)

$$\dot{V} O_2 = MV \times (C_aO_2 - C_vO_2)$$

kde MV je minutový objem srdeční, C_aO_2 je koncentrace O_2 v arteriální krvi a C_vO_2 je koncentrace kyslíku v krvi venózní. Minutový objem srdeční v klidu je přibližně 5 l / min, tedy je-li spotřeba kyslíku 250 ml / min pak 1 l krve musí přetransportovat 50 ml O_2 za minutu. Arteriální krev však obsahuje podstatně více kyslíku než je tato minimální hodnota. Kyslík v krvi se vyskytuje ve dvou formách:

- a.) Fyzikálně rozpuštěný v plazmě. Jedná se o vcelku malé množství, 0.023 ml (STPD) O_2 na ml krve při atmosférickém tlaku. Tedy tímto mechanismem se transportuje asi 8.5 ml O_2 / min do periferních tkání. $(5000 \times (97 - 40) / 760 = 8.5)$. To zřetelně nedostačuje, chybí minimálně 41.5 ml kyslíku za minutu.
- c) Podstatně větší množství kyslíku se transportuje tak, že kyslík je chemicky vázán na hemoglobin.

Kyslíková kapacita krve

U zdravého dospělého člověka 34% váhy erytrocytů zaujímá hemoglobin. Hematokrit je objem erytrocytů vyjádřený v procentech celkového objemu krve. Jeho hodnota je zhruba 46% (ml erytrocytů / ml krve, vyjádřeno v %). Tedy je-li zhruba 34% váhy erytrocytů hemoglobin a je-li 46% erytrocytů v krvi, pak platí, že v litru krve je $0.34 \cdot 0.45 \cdot 1000$ (ml/l) = 156 g hemoglobinu. Jedna molekula Hb se váže se 4 molekulami O_2 (viz chemie) a tak vzniká HbO_2 . Teoreticky tedy 1 g Hb může vázat 1.39 ml (STPD) kyslíku, prakticky však určitá část Hb existuje jako methemoglobin, sulfhemoglobin a carboxyhemoglobin a tyto nejsou schopné vázat kyslík. Tedy hodnota 1.3 (STPD) ml O_2 je asi reálná hodnota množství kyslíku, který se může vázat na jeden gram hemoglobinu.

Je-li 156 g Hb/l krve a váže-li 1 g Hb 1.3 ml kyslíku pak platí:
 $156 \cdot 1.3 = 204$ ml O_2 /l krve

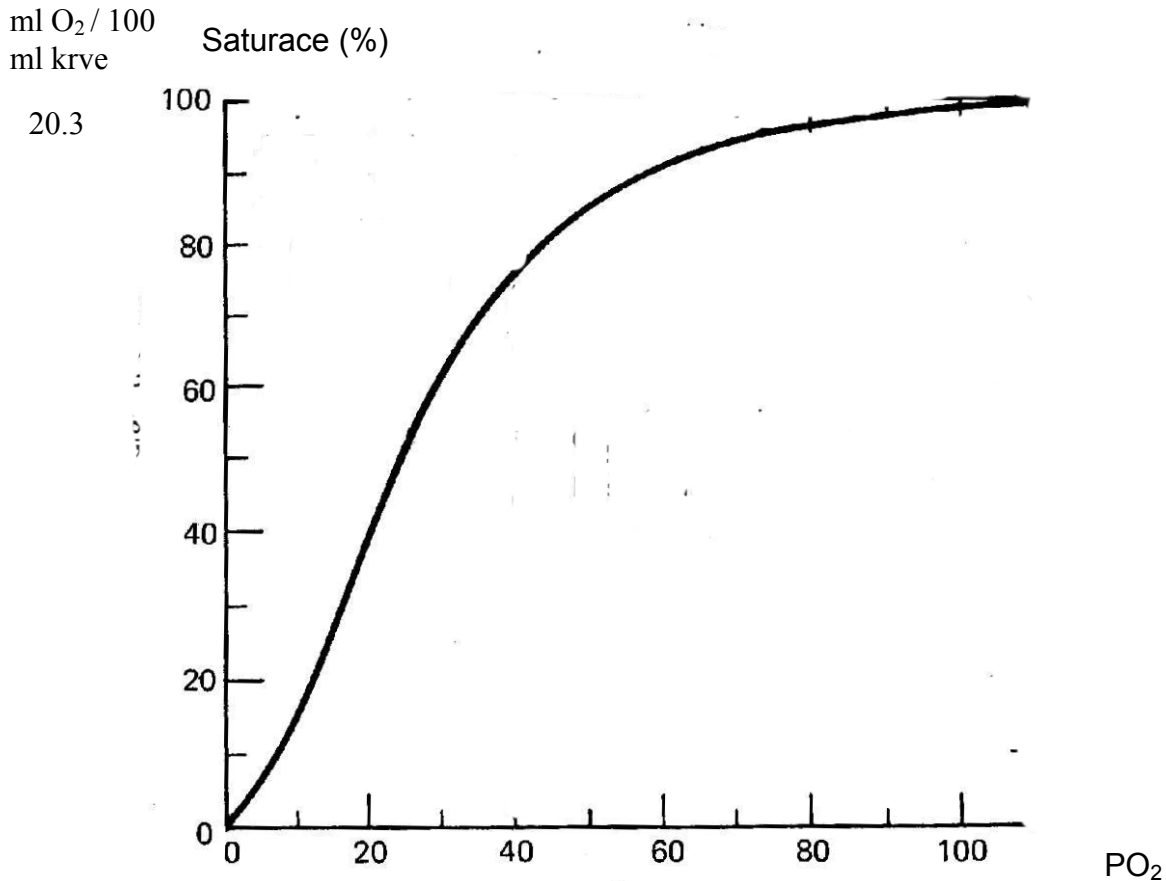
K tomu je nutno přičíst množství, které je fyzikálně rozpuštěné (8.5 ml/ O_2 l krve). Tedy hodnota O_2 dodaná při normálním minutovém výdeji srdečním celkově přesahuje množství kyslíku, které využívají periferní tkáně. Je ale nereálné, že by se při metabolismu využíval veškerý kyslík obsažený v krvi. Jeho uvolnění z krve závisí na parciálním tlaku kyslíku. Čím je parciální tlak kyslíku v okolní tkáni nižší, tím víc kyslíku se uvolní z hemoglobinu do plazmy a pak difunduje podle koncentračního gradientu do periferních tkání.

Disociační křivka hemoglobinu

Množství kyslíku, které se váže na hemoglobin není lineárně závislé na koncentraci kyslíku v roztoku (na parciálním tlaku kyslíku, P_aO_2) (obr. I6). Jak řečeno

výše, maximálně se může navázat 204 ml O₂/l krve při plné saturaci hemoglobinu (PO₂ = 100 torr a výše). Dále se O₂ pouze rozpouští v plazmě podle již ukázané závislosti.

Obr. 16.

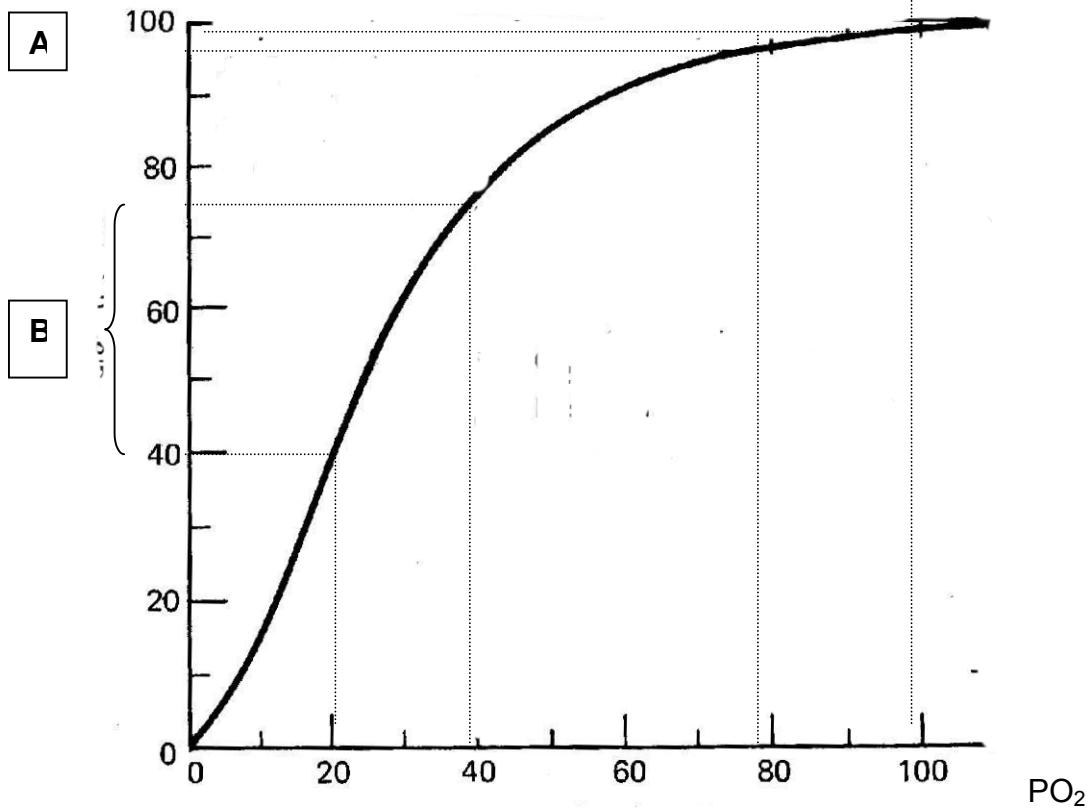


Nejdůležitější vlastnosti disociační křivky Hb vycházejí ze struktury molekuly hemoglobinu. Hemoglobin je složen ze 4 podjednotek, každá obsahuje hemovou skupinu spojenou s polypeptidovým řetězcem. Alosterické interakce mezi těmito čtyřmi subjednotkami působí charakteristickou sigmoideální závislost vazby kyslíku na hemoglobin v závislosti na PO₂. Afinita deoxyhemoglobinu (nízké PO₂) je malá, zatímco afinita hemoglobinu, který má již navázány 3 molekuly kyslíku je vysoká. Ty rozdíly v afinitě Hb ke kyslíku při nízkém a vysokém PO₂ mají důležité důsledky.

- Je usnadňována vazba O₂ na Hb v plicních kapilárách (vazba poslední, 4 molekuly O₂ na hemoglobin, je rychlá).
- Snížení afinity ke kyslíku při nízké koncentraci kyslíku usnadňuje uvolnění kyslíku z hemoglobinu v periferních kapilárách. Jak se kyslík uvolňuje z hemoglobinu, afinita hemoglobinu ke kyslíku se snižuje a to umožňuje další a snadnější uvolňování kyslíku z hemoglobinu (srovnejte A a B na obr. 17, který ukazuje kolik ml kyslíku se uvolní ze 100 ml krve při snížení pO₂ ze 100 na 90 torr (A) a ze 60 na 50 torr (B).

Obr. 17

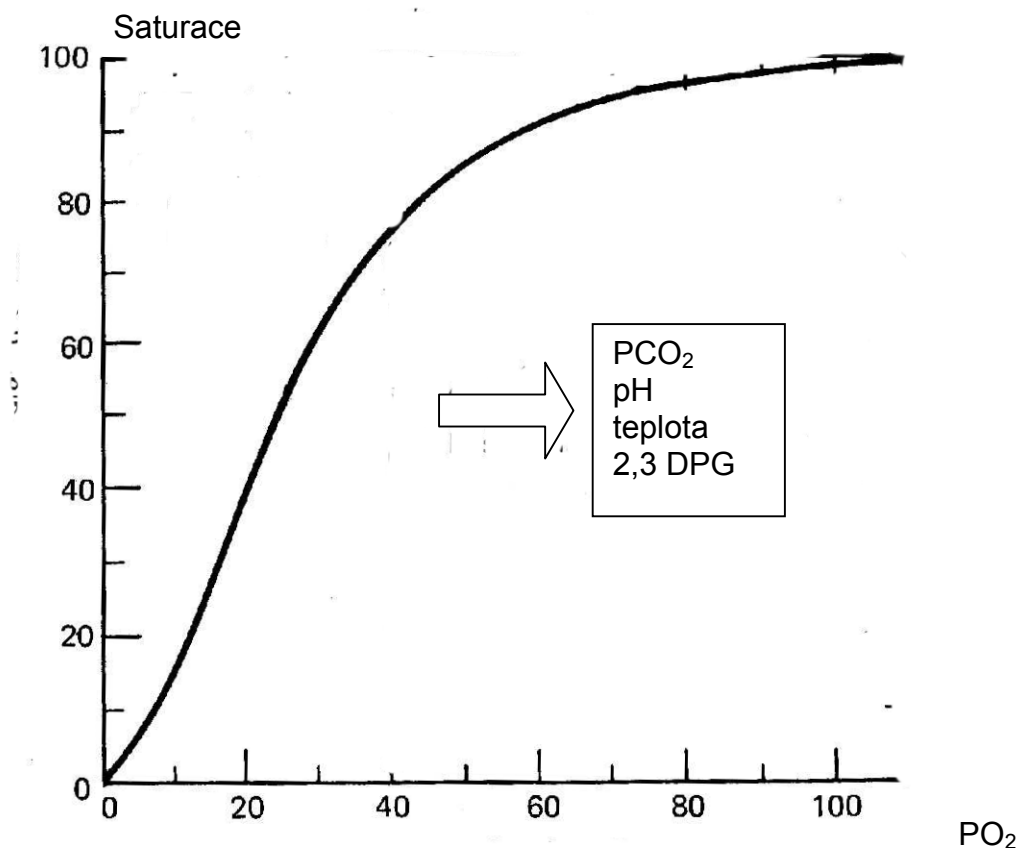
saturace



$A \ll B$

Faktory ovlivňující disociační křivku hemoglobinu (afinitu Hb k O₂)

Obr. 18



A. teplota

Zvýšení teploty posunuje disociační křivku doprava, tedy snižuje afinitu hemoglobinu ke kyslíku. Snížení teploty působí opačně.

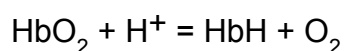
B. H⁺ a CO₂ (Bohrův efekt)

Změna PCO₂ ovlivní disociační křivku podstatně. Zvýšení PCO₂ z 10 na 40 torr ztrojnásobí množství kyslíku uvolněného z hemoglobinu při PO₂ = 40 torr.

Výsledkem je známá reakce



Působení zvýšené koncentrace CO₂ svázáno s příslušnou změnou pH krve (při zvýšení pCO₂ se pH sníží). Oxyhemoglobin je silnější kyselinou než deoxyhemoglobin. Tedy zvýšení koncentrace H⁺ (pokles pH) bude působit zvýšení vazby H⁺ na Hb a snížení afinity ke kyslíku.



Bohrův efekt má důležitý fyziologický význam. Disociační křivka kyslíku se posune doprava ve tkáních s vyšším PCO₂. Tento posun bude usnadňovat uvolnění O₂ do tkáně a akcentovat výhodu strmé části disociační křivky při nižších PO₂.

C. 2,3 - DPG

2,3 - DPG je "vedlejší produkt" metabolismu glukózy v erythrocytech. Je to, mimo hemoglobinu, hlavní aniont erythrocytů, který špatně prochází buněčnou membránou. Molekula 2,3 - DPG se může vázat na jednu molekulu tetramerického (4 molekuly) deoxy - hemoglobinu a tedy bude stabilizovat deoxy formu hemoglobinu na úkor oxyhemoglobinu. Vzhledem k tomu, že koncentrace 2,3 - DPG v erythrocytech je vysoká, další její zvýšení bude nejen působit zvýšení vazby 2,3 - DPG na Hb, ale i stabilizace deoxy Hb a snížení afinity Hb ke kyslíku. Tedy jeho snazší kyslíku. Zdá se, že účinek 2,3 - DPG je zprostředkován změnou pH v erythrocytech. Zvýšení koncentrace neprostupných aniontů (2,3 - DPG) působí cestou Donnanovy rovnováhy zvýšení koncentrace prostupných aniontů v buňce (H^+).

D. Kysličník uhelnatý

Kysličník uhelnatý se pravděpodobně váže na hemoglobin stejným způsobem jako kyslík s tím rozdílem, že jeho afinita k Hb je 280x vyšší. Příčinou je podstatně pomalejší uvolňování CO z Hb, než uvolňování O_2 . Tedy CO stabilizuje oxy - formu hemoglobinu a uvolnění kyslíku ve tkáních je znemožněno. Těžcí kuřáci mají až 50% hemoglobinu ve formě karboxyhemoglobinu. To působí výrazný posun disociační křivky Hb doleva.

Transport kysličníku uhličitého

Se spotřebou kyslíku v periferních tkáních je svázána produkce CO_2 . CO_2 difunduje z buněk do krve, je transportován krví a vylučován ventilací plic. Mezi transportem CO_2 a O_2 jsou reciproční vztahy. Kvantitativní poměr množství spotřebovaného kyslíku a vyloučeného CO_2 vyjadřuje respirační kvocient (RQ)

$$RQ = \frac{\text{ml (STPD) produkovaného } CO_2}{\text{ml (STPD) spotřebovaného } O_2}$$

U zdravého člověka v klidu je produkováno přibližně 200 ml (STPD)/min. CO_2 a RQ je tedy přibližně $200/250 = 0.8$. Je-li klidový minutový výdej srdeční 5l/min., pak je krví transportováno ve venózní krvi přibližně 40 ml CO_2 /l krve do plic a zde je ventilací vyloučeno. Kdyby se CO_2 transportoval pouze rozpuštěný v plazmě, muselo by být arteriovenózní diference PCO_2 $55 \text{ torr} (40 \text{ ml}/(1000 \cdot 0.55) = 0.073 \text{ Atm, t.j. } 0.073 \cdot 760 = 55 \text{ torr}$, kde 0.55 je koeficient rozpustnosti CO_2 v krvi).

CO_2 reaguje s vodou na H_2CO_3 , která disociuje na H^+ a HCO_3^- . Z toho vyplývají následující problémy:

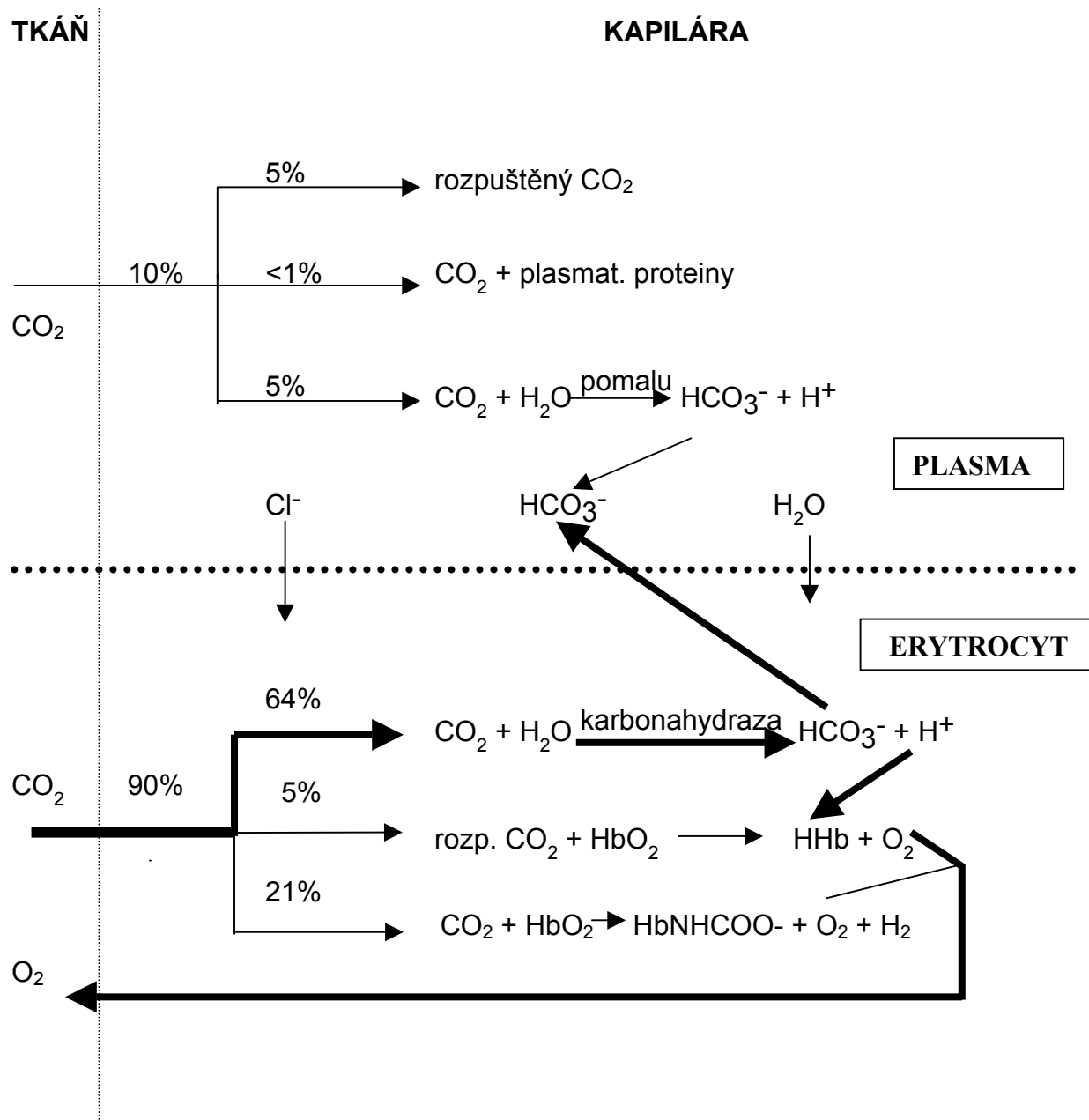
- transport CO_2 , který by byl závislý pouze na fyzikální rozpustnosti CO_2 bude působit velké změny pH krve
- mnohem závažnější je však skutečnost, že hydratace CO_2 a dehydratace H_2CO_3 je v krvi poměrně pomalý proces, který je neschopen uvolnit dostatečné množství CO_2 při jednom průchodu krve plicními kapilárami.

Tedy přestože rozpustnost CO_2 v krvi je velká (více než 20x vyšší než rozpustnost O_2) jsou nutné specializované mechanismy pro transport CO_2 z tkání do plic. Tyto jsou znázorněny na obr. 19 a klíčovým mechanismem je působení karboanhydrázy v erythrocytech, která reakci značně zrychluje.

Výhody systému transportu CO_2 na obr. 19.

1. Transport je dostatečně rychlý, takže může dojít k úplné výměně při průchodu systémovou či plicní kapilárou.
2. Všechny reakce mají opačný směr v plicích. PCO_2 přímo určuje směr reakce.
3. HCO_3^- se pohybuje směrem z červených krvinek do plazmy, protože jeho produkce porušuje Donnanovu rovnováhu, kdy množství aniontů v buňce / množství aniontů mimo buňku musí být méně než 1 (viz chemie). Chloridy se pak pohybují směrem do erythrocytů tak, aby byla zachována elektroneutralita. Tím se zvyšuje osmolarita v erythrocytech a důsledkem je transport H_2O do červených krvinek. Ty tím zvětšují svůj objem a hematokrit venózní krve je větší než krve arteriální.
4. Většina CO_2 je transportována v plazmě ve formě HCO_3^- , který byl rychle produkován v erythrocytech díky enzymatické aktivitě karboanhydrázy.

Obr. 19



Kvantitativní aspekty transportu CO₂

Rozložení frakcí CO₂ v arteriální krvi zdravého člověka je znázorněno v následující tabulce, která ukazuje absolutní obsah různých forem CO₂ v plazmě a v erythrocytech na 1 litr za předpokladu, že hematokrit je 45%, v krvi je 150 g hemoglobinu/1 l krve a kyslíková extrakce je 50 ml (STPD)/1 l krve (250 ml spotřeby kyslíku/5 l minutového objemu krve), při RQ = 0.8.

	arteriální	venózní	a-v diference	%transportovanéh o CO ₂
PLAZMA				
pH	7.4	7.37		
PCO ₂	40	46		
CO ₂ rozp. (mM/l)	0.7	0.8	0.1	5
HCO ₃ ⁻ (mM/l)	13.8	14.8	1.0	56
Vazba na bílkoviny (mM)	0.2	0.2	0	0
ERYTHROCYTY				
CO ₂ (mM/l)	0.5	0.55	0.05	3
HCO ₃ ⁻ (mM/l)	6.0	6.5	0.5	28
Vazba na bílkoviny (mM/l)	0.8	0.95	0.15	8
CELKEM (mM/l)	22	23.8	1.8	100

Kyslík se transportuje převážně vazbou na hemoglobin. Charakter disociační křivky hemoglobinu a působení dalších faktorů na její tvar usnadňuje vazbu kyslíku na hemoglobin v plicích a jeho uvolnění v periferních tkáních. CO₂ se transportuje převážně ve formě HCO₃⁻. Snadnou vazbou CO₂ ve tkáních a snadné uvolnění CO₂ v plicích facilituje aktivita erytrocytální karboanhydrázy.

REGULACE DÝCHÁNÍ

Dýchání je rytmická činnost jejíž životně důležitou funkcí je dodávka kyslíku do organismu a odstraňování oxidu uhličitého z organismu. Na rozdíl od ostatních vitálních funkcí je dýchání snadno ovlivnitelné dalšími mimovolními i volnými akty (kašel, mluvení, hra na dechové nástroje).

CHEMICKÁ REGULACE DÝCHÁNÍ

Zvýšení PCO₂ (velmi intenzívně) a snížení PO₂ (méně) zvyšuje plicní ventilaci.

A. Centrální chemoreceptory

Lokalizace: Většinou jsou umístěny na ventro-laterálním povrchu prodloužené míchy. Existují i jiná chemorecepční místa v CNS, jejich lokalizace však není zatím jasná.

Stimulus: Centrální chemoreceptory jsou vysoce citlivé na zvýšení P_aCO_2 . Zvýšení P_aCO_2 nebo P_ACO_2 již o 2 torry vyvolá znatelné zvýšení ventilace.

Mechanismus: CO_2 rychle difunduje přes hematoencefalickou bariéru do mozkomíšního moku. Ten má ve srovnání s krví nižší pufrovací schopnost (menší obsah bílkovin, nepřítomnost Hb). Zvýšení PCO_2 vyvolá větší zvýšení koncentrace H^+ (a snížení pH) v mozkomíšním moku než v krvi. Byla nalezena velmi těsná korelace mezi \dot{V}_E a koncentrací H^+ v mozkomíšním moku a ve venózní krvi odtékající z mozku.

Vlastní mechanismus jakým koncentrace H^+ v mozkomíšním moku stimuluje dýchání není jasný. Citlivost centrálních chemoreceptorů ke změně PCO_2 je snížena ve spánku, v anestézii a při dlouhodobém vystavení vysokému PCO_2 (u nemocných s chronickými nemocemi plic). Citlivost zvyšují hypoxie (nízké PO_2), acidóza (vysoké H^+) a salicyláty (Aspirin). Zvýšení PCO_2 , jak uvedeno dále, působí i na periferní receptory. Vzájemný poměr mechanismů zvýšení ventilace v důsledku zvýšení PCO_2 je následující:

44% změnou pH mozkomíšního moku a stimulací centrálních chemoreceptorů (nízká pufrovací schopnost mozkomíšního moku)

44% změnou pH v arteriální krvi s následným zvýšením H^+ v kapilární krvi v prodloužené míše

12% stimulací periferních chemoreceptorů

Centrální chemoreceptory jsou stimulovány též zvýšením tělesné teploty. Snížení PO_2 působí obecně na centrální struktury inhibičně.

B. Periferní chemoreceptory

Lokalizace: karotická tělíska - chromafinní tkáň umístěná v bifurkaci krkavic, inervovaná 9. hlavovým nervem. Aortální tělíska - chromatofinní tkáň roztroušená v oblouku aorty, inervovaná vagem.

Stimulace: snížení P_aO_2 (hlavně), méně zvýšení P_aCO_2 , snížení pH arteriální krve (zvýšení H^+), zvýšení teploty a snížení průtoku krve karotickými tělisky.

Mechanismus: frekvence stimulů karotických tělísek závisí na jmenovaných faktorech. Snižuje-li se F_{iO_2} v inspirovaném vzduchu pod 0.33 (atmosférický vzduch je 0.21) lineárně se zvyšuje frekvence vzruchů. Tedy i při normální ventilaci atmosférického vzduchu mají karotická tělíska tonickou aktivitu.

Při snižování P_aO_2 až ke hranici $P_aO_2 = 50 - 60$ torr je zvýšení ventilace mírné. Pod touto hranicí se \dot{V}_E zvyšuje podstatně. Citlivost karotických tělísek k hypoxii je potencována zvýšením PCO_2 .

Karotická tělíska mají vysoký průtok krve a vysokou úroveň buněčného energetického metabolismu. Sniží-li se průtok krve karotickými tělisky, podstatně se sníží tkáňové PO_2 a plicní ventilace se zvýší.

Vlastní mechanismus zjišťování PO_2 a PCO_2 periferními chemoreceptory není jasný. Jisté je, že souvisí nějakým způsobem s jejich vysokým energetickým metabolismem.

Stimulace karotických tělísek zvyšuje hodnotu funkční reziduální kapacity (dýchá se ve více inspirační poloze). Mechanismus a smysl tohoto účinku není jasný.

NERVOVÁ REGULACE DÝCHÁNÍ

Nervová soustava má v regulaci dýchání ústřední postavení, protože dává vznik základnímu dechovému rytmu a zprostředkovává přenos informací nutných pro přizpůsobení ventilace požadavkům organismu.

A. Vznik respiračního rytmu.

Mechanismus vzniku respiračního rytmu není jasný. Podílejí se na něm neurony umístěné v prodloužené míše, anatomicky rozdělené do dvou skupin: ventrální a dorzální. Funkčně jde o inspirační neurony (aktivní během vdechu), expirační neurony (aktivní během výdechu) a neurony, jejichž aktivita zasahuje jak do inspira, tak expira.

Základní respirační rytmus je ovlivňován jednak z periferie, jednak z vyšších etáží CNS. Obr. 20 ukazuje klasické názvy respiračních center a vliv přerušení CNS na různých úrovních na charakter dýchání.

B. Aferentace z periferie.

Plicní receptory (inervovány vagem):

Tahové receptory. Umístěny v plicích, při rozepětí plic tlumí inspirační úsilí. Trvalé rozepětí plic vede u anestetizovaných zvířat k apnoické pauze (Heringův-Breuerův inflační reflex).

Deflační a iritační receptory. Umístěny v dýchacích cestách, jejich podráždění vede k hlubokým dechům a ke kašli a kýčání.

J-receptory, v plicní tkáni, podráždění vede k rychlému, povrchnímu dýchání.

Receptory hrudníku a dýchacích svalů mají vliv na tonus dýchacích svalů, uplatňují se i při přizpůsobení dýchání zvětšené zátěži.

Mechanoreceptory svalů končetin se podílejí na zvýšení ventilace při tělesné námaze.

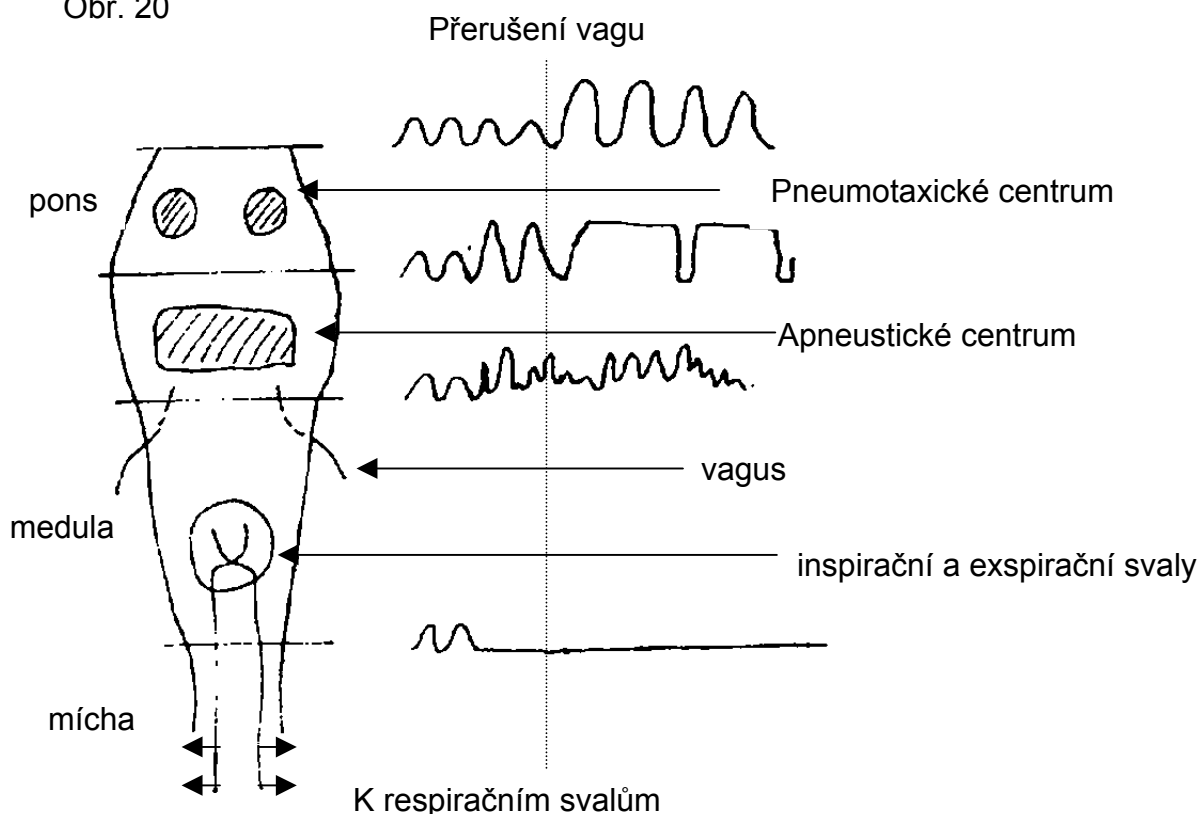
Baroreceptory v krevním řečišti při zvýšení TK inhibují dýchání.

Termoreceptory kůže při stimulaci zvýšením a mírným snížením teploty stimulují dýchání, při velmi nízkých teplotách dýchání tlumí.

Bolest dýchání stimuluje.

C. Vliv vyšších etáží CNS se uplatňuje při regulaci teploty, emocích, cvičení a volných zásazích do dýchání.

Obr. 20



POMĚR PLICNÍ VENTILACE A PERFÚZE

Doposud jsme v našem výkladu o plicní ventilaci, difúzi a transportu O_2 krví předpokládali, že plíce jsou homogenní jednotkou. Jako by se všechny alveoly a plicní kapiláry chovaly stejně: byly stejně dobře, nebo špatně, ventilovány i perfundovány. Takováto situace není reálná ani u zdravého člověka, je ovšem ještě méně reálná u pacienta s onemocněním plic, neboť:

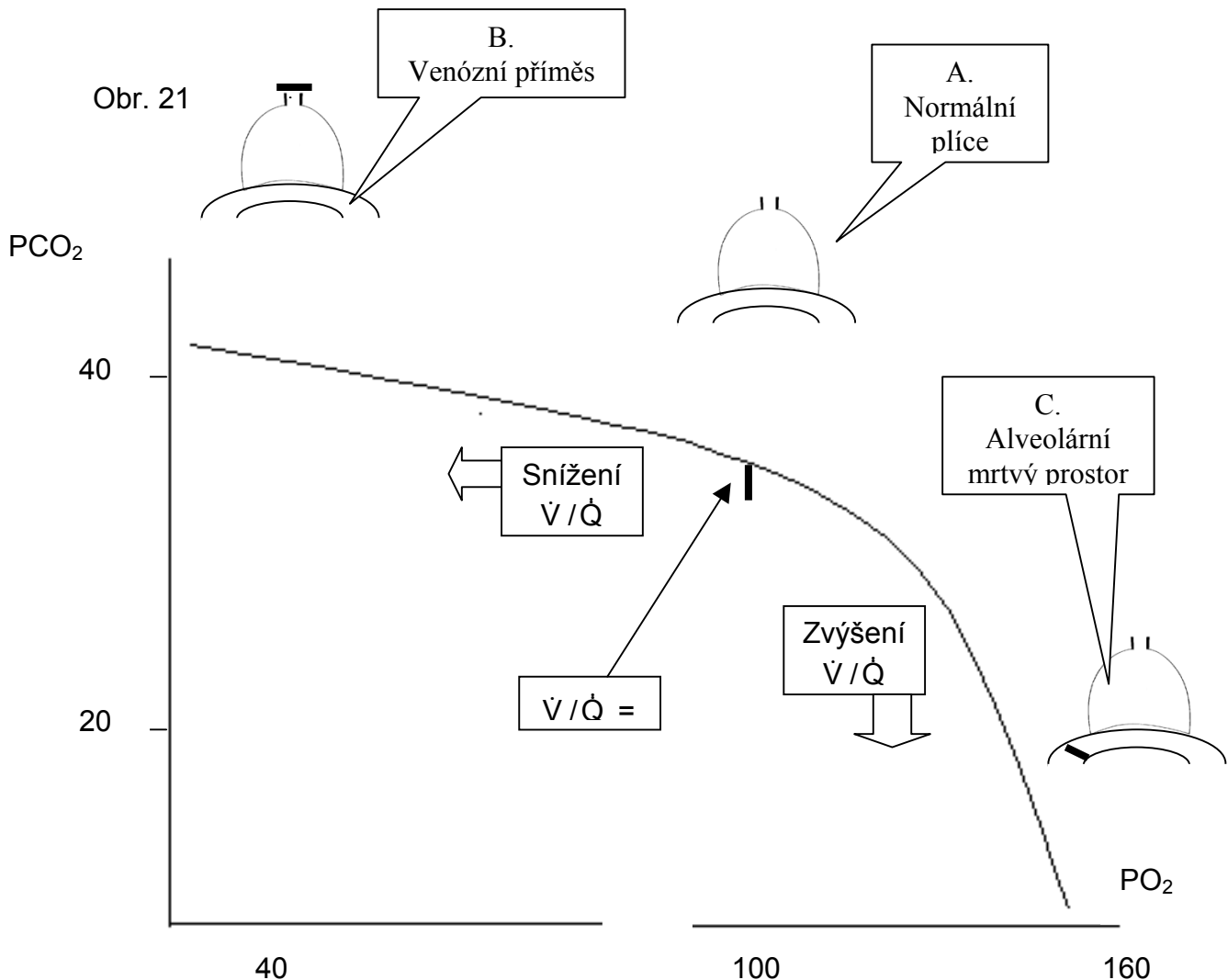
1. Ani u zdravého člověka není distribuce vdechovaného vzduchu v plicích rovnoměrná.
2. Ani u zdravého člověka není rovnoměrný průtok krve všemi částmi plic.

Dříve než objasníme příčiny těchto nerovnoměrností, objasníme si jejich důsledky:

Představme si, že určitá část plic bude málo ventilována (např. uzavře se příslušný bronchus). Příslušnou oblastí však bude normálně protékat krev přiváděná plicními žilami. Pochopitelně tato krev zůstane venózní, nenasytí se kyslíkem a nezbaví se kysličníku uhličitého (obr. 21). Tato krev se pak bude mísit s krví "normálně" ventilovaných částí plic a bude působit snížení arteriálního PO_2 a zvýšení arteriálního PCO_2 v závislosti na tom, jak neventilovaná oblast bude veliká. Neventilovaná část plic bude působit jako příměs venózní krve ($PO_2 = 40$, $PCO = 46$).

Představme si druhý extrém - část plic, která bude sice ventilovaná, ale nebude perfundovaná, nebude zde docházet k výměně plynů přes alveolokapilární

membránu a vzduch zůstane takový, jaký byl vdechnut. Svým složením se bude blížit složení vzduchu atmosférického s tím rozdílem, že bude plně nasycen vodní párou. Neperfundovaná část plic bude působit jako alveolární mrtvý prostor (obr. 21) ($PO_2 = 150$, $PCO_2 = 0$).



Venózní příměs (B) a alveolární mrtvý prostor (C) jsou extrémní, ale i v normálních plicích zdravého člověka existují odchylky oběma směry v poměru mezi plicní ventilací a perfúzí (\dot{V}/\dot{Q}) od ideálně rovnoměrné ventilace a perfúze plic (A), kde $\dot{V}/\dot{Q} = 1$. Je nutno si uvědomit, že stejný efekt bude mít snížení ventilace jako nadměrná perfúze (venózní příměs) a zvýšená ventilace jako omezená perfúze (alveolární mrtvý prostor). Výsledek bude vždy stejný. V prvním případě (venózní příměs) - snížení P_aO_2 . V druhém případě (alveolární mrtvý prostor) - celý minutový výdej srdeční bude protékat zbylými alveoly, nepostíženými poruchou průtoku a tedy průtok krve v těchto oblastech bude vyšší. Důsledkem pak bude vznik venózní příměsi a snížení P_aO_2 v arteriální krvi zdravé části plic.

Regulační mechanismy

1. Hypoxie a hyperkapnie stimuluje dýchání, čímž do jisté míry může kompenzovat vliv oblastí s nedostatečnou plicní ventilací.
2. Hypoxie působí lokální vazokonstrikci plicních cév, čímž se do velké míry může omezit průtok krve oblastmi plic se sníženou plicní ventilací.
3. Lokální vliv hypoxie a hyperkapnie na regionální plicní ventilaci není zcela jistý, zdá se však, že hypoxie a hyperkapnie působí bronchodilataci

Příčiny nerovnoměrnosti plicní ventilace a perfúze u zdravého člověka

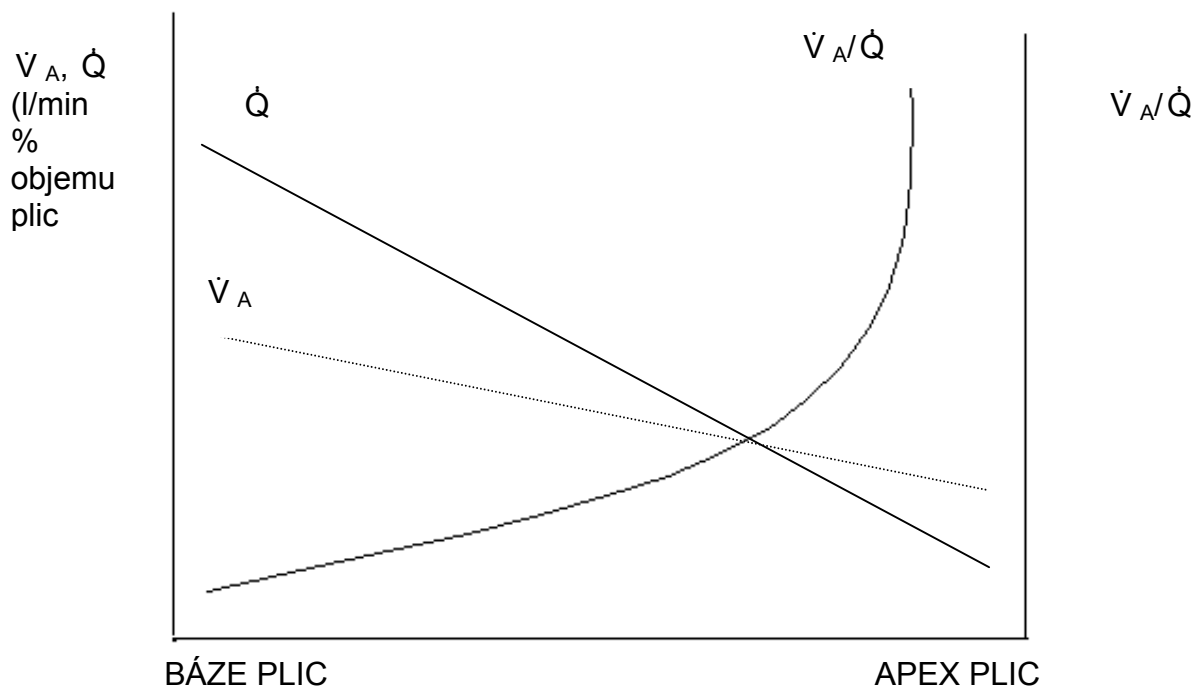
Plicní ventilace v apikálních částech plic je menší než v částech bazálních u stojícího člověka. Tento jev se vykládává váhou plic samotných. Ta působí, že oblasti v horních částech plic jsou roztaženější (mají větší FRC) než v dolních částech plic. To odpovídá měřením, která ukázala, že interpleurální tlak u stojícího je v apexu plic vyšší než při bázi. Experimenty v beztlákovém stavu však pro tento výklad neschválně. Stratifikace ventilace je zachována i při podstatném snížení gravitačního zrychlení. Podle obrázku (Obr.11) se díky nelineárnímu vztahu mezi objemem plic a plicní poddajností při stejné změně interpleurálního tlaku alveoly v horní části plic roztáhnou méně než alveoly při bázi plic. Alveolární ventilace se tedy směrem k bázi plic bude zvyšovat.

Obdobné platí pro plicní perfúzi. Nejčastějším vysvětlením je skutečnost, že hydrostatický tlak (váha krve) bude snižovat u stojícího perfúzní tlak v oblasti nad odstupem plícnice, a bude se přičítat k perfúznímu tlaku pod odstupem plícnice. Tedy perfúze bazálních částí plic bude vyšší než perfúze částí plic při plicním hrotu. Vzhledem k tomu, že plicní cévy jsou kolapsibilní a vzhledem k tomu, že perfúzní tlak v plicích je nízký se tvrdí, že se může perfúze plic zcela v apikálních částech plic zastavit po určité části dechového cyklu. Nárůst průtoku krve směrem k bázi plic je strmější než nárůst plicní ventilace. Důsledkem je pak, že poměr \dot{V}/\dot{Q} klesá k bázi plic.(obr. 22).

Horní části plic působí jako alveolární mrtvý prostor, dolní části plic jako venózní příměs. Venózní příměs pak působí rozdíl mezi P_aO_2 a P_AO_2 (viz 3 na tabulce, str. D5).

I zde je vysvětlení gravitací sporné. Nerovnoměrnou distribuci průtoku krve plicemi mají totiž jak drobní hlodavci, tak velcí savci

Obr. 22



PLICNÍ PERFÚZE

Plicním oběhem protéká za všech podmínek u zdravého člověka skoro stejné množství krve jako oběhem systémovým. Na rozdíl od jiných orgánových řečišť, která jsou do systémového oběhu zapojena paralelně, plicní řečiště je se systémovým oběhem v sérii. Z toho též vyplývají i zásadní odlišnosti v regulaci.

Hlavním smyslem regulace systémového oběhu je meziorgánová distribuce krve a tedy nepřekvapuje podstatný podíl regulace nervové. V plicním řečišti je hlavním cílem regulace rovnoměrnost průtoku krve plicemi a adekvátnost tohoto průtoku plicní ventilaci tak, aby byl zajištěn optimální transport O_2 a CO_2 . Tedy nepřekvapuje, že regulace distribuce průtoku krve plicemi se děje mechanismy lokálními, často svázanými s plicní ventilací.

Základní charakteristikou plicního oběhu je skutečnost, že se jedná o nízkotlaký systém, s malým odporem plicních cév průtoku krve. Střední arteriální tlak krve v plicnici nepřesahuje 20 torr a obvykle se pohybuje mezi 12-14 torry. Když je průtok krve plicním řečištěm stejný jako v systémové cirkulaci je zřejmé, že periferní odpor plicního cévního řečiště je nízký ($TK = MO \times PVR$). Plicní periferní cévní odpor je zhruba 1/8 - 1/10 cévního periferního odporu systémové cirkulace. Velké dýchací cesty jsou zásobeny nutričně z bronchiálních artérií.

Průtok krve bronchiálními artériemi je zhruba 1-2 % minutového výdeje srdečního a má všechny charakteristické rysy systémové cirkulace.

gradient

Tlak krve				a.- v. gradient (torr)	PVR
	systol. (torr)	diastol. (torr)	střední (torr)		
plícnice	22	8	12-14	9	0.1
aorta	120	80	92	90	1

Naše informace o plicní hemodynamice jsou poměrně nedávného data. Samotné měření krevního tlaku v plicnici se stalo obecně dosažitelným měřením až po druhé světové válce. V dřívějších dobách se katetizovalo poměrně rigidními preformovanými katetry. V současné době se to děje nejčastěji poddajnými cévkami, na svém konci opatřenými balónkem. Tyto jsou do příslušné části řečiště zaneseny proudem venózní krve. Plovací cévky během sedmdesátých let dosáhly velkého rozvoje a v současné době je měření snadné a velmi bezpečné. Je snaha invazivní metody měření krevního tlaku nahradit metodami neinvazivními. Navržené metody však zatím nebyly příliš úspěšné.

Příčinou nízkého periferního cévního odporu plicního řečiště je pravděpodobně jeho morfologická struktura. Plicní cévy jsou poddajnější než cévy periferního řečiště, a u zdravého člověka, žijícího v nížině, je jen velmi málo hladkého svalu ve stěně periferních plicních cév.

Důsledky vysoké poddajnosti a nízkého periferního cévního odporu jsou několikeré:

Periferní cévní odpor v plicním řečišti je ovlivňován objemem plic (Obr. 23). Větší plicní cévy, na které se interalveolární septa upínají, jsou při zvětšení objemu vzduchu v plicích roztahovány. Drobné plicní cévy a plicní kapiláry, které jsou v interalveolárních septech obsaženy, jsou natažením plicních elastických struktur stlačovány (zvyšuje se extravaskulární tlak). Tedy nejnižší periferní odpor plicních cév je v úrovni FRC.

Perfúzní tlak v plicích je ovlivňován hydrostatickým tlakem krve. Tato skutečnost důležitým způsobem ovlivňuje distribuci průtoku krve plicemi a poměr mezi plicní ventilací a perfúzí, jak je vysvětleno na jiném místě.

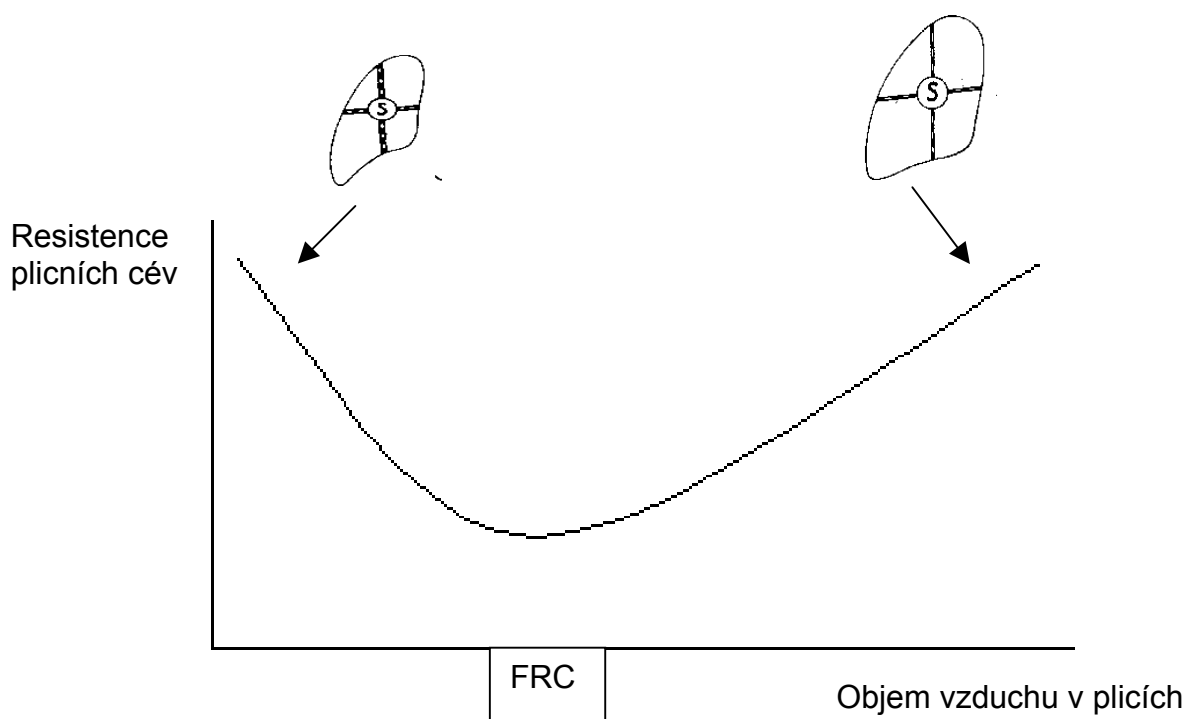
Nízká bazální tenze plicních cév působí, že plicní cévy mají poměrně nízký uzavírací tlak. Uzavírací tlak je hodnota hydrostatického intravaskulárního tlaku, kdy se céva otevře a začne jí protékat krev. Je dána bazálním tonem hladkého svalu plicních cév a extramurálním tlakem plicních cév (alveolárním tlakem). Cévy s vyšším bazálním tonem nejsou v klidu perfundovány. Při zvýšení průtoku krve plicemi stoupne hydrostatický tlak krve uvnitř cévy, hydrostatický tlak krve přesáhne cévní otvírací tlak a příslušná oblast se otevře průtoku krve. Vzhledem k nízkému uzavíracímu tlaku plicních cév je nábor uzavřených částí plicních cév při zvýšeném průtoku krve plicemi podstatný a vzestup tlaku v plicnici při zvýšení minutového výdeje srdečního je jen malý. Se zvyšováním průtoku krve se však tlak v plicnici skoro lineárně zvyšuje (při tělesné námaze).

Nízký perfúzní tlak a následně i nízký kapilární hydrostatický tlak působí, že filtrace tekutiny v plicních kapilárách je jen velmi malá. Z alveolární strany navíc působí povrchové napětí surfaktantu proti přechodu tekutiny do alveolů. Alveolární prostor tedy zůstává suchý a veškerá tekutina, která se u zdravého člověka transuduje do plicního řečiště, se odvádí lymfatickým oběhem.

Regulace průtoku krve plicemi

Centrální nervová regulace přes značné množství nervových zakončení v plicních cévách nemá podle současných znalostí podstatný vliv. U zdravého člověka i při plicních nemocech převažuje lokální regulace plicního cévního tonu. Vzhledem k nízkému bazálnímu tonu plicních cév prakticky neexistuje vazodilatace v plicním řečišti. Nejsou známy fyziologické stimuly, které by nízký bazální tonus plicního cévního řečiště byly schopny ještě více snížit. Regulace distribuce průtoku krve plicemi se děje vazokonstrikcí, kdy nejdůležitější úlohu hraje tkáňová hypoxie.

Obr. 23



Hypoxická plicní vazokonstrikce

Snížení PO_2 v plicích, v alveolárním vzduchu i v kapilární krvi vede k silné vazokonstrikci. Vazokonstrikce je závislá na stupni hypoxie. Hyperoxie (zvýšení PO_2 nad 100 torr) nepůsobí další vazodilataci, tedy při normoxii je bazální tonus nejnižší. Jde o lokální jev. Vazokonstrikce je přítomná jen v té oblasti plic, která je hypoxická (hypoventilovaná), v ostatních normoxických oblastech plic je cévní tonus normální. Hypoxická plicní vazokonstrikce má zásadní fyziologický význam. Omezuje průtok krve hypoventilovanými oblastmi plic a tak brání vzniku venózní příměsi (viz kapitola Poměr ventilace a perfúze v plicích).

Mechanismus hypoxické plicní vazokonstrikce není jasný. Jisté je, že se na ní podílí vzestup intracelulární koncentrace Ca^{2+} . Snížení PO_2 ve všech ostatních tkáních (vyjma karotických a aortálních tělísek) působí inhibičně. V orgánech zásoběných systémovou cirkulací hypoxie periferní cévní odpor buď nemění nebo působí vazodilataci. Atraktivní se jeví hypotéza, že nízký bazální tonus plicního cévního řečiště je dán právě vysokým PO_2 (= 100 torr) v plicní tkáni. Při poklesu PO_2 se cévní

tonus blíží situaci v řečišti systémovém, kde PO_2 je nižší a tonus hladkého svalu systémových arteriol podstatně vyšší.

Ostatní chemické vlivy na plicní cévní tonus

Jiné regulační vlivy nemají za fyziologických podmínek podstatný význam. Zvýšení PCO_2 (a obdobně acidóza) mírně zvyšují cévní tonus, při vysokém bazálním tonu (při hypoxii) však působí vazodilataci. Noradrenalin, serotonin (u některých živočišných druhů mimo člověka) a histamin působí vazokonstrikci. Významnou regulační roli za patologických stavů mají deriváty kyseliny arachidonové (prostaglandiny a tromboxany) a aktivní kyslíkové radikály.

Úloha endoteliálních buněk v regulaci plicního cévního tonu

Endoteliální buňky nejen že činí povrch cév nesmáčivým, ale navíc mají podstatnou metabolickou aktivitu, která určuje tonus plicních cév. Aktivace endoteliálních buněk celou řadou stimulů (mechanické natažení, prostaglandiny, trombin, bradykinin, acetylcholin, ATP a ADP, histamin) iniciuje produkci NO v endoteliálních buňkách, který má výraznou vazodilatační aktivitu. Poškození endoteliálních buněk plicních cév je důležitým mechanismem zvýšení tonu plicních cév za některých patologických stavů. Při plicní hypertenzi vyvolané chronickou hypoxií naopak zvýšená produkce NO brání nedměrnému vzestupu krevního tlaku v plícnici.

Plicní řečiště je nízkotlaký systém se značnou poddajností a protéká jím celý minutový objem srdeční. Regionální průtok krve plícemi je určován lokálně, hlavní roli má hypoxická plicní vazokonstrikce, která se podílí na udržování rovnoměrnosti poměru plicní ventilace a perfúze.

Doplňte hodnoty nejběžnějších funkcí plic včetně příslušných jednotek:

$P_{aO_2} =$

$P_{VO_2} =$

$P_{AO_2} =$

$P_{aCO_2} =$

$P_{VCO_2} =$

Kyslíková kapacita krve =

Hematokrit =

$\dot{V} O_2 =$

RQ =

$V_T =$

$\dot{V} E =$

$\dot{V} A =$

FRC =

f dýchání =

Střední arteriální tlak krve v plícnicí =

Které z uvedených hodnot se změní

- při výstupu do nadmořské výšky 5000 m ?
- při tělesné námaze ?
- v horku ?
- při bolesti ?

Vysvětlete proč.

Jak se změní tvar disociační křivky kyslíku a pozice arteriálního a venózního bodu na této křivce při:

- alveolární hypoventilaci ?
- několikedenním pobytu v nadmořské výšce 4000 m ?
- poklesu koncentrace hemoglobinu na polovinu ?
- při poklesu minutového výdeje srdečního o 20 % ?
- po otravě kysličníkem uhelnatým ?
- při tělesné námaze ?
- při krátkodobé ventilaci směsí plynů obsahující 30 % O_2 ?

Proč není vhodné podat pacientu s dlouhodobou hyperkapnií kyslík ?

Proč může mít utopenec ve sladké vodě nízký hematokrit ?

Termíny z kapitoly fyziologie dýchání, které je nutno znát a porozumět jim:

barometrický tlak

frakce kyslíku

ventilace plic

anatomický mrtvý prostor

funkční mrtvý prostor

dechový objem

inspirační rezervní objem

reziduální objem

celková plicní kapacita

vitální kapacita plic

funkční reziduální kapacita

minutová ventilace plic

spirometr

spotřeba kyslíku

alveolární vzduch

alveolární ventilace

efektivní alveolární ventilace

interpleurální tlak

klidová výdechová poloha

plicní poddajnost

elasticita plicní tkáně

povrchové napětí alveolů

specifické plicní poddajnost

povrchové napětí

pneumocyty typu II

plicní surfaktant

odpor plic

odpor dýchacích cest

laminární proudění

turbulentní proudění

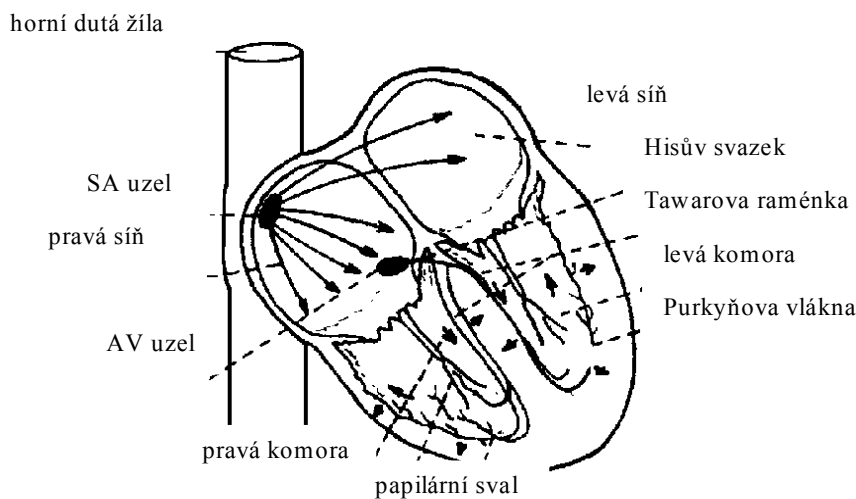
bronchokonstrikce
dechová práce
statická dechová práce
dynamická dechová práce
difúze plynů v alveolech
difúze přes alveolokapilární membránu
difúze plynů v krvi
difúzní kapacita plic
fyzikálně rozpuštěný kyslík
kyslíková kapacita krve
disociační křivka hemoglobinu
Bohrův efekt
2,3 - DPG
respirační kvocient
karboanhydráza
centrální chemoreceptory
periferní chemoreceptory
karotická tělíška
respirační rytmus
inspirační neurony
expirační neurony
receptory tahové
receptory deflační a iritační
j-receptory
receptory hrudníku a dýchacích svalů
venózní příměs
alveolární mrtvý prostor
střední arteriální tlak krve v plicnici
plicní periferní cévní odpor
hydrostatický tlak krve
uzavírací tlak plicních cév
filtrace tekutiny v plicních kapilárách
hypoxická plicní vazokonstrikce
hypoxie
endoteliální buňky plicních cév

FYSIOLOGIE OBĚHU

Kardiovaskulární systém udržuje oběh krve a lymfy v organismu a tím humorální spojení mezi jednotlivými specializovanými tkáněmi. Tvoří jej dvě funkční jednotky: srdeční pumpa a cévy. Cévy zabezpečují rozvod krve k jednotlivým tkáním a výměnu látek mezi krví a tkáňovým mokem, srdce svými stahy dodává do systému energii potřebnou k udržení krevního proudu. Počátek srdečního stahu souvisí s elektrickými vlastnostmi buněk myokardu.

I. ELEKTRICKÉ PROJEVY ČINNOSTI SRDCE

V srdci najdeme dva základní typy svalových vláken: vlákna pracovní - tvořící myokard síní a komor a vlákna specializovaná - vlákna převodního systému. Mezi specializovaná vlákna řadíme vlákna sinoatriálního uzlu (SA), atrioventrikulárního uzlu (AV), Hisova svazku, Tawarových ramének a periferní Purkyňova vlákna (obr. 1).



Obr. 1.: Anatomie převodního systému

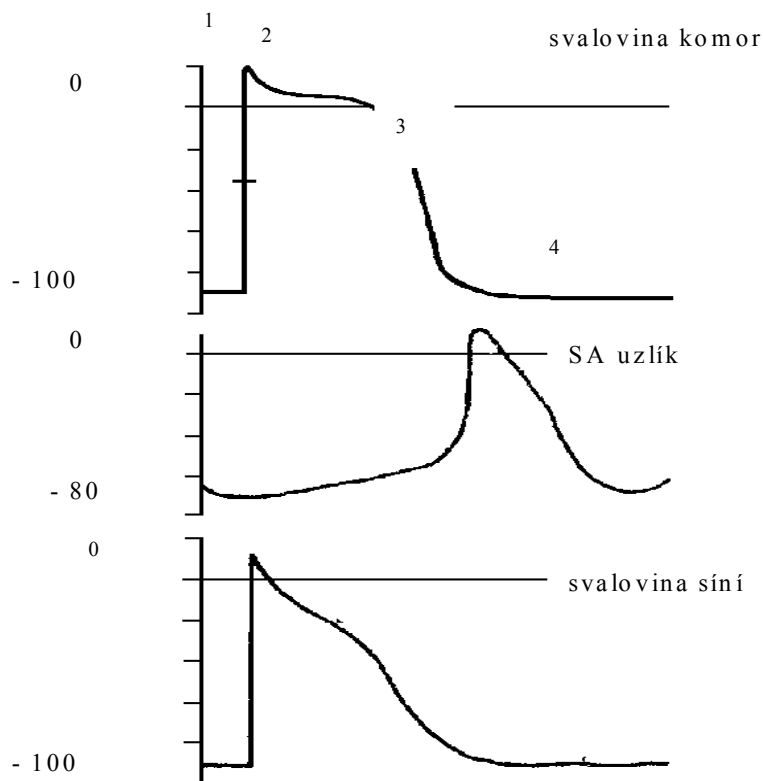
Funkce jednotlivých specializovaných vláken se liší. SA uzel spontánně generuje impulzy (automaticita) a je fyziologickým srdečním pacemakerem. AV uzel zpomaluje převod impulzů ze síní na komory a omezuje maximální frekvenci přenášených impulzů. Hisův svazek, Tawarova raménka a Purkyňova vlákna vedou impulzy velmi rychle a tím zajišťují synchronní kontrakci komor.

Všechna srdeční vlákna jsou vzrušivá a vodivá. Spontánní automacity jsou schopny buňky SA uzlu, dolní části AV uzlu a v zakončení Purkyňových vláken. Ve všech ostatních, včetně pracovních, lze automaticitu vyvolat (např. Ba^{++}).

Elektrofysiologické rysy srdeční tkáně jsou výsledkem aktivních i pasivních vlastností buněk, které ji tvoří a do určité míry i jejich anatomického uspořádání.

1. Excitace: Akční potenciál

Klidový membránový potenciál srdečních vláken se pohybuje mezi -50 a -85 mV podle typu vláken (obr. 2). Tento klidový potenciál (KP) je dán rozdílem intra a extracelulární koncentrace iontů, především K^+ . Aktivuje-li se vlákno, lze intracelulární elektrodou registrovat akční potenciál (AP obr. 2).



Obr 2. Typy průběhu akčního potenciálu u různých srdečních vláken. U prvního typu (A, C) následuje po nejrychlejší změně potenciálu (depolarizaci) označované jako fáze 0 rychlá částečná repolarizace (fáze 1), pak plateau (fáze 2). Konečná fáze repolarizace (fáze 3) vede k obnově KP. Druhý typ AP (B) je charakteristický pro ta specializovaná vlákna v nichž mohou vzruchy vznikat spontánně (buňky pacemakerů). U těchto buněk nenajdeme ve fázi 4 setrvalý KP, ale pomalou spontánní depolarizaci a chybí jim fáze 1 a 2.

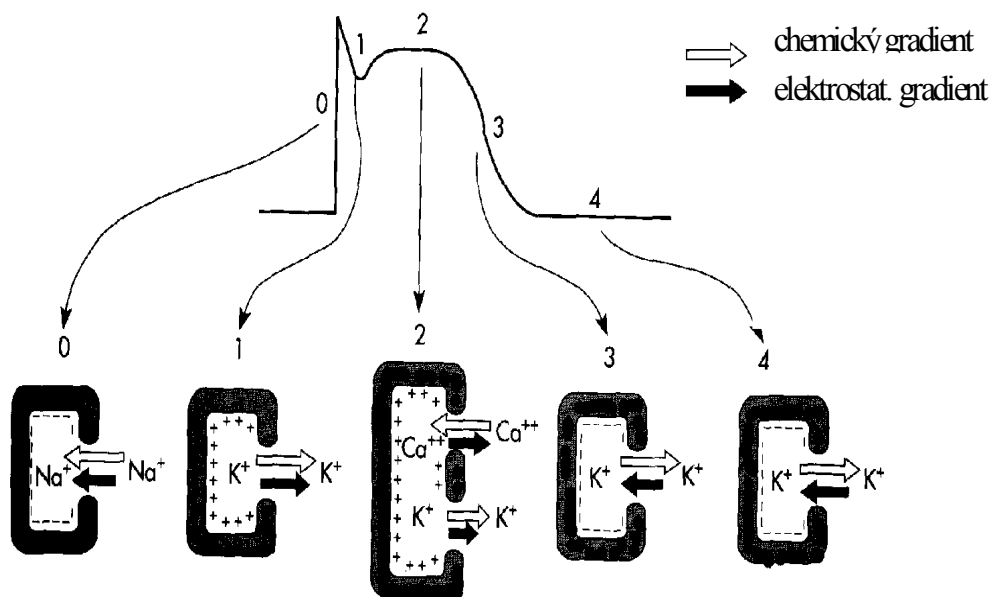
Mechanismus vzniku AP je nejlépe prostudován u Purkyňových vláken. Proto budeme popisovat vznik AP právě těchto buněk.

Když dosáhne KP kritické hodnoty (prahový potenciál) nastane fáze rychlé depolarizace (0). Ta je způsobena otevřením rychlých Na kanálů buněčné membrány a následujícím vzestupem vodivosti membrány pro Na (g_{Na}) (obr 3). Důsledkem růstu g_{Na} je vstup kationtů Na do buňky, takže se membrána depolarizuje a dokonce transpolarizuje (vnitřek pozitivní). Během fáze 0 se tedy membránový potenciál přibližuje rovnovážnému potenciálu pro Na (E_{Na}) a tím jeho proud slábne. Fáze 0 končí inaktivací rychlých Na kanálů (zavření h branky). Během AP se vodivost

membrány pro K (gK), zpočátku minimální, postupně zvyšuje, tím se AP srdečních buněk liší od AP nervových a příčně pruhovaných svalů.

Za krátkou repolarizaci během fáze 1 odpovídá zvláštní přechodný proud K do buňky.

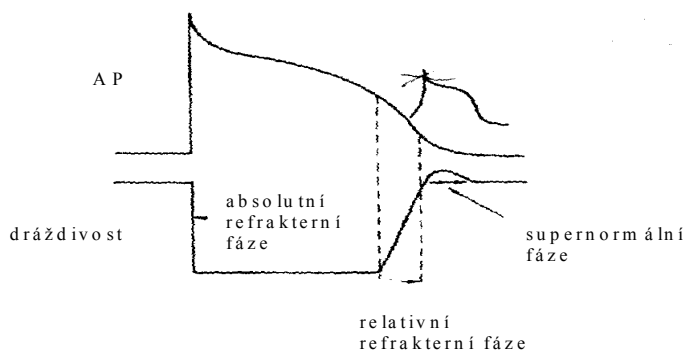
Fáze 2 je důležitým rysem srdečního AP. Plateau je způsobeno otevřením pomalých kanálů prostupných hlavně pro ionty Ca a mírně i Na. Aktivace těchto kanálů umožní pohyb Ca do buněk. Pomalé kanály se aktivují, když membránový potenciál dosáhne -30 -40mV. Pomalé kanály jsou kompetitivně blokovány některými dvojmocnými ionty (Mn, Co) a látkami označovanými jako antagonisté Ca (verapamil). Vstup Ca do buněk je naopak urychlován katecholaminy. Během 2 fáze se ovšem gK pomalu zvětšuje a způsobuje výstup K z buněk. Vzniká tak rovnováha mezi pomalým proudem Ca a Na do buněk, a stejně pomalým proudem K z buněk, která přispívá udržování potenciálu (stálé hladiny). Ke konci fáze 2 gK převyší gCa.



Obr. 3.: Změny vodivosti membrány pro jednotlivé ionty během AP

Během fáze 3 výstup K způsobený zvyšující se gK přestává být vyrovnáván zpomalujícím se pohybem Na a Ca do buněk a membrána se repolarizuje. S rostoucí negativitou nitra buňky se gK dále zvyšuje a membránový potenciál se vrací ke KP. Během KP je gK podstatně větší než vodivost pro ostatní ionty a membránový potenciál je tedy blízký E_K .

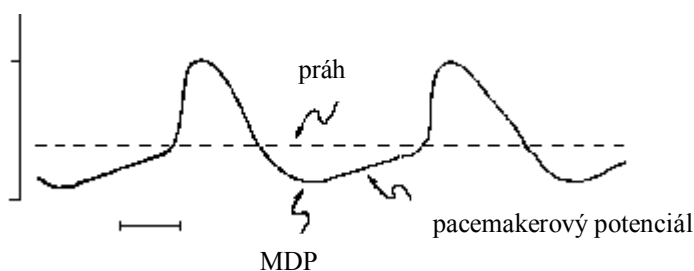
Depolarizovaná vlákna nemohou odpovídat AP na další stimuly, je tedy zřejmé, že srdeční svalovina má dlouhou refrakterní periodu (obr.4).



Obr. 4. Vztah mezi AP a dráždivostí. Během fáze 4 je vlákno plně dráždivé. Jakmile začne AP, vlákno na žádný další podnět neodpoví (absolutní refrakterní fáze). To platí i o fázích 1,2 a začátku 3. Ke konci 3 fáze je vlákno schopné odpovědět na podnět velké intenzity (relativní refrakterní fáze). AP který vznikne během této fáze má malou amplitudu, dlouhou latenci a krátké trvání. Po skončení relat. refrakterní fáze je krátké období, kdy vlákno může odpovědět i na podprahové podněty.

2. Autorytmicita

Srdeční stahy vznikají normálně v buňkách SA uzlu. AP těchto buněk i dalších, které mají schopnost se spontánně rytmicky aktivovat se od AP popsaného v předchozím textu liší dvěma znaky: a. Během fáze 4 dochází ke spontánní pomalé depolarizaci. b. Depolarizace ve fázi 0 je pomalejší a chybí fáze 1 a 2 (obr. 5).



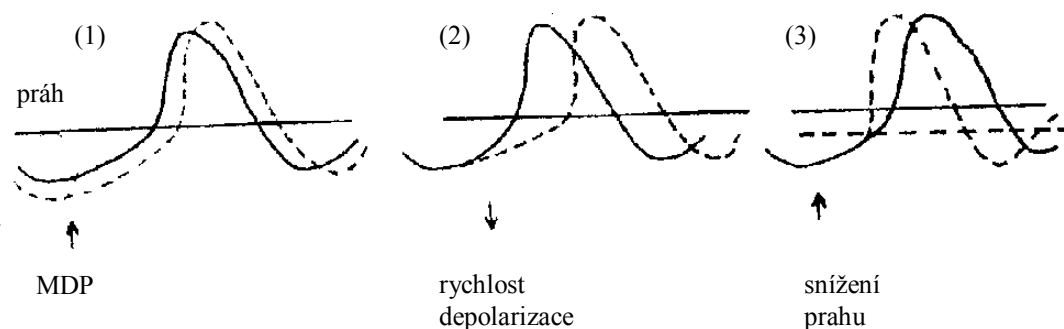
Obr. 5: Akční potenciál SA uzlu. MDP - maximální diastolický potenciál

Spontánní depolarizace během fáze 4 znamená, že tyto buňky nemají skutečný KP. Během fáze 4 se membránový potenciál vzdaluje E_K a přibližuje E_{Na} , což je způsobeno pomalým poklesem g_K a aktivací specifického proudu Na do buňky. Pokles g_K se považuje za rozhodující. Rychlost spontánní depolarizace je největší v buňkách SA uzlíku. Proto v těchto buňkách vznikají AP o nejvyšší frekvenci. Šíří se na ostatní části srdce a buňky s pomalejší automaticitou tak podráždí dřív, než samy dosáhnou prahu pro vznik AP. Výsledkem je rozhodující úloha SA v udávání srdečního rytmu.

Regulace frekvence srdce.

Ačkoliv má srdeční AP počátek v srdci, frekvence s jakou AP vznikají je ovlivňována řadou faktorů. Změny frekvence mohou být vyvolávány třemi základními mechanismy (obr.6):

1. Změnami velikosti maximálního diastolického potenciálu (MDP)
2. Rychlostí spontánní depolarizace (fyziologicky nejvýznamnější)
3. Úrovní prahového potenciálu



Obr. 6.: Změny frekvence vzniku AP

Vlivy, které urychlují frekvenci srdce nazýváme pozitivně chronotropními, ty které ji zpomalují negativně chronotropními.

Šíření vzruchů, vodivost.

Srdeční AP vzniká v SA uzlu a poté je převáděn z jedné buňky na druhou a tak šířen na celé srdce. převádění vzruchu mezi buňkami se děje v tzv. "gap junction", spojeních, která kladou malý odpor. Šíření vzruchu se děje preferenčně cestou převodního systému (obr. 1). Každá z jeho částí má rozdílnou vodivost: největší Hisův svazek a Purkyňova vlákna (3-4m/s), svalovina síní (1m/s), svalovina komor (0,4m/s), nejmenší oba uzly (0,02m/s).

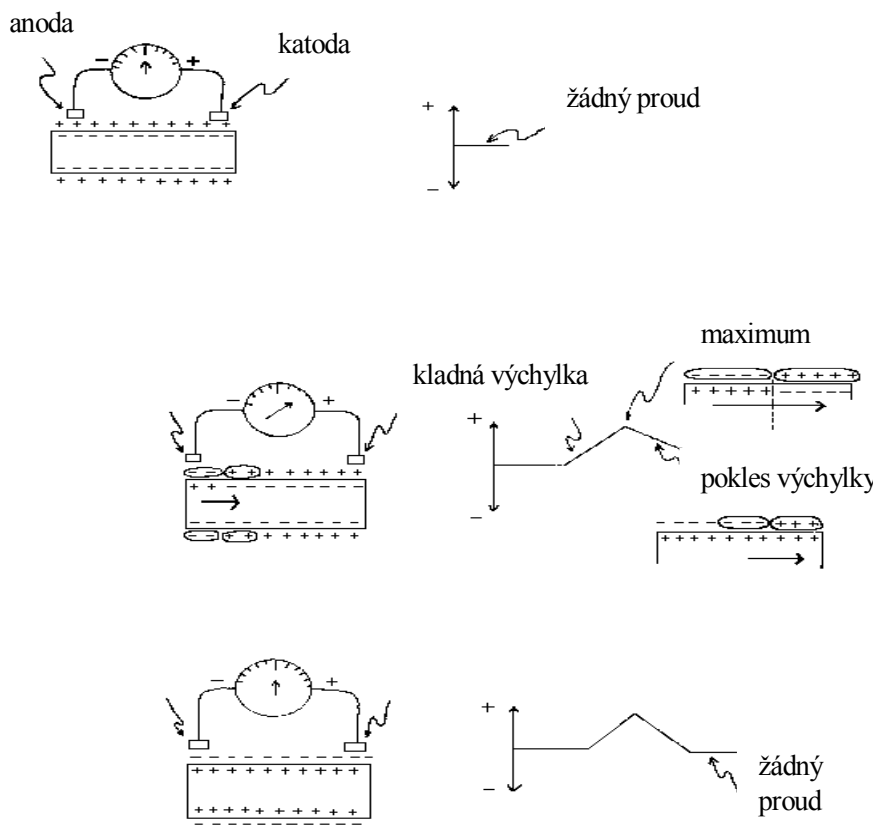
3. EKG.

AP vzniklý v SA uzlu se postupně šíří na celý myokard a jeho šíření se v pravidelných intervalech opakuje. Součet AP všech buněk myokardu může být snímán elektrodami umístěnými na povrchu těla. Suma AP je pak snímána jako rozdíl napětí mezi snímacími elektrodami a jeho záznam se jmenuje elektrokardiogram (EKG). Typické EKG je znázorněno na obr. 9. První vlna - P odpovídá depolarizaci síní, komplex QRS depolarizaci komor a vlna T repolarizaci komor.

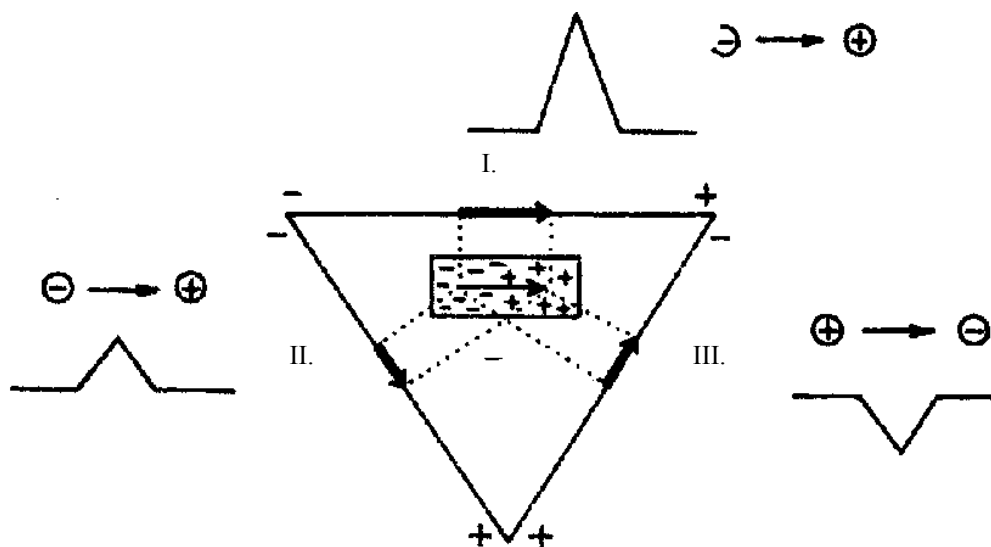
Srdeční vektor a klasické končetinové svody. Pro jednoduchost si nejprve popíšeme záznam šíření AP po jednom svalovém vlákně (obr. 7). Představme si vlákno a dvě elektrody umístěné na jeho povrchu. V klidu nebude žádný rozdíl napětí mezi oběma elektrodami a tedy žádný proud nebude mezi nimi protékat (I_A). Začne-li se, po námi sledovaném úseku šířit AP, dojde k excitaci části buňky a v tomto úseku se povrchový potenciál změní na záporný. Vzniká tedy rozdíl napětí mezi excitovanou

(záporně nabitou) a klidovou (kladně nabitou) částí membrány (7B). Takové uspořádání oddělených + a - nábojů se jmenuje dipól. Jakmile se dipól objeví pod jednou z elektrod můžeme změřit rozdíl napětí mezi elektrodami a mezi elektrodami začne protékat proud. Velikost napětí mezi elektrodami závisí na počtu rozdílných nábojů na obou stranách dipólu. Největší výchylku tedy zaznamenáváme, je-li dipól právě uprostřed mezi našimi elektrodami. Jakmile se dipól šíří dále a přibližuje se k druhé elektrodě, výchylka napětí klesá. Ve chvíli, kdy je celý úsek depolarizovaný, rozdíl napětí mezi oběma elektrodami opět zmizí (7C). Kdyby se AP šířil opačným směrem (tedy zprava doleva) bude výchylka potenciálu negativní.

Obr. 7.: Schema záznamu šíření AP



Nejobvyklejší metoda snímání EKG používá tři standardních končetinových svodů umístěných na pravé a levé ruce a na levé noze. Propojením elektrod vznikají svody: I. mezi levou a pravou rukou, II. mezi levou nohou a pravou rukou, II. mezi levou nohou a levou rukou. Pozitivní elektroda je umístěna vždy na prvně jmenované končetině a k ní směřuje směr svodu. Uvedené svody tvoří dohromady Einthovenův trojúhelník. Když uplatníme pro celý myokard principy popsané pro jednu buňku (obr. 8) můžeme odvodit záznam EKG v jednotlivých svodech.



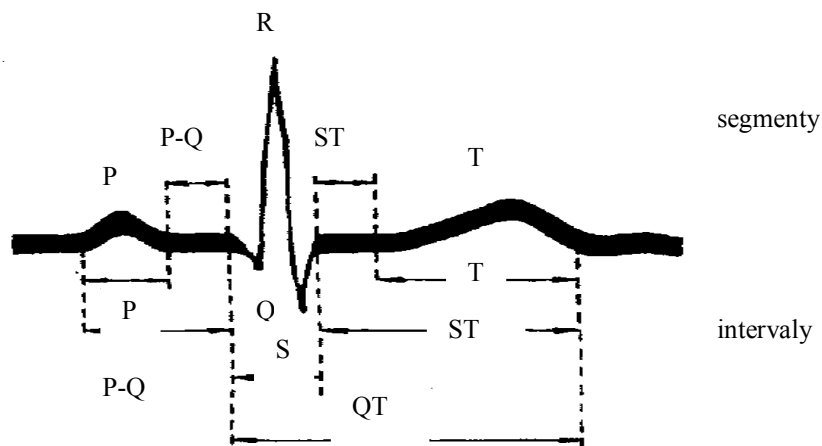
Obr. 8. Einthovenův trojúhelník. Znaménka - představují excitované buňky, + klidové. Šipka znázorňuje vektor proudu (daný velikostí napětí a směrem proudu). Kolmice vztyčená od šipky na každý ze svodů nám určí zobrazení vektoru v daném svodu. Změny potenciálu v I. a II. svodu směřují vzhůru protože AP se zde propaguje od negativní k pozitivní elektrodě (ve směru svodu). Ve třetím svodu postupuje v našem případě AP od kladné k záporné elektrodě (proti směru svodu) a projevuje se tedy negativní výchylkou. Obr. rovněž ukazuje, že velikost výchylky v daném svodu je závislá na vzájemném postavení vektoru k ose svodu. Je-li vektor s osou svodu rovnoběžný, je výchylka maximální, kdyby byl vektor na osu svodu kolmý, výchylka v tomto svodu by byla nulová.

Normální EKG.

Normální záznam EKG sestává z vlny P, komplexu QRS, vlny T (obr. 9).

a. P vlna: depolarizace síní.

Depolarizace začíná při normálním stahu excitací SA uzle. Protože je tento uzel velmi malý, nelze jeho depolarizaci v povrchových svodech zaznamenat. Vlna P se začíná zobrazovat, když se dipól šíří po vlastní svalovině síní. Ze síní se AP šíří na komory. Jedinou vodivou cestou je zde AV uzel a na něj navazující specializovaná vlákna. Protože i tato vlákna jsou rozměrem nepatrná, ani jejich depolarizace se v klasických svodech neprojeví. Interval PQ je tedy způsoben zdržením převodu v AV uzlu.



Obr. 9.: EKG

b. Komplex QRS.

Svaloviny komor dosáhne AP nejprve na levé straně komorové přepážky. Excitace se tedy šíří zleva doprava. Směr proudu je zde opačný než na síních a projeví se negativní vlnou Q. Poté se aktivuje svalovina komor směrem od endo k epikardu. Výchylka způsobená šířením po svalovině komor je velmi výrazná díky velké hmotě svalových vláken aktivovaných v komorách. Směr vektoru je nakloněn doleva, protože levá komora je mohutnější než pravá. Směr vektoru je od záporné ke kladné elektrodě a proto se v záznamu projeví jako jeho kladná výchylka. Projev aktivace hlavní hmoty srdeční svaloviny nazýváme vlna R. Konečně se depolarizace šíří i na zbylá vlákna obou komor a projeví se negativní vlnou S.

Po rozšíření depolarizace na celou komoru začíná interval, kdy všechny buňky srdeční svaloviny jsou depolarizovány a rozdíly potenciálů mezi jednotlivými oblastmi svalů zanedbatelné. Proto se na záznamu objevuje isoelektrická linie, která končí ve chvíli, kdy se první buňky začínají repolarizovat - úsek ST.

c. T vlna.

Po depolarizaci se komory repolarizují. Repolarizace začíná od epikardiálních vláken. Jsou-li tato vlákna repolarizovaná a zbytek svaloviny depolarizovaný, vznikne vektor stejného směru jako během depolarizace. Proto EKG ukáže kladnou výchylku potenciálu - vlnu T.

Repolarizace síní probíhá ve stejném čase jako depolarizace komor. Malé výchylky odpovídající repolarizaci síní nejsou v komplexu QRS pozorovatelné.

II. KONTRAKCE SRDEČNÍHO SVALU

Kontrakce srdečního svaly vyvíjí sílu potřebnou k udržení přiměřeného průtoku krve tkáněmi. Základní mechanismy kontrakce srdečního a kosterního svaly jsou podobné. Jejich podstatou je interakce kontraktilních elementů - aktinových a myosinových vláken.

Kontrakce následují po excitaci buněk vyvolané šířením AP. Spojení excitace s kontrakcí je zprostředkováno uvolněním iontů vápníku do prostředí kontraktálních elementů. Depolarizace buněčné membrány otevírá kanály pro ionty Ca^{+2} , které se z míst skladování uvolňují a dostávají ke kontraktálním elementům. Zde se váží na troponin, který dosud spolu s tropomyosinem blokoval interakci mezi aktinem a myosinem. Vazba vápníku na troponin blok uvolňuje a objevují se můstky mezi aktinovými a myosinovými vlákny. Vzniká aktivní stav kontraktálních elementů, který díky "ohýbání" myosinových hlaviček napíná viskoelastické prvky srdečního svalu a vytváří mechanickou tenzi. Ukončení aktivního stavu a relaxace svalu je podmíněna návratem iontů Ca^{+2} do skladišť, uvolněním vazby mezi Ca^{+2} a troponinem a znovunavázáním troponinu na aktin.

V kosterním svalu představuje sarkoplasmatické retikulum velkou intracelulární zásobu Ca^{+2} a sval je tedy málo závislý na vstupu Ca^{+2} z extracelulárního prostoru. Srdeční sval má více mitochondrií, ale mnohem menší sarkoplasmatické retikulum. S menší intracelulární zásobou Ca^{+2} jsou buňky srdečního svalu závislé na přestupech Ca^{+2} provázejících AP. Proto je rychlost kontrakce i relaxace srdečního svalu menší.

Hlavní rozdíl mezi kosterní a srdeční svalovinou jsou v jejich odpovědi na změnu frekvence a síly stimulace. AP srdečního svalu trvá zhruba 100x déle než kosterního svalu, přibližně stejný poměr je i mezi trváním refrakterních period obou svalů. V srdečním svalu je trvání AP a refrakterní periody téměř tak dlouhé, jako trvání mechanické kontrakce. Proto se srdce nemůže tetanicky kontrahovat.

Srdeční sval se chová jako funkční synticium. Stimul, který přesáhl limitující sílu aktivuje všechna vlákna synticia. Síla stahu tedy nemůže růst se zvyšováním intenzity podnětu, platí zákon vše nebo nic.

Jako v kosterním svalu, síla kontrakce myokardu závisí na zevních pracovních podmínkách. Iniciální délce svalových vláken (preload) a odporu kladenému kontrakci (afterload). Síla, kterou srdeční stah vyvine, závisí na dvou faktorech: kontraktilitě a iniciálním napětí svalových vláken.

A. KONTRAKTILITA A JEJÍ ZMĚNY

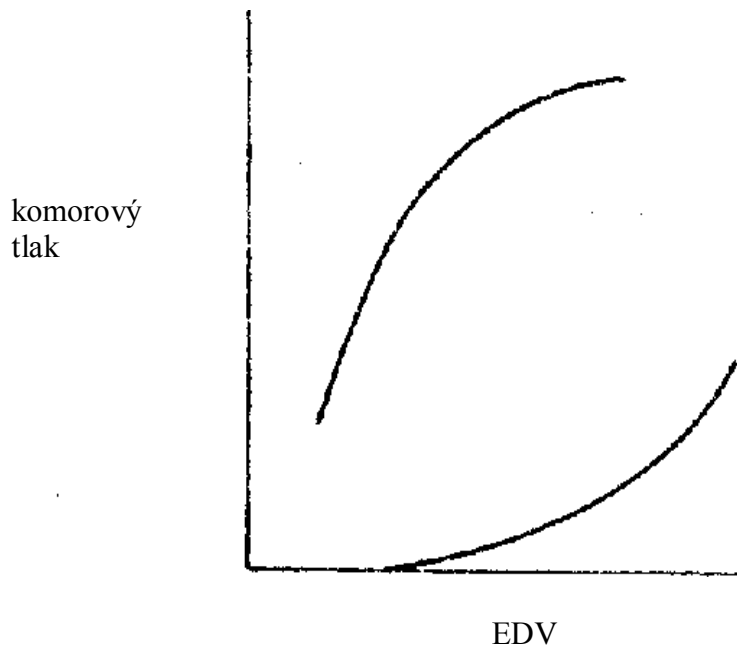
Kontraktilita vyjadřuje sílu stahu v relaci k iniciální délce svalu. Změna kontraktility znamená změnu tenze dosaženou kontrakcemi vycházejícími z dané iniciální délky vláken. Látky měnící kontraktilitu, označujeme jako látky inotropní. Zvýšení kontraktility říkáme pozitivní a snížení negativní inotropní efekt.

Obecnou mírou kontraktility je rychlost zkrácení svalu. Ta pochopitelně závisí na zatížení, je-li zatížení dostatečně velké, je schopné zabránit zkrácení svalu a rychlost zkrácení je rovna 0 (isometrická kontrakce). Druhým extrémem je situace, kdy sval není zatížen a rychlost kontrakce je maximální (V_{\max}). Prakticky není možné podmínky nulové zátěže dosáhnout a proto je hodnota V_{\max} , používaná jako měřítko kontraktility, extrapolována. Pro praxi je zjišťování V_{\max} srdečního svalu příliš komplikované, proto jako míra kontraktility slouží ejekční frakce (EF). EF je velikost objemu krve vypuzené stahem (tedy systolický objem, SO) vztažená k náplni komory před stahem (objem na konci diastoly, EDV). Diastolická náplň je zde mírou iniciálního napětí svalových vláken, systolický objem mírou síly kontrakce. Normální hodnoty EF se pohybují kolem 70 %, což znamená, že při diastolické náplni 100ml se do oběhu jedním stahem vypudí 70 ml. Zvýšení kontraktility se projeví zvětšením SO

při stejném EDV, snížení kontraktility zmenšením SO při stejné náplni. Ovlivňování kontraktility se také říká homometrická regulace srdeční pumpy.

B. VZTAH INICIÁLNÍ DÉLKA - NAPĚTÍ

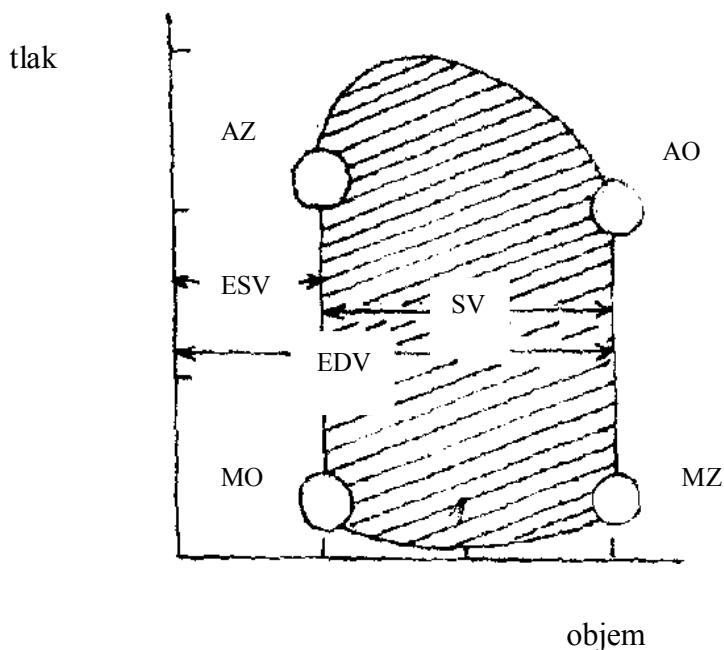
U všech typů příčně pruhovaných svalů je síla kontrakce funkcí iniciálního napětí (délky) svalových vláken. Schopnost srdce přizpůsobit sílu stahu iniciálnímu (end-diastolickému) rozměru je jedním ze základních principů činnosti srdce, který je znám pod pojmem Starlingův zákon nebo Frankův-Starlingův mechanismus. Obr. 10 ukazuje Starlingův zákon ve formě vztahu mezi EDV a komorovým tlakem před a na konci kontrakce.



Obr. 10: Starlingův srdeční zákon. Zvětšujeme-li EDV (prodlužujeme sval) a měříme tlak vyvolaný pasivním natahováním svalu, dostáváme spodní křivku znázorněnou na obr. Aktivujeme-li pak sval při různém EDV a měříme tlak v komoře na konci kontrakce dostáváme horní křivku našeho grafu. Rozdíl mezi těmito křivkami ukazuje tensi vyvinutou kontrakcí svalu. Ta s růstem EDV zprvu roste, po dosažení určitého EDV pak s jeho dalším růstem klesá.

C. VZTAH TLAK - OBJEM BĚHEM ČINNOSTI KOMOR

Znázorníme-li si změny objemu komory a tlaku v ní během jednoho srdečního cyklu (srdeční revoluce) dostáváme smyčku (obr. 11) na níž rozlišujeme 4 základní fáze. 1. plnění komory, kdy se objem komory zvětšuje a tlak roste pasivním napínáním stěn. Růst tlaku je malý. Tato fáze odpovídá vztahu mezi klidovou tenzí a délkou vlákna ve Starlingově zákonu. Po plnicí fázi dojde k isometrické kontrakci (2), na jejímž začátku se uzavře AV chlopeč (MZ) a tlak v komoře rychle roste beze změn objemu. Třetí fází je vyprazdňovací fáze, zahájená otevřením semilunární chlopně (AO). Ve čtvrté fázi - isometrické relaxaci se uzavírá semilunární chlopeč (AZ), tlak v komoře klesá při konstantním objemu. Plocha uzavřená touto smyčkou odpovídá práci vykonané komorou.



Obr. 11.: Smyčka objem tlak během srdeční revoluce

III. MECHANICKÉ PROJEVY ČINNOSTI SRDCE

Kontrakce srdeční svaloviny se uplaňuje v průběhu srdečního cyklu. Rytmičká činnost srdce spočívá ve střídání dvou základních fází: systoly, kdy se srdeční svalovina aktivně stahuje a diastoly, kdy stah povolí a srdeční dutiny se pasívně rozšiřují. Výsledkem této činnosti jsou charakteristické změny tlaku a objemu v srdečních dutinách a cévách.

Podíl tlaku uvnitř určitého úseku cirkulace (P_i) a vně tohoto úseku (P_o) je transmuraní tlak (P). Protože P_o je velmi blízký atmosférickému tlaku, je P prakticky totožný s P_i . P_i i P rostou s rostoucím objemem krve (V) uvnitř daného segmentu.

Vztah $P - V$ je dán roztažlivostí stěn daného úseku, poměr V/P se označuje jako poddajnost (compliance, $C = V/P$). Pak platí i $P = V/C$ a tlak v daném segmentu v každém okamžiku je přímo úměrný objemu a nepřímo uměrný kapacitě.

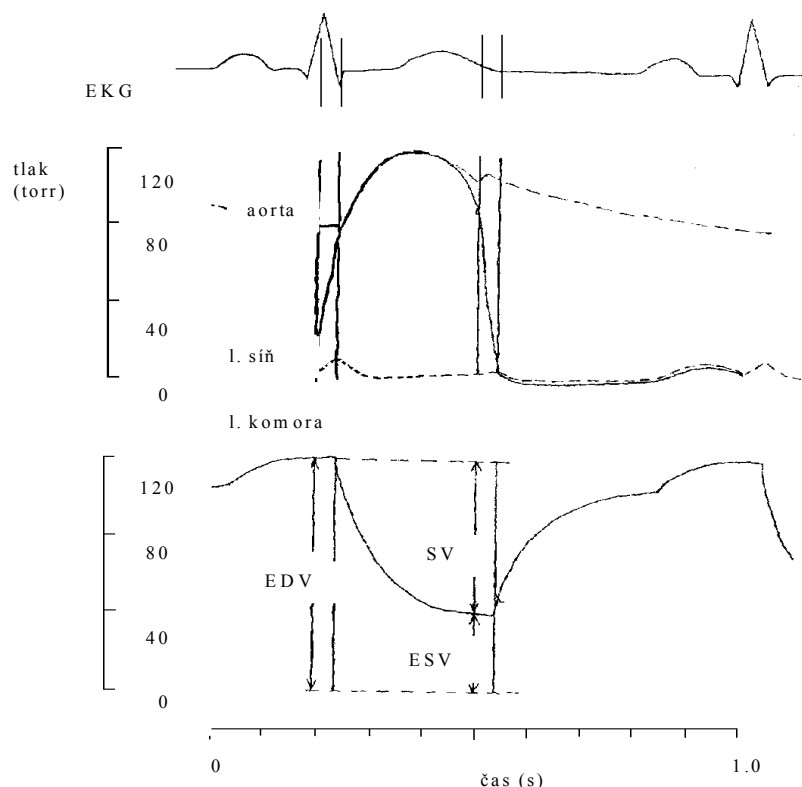
Systolická kontrakce síní i komor zmenšuje kapacitu příslušného oddílu a tedy zvyšuje tlak uvnitř tohoto oddílu.

Změna objemu krve v každém segmentu a okamžiku je určena poměrem mezi přítokem do něj a odtokem z něj. Díky chlopním může krev proudit pouze jedním směrem. Pro směr proudění je rozhodující tlakový gradient přes chlopeň. Například, kdykoli tlak v síni převyší tlak v komoře, cípate chlopně se otevrou a komory se plní. Obrácení tlakového gradientu uzavře chlopně a tím zablokuje zpětný průtok (regurgitaci).

Tlak a objem v levém srdci.

Mechanické projevy srdeční činnosti jsou důsledkem elektrické aktivace srdečního svalu, proto je na obr 13. vztahujeme k záznamu EKG. Při diastole komory je tlak v levé síni nepatrně vyšší než tlak v levé komoře (oba se pohybují kolem 5 torr). Tlak v aortě je podstatně větší, 70 - 80 torr ve svém nejnižším bodě. Udržení tak vysokého tlaku je výsledkem poddajnosti cév a periferního odporu. Tyto dva faktory jsou odpovědné za zadržení významné části systolického objemu v arteriích a pomalý odtok krve z arterií do periferie během diastoly.

Se začátkem vlny P začíná kontrakce síní. Ta vytlačuje krev z levé síně do levé komory. Náplň komory se zvyšuje stejně jako tlak v ní. Excitace svaloviny komor je následována kontrakcí mohutné svaloviny a tlak v komoře prudce vzrůstá. Tlakový gradient přes mitrální chlopně se obrací a chlopně uzavírá (MZ na grafu). Jak tlak v levé komoře roste, převýší tlak v aortě a otevírá aortální chlopeň (AO). V údobí mezi MZ a AO jsou obě chlopně zavřené a jde tedy o isovolumickou (isometrickou) kontrakci komory. S otevřením aortální chlopně začíná ejekční fáze. Zmenšování objemu levé komory během systoly probíhá nejprve rychle, později, jak narůstá tlak v aortě, pomaleji. Po dosažení systolického tlaku (nejvyšší tlak v systému), komora relaxuje, tlak v ní klesá a aortální chlopeň se uzavírá (AZ). Po uzavření chlopně vzniká tendence k retrogradnímu proudění z aorty do komory, ale tento návrat proudu naráží na uzavřenou chlopeň a obrací se zpět do aorty, což se projeví



Obr. 13.: Změny tlaku a objemu během srdečního cyklu

dikrotickou vlnkou. Po uzavření aortální chlopně, do otevření mitrální chlopně probíhá isovolumická relaxace komory. Tato fáze končí ve chvíli, kdy tlak v komoře klesne pod úroveň tlaku v síni a mitrální chlopeň se otevírá.

Změny objemu levé komory během cyklu.

Objem levé komory se zvětšuje v důsledku diastolického plnění a zmenšuje systolickou ejejkcí do aorty. Objem levé komory na konci diastoly (EDV, end-diastolic volume) se v klidu pohybuje kolem 120 ml. Během isometrické fáze systoly se nemění. Po otevření aortální chlopně se objem komory zmenšuje nejprve rychle, později pomaleji. Na konci klidové systoly zůstává v komoře 40 -50 ml krve (end-systolic volume, ESV). Objem vypuzený jednou systolou se jmenuje systolický objem (SO). Během isometrické relaxace se objem komory opět nemění. Diastolické plnění nastává po otevření cípate chlopně. Objem komory stoupá nejprve rychle, později pomaleji, ke konci plnicí fáze se uskuteční systola síní, která v klidu nepřidává do komory téměř nic. Za maximální práce však až 40% krve. Část EDV vypuzená jedním stahem se jmenuje ejejční frakce (EF) a platí pro ni $EF = SV/EDV$

$$EF = (EDV - ESV) / EDV$$

Ejejční frakce je cennou pomůckou pro sledování funkčních vlastností komory. Porucha funkce komory se projeví poklesem EF pod 50%. Rozměry komor jsou zpravidla vyšetřovány ultrazvukovou technikou (echokardiografií). Je-li krátký puls vysokofrekvenčního zvuku (5MHz) vyslán do těla, část zvukových vln se odráží a vrací zpět (echo) z každého rozhraní prostředí o různých akustických impedancích. Myokard má tuto inpendanci jinou než krev nebo tkáně, které srdce obklopují a tak může být echokardiograficky odlišen. Vzdálenost povrchu odrážejícího ultrazvuk od zdroje může být zjištěna podle doby, kterou vlny k návratu potřebovaly. Opakování pulsů pak dává představu o pohybu myokardu během srdečního cyklu.

Tlak a objem v pravém srdci.

Časový průběh změn tlaku a objemu pravé komory je velmi podobný změnám v komoře levé. Hlavním rozdílem je nižší úroveň tlaku způsobená malým odporem plicního řečiště. Tlaky dosahují 28/0 torr v pravé komoře a 28/8 torr v plicnici. Systolický objem je ovšem stejný jako v komoře levé.

Ozvy.

V průběhu srdeční revoluce jsou na hrudníku slyšitelné zvuky odpovídající uzávěru chlopní, které označujeme jako srdeční ozvy.

První ozva odpovídá uzávěru mitrální a trikuspidální chlopně, druhá aortální a pulmonální chlopně.

Měření minutového výdeje srdce.

Při frekvenci 72 tepů/min a tepovém objemu 70 ml je klidový minutový srdeční výdej (MV) přibližně 5 litrů. Tato hodnota závisí na věku, pohlaví, trénovanosti jedince a dalších faktorech. Pro měření MV existují dvě klasické metody: Fickův princip a diluční metoda.

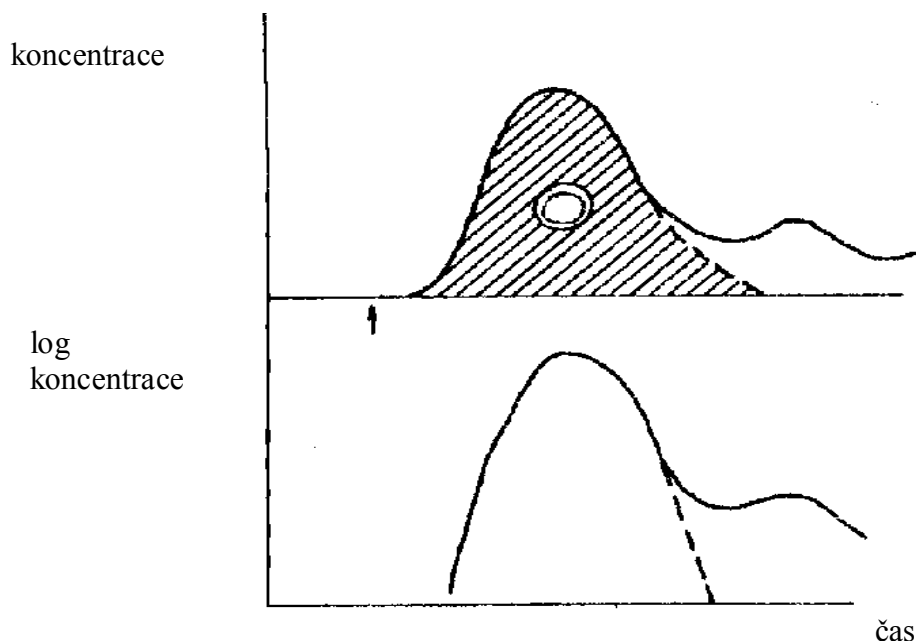
Fickův princip.

Průtok krve orgánem může být měřen pomocí látky, která je orgánem buď z krve odebírána, nebo naopak do krve přidávána. Výdej nebo příjem látky se totiž rovná průtoku násobenému rozdílem koncentrací látky před a za orgánem. Aplikován na plíce tento princip znamená, že spotřeba kyslíku v plicích (QO_2) se rovná průtoku krve plicemi (což je výdej pravé komory) násobenému arteriovenosní diferencí pro kyslík (AV dif). Pak $MV = QO_2 / AV \text{ dif } O_2$. Obsah O_2 v plicních žilách je shodný s obsahem O_2 v systémových arteriích, získání této hodnoty tedy není problémem, stejně jako jako měření spotřeby O_2 plicemi. Jediným problémem je získání smíšené venosní krve pro změření obsahu O_2 v krvi přitékající do plic, které vyžaduje katetrizaci pravého srdce.

Diluční metoda.

Při této metodě se známé množství indikátoru (barviva, radioisotopu, tepla) injikuje do venosního řečiště a současně je zjišťována jeho koncentrace v arteriální krvi. Časový průběh koncentrace indikátoru v arteriální krvi (obr.14) je výsledkem poměru mezi množstvím vstříknuté látky a velikostí průtoku srdcem. MV se pak rovná množství indikátoru dělenému plochou pod křivkou koncentrace indikátoru v čase. Prochází-li v modelové situaci barvivo systémem pouze jednou je sestupná část křivky koncentrace barviva v čase exponenciální. Tato část křivky však při skutečném měření zahrnuje recirkulaci barviva krátkými cirkulačními obvody (koronární oběh). Korekce recirkulací se provádí interpolací sestupné části křivky z jejího časného úseku.

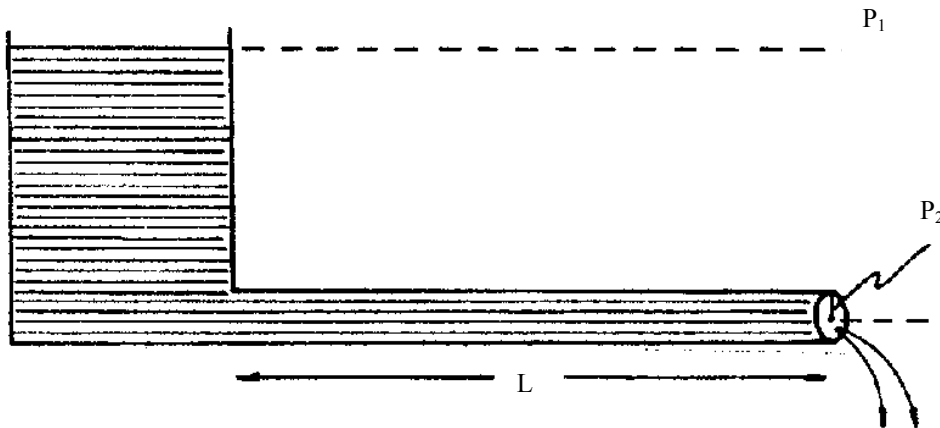
Moderní metody měření SV vycházejí ze zobrazování změn objemu komory v čase pomocí ultrazvuku - echokardiografie.



Obr. 14.: Změny koncentrace indikátoru při diluční metodě

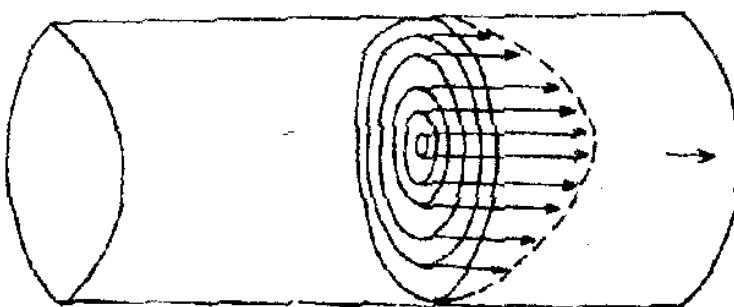
IV. PRINCIPY CIRKULACE

A. HEMODYNAMICKÝ VZTAH MEZI TLAKEM A PRŮTOKEM - ODPOR Připojíme-li k rezervoáru vody trubici (obr. 15) vznikne tlakový rozdíl mezi rezervoárem a ústím trubice.



Obr. 15.: Veličiny určující proud

Tento tlakový rozdíl způsobí, že voda začne z trubice vytékat. Při takovém proudění se voda vlastně pohybuje ve velmi tenkých cylindrických lamelách, které kloužou jedna po druhé různou rychlostí (obr. 16). Pohyb je pomalejší v zevní vrstvě sousedící s pevnou stěnou trubice a nejrychlejší ve středu trubice. Výsledkem je parabolický proudový profil. Snadnost s níž uvedené vrstvy kloužou jedna po druhé je určena viskositou tekutiny.



Obr. 16.: Proudový profil při laminárním proudění

Čím větší viskositá, tím je při daném tlakovém rozdílu a geometrii trubice menší rychlost proudění. Při konstantním tlakovém gradientu ($P_1 - P_2$) a viskositě (γ) je proud (V) nepřímo úměrný délce trubice (L) a přímo úměrný jejímu poloměru (r). Vztah mezi proudem, tlakovým gradientem, geometrií trubic a viskositou je dán Poiseuilleovým-Hagenovým zákonem

$$V = (P_1 - P_2) \cdot \pi r^4 / 8L\eta, \text{ kde}$$

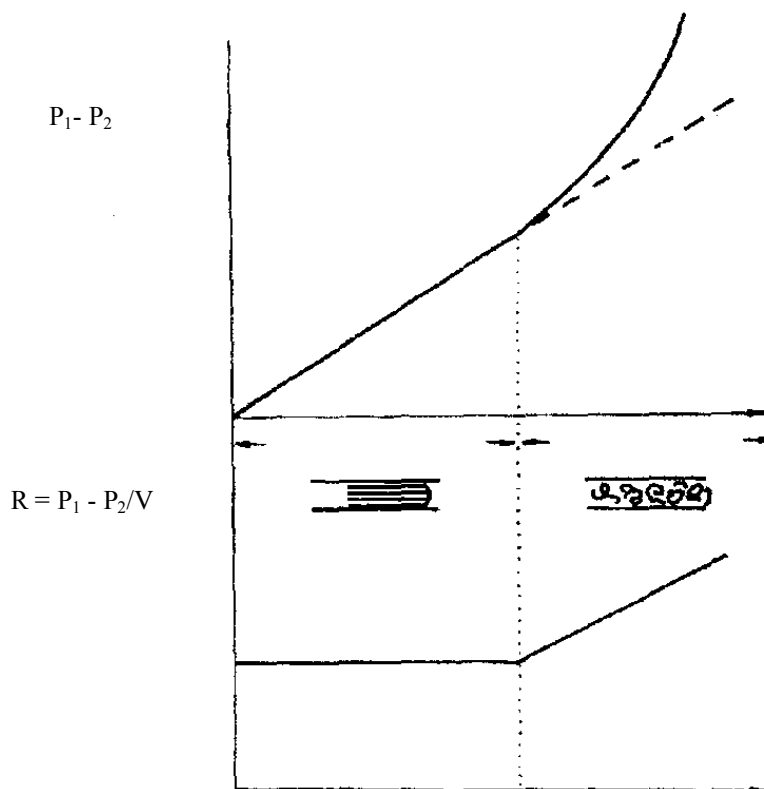
Poměr tlaku a průtoku je vyjadřován jako odpor (R).

Poiseuilleův Hagenův zákon byl odvozen pro ustálené laminární proudění v rigidních trubicích, proto jej nelze na cirkulaci uplatňovat kvantitativně. Nepochybně ovšem platí, že odpor kladený proudě krve je dán dvěma základními faktory: viskositou krve a geometrií cév.

Nastanou-li změny v uspořádání proudění, laminární proudění se změní na turbulentní, odpor se zvýší o tzv. inertní odpor (obr. 17). Okamžik, kdy k takové změně dojde, lze odhadnout podle Reynoldsova čísla. Protože je turbulentní proudění v normální cirkulaci vyjímečné je inertní odpor fyziologicky méně významný než odpor viskosní. Laminární proudění je tiché, zatímco turbulence jsou provázeny zvuky.

B. KAPACITA

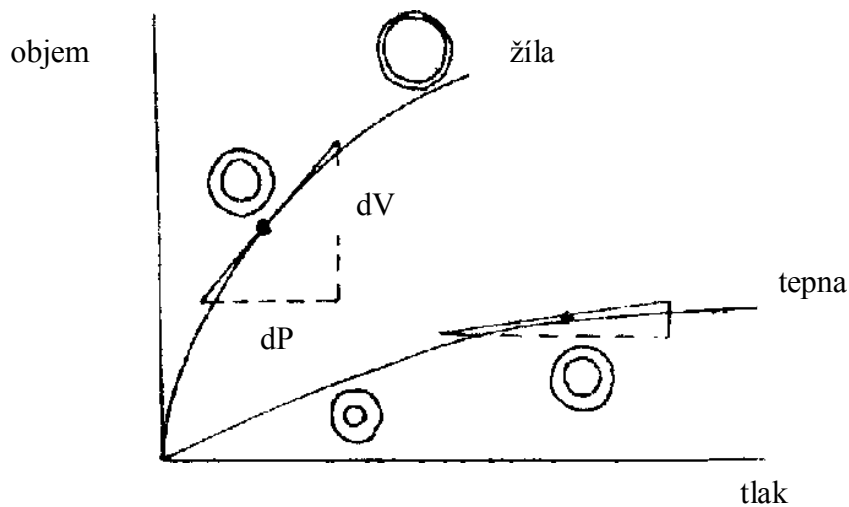
Tlak se šíří všemi směry rovnoměrně. Tlak uvnitř cévy dává vznik nejen tlakovému gradientu způsobujícímu proudění, ale také postrannímu tlaku, který cévu roztahuje, a tím zvětšuje objem krve v cévě obsažený. Vztah mezi tlakem a objemem za statických podmínek je kapacita ($C = V/P$), dynamický vztah těchto dvou veličin je



Obr. 17.: Vliv typu proudění na odpor

capacitance nebo poddajnost (compliance) $dC = dV/dP$.

Poddajnost arterií a vén je porovnána na obr. 18. V arteriích je větší transmurální tlak a menší objem krve (mají malou kapacitu). Vény naopak mají tlak menší a objem větší, proto se o nich mluví jako o kapacitních cévách.



Obr. 18.: Poddajnost tepen a žil

Tlak (P) uvnitř cévy (srdeční dutiny) má tendenci dutinu roztahovat, napětí stěn (T) dutiny naopak tísne ke zmenšování dutiny. Rovnováhu mezi těmito dvěma silami popisuje Laplaceův zákon.

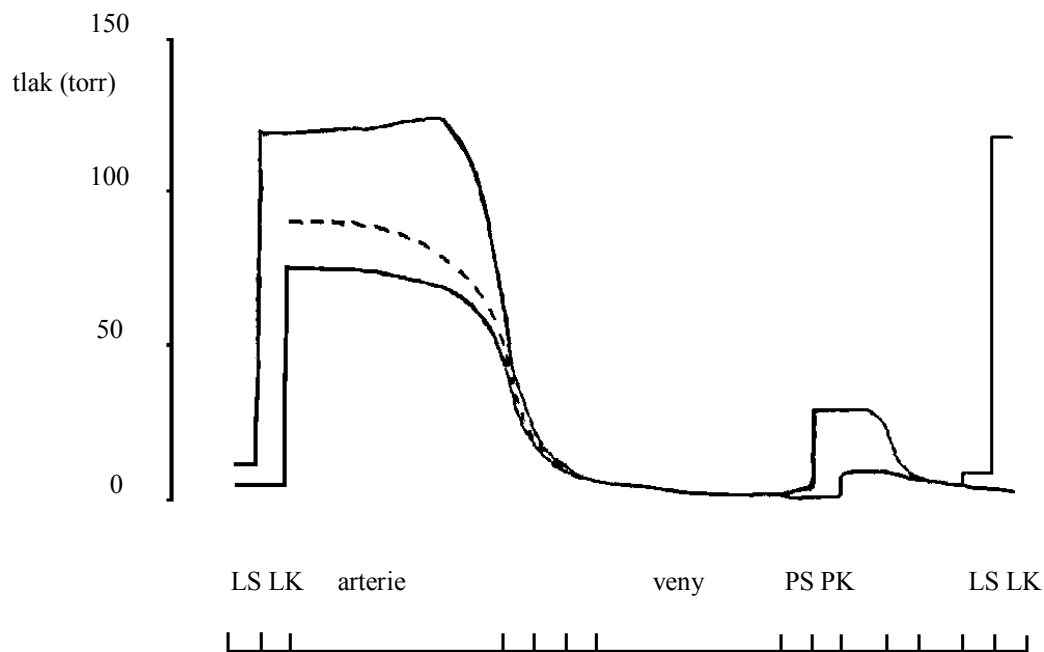
Pro válcovitý útvar (cévy) platí $P = T/r$, pro kulovitý útvar (srdeční komory) $P = 2T/r$.

C. STRUKTURA CÍRKULACE

Minutový výdej levé komory je aortou distribuován do řady paralelních oběhů systémové (velké) cirkulace. Patří sem koronární oběh (srdce), mozkový oběh, splachnická cirkulace (slezina, játra, GI trakt), renální cirkulace (ledviny) atd. (viz následující tab.). Dodávka krve do orgánu je zajišťována přívodními arteriemi, pouze játra dostávají krev ze dvou zdrojů - a. hepatica a v. portae.

Po průchodu těmito paralelními okruhy se různě deoxygenovaná krev vrací k srdci cestou velkých žil do pravé síně a pravé komory. Odtud je vypuzena do plicního (malého) oběhu. Z plic se vrací okysličená krev plicními žilami do levé síně a levé komory.

Za rovnovážného stavu jsou výdeje obou srdečních komor shodné a stejně i přítoky do obou síní. Tlakový profil cévního řečiště je znázorněn na obr. 19. Vidíme, že i tlak nejrychleji klesá v malých arteriích a arteriolách, kterým se proto říká odporové cévy. Od uvedeného schématu se liší ta řečiště, která obsahují dvě seriově zapojené kapilární sítě (ledviny, splachnikus).



Obr. 19.: Tlakový profil krevního řečiště

D. SERIOVÉ A PARALELNÍ USPOŘÁDÁNÍ ODPORU

Odpory na sebe navazujících úseků cirkulace se sčítají a jejich součet dává celkový odpor řečiště. Pro odpory paralelních okruhů platí stejné pravidlo jako pro paralelní odpory v elektrickém obvodu, tedy převrácená hodnota celkového odporu se rovná součtu převrácených hodnot odporů jednotlivých okruhů. V každé oblasti na sebe navazující úseky cév se dělí podle své struktury na arterie, arterioly, kapiláry, venuly a veny. Základními tkáněmi cév jsou endothel, hladký sval, elastin a kolagen. Kontrakce hladkých svalů vyvolává tenzi. Elastin a kolagen určují pasivní poddajnost cév. Velké arterie obsahují poměrně velké množství elastinu, proto se označují jako elastické. S větvením arteriálního stromu obsah elastinu a kolagenu ve stěně klesá a přibývá hladkého svalstva. Proto jsou menší arterie označovány jako svalové.

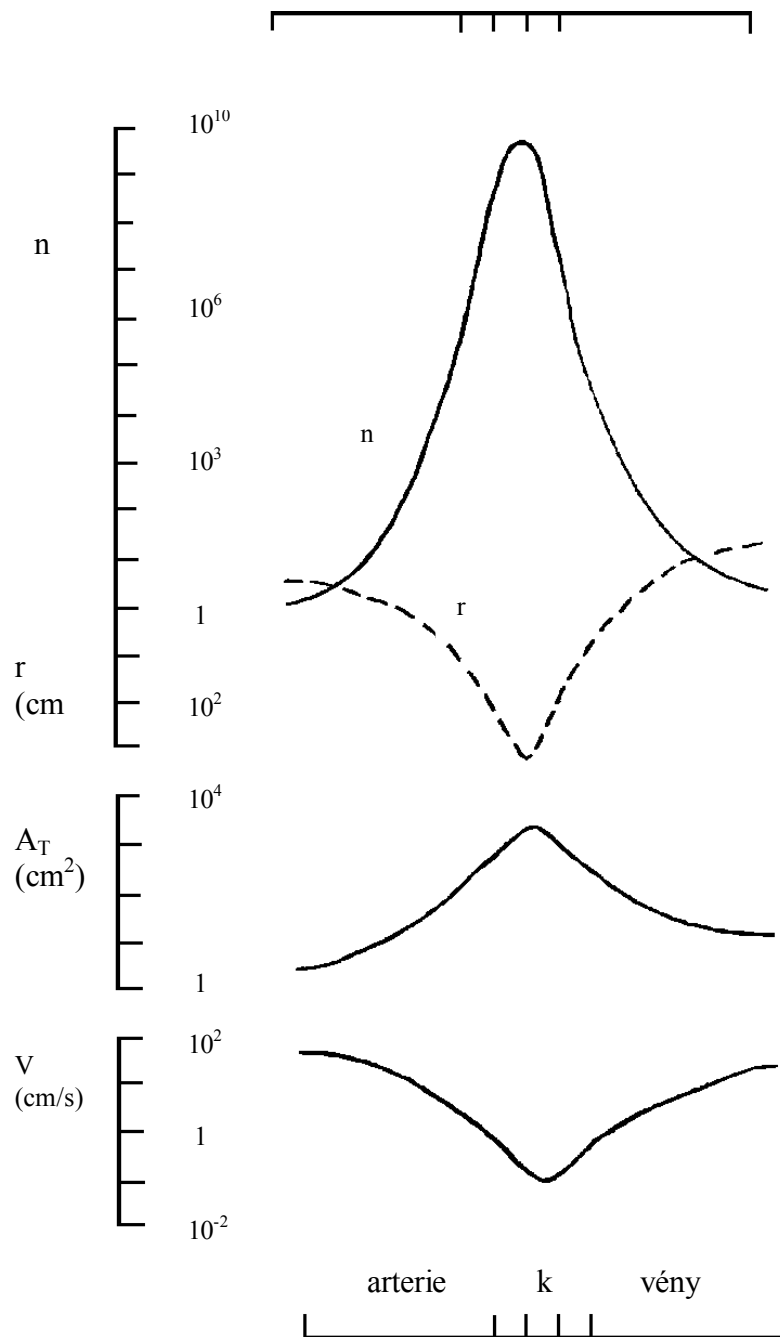
Struktura různých částí cévního řečiště je důležitá pro převedení diskontinuálního výdeje komor v kontinuální, i když pulzující, proud na periferii.

Díky poddajnosti velkých arterií a odporu malých, je část objemu vypuzeného komorou v systole zadržena ve velkých arteriích. Během diastoly komor je pak tento zadržovaný objem uvolňován a zajišťuje kontinuitu průtoku na periferii.

Kapiláry jsou tenkostěnné cévy, jejichž celková plocha je 6300 m^2 , proto jsou ideálním místem pro výměnu látek mezi krví a tkánovým mokem.

Paralelně uspořádané okruhy, z nichž cirkulace sestává, jsou výsledkem větvení cév. Každým větvením cév přibývá a průměr jednotlivé cévy se zmenšuje. Aorta, která je jedinou odtokovou cévou z levé komory, dává opakovaným větvením vznik více jak jednomu bilionu kapilár. Spolu s růstem počtu klesá průměr cév ze zhruba 2 cm (aorta) k přibližně 10^{-3} cm v kapilárách. Se spojováním kapilár do venul se počet cév

opět redukuje a jejich průměr zvětšuje. Výsledkem změn počtu a průměru jednotlivých typů cév jsou změny celkového průměru řečiště na úrovni různých typů cév a tedy i rychlosti proudění v jednotlivých úsecích (obr. 20). I kapacita jednotlivých částí řečiště je rozdílná. 60 - 70 % objemu krve je v žilní části řečiště.



Obr. 20.: Počty cév (n), jejich poloměr (r), celkový průřez (S) a rychlost proudění (v) v různých částech řečiště.

V. REGULACE MINUTOVÉHO VÝDEJE A ARTERIÁLNÍHO TLAKU

A. REGULACE MINUTOVÉHO VÝDEJE

Množství krve, které za minutu srdce vypudí do systémového oběhu (MV) je dáno frekvencí stahů (f) a systolickým objemem (SV), který je rozdílem mezi objemem komory na konci diastoly (EDV) a na konci systoly (ESV), tedy $MV=f \cdot (EDV-ESV)$.

Během každého cyklu systolická ejekce způsobuje zmenšení objemu komory z EDV na ESV a diastolické plnění nárůst objemu z ESV na EDV. Regulace se tedy může týkat frekvence, systolické ejekce či diastolického plnění.

1. fyziologická regulace f je především záležitostí autonomního nerstva, sympatikus zrychluje, vagus zpomaluje akci. Uvolnění katecholaminů akci rovněž zrychlí.

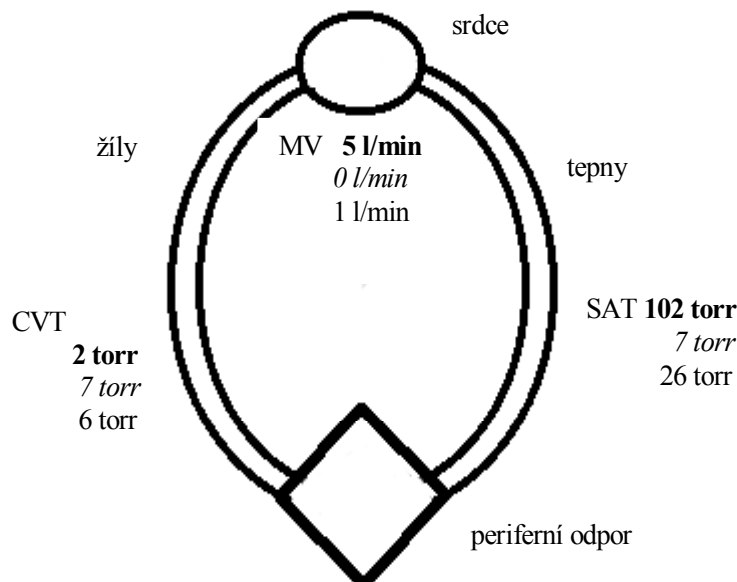
2. síla srdečního stahu, objem a rychlost ejekce závisí na kontraktilitě a zevních podmínkách stahu. Kontraktilita myokardu je zvyšována sympatikem a katecholaminy. Vlivy zevních podmínek přizpůsobují ejekci změnám dynamiky periferní cirkulace. Zvýšená síla kontrakce, která následuje po zvětšení EDV, umožňuje přizpůsobit minutový výdej změnám venosního návratu. Zvýší-li se periferní odpor, zvýší se tlak v aortě. Redukce rychlosti systolické ejekce následující po zvýšení aortálního tlaku snižuje MV. Kompenzuje tak změny periferní resistance a udržuje krevní tlak stálý.

3. regulace diastolického plnění. Objem krve přitékající do srdce během každého cyklu je funkcí doby plnění (diastola) a rychlosti plnění (žilní návrat).

a/ Doba plnění. Interval plnění je omezován při růstu srdeční frekvence, zvláště přesáhne-li 200 c/min, což vede ke sníženému plnění. Je-li zrychlení akce vyvoláno sympatikem, zvyšuje se současně i kontraktilita, která zvětšuje ejekci a tím zmenšuje ESV. Aktivace sympatiku tedy snižuje jak EDV tak ESV a SV je nezměněn nebo zvýšen. Minutový objem roste především díky růstu f .

b/ Rychlost žilního návratu ze systémového řečiště je dána naplněním cévního řečiště, tlakem v pravé síni a odporem kladeným proudem. Naplnění cévního řečiště je výsledkem poměru mezi objemem krve a kapacitou cév, zvláště žil. Zvýšením kapacity žil se zvětší část krevního objemu uložená v žilách a tím se zmenší žilní návrat. Sympatikus působí snížení žilní kapacity a tím usnadní žilní návrat. Na žilní návrat působí i faktory mající původ mimo žilní systém. Žíly na dolních končetinách obsahují chlopně umožňující pouze centripetální proud krve. Začnou-li svaly dolních končetin rytmicky pracovat každá jejich kontrakce vypudí krev z určitého úseku a každá relaxace opět dovolí, aby se daný úsek znovu naplnil krví přitékající z periferie. Tyto kontrakce slouží jako svalová pumpa. Podobně změny intratorakálního tlaku provázející dýchání fungují jako respirační pumpa.

Vliv intravaskulárního tlaku krve na roztažení cév může být demonstrován na vlivu polohy. U ležícího člověka je hydrostatický tlak způsobený přitažlivostí země zanedbatelný. Ve stoje hydrostatický tlak závisí na vzdálenosti od srdce, a je tedy nejvyšší v nohách. Tlak měřený v cévách nohy odpovídá nejen činnosti srdce a periferní resistenci, ale i hydrostatickému tlaku danému výškou sloupce tekutiny mezi srdcem a nohou. Tento tlak pochopitelně závisí na výšce osoby, pohybuje se ale kolem 100 torr. Pokud by cévní stěny byly zcela rigidní, uplatnil by se sifonový efekt a hydrostatický tlak by žilní návrat neovlivňoval. Protože jsou stěny cév poddajné, dojde při růstu tlaku ke zvětšení transmuralního tlakového gradientu a zvětšení kapacity cévy. Tento vliv se pochopitelně uplatní více u poddajnějších žil než u



Obr. 21.: Model kardiovaskulárního systému (CVT - centrální žilní tlak, MV - srdeční výdej, SAT - střední arteriální tlak)

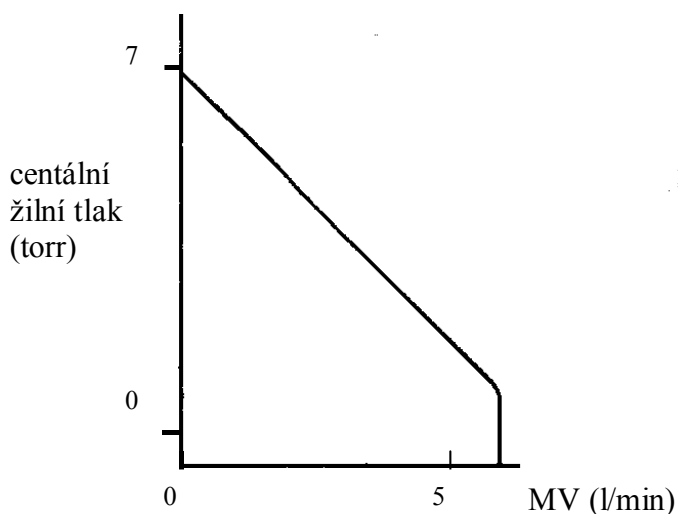
arterií. U cév nad úrovní srdce se při stání uplatňuje negativní hydrostatický tlak. Díky rigiditě lebky nevede negativní hydrostatický tlak ke kolapsu nitrolebních žil.

Tlak v pravé síni je normálně blízký atmosferickému tlaku. Klesá-li poddajnost síně nebo výdej pravého srdce, zvýšení tlaku v pravé síni omezuje žilní návrat. Musíme si ovšem uvědomit, že zvýšení tlaku v pravé síni může být též důsledkem zvýšeného žilního návratu. Pak zvýšený tlak zvyšuje plnění komory a odtud i minutový výdej.

Odpor kladený venosnímu návratu je funkcí geometrie venosního řečiště a viskozity krve. Snížení průměru žil bude snižovat kapacitu řečiště a zvyšovat odpor kladený proudu Tyto dva důsledky mají protichůdný vliv na venosní návrat. Je pravidlem, že mírný vzestup tense hladkých svalů žil, vyvolaný sympatickou stimulací, primárně snižuje poddajnost bez větší změny odporu a tedy zvětšuje žilní návrat. Při silné konstrikcii žil (nebo úseku žíly) se uplatní především růst odporu a výsledkem bude pokles návratu.

Vztahy mezi velikostí srdečního výdeje a centrálního venózního tlaku vysvětluje model oběhového systému (obr. 21), který ukazuje jak se mění žilní tlak při změnách minutového výdeje srdce. Tučně vytištěné hodnoty odpovídají normálnímu stavu, kurzíva situaci po srdeční zástavě, kdy se tlaky ve všech cévách vyrovnají (střední cirkulační tlak) a poslední hodnoty stavu po částečném obnovení srdeční činnosti.

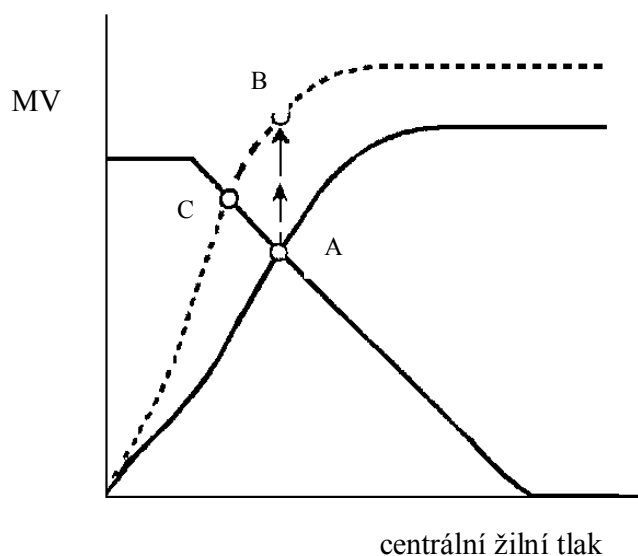
Z tohoto modelu vyplývá graf závislosti velikosti centrálního žilního a tedy i plnicího tlaku na velikosti minutového výdeje (obr. 22).



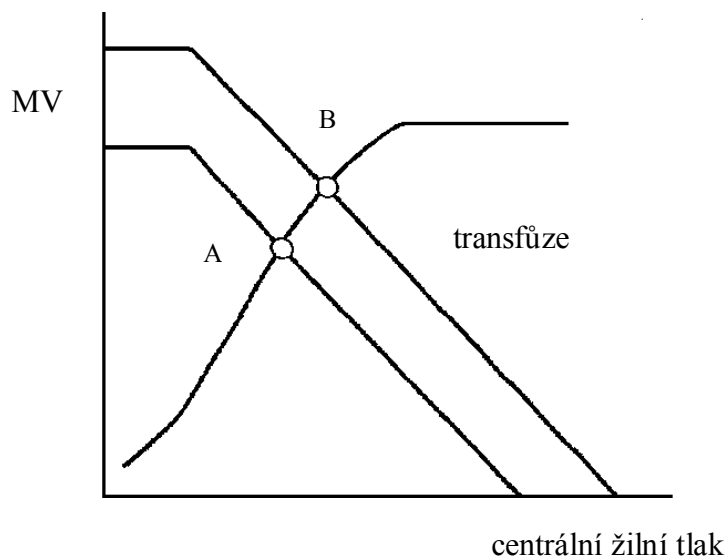
Obr. 22.: Změny centrálního žilního tlaku vyvolané změnami srdečního výdeje

Zobrazíme-li tuto závislost v jednom grafu se závislostí srdečního výdeje na plicním tlaku, zjistíme, že daný systém může trvaleji fungovat v jediném rovnovážném bodě, tedy při určitém srdečním výdeji a centrálním venózním tlaku. Posun tohoto rovnovážného bodu je možný pouze změnou kontraktility myokardu nebo změnou náplně krevního řečiště či kombinací těchto změn. Při zvýšení kontraktility (obr. 23) se srdeční výdej zvětší a posune z původního rovnovážného bodu na křivce normální kontraktility (bod A na plné čáře) do bodu B. Následující změny centrálního žilního tlaku vyvolané větším srdečním výdejem posouvají srdeční výdej do nového rovnovážného bodu (C) na křivce zvýšené kontraktility.

Zvětšení náplně krevního řečiště posouvá původní rovnovážný bod k vyššímu centrálnímu žilnímu tlaku a tím i k vyššímu srdečnímu výdeji (obr. 24).



Obr.23.: Vliv zvýšení srdeční kontraktility



Obr.24.: Vliv zvětšení objemu cirkulující krve

B. ARTERIÁLNÍ TLAK

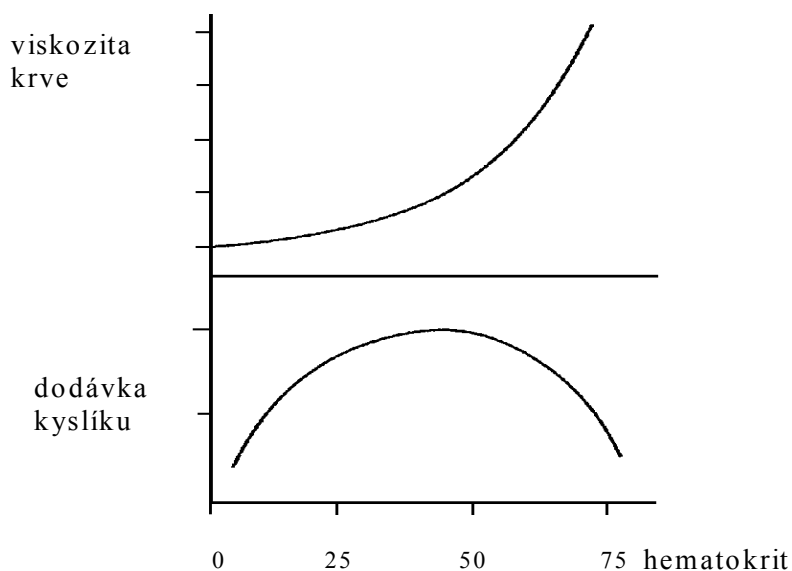
1. Měření arteriálního tlaku

Arteriální tlak může být měřen přímo (krvavě) zavedením jehly nebo katetru spojeného s měřicí aparaturou do arterie. Pro měření tlaku se pak používají tlakové převaděče (transducery), které umožňují zaznamenávat tlakové změny během cyklu. Obvyklejším způsobem je ovšem nepřímé měření tlaku. Při této metodě je kolem paže obtočena manžeta tonometru a fonendoskop přiložen do kubitální jamky k naslouchání zvuků z brachiální arterie. Před nafouknutím manžety proudí krev arterií laminárně a proto nevzniká žádný zvuk. Manžetu tonometru pak nafukujeme a když tlak v manžetě přesáhne systolický tlak je céva zcela uzavřená, krev neproudí - opět žádný zvuk. Vypouštění vzduchu z manžety vede k poklesu tlaku, proto se na vrcholu systolického tlaku céva na chvíli otevře a protékání krve oblastí stisknuté cévy slyšíme jako krátký ostrý šelest. V této chvíli odečítáme na manometru systolický tlak (P_S). Při dalším snižování tlaku v manžetě stisknutí cévy povoluje, zvuk mění svůj charakter. Ve chvíli, kdy se tlak v manžetě rovná tlaku diastolickému (P_D) dojde k oslabení zvuku.

2. Střední arteriální tlak

Střední arteriální tlak (SAT) získáme integrováním tlaku v čase. Proto SAT není prostým průměrem systolického a diastolického tlaku, ale platí pro něj vzorec $SAT = (P_S + 2P_D)/3$.

SAT od aorty směrem do periferie klesá díky přeměně energie v pohyb krve. Poddajnost velkých arterií a periferní resistance způsobí, že část SV je zadržena ve velkých cévách a postupně uvolňována do periferie během diastoly. Normální poddajnost velkých arterií tedy zmenšuje růst tlaku během systoly a pokles tlaku během diastoly. Pokles poddajnosti vede k růstu P_S a poklesu P_D .



Obr. 25.: Vliv hematokritu na viskozitu a dodávku O_2 do tkání

Tlak v určitém úseku elastické trubice závisí na poměru mezi objemem trubice a objemem tekutiny v ní obsažené a na poddajnosti této trubice. Protože se celkový objem arteriálního řečiště a jeho poddajnost mění jen zvolna je pro velikost tlaku v tomto řečišti rozhodující jeho okamžitá náplň. Ta je dána rozdílem mezi objemem přitékající a odtékající krve. Přítok je dán v našem případě srdečním výdejem odtok ovládá periferní resistance. Proto pro výpočet arteriálního tlaku používáme úpravu Ohmova zákona $TK = \text{srdeční výdej} \cdot \text{periferní odpor}$. Regulace srdečního výdeje je zmíněna výše.

REGULACE PERIFERNÍHO ODPORU

Odpor kladený proudu je určován viskositou krve a odporem cév ovlivňovaným jejich počtem a rozměry. Délka cév se v krátkém období změnit nemůže, proto rozhodujícími faktory jsou viskozita a celkový průměr cév.

1. Viskosita krve.

Viskosita krve je nepřímo závislá na teplotě. Ochlazení způsobí růst viskosity, což se může uplatnit při průtoku krve kůží.

Koncentrace erytrocytů ovlivňuje viskozitu krve velmi výrazně. Při hematokritu 40-45 je viskozita krve přibližně třikrát větší než viskozita plasmy a pětkrát větší než viskozita vody. S rostoucím hematokritem roste viskozita velmi rychle (obr. 25), takže schopnost dodávky kyslíku do tkáně (při zachování konstantních ventilačních parametrů i cirkulačních parametrů jiných než viskozita) má charakter znázorněný na obr. Dodávka kyslíku je při malém hematokritu malá kvůli malému obsahu kyslíku v krvi a při velkém hematokritu kvůli značné viskozitě a malému průtoku. Optimální dodávka kyslíku je při hematokritu 40.

Zvýšení koncentrace plasmatických bílkovin, zvláště fibrinogenu a globulinů zvyšuje viskozitu dvojnásobně. Za prvé zvyšuje viskozitu plasmy. Za druhé, při pomalém průtoku se spojují povrchy červených krvinek, které tvoří sloupce a tato agregace červených krvinek viskozitu dále zvyšuje.

2. Cévní odpor

Základními odporovými cévami jsou arterioly a malé arterie. Stěny těchto cév obsahují hodně svaloviny, která je schopna svou kontrakcí významně zmenšovat jejich průsvit.

a. Vliv fyzikálních faktorů.

Mírný pokles teploty vyvolá vazokonstrikci, zvýšení teploty vazodilataci. Extrémní změny způsobí vazodilataci. Tyto přímé účinky teploty jsou důležité zvláště pro kožní cirkulaci.

Rozměry cév se mohou měnit pod vlivem mechanických faktorů přicházejících zevnitř cévy (změny tlaku) či z vnějšku (stlačení, natahování). Radiálně uspořádané hladké svaly a ostatní vlákna cévní stěny jsou protahována zvýšením transmuraního tlaku nebo napínáním z vnějšku. Změny průměru cév vyvolané natažením jsou v různých částech řečiště různé. Některé cévy se pasivně přizpůsobují, a pak růst intravaskulárního tlaku působí vazodilataci. Jiné cévy (ledvin, mozku) reagují na mechanické roztažení aktivní kontrakcí hladkých svalů. Důsledkem je pak růst odporu při zvýšení arteriálního tlaku. Protože je proud určován vztahem tlak/odpor, aktivní odpověď hladkého svalstva cév na roztahování udržuje relativně konstantní průtok při změnách arteriálního tlaku. Toto chování se jmenuje autoregulace (nepodílí se na něm ani nervové ani humorální mechanismy). Velmi silné mechanické stimuly, podobně jako extrémní teploty a další noxy vyvolávají typickou trojitou odpověď spočívající v dilataci metarterioli a prekapilárních svěračů v přímo zasažené oblasti, vazodilataci v okolí způsobenou axonovým reflexem a exsudací vyvolanou uvolněním histaminu a bradykininu.

b. Chemické faktory.

Histamin je obsažen v mastocytech, jeho lokalizované uvolnění vyvolá trojitou odpověď, generalizované uvolnění povšechnou vazodilataci a anafylaktický šok.

Bradykinin se uvolňuje působením kallikreinu na alfa 2-globulin plasmy. Působí vazodilataci a zvýšení permeability.

Renin je sekretován ledvinou při poklesu průtoku krve. Renin odštěpuje z alfa 2 globulinu decapeptid angiotensin I, který nemá žádnou výraznou aktivitu, je však v plicích přeměněn angiotensin konvertujícím enzymem na angiotensin II - octapeptid s vazokonstrikčními účinky. Angiotensin II rovněž stimuluje kůru nadledvin k sekreci aldosteronu. Renin angiotensinový systém tedy zvyšuje objem krve (a odtud i minutový výdej) i periferní resistenci.

Vasopresin (ADH), oktapeptid supraoptických jader hypotalamu secernovaný cestou neurohypofýzy je synergistou katecholaminů v jejich vazokonstrikčním působení.

Prostaglandiny - metabolity kyseliny arachidonové podobně jako prostacyklin a tromboxan mají vazomotorické účinky.

prostacyklin - vazodilataci

TXA₂ - vazokonstrikci

PGE₂ - vazodilataci

PGF₂ - vazokonstrikci

Katecholaminy: adrenalin

noradrenalin - vazokonstrikci

Metabolické prostředí (PO_2 , PCO_2 , PH) ve tkáni závisí na rovnováze mezi cirkulačním transportem a metabolickou aktivitou. Nedostačuje-li transport, PO_2 a PH klesají a PCO_2 roste. Tyto změny působí vazodilataci.

c. Nervová regulace cév .

Parasympatikus: vlákna uvolňují acetylcholin způsobující vazodilataci. Distribuce těchto vláken je omezena na faciální a sakrální oblast, proto nemají výraznější vliv na celkovou periferní resistenci.

Sympatická cholinergní vlákna. Některá sympatická postganglionární vlákna inervují cévy svalů a uvolňují acetylcholin způsobující vazodilataci. Takové sympatické impulzy jsou vyvolávány emocemi a očekáváním námahy.

Sympatická adrenergní vlákna: Většina postganglionárních vláken sympatiku inervujících hladké svaly cév jsou vlákna adrenergní a jimi uvolňovaný noradrenalin vyvolává vazokonstrikci (výjimkou je cerebrální a koronární cirkulace). Tato vlákna představují hlavní nervový systém kontroly cévního odporu.

REGULACE ARTERIÁLNÍHO TLAKU

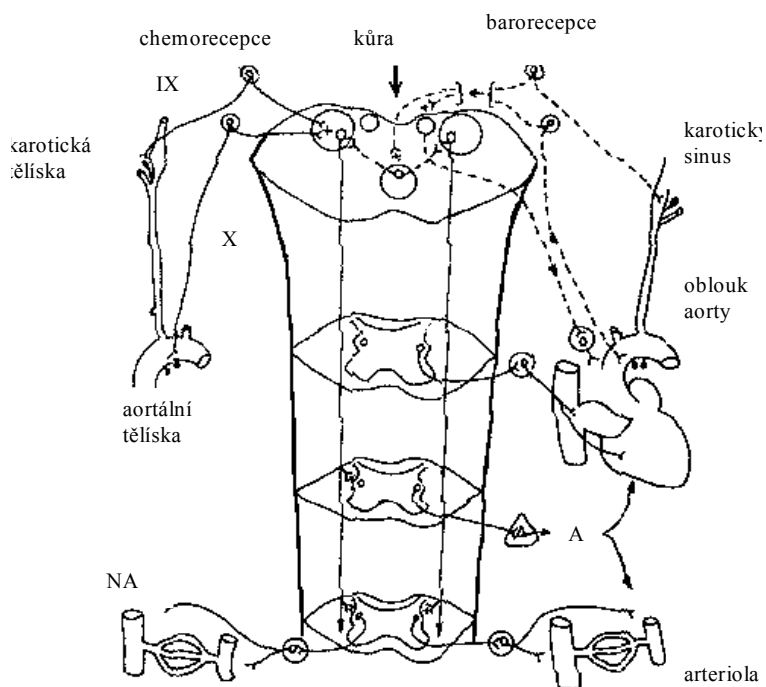
Arteriální tlak není regulován jediným kontrolním mechanismem, ale několika propojenými systémy z nichž každý má svou specifickou úlohu. Tyto systémy můžeme rozdělit do tří základních skupin. Do první řadíme ty, které odpovídají na změny tlaku velmi rychle, řádově v sekundách a minutách. Sem patří reflexní nervová regulace a) reflexní odpovědi na změnu aktivity baroreceptorů, b) reflexní odpověď vyvolaná stimulací chemoreceptorů, c) odpověď vyvolaná ischemizací CNS. Do druhé skupiny patří tzv střednědobé mechanismy, účinné po několika minutách: a) renin-angiotenzinový systém, b) změny průřezu cév v důsledku změn transmuralního tlaku, c) ovlivnění filtrace tekutiny na kapilárách. Poslední skupinu tvoří regulační mechanismy schopné ovlivnit krevní tlak dlouhodobě. změnami objemu extracelulární tekutiny. Tento mechanismus je dán závislostí vylučování vody a elektrolytů ledvinami na tlaku. Zvýšení krevního tlaku o pár torrů může u člověka zdvojnásobit výdej vody a elektrolytů a tím vrátit krevní tlak k normě.

C. REFLEXNÍ REGULACE CÍRKULAČNÍCH FUNKCÍ.

Autonomní nervový systém zvláště sympatikus, významným způsobem ovlivňuje cirkulační aparát (obr. 26).

a. Eferentní systém.

Eferentní kontrola kardiovaskulárního systému je zprostředkována autonomními nervy. Hlavní vliv parasympatiku spočívá ve zpomalení frekvence srdce. Sympatický adrenergní systém srdeční frekvenci zrychluje, zvyšuje kontraktilitu myokardu, snižuje kapacitu žil a působí konstrikci odporových cév. Prvé tři účinky zvětšují minutový výdej, poslední periferní resistenci. Sympatické adrenergní impulzy tedy zvýší tlak krve a tím průtok krve oblastmi, kde k vazokonstrikci nedošlo (mozek, srdce).



Obr. 26.: Schema reflexního řízení oběhu věna

b. Integrační centra.

K určité integraci cirkulačních reflexů dochází již ve spinální míše, nejdůležitější úrovní integrace je však prodloužená mícha. Vagová eferentace začíná v buňkách dorzálních motorických jader vagu. Neurony kontrolující spinální sympatickou eferentaci jsou v dorsolaterální části retikulární formace oblongaty. Elektrická stimulace těchto bilaterálně umístěných oblastí zvyšuje aktivitu sympatiku a zvyšuje tlak krve, proto se hovoří o presorických oblastech. Ventromediálně je umístěna depresorická oblast, která sympatikus inhibuje a krevní tlak snižuje. Mezi presorickou a depresorickou oblastí existuje reciproční vztah. Presorická a depresorická oblast spolu s dorzálními motorickými jádry vagu tvoří kardiovaskulární centrum.

Nad prodlouženou míchou existují vyšší centra, která modifikují vliv sympatiku na kardiovaskulární systém: korová (limbický systém) a hypothalamická. Hypothalamické neurony mohou také vyvolat náhlou vazodilataci ve svalech.

c. Aferentní systém.

Arteriální baroreceptory.

V systémové cirkulaci jsou dvě skupiny receptorů reagujících na změny arteriálního tlaku. První z nich, karotické baroreceptory, je lokalizována ve stěně sinus caroticus, tedy je na začátku a. carotis interna těsně za bifurkací. Druhá, aortální baroreceptory, se nachází v oblouku aorty. Aferentní impulzy z karotického sinu jsou přenášeny IX. hlavovým nervem, z aorty vagem. Baroreceptory jsou tahové receptory aktivované napínáním cévní stěny arteriálním tlakem. Tyto receptory nejsou citlivé jen na

absolutní tlak, ale také na jeho změny. Proto se frekvence vzruchů zvyšuje s růstem tlaku v systole a klesá během diastoly. Je-li karotický sinus perfundován konstantním tlakem (bez pulzací), frekvence impulzů vykazuje esovitý vztah v závislosti na tlaku.

Baroreceptory jsou zcela tiché, klesne-li tlak pod 60 torr a maximum frekvence vzruchů je dosaženo při 180 torrech. Impulzy z baroreceptorů působí inhibičně na kardiovaskulární centrum (inhibují presorickou a excitují depresorickou oblast i motorická jádra vagu). Normální arteriální tlak 120/80 torr stimuluje receptory málo, jeho pokles aktivitu baroreceptoru dále utlumí, a tím odpadá jejich inhibiční vliv na presorické centrum a krevní tlak roste. Růst krevního tlaku zvětšuje počet inhibičních impulzů z baroreceptorů k cirkulačnímu centru, a proto má tendenci tlak snižovat. Baroreceptory jsou zdrojem negativní zpětné vazby, která zmenšuje změny tlaku a které se říká otěže krevního tlaku. Tyto reflexy jsou důležité pro udržování tlaku v úzkém rozmezí hodnot při jeho rychlých, krátkodobých změnách. Protože se baroreceptory na změny tlaku adaptují, je jejich význam v dlouhodobé regulaci tlaku je menší.

Arteriální chemoreceptory.

Arteriální chemoreceptory jsou umístěny blízko baroreceptorů v karotických těliscích při bifurkaci karotid a aortálních těliscích při oblouku aorty. Chemoreceptory mají primární vliv na respirační centra, ale aktivují rovněž sympatikus s následnou vazokonstrikcí. Při poklesu arteriálního PO_2 , chemoreflex vyvolá zvýšení ventilace a vazokonstrikci, která se netýká mozku a koronárního řečiště, a tak zajišťuje dodávku O_2 především do srdce a mozku.

Ostatní cévní receptory.

Mechanoreceptory. Z řady těchto receptorů lokalizovaných v kardiovaskulárním aparátu mají nejvýraznější fyziologický význam receptory reagující na roztažení síní. Impulzy z těchto receptorů způsobí přes centra v prodloužené míše vazodilataci a rovněž blokují výdej ADH.

Komorové mechanoreceptory způsobují reflexní bradykardii a vazodilataci, což vede k poklesu arteriálního tlaku.

Chemoreceptory.

Injekce některých farmak (veratridin, nikotin) do koronárních cév psa vyvolá reflexní bradykardii a hypotenzi, spolu s útlumem ventilace (Bezoldův-Jarischův reflex).

Receptory mimo kardiovaskulární systém.

Termoreceptory:

V chladu kožní receptory stimulují kardiovaskulární centra. Tlak krve stoupá.

Receptory bolesti.

Povrchní, ostrá bolest je spojena a aferentními impulzy stimulujícími kardiovaskulární centrum a adrenergí systém.

Hluboká, tupá bolest je spojena s inhibicí kardiovaskulárního centra.

Cerebrální ischemie.

Kardiovaskulární centra jsou stimulována hromaděním CO₂ a kyselých metabolitů v mozkové tkáni. Tato odpověď se objevuje při redukcii průtoku krve mozkem, klesá-li arteriální tlak pod 50 torr.

VI. REGIONÁLNÍ CÍRKULACE

Arteriální tlak je určován srdečním výdejem a celkovou periferní resistencí. Periferní resistance je souhrnný odpor cév systémového řečiště uspořádaných do řady paralelních okruhů zásobujících jednotlivé orgány a tkáně. Odpory jednotlivých orgánových okruhů nejsou regulovány shodně, a tak určují rozdělení minutového výdeje do různých oblastí těla

A. REGIONÁLNÍ PRŮTOK A SPOTŘEBA KYSLÍKU.

Klidový průtok nejdůležitějšími orgány je uveden v tabulce za str. 19. Průtok splachickou oblastí se dále dělí na průtok a. hepatica (7 % MV) a mesenterickými art. (18 % MV). Ostatní orgány zahrnují kosti, endokrinní žlázy, urogenitální systém, bronchiální cirkulaci a další, které nejsou zahrnuty pod čísla 1-6. Průtok plicemi je stejný jako celou systémovou cirkulací a činí 200 ml/min/100 g.

Cirkulující krev transportuje látky ke tkáním a od nich, což je hlavním úkolem cirkulace ve většině tkání. V některých oblastech průtok slouží funkci tkáně a pak přesahuje lokální metabolické potřeby. Poměr průtoku ke spotřebě O₂ (V_B/QO_2) rozliší tyto dva účely průtoku. Ledviny regulují vodní a elektrolytovou rovnováhu, plíce regulují krevní plyny a kůže tepelnou rovnováhu. V těchto oblastech poměr V_B/QO_2 přesahuje 70 ml/ml. V plicích je nutričním oběhem bronchiální cirkulace, pro průtok plicnicí uvedený poměr ztrácí smysl.

Ve většině ostatních orgánů a tkání průtok slouží především metabolismu. Poměr V_B/QO_2 je zde menší než 35 ml/ml a AV diference pro kyslík větší než 3 ml/100 ml. Nejnižší poměr V_B/QO_2 na koronární oběh, který má i největší AV diferenci a nejnižší obsah O₂ ve venozní krvi. Tyto skutečnosti odrážejí neustálou aktivitu svalů a neexistenci skutečného klidu. Zatímco ostatní orgány mohou podstatně zvýšit spotřebu O₂ zvýšením extrakce O₂, myokard je v tomto mechanismu značně omezen.

Hodnoty uvedené v tabulce byly získány při vyšetření v klidu a příjemném prostředí, za jiných podmínek se mohou výrazně měnit. Například, cvičení zvýší výrazně průtok svalů, horké prostředí průtok kůží.

Regulace odporu cév v různých oblastech.

Průtok krve danou oblastí je dán rozdílem tlaku v řečišti před a za oblastí (zpravidla tedy tlakem arteriálním Pa a venozním Pv) a odporem cév $V_x = (Pa - Pv)/R_x$. Protože hodnoty Pa-Pv a viskozita krve jsou stejné pro všechny oblasti, V_x se mění nepřímo úměrně s velikostí odporu cév. Cévní odpor je ovlivňován neurohumorálními faktory a metabolickými procesy. Tab. shrnuje vlivy autonomní, neurohumorální i metabolické regulace v různých oblastech.

Porovnání mechanismů kontrolujících různé oblasti ukazuje, že vazokonstrikci odpovídá na sympatickou aktivitu splachnická oblast, ledviny, kosterní svaly a

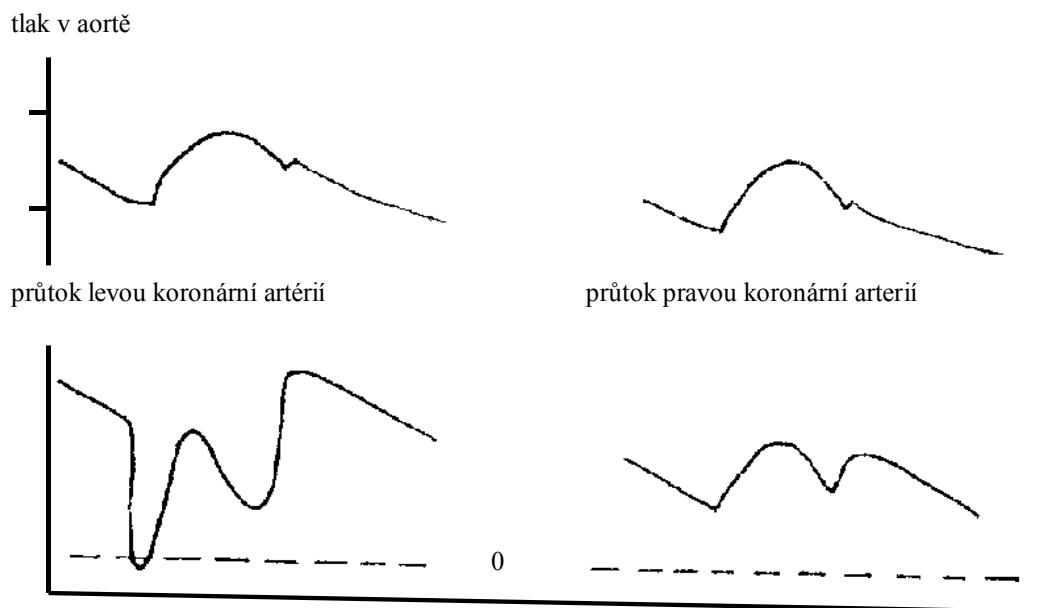
kůže. Sympatikus nemá významný vliv na mozkové cévy, koronární cévy po aktivaci sympatiku dilatují. Aktivace sympatiku způsobí redistribuci průtoku, který je přesunut z řady oblastí k srdci a mozku. Autoregulace metabolickými faktory hraje důležitou úlohu při regulaci koronárního průtoku (zvláště citlivý na hypoxii) mozkového průtoku (zvláště citlivý na CO_2). Autoregulace mechanickými faktory existuje v mozkové oblasti. Metabolická regulace je ještě významná v srdci a svalech, mechanická v ledvinách. V plicních cévách je sympatická inervace omezená. Plicní cévy odpovídají na redukci PO_2 vazokonstrikcí, takže průtok odvrací od málo ventilovaných oblastí.

B. KORONÁRNÍ OBĚH

Koronárním řečištěm protéká zhruba 5% minutového výdeje. Z tohoto objemu asi 85% levou a 15% pravou koronární arterií. Kapilarizace srdečního svalu je velmi hustá, takže poměr počtu kapilár a svalových vláken je přibližně 1:1.

1. Mechanické faktory ovlivňující koronární průtok.

Zevní tlak na koronární cévy během srdeční kontrakce má velký vliv na odpor především v levé komoře (obr. 27).



Obr. 27.: Průtok koronárním řečištěm

Cyklické změny extravaskulárního tlaku a hnacího tlaku v aortě se projevují pulzovými změnami průtoku koronárním řečištěm. V diastole, když je myokard relaxovaný, závisí koronární průtok primárně na tlaku v aortě. Na začátku isometrické kontrakce, extravaskulární tlak rychle vzrůstá a s ním i odpor řečiště, zvláště vlevo. Proto průtok levou komorou prudce klesá a může dojít i k obrácení proudu. Po otevření aortální chlopně, vyprazdňování komory extravaskulární tlak i odpor koronárních cév sníží. Protože ve stejné době tlak v aortě stoupá, stoupá i průtok levou komorou. Během pomalé fáze ejekce průtok opět klesá. Počátek izometrické relaxace znamená pokles extravaskulárního tlaku a růst průtoku, který je závislý především na tlaku v aortě. Kolísání extravaskulárního tlaku ovlivňuje i srdeční žíly.

Během kontrakce jsou žíly stisknuty a krev z nich vypuzena, během relaxace se objem žil zvětšuje a odtok z nich klesá.

V levé komoře připadají přibližně 3/4 průtoku na diastolu a 1/4 na systolu. Proto významné změny frekvence, které mění relativní trvání diastoly, ovlivňují koronární průtok.

2. Metabolické faktory.

a. Kyslík.

I v klidových podmínkách srdeční sval extrahuje značné procento O₂ obsažené v arteriální krvi. Redukce koronárního průtoku vyvolává odpovídající pokles PO₂, protože AV diference nemůže být dále zvětšována. Snížení tkánového PO₂ má silný vazodilatační vliv na koronární cirkulaci.

b. CO₂ a pH.

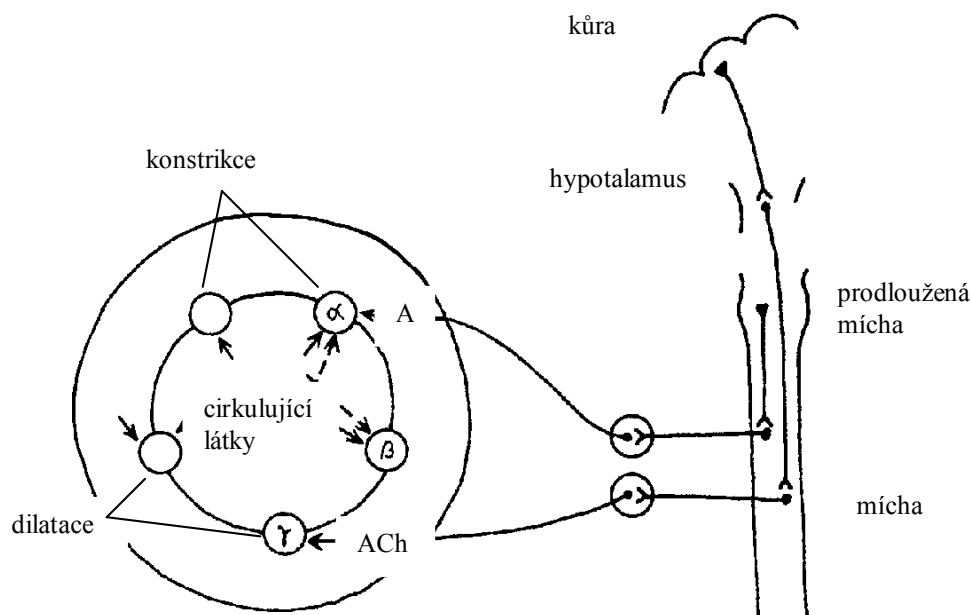
Zvětšení PCO₂ a snížení pH působí vazodilataci, jejich efekt je však méně výrazný než PO₂.

3. Neurohumorální faktory.

Aktivace sympatiku a katecholaminu působí vazodilatačně. Koronární cévy obsahují jak alfa tak beta receptory. Přímý následek sympatiko-adrenální stimulace je vazokonstrikce (díky většímu počtu alfa receptorů), vazodilatace je pravděpodobně způsobena sekundárně změnami metabolismu souvisejícími se zvýšením kontraktility myokardu. Stimulace vagu vyvolá vazokonstrikci, která má malý fyziologický význam.

C. KOSTERNÍ SVALY

Kosterní svaly tvoří asi 1/2 tělesné hmoty, dostávají však pouze asi 17% MV a jejich spotřeba je asi 27% celkové spotřeby O₂. Během svalové aktivity vazodilatace a otvírání částí řečiště v klidu uzavřených výrazně zvyšuje průtok svaly i spotřebu O₂, rozdíly mezi klidovými a námahovými hodnotami jsou ohromné, největší ze všech



Obr. 28.: Regulace svalových cév

orgánů. Krevní cévy svalů jsou ovlivňovány mnoha nervovými i humorálními faktory a regulace jejich tonu je pravděpodobně nejsložitější ze všech regionálních oběhů (obr. 28).

1. Sympatikus (adrenergní).

Cévy kosterních svalů obsahují alfa i beta adrenergní receptory. Aktivace adrenergního sympatického systému vede k uvolnění noradrenalinu, aktivaci alfa receptorů a vazokonstrikci. Beta receptory jsou stimulovány cirkulujícími katecholaminy a způsobují vazodilataci.

2. Sympatikus (cholinergní).

Svalové cévy obsahují i cholinergní receptory inervované cholinergními vlákny sympatiku. Tato vlákna jsou pod vlivem kůry a hypothalamu. Navázání acetylcholinu uvolněného z cholinergních vláken na tyto receptory vyvolá dilataci svalových cév. Tento systém je ovlivňován emočními stimuly a je příčinou omdlění dam při vyslechnutí špatné zprávy.

3. Lokální metabolické faktory.

Nahromadění CO₂ a kyselých metabolitů a pokles PO₂ vyvolá vazodilataci svalových cév. To je rozhodující pro vazodilataci při cvičení, kdy může průtok svaly stoupnout 20 až 25x a spotřeba kyslíku 40x.

VII MIKROCIRKULACE

(Termín mikrocirkulace se používá pro průtok cévami menšími než 100 μm).

A. ARCHITEKTURA MIKROCIRKULACE

Mikrocirkulaci tvoří arterioly, kapiláry a venuly. Arterioly jsou odporové cévy, kapiláry slouží výměně látek mezi krví a tkáněmi, venuly sbírají krev, jsou jejím rezervoirem a představují postkapilární odpor. Struktura mikrocirkulace je odlišná v různých tkáních, v idealizované formě se jedná o síť kapilár spojující terminální arteriolu s venulou.

Arterioly mají průměr kolem 50 μm s jednou vrstvou hladkého svalstva, která je rozhodující pro změny průměru, a tím cévního odporu. Koncové úseky arterioly se jmenují terminální arterioly. Kapiláry o průměru 4-8 μm mají pouze jedinou vrstvu endotelu a bazální membránu. V některých tkáních je vstup do kapiláry obklopen svalovou buňkou - prekapilárním sfinkterem, který může příslušnou část kapilárního řečiště uzavřít. V této síti mohou existovat přímé spojky mezi arterioulou a venulou o průměru 10-15 μm se svalovinou na svém arteriálním konci - preferenční kanály. Otevření těchto spojek vede k obcházení kapilár.

B. HEMODYNAMIKA MIKROCIRKULACE

Hemodynamické vlastnosti slouží výměně látek mezi krví a tkáňovým mokem. Lidské tělo obsahuje asi 10 bilionů kapilár, které mají celkový povrch 6300 m^2 . Pro srovnání povrch plicních alveolů je asi 70 m^2 . Malé rozměry mikrocirkulačních cév jsou spojeny se zvětšením odporu i roztažnosti. Ačkoliv největší pokles tlaku je v krevním řečišti v oblasti arterioly, i na úrovni kapilár tlak značně klesá. Velký odpor oblasti arterioly tlumí arteriální puls, takže normálně v kapilárním řečišti pulzaci nepozorujeme. Pulzace se může objevit, je-li centrální pulzový tlak výrazně zvýšen, nebo periferní odpor snížen. Celkový průměr kapilár je asi 400 větší než průřez aorty. Důsledkem toho je pomalý průtok kapilárami 0,5-1 mm/sec , takže 1-2 sec jsou potřebné k průtoku jednou kapilárou.

C. REGULACE

Perfuzie mikrocirkulační sítě je neustále ovlivňována řadou nervových hormonálních a chemických faktorů. Ve většině tkání má rozhodující vliv potřeba O_2 . Změny průsvitu prekapilárních svěračů a metarteriol se dějí střídáním různě dlouhých kontrakcí a relaxací, což způsobuje intermitentnost proudu.

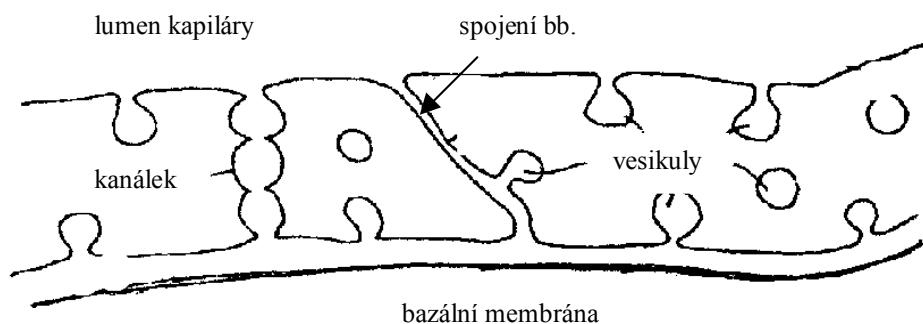
1. Hematokrit.

Význam hematokritu pro dodávku O_2 do tkání a pro viskozitu vyvolal řadu studií o vztahu hematokritu a mikrocirkulace. Výsledkem těchto studií je zjištění, že hematokrit v kapilárách je většinou nižší než ve velkých cévách. Nízký hematokrit v kapilárách je způsoben dvěma pochody typickými pro průtok krve trubicemi o malém průměru. První je tzv. Fahraensův efekt, druhý "plasma skimming" (odstředění).

VIII. TRANSKAPILÁRNÍ TRANSPORT

A. ULTRASTRUKTURA KAPILÁR

Kapilární stěna je tvořena jednou vrstvou endotelií. Povrch endotelií obrácený do cévy je pokryt tenkou vrstvou glykoproteinu, na tkáňové straně nasedají endotelie na bazální membránu. Sousední endotelové buňky jsou odděleny intercelulárním prostorem, jehož šíře značně kolísá. Rozeznáváme tři typy kapilár: fenestrované, kontinuální a diskontinuální. Důležitým ultrastrukturálním rysem endotelií jsou plasmalemové vezikuly. Tyto asi 700 Å velké útvary vznikají vchlípením (invaginací) membrány, v buňce jsou různě umístěné a mohou vytvořit i transendoteliální kanálek (obr.29).



Obr. 29.: Transport přes endothel kapilár

Transport přes kapilární stěnu se děje především dvěma pochody - difuzí a filtrací. Hnací silou difuze je koncentrační gradient, hnací silou filtrace tlakový gradient.

B. DIFUZE

Difuze přes membránu probíhá vždy v obou směrech. Čistý difuzní tok (Q , mol/min) je dán Fickovým zákonem difuze

$$Q = DA \frac{\Delta C}{x}$$

kde D je difuzní koeficient látky v membráně, A plocha membrány, ΔC koncentrační gradient přes membránu (koncentrace v plasmě - konc. v tkáňovém moku) a x je tloušťka membrány. Membrána endotelií je lipoidní povahy, a proto látky s velkou rozpustností v tucích snadno prostupují, a difuzní tok takových látek je pro určitý gradient velký.

Látky rozpustné ve vodě v podstatě membránou endotelií neprocházejí. Jejich difuze se děje vodními kanálky, které tvoří jen velmi malou část povrchu kapiláry (1% v ledvině, 0,1% ve svalu), proto tok látek rozpustných ve vodě je podstatně menší ve srovnání s látkami rozpustnými v tucích. Vodními kanály jsou pravděpodobně mezibuněčné prostory a transendoteliální kanálky. Velikost vodních kanálků se odhaduje na 100 Å, a molekuly bílkovin větší než 50 Å jimi již těžko procházejí. Takové látky jsou transportovány plasmolemovými vezikulami.

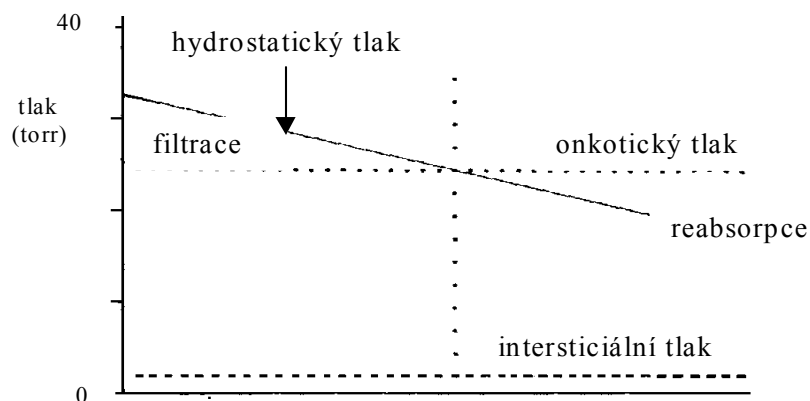
Regulace transkapilární difuze se uskutečňuje hlavně ovlivňováním velikosti povrchu na kterém k difuzi dochází.

C. FILTRACE A REABSORPCE.

Množství tekutiny filtrované přes kapilární membránu závisí na čistém filtračním tlaku (kombinace hydrostatického a koloidně osmotického tlaku) a filtračním koeficientu. Pro rychlost filtrace (V_f) platí

$$V_f = K_g ((P_c - P_{if}) - (\pi_c - \pi_{if}))$$

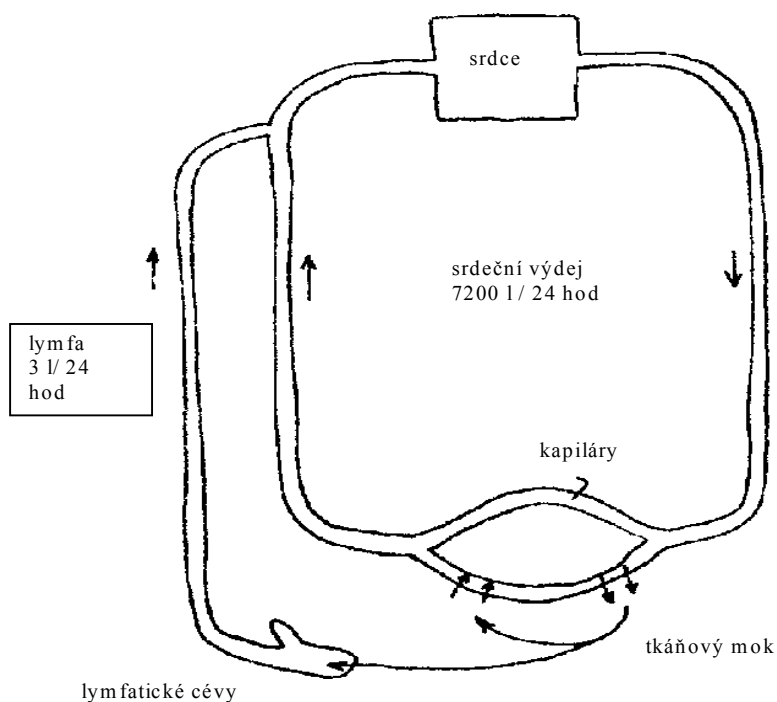
kde K_g je filtrační koeficient, P_c kapilární tlak, P_{if} intersticiální tlak. π_c osmotický tlak plazmy, π_{if} osmotický tlak intersticiální tekutiny. Kapilární tlak od arteriálního k venoznímu konci kapiláry klesá, osmotický tlak se nemění. Výsledkem je převaha filtračního tlaku na arteriálním a nasávacího na venozním konci kapiláry (obr. 30), což vede k určité rovnováze mezi tvorbou a vstřebáváním tkáňového moku.



Obr. 30.: Tvorba tkáňového moku

IX. LYMFATICKÁ CÍRKULACE

Ve většině tkání filtrace mírně převyšuje reabsorpci. Přebytek filtrované tekutiny je odváděn lymfatickým oběhem. Lymfatické cévy začínají jako slepé vaky v intersticiálním prostoru. Endotel těchto cév je diskontinuální bazální membrána nemusí být vytvořena. Proto proteiny, které unikly z kapiláry, snadno vstupují do drobných lymfatických cév. Větší lymfatické cévy jsou již pro bílkoviny nepropustné, a tak se bílkoviny spolu s vodou a ostatními soluty vracejí lymfatickou cestou zpět do velkých žil. Průtok lymfy se pohybuje kolem 3 l za den a přibližně 100 g proteinů se touto cestou vrací do velkých žil (obr. 31).



Obr. 31.: Lymfatická cirkulace

FYZIOLOGIE SVALSTVA

Svaly jsou vysoce specializované tkáně se třemi základními schopnostmi: 1. zkrátit se, 2. vyvinout tensi, a 3. produkovat teplo. Známe tři typy svalové tkáně : srdeční sval, kosterní sval a hladký sval.

Základní intracelulární struktury, které dávají vznik síle a pohybu jsou stejné ve všech svalech, mechanismy řízení kontrakce se liší. V této kapitole se budeme zabývat vlastnostmi kosterního svalu a hladkého svalu, srdeční sval je popsán v kapitole věnované cirkulaci.

KOSTERNÍ SVAL

I. BUNĚČNÁ STRUKTURA KOSTERNÍHO SVALU.

A. Obecná struktura.

Každý kosterní sval se skládá ze svazků svalových vláken - snopců. Každé vlákno je velká vícejaderná buňka, vzniklá spojením menších buněk. Vlákno sestává z mnoha svazečků vláček (myofilament) zvaných myofibrily. Jednotlivá myofibrila je tvořena silnými a tenkými vlákny, která jsou uspořádána do seriově se opakujících jednotek - sarcomer. Vlákna jsou obklopena sarcoplasmatickým retikulem (SR). Membrány oddělují SR úplně od ostatních struktur. Ve svalovém vlákně najdeme ještě další útvar, který je však přímo spojený s extracelulárním prostorem - transversální (t) tubuly. Každý t - tubulus je v úzkém vztahu k páru terminálních cisteren SR s nimiž tvoří strukturu zvanou triada.

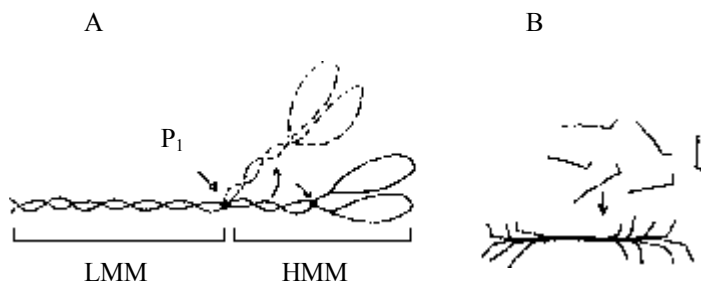
B. Struktura a funkce filament.

Nositeli kontraktilní schopnosti svalu jsou myofibrily. Kontraktilní elementy svalu jsou tvořeny čtyřmi typy proteinů, z nichž každý má specifickou funkci.

typ vlákna	protein	aktivita
silné vlákno:	Myosin	ATPasa
tenké vlákno:	1. Actin	aktivuje myosinovou ATPasu
	2. Tropomyosin	regulace aktin- myosinové interakce
	3. Troponin	

1. Silné vlákno.

Myosin je jedinou složkou silného vlákna. Každá jeho molekula má dvě funkční složky, těžký meromyosin (HMM) a lehký meromyosin (LMM). LMM agregují a



vytvářejí symetrické silné vlákno (obr. 1B). Šroubovitá struktura LMM segmentu je rigidní.

1.: Struktura myosinu

HMM má krátký šroubovitý krček spojený s kulovitou hlavou s dvěma symetrickými komponentami. Hlava vykazuje ATPázovou aktivitu, která je rozhodující pro přeměnu chemické energie na sílu. HMM a LMM jsou spojeny relativně ohebně v bodě P_1 . Ohebnost v tomto bodě, stejně jako ve spojení blízko kulovité hlavy (P_2) umožňuje interakci tenkých a silných vláken.

2. Tenké vlákno.

Hlavní složkou tenkých vláken je aktin. Globulární protein (g-aktin) polymerizuje a vytváří fibrilární f-aktin.

Každé tenké vlákno sestává ze dvou šroubovitě uspořádaných řetězců f-aktinu.

Tropomyosin je tyčovitá molekula mnohem menšího diametru než f-aktin, která je s aktinem paralelní. Tropomyosin v relaxovaném vláknu kryje na aktinovém řetězci vazebné místo pro myosin a tím brání interakci mezi aktinem a myosinem.

Troponin má tři podjednotky: T, I a C. Subjednotka T se váže k tropomyosinu. Subjednotka I se váže k aktinu a udržuje tropomyosin v pozici uzavírající vazebné místo pro myosin. Subjednotka C váže Ca^{++} . Navázání vápníkových iontů na C snižuje afinitu I k A a tropomyosinový komplex uvolňuje vazebné místo. Výsledkem je vazba myosinu na aktin.

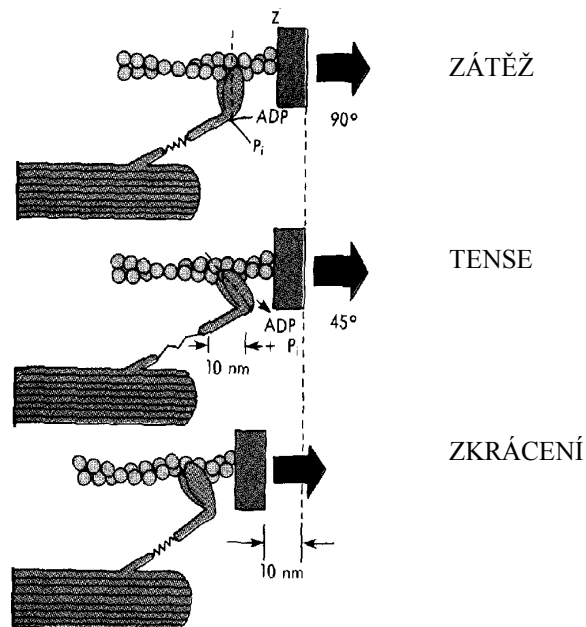
II. KONTRAKCE.

Během kontrakce se délka vláken aktinu (A) ani myosinu (M) nemění. Tense i zkrácení jsou důsledkem klouzání vláken podle sebe.

A. V klidu u relaxovaného svalu M katalyzuje hydrolýzu ATP. Produkty hydrolýzy se vážou na HMM. Je-li na myosin vázán ADP a P, tíhne M k vazbě na A. Vazebná místa jsou však blokována tropomyosinem.

B. Zvýšení obsahu Ca^{++} v sarkoplasmě vede k vazbě Ca^{++} na troponin C, což uvolní vazbu mezi troponinem I a aktinem. V důsledku toho se tropomyosin posune a uvolňuje vazebné místo na aktinu.

C. Myosinový můstek se váže k aktinu (obr.2).



Obr. 2.: Základní mechanismus kontrakce

D. Chemická energie uložená v aktivním komplexu je přeměněna na mechanickou energii, můstek se ohne a popotáhne tenké vlákno směrem ke středu sarkoméry. To je spojeno s uvolněním ADP a P z HMM ATPázy. A a M zůstávají vázány a tvoří tzv. rigor-komplex, který přetrvává dokud není dodána další molekula ATP. E. Spojení A a M můstkem je přerušeno, hlava M se vrací do své původní polohy jakmile je rozložena molekula ATP.

F. Dokud je přítomno Ca^{++} , reakce C-E se cyklicky opakují. Teprve po snížení koncentrace Ca^{++} dojde k zakrytí vazebního místa na A a nastává relaxace.

III. SPŘAŽENÍ EXCITACE A KONTRAKCE.

Spojení excitace a kontrakce je proces, kterým akční potenciál, vyvolaný nervovým impulsem a postupující po svalovém vlákně aktivuje kontraktilní elementy. Excitace je s kontrakcí spojena zvýšením sarkoplasmatického obsahu Ca^{++} .

A. Sarkoplasmatické retikulum (SR) slouží rychlému uvolnění dostatečného množství Ca^{++} do vnitřku vlákna. V klidovém svalu je v SR uloženo poměrně velké množství Ca^{++} . Většina Ca^{++} je vázána na protein calsequestrin. Akční potenciál (AP) šířící se po vlákně spustí uvolňování Ca^{++} ze SR. Ca^{++} je uvolňován především z terminálních cisteren. Po aktivaci kontraktilních elementů je Ca^{++} opět pumpován zpět do SR. K návratu dvou molekul Ca^{++} do SR je nutné hydrolyzovat jednu molekulu ATP.

B. Transversální tubuly.

Spojení mezi AP běžícím po povrchu vlákna a SR zprostředkovávají t-tubuly. Membrána t-tubulů je přímým pokračováním sarkolemy a extracelulární prostor je spojen s lumen t-tubulů. AP je t-tubuly šířen do nitra svalové buňky.

IV. ZDROJE ENERGIE.

Oxidace glykogenu, glukosy a mastných kyselin zásobuje svalové buňky ATP. V anaerobních podmínkách je využívána méně efektivní hydrolyza glukosy a glykogenu na kyselinu mléčnou. Zásoby ATP v klidovém svalu stačí pouze na 8 - 10

stahů. Energie je uložena i v další molekule - fosfokreatinu, který může být konvertován na ATP pomocí kreatinkinázy.

Tato konverze je schopna dodat energii pro dalších 100 stahů.

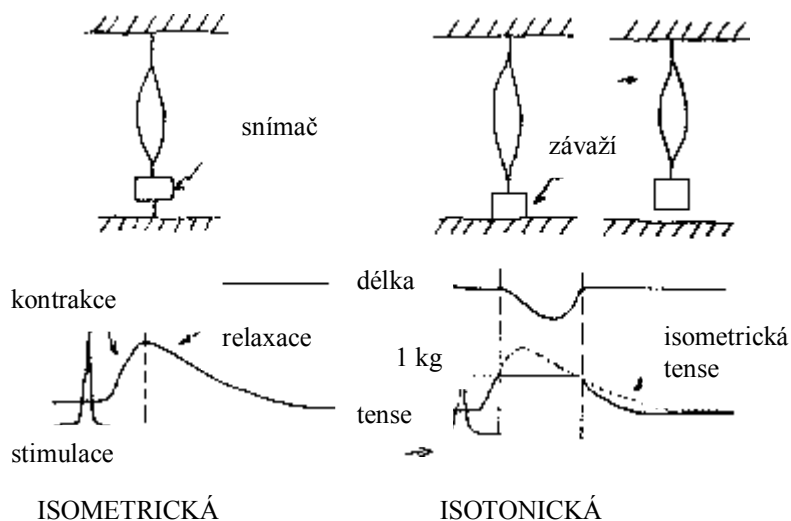
ATP je během kontrakce nutné pro:

1. tvorbu můstků mezi aktinem a myosinem
2. odbourávání rigor-komplexu
3. Ca^{++} pumpu, která končí kontrakci vrácením Ca^{++} do SR

V. MECHANICKÉ VLASTNOSTI KOSTERNÍHO SVALU.

A. Záznam svalové kontrakce.

Aktivace svalu jedním nervovým impulsem vyvolá jednotlivou kontrakci, které říkáme záškub (twitch). Během záškubu sval generuje tenzi. Je-li sval pevně fixován na obou koncích mluvíme o isometrickém záškubu. Tensi můžeme zaznamenávat tensometrem (snímačem) zapojeným se svalem do serie (obr.3).



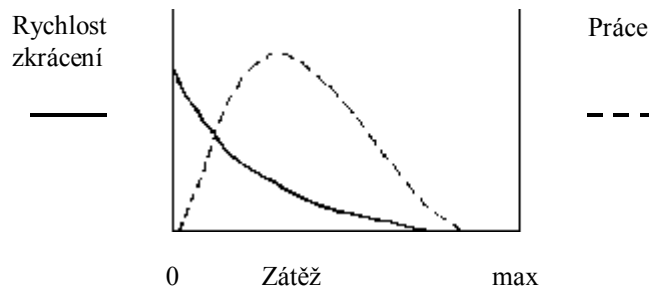
Obr. 3.: Isometrická a isotonická kontrakce

Je-li jeden konec svalu připojen k závaží, které je menší než maximální síla vyvinutá svalem, sval se během kontrakce zkracuje. Je-li zátěž během stahu konstantní mluvíme o isotonickém stahu, jehož charakter změříme záznamem změny délky svalu.

Hodnocení isometrické a isotonické kontrakce je důležité v experimentu a pro pochopení základní mechaniky stahu. Během normální kontrakce se ovšem délka i zátěž v průběhu stahu mění.

B. Vztah síla - rychlost zkrácení.

Síla svalu závisí na jeho průměru. U daného svalu můžeme vztah mezi rychlostí zkrácení a vyvinutou silou určit při opakovaných isotonických kontrakcích s různým zatížením (obr. 4). Rychlost zkrácení je maximální při nulové zátěži.

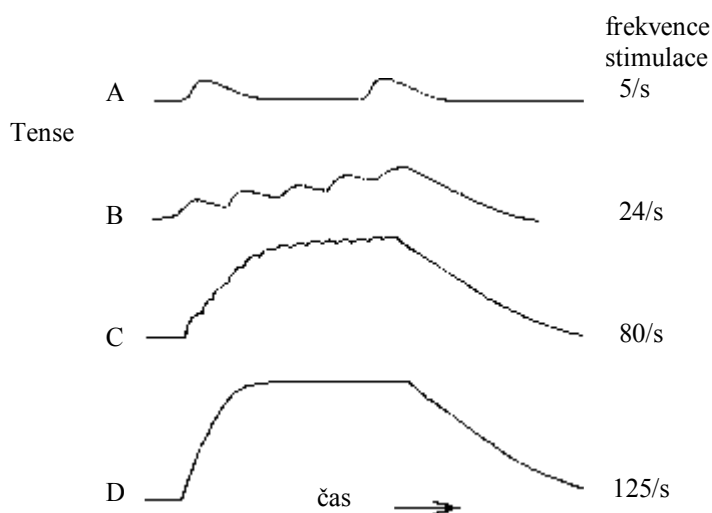


Obr. 4.: Vliv zátěže na rychlost zkrácení a práci svalu

S rostoucí zátěží se rychlost zkrácení snižuje, tak jak se zvyšuje síla, kterou musí sval uplatnit. Přesáhne-li zátěž maximální sílu, kterou je sval schopen produkovat, rychlost zkrácení se rovná 0. Práce svalu je dána silou generovanou svalem násobenou dráhou, po níž se sval zkracuje. Obr. 4 ukazuje vztah mezi velikostí zátěže a prací. Maximální práci sval vykonává při 1/3 maximální zátěže.

C. Sumace.

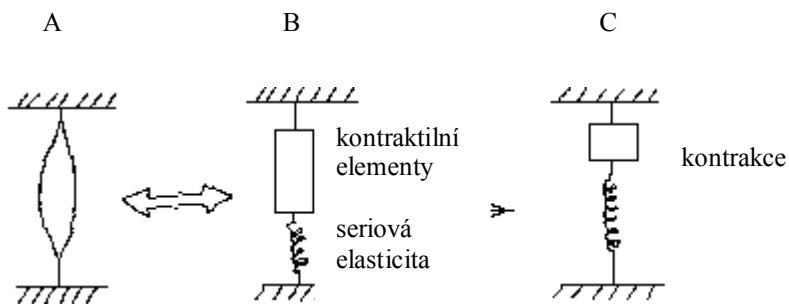
Při stimulaci svalu těsně po sobě následujícími stimuly se kontrakce vyvolané jednotlivými stimuly sčítají. Taková stimulace se jmenuje tetanická a udržované kontrakci svalu se říká tetanus. Obr.5 ukazuje vliv frekvence stimulů na tenzi produkovanou isometrickými kontrakcemi.



Obr.5.: Vliv frekvence stimulace na průběh kontrakce

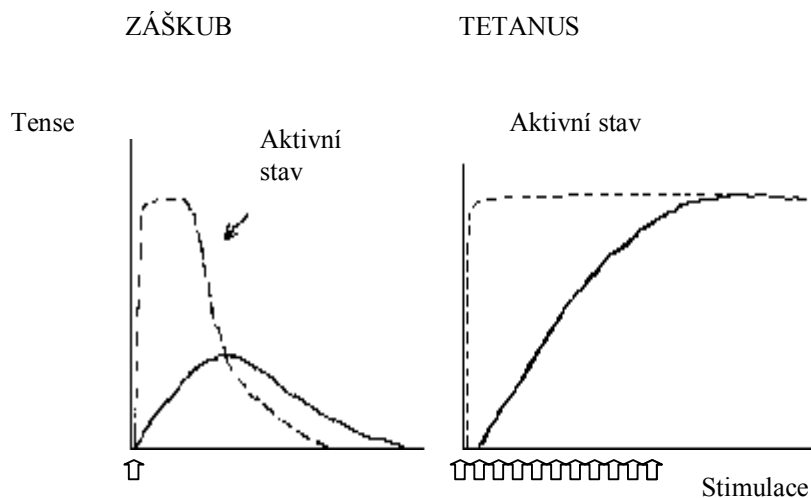
Sumace vztahů zobrazená na obrázku není důsledkem větší aktivace kontraktálních elementů (ta je kompletní i během jediného záškubu), ale pasivní vlastností svalu, které říkáme seriová elasticita (SE).

Svalové vlákno se vlastně skládá ze dvou mechanicky rozdílných složek : kontraktilních elementů (KE) a elastických elementů zapojených v serii (SE) (obr.6). KE odpovídají za schopnost svalu vyvinout tenzi a zkrátit se. SE si můžeme představit jako pružinu zapojenou s KE do serie. SE je během zášubu KE natahovávána. Čím jsou KE déle aktivní, tím více je SE natažena a tím větší je tenze projevená navenek.



Obr. 6.: Spojení kontraktilních a elastických elementů

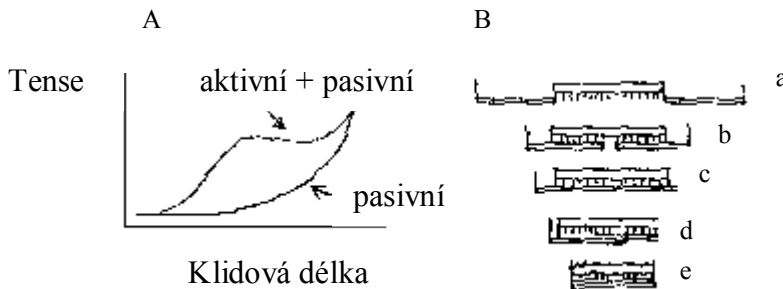
Časový průběh aktivace KE je možné měřit a odvodit tak veličinu zvanou aktivní stav. Aktivní stav je síla vyvinutá kontraktilním aparátem svalu. Jeho zevní projev je ovlivněn elastickými složkami svalu (obr. 7).



Obr.7.: Aktivní stav a tense vyvinutá svalem

D. Vztah délky a tenze.

Je-li relaxovaný sval protahován nad svou klidovou délku, klade protahování odpor. Tím i při pasivním protahování svalu narůstá díky natahování elastických struktur paralelních s KE a SE tense (obr. 8). Za paralelní elasticitu odpovídají struktury svalových buněk (sarkolema) i vazivové tkáně obklopující svalová vlákna. Vyvoláme-li při různě protaženém svalu isotonický tetanický stah dostaneme druhou křivku, zobrazující aktivní i pasivní komponentu tenze. Rozdíl mezi oběma křivkami dává čistou aktivní složku.



Obr. 8.: Délka svalu před kontrakcí a tense.

Závislost aktivní složky na délce svalu se vysvětluje posunováním aktinových a myosinových vláken. Je-li sval hodně natažen a přesah aktinových a myosinových vláken malý může vznikat jen málo přemostění (obr. 13Ba), jak se sval zkracuje přesah se zvětšuje, může vznikat více můstků a tedy větší tenze (13Bb,c). Při dalším zkracování dojde k přesahu i mezi tenkými vlákny, možnost vzniku můstků se omezuje a tenze klesá (13Bd,e). Klidová délka kosterního svalu je shodná s délkou, při níž sval vyvine maximální tenzi.

VI. ENERGETIKA KONTRAKCE.

Energie spotřebovaná svalem při kontrakci se rovná součtu energie uvolněné ve formě tepla a práce vykonané při stahu.

V klidovém či lehce pracujícím svalu dodává většinu energie oxidativní fosforylace. Hlavním substrátem je glukosa a volné mastné kyseliny dodané krví. Při středním zatížení přibývá k těmto zdrojům odbourávání glykogenu. Při velice intenzivní práci, zvláště nastupuje-li rychle, nestačí dodávka O_2 a zdrojem energie se stává anaerobní glykolýza a zásoby ATP a fosfokreatin. Doba, po kterou mohou takto svaly pracovat, pak závisí především na zásobě glykogenu.

VII. SVALOVÁ ČINNOST.

A. Typy svalových vláken.

Existují tři základní typy vláken kosterního svalu:

1. Rychlá (rychle se kontrahující), rychle únavná (glykolytická) - bílá.
2. Rychlá, pomalu se unavující (oxidativně- glykolytická) - červená
3. Pomalá, pomalu se unavující (oxidativní)- červená

B. Motorická jednotka.

Každý sval je inervován řadou spinálních motoneuronů. Každý motoneuron přitom inervuje 10 - 2.000 svalových vláken. Jednotka tvořená jedním motoneuronem a skupinou svalových vláken, která ovládá, se jmenuje motorická jednotka. Každá motorická jednotka je homogení z hlediska typu inervovaných svalových vláken. Motorická jednotka je především funkční jednotkou. Kdykoliv motoneuron vyše akční potenciály, budou se všechna jím inervovaná vlákna stahovat synchronně.

C. Zvyšování síly kontrakce.

CNS ovlivňuje sílu kontrakce dvěma způsoby :

1. Náborem dalších motorických jednotek.
2. Frekvencí vzruchů. Zvýšení frekvence vzruchů vysílaných ke svalům vede k sumaci jednotlivých záškubů až k tetanu.

D. Únava

Svalová únava znamená, že na daný podnět odpoví sval kontrakcí s menší silou. Příčiny únavy nejsou dosud jasné. Uvažuje se o depleci zásob ATP a fosfokreatinu, zvětšené koncentraci kyseliny mléčné a H^+ či vyčerpání zásob glykogenu.

VIII. DLOUHODOBÉ ZMĚNY VE FUNKCI SVALU.

A. Trofický vliv inervace

Spinální motoneurony mají na sval trofický vliv. Přerušení inervace vede ke svalové atrofii.

B. Tréning významně ovlivňuje výkonnost svalů. Existují dva extrémní typy tréningu:

1. vytrvalostní - opakované pohyby proti malému odporu, které se projeví zvětšením oxidativní schopnosti, zvýšením vaskularizace, zvýšením zásob glykogenu a zvětšeným obsahem myoglobinu.
2. odporový - projeví se zvětšením svalové masy, hypertrofií vláken. Oxidativní kapacita není příliš ovlivněna.

C. Stárnutí.

Od 25 roku do 80 roku se svalová síla zmenšuje asi na polovinu. Zvláště po 60 roku dochází k úbytku motorických jednotek. Ve svalech zbývají především pomalá vlákna.

HLADKÝ SVAL.

Hladké svaly se nacházejí především v útrobních orgánech a cévách. Uspořádání myofilament zde nevyvolává dojem proužkování - proto hladký sval.

I. BIOCHEMIE KONTRAKCE.

U hladkých svalů chybí regulační troponinový komplex. Regulace interakce mezi aktinem a myosinem je tedy odlišná i když základní mechanismy této interakce jsou stejné jako u kosterního svalů.

I v hladkém svalů zahajuje aktivaci kontraktálních elementů zvýšení koncentrace Ca^{++} . V hladkém svalů je Ca^{++} vázáno na molekulu calmodulinu, který je podobný troponinu C. Ca-calmodulinový komplex aktivuje fosforylaci myosinu enzymem MLCK. Tento enzym je ovlivňován i c-AMP, jehož zvýšená koncentrace vede k relaxaci hladkého svalů.

Energetická náročnost hladkého svalu je podstatně nižší než svalů kosterních. Je pravděpodobně způsobena malou rychlostí kontrakce.

II. ELEKTRICKÁ AKTIVITA.

Klidový membránový potenciál hladkého svalu může být podstatně nižší než u kosterních svalů nebo nervů. Pomalé depolarizující pochody, které vznikají na buněčné membráně hladkých svalů vedou k tomu, že se hladké svaly mohou aktivovat spontánně.

III. SPŘAŽENÍ EXCITACE A KONTRAKCE.

Jako v kosterním svalů kontrakci iniciuje zvýšení koncentrace Ca^{++} v sarkoplasmě. Hladkému svalů chybí vysoce organizované sarkoplasmatické retikulum a především t-tubuly. Zvýšení obsahu intracelulárního vápníku se zde děje jednak přísunem vápníku z extracelulárního prostoru pomocí aktivace kalciových kanálů závislých na napětí a kanálů ovládaných receptory, jednak uvolňováním ze SR. V každém případě je růst cytoplasmatické koncentrace Ca^{++} v hladkém svalů podstatně pomalejší než ve svalů kosterním. Samotná přítomnost vápníku nestačí k vytvoření můstků mezi aktinem a myosinem, významnou roli hraje fosforylace myosinových řetězců spouštěná aktivací myosin kinasy. Ta je aktivována přítomností Ca^{++} prostřednictvím calmodulinu.

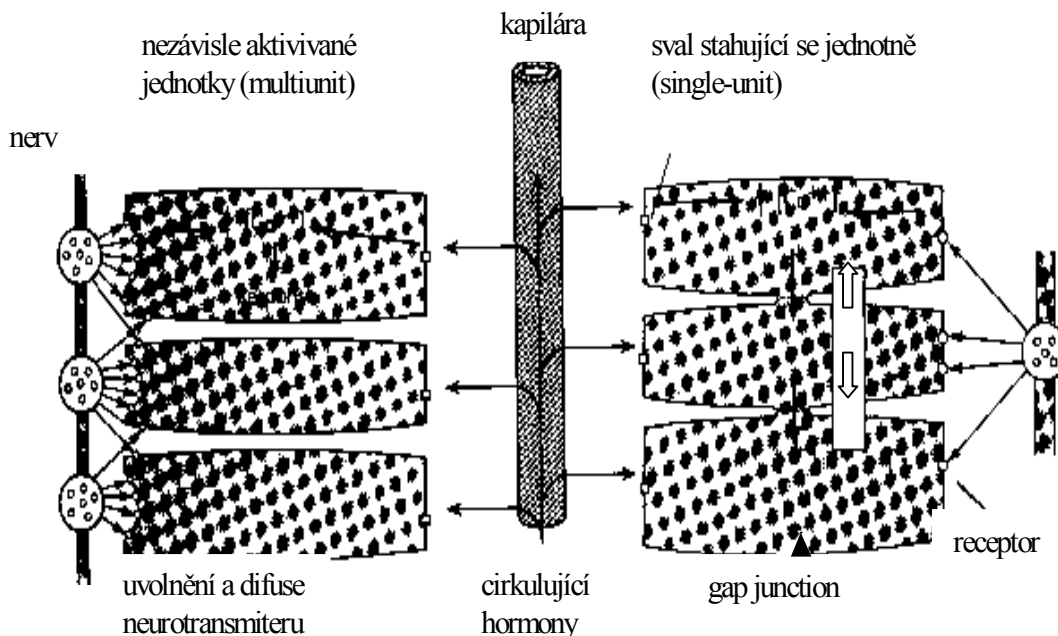
IV. OVLIVŇOVÁNÍ MECHANICKÉ ČINNOSTI.

A. Nervová regulace.

Inervace hladkých svalů vykazuje dva hlavní rozdíly od inervace příčně pruhovaných svalů.

1. Morfologie

Axony inervující hladký sval nekončí na nervosvalových ploténkách. Axony probíhají mezi svalovými vlákny a uvolňují přenašeče ze ztluštělých úseků (varikozit) tak, jak AP dobíhá k jednotlivým ztluštěním (obr.9).



Obr. 9.: Ovládání kontrakce hladkého svalu

Šíře synaptické štěrby v hladkém svalu kolísá mezi 150 - 20 000 Å. Všechna vlákna nepřiléhají k místům uvolňování přenašečů. Na taková vlákna se AP šíří z ostatních svalových buněk díky cytoplasmatickým můstkům, které jednotlivé buňky spojují.

Podle inervace a šíření akčního potenciálu na jednotlivé buňky hladkého svalu dělíme tyto svaly na takové, které fungují jako jediná jednotka (děloha, střevní stěna) a ty, které se stahují jako řada nezávislých jednotek (dýchací cesty, velké arterie).

2. Význam synapsí.

Na rozdíl od kosterních svalů, má u hladkých svalů inervace jak excitační tak i inhibiční význam. Acetylcholin a noradrenalin i řada dalších neurotransmiterů účinkuje na specifické receptory membrány buněk hladkého svalu. Výsledek uvolnění mediátoru závisí na změně permeability membrány vyvolané interakcí mediátoru s receptory. Taková interakce může vyvolat přechodnou depolarizaci membrány (funkčně excitační potenciál) nebo hyperpolarizaci (funkčně inhibiční potenciál).

B. Napínání.

V mnoha buňkách hladkého svalu napínání buňky způsobí depolarizaci, která může zvýšit klidový tonus nebo vyvolat stah. Tato citlivost k napínání brání přílišnému rozepětí dutých orgánů.

C. Hormony

Řada hormonů ovlivňuje kontraktilitu buněk hladkých svalů. Mechanismus jejich působení je obdobný mechanismu působení neurotransmiterů.

V. MECHANICKÉ VLASTNOSTI HLADKÉHO SVALU.

Mechanické vlastnosti hladkého svalu jsou kvalitativně stejné s kosterními svaly. Rozdíly jsou v podstatně menší maximální rychlosti zkrácení a v plasticitě vztahu délka-napětí. I u hladkého svalu lze pozorovat sčítání tenze a tetanický vztah.

Obecná neurofysiologie

Úvod

Nervová soustava ovládá a sladuje činnost jednotlivých orgánů a jejich částí a řídí chování celého organismu tak, aby se co nejlépe přizpůsobil změnám okolí a byla přitom zajištěna relativní stálost vnitřního prostředí (homeostáza). Tuto činnost může v případě potřeby provádět neobyčejně rychle, což umožňuje nejen přizpůsobení se nečekaným změnám prostředí, ale po případě i aktivní zásah do tohoto prostředí. Úkolem nervové soustavy je příjem a zpracování informací o vnějším i vnitřním prostředí a využití těchto získaných údajů společně s geneticky zakódovanými informacemi a s informacemi uloženými v individuální paměti jedince k činnosti, která směřuje k zachování jedince i rodu.

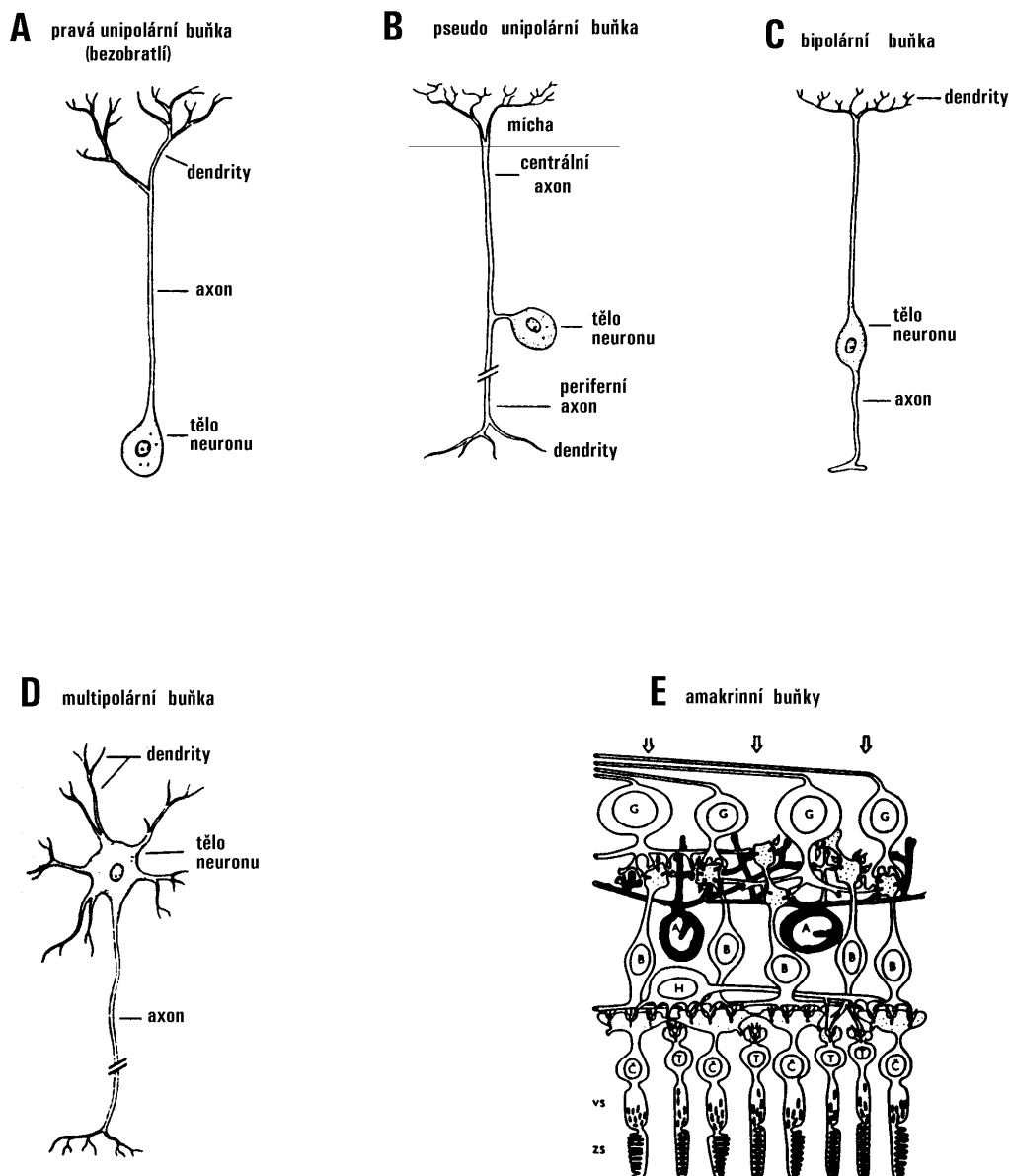
Nervová soustava obratlovců je tvořena sítí **neuronů** (to jest elementů zodpovědných za přenos a zpracování informace), různě navzájem funkčně propojených (anatomicky však je každý neuron samostatnou buňkou) a uložených ve struktuře, která má funkci nejen podpůrnou, ale i metabolickou (výživa neuronů i odstraňování produktů jejich činnosti) a ochrannou. Tato nezbytná pomocná struktura je tvořena různými typy **glie**, cévami a poměrně malým volným extracelulárním (**intersticiálním**) prostorem vyplněným cerebrospinálním mokem (likvorem), jen málo odlišným od intersticiální tekutiny jiných tkání. Odhaduje se, že lidský mozek je složen asi ze 30 - 100 miliard neuronů (odhady různých badatelů se značně liší, v poslední době se však většinou přiklánějí k hodnotě **100 miliard neuronů**), které jsou uloženy ve struktuře sestávající pravděpodobně z 10 krát většího množství gliových buněk (zde se odhady neurohistologů rozcházejí ještě více). Nervová buňka (neuron) má většinu vlastností obdobných jako jiné buňky, existuje však několik výrazných odlišností. Jednou z nich je skutečnost, že dospělá (diferencovaná) nervová buňka se již dále nedělí, i když velmi vzácně je možno najít z tohoto pravidla výjimku.

Např. když normálně nezpívající samičce zpěvného ptáka injikujeme testosteron, samička začne zpívat, a současně jí začnou přibývat (množit se) neurony v hyperstriátu (struktura, která má u ptáků analogickou funkci jako neokortex u savců) a to v oblasti, která určuje formu a způsob zpěvu. U člověka a ostatních savců po celý život odumírají a vznikají nové receptorové buňky v čichovém orgánu.

Gliové buňky se mohou dělit po celý život jedince, takže řada poškození mozku se hojí **gliální jizvou**.

Neuron

Jednotlivé typy neuronů se tvarově i velikostí značně odlišují. Podle některých morfologů je možno v mozku savců rozlišit až 200 geometricky odlišných typů neuronů. Rozdíly ve velikosti a tvaru neuronů odrážejí jejich různé úlohy při zpracování informací. Je třeba mít stále na paměti, že nervové buňky nejsou prostá relé, která přijatou informaci pouze přenášejí. Naopak, typický neuron sbírá signály z řady zdrojů, integruje je, transformuje a zakóduje do určitého výstupního signálu, který je dále přenášen k různě



Obr. 1. Základní typy neuronů

velkému množství jiných buněk.

Přes řadu komplikací, vyplývajících z rozdílné stavby i funkce jednotlivých typů neuronů, je možno udělat určitá zjednodušení, abychom pochopili základní morfologické i funkční principy činnosti neuronů.

Většina typů neuronů má tři rozdílné strukturální zóny, nebo části, které rozhodující měrou určují funkční vlastnosti příslušné buňky. Jsou to:

- a) **tělo neuronu (perikaryon, soma)**, které je charakterisováno přítomností jádra
- b) **dendrity** (z řeckého slova "dendron" znamenajícího strom), které zvětšují plochu povrchu buňky, určenou k příjmu informací
- c) **axon** (někdy též zvaný **neurit**), který představuje hlavní (a většinou také jediný) výstupní informační kanál.

Podle tvaru a velikosti těla, dendritů a axonu se rozlišuje celá řada neuronálních typů, které je možno rozdělit do tří (eventuálně čtyř) základních morfologických skupin: mnohopolární, bipolární a pseudounipolární neurony (u bezobratlých existují rovněž pravé unipolární neurony).

Multipolární neurony mají mnoho dendritů a jeden axon, který se dělí až v určité vzdálenosti od somatu. Většina neuronů obratlovců patří k tomuto typu (obr. 1D).

Bipolární neurony mají jeden dendrit na jednom konci perikarya a jeden axon na druhém konci. Tento typ nervových buněk je častý v některých senzoryckých systémech obratlovců, zejména v retině a ve vestibulárním systému (obr. 1 C).

Typickým příkladem **pseudounipolárních neuronů** jsou buňky spinálních ganglií. Jejich periferní rozvětvení (odpovídající dendritické oblasti) se spojují v jedině dostředivé vlákno, které probíhá jako součást periferního nervu do spinálního ganglia a pokračuje zadním kořenem míšním do CNS. Ve spinálním gangliu je na něj krátkou, stočenou spojkou připevněno tělo mateřské buňky (obr. 1 B).

Pravé **unipolární neurony** se hojně vyskytují u bezobratlých (obr 1A). Tělo buňky je uloženo na povrchu ganglia (proto lze u bezobratlých snadno zavést intracellulární elektrodu), z něj vychází jeden výběžek, který se nepravidelně větví a některé větve plní funkci dendritů (přijímají informace) a jiné funkci neuritu. Přestože u bezobratlých je tento typ neuronů zdaleka nejčastější, u obratlovců včetně člověka je o jeho existenci a funkci zatím velmi málo důkazů. Někteří autoři označují pojmem unipolární buňky rovněž tyčinky a čípky v sítnici, neboť výběžek, obsahující zrakový pigment (ZS na obr. 1 E), nemá charakter dendritu, přestože přivádí informaci do buňky. Mezi těmito unipolárními buňkami a unipolárními neurony bezobratlých je však zásadní rozdíl.

Zvláštním typem neuronu jsou buňky, které nemají axon. Příkladem mohou být **amakrinní buňky** v retině (obr. 1 E).

Dalším běžným kriteriem pro klasifikaci neuronů je jejich velikost, která se pohybuje v dosti širokém rozmezí. Malé neurony mohou být menší než červené krvinky (zrnkovité buňky v granulární vrstvě mozečkové kůry měří 4-6 μm), velké mohou patřit k největším buňkám v těle (pyramidové buňky kolem 150 μm , Purkyňovy buňky a pod.).

Je zajímavé, že mezi velikostí buněčného těla a množstvím výběžků není žádná souvislost, i když se dříve o ní uvažovalo. Naproti tomu je možno najít určitou korelaci mezi velikostí buněčného těla a délkou výběžků. Je možno prokázat

tendenci, že neurony s dlouhými výběžky mají v průměru větší perikarya, než neurony s krátkými výběžky. Je však třeba zdůraznit, že se jedná pouze o určitou tendenci a nikoliv těsnou korelaci. Například k sobě navzájem patříí alfa a gama motoneurony přenášejí informaci na stejnou vzdálenost a přitom první jsou větší než druhé.

Z hlediska délky výběžků je možno nervové buňky dělit do dvou základních tříd: 1. **projekční neurony** (někdy označované jako Golgi typ I) a 2. **lokální neurony** (Golgi typ II). Projekční neurony přenášejí informaci do vzdálených a často oddělených oblastí těla. Většina neuronů je však druhého typu a má kontakty s blízkými neurony uvnitř téže jednotky nervového systému, mající často společnou funkci. Například v sítnici lidského oka jsou stovky milionů nervových buněk, které se podílejí na místním zpracování zrakové informace, ale pouze jeden milion gangliových buněk přenáší předběžně zpracovanou informaci do vyšších oblastí mozku.

Z fylogenetického hlediska je patrné, že čím výše stojí živočich ve vývojové řadě, tím větší je relativní podíl malých neuronů, účastnících se lokálního zpracování informace. Např. u žáby, jejíž pohyby jsou poměrně stereotypní činí poměr lokálních a projekčních neuronů v mozečku 20 : 1. U myši, která má složitější a rozmanitější motorické chování je analogický poměr 140 : 1, a u člověka dosahuje obdobný vztah hodnoty 1600 : 1.

Tělo neuronu

V těle neuronu se nacházejí obdobné orgány, jaké známe u ostatních buněk, pouze **centriol**, umístěný většinou při odstupu axonu, se v dospělosti rozpadá a mizí, což souvisí se skutečností, že diferencované neurony se již nedělí.

Jak vyplývá z názvu perikaryon, tělo neuronu je charakterisováno přítomností **jádra**. V jádře jsou uloženy skoro všechny genetické instrukce a plány pro metabolickou činnost neuronu (velmi nepatrnou část genetické informace, která je uložena v mitochondriální DNA a podílí se na řízení syntesy mitochondriálních proteinů, můžeme z hlediska neurofysiologie zcela pominout). V neuronech dochází k **největší expresi jaderného genomu** ze všech známých typů buněk. V jádře neuronů bývá dobře patrné relativně velké **jadérko** obsahující RNA, jehož úloha je obdobná, jako u ostatních buněk, to jest tvorba ribosomální RNA. **Jaderná membrána** je tvořena ze dvou listů, z nichž vnitřní je hladký, zevní má na vnějším povrchu umístěné ribosomy. Prostor mezi oběma listy jaderné membrány komunikuje s kanálky endoplasmatického retikula.

Velmi intenzivní proteosyntese odpovídá dobře vyvinuté **endoplasmatické retikulum**, které známe z histologie jako **Nisslovy tygroidní substanci**. Nisslova substance částečně přechází do dendritů, nepřechází však do axonu. K charakteristickým změnám Nisslovy substance dochází po přerušení axonu (tzv. tygrolýza - podrobnosti viz učebnice histologie). Rovněž přílišné funkční zatížení neuronu nebo aplikace látek, selektivně blokuujících proteosyntesu (puromycin, cykloheximid) navozuje změny Nisslovy substance, ale i jiných organel.

Golgiho aparát, který byl poprvé popsán právě v nervových buňkách, je uložený v blízkosti jádra a má síťovitý vzhled. Je tvořen na sebe navrstvenými váčky

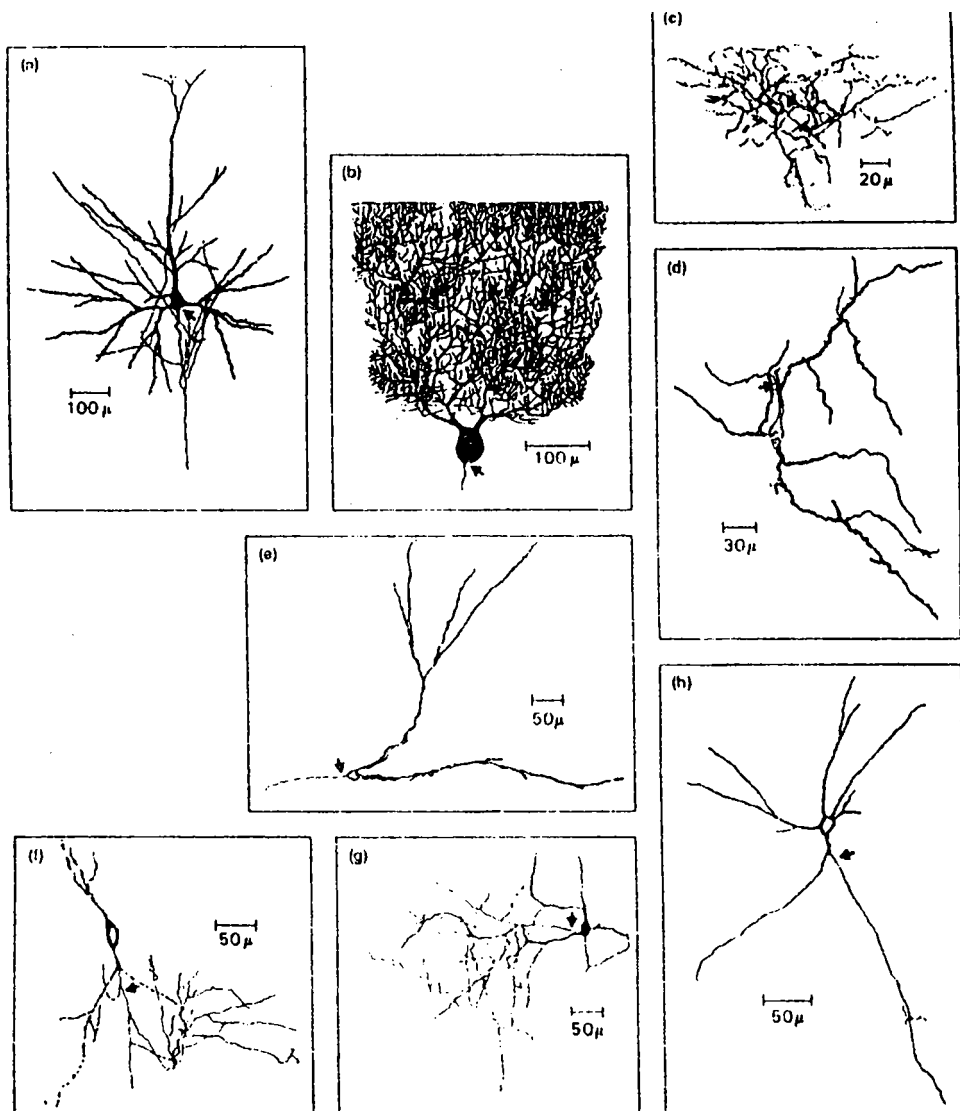
a cisternami, z nichž se na konci vzdálenějším od jádra odškrucují Golgiho vesikuly. Golgiho aparát se účastní syntézy a zahušťování látek, které se podílejí na budování a obnově buněčných membrán. Z endoplasmatického retikula do něj přicházejí nově syntetizované bílkoviny, které jsou připojováním cukerné složky upravovány na glykoproteiny. Podobně jako endoplasmatické retikulum citlivě reaguje na poškození různých částí neuronu.

Bohatý výskyt **mitochondrií**, jak v somatické části neuronu, tak i ve všech výběžcích - dendritech i axonech - je v dobrém souladu s vysokou spotřebou kyslíku v nervové tkáni. Zvláště hojné jsou mitochondrie v místech, kde probíhají energeticky náročné procesy, to jest v perikaryu v místě axonového hrbolku, v dendritech, v axonech pak v presynaptických zakončeních a v blízkosti Ranvierových zářezů.

Činnost **lyzosomů** v nervovém systému se příliš neliší od jejich funkce v jiných buňkách.

Neurofibrily byly dlouho považovány za artefakt. Nyní je bezpečně prokázána existence dvou typů této organely. Silnější **neurotubuly** a slabší **neurofilamenta**. Předpokládá se, že neurotubuly se podílí na pohybu látek uvnitř buňky a neurofilamenta kromě toho ještě tvoří buněčnou kostru a určují tvar neuronu.

Tělo neuronu i všechny výběžky jsou proti okolí ohraničeny **buňčnou membránou**, jejíž charakteristika bude podrobně rozebrána v kapitole o elektrických projevech neuronu. Na tomto místě pouze připomínáme, že v buněčné membráně perikarya jsou otvory vedoucí do nitra endoplasmatického retikula. Na membránu jsou připojena neurofilamenta, určující tvar buňky.



Obr. 2. Variabilita forem dendritů. Šipka označuje místo, kde vzniká vzruch (iniciální segment).

Dendrity

Rozmanitost tvarů nervové buňky je dána především variabilitou forem dendritů, které se rozvětvují způsobem charakteristickým pro jednotlivé typy neuronů (obr. 2). Na celém povrchu dendritů jsou umístěny synapse. Na některých neuronech se může nacházet až 100 000 synapsí, na průměrném neuronu je umístěno 5 000 až 10 000 synaptických kontaktů, z toho je větší část umístěna na dendritech a jen menší na somatu. Například u míšního motoneuronu, který má v průměru 10 000 synapsí je jich asi 8 000 uloženo na dendritech a jen okolo 2000 na membráně perikarya. Jak bude podrobně popsáno v kapitole o synaptickém přenosu, mohou být synapse umístěny buď přímo na dendritu, nebo na zvláštním výběžku, nazývaném **dendritický trn**. Dendritické trny se vyskytují ve velkém počtu převážně na některých distálnějších částech dendritu, kterým pak dávají drsný vzhled.

Objem dendritů může mnohonásobně převyšovat objem buněčného těla. Například u pyramidových buněk mozkové kůry tvoří objem dendritů 95% objemu celého neuronu. Geometrické uspořádání dendritů a způsob umístění synapsí na nich má rozhodující význam pro zpracování informace neuronem, což bude popsáno v samostatné kapitole.

Osové vlákno neboli axon (neurit)

Typický axon je možno rozdělit na několik oblastí, které mají rozdílnou stavbu i funkci. U běžného multipolárního neuronu odstupuje axon od těla neuronu v místě, které má kuželovitý tvar a nazývá se **axonový hrbolek** (anglicky axon hillock). Tento axonový hrbolek je u typického neuronu místem, kde vzniká akční potenciál, tzv. **iniciálním segmentem**, což bude podrobně popsáno v kapitole o elektrických projevech neuronu. Za axonovým hrbolkem představuje axon vlákno konstantní tloušťky, která u savců je v rozmezí od 0,5 do 20 mikronů, ale u obrovských vláken bezobratlých může

být až 1 mm. Délka axonu se pohybuje od několika mikronů až do metru (u některých pyramidových buněk žirafy bývá i přes metr). Z těla neuronu vychází pouze jediný axon, který se však v určité vzdálenosti rozvětňuje na řadu větví, neboli kolaterál. V blízkosti distálního konce se axon i všechny jeho kolaterály dělí na velké množství tenkých větvíček, které tvoří mnoho synaptických zakončení a předávají informaci řadě dalších buněk.

Membrána axonu je specialisována na přenos informace ve formě vzruchů (akčních potenciálů) a bude jí věnována zvláštní kapitola, stejně jako synaptickým zakončením.

Jak jsme již uvedli, v axonech není drsné endoplasmatické retikulum, a proto celá řada nezbytných látek je syntetizována v perikaryu a dopravována **axonovým transportem** na místo určení. Existují dva typy axonového transportu: rychlý (asi 400 mm za den) a pomalý (asi 1-3 mm za den). Mechanismus axonového transportu není zcela objasněn. Podílejí se na něm zřejmě mikrotubuly (trubičky o průměru 20-26 nm, které existují i v těle neuronu a v dendritech, ale v axonu jsou uspořádány rovnoběžně s jeho osou) a možná i neurofilamenta (vlákna o průměru 10 nm, která v perikaryu a v dendritech tvoří buněčný skelet). Axonový transport látek může být zablokovan např. kolchicinem, přičemž elektrické vlastnosti membrány ani šíření akčního potenciálu není ovlivněno.

Přestože mechanismus axonového transportu není znám, je možno na základě některých nálezů vyslovit určité hypotézy. Axonový transport je nesmírně citlivý na dostatek ATP a na koncentraci vápenatých iontů (3-5 mmol). Vzhledem k tomu, že v nervovém vlákně se nachází vápníkem a hořčíkem stimulovaná ATPáza, je možno předpokládat, že molekulární mechanismus axonového transportu je analogický mechanismu svalové kontrakce.

Axonální transport se děje podél mikrotubulů. Přepřavované částice (vesikuly, granula, mitochondrie atd.) jsou k mikrotubulu připojeny prostřednictvím „motorických proteinů“ tzv. MAPs (microtubule associated proteins) jako jsou např. kinesin nebo

cytoplazmatický dynein . Pohyb je závislý na dodávce energie většinou ve formě ATP.

Je zajímavé, i když ne překvapující, že současně s výše zmíněným **anterográdním axonálním transportem** probíhá tzv. **retrográdní axonový transport**, který mimo jiné přináší látkové **informace** o metabolických **potřebách** distálního konce axonu. Rychlost retrográdního transportu je asi poloviční, než rychlost rychlého anterográdního transportu. Kromě již výše uvedené **zpětnovazební** funkce mohou být retrográdním transportem přenášeny do těla buňky i nežádoucí látky, jako jsou viry (herpes, poliomyelitis a pod.), jedy (např. tetanotoxin) o čemž však bude pojednáno podrobně v klinických oborech (neurologie, infekce). Z hlediska studia funkčního propojení neuronů je důležitý retrográdní přenos **křenové peroxidázy** (horseradish peroxidase), který je v současné době v neuroanatomickém výzkumu hojně používán.

Axon obratlovců bývá zpravidla kryt obaly. Pouze některé axony interneuronů (tzv "nahá nervová vlákna") žádné obaly nemají. Z fyziologického hlediska má největší význam **myelinová pochva**, která určuje způsob a rychlost šíření akčního potenciálu. Vzniká rotací Schwannových buněk (periferní nerv) nebo oligodendroglie (CNS) kolem axonu. Je tvořena dvěma spirálně uspořádanými lipidickými lamelami, mezi nimiž je vrstva proteinů. Zatímco vlastní osová vlákna není ve svém průběhu nikde přerušeno, je myelinová pochva přibližně po každém 1 mm přerušena **Ranvierovým zářezem**, který rozděluje nervové vlákno na funkční úseky, zvané **internodia**. V těchto zářezích se axon může větvit a osová vlákna je v přímém kontaktu s intersticiální tekutinou. Význam myelinové pochvy pro šíření vzruchu bude popsán v kapitole o elektrofysiologii.

Synapse

Název **synapse** (z řeckého synapto = spínám) pro funkční spojení mezi neurony zavedl na konci minulého století sir Charles Scott Sherrington. V současné době používáme termín synapse i pro spojení mezi smyslovou buňkou a neuronem (neuroreceptorové synapse) a mezi výstupním neuronem a efektořem (např. nervosvalová ploténka).

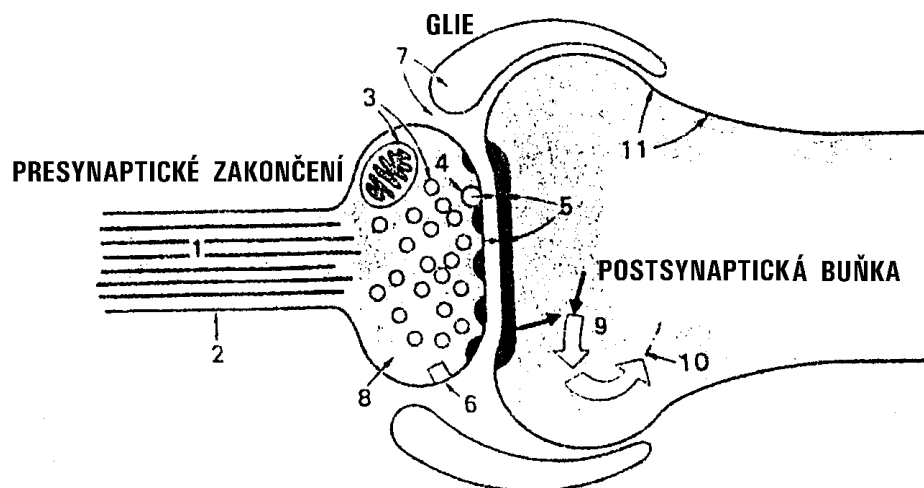
Podle způsobu přenosu rozeznáváme synapse chemické a synapse elektrické. U savců včetně člověka výrazně převládají synapse s chemickým přenosem informace, u bezobratlých a nižších obratlovců se často setkáváme i se synapsami elektrickými nebo se synapsami smíšenými. Ojedinele se však s elektrickými synapsami setkáváme i u primátů a proto nemůžeme vyloučit jejich existenci ani u člověka. Všechny synapse mají část **presynaptickou**, **synaptickou šterbinu** (u chemických synapsí 10 - 50 nm širokou, u elektrických pouze 1 - 2 nm) a část **postsynaptickou**.

U **chemických synapsí** má presynaptický element nejčastěji tvar zploštělé polokoule nebo knoflíku (anglicky button, synaptic knob). V místě kontaktu s postsynaptickým neuronem se nalézá **presynaptické zahuštění** neboli **densita**, sestavená z hexagonálně uspořádaných výčnělků (jehlanů, obrácených vrcholy dovnitř presynaptického zakončení). Cytoplasma presynaptických zakončení

obsahuje kromě mitochondrií zejména **synaptické váčky** neboli **vesikuly** (obr. 3), které obsahují **mediátor**, což může být **neurotransmitter** nebo **neuromodulátor**. V presynaptické části chemické synapse jsou přítomny kontraktilní bílkoviny **stenin** a **neurin**. Stenin (podobný myosinu) je na povrchu váček, neurin (podobný aktinu) je v presynaptické membráně. Kontraktilní bílkoviny po aktivaci Ca^{2+} přibližují váčky s mediátorem k presynaptické membráně a usnadňují vylití mediátoru do synaptické štěrbině.

Synaptická štěrbina odděluje presynaptickou membránu od postsynaptické. Komunikuje s intersticiálním prostorem. Mediátor se dostává přes synaptickou štěrbinu difusí, čímž vzniká **synaptické zdržení** trvající většinou 0,3 - 1 ms, v autonomním nervstvu však někdy i přes 10 ms.

Membrána napojeného neuronu se označuje jako **postsynaptická membrána** a úsek přímo pod štěrbinou je **membrána subsynaptická**, kde je rovněž tkáň zahuštěna - **postsynaptická densita**, v níž jsou pravděpodobně uloženy mediátorové receptory.

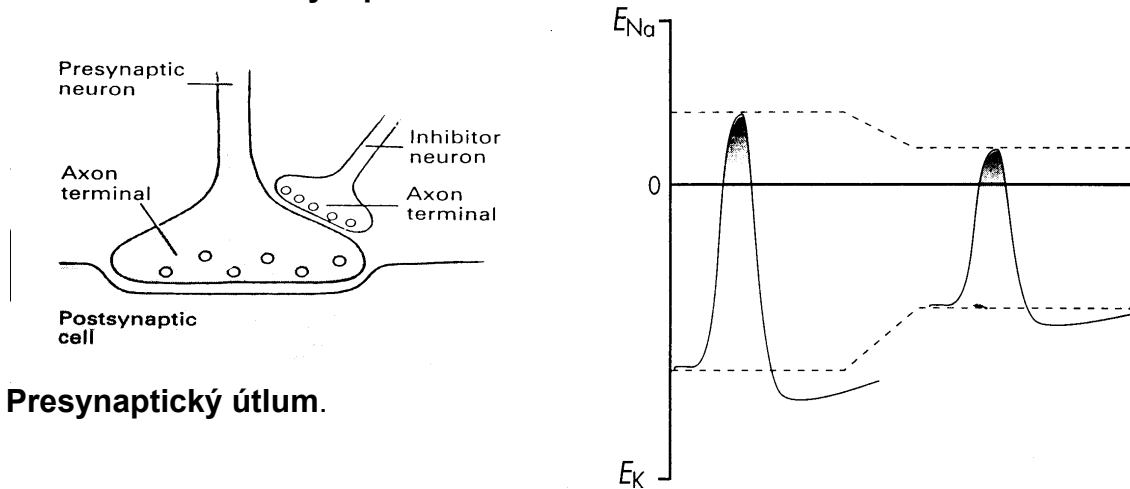


Obr. 3. Schéma synapse.

Z morfologického hlediska rozlišujeme v CNS savců dva nejzákladnější typy synapsí: **Typ I podle Graye** má širší synaptickou štěrbinu, silnější a hustší denzitu pod subsynaptickou membránou a toto zhuštění překrývá téměř celou oblast synaptické štěrbině. U **typu II podle Graye** je zhuštění subsynaptické membrány slabší a je rozděleno na několik částí. Na pyramidových buňkách hippocampu byly synapse typu II identifikovány jako inhibiční, tento nález však není možno generalizovat.

Kromě klasických typů synapsí **axosomatických** a **axodendritických** existují ještě synapse **axoaxonové**, které jsou morfologickým podkladem

Obr. 4. Axo-axonová synapse a Obr.



4. Presynaptický útlum.

presynaptického útlumu (obr.4) a synapse **dendrodendritické**, jejichž význam není zatím zcela znám.

Jednotlivým mediátorům a odpovídajícím receptorům bude věnována samostatná kapitola, která však bude zařazena až po vysvětlení podstaty elektrofyziologických dějů, podléjících se na zpracování informace v nervové soustavě.

Elektrofysiologie nervové soustavy

Mnoho životních funkcí je doprovázeno elektrickými projevy. Někdy jsou elektrické děje pouze projevem určité metabolické činnosti, jako je např. sekrece HCl v žaludeční sliznici, v nervové a svalové soustavě však tvoří nezbytný podklad pro zpracování informace a její přenos na větší vzdálenost bez dekrementu. Pro zpracování informace v nervové soustavě a její získávání ze zevního i vnitřního prostředí v receptorech všech typů mají zásadní význam **místní potenciály**, které mají různou velikost (jsou graduované) i orientaci (hyperpolarisace vs depolarisace), ale šíří se s velkým dekrementem, takže mají omezený dosah (max. 1-2mm). Přenos informace na větší vzdálenost je zprostředkován **akčními potenciály**, které mají konstantní tvar i velikost a pohybují se rychle po nervovém vláknech bez dekrementu. Oba tyto přechodné děje vznikají na základní polarizaci buněčné membrány nazvané **klidový membránový potenciál**.

Elektrické děje, které jsou podstatou přenosu a zpracování informace v nervové soustavě, vznikají na buněčných membránách, což jsou poměrně složité útvary, tvořené lipidy, bílkoviny a malým množstvím (asi 10%) sacharidů. Základem buněčné membrány je bimolekulární dvojvrstva **fosfolipidů**, která je tekutá, protože jednotlivé molekuly fosfolipidů k sobě neváží žádné skutečné přitažlivé síly, ale jsou drženy v uspořádaném útvaru pouze **hydrofobními** silami,

což jsou pseudosíly, které mimo vodní prostředí okamžitě mizí. Hydrofobní síly vznikají následujícím způsobem: Základem molekuly fosfolipidu je - podobně jako u běžných tuků - trojfunkční alkohol glycerol. Dvě z jeho alkoholických funkcí jsou, stejně jako u tuků, esterifikovány kyselinami s dlouhým, vysoce hydrofobním řetězcem. Na rozdíl od neutrálních tuků, které mají i třetí funkci esterifikovanou stejným způsobem (a jsou tedy celé hydrofobní), je u fosfolipidů třetí alkoholická funkce esterifikována kyselinou fosforečnou. Navíc je její kyselá funkce obvykle snížena tím, že se na ní váže dusíkatá bazická látka. Výsledkem je vznik molekuly, která má jeden konec vysoce hydrofobní (mastné kyseliny) a druhý silně hydrofilní. Je-li ve vodném prostředí takovýchto molekul více, vytvoří v důsledku hydrofobních sil útvar dvoumolekulární blány, kde jsou uspořádány hydrofobními konci k sobě a hydrofilními hlavičkami směrem k molekulám vody po obou stranách membrány. Čtyři základní fosfolipidy jsou v membránách uspořádány tak, že **fosfatidylserin** a **fosfatidyletanolamin** tvoří **vnitřní** stranu membrány, zatímco **fosfatidylcholin** a **sfinomyelin** jsou na **vnějším** povrchu membrány.

Pro svůj silně hydrofobní (mastný) vnitřek je tato základní složka membrány - byť tekutá - prakticky nepropustná pro vodu a hydratované ionty. Propustnost pro tyto látky je zajišťována určitými membránovými bílkovinami, které plní funkci více či méně specifických **kanálů**. V tekuté fosfolipidové dvojvrstvě plovou molekuly různých bílkovin a jejich komplexy. Z elektrofyziologického hlediska mají největší význam ty bílkoviny, které procházejí celou dvojvrstvou, takže jejich hydrofilní konce vyčnívají z obou stran. Postranní řetězce aminokyselin, ležící uvnitř dvojvrstvy, jsou většinou hydrofobní. Ani jednotlivé fosfolipidy, ani molekuly bílkovin nezachovávají pevnou polohu, ale jsou v neustálém pohybu. Například molekuly, které jsou těsně vedle sebe se mohou během jedné hodiny vzdálit až o více než 10 μm (to jest u menší buňky se mohou dostat až na její opačné konce). "Tekutost" membrány je ovlivňována molekulami cholesterolu, které stabilisují fosfolipidovou složku a mikrotubuly a mikrofilamenty buněčného skeletu, které ovlivňují pohyblivost bílkovin, plovoucích v membráně.

Z hlediska dynamiky propustnosti je možno dělit iontové kanály do čtyř skupin: 1) kanály stále otevřené, 2) kanály, jejichž propustnost je ovládána změnami membránového potenciálu (**napětově řízené kanály**), 3) kanály, ovládané vazbou mediátoru nebo hormonu na příslušný receptor (**chemicky řízené kanály**), 4) kanály, ovládané napětím i chemicky.

Klidový membránový potenciál

U všech buněk, nejen vzrušivých (to jest nervových a svalových), ale např. i buněk jaterních či krvinek, lze v klidu naměřit potenciální rozdíl mezi vnitřkem buňky a intersticiální tekutinou, který se nazývá klidový **membránový potenciál**. Zavádíme-li postupně mikroelektrodu (nejlépe kapiláru s hrotem menším než 1 μm plněnou roztokem KCL) do buňky, pak v okamžiku, kdy hrot proniká buněčnou membránou, zaregistrujeme negativní napětový skok asi 50 - 90 mV vysoký (podle typu buňky). Je tedy zřejmé, že v klidu je vnitřek buňky negativní vzhledem k extracelulárnímu prostředí. Tento klidový membránový potenciál je výsledkem **rozdílných**

koncentrací určitých iontů uvnitř a vně buňky a nestejně propustnosti membrány pro tyto ionty.

Buněčná membrána omezuje pohyb látek mezi nitrem buňky a intersticiální tekutinou a to různých látek v různé míře. Z elektrofyziologického hlediska se budeme zabývat hlavně poměry propustnosti pro částice elektricky nabitě, to jest ionty, a ponecháme stranou ostatní důležité otázky, jako je průchod živin a zplodin buněčného metabolismu nebo průchod látek rozpustných v tucích jako jsou např. steroidní hormony.

Hlavním kationtem extracelulárního prostředí je Na^+ , hlavním aniontem Cl^- . Oba mají přibližně stejnou iontovou koncentraci. Hlavním intracelulárním kationtem je K^+ , jeho záporným protějškem jsou volné radikály bílkovin a záporně nabitě aminokyseliny. Přibližně vypadají poměry iontových koncentrací nabitých částic na membráně takto:

Extracelulární prostředí		Intracelulární prostředí	
Na^+	145 mmol	Na^+	12 mmol
K^+	4 mmol	K^+	155 mmol
ostatní kationty	5 mmol		
celkem kladných nábojů	154	celkem kladných nábojů	167
Cl^-	120 mmol	Cl^-	4 mmol
HCO_3^-	27 mmol	HCO_3^-	8 mmol
ostatní anionty	7 mmol	bílkoviny ⁻	155 mmol
celkem záporných nábojů	154	celkem záporných nábojů	167

Kromě **elektroneutrality**, to jest stejného počtu kladných a záporných iontů, dobře patrné z tabulky, musí ovšem roztoky splňovat podmínku isoosmolality (stejná koncentrace látek na obou stranách membrány). Je jí dosaženo tím, že na straně, kde je méně iontů (nabitých částic), je více nenabitých částic (nedisociujících molekul, neelektrolytů).

V klidovém stavu je membrána nejlépe propustná pro K^+ , méně pro Cl^- a téměř nepropustná pro Na^+ a velké částice, nesoucí elektrický náboj (nabitě bílkoviny a aminokyseliny). Při všech následujících úvahách je však třeba mít na

paměti, že buněčná membrána je velmi málo propustná pro všechny ionty; i pro K^+ , pro které je nejlépe propustná, je deset milionkrát (10^7 x) hůře propustná než stejně silná (75 Å neboli 7,5 nm) vrstvička vody.

Pro počáteční úvahy si situaci zjednodušíme a budeme předpokládat, že membrána je propustná pouze pro K^+ a nepropustná pro ostatní nabitě částice. Kdyby nebylo membrány, ionty by se pohybovaly podle svých koncentračních spádů účinkem energie v těchto gradientech obsažené tak dlouho, až by se rozdíly koncentrací vyrovnaly. V naší zjednodušené situaci brání pohybu Na^+ , Cl^- , nabitých bílkovin a aminokyselin nepropustnost membrány. Pro K^+ je sice membrána propustná, jeho difuzi do extracelulárního prostoru však brání elektrostatické síly. Jak v extracelulárním, tak i v intracelulárním prostředí musí být totiž stejný počet kladných i záporných nábojů. Výstup K^+ z buňky by tento princip elektroneutality porušil.

Princip elektroneutality platí ve všech vodivých nebo částečně vodivých prostředích. V dokonalých izolátorech samozřejmě může dojít k situaci, kdy je na určitém místě nestejný počet kladných a záporných nábojů (např. při tření ebonitové tyče liščíím ohonem), pak ale vznikají napětí řádově deseti tisíc voltů na rozdíl od desítek milivoltů vznikajících na buněčných membránách.

Aby mohl K^+ vystoupit z buňky, musel by buď Na^+ do buňky vstoupit, nebo by musela nějaká záporně nabitá částice vystoupit z buňky spolu s K^+ . Obojímu brání membrána. Dochází tedy ke stavu, kdy K^+ ionty procházejí membránou, nemohou však volně difundovat v intersticiálním prostředí, nýbrž jsou elektrostaticky vázány ke svým záporně nabitým protějškům uvnitř buňky. Tím vzniká na buněčné membráně elektrická dvojvrstva, orientovaná kladným pólem ven.

Pokusíme se nyní odvodit, jak veliký potenciální rozdíl tímto způsobem vzniká. Membránový potenciál - z fyzikálního hlediska - není potenciál, ale potenciální rozdíl takže by se správně mělo říkat membránové napětí; tento správný název se však neujal a proto i my se budeme držet klasického, i když nesprávného názvu. Jak si všichni pamatujeme ze střední školy, potenciální rozdíl mezi dvěma místy je množství práce, které je nutné pro přenesení jednotkového kladného náboje z jednoho místa na druhé. Jestliže dopravujeme náboj proti síle pole, čili my konáme práci a kladný náboj získává polohovou energii, má nové místo kladnější potenciál než původní a naopak.

Jak jsme se již zmínili, energie ukrytá v rozdílu koncentrací by působila pohyb K^+ iontů přes membránu směrem ven z buňky, energie elektrostatická tomuto pohybu brání, působí tedy v opačném smyslu. Pro odvození velikosti potenciálního rozdílu, vzniklého na membráně v této zjednodušené situaci můžeme použít následující představy: Prostupem K^+ iontů membránou na její vnější povrch se vytváří elektrické pole, proti kterému se pohybují další K^+ ionty a svým nábojem přispívají k dalšímu zesílení tohoto pole. Rovnováha tedy nastane, budou li obě energie, určující pohyb iontů vyrovnané, to jest energie obsažená v rozdílu koncentrací, působící pohyb iontů z buňky ven, se musí rovnat energii vzniklého elektrického pole, která navrací ionty zpět do buňky. Z této úvahy je možno odvodit tzv. Nernstovu rovnici.

$$E = (RT/nF) \ln (c_1 / c_2)$$

kde R je universální plynová konstanta

T je teplota v Kelvinech

F je Faradayův náboj

n je mocenství

Po dosazení všech konstant a převedení přirozených logaritmů na dekadické (násobení konstantou) dostaneme při $t=37^\circ \text{C}$ rovnici:

$$E = 0.062 \log c_1/c_2$$

Mnoho zákonitostí bylo zjištěno na buňkách bezobratlých nebo studenokrevných při pokojové teplotě 18°C , kdy platí:

$$E = 0,058 \log c_1/c_2$$

Po dosazení hodnot extracelulárních (intersticiálních) a intracelulárních koncentrací draselných iontů vychází K^+ rovnovážný potenciál u teplokrevných

$$E = 0,062 \log 4/155 = -0,099 \text{ V} = -99 \text{ mV}$$

(znaménko minus vyjadřuje, že vnitřek buňky je negativní). K tomuto potenciálu se přibližuje klidový membránový potenciál, ale nedosahuje jej, neboť selektivní propustnost pro K^+ je pouze relativní. Ve skutečnosti jsou klidové propustnosti membrány pro K^+ , Na^+ a Cl^- v poměru:

$$P_{\text{K}} : P_{\text{Na}} : P_{\text{Cl}} = 1 : 0,03 : 0,1$$

V tomto případě je membránový potenciál určen vztahem, který je mnohem složitější a proto jej uvedeme bez odvození:

$$E = 0,062 \cdot \log \frac{P_{\text{K}} \cdot [\text{K}_e] + P_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}_e] + P_{\text{Cl}} \cdot [\text{Cl}_i]}{P_{\text{K}} \cdot [\text{K}_i] + P_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}_i] + P_{\text{Cl}} \cdot [\text{Cl}_e]}$$

Indexy **i** označují **i**ntracelulární a indexy **e** intersticiální (**e**xtracelulární) koncentrace. Tento vztah se jmenuje **Goldmanova rovnice** a budeme se k ní vracet při vysvětlování podstaty akčního, synaptického i receptorového potenciálu. Klidový membránový potenciál je podle Goldmanovy rovnice:

$$E = 0,062 \log \frac{4 + 0,03 \cdot 145 + 0,1 \cdot 4}{155 + 0,03 \cdot 12 + 0,1 \cdot 120} = 0,08 \text{ V} = 80 \text{ mV}$$

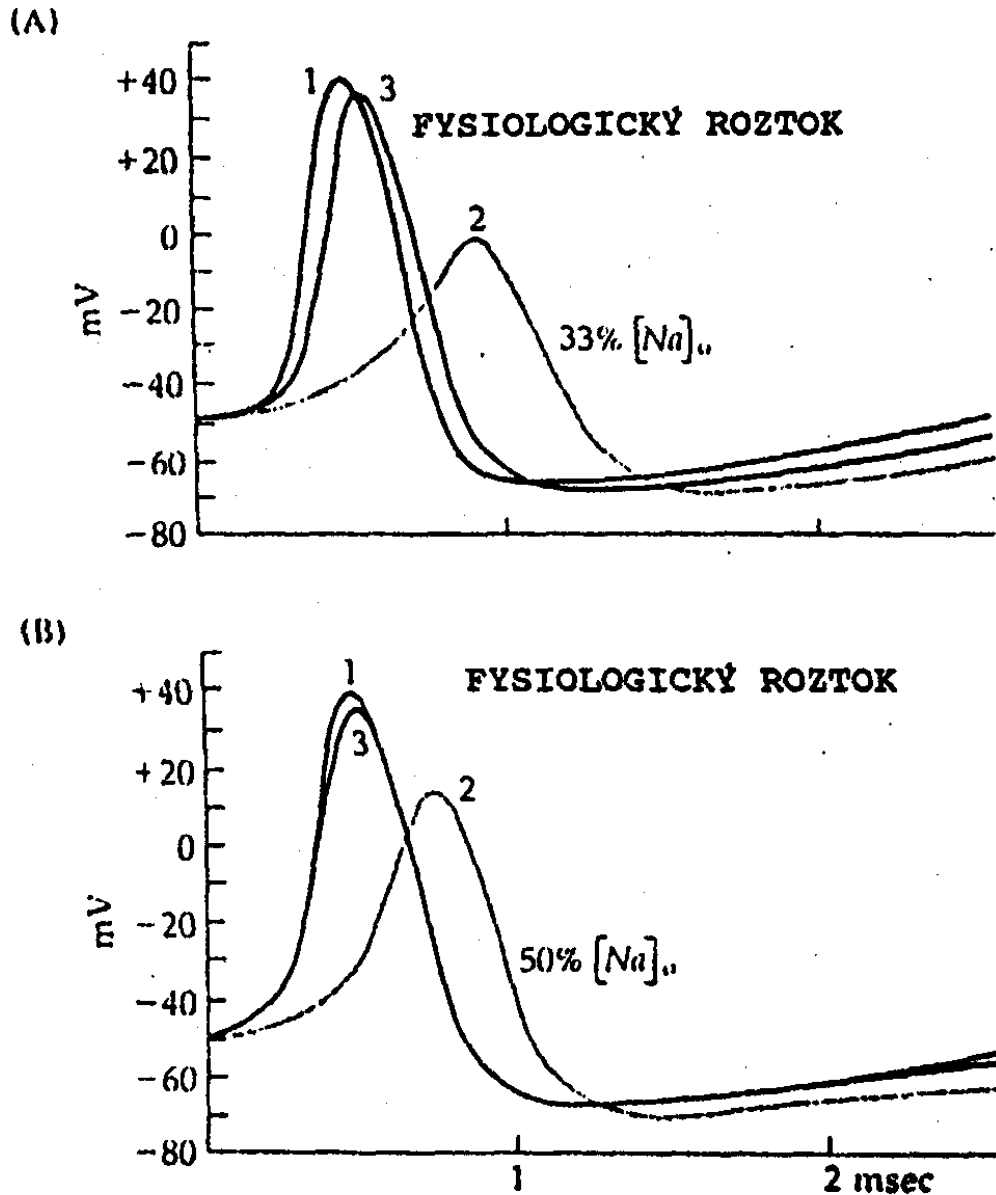
K této hodnotě se skutečně blíží klidový membránový potenciál nervových a svalových vláken (v dendritech a perikaryu neuronů je poněkud nižší, což bude vysvětleno v příslušných kapitolách). Z Goldmanovy rovnice (a ještě názorněji, i když méně přesně z Nernstovy rovnice) je zřejmé, že při vzestupu $[K^+]$ v intersticiálním prostoru klesá membránový potenciál nejen neuronů ale i glie, což má význam v patofysiologii.

Přes velmi malou propustnost membrány pro všechny ionty musí být koncentrační spády i v klidu metabolicky udržovány. Tato potřeba se samozřejmě zvyšuje při činnosti, neboť jak v průběhu vzruchu, tak i při postsynaptických potenciálech stoupá propustnost membrány pro ionty, které se pak pohybují ve směru svých koncentračních spádů, a ty se tím snižují. Udržování koncentračních rozdílů iontů, významných z elektrofyziologického hlediska, se děje aktivním metabolickým systémem, nazývaným **sodíková pumpa**, jehož podstatou je Na-K ATPasa. Tato pumpa díky energii uvolněné z každé molekuly ATP přenáší proti koncentračnímu spádu 3 ionty Na^+ a vyměňuje je za 2 ionty K^+ , které přenáší do buňky. Název "sodíková" vyjadřuje, že intracelulární Na^+ jsou naprosto nezbytné pro činnost této ATPasy, extracelulární K^+ ionty mohou být v pokuse nahrazeny např. ionty lithia, rubidia, cesia a thalia, nebo dokonce ionty amonnými. I v nepřítomnosti K^+ a všech výše zmíněných iontů může pumpa přenášet Na^+ proti jeho koncentračnímu spádu, ale pouze s 10% účinností.

Výměna 3 iontů Na^+ za 2 ionty K^+ , prováděná sodíkovou pumpou vede ke vzniku malého potenciálního rozdílu, který se přičítá k membránovému potenciálu. V klidu je tento příspěvek tak malý (7%), že jej můžeme zanedbat. Může se však projevit po skončení intenzivní aktivity jako několik minut trvajících následná hyperpolarisace.

Akční potenciál.

Zatímco klidový membránový potenciál je vlastní všem buňkám, v tzv. vzrušivých tkáních (nervy a svaly) je membrána uzpůsobena k vedení vzruchů, t.j. signálů umožňujících předávání informace mezi vzdálenějšími místy podél nervového nebo svalového vlákna bez dekrementu. V okamžiku, kdy prochází nervovým (nebo svalovým) vláknem vzruch, dochází k rychlé a výrazné změně potenciálu. Původně se myslelo, že dochází k depolarizaci



Obr 5. Závislost akčního potenciálu na koncentraci sodných iontů.

membrány s následující repolarizací; pozdější nálezy, zvláště pak údaje získané intracelulární registrací ukázaly, že změna převyšuje hodnotu klidového

membránového potenciálu. Nedochozí tedy jen k depolarizaci, nýbrž k **obrácení polarity** membrány - v okamžiku průchodu vzruchu je povrch vlákna asi o 15-30 mV negativnější než vnitřek.

Dále bylo zjištěno, že nervové vlákno ztrácí svoji vzrušivost v prostředí bez Na⁺. Opětné přidání Na⁺ do extracelulární tekutiny vzrušivost obnovuje. Nezáleží přitom na aniontu, který Na⁺ provází. Je tedy zřejmé, že Na⁺ ionty

mají základní význam pro vznik a šíření vzruchu. V přirozených podmínkách je Na⁺ iontů přibližně 10 krát více v intersticiální tekutině než uvnitř vlákna. Experimentálně bylo ukázáno, že výška akčního potenciálu je závislá na koncentraci Na⁺ v extracelulárním prostředí (obr. 5). Podle hypotézy, která je v souladu se všemi experimentálně zjištěnými fakty dochází v průběhu vzruchu ke zvýšení propustnosti membrány pro Na⁺ ionty. Velmi zjednodušeně si můžeme představit, že v okamžiku vzruchu se zvyšuje propustnost membrány pro sodné ionty asi 500 krát, takže je několiknásobně vyšší než propustnost pro ionty K⁺. V klidu byl poměr propustností 1:0,03, tj. propustnost pro draselné ionty byla asi 33 krát větší než pro sodné ionty, nyní je poměr propustností P_K:P_{Na}:P_{Cl} vyjádřen poměrem 1:15:0,1. Za této situace se vytváří na membráně nový rovnovážný potenciál. Jeho velikost je určena převážně poměrem koncentrací Na⁺ na obou stranách membrány a hodnotu, ke které směřuje (ale nikdy ji nedosáhne, protože propustnosti pro ostatní ionty nemůžeme zcela zanedbat), můžeme určit zcela obdobně, jako velikost draslíkového potenciálu u klidového vlákna:

$$E = 0,062 \log \frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} = 0,062 V = 62 \text{ mV}$$

vnitřek buňky je pozitivní vzhledem k povrchu.

Přesněji můžeme samozřejmě odhadnout nový rovnovážný potenciál podle Goldmanovy rovnice:

$$V = 62 \log \frac{4 + 15 \cdot 145 + 0,1 \cdot 4}{155 + 15 \cdot 12 + 0,1 \cdot 120} = 48 \text{ mV}$$

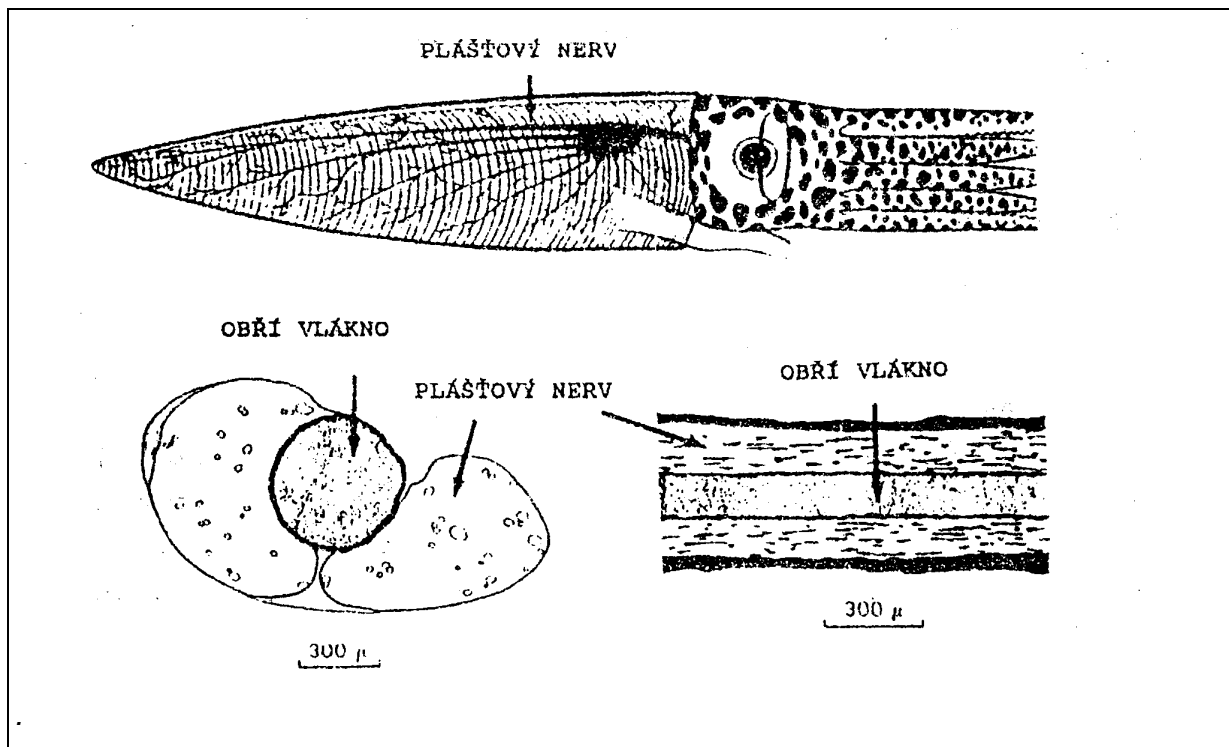
avšak i k této hodnotě se akční potenciál pouze přibližuje ale nedosáhne ji, protože zvýšení propustnosti pro sodné ionty je pouze přechodné a částečně se překrývá s pomalejším zvyšováním propustnosti pro K⁺ ionty, které vede nejen k návratu membránového potenciálu ke klidové hodnotě, ale až k přechodné hyperpolarizaci.

Podstatou zvýšení propustnosti buněčné membrány pro Na⁺ ionty je otvírání napětově závislých sodíkových kanálů (podrobnosti budou uvedeny později), které při depolarizaci, větší než 15 - 20 mV začnou propouštět sodné ionty. To vede k dalšímu poklesu membránového potenciálu. Dochází k lavinovitě narůstajícímu ději, neboť pokles membránového potenciálu zvyšuje propustnost membrány pro Na⁺ a

tok sodných iontů přes membránu snižuje membránový potenciál, eventuálně jej obrací. Tento zpětnovazebný děj se nazývá "**Hodgkinův cyklus**" a znesnadňuje přímé studium vzájemně se ovlivňujících procesů.

Podrobnější analýzu membránových procesů, které jsou podstatou akčního potenciálu, umožňuje rozpojení zpětnovazební smyčky tím, že udržujeme membránový potenciál na konstantní, námi určené hodnotě, což dovoluje metoda tzv. "**napětového zámku**" a sledujeme iontové proudy a jejich změny a z nich stanovujeme změny propustnosti membrány.

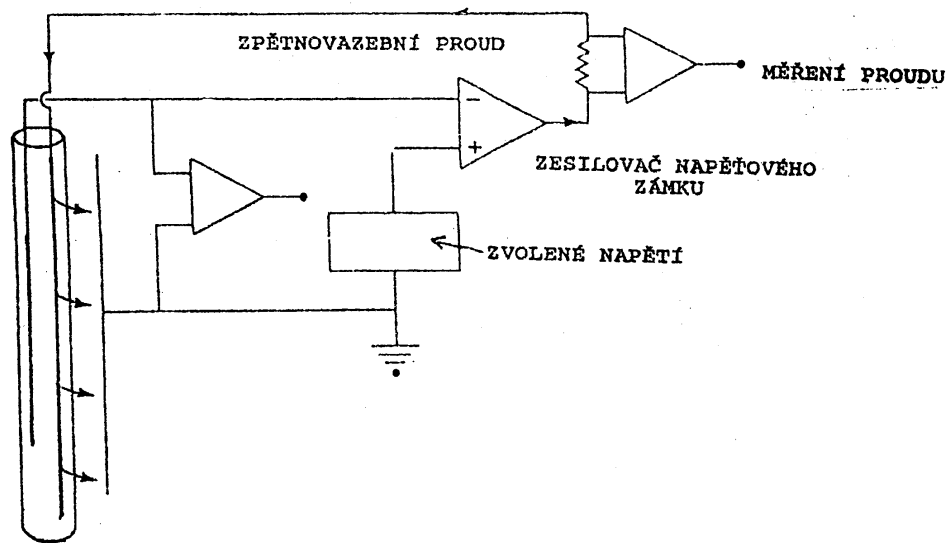
Tento postup si můžeme přiblížit analogickým mechanickým příkladem. Představme si cihlu, postavenou na nejmenší stěně. Působíme-li na horní část cihly krátkým mechanickým impulsem, cihla se nakloní a pokud se těžiště nevychýlí mimo základnu, cihla se vrátí do původní polohy. Pokud se těžiště dostane mimo základnu cihla padne. Tento pád je poměrně složitý proces, na němž se podílí různé kinetické a potenciální složky. Snadno jej však můžeme analyzovat tím způsobem, že cihlu držíme nehybně nakloněnou v různých polohách (úhlech) a měříme sílu, potřebnou k udržení cihly v dané poloze. Z takto naměřených statických hodnot můžeme snadno rekonstruovat dynamiku pádu



Obr. 6. Obří vlákno hlavonožce.

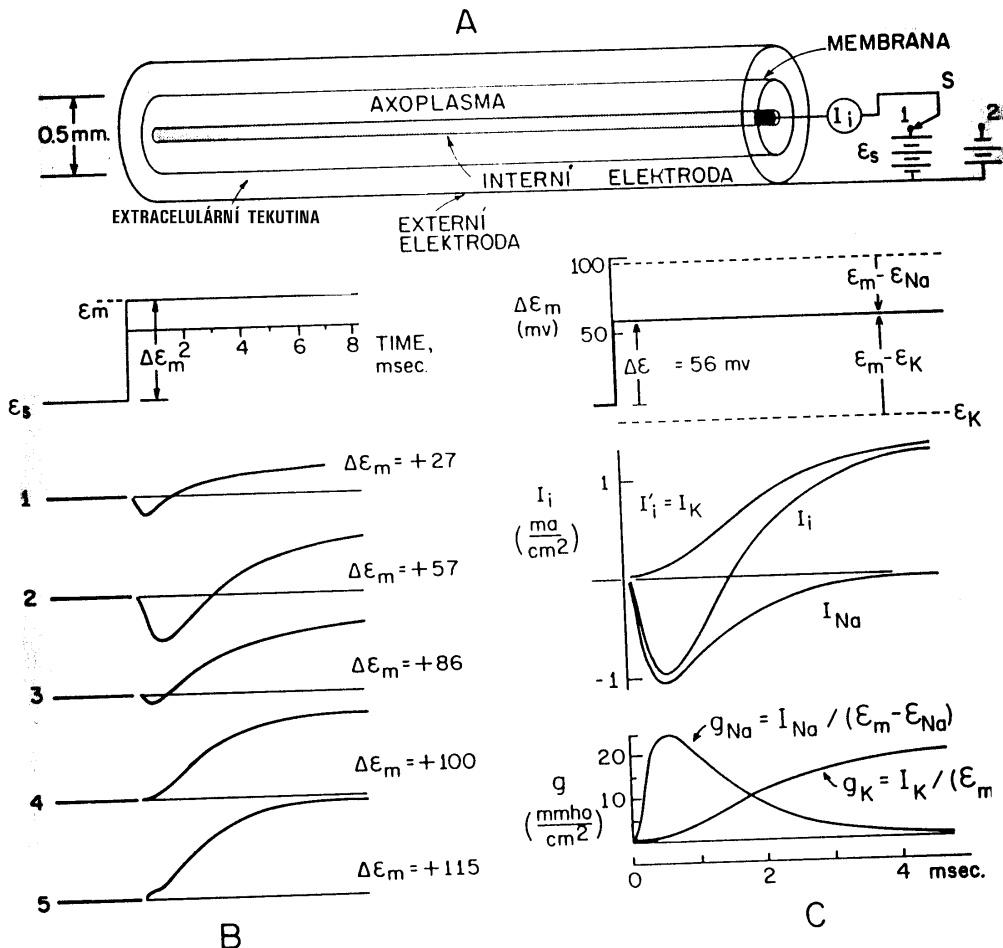
Do obřího vlákna hlavonožce (sépie *Loligo forbesi*), které má průměr až 1 mm (obr. 6), byly současně zavedeny dvě elektrody (obr. 7). Větší slouží k zavádění proudu říditelné síly, menší k měření membránového potenciálu. Zpětnovazební okruhy aparatury udržují při této metodě potenciál membrány na námi určené hodnotě tím, že membránou propouštějí proud, jehož síla je regulována napětím membrány. Sílu proudu, nutnou k tomu, aby se napětí na membráně udrželo na stanovené výši, měříme. Udává nám tok iontů a tím i permeabilitu membrány při daném membránovém potenciálu.

Obr. 7. Zapojení obvodů napětového



zámku.

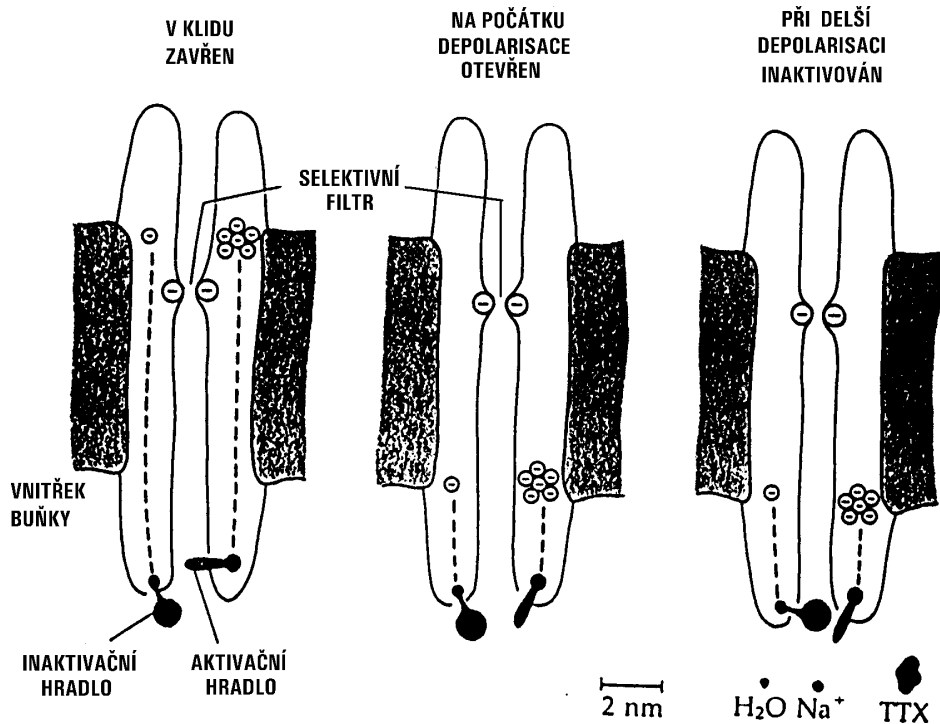
Obr. 8. Princip napětového zámku.



Velmi zjednodušeně si funkci celého zpětnovazebního systému můžeme představit podle obr. 8 A. (Toto uspořádání by samozřejmě ve skutečnosti nemohlo vůbec fungovat, protože nebere v úvahu polarizaci elektrod a řadu rušivých odporů, ale pro názornou představu podstaty metody je velmi ilustrativní.) Když se napětí baterie bude rovnat klidovému potenciálu membrány, žádný proud nepoteče. Snížení o 15 až 100 mV vyvolá proud, tekoucí po určitou dobu dovnitř vlákna, ačkoliv

elektrický puls napětového zámku zvyšuje pozitivitu vnitřku vlákna a měl by vyvolat proud tekoucí z vlákna ven. Během 0,5 - 1 ms se směr proudu obrátí, proud vytéká z vlákna ven a jeho hodnota se ustálí (obr. 8 B)

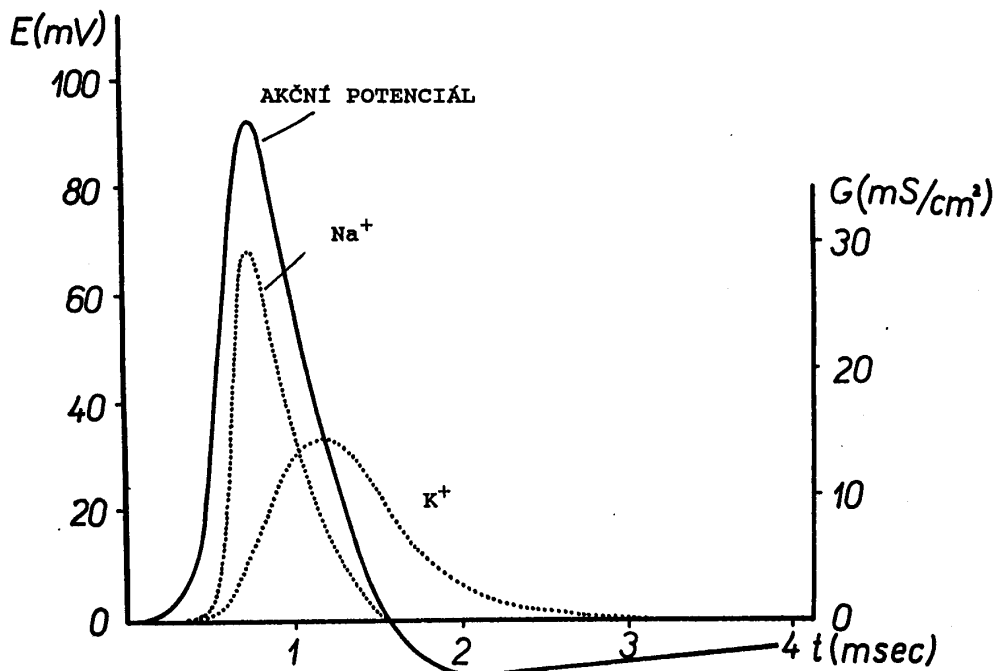
Sledováním proudů při různém iontovém složení extracelulární tekutiny bylo zjištěno, které ionty se účastní výše popsaných dějů. První fáze, to jest krátce trvající proud opačného směru, než bychom očekávali (obr. 8 C), je výrazem toku Na^+ do buňky, což je způsobeno otevřením napětově ovládaných sodných kanálů.



Obr. 9. Schéma napětově ovládaných sodných kanálů.

Z dynamiky otvírání a spontánního uzavírání sodných kanálů, z biochemických a elektronmikroskopických nálezů je možno vytvořit teoretickou představu o jejich funkční organizaci (obr. 9). Napětím řízený sodný kanál je poměrně velká bílkovinná molekula (250 000 daltonů), pravděpodobně tyčkového tvaru o délce 17 nm a průměru 4 nm. Uvnitř kanálu je selektivní filtr, kterým je pravděpodobně prsteneček karboxylových skupin (0,3 x 0,5 nm). Ten zajišťuje výběrovou propustnost pro Na^+ ionty. Na konci, směřujícím dovnitř buňky, jsou lokalizována dvě hradla (aktivační a inaktivační), obě ovládaná napětím na membráně. Aktivační hradlo je rychlejší, což je na schématu vyjádřeno lehčí záklopkou, ovládanou šesti zápornými náboji, jejichž pohyb je způsoben změnou membránového potenciálu. Inerce inaktivačního hradla je znázorněna masivnější záklopkou, ovládanou pouze jedním záporným nábojem.

V podmínkách napětového zámku, t.j. při rychlém poklesu membránového potenciálu a jeho následném udržování na konstantní námi zvolené úrovni, dochází k rychlému otevření aktivačního hradla a toku sodných iontů do buňky, který trvá pouze do uzavření pomalejších inaktivačních hradel. Současně, s těmito ději probíhá mnohem pomalejší otevírání draslíkových napětově závislých kanálů, přes které se uskutečňuje pozdní fáze proudu. Inaktivační hradla sodíkových kanálů zůstávají uzavřená a draslíkové kanály otevřené po dobu sníženého membránového potenciálu. Z takto získaných poznatků můžeme rekonstruovat změny propustnosti a iontové proudy v průběhu akčního potenciálu, jak jsou znázorněny na obr. 10.



Obr .10. Iontové proudy v průběhu akčního potenciálu.

Na základě těchto poznatků můžeme popsat pochody probíhající v nervovém vlákně při šíření vzruchu, nejprve pro nemyelinizované vlákno. Na rozhraní mezi klidovou a depolarizovanou oblastí vlákna protéká proud jedním směrem uvnitř vlákna a druhým směrem extracelulární tekutinou. Elektrický odpor klidové membrány je relativně vysoký, takže vlákno můžeme z hlediska **pasivních elektrických vlastností** přirovnat ke kabelu s poměrně dobrou, ne však úplně dokonalou izolací, uloženému ve vodivém prostředí (**kabelové vlastnosti**). Proud, protékající membránou v okolí aktivního místa snižuje jeho membránový potenciál. Když je dosaženo depolarisace asi 15 - 20 mV, začnou se otevírat napětově řízené sodíkové kanály, čímž stoupne propustnost membrány pro Na^+ . Tím se potenciál membrány mění směrem k hodnotě rovnovážného sodíkového potenciálu (vnitřek buňky se stává pozitivní). Dochází k již zmíněnému lavinovitému ději, neboť pokles membránového potenciálu zvyšuje propustnost membrány pro Na^+ a pohyb sodných iontů snižuje (až obrací) membránový potenciál (kladná zpětná vazba). Tato aktivní změna potenciálu je opět příčinou pasivní depolarisace sousedního úseku vlákna (kabelové vlastnosti) a zajišťuje posun celého komplexu dějů podél vlákna. Když se membránový potenciál přiblíží k rovnovážnému potenciálu pro sodné ionty, začne se projevovat uzavírání

inaktivačních hradel sodíkových kanálů (snižuje se sodíková propustnost) a návrat membránového potenciálu na klidovou hodnotu je urychlen vzestupem propustnosti pro draselné ionty. Přetrvávající zvýšená propustnost pro K^+ ionty (několik ms) je příčinou následné hyperpolarisace.

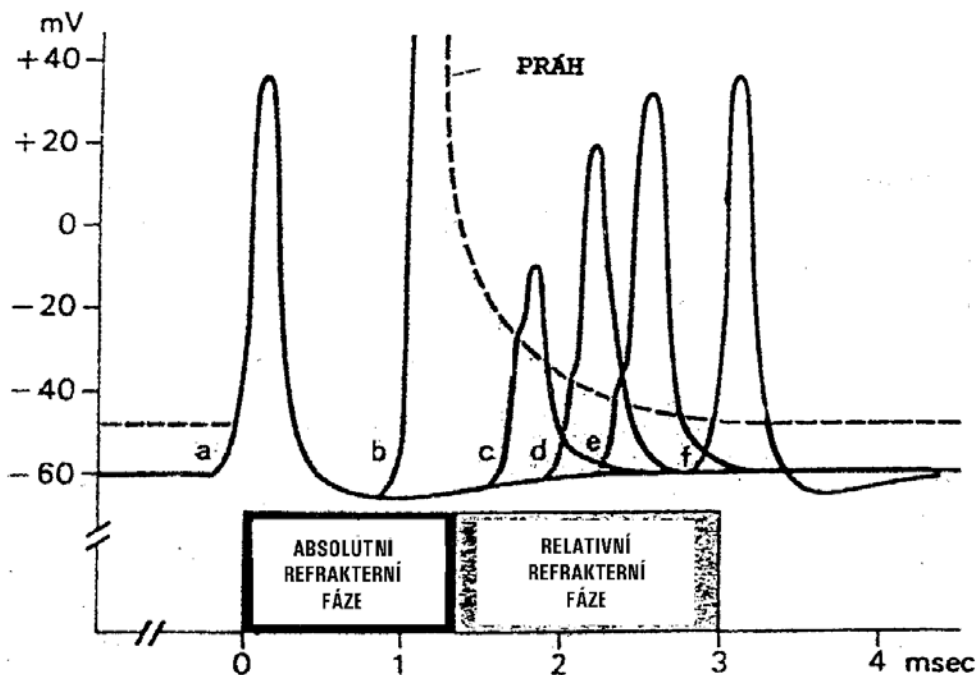
Z kabelových vlastností nervového vlákna vyplývá, že rychlost vedení vzruchu závisí na tloušťce vlákna - čím **tlustší** vlákno, tím **rychlejší** pohyb akčního potenciálu. Se zvětšujícím se průřezem vlákna totiž klesá vnitřní odpor vlákna takže pasivní změny napětí se šíří s menším dekrementem což vede k rychlejšímu dosažení prahu a tedy i rychlejšímu pohybu aktivního procesu (akčního potenciálu).

U bezobratlých vedla nutnost rychlého přenosu informace ke vzniku obřích nervových vláken, na nichž bylo poprvé možno studovat zákonitosti vzniku a šíření akčního potenciálu. U obratlovců vedla cesta ke zrychlení přenosu informace mnohem ekonomičtější cestou prostřednictvím vytvoření myelinové pochvy a vznikem **saltatorního** vedení vzruchu.

Myelinová pochva je přibližně v 1 mm vzdálenostech přerušována **Ranvierovými zářezy** čímž jsou vytvořena tzv **internodia**. Protože myelinová pochva vytváří výbornou izolaci, iontové proudy mohou procházet přes membránu pouze v místech Ranvierových zářezů, takže vzruch přeskakuje ze zářezu na zářez, čímž se jeho vedení nejen zrychluje, ale stává se i ekonomičtější. I pro saltatorní vedení v myelinizovaných vláknech platí pravidlo, že čím silnější vlákno, tím rychleji vede vzruch, ovšem rychlosti jsou mnohem vyšší. Zatímco obří nervové vlákno o průměru 0,5 mm vede vzruch rychlostí 20 m/s, v myelinizovaném vlákně o průměru 20 μm dosahuje rychlost vzruchu 120 m/s.

Způsobu vedení vzruchu odpovídá i rozložení napětově závislých Na^+ kanálů. U myelinizovaných vláken jsou nahromaděny pod Ranvierovými zářezy, kde dosahují hustoty 2000 (u žáby) až 20 000 (u králíka) na mikron čtvereční. Pod myelinovou pochvou je jejich hustota pouze 25 na mikron čtvereční. (V obřích vláknech bezobratlých mají hustotu 330/ μm^2 a jsou rozloženy rovnoměrně). Pro srovnání v iniciálním segmentu je hustota těchto kanálů asi 500/ μm^2 , zatímco v membráně perikarya pouze 50-75 / μm^2 , což je v souladu s experimentálně zjištěnou skutečností, že za určitých podmínek může vzruch antidromně vstoupit do těla neuronu, většinou se tam však nešíří (jak bude vysvětleno později, somatodendritická membrána je drážditelná chemicky, nikoliv však elektricky).

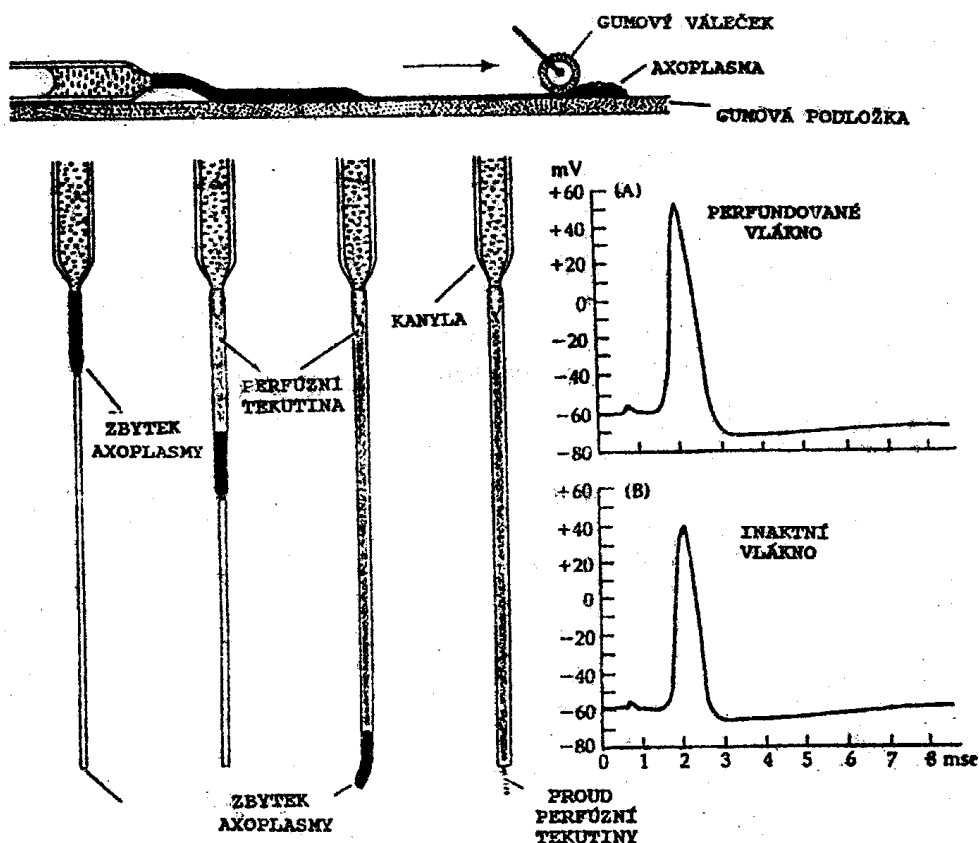
Z energetického hlediska je důležité, že vlastní vzruchová aktivita čerpá energii z předem připravených koncentračních spádů a nepotřebuje jiný zdroj energie. Proto nervové vlákno vede vzruchy i při úplné inhibici oxidačních dějů metabolickými jedy. Množství Na^+ , které vstoupí do buňky stejně jako množství K^+ , které buňku opustí je tak nepatrné, že ani při déle trvající vzruchové aktivitě při úplné inhibici buněčného metabolismu nedojde k větším změnám složení intracelulární tekutiny (to ovšem platí pouze pro velké neurony, u malých by při zablokování sodíkové pumpy došlo ke změnám složení intracelulární tekutiny již asi po průběhu 1000 vzruchů). Dlouhodobá intenzivní aktivita však samozřejmě vede ke zvýšení činnosti sodíkové pumpy, která současně pomáhá odstraňovat draselné ionty z intersticiálního prostředí.



Obr. 11. Absolutní a relativní refrakterní fáze.

Funkční vlastnosti napěťově řízených sodíkových kanálů nám umožňují pochopit změny dráždivosti v průběhu vzruchu neboli **absolutní a relativní refrakterní periodu**. V průběhu vzruchu je membrána zcela nedráždivá, protože sodíkové kanály jsou otevřené a nemohou se otevřít více. Absolutní refrakterní fáze trvá ještě po dobu, kdy jsou uzavřena inaktivační hradla, to jest po dobu sestupné fáze akčního potenciálu a někdy i déle, protože inaktivační hradla mají určitou inerci. Potom následuje relativní refrakterní fáze, kdy je možno vyvolat vzruch, ale pouze mnohem silnějším podnětem a vzruch může mít menší amplitudu (obr. 11). Na relativní refrakterní fázi se podílejí pravděpodobně dva procesy: 1) Některé sodíkové kanály jsou v tomto období již připraveny k novému otevření a jiné jsou ještě inaktivované. 2) Přetrvávající zvýšená propustnost draslíkových napětím řízených kanálů vede k hyperpolarisaci. Oba tyto procesy se částečně časově překrývají. U některých neuronů je možno pozorovat fázi zvýšené dráždivosti čili sníženého prahu, kdy je možno vyvolat vzruch slabším podnětem. Tato fáze je s největší pravděpodobností důsledkem oscilace membránového potenciálu po skončení vzruchu.

Membránová teorie dává dostatečné vysvětlení všech procesů ve vzrušivých tkáních a dokonce vytváří možnost jejich kvantitativního popisu. Přímé podpory membránové hypotéze se však dostalo v pokusech, ve kterých se podařilo vytlačit z obřího nervového vlákna sépie protoplazmu a nahradit ji roztokem elektrolytů (obr. 12). Vzrušivost i ostatní vlastnosti vlákna zůstaly při neporušené membráně zachovány.



Obr. 12. Náhrada protoplasmu obřího axonu perfúzním roztokem.

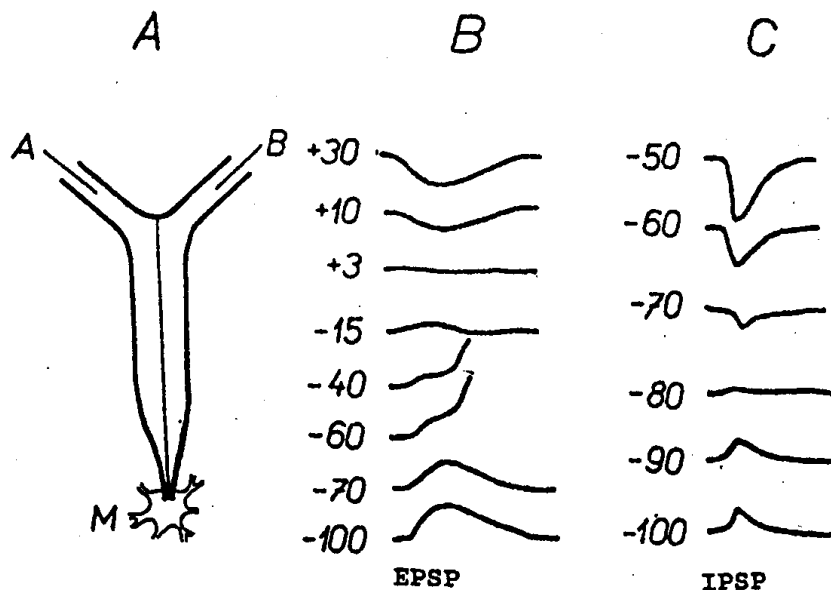
Synaptické a receptorové potenciály

V předešlé části jsme se zabývali šířením vzruchů po nervovém vlákne. Nyní se stručně zmíníme o elektrických dějích, které souvisí s převodem informace z jednoho neuronu na druhý a s přijímáním informace v receptorech.

Funkční spojení mezi neurony se děje pomocí synapsí, jejichž vlastnosti jsou probírány jinde, zde se jen zmíníme o některých faktech, důležitých z elektrofyziologického hlediska. Na převážné většině synapsí je vzruch převáděn chemickou cestou. Příchod vzruchu do presynaptického zakončení uvolní určité množství chemické látky, t. zv. mediátoru (v této kapitole nebudeme rozlišovat mezi transmittery a modulátory, protože z elektrofyziologického hlediska se liší jen kvantitativně), která difusí projde synaptickou štěrbinou a charakteristickým způsobem ovlivní vlastnosti postsynaptické membrány.

Podle účinku mediátoru na postsynaptickou membránu rozeznáváme dva druhy synapsí - budivé a tlumivé. Mediátory budivých synapsí způsobí na postsynaptické membráně zvýšení její propustnosti pro **všechny kationty**, což za fyziologických podmínek má za následek snížení membránového potenciálu (viz Goldmanova rovnice), tzv. **excitační postsynaptický potenciál** (zkratka EPSP). Mediátory tlumivých synapsí zvyšují propustnost postsynaptické membrány výběrově

pro ionty K^+ a Cl^- takže vznikají tzv. **inhibiční postsynaptické potenciály** (zkratka IPSP), jejichž podstatou je hyperpolarisace.



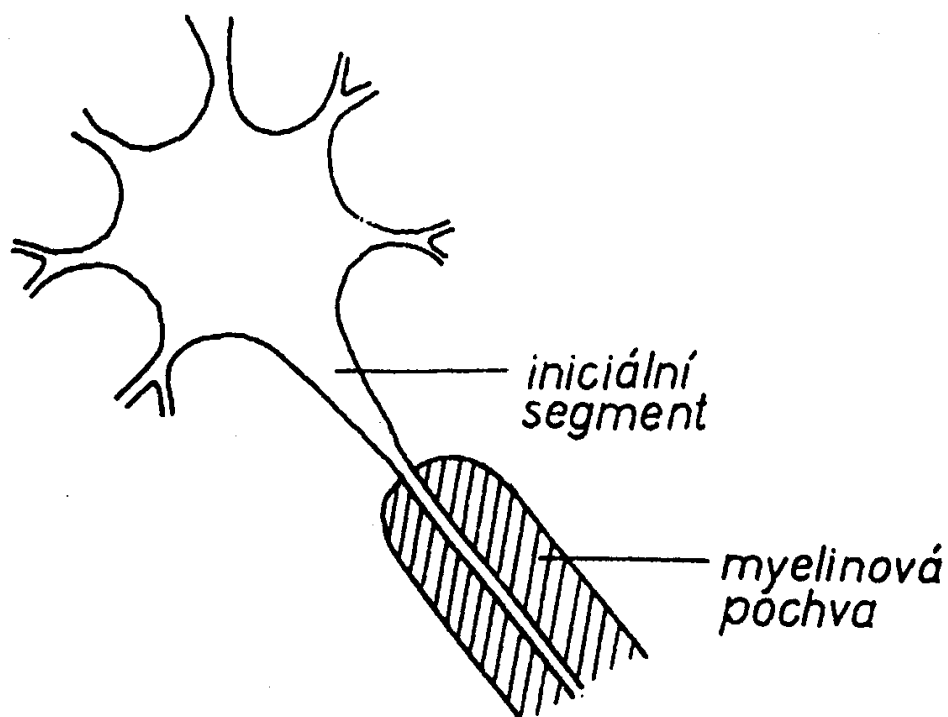
Obr. 13. Analýza excitačních a inhibičních postsynaptických dějů.

Mechanismus synaptického převodu byl podrobně studován na míšních motoneuronech. Do somatu motoneuronu byla zavedena dvojitá kapilární mikroelektroda (obr. 13, část A). Jednou její větví byl do buňky přiváděn proud, který procházel membránou, čímž jí vnucoval libovolný "pseudoklidový" potenciál. Druhá elektroda snímala potenciální změny při transsynaptické aktivaci neuronu. Změny membránového potenciálu, vyvolané aktivitou budivých synapsí jsou zobrazeny na obr. 13, část B. Je vidět, že výchylka je nejmenší při "pseudoklidovém" membránovém potenciálu velmi blízkém nule. Tento membránový potenciál odpovídá situaci, kdy je membrána propustná pro všechny kationty přibližně stejně. Při jiném membránovém potenciálu směřuje výchylka po transsynaptické aktivaci vždy k této hodnotě, která je v angličtině nazývána reversal potential. Velmi blízko nulového potenciálu je tato hodnota v případě nervosvalové ploténky, kde stoupá propustnost pro K^+ i Na^+ tak, že dosahují skoro přesně stejné hodnoty. U různých typů neuronů směřují EPSP k hodnotám kolem nuly, t.j. mezi +30 a -30 mV podle výsledného poměru sodíkových a draslíkových propustností. Rovněž propustnost pro Ca^{2+} stoupá, ale jejich podíl na genezi EPSP je zanedbatelně malá, přestože fyziologický význam vstupu vápenatých iontů do buňky je značný.

Stejným způsobem byl zjištěn iontový mechanismus IPSP. Jak je vidět z obr. 13, část C, při činnosti tlumivých synapsí má výchylka membránového potenciálu tendenci přiblížit se hodnotě asi 80 mV, což je hodnota ležící mezi rovnovážnými potenciály pro K^+ a Cl^- . Za klidových podmínek má somatodendritická membrána motoneuronu nižší potenciál, jednak proto, že je vždy trochu propustná pro Na^+ (viz Goldmanova rovnice), jednak proto, že i v klidu jsou neustále uvolňována nepatrná množství budivého mediátoru. Aktivita tlumivých synapsí vede proto ve většině případů k hyperpolarisaci. Na některých tlumivých synapsích dochází pouze k otevírání chloridových kanálů. Chloridové ionty jsou rozloženy pasivně, takže jejich koncentrace na obou stranách membrány odpovídají klidovému potenciálu.

Mechanismus tlumivého účinku těchto synapsí spočívá v tom, že drží membránový potenciál na klidové hodnotě a "zkratují" EPSP. Hyperpolarisace se při tom nemusí projevit.

Postsynaptické potenciály se vracejí k výchozí hodnotě mnohem pomaleji, než akční potenciály; udává se, že časová konstanta (t.j. hodnota, za kterou výchylka klesne na 37% maxima) je asi 4 ms. Tento exponenciální návrat je důsledkem pasivních vlastností membrány, která se chová jako kondensátor. Vlastní iontové proudy, které jsou podstatou postsynaptických potenciálů jsou mnohem kratší, což je možno dokázat metodou napěťového zámku.



Obr. 14. Idealizované schéma typického motoneuronu.

Z místa synapse se vzniklé změny membránového potenciálu šíří po somatodendritické oblasti neuronu pouze elektrotonicky, t.j. **pasivně** tak, že **jejich amplituda ubývá** jednak se vzdáleností od synapse, jednak značně závisí na geometrických poměrech příslušné části buňky (např. v tenkých dendritech je úbytek amplitudy větší, než v tlustých). Pro vznik vzruchu má rozhodující význam hodnota membránového potenciálu v místě s nejnižším prahem pro vzestup sodíkové propustnosti. U míšních motoneuronů je tímto místem kuželovitě vybíhající část těla buňky (tzv. iniciální segment), na kterou navazuje axon (obr. 14). Poklesne-li v tomto místě membránový potenciál o více než prahovou hodnotu, vzniká zde akční potenciál, který se dále šíří mechanismem, popsáním v předchozí kapitole. Vzhledem k tomu, že na jednom neuronu je mnoho synapsí (na průměrném míšním motoneuronu kolem 10 000), je vznik vzruchu výsledkem váženého algebraického součtu jejich účinků na hodnotu membránového potenciálu v místě iniciálního segmentu.

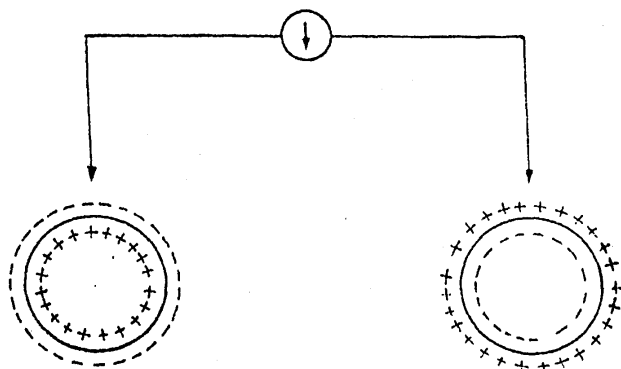
Receptorový potenciál.

Receptory jsou orgány, které převádějí různé formy energie na vzruchovou aktivitu. Formu energie, na niž bude receptor reagovat určuje jeho stavba. Ve všech případech energie působící na receptor vyvolává místní změnu membránového potenciálu zvanou **generátorový potenciál**. Ve většině případů má generátorový potenciál charakteristiku analogickou excitačnímu postsynaptickému potenciálu, výjimku tvoří generátorový potenciál světločivných elementů tyčinek a čípků ve zrakovém systému obratlovců, což bude podrobně popsáno v příslušné kapitole.

Podrobnosti vztahu podnětu, generátorového potenciálu a vzniku vzruchové aktivity je možno nejlépe popsat na receptoru zvaném Paciniho tělísko, v němž jsou výhodné podmínky pro registraci těchto dějů. Tento mechanismus bude popsán v kapitole speciální neurofysiologie pojednávající o dostředivých systémech.

Extracelulární registrace

Většina klinických elektrofyziologických metod se zakládá na extracelulární registraci elektrických projevů činnosti příslušných orgánů. Abychom extracelulárně naměřili nějaký potenciální rozdíl, musí být odlišný membránový potenciál na různých místech **téže** buňky.

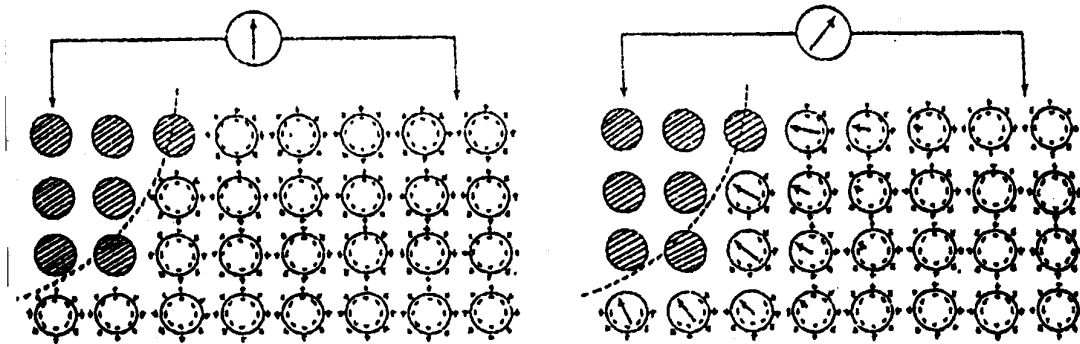
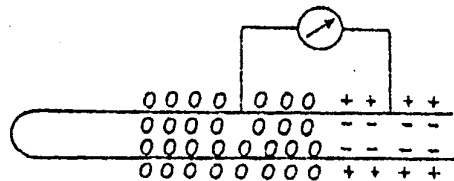


Obr. 15. Nepřítomnost extracelulárně měřitelného potenciálního rozdílu mezi buňkami s odlišným membránovým potenciálem, rozloženým rovnoměrně po celé buňce.

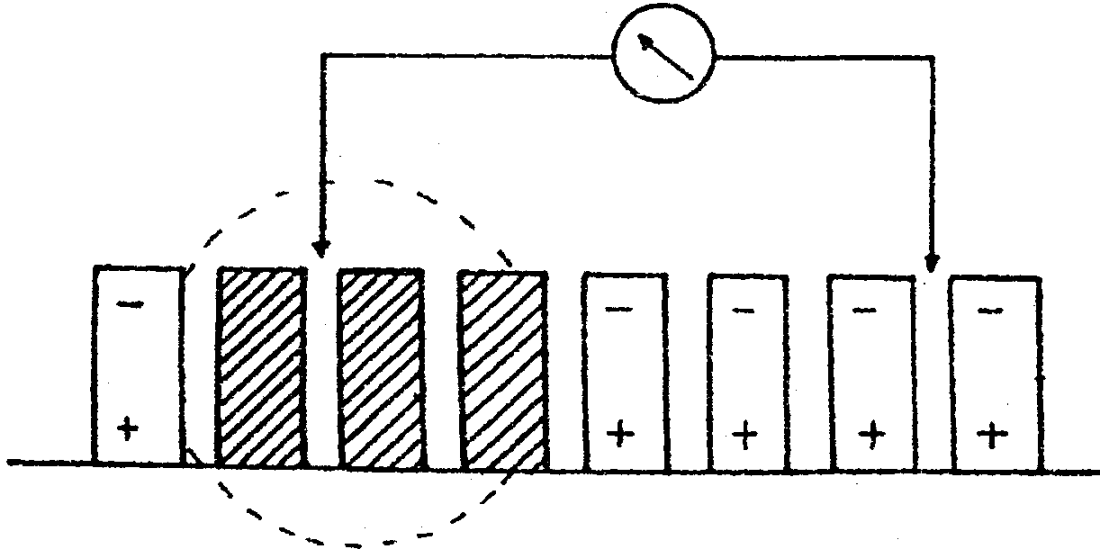
Tuto skutečnost je nutno zdůraznit. **Nenaměříme žádný potenciál mezi dvěma buňkami, jejichž potenciál je velmi rozdílný, ale stejnoměrně rozložený po celé membráně** (obr. 15), analogicky, jako nenaměříme žádný potenciál mezi kladným a záporným pólem dvou baterií, které nejsou navzájem spojené. Jako příklad si uvedeme vznik demarkačního potenciálu, který většinou měříme na vláknitých buňkách (např. svalových) jako potenciální rozdíl mezi zdravou a poškozenou (např. tepelně koagulovanou a pod.) částí vlákna. Poškozená část je vzhledem ke zdravé

části negativní (obr. 16). Demarkační potenciál však můžeme měřit i v tkáni tvořené přibližně kulatými buňkami, u nichž neprevládá žádný rozměr ani nemají žádné delší výběžky. Pečlivě si všimněme, jak zde tento potenciál vzniká. **Žádný demarkační potenciál by nevznikl, kdyby některé buňky byly zcela depolarisovány a zbývající měly membránový potenciál stejnoměrně rozložený po celé membráně.** Demarkační potenciál v tkáni tohoto typu vzniká tím, že část buněk ležících při okraji poškozené oblasti má membránu na straně přivrácené k poškozenému místu více porušenou a tedy i více depolarisovanou, než na straně opačné. Takto vzniklé dipóly na buňkách obklopujících poškozené místo se vektorově sčítají a vytvářejí tak demarkační potenciál (obr. 17 - vpravo).

Zajímavé je, že poškozené místo nemusí mít vždy jen negativní potenciál. Např. v žaludeční sliznici vytvářejí buňky za fyziologických poměrů dipoly, orientované záporným koncem do žaludeční dutiny (souvislost s vylučováním Cl⁻ pro tvorbu HCl). V tomto případě, měříme-li potenciál poškozené části sliznice proti zdravému povrchu, je poškozená oblast pozitivní (obr. 18).



Obr. 16 a 17. Měření demarkačního potenciálu



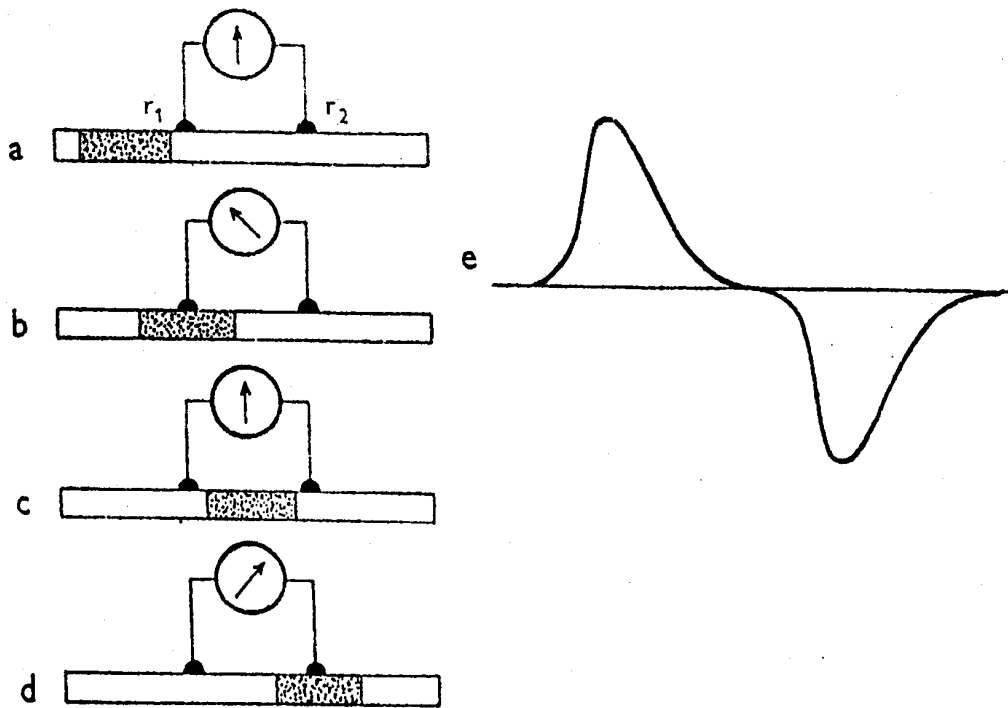
Obr. 18. Vznik pozitivního demarkačního potenciálu v žaludeční sliznici.

Pro objasnění záznamu rychle se měnících elektrických jevů v tkáni si nyní představme maximálně zjednodušenou situaci: nervové vlákno v prostorovém vodiči, jímž může být např. nádobka naplněná fyziologickým roztokem. V podstatě můžeme registrovat dvojím způsobem - bipolárně nebo monopolárně.

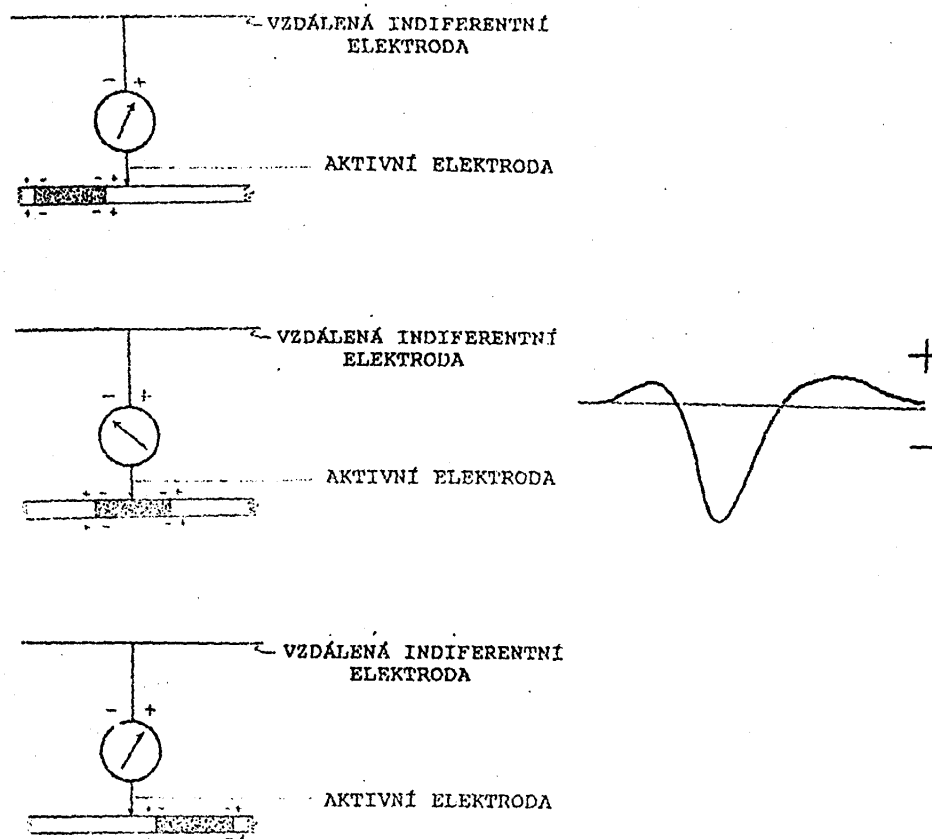
Bipolární registrace akčního potenciálu elektrodami umístěnými v těsné blízkosti vlákna je zobrazena na obr. 19. Protože v oblasti vzruchu je polarita membrány opačná, než v okolních úsecích, je tato část povrchu

Obr. 19. Bipolární registrace akčního potenciálu.

nervového vlákna proti ostatnímu povrchu negativní. Protože vzruch se po nervovém vlákne pohybuje, je registrována vlna bifasická. Elektroda, ke které vzruch dorazí dříve je napřed negativní a potom pozitivní vzhledem ke druhé elektrodě. Vzdalujeme-li obě elektrody od vlákna, amplituda registrované vlny se zmenšuje, ale vlna zůstává stále bifasická. Kvalitativní změna nastane, vzdálíme-li jednu elektrodu mnohem více než druhou. Změny potenciálu se pak na vzdálenější elektrodě projevují mnohem méně než na elektrodě v blízkosti vlákna, a pokud je vzdálená elektroda dostatečně daleko, můžeme je zanedbat a tím dostáváme model snímání **monopolárního**. Vzdálenou elektrodu pak nazýváme **indiferentní** nebo **referenční**, blízkou označujeme jako **aktivní**.



Pro monopórní záznam je charakteristické, že aktivní elektroda je pozitivní, nalézala-li se v místě, kde proud vytéká z buňky ven (tato část membrány má vyšší membránový potenciál než je průměrný membránový potenciál sousedních míst na této membráně) a je negativní, je-li v místě, kde proud vstupuje membránou dovnitř vlákna. Průchod vzruchu pod aktivní elektrodou se tedy projeví trifázickou vlnou (obr. 20). Blíží-li se vzruchová vlna k aktivní elektrodě, nebo vzdaluje-li se od ní, je část membrány pod elektrodou pozitivnější než blízký depolarizovaný úsek, (proud vytéká v tomto místě z buňky ven) a elektroda registruje pozitivitu. V okamžiku, kdy se depolarizovaný úsek (v němž proud teče do buňky) nachází přímo pod elektrodou, je zaregistrována negativita. Bifázická vlna napřed negativní a potom pozitivní by se objevila tehdy, kdyby depolarisace vznikla přímo pod elektrodou a šířila se od ní. Naopak, bifázická vlna napřed pozitivní a pak negativní by znamenala příchod vzruchu do blízkosti elektrody a jeho zánik v této oblasti.



Obr. 20. Unipolární registrace akčního potenciálu.

Monofázická negativita většinou znamená vznik podráždění (depolarisace) v místě elektrody, které se dále nešíří. Reakce tohoto typu jsou typické pro oblast somatodendritické membrány, mohou se vyskytnout i v terminální oblasti axonu (viz presynaptická inhibice). Monofázická pozitivita může znamenat buď místní hyperpolarisaci nebo vzdálenou stacionární depolarisaci. Teoreticky by monofázická negativita mohla znamenat i vzdálenou místní hyperpolarisaci, jelikož však absolutní hodnota hyperpolarisace bývá nižší než u depolarisace, není příliš pravděpodobné, že by se projevovala výrazněji na větší vzdálenost.

Principiálně stejné zákonitosti, jaké jsme odvodili pro vlákno ve fyziologickém roztoku platí i pro registraci bioelektrických jevů v prostorovém vodiči, jímž je živočišná či lidská tkáň. Musíme si však uvědomit, že elektroda o ploše 1 mm^2 snímá vektorový součet elektrických projevů ohromného množství buněk, z nichž některé mohou vykazovat velmi rozdílnou aktivitu, která je však překryta aktivitou většiny buněk.

Často přicházíme do rozpaků, zda zaregistrovanou pozitivitu máme interpretovat jako hyperpolarisaci v blízkosti aktivní elektrody, nebo jako vzdálenou depolarisaci. Někdy bývá toto rozlišení možné pouze snímáním pomocí několika

elektrod. Podrobnější rozbor této zajímavé problematiky však přesahuje rámec těchto skript.

EEG

Přiložíme-li na kůži lebky dvě elektrody a připojíme-li je přes vhodný zesilovač k zapisovači, dostaneme záznam elektrických projevů činnosti mozku (EEG). Elektrofyziologická podstata EEG není ještě zcela objasněna. Zřejmě se **nejedná o sumaci akčních potenciálů**, podstatou EEG jsou **spíše postsynaptické potenciály** korových neuronů, synchronně kolísající pod vlivem vzruchů, přicházejících z retikulární formace a zejména z nespecifických jader thalamu. Největší podíl na genezi EEG mají potenciály vzniklé na apikálních dendritech, které jsou orientované kolmo na povrch kůry, takže se vzniklý dipol nejlépe promítá na povrch lebky. Rovněž gliové buňky, jejichž membránový potenciál je pasivně závislý na extracelulární koncentraci draselných iontů (podle Goldmanovy rovnice), se mohou částečně podílet na genezi EEG.

Při snímání EEG působí lebka a lebeční pokrývky jako zkratovací faktor (bočník, "shunt"), takže při extrakraniální registraci snímáme pouze změny, které vznikají současně na ploše nejméně 2,5 x 2,5 cm. V pokusech na zvířatech nebo při neurochirurgických operacích u člověka můžeme registrovat elektrické děje přímo z povrchu kůry. Takový záznam se jmenuje elektrokortikogram (ECoG).

Charakter záznamu z různých míst, jeho fyziologické a některé patologické změny budou probírány v kapitolách o retikulární formaci a o spánku.

Poněkud odlišný mechanismus geneze mají **primární vyvolané odpovědi**, které jsou výrazem příchodu specifické senzorické informace do příslušných korových oblastí. Protože specifické dráhy končí ve **čtvrté korové vrstvě**, v této hloubce je lokalizovaná negativita, odpovídající příslušným EPSP (depolarisaci), což se na povrchu mozku projeví jako pozitivní vlna. Mechanismus vzniku **sekundárních vyvolaných odpovědí**, které mají delší latenci a vyskytují se i mimo primární projekční oblasti, bude vysvětlen v kapitole o thalamo-kortikálních vztazích.

Dráždění elektrickým proudem

Z teoretického hlediska je nejjednodušším případem intracelulární dráždění, neboť zde všichni aplikovaný proud prochází membránou a ovlivňuje membránový potenciál. Ke vzniku vzruchu dojde tehdy, poklesne-li membránový potenciál vlivem dráždícího proudu o jistou **prahovou** hodnotu. Při intracelulárním dráždění můžeme docílit tohoto poklesu membránového potenciálu dvojitým způsobem: 1) aplikací

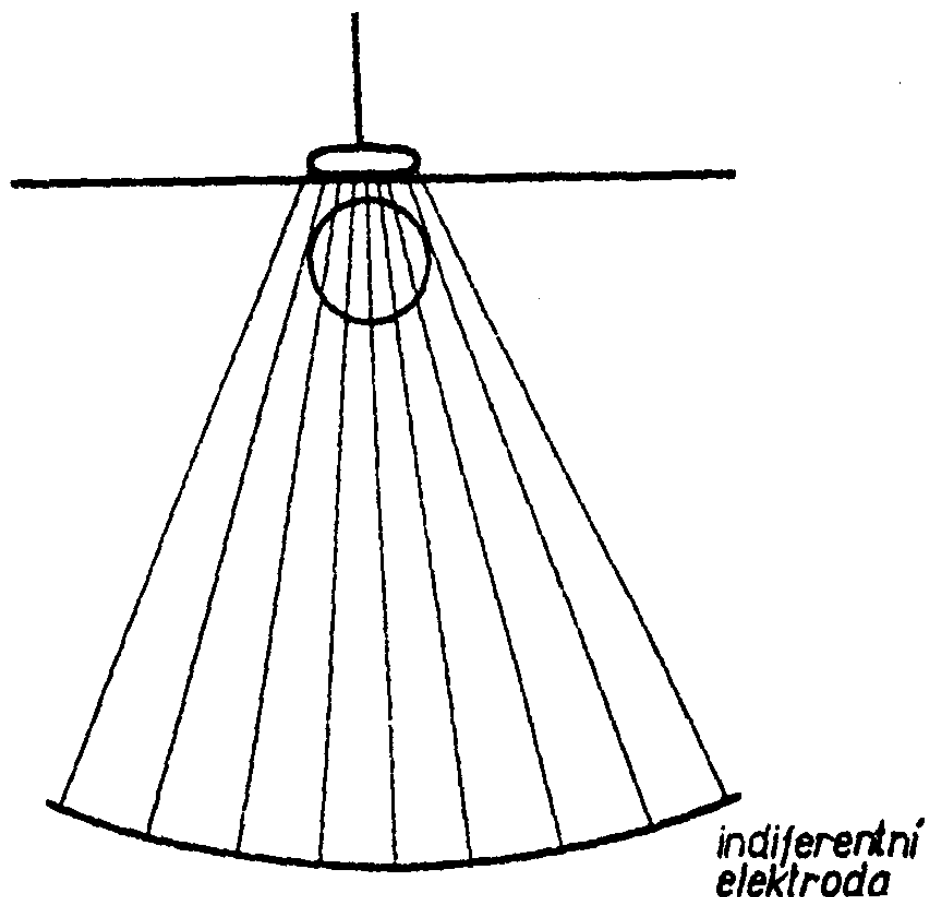
pozitivního pulsu do nitra vlákna; 2) přerušením konstantního proudu, který vyvolával hyperpolarisaci membrány. Prochází-li konstantní proud membránou dovnitř buňky, zvyšuje membránový potenciál. Jistou dobu po zapnutí proudu je toto zvýšení membránového potenciálu doprovázeno snížením dráždivosti, které však posléze vymizí (tzv. akomodace). Jestliže po návratu dráždivosti na původní hodnotu přerušíme proud, pokles zvýšeného membránového potenciálu na normální hodnotu může vybavit vzruch. Jev **akomodace** se může uplatnit i v prvním případě, kde je lépe prozkoumán - kdybychom zvyšovali pozitivitu vnitřku vlákna velmi pomalu, nedošlo by ke vzniku vzruchu ani při velkém poklesu membránového potenciálu, protože by současně stoupal práh pro vybavení vzruchu (tzv. **vplížení podnětu** způsobené uzavíráním inaktivačních hradel napětově řízených sodíkových kanálů). Přesný mechanismus dějů, působících akomodaci v druhém případě (dlouhodobá hyperpolarisace) není znám.

Své teoretické úvahy o intracelulárním dráždění můžeme uzavřít tím, že k vybavení vzruchu dojde tehdy, poklesne-li membránový potenciál o nadprahovou hodnotu buď v důsledku zapnutí depolarizujícího proudu nebo vypnutím hyperpolarizujícího proudu, který před tím určitou dobu působil.

Při extracelulárním dráždění jsou poměry velmi komplikované, hlavně geometrickým rozložením aplikovaných proudů. V klinické praxi se používá hlavně monopolárního dráždění. Dráždící elektroda má malou plochu a je umístěna v blízkosti nervu, indiferentní elektroda má velkou plochu (aby hustota proudu byla malá) a je umístěna na vzdálenějším místě. Při použití pravoúhlého elektrického pulsu jako podnětu je nejnižšího proudu třeba k vybavení vzruchu při zapnutí proudu, je-li aktivní elektroda katodou. Vyšší intenzita je potřebná při zapnutí anody a ještě vyšší při jejím rozpojení. Nejvyšší proud je zapotřebí při vypnutí dráždícího proudu, je-li aktivní elektrodou katoda. Toto pořadí účinnosti monopolárních aplikací stejnosměrného elektrického proudu popsal již před více než 100 lety Pflüger, podle nějž bylo nazváno. **Pflügerovo pravidlo** je možno zkráceně vyjádřit následujícím pořadím účinnosti:

KZ > AZ > AO > KO

Toto pořadí je možno vysvětlit analýzou průchodu dráždícího proudu nervovým vláknem. Nebudeme prozatím brát v úvahu skutečnost, že většina extracelulárně aplikovaného proudu vláknem neprochází v důsledku vysokého odporu klidové membrány; tento fakt sice určuje celkovou intenzitu aplikovaného proudu, nemá však vliv na relativní účinnost čtyř výše zmíněných podnětů. Průchod proudu vláknem ukazuje obr. 21. Vidíme, že proud protékající membránou v místě přivráceném k dráždící elektrodě protéká opačným směrem, než v místě od aktivní elektrody odvráceném a ovlivňuje na obou místech membránový potenciál opačným způsobem. Jak je však patrné z obrázku, prochází proud na straně dráždící elektrody podstatně



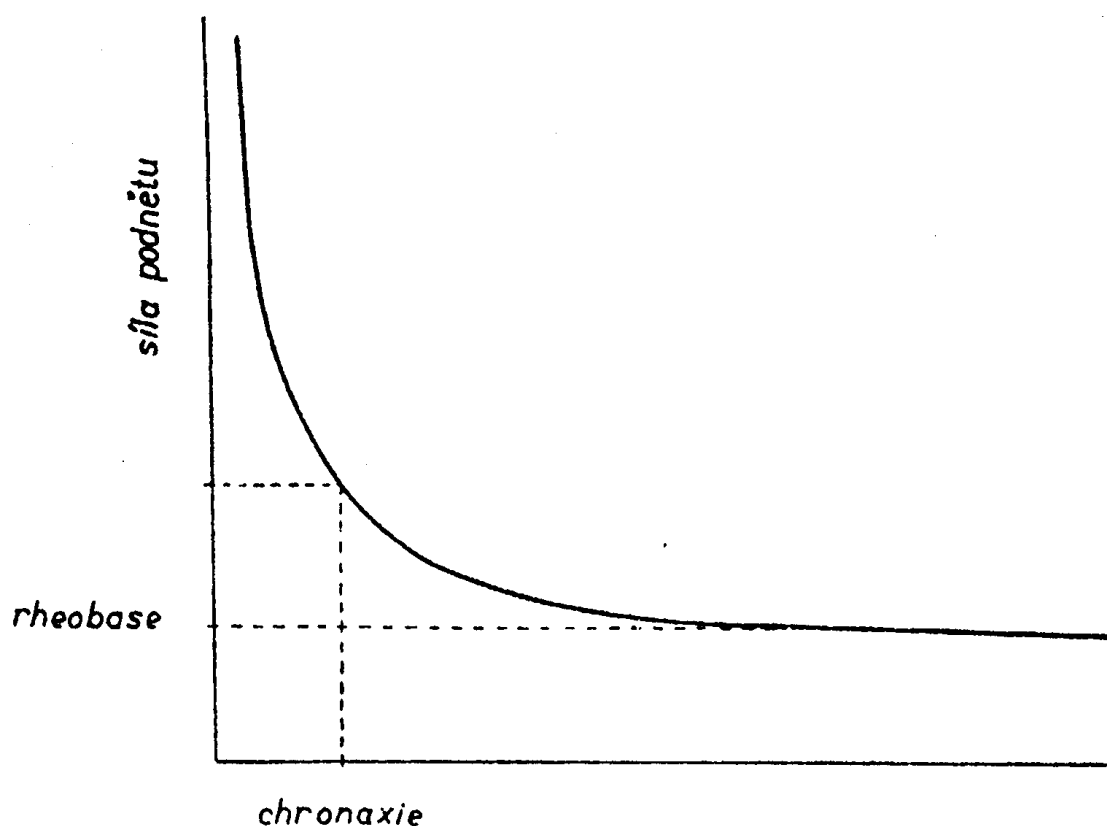
Obr. 21. Průchod dráždícího proudu nervovým vláknem při unipolární stimulaci.

menší plochou membrány a proto je jeho hustota a tedy i jeho účinnost podstatně vyšší než na protilehlé straně. Je-li dráždící elektrodou katoda, při zapnutí proudu dojde k poklesu membránového potenciálu na straně přivrácené k dráždící elektrodě a pokud je pokles membránového potenciálu dostatečný vznikne vzruch na této straně. Na opačné straně dojde k hyperpolarisaci a ke snížení dráždivosti. Je-li dráždící elektrodou anoda, dojde při zapnutí proudu k poklesu membránového potenciálu na odvrácené straně vlákna (někdy říkáme, že tkáň na opačné straně než je anoda působí jako virtuální katoda). Protože však proud zde prochází větší plochou membrány, je jeho hustota menší a je tedy pro vybavení vzruchu nutná vyšší intenzita. Při přerušení anodické polarizace vzniká vzruch na přivrácené straně vlákna, vyšší intenzita proudu je však nutná v důsledku menší účinnosti tohoto mechanismu vybavení vzruchu. Při rozepnutí katody se navzájem násobí oba nepříznivé faktory (menší hustota proudu a menší účinnost procesu) a proto je potřeba proudu nejvyšší intenzity.

Tento sled účinností různých typů podnětů má význam pro praktickou neurologii. Při určitém poškození motorického nervu se objevuje tzv. **reakce zvrhlosti**, při níž je toto pořadí porušeno.

Chronaxie

Aby elektrický podnět vyvolal vzruch, musí působit po určitou dobu, zřejmě proto, že membrána se z hlediska pasivních elektrických vlastností chová jako kondensátor, takže ke změně napětí je třeba přivést nebo odvést určitý náboj. Z toho by vyplývalo, že účinek elektrického proudu by měl být úměrný přenesenému elektrickému množství, tedy součinu intenzity proudu a doby jeho působení. Závislost intenzity proudu a doby působení by pak byla znázorněna rovnoosou hyperbolou. Ve skutečnosti jsou poměry mnohem komplikovanější. Proudů velmi nízké intenzity nevedou ke vzniku vzruchu ani při velmi dlouhé době působení - souvisí to s výše zmíněnou akomodací - napětí na membráně klesá tak pomalu, že dojde ke vplížení podnětu (uzavření inaktivačních hradel napěťově řízených sodíkových kanálů). Závislost intenzity proudu a času potřebného pro vybavení vzruchu vyjadřuje tzv. **Hoorweg-Weissova křivka**, znázorněná na obr. 22. Podobá se hyperbole, její vodorovná větev se však neblíží k nulové intenzitě, ale je v **Obr. 22. Hoorwegova - Weissova křivka**.



určité výši rovnoběžná s osou x.

Zatím jsme nebrali v úvahu skutečnost, že při extracelulárním dráždění pouze část proudu prochází vláknem a podílí se na změnách vedoucích k vybavení vzruchu, většina proudu však prochází extracelulárním prostorem. Tento fakt znemožňuje přímé měření intenzity dráždícího proudu i srovnání vzrušivosti jednotlivých nervů porovnáním prahových podnětů; větvení proudu velmi záleží na geometrickém vztahu elektrody, nervu i ostatního vodivého okolí, který je u každého nervu jiný. Tyto zkreslující faktory částečně vylučuje **chronaximetrie**: Napřed

zjistíme prahovou intenzitu pravoúhlého elektrického pulsu o dlouhém trvání, který se nazývá **rheobase**. Pak zvýšíme intenzitu tohoto podnětu na dvojnásobek a hledáme nejkratší čas, při kterém dochází ke vzniku vzruchu. Tento **čas** se nazývá **chronaxie** (obr. 22). Jelikož dráždivý proud se větví při obou měřeních stejně, chronaxie tím není příliš ovlivněna. Je závislá na tvaru Hoorwegovy křivky a přibližně charakterisuje vzrušivost nervu. Chronaxie je tedy vhodným indexem relativní vzrušivosti tkání; např. chronaxie nervového vlákna je mnohem kratší, než chronaxie kosterního svalu. Řada poškození nervů nebo svalů se projevuje prodloužením jejich chronaxie.

Mediátorové systémy

Přenos a zejména zpracování informace v nervové soustavě je výsledkem působení celé řady mediátorů na nejrůznějších typech synapsí. Nejdéle jsou známé mediátory, působící v periferním nervstvu, kde jsou nejpřístupnější fyziologické analýze. Na nich byly objeveny základní mechanismy synaptického přenosu, z nichž většina se uplatňuje i v centrálním nervovém systému.

Mediátory periferního nervového systému

V **periferním** nervovém systému se nejvýznamněji uplatňují následující mediátory:

Acetylcholin: autonomní ganglia sympatiku i parasympatiku

postgangliová vlákna parasympatiku

nervosvalová ploténka

cholinergní vlákna sympatiku (např. potní žlázy)

Noradrenalin: postgangliová vlákna sympatiku

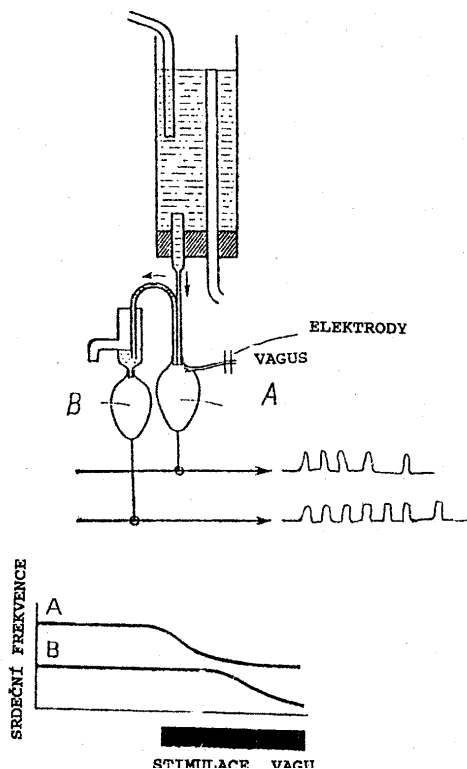
Dopamin malé intenzivně fluoreskující (SIF) buňky ve vegetativních gangliích

Serotonin plexus myentericus

Histamin podílí se na periferní recepci bolesti

Prvním prokázaným účinkem mediátoru bylo zpomalení srdeční akce vlivem acetylcholinu uvolněného při stimulaci vagu.

Obr. 23. Objev acetylcholinu.



Loewi již na konci minulého století předpokládal, že pokles srdeční frekvence při dráždění nervu vagu je způsoben látkou, kterou bloudivý nerv při své aktivitě vylučuje. Kolem roku 1921 se mu to podařilo prokázat experimentálně. Schéma jeho pokusu je na obr. 23. Loewi vypreparoval dvě žabí srdce, jedno i s neporušeným bloudivým nervem (A na obr. 23) a propojil je tak, že perfundující tekutina protékala od srdce se zachovanou vagovou inervací do druhého, denervovaného (B na obr. 23). Obě srdce vykazovala pravidelnou spontánní aktivitu. Když podráždil bloudivý nerv, nejprve zpomalilo svou akci inervované srdce (A) a po určitém zpoždění, odpovídajícím době pohybu perfusní tekutiny od jednoho srdce k druhému, zpomalilo svou činnost i srdce B (obr. 23 dole). Tím byl podán přesvědčivý

důkaz o chemickém mechanismu působení vagu na srdeční činnost.

Další dobře prozkoumaný periferní účinek acetylcholinu je přenos signálu na nervosvalové ploténce kosterního svalu. Tyto dva děje se však zásadně liší, a to nejen na první pohled zřejmou skutečností, že první má inhibiční a druhý excitační charakter, ale i svým mechanismem a možnostmi farmakologického ovlivnění. Účinek mediátoru na postsynaptický element není dán pouze jeho chemickou strukturou, ale zejména charakterem **membránového receptoru**, na který se mediátor váže, a způsobem, jak navázání mediátoru na receptor ovlivní aktivitu postsynaptického neuronu. Receptory, na které se váže acetylcholin, můžeme dělit na dvě základní skupiny podle synergistů, které k nim mají afinitu.

Na nervosvalové ploténce a na synapsích vegetativních ganglií (sympatických i parasympatických) může působit jako synergista nikotin, podle kterého se příslušný receptor nazývá **nikotinový**. Aktivací tohoto receptoru se otevírají iontové kanály, které jsou součástí receptoru. Na^+ , K^+ a Ca^{2+} prostupují membránou postsynaptické buňky ve směru svých koncentračních spádů, membránový potenciál směřuje k nule (viz Goldmanova rovnice), takže nastává **depolarisace** postsynaptické membrány. Aktivace nikotinového receptoru má bezprostřední excitační účinek. Rychlý nástup depolarisace je důsledkem skutečnosti, že receptor i kanál je tvořen tímž komplexem bílkovin, složeným pravděpodobně ze pěti podjednotek (obr. 34). Nikotinové receptory v gangliích a nervosvalové ploténce mají poněkud odlišné vlastnosti což umožňuje jejich selektivní farmakologickou blokádu: v gangliích např. hexametoniem, na nervosvalové ploténce např. šípovým jedem zvaným **kurare**.

Muskarinový receptor se nachází v srdečním svalu a v hladkém svalstvu některých cév, kde má jeho aktivace inhibiční účinek, a ve žlázách a hladkém

svalstvu zažívacího traktu, kde zprostředkuje excitaci. Je nazván podle jedu muskarinu, který se vyskytuje v některých druzích muchomůrek. Muskarinové účinky acetylcholinu je možno potlačit **atropinem**.

Příkladem inhibičního muskarinového účinku je snížení srdeční frekvence při aktivitě nervu vagu. Vazba acetylcholinu na muskarinový receptor v srdečních síních spustí složitou kaskádu dějů, jejímž výsledkem je otevírání K^+ kanálů a hyperpolarisace. V případě excitačního účinku aktivace muskarinového receptoru (např. v hladkém svalstvu zažívacího traktu) dochází k zahájení podobného řetězce enzymatických dějů, jehož výsledkem je otevření kanálů pro Na^+ , K^+ a Ca^{2+} , což vede k depolarisaci. V jiných buňkách (převážně v neuronech CNS) vede aktivace muskarinového receptoru k excitaci prostřednictvím uzavírání K^+ kanálů, které má za následek déletrvající depolarisaci.

Bylo zjištěno, že existuje pět podtypů muskarinového receptoru, které označujeme m1 - m5. Vazba acetylcholinu na receptor m1 nebo m3 či m5 aktivuje enzym fosfolipázu C, která štěpí fosfatidylinositol (fosfolipid, obsažený v buněčné membráně) na inositol 1,4,5 trifosfát a diacylglycerol. Inositol 1,4,5 trifosfát mobilizuje intracelulární Ca^{2+} ionty (převážně z endoplasmatického retikula) a diacylglycerol prostřednictvím těchto vápenatých iontů aktivuje proteinkinasy C, která fosforyluje řadu bílkovin, včetně těch, které tvoří iontové kanály a mění jejich propustnost. Nejvýznamnější složkou celého řetězce jsou vápenaté ionty, které zde slouží společně s diacylglycerolem jako tzv. druhý posel (second messenger).

Vazba acetylcholinu na receptory podtypu m2 nebo m4 vyvolává jiný řetěz reakcí, který přes inhibici adenylátcyklázy tlumí činnost proteinkinasy A. Tento mechanismus bude podrobně popsán u adrenergických receptorů.

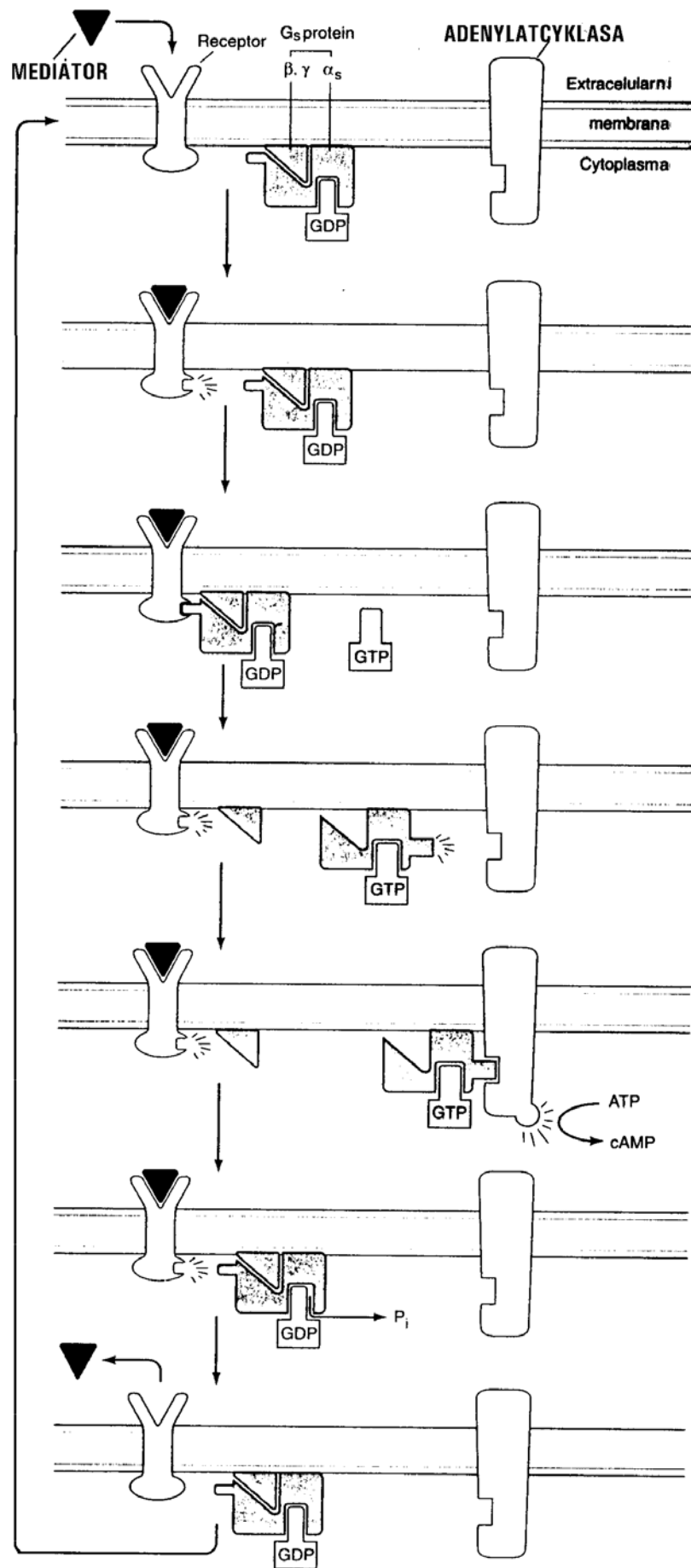
Ve všech těchto případech, přestože jde o rozdílné děje, je změna propustnosti příslušných kanálů výsledkem složité metabolické aktivity a proto tento typ reakce někdy nazýváme **metabotropní**, na rozdíl od přímého otevření iontového kanálu, který je součástí receptorového komplexu (jako např. při aktivaci nikotinového receptoru), který nazýváme **ionotropní** účinek.

Dalším dobře známým mediátorem, jehož funkce byla do značné míry objasněna při studiu periferních účinků vegetativního systému je **noradrenalin**, který se svým metylovaným derivátem adrenalinem a dalším významným mediátorem **dopaminem** patří mezi **katecholaminy**. Zatímco adrenalin se uplatňuje především jako hormon cirkulující v krvi, na periferních zakončeních sympatiku má rozhodující význam noradrenalin. Dopamin se významně uplatňuje v CNS, v periferním nervstvu se nachází pouze v malých, intenzivně fluoreskujících buňkách (SIF interneuronech) ve vegetativních gangliích, kde se podílí na modulaci přenosu informace prostřednictvím pomalých IPSP. Jeho význam bude vysvětlen později.

Účinky noradrenalinu (a také adrenalinu) závisí na receptoru, na který se zmíněný mediátor naváže. Z fyziologie oběhové soustavy již víme, že existují čtyři typy adrenergických receptorů: α_1 , α_2 , β_1 a β_2 . Noradrenalin se může vázat na kterýkoli z nich (i když s velmi rozdílnou afinitou) a jeho **účinek je tedy určen přítomností určitého receptoru**. Receptor α_2 se může vyskytovat i na presynaptické membráně a jeho aktivace se podílí na **autoregulaci výlevu** noradrenalinu.

Adrenoreceptor α_1 přenáší informaci o navázání mediátoru prostřednictvím řetězu chemických reakcí, který je analogický jako u muskarinových receptorů m_1 , m_3 a m_5 . Působí v něm jako druhý posel diacylglycerol a vápenaté ionty a končí aktivací proteinkinázy C. U všech ostatních typů adrenergických receptorů (α_2 , β_1 a β_2) a u celé řady receptorů pro jiné mediátory a některé hormony, se na přenosu informace podílí jako druhý posel **cyklický adenosinmonofosfát (cAMP)**.

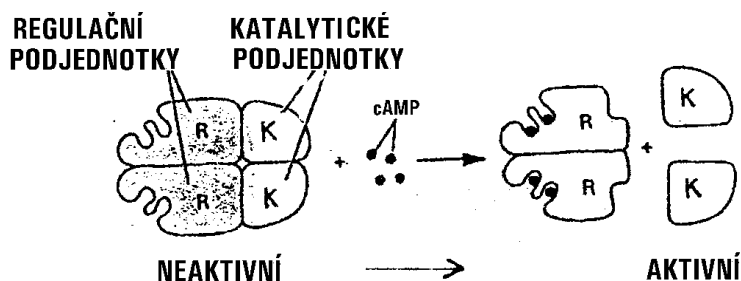
Receptor, což je transmembránově uložená bílkovina (glykoprotein), změní po navázání mediátoru (nebo hormonu) svou konformaci (obr. 24 - 2. řádek), čímž se zvýší jeho afinita ke GTP vázajícímu regulačnímu proteinu, který se nazývá G protein. Existuje řada G proteinů, z nichž nejdůležitější jsou stimulační G_s protein a inhibiční G_i protein. Všechny G proteiny jsou složeny ze tří nestejných podjednotek, které se označují symboly alfa, beta a gama. Podjednotka alfa v neaktivovaném stavu váže GDP. Po navázání agonisty na receptor vzniká komplex receptor-G protein, při němž se z podjednotky alfa uvolní GDP a je nahrazen GTP, jehož je v buňce více. Po navázání GTP ztratí podjednotka alfa afinitu vůči receptoru i vůči podjednotkám beta a gama. Osamostatní se, čímž získá afinitu k adenylátcykláze (obr. 24 - 4. řádek). Váže se na ni a pokud se jedná o G_s tak ji aktivuje (obr. 24 - 5. řádek). Aktivovaná adenylátcykláza vytváří z ATP cyklický AMP, který pak aktivuje proteinkinázu A (obr. 25). Po určité době se v důsledku GTPázové aktivity GTP přemění na GDP, alfa podjednotka se oddělí od adenylátcyklázy, spojí se s podjednotkami beta a gama a G-protein je připraven k nové interakci s receptorem.



Obr. 24. Funkce G-proteinu.

Specifitu G proteinu určuje podjednotka alfa, podjednotky beta a gama jsou u všech G proteinů stejné. Kromě již zmíněných G_s a G_i mají ze známých G proteinů zásadní význam G_t , který se též nazývá transducin a zajišťuje přenos informace z rhodopsinu v tyčinkách a čípcích a G_{olf} , který aktivuje adenylátcyklázu čichových receptorů při zpracování čichových podnětů. Málo jsou zatím prostudovány Gp proteiny (někdy označované též G_{PLC} proteiny), které se podílejí na přenosu informace z receptoru na fosfolipázu C v případě aktivace proteinkinázy C prostřednictvím diacylglycerolu a Ca^{2+} iontů, jak bylo popsáno na příkladu muskarinových receptorů m_1 , m_3 a m_5 .

Není zatím jasno, jak se realizuje inhibice adenylátcyklázy G_i proteinem. Aktivované podjednotky α_i mají pouze slabý inhibiční účinek. Spíše se zdá, že uvolněné podjednotky β_i a γ_i na sebe váží stimulační podjednotku α_s , čímž brání stimulaci adenylátcyklázy a tvorbě cAMP.



Obr. 25. Aktivace proteinkinasy A.

Cyklický AMP aktivuje proteinkinázu A následujícím způsobem: Neaktivní proteinkináza A je komplex složený ze dvou podjednotek (obr. 25). Katalytická podjednotka (K), která má schopnost fosforylovat bílkoviny je inhibována tím, že je navázána na regulační podjednotku (R). Navázání cAMP na regulační podjednotku způsobí dissociaci komplexu a uvolnění enzymaticky aktivní katalytické podjednotky, která fosforyluje různé bílkoviny, včetně iontových kanálů, a mění jejich vlastnosti. **Fosforylace určité bílkoviny je pravděpodobně nejvýznamnější mechanismus, kterým jsou fyziologicky ovlivňovány její vlastnosti.** Fosforylace iontového kanálu může zvýšit nebo snížit jeho propustnost (podle typu kanálu), fosforylace určitého enzymu může ovlivňovat jeho aktivitu.

Adrenergní receptory β_1 a β_2 přenášejí informaci cestou zvýšení cAMP, receptor α_2 snížením cAMP. (Receptor α_1 , jak již bylo řečeno, se uplatňuje přes aktivaci fosfolipázy C a prostřednictvím diacylglycerolu a Ca^{2+} jako druhých posílů.) Také dopaminergní receptory využívají cAMP jako druhého posla; aktivace D_1 má za následek zvýšení koncentrace cAMP zatímco aktivace receptoru D_2 vede ke snížení tvorby cAMP.

Obecné vlastnosti mediátorů.

Výše uvedené nálezy můžeme zobecnit v zásady platné nejen v periferním, ale i v centrálním nervovém systému.

Účinek mediátoru závisí na **receptoru**, na který se mediátor váže. Vazba mediátoru na receptor vede k řadě změn, z nichž z hlediska přenosu informace jsou nejdůležitější změny propustnosti membrány pro různé ionty. Ty jsou realizovány několika způsoby:

1. Otevření iontového kanálu, jehož přímou součástí je receptor, jak bylo demonstrováno na příkladu nikotinového cholinergního receptoru. Tento mechanismus (nazývaný ionotropní) zprostředkuje velmi rychlé reakce. Využívají jej, kromě již zmíněných cholinergních nikotinových receptorů, zejména **glutamátové receptory** (nejvýznamnější excitační elementy v CNS) a **GABA_A** a **glycinové receptory**, které jsou chloridové kanály a podílí se na většině útlumových procesů v CNS.

2. Aktivace G proteinu může vyústit ve tři různé metabolické řetězce vedoucí ke změně fosforylace a tím i propustnosti určitých iontových kanálů:

a) Aktivace adenylátcyklázy vede prostřednictvím zvýšení tvorby cAMP ke stimulaci proteinkinázy A. Mechanismus byl vysvětlen na příkladu adrenergických β receptorů.

b) Inhibice adenylátcyklázy vede k snížení tvorby cAMP a tím ke snížení aktivity proteinkinázy A. Příkladem je adrenergický α_2 receptor.

c) Aktivace fosfolipázy C má za následek vznik inositoltrifosfátu a diacylglycerolu. Dochází k mobilizaci Ca^{2+} iontů, které společně s diacylglycerolem aktivují proteinkinázu C. Tento mechanismus se uplatňuje u muskarinových cholinergních m1, m3 a m5 receptorů.

3. Aktivace G proteinu může vést k aktivaci fosfolipázy A₂, odštěpení kyseliny arachidonové z fosfolipidu a ke vzniku **prostaglandinů**, které se významně, i když zatím neznámým mechanismem, podílejí na synaptickém přenosu.

4. Aktivace G proteinu může přímo, bez účasti druhých posílů, prozatím neznámým mechanismem ovlivňovat pravděpodobnost otevření určitých kanálů.

Metabolické cesty používající jako druhého posla cAMP nebo diacylglycerol a Ca^{2+} ionty jsou společné pro mediátory i některé hormony. Následující přehled ukazuje, jakými mechanismy se informace přenáší v jednotlivých konkrétních případech. (Tento přehled je uváděn jen pro orientaci a **není** určen k tomu, aby se jej někdo učil nazpaměť.)

Aktivace adenylátcyklázy: Adrenalin (receptory β_1 a β_2), dopamin (receptor D₁), serotonin (receptor 5-HT₁), histamin (receptor H₂), adenosin (receptor A₂), vazoaktivní intestinální peptid, glukagon, parathormon, luteinizační hormon, vasopresin (receptor V₂), prolaktin, ACTH, kortikoliberin, somatoliberin.

Inhibice adenylátcyklázy: Acetylcholin (muskarinové receptory m₂ a m₄), noradrenalin (receptor alfa₂), dopamin (receptor D₂), GABA (receptor GABA_B), adenosin (receptor A₁), enkefalin (receptor d), somatostatin, prostaglandiny E₁ a E₂.

Aktivace fosfolipázy C: Acetylcholin (muskarinové receptory m₁, m₃ a m₅), noradrenalin (receptor alfa₁), histamin (receptor H₁), serotonin (receptor 5-HT₂),

substance P, cholecystokinin, pankreozymín, gastrin, angiotensin II, vasopresin (receptor V_1), thyreoliberin, gonadoliberin, somatostatin a jiné.

Mediátory můžeme dělit na **neurotransmitery** a **neuromodulátory**. Neurotransmitery se (podle definice) přímo účastní přenosu signálu, neuromodulátory zajišťují pro přenos informace v různých oblastech nervové soustavy optimální podmínky a podílejí se na jejím zpracování (tj. podílejí se na rozhodování, který signál se na určité synapsi přeneše a který ne). Mezi neuromodulátory můžeme zařadit i **neurohormony**, působící na místa nervového systému, vzdálená od synaptických spojů, popřípadě i mimo něj.

Hranice mezi transmitery a modulátory není přesná. Mediátor je možno považovat za transmitter pokud na příslušné synapsi zajišťuje rychlý přenos informace ionotropním mechanismem, což ovšem závisí na příslušném receptoru. Proto tentýž mediátor se může na některých synapsích uplatňovat jako transmitter a jinde působit modulačně. K excitačním transmitterům nepochybně patří kyselina glutamová, (a asi také kyselina asparagová) a acetylcholin na synapsích s nikotinovými receptory, kterých však je v CNS méně než muskarinových. Z inhibičních mediátorů sem patří GABA a glycin.

Modulátory jsou vesměs metabotropní mediátory. Jejich hlavní funkcí není vlastní přenos informace, ale nastavení určité úrovně reaktivity neuronální membrány, bližší k excitaci nebo útlumu. Neurony, které jsou nositeli této funkce, vytvářejí v CNS buněčné populace, co do počtu poměrně nevelké, jejichž anatomie je relativně dobře známa (např. modulačních cholinergních neuronů v mozku člověka je pouze půl milionu a 90% z nich je v Meynertově jádře, odkud vysílají výběžky do kůry) a které se označují jako **mediátorové systémy**. Budou popsány v následující kapitole.

Je však třeba zdůraznit, že kromě působení modulátorů v anatomicky definovaných mediátorových systémech, každý klasický mediátor má svůj kotransmitter, což bývá neuropeptid, adenosin ale i jiná látka. Na témže neuronu končí většinou synapse ionotropní i metabotropní a výsledné zpracování informací je úhrnem mnoha různých vlivů transmitterové, modulační a neurohormonální povahy. Synaptický přenos je ovlivňován i látkami, které nemají vůbec povahu mediátorů. Např. kyselina askorbová (vitamín C) usnadňuje excitaci některých glutamátergických synapsí.

Některé receptory jsou umístěny na presynaptické membráně a podílejí se na autoregulaci uvolňování mediátoru, většinou pomocí záporné zpětné vazby. Typické je toto uspořádání pro noradrenergí autoreceptory (α_2) a dopaminergní autoreceptory, které mohou být lokalizovány nejen na presynaptickém zakončení, ale i na těle presynaptického neuronu.

Dopaminergní autoreceptory mohou být citlivější k dopaminovým agonistům než postsynaptické receptory, což může vést k paradoxní situaci, že malé dávky agonistů (např. apomorfinu) mají opačné účinky, než bychom očekávali, neboť aktivací autoreceptorů se snižuje uvolňování endogenního dopaminu.

Přehled nejvýznamnějších mediátorů v CNS.

1. Aminokyseliny:

- glutamová
- asparagová
- gamaaminomáselná
- glycin

2. Acetylcholin

3. Aminy:

- dopamin
- noradrenalin
- adrenalin
- serotonin
- histamin

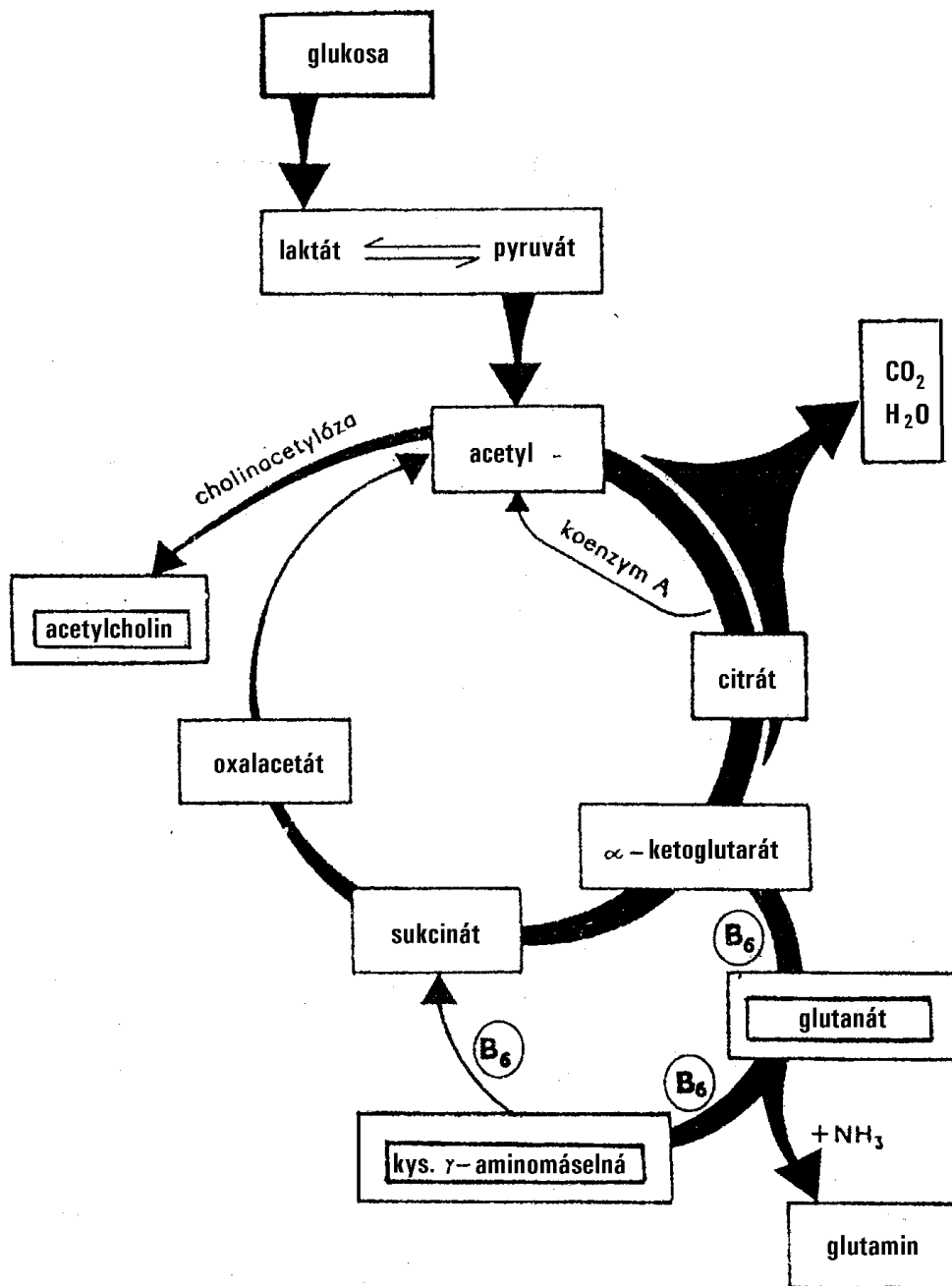
4. Peptidy:

- substance P
- enkefaliny
- endorfiny
- ostatní (cholecystokinin atd.)

5. Prostaglandiny

Z přehledu je zřejmé, že zatímco na periférii se nejvíce uplatňují acetylcholin a noradrenalin, v **CNS** se na přenosu informace podílejí zejména **aminokyseliny**, a to jak **excitační (glutamová)**, tak i **inhibiční (GABA)**. Úloha modulátorů je však rovněž nesmírně důležitá a porušení jejich funkce vede k závažným onemocněním, jako je např. těžká porucha paměti v důsledku poškození nucleus basalis Meynerti (cholinergní systém) při Alzheimerově chorobě, a jiné stavy, o kterých se zmíníme v systémové neurofyziologii.

Kyselina glutamová.

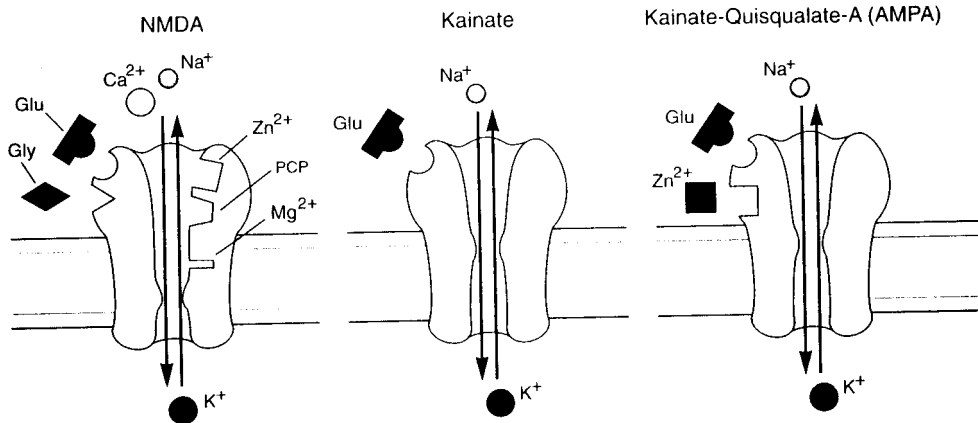


Obr. 26. Krebsův a glutamátový cyklus.

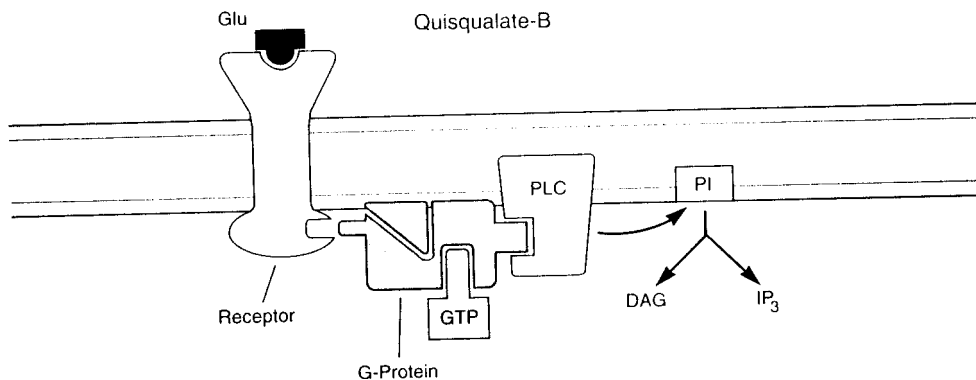
Glutamát vzniká transaminací z kyseliny alfa-ketoglutarové (obr. 26). Ze synaptické štěrby je odstraňován převážně zpětnou resorbci. Kyselina glutamová (eventuálně její sůl **glutamát**) je **nejuniverzálnějším excitačním mediátorem** v CNS. Byla prokázána v pyramidových buňkách mozkové kůry, v granulárních buňkách mozečku, v primárních neuronech senzoričkových drah a v mnoha oblastech hipokampu. V řadě dalších oblastí se její mediátorová funkce předpokládá s vysokou pravděpodobností a je jen otázkou času, kdy bude prokázána. Můžeme

předpokládat, že se podílí na převážné části **přenosu specifické informace** ve většině oblastí CNS.

Ionotropní glutamátové receptory



Metabotropní glutamátový receptor



Obr. 27. Glutamatergní receptory.

Bylo zjištěno, že existují nejméně tři podtypy receptorů, na něž se v přirozených podmínkách váže mediátor glutamát, eventuálně aspartát. Tyto podtypy se liší citlivostí k různým agonistům, podle nichž byly pojmenovány, analogicky jako rozdílné receptory pro acetylcholin byly pojmenovány podle agonistů muskarinu a nikotinu. **Kainátový** receptor má největší afinitu ke kyselině kainové, což je excitační látka, získaná z mořských chaluž *Digenia simplex*. **Quisqualátový**, nyní nazývaný **AMPA** receptor je přednostně aktivován stejnojmennou látkou, získanou ze semen rostliny rodu *Quisqualis*.

Účinek quisqualátu není zcela specifický a nedávno bylo prokázáno, že syntetická látka AMPA (alfa-amino-3-hydroxy-5-metyl -isoxazol-4-propionová kyselina) je mnohem specifičtějším agonistou quisqualátového receptoru než sám quisqualát. Proto někteří autoři používají místo názvu quisqualátový receptor pojmenování AMPA receptor. Název quisqualátový B receptor je nyní vyhrazen pro nedávno nově objevený metabotropní glutamatergní receptor, který má patrně společně s NMDA receptorem významnou úlohu v epileptogenesi.

Z hlediska plasticity CNS (ale i z mnoha dalších hledisek) jsou nejvýznamnější **NMDA receptory**, které jsou pojmenovány podle syntetického agonisty N-metyl-d-

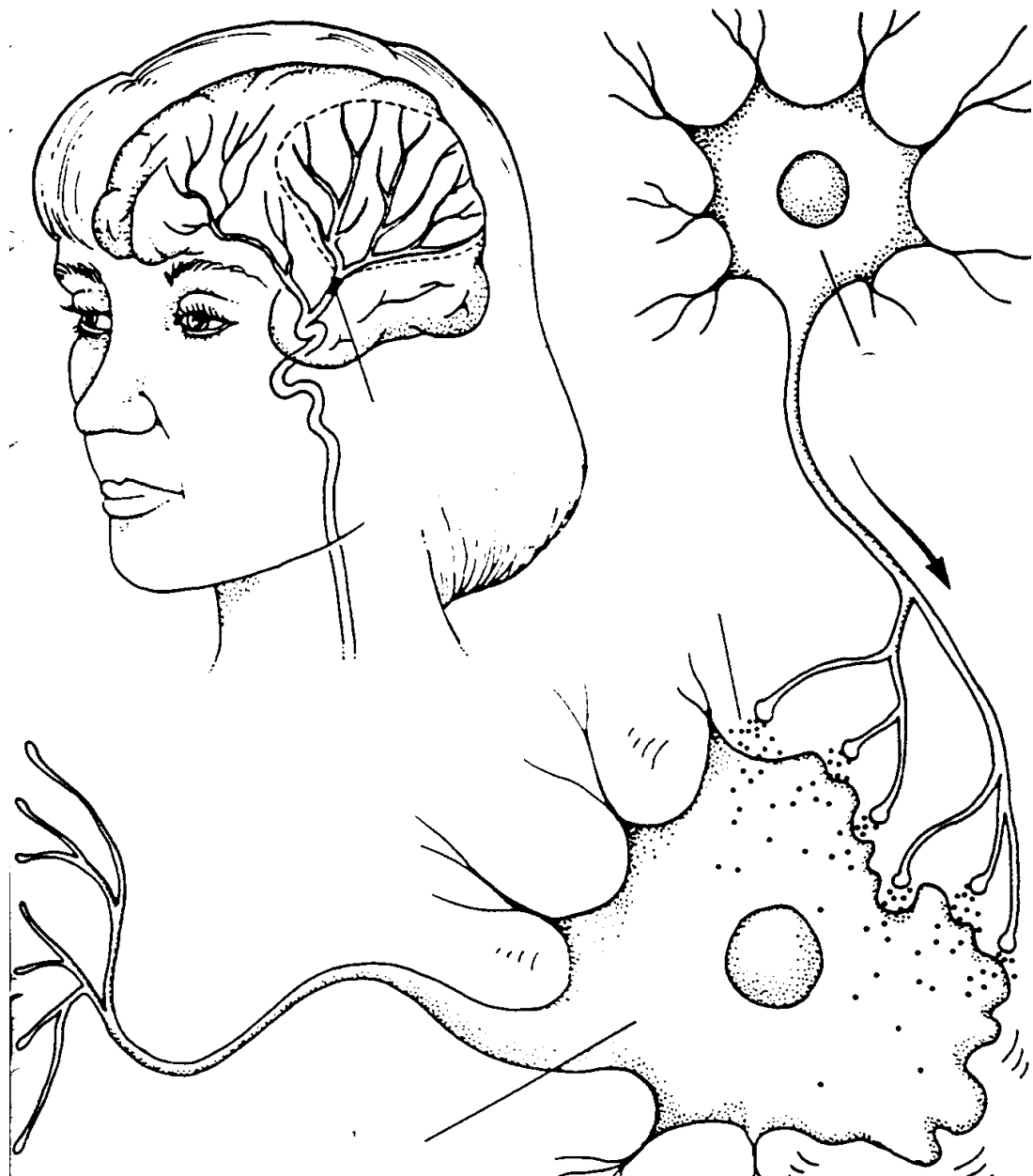
aspartátu. AMPA a kainátové receptory mají řadu společných vlastností, kterými se liší od NMDA receptorů a proto je někdy souhrnně nazýváme **non-NMDA** receptory.

Synaptická aktivace non-NMDA receptorů vede ke krátkému zvýšení propustnosti membrány pro Na^+ i K^+ ionty, což má za následek rychlý postsynaptický potenciál (nástup 1-3 ms, celkové trvání 10-50 ms), jehož časový průběh je určen hlavně časovou konstantou membrány a geometrickým vztahem mezi lokalizací synapse a místem intracelulární registrace. Synaptické proudy (a tím i doba otevření příslušných kanálů), které jsou podstatou tohoto EPSP, trvají (při měření metodou napěťového zámku) méně než 1 ms. Můžeme shrnout, že non-NMDA glutamátergní synaptický přenos má typický ionotropní excitační mechanismus.

NMDA receptory mají řadu zvláštností. Jejich funkce je facilitována glycinem, který je v jiných oblastech typickým inhibičním mediátorem. Novější výzkumy ukazují, že malé množství glycinu je nezbytné pro normální činnost NMDA receptorů.

Další zvláštností NMDA receptory ovládaných kanálů je skutečnost, že jsou za „normálních“ fyziologických podmínek (tj. normální 1,3 mM koncentrace Mg^{2+} iontů v extracelulárním prostředí, klidového membránového potenciálu -60 až -70 mV) blokovány Mg^{2+} ionty a přispívají jen velmi málo k synaptickému přenosu vzruchů o nízké frekvenci. Jejich aktivace může být demonstrována buďto v nepřítomnosti Mg^{2+} iontů (což je možné např. v přežívajících mozkových řezech in vitro), nebo při depolarizaci membrány o více než 30 mV, kdy se uvolní blokující ionty Mg^{2+} . EPSP odpovídající aktivaci kanálů řízených NMDA receptory je výrazně pomalejší a delší než v případě non-NMDA excitace. Depolarizace vrcholí za 20 - 25 ms a trvá kolem 200 ms. Podstatou těchto pomalých EPSP je zvýšení propustnosti pro Ca^{2+} ionty (které doprovází malé množství Na^+ iontů). Význam NMDA receptorů pro plasticitu CNS bude vysvětlen v kapitole o paměti.

Nefyziologicky velká glutamátergní stimulace může vést k poškození až zničení neuronu. Pravděpodobnou příčinou je vstup příliš velkého množství vápenatých iontů do buňky. Tato skutečnost může mít klinický význam. Při ischemickém poškození určité oblasti mozku (embolie, trombóza a pod.) mohou umírající glutamátergní neurony nekontrolovaně uvolnit tak velké množství mediátoru, že může dojít k nevratnému poškození synapticky připojených neuronů i ve vzdálenějších oblastech, které samotnou ischemií nebyly postiženy (obr. 28). Toto sekundární poškození je možno omezit nebo potlačit farmakologickou blokadou NMDA receptorů, protože kanály, ovládané těmito receptory, mají rozhodující význam pro průnik kalcia do buněk. Zatím byly úspěšné pokusy na zvířatech, klinické použití předpokládá potlačení nežádoucích vedlejších účinků NMDA blokátorů.



Obr. 28. Poškození vzdálených, synapticky připojených neuronů nekontrolovaným uvolňováním glutamátu.

Kyselina asparagová.

Kyselina asparagová aktivuje stejné typy receptorů, jako kyselina glutamová. Předpokládá se, že se podílí na synaptickém přenosu v určitých oblastech talamu a v míše.

Kyselina gamaaminomáselná (GABA)

GABA je **neirozšířenějším inhibičním mediátorem v CNS**. Při nástupu **postsynaptické inhibice** má ionotropní mechanismus účinku, neboť se váže přímo na Cl⁻ kanály (GABA_A receptor je součástí tohoto kanálu) a otevírá je (viz kapitola o elektrofysiologii). Později se projeví otevření K⁺ kanálů metabotropním mechanismem. Vazba mediátoru na GABA_B receptor vede přes aktivaci G proteinu ke snížení množství cAMP a ke zvýšení propustnosti kanálů pro draselné ionty a hyperpolarisaci.

Antagonistou GABA na chloridovém ionoforu je pikrotoxin. Jeho podání vyvolává křeče. Účinek GABA na Cl⁻ kanál facilitují benzodiazepiny, které působí protikřečově, potlačují úzkost a mají sedativní účinek. Váží se na jiné vazebné místo chloridového kanálu, než GABA. Rovněž barbituráty a alkohol ovlivňují propustnost chloridového kanálu, ale mechanismus jejich účinku zatím není znám.

GABA se rovněž podílí na **presynaptické inhibici**. Přesný iontový mechanismus tohoto děje není zcela jasný. Dochází k poklesu klidového membránového potenciálu presynaptického elementu, takže přicházející akční potenciál má nižší amplitudu a způsobuje **výlev menšího množství** excitačního mediátoru. Také tento děj je potlačen pikrotoxinem.

GABA vzniká dekarboxylací kyseliny glutamové (obr. 26). K této reakci je zapotřebí **vitamín B₆**. Jeho nedostatek v potravě, zejména v dětství, vede ke snížení tvorby tohoto významného inhibičního mediátoru a ke křečím.

Glycin.

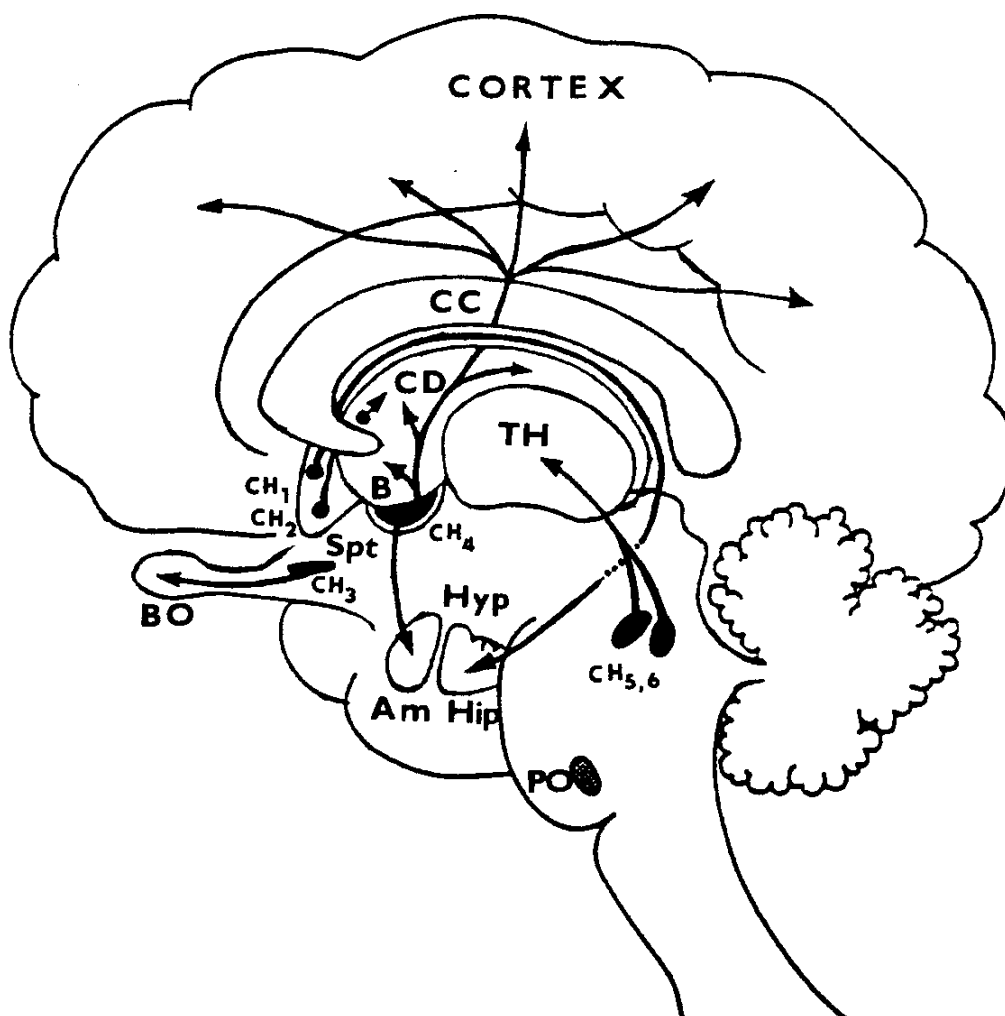
Glycin je významným ionotropním útlumovým mediátorem působícím převážně **v míše, prodloužené míše a v mostu**. Jeho receptor je na chloridovém kanálu, který se liší od GABA kanálu svou stavbou i možnostmi farmakologického ovlivnění. Antagonistou glycinu na tomto kanálu je strychnin a toxin tetanu.

Kromě této inhibiční funkce se glycin váže na NMDA glutamátové receptory a facilituje excitační účinek těchto synapsí, jak bylo již zmíněno v příslušném odstavci.

Acetylcholin.

Acetylcholin vzniká z cholinu a acetyl-koenzymu A působením enzymu cholinacetyltransferázy. Cholin je tvořen v játrech a rovněž je přijímán v potravě. Do cholinergních neuronů se dostává aktivním transportem. Acetyl-koenzym A vzniká při energetickém metabolismu (obr. 26).

Acetylcholin je syntetizován jak v buněčném těle, tak i v presynaptických zakončeních, kde je ukládán v presynaptických váčkách i volně v plazmě. Na nervosvalové ploténce se uvolňuje přednostně z váčků a jeho uvolňování probíhá v kvantech, tj. v násobcích obsahu jednotlivého váčku. Naproti tomu v elektrickém orgánu rejnoka elektrického (zvaného v angličtině "torpedo") je přednostně uvolňován nově vzniklý acetylcholin a z váčků se tento mediátor začne uvolňovat až při delším dráždění, které vyčerpalo zásoby volně uloženého acetylcholinu. Který z obou mechanismů se uplatňuje v mozku člověka není zcela jasné; pravděpodobně oba.



Obr. 29. Schema cholinergních systémů v mozku.

Ze synaptické štěrby je acetylcholin odstraňován enzymem **acetylcholinesterázou**, která jej štěpí na cholin a kyselinu octovou. Tento mechanismus je velmi účinný, takže acetylcholin působí skoro výhradně v místě synapse a v okolí se (na rozdíl od noradrenalinu a dopaminu) neuplatňuje.

Cholinergní neurony v mozku jsou uloženy asi v šesti **skupinách jader** (podrobnosti viz anatomie), které vysílají své axony do různých oblastí mozku a kromě toho jsou v řadě oblastí roztroušeny **místní cholinergní interneurony**.

Hlavní cholinergní strukturou mozku člověka je **Meynertovo jádro**, uložené ventrálně od globus pallidus (obr. 29 - CH₄). Obsahuje asi 400 000 neuronů a inervuje celý neokortex. Poškození tohoto centra při Alzheimerově chorobě nebo při senilní demenci vede k závažné poruše korových funkcí, projevující se zejména výrazným zhoršením paměti.

Místní cholinergní neurony jsou v retikulární formaci, bazálních gangliích, v mozkové kůře a řadě jiných oblastí, kde jsou součástí lokálních nervových okruhů. Jsou ve všech senzorických dráhách, ale zdá se, že se nepodílejí přímo na přenosu specifické informace (ta je patrně přenášena glutamátem). Patrně se účastní regulačních procesů. Prokazatelně cholinergní je např. olivo-kochleární svazek (obr. 29 - PO), který zpětnovazebním mechanismem reguluje vstup sluchové informace do CNS. Dále je jistý budivý účinek acetylcholinu na zakončeních kolaterál motoneuronů na Renshawových buňkách.

Dopamin.

Dopamin vzniká z fenylalaninu a v adrenergním systému je prekursorem noradrenalinu a adrenalinu. V CNS slouží jako konečný mediátor v dopaminergních systémech, které se podílejí na **modulaci celkového chování** organismu, zejména v souvislosti s **motivací** a **emocemi**. Rovněž jsou nutné pro schopnost mozku **integrovat senzorickou informaci pro motorický výstup**. V hypotalamu se nacházejí dopaminergní neurony, které se podílejí na řízení hypothalamo-hypofyzární endokrinní činnosti.

Dopaminergní systémy obsahují poměrně malé množství neuronů (dohromady asi 400 000), ale divergence a dosah drah, které z těchto populací vycházejí je značná. Hlavní dopaminergní systémy jsou **nigro-striátový svazek** a **mediální telencefalický svazek**. Nigrostriátový svazek se podílí na regulaci motorické aktivity. Poškození jeho funkce při Parkinsonově chorobě má za následek ztuhlost a třes (hypertonicko-hypokinetický syndrom).

Kromě toho se podílí na směřování pozornosti z hlediska významu různých podnětů. Zvíře se selektivním jednostranným vyřazením dopaminergního nigrostriátového systému antagonistou 6-OHDA nevěnuje pozornost podnětům, přicházejícím ze strany, kontralaterální k místu léze, i když příslušné sensorické informace do mozku přicházejí (tzv. "sensory neglect").

Substantia nigra je největší dopaminergní struktura (obsahuje asi 70 % dopaminergních neuronů) a označuje se **A9**. Menší, ale významné nepárové jádro ležící mediálně od substantia nigra a ventrálně od nucleus ruber v místě nazývaném ventrální tegmentální oblast se označuje **A10**. Z něj vychází dopaminergní svazek **fasciculus telencephalicus medialis** (v angličtině "**medial forebrain bundle**") končící v limbických i neokortikálních oblastech mozku. Tento svazek má vliv na celou řadu aktivit, ale zejména na **motivační děje**. Jeho elektrické dráždění vyvolává

příjemné pocity, což u zvířete vede k tomu, že vyhledává situace, s tímto drážděním spojené. Podrobnosti budou uvedeny v kapitole o motivaci a paměti.

Dopamin (jako všechny katecholaminy) je z extracelulárního prostoru odstraňován převážně zpětnou resorbí, z menší části též degradací monoaminoxidázou (MAO) a katechol-o-methyl transferázou (COMT). Menší účinnost MAO a COMT ve srovnání s cholinesterázou může vysvětlit skutečnost, že poruchy dopaminergní inervace (např. Parkinsonovu chorobu) je možno zlepšit podáváním L-DOPA (prekursoru dopaminu - dopamin totiž neprochází hematoencefalickou bariérou, zatímco L-DOPA ano), na rozdíl od např. Alzheimerovy choroby, kterou **není** možno zlepšit podáváním cholinu, i když zvýšená nabídka cholinu prokazatelně zvyšuje syntézu acetylcholinu.

Je zajímavé, že farmakologická blokáda různých způsobů odstraňování dopaminu má rozdílné následky. Zatímco blokáda MAO vede k potlačení úzkosti a využívá se hlavně u antidepresiv, snížení zpětné resorbce katecholaminů (např. amphetaminem) má účinek psychostimulační a při dlouhodobé aplikaci vede k psychose, připomínající schizofrenii.

Noradrenalin.

Noradrenergní systém v CNS je tvořen pouze 18 000 neurony, což je ještě méně, než u dopaminergního systému. Nejvýznamnějším jádrem je **locus coeruleus (A6)**, nacházející se na spodině čtvrté komory. V těsné kooperaci se serotonergním systémem a s aktivačním systémem retikulární formace se podílí na řízení spánku a bdění, o čemž bude pojednáno v příslušné kapitole.

Noradrenergní systém vysílá vlákna do neokortexu, limbických struktur a hypothalamu (jímž procházejí společně s dopaminergními vlákny ve fasciculus telencephalicus medialis - "medial forebrain bundle"), do celé retikulární formace, do mozečku a sestupná vlákna do míchy. Přestože má méně neuronů než dopaminergní systém, zásobuje rozsáhlejší oblasti mozku.

Adrenalin.

Neurony tohoto systému mají svá těla v blízkosti noradrenergního centra (locus coeruleus) a jejich funkce zatím není jasná.

Serotonin.

Serotoninerční neurony CNS jsou uloženy v mediálních zónách středního mozku, pontu a prodloužené míchy. Nejvýznamnější část tohoto systému je v jadrech **raphé** a okolí. Organizace serotoninerčních drah je podobná jako u noradrenergního systému. S ním se také podílí na iniciaci spánku a **řízení spánkových fází**, čemuž bude věnována samostatná kapitola. Léze serotoninergního systému vede k nespavosti, jeho podráždění vyvolává synchronní telencefalický (non-REM) spánek s pomalou delta-aktivitou v kůře.

Některé poruchy serotoninergního systému vedou ke vzniku halucinací. Známý halucinogen LSD působí na serotoninerční receptor 5-HT₁. Některé endogenní deprese doprovází pokles serotoninu a jeho hlavního metabolitu, kyseliny 5-hydroxy-indol- octové v mozkomíšním moku.

Histamin.

V CNS jsou histaminergní neurony koncentrovány pouze v kaudální části hypothalamu.

Substance P.

Substance P patří k nejdéle známým neuropeptidům. Vyskytuje se na mnoha místech, roztroušených v prodloužené míše, pontu a ve středním mozku. Nejvíce se jí nachází v zadních rožích míchy, kde se předpokládá, že působí jako mediátor, přenášející informaci o bolesti.

Endorfiny a enkefaliny.

Název endorfin vznikl ze spojení "endogenní morfin" a je používán pro skupinu peptidů, které potlačují bolest podobným mechanismem, jako morfin, ale některé jsou několikanásobně účinnější. Jsou tvořeny řetězcem 5 (enkefaliny) až 31 (β endorfin) aminokyselin.

Nejkratší řetězec mají leu-enkefalin a met-enkefalin. Oba se skládají z pěti aminokyselin; čtyři jsou stejné a pátá je buďto leucin (leu-enkefalin) nebo metionin (met-enkefalin). Byly nalezeny jednak v limbickém systému, kde se podílejí na procesech spojených s motivací ("rewarding system"), jednak v mozkovém kmeni a míše, kde potlačují přenos bolesti.

Met-enkefalinový řetězec je součástí molekuly β-endorfinu, leu-enkefalinový řetězec je konečnou sekvencí řetězce všech dynorfinů, které patří mezi nejúčinnější endogenní opioidy.

Opioidy obecně mají velmi četné interakce s dopaminem a s acetylcholinem.

Ostatní peptidy.

Liberiny a statiny vznikají v hypotalamu, krví jsou dopraveny portálním hypofysálním řečištěm do hypofyzy kde regulují uvolňování hypofysálních hormonů. Jsou, podobně jako ostatní peptidické hormony probírány v endokrinologii. Řada z nich se však uplatňuje i v CNS. LHRH (luteinizační hormon releasing faktor) a analogické peptidy mohou vyvolat pozdní pomalý EPSP, který zvyšuje dráždivost příslušného neuronu na řadu minut.

V CNS působí i řada peptidů trávicího ústrojí. VIP (vasoaktivní střevní peptid), cholecystokinin a sekretin mají vliv na chování spojené s příjmem potravy ale účastní se i jiných procesů. Neustále se objevují nové peptidy, působící v CNS.

Prostaglandiny.

V CNS působí na termoregulační centra pyrogenním způsobem a zvyšují citlivost k bolestivým podnětům. Jejich syntéza je blokována glukokortikoidy a **kyselinou acetylosalicylovou**, což vysvětluje analgetický a antipyretický účinek těchto látek.

R e f l e x .

Reflex je jednou ze základních jednotek činnosti nervového systému. Doslovný překlad výrazu "reflex" je odraz. Do fyziologie tento pojem zavedl francouzský filosof a matematik René Descartes. Moderní definici reflexu odpovídající současným znalostem podal český fyziolog, anatom a oční lékař Jiří Procházka ve své knize "Commentatio de Functionibus Systematis Nervosi", která vyšla v roce 1780. Studium míšních reflexů se zabýval na rozhraní minulého a tohoto století sir Charles Scott Sherrington, který na míšním preparátu kočky objevil řadu obecných zákonitostí činnosti CNS. Vytváření nových reflexů učením (podmíněné reflexy) objevil I. P. Pavlov. Tomuto procesu bude věnována pozornost v kapitole o paměti.

Pojem reflex označuje **převod informace nervovou cestou z přijímacího orgánu (receptoru) na výkonný orgán (efektor)**. Reflex představuje nejvýznamnější způsob interakce mezi organismem a prostředím. Anatomickým podkladem této interakce je **reflexní oblouk**. Je tvořen pěti částmi: **receptor**, **dostředivá dráha**, **centrum**, **odstředivá dráha** a **efektor**.

V receptorech se změny vnitřního nebo zevního prostředí uplatňují jako **podněty**. Pokud je jejich intenzita **nadprahová**, je jejich energie převedena na

nervovou aktivitu. Určitý receptor reaguje s největší citlivostí na svůj **adekvátní podnět** (např. oko na světlo), ale může reagovat i na neadekvátní podnět (oko na mechanický náraz), ovšem s mnohonásobně menší citlivostí. Informace zachycená receptorem a transformovaná do příslušného vzorce vzruchové aktivity je vedena po dostředivé dráze do centra, kde je zpracována, tj. kde se rozhoduje, zda a jakým způsobem bude převedena dále a v jaké formě bude aktivován výstup, to jest odstředivá dráha a efektor. Efektorem může být sval (kosterní, hladký i srdeční) nebo žláza. Reflex tedy není rigidní přenos informace z receptoru na efektor, ale v jeho průběhu dochází i ke zpracování informace, takže představuje i základní jednotku **integrační činnosti nervové soustavy**.

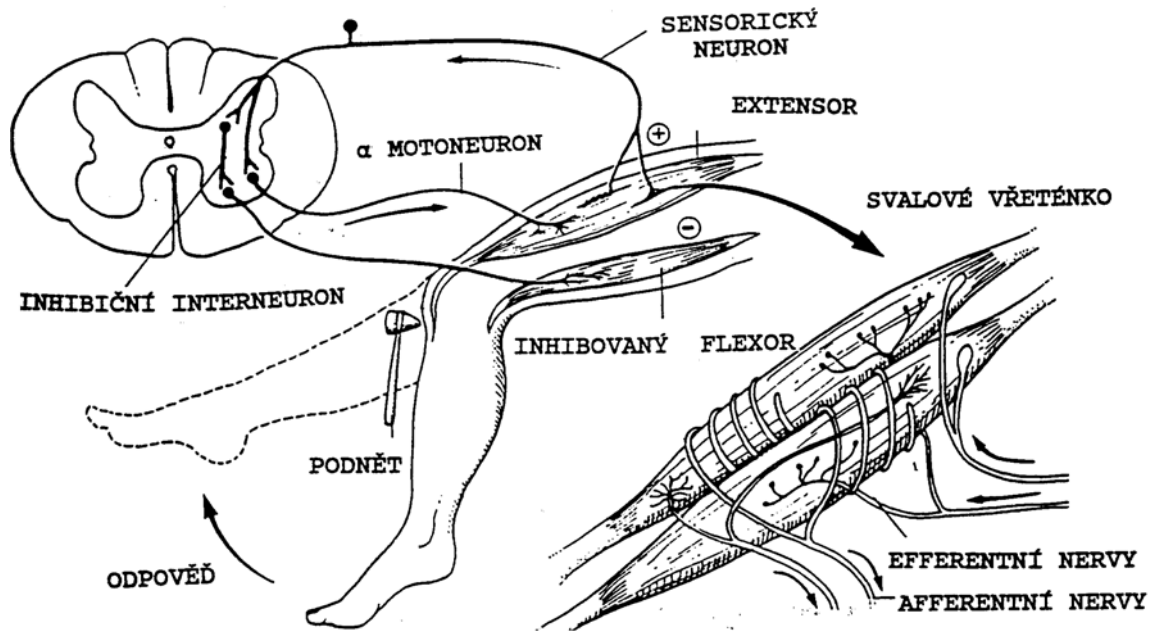
Reflexy můžeme dělit z několika hledisek:

- Podle počtu synapsí - reflexy monosynaptické
 - reflexy polysynaptické
- Podle receptoru - reflexy exteroceptivní
 - reflexy interoceptivní
 - reflexy proprioreceptivní
- Podle centra - reflexy extracentrální - reflexy axonové
 - reflexy gangliové
 - reflexy centrální - reflexy míšní
 - reflexy mozkové
- Podle efektoru - reflexy somatické
 - reflexy autonomní
- Podle vzniku - reflexy nepodmíněné (vrozené)
 - reflexy podmíněné (naučené)

Nejjednodušším typem reflexů jsou monosynaptické reflexy, jejichž reflexní oblouk je tvořen pouze dvěma neurony, které spojuje **jedna centrální synapse** (další synapse je samozřejmě nervosvalová ploténka, ale pro definici typu reflexu je rozhodující počet **centrálních** synapsí). Samozřejmě je myšlen počet synapsí zapojených sériově (t.j. za sebou) neboť je dobře známo, že např. k aktivaci míšního motoneuronu je zapotřebí současná aktivace asi 100 paralelních synapsí.

Typickým příkladem monosynaptického reflexu je reflex patelární, který patří mezi **proprioreceptivní reflexy**. Lehké klepnutí do šlachy čtyřhlavého svalu stehenního vede k pasivnímu protažení zmíněného svalu, což vyvolá podráždění **svalových vřetének (nikoliv šlachových** tělísek, i když se tyto reflexy někdy nazývají šlachové). Svalové vřeténko je **proprioreceptor**, který odpoví na protažení tím, že generuje sérii vzruchů. Ty jsou vedeny dostředivou drahou do míchy přímo k míšním motoneuronům, které excitují (obr. 30). Výsledná vzruchová aktivita míšních motoneuronů působí zkrácení čtyřhlavého svalu, které se projeví jako trhnutí. Monosynaptické reflexy se projevují vždy jako **nekoordinovaná trhnutí**. Jejich hlavním úkolem je udržování a řízení svalového tonu. Na vlastních pohybech se podílejí pouze nepřímo, tím, že zajišťují potřebné svalové napětí. Fyziologický význam monosynaptických reflexů vynikne až při jejich zařazení do mechanismů

hybnosti, což bude probráno v příslušné kapitole. Mají však velký význam **diagnostický**, protože jejich systematickým vyšetřením je možno lokalizovat určité léze CNS, zejména míchy. Umožňuje to jejich **segmentální uspořádání** (například výše zmíněný patelární reflex má centrum v míšních segmentech L2- L4).

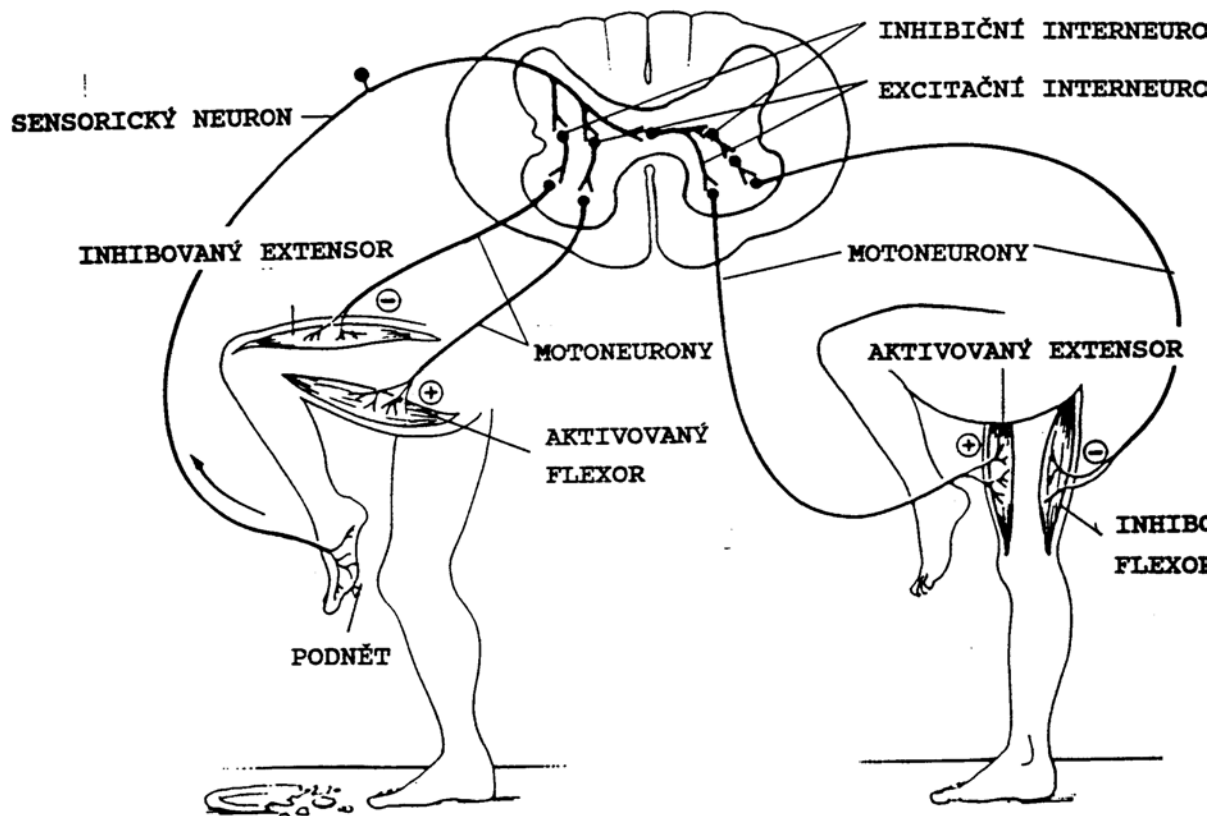


Obr. 30. Monosynaptický reflex.

Polysynaptické reflexy mohou uskutečnit koordinovaný pohyb. Příkladem takového reflexu může být **obraný flexorový reflex**. Vyvolávajícím podnětem je bolest (proto se také nazývá nocicepční) a reflexní odpovědí je oddálení končetiny od bolestivé stimulace. Tento pohyb je na rozdíl od monosynaptického reflexu plynulejší, má určitý směr a je uskutečněn souhrou řady svalů, často z různých segmentů (plurisegmentální reflex). Polysynaptický reflexní oblouk vzniklý vřazením různého počtu interneuronů zajišťuje prostřednictvím opakovaných výbojů s různým časovým rozložením vždy plynulý tetanický stah. Aktivace agonistů je, stejně jako u monosynaptického reflexu, doprovázena relaxací antagonistů (zkřížené reflexy viz obr. 31).

Při studiu míšních reflexů byla objevena řada **obecných zákonitostí** činnosti nervové soustavy. Podle anatomického uspořádání nervových spojů může vzruch přiváděný jedním axonem vzbudit vzruchovou aktivitu na více neuronech, což se nazývá **princip divergence** (obr. 32). Naopak, při jiném anatomickém uspořádání, působí více vlivů na jediný neuron, což označujeme jako **princip konvergence** (obr. 33). Princip konvergence je dobře vyjádřen ve výstupní části motorického systému, kde nejméně pět

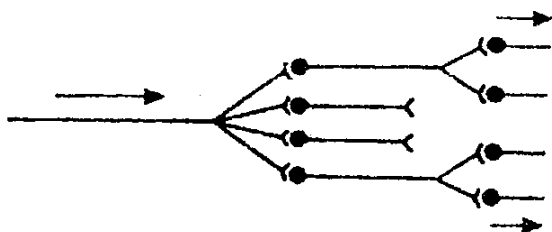
různých systémů končí na míšním alfa-motoneuronu, který představuje **konečnou společnou dráhu**



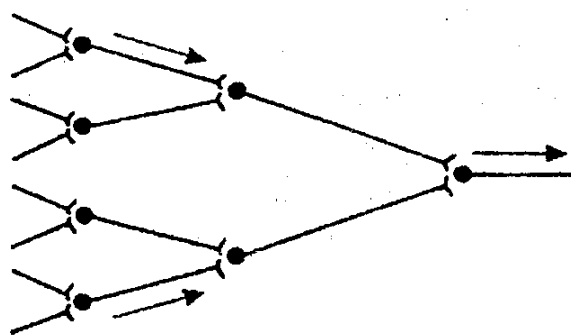
Obr. 31. Zkřížený obranný reflex.

Princip sumace. Průměrný EPSP je hluboce podprahový, takže k synaptické aktivaci, vedoucí ke vzniku vzruchu, dochází zpravidla až sčítáním jednotlivých podprahových změn. Sčítá-li se účinek několika vzruchů přicházejících po různých aferentních vláknech, mluvíme o **sumaci prostorové**. Přichází-li řada vzruchů v rychlém sledu po téže dráze, mluvíme o **sumaci časové**.

Při takovém anatomickém uspořádání dvou funkčních soustav neuronů, kdy některé neurony jsou společné pro oba systémy může dojít k **facilitaci** nebo **okluzi**. Pokud izolovaná aktivita každého systému vede k podprahové aktivaci společných neuronů, pak při současné aktivaci obou systémů může dojít vlivem prostorové sumace k nadprahovému podráždění sdílených neuronů, což se projeví tím, že výsledná odpověď je vyšší než součet jednotlivých účinků a mluvíme o **facilitaci** (obr. 34). Naopak, pokud společné neurony jsou aktivovány nadprahově z obou systémů, výsledek současné aktivace je menší, než součet odpovědí na izolovanou aktivaci jednotlivých drah, což se nazývá **okluzí** (obr. 35).



Obr. 32. Schema principu divergence.



Obr. 33. Schema principu konvergence.

Přetrvávání aktivity, vyvolané úsečným podnětem se často vysvětluje tím, že některé větve oblouku mohou tvořit zpětné (reverberační) okruhy, umožňující kroužení vzruchů v dané oblasti. Je však třeba si uvědomit, že v CNS obratlovců v důsledku rozsáhlé konvergence a divergence neuronálních spojení nejsou pro reverberaci vhodné podmínky. Je pravděpodobnější, že krátký podnět vyvolává v některých interneuronech dlouhodobou depolarisaci, která generuje po určitou dobu opakovanou vzruchovou aktivitu.

Ještě nedávno byl pohled na činnost všech neuronů ovlivněn nálezy, získanými na míšních motoneuronech. Předpokládalo se, že všechny neurony CNS jsou z

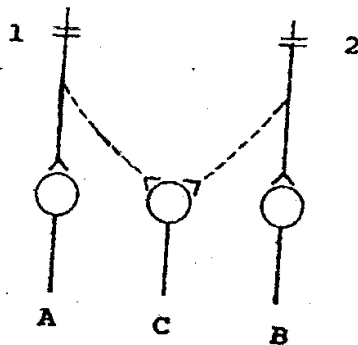
elektrofyzilogického hlediska podobné míšnímu motoneuronu a že funkční složitost savčího mozku je dosažena propojením jednotlivých neuronů, z nichž každý se chová jako "prahový prvek". Role vnitřních elektrofyziologických vlastností neuronu a spontánní aktivity, těmito vlastnostmi generovaná byly přehlíženy. Současně byly studovány tyto jevy u bezobratlých, ale předpokládalo se, že tyto vlastnosti existují jen u bezobratlých, kde kompensují malý počet neuronů. Dnes se tyto názory změnilы vlivem nálezů, získaných na přežívajících tkáňových řezech in vitro a na tkáňových kulturách. Nervová buňka je nyní považována za dynamickou jednotku,

mající různé napětově i mediátorově ovládané kanály, množství intracelulárních messengerových systémů a často i schopnost generovat spontánní aktivitu nebo odpovědět na úsečný podnět uspořádaným vzorcem vzruchové aktivity.

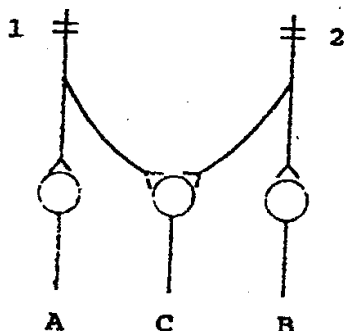
Některé obranné reflexy, vyvolané náhlými a nenadálými senzoryckými podněty (zrak, sluch) mají své centrum ve čtverohrbolí. Tyto reakce si člověk zpravidla uvědomuje až dodatečně a není schopen je utlumit.

Příklad takového reflexu výstižně popsal Ch. Darwin: "Přiložil jsem v zoologické zahradě oko k tlustému sklu, za nímž byla zmije, s pevným rozhodnutím, že neuskočím, až se zmije vrhne směrem na mne; avšak jakmile tento pohyb

provedla, zmizela moje rozhodnost, a já s neuvěřitelnou rychlostí uskočil zpět o 1 až 2 yardy."



Obr.34. Facilitace.



Obr. 35. Okluse.

Ve čtverohrbolí rovněž mají své centrum nepodmíněné reflexy, zprostředkující pohyby těla, hlavy či vlastního senzoryckého orgánu (oka, ušního boltce) do směru, odkud přichází podnět. Zrakové reflexy mají centrum v colliculi rostrales, sluchové v colliculi caudales. Rostrálně od čtverohrbolí v **area praetectalis** má své centrum **zornicový reflex**, tj. zúžení zornic při působení světla nebo pohledu do blízka. Má rovněž diagnostický význam; jeho porušení svědčí o postižení středního mozku.

Příkladem **vegetativního reflexu** může být reflex okulo-kardiální, který je možno vybavit lehkým tlakem prstů na oční bulby. Reflexní odpovědí je lehká bradykardie a pokles krevního tlaku. Rovněž reflexní sekrece slin a řada reflexních dějů souvisejících s

trávením patří do této skupiny.

Jednou ze základních vlastností reflexů je **stereotypní charakter**. Tomu je třeba rozumět tak, že **určitý podnět vyvolává určitou odpověď**. Intensita reflexní odpovědi a přesný způsob jejího provedení již zdaleka tak stereotypní být nemusí. Například realizace vrozených obranných reflexů se může značně měnit, aby se optimálně přizpůsobila konkrétní situaci. V klasických pokusech se stíracím reflexem u spinálních žab si míšň preparát setře s kůže těla papírek, navlhčený v kyselině, tou končetinou, která na dané místo snáze dosáhne. Pokud příslušnou končetinu znehybníme, žába odstraní papírek druhou končetinou. Tato flexibilita není závislá na učení ani na paměti - okamžitá informace je využita, ale není ukládána. Rovněž pohyb končetiny, stírající papírek, není vždy stejný - jeho latence, rychlost i rozsah závisí mimo jiné na koncentraci použité kyseliny.

Na rozdíl od nepodmíněného obranného reflexu **fixní motorický projev** je velmi stereotypní děj, jehož koordinace je např. i u primátů nezávislá na signalizaci z proprioreceptorů a dokonce i z exteroceptorů. Jednou z počatých reakce proběhne až do konce bez ohledu na měnící se okolnosti. Mnoho příkladů takového typu reakce nám poskytuje etologie, což je věda o chování zvířat v jejich přirozeném prostředí (na rozdíl od běžného výzkumu chování zvířat v umělých laboratorních podmínkách). Oblíbený a v literatuře často citovaný příklad takového stereotypu je chování, jímž divoká husa reaguje na vypadnutí vejce z hnízda. Když husa zjistí, že vejce vypadlo, snaží se je zobákem dotlačit zpět do hnízda. Jestliže se jí vejce odebere, husa pokračuje v počatém pohybu a dokončí jej tak, jako by vejce stále tlačila. Předpokládá se, že celý pohyb je výsledkem **spuštění předem připraveného vzorce neuronální aktivity** tzv. "fixed action pattern". Na tento stereotypní, bez jakékoli zpětné vazby prováděný pohyb jsou však superponovány zpětnovazebně řízené pohyby zobáku do stran, které na základě informací o přesné poloze vejce, přicházejících z exteroceptorů zobáku, usměrňují jeho pohyb a zabraňují sklouznutí vejce do stran. Tyto pohyby po odstranění objektu ihned mizí. Základní pohyb tedy může být zcela stereotypní, protože jeho účelnost je v přirozené situaci zajišťována jiným mechanismem a jeho rigidnost se projevuje při arteficiálním odstranění vejce, což je situace, která v přirozeném prostředí není příliš pravděpodobná.

Je ovšem otázka, zda takovéto fixní motorické vzorce je možno považovat za reflexy. Výraz reflex znamenající odraz by měl v sobě zahrnovat i požadavek, aby výstupní aktivita byla alespoň do určité míry úměrná intenzitě podnětu, což v případě fixních motorických vzorců neplatí. Tyto reakce můžeme považovat za přechod mezi reflexní a nereflexní nervovou činností.

Nereflexní činnost nervové soustavy.

Velký pokrok při výzkumu reflexní činnosti na konci minulého století, zejména úspěchy Ch. S. Sherringtona při výzkumu míšních reflexů, vedly k představě, že reflex je základem veškeré činnosti nervové soustavy. Postupně se však objevovaly formy nervové koordinace, které je velmi obtížné zařadit mezi reflexy.

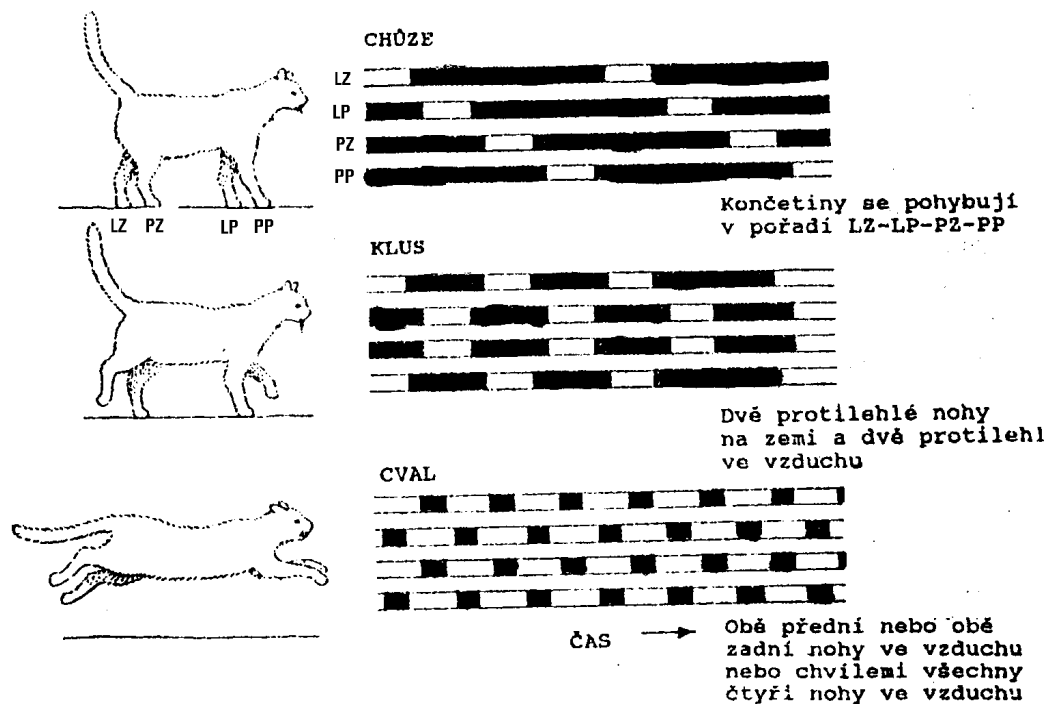
Sem patří např. takové formy řízení, kdy vzruchová aktivita nevzniká v receptoru, ale v centrální části reflexního oblouku na podkladě automatické tvorby vzruchů **neurony - pacemakery**. Nejlépe je prostudováno trvalé uplatnění této automacie v činnosti dechového centra. Neurony - pacemakery tohoto centra generují vzruchy automaticky, i při arteficiálním potlačení všech synaptických vstupů, což je možno potvrdit i studii na přežívajících mozkových řezech in vitro. Frekvence jejich aktivity může být zrychlována či zpomalována např. úrovní pH nebo parciálním tlakem CO₂ v jejich okolí, ale základní aktivita je spontánní, analogicky jako v buňkách srdečního pacemakeru. Rytmicitu dýchání by bylo teoreticky možno vysvětlit vzájemnou inhibicí neuronů inspiračního a expiračního centra, která se rozhodně významně podílí na řízení dýchání, ale skutečnost, že rytmická aktivita neuronů - pacemakerů přetrvává i po vyřazení spojení s ostatními neurony mluví ve prospěch první představy. V obou případech, jak u endogenního pacemakeru tak i v případě rytmus generujících nervových okruhů vzniká aktivita v centrální části reflexního oblouku a proto není správné je považovat za reflexy.

I. P. Pavlov a někteří další badatelé mluvili v analogických případech o "reflexu na automatický podnět". Definujeme-li však reflex jako převod informace z receptoru nervovou dráhou na efektor, nejde přesně vzato o reflex, a je lépe používat jiného názvu.

Představa, že všechny složité činnosti jsou prostě kombinace jednoduchých reflexů, seřazené v určitém časovém pořádku, se rovněž ukázala nesprávnou. Nejprve se ukázala neudržitelnou hypotéza, že řeč je série na sebe navazujících reflexů. Tato představa v sobě zahrnuje nezbytnost, aby každý komplex pohybů, spojený s tvorbou určitého zvukového elementu řeči vytvářel podnět, který vyvolává další elementární komplex těchto pohybů.

Analýza řeči a jejích poruch však ukazuje, že mluvící má určitý plán, ve kterém jednotlivé zvuky řeči jsou umístěny do složitějšího vzorce. Někdy se zmíněné zvukové jednotky pomíchají, i když celkový vzorec zůstává nezměněn. Příkladem může být porucha řeči, zvaná spoonerismus. Anglický kněz William Spooner se stal známým tím, že se často přeříkával. Řekl např. "Our queer old dean" ("Náš podivný starý děkan"), když chtěl říci "Our dear old queen" ("Naše drahá stará královna") a dělal velké množství podobných chyb, kde všechny zvukové jednotky řeči byly správné, ale jejich pořadí bylo zpřeházené. Tento typ chyb by nebyl možný, kdyby ukončení realizace jedné zvukové jednotky řeči zpětnovazebně (tedy reflexně) spouštělo provedení jednotky následující.

Ještě přesvědčivější příklad nereflexní aktivity jsou lokomoční pohyby, zejména chůze, klus a cval čtyřnohých zvířat. Sherrington předpokládal, že základem chůze a lokomoce obecně jsou zkřížené reflexy, což bylo v souladu se všemi znalostmi o fyziologii motorického systému na přelomu století. Vypadalo to velmi logicky. Jak již bylo uvedeno, obranný flexní reflex je doprovázen extenzí druhé končetiny, což může být základem lokomočního souhybu. Teprve na sklonku 70. let našeho století bylo prokázáno, že izolovaná mícha je schopna generovat lokomoční vzorce i po přetěti zadních kořenů, t.j. po úplném přerušení všech reflexních oblouků v dané oblasti a přerušení přívodu zpětnovazební informace o provádění příslušných pohybů. Celková úroveň vzrušivosti příslušných míšních struktur určuje formu lokomočního vzorce, t.j. zda bude odpovídat chůzi, klusu či cvalu (rozdíly mezi vzorci jednotlivých typů lokomoce viz obr. 36).



Obr. 36. Vzorce jednotlivých typů lokomoce u kočky.

Samotné centrálně generované lokomoční vzorce by vedly k pohybu velmi rigidnímu a musí být proto modulovány reflexním mechanismem signály z proprioreceptorů a exteroceptorů, aby se pohyby přizpůsobily nerovnostem podložky. Informace, přicházející z vyšších center a z teleoreceptorů zajišťuje udržování rovnováhy a vyhýbání se překážkám. Normálně koordinovaná lokomoce je tedy výsledkem souhry reflexních i nereflexních mechanismů.

Zdá se, že spontánní lokomoční aktivita je fylogeneticky starší, než reflexní. V době vzniku života na zemi, kdy živé organismy byly ještě vzácné, byl základní podmínkou přežití spontánní pohyb. Nehybný živočich by zahynul buďto vyčerpáním živin ve svém okolí nebo otravou odpadními produkty svého metabolismu. Teprve když se hustota živých organismů zvýšila tak, že se začali navzájem ohrožovat, objevila se nezbytnost vzniku obranných reflexů. U současných forem živočichů (včetně nejjednodušších, protože i ty mají za sebou skoro 4 miliardy let vývoje) zcela převládly reflexní mechanismy, které zajišťují dokonalé přizpůsobení okolí. Pouze tam, kde posloupnost jednotlivých složek pohybů je příliš rychlá (řeč, rychlá hra na piano a pod.), uplatňují se centrálně generované motorické vzorce bez zpětnovazební reflexní kontroly. Se starším fylogenetickým původem spontánní aktivity je v dobrém souladu i skutečnost, že v ontogenetickém vývoji se dříve objevují spontánní pohyby a teprve po nich reflexy.

Paměť

Pojem paměť je původně psychologický termín, který se kdysi opíral jen o výpovědi člověka o obsahu jeho vlastních vzpomínek. S rozvojem experimentálního výzkumu na zvířatech byla paměť definována jako schopnost organismu modifikovat své chování na základě předchozí zkušenosti. Tato definice sice zcela vyhovuje pro studium paměti u zvířat, ale z vlastní zkušenosti víme, že občas se nám vybaví vzpomínka, která k žádné modifikaci chování nevede a ani jinak ji nepoužijeme. Proto je nejužitečnější zcela obecná definice: **Paměť je schopnost ukládání, uchovávání a vybavování informace v nervovém systému.** Neuronální změna, která je podstatou uložené informace se nazývá **pamětní stopa** neboli **engram**.

Paměť je širší pojem než učení. Pojem **učení** většinou označuje postupné vytváření dlouhodobé pamětní stopy, ale někteří autoři považují oba termíny za totožné. V této terminologii panuje velká nejednotnost.

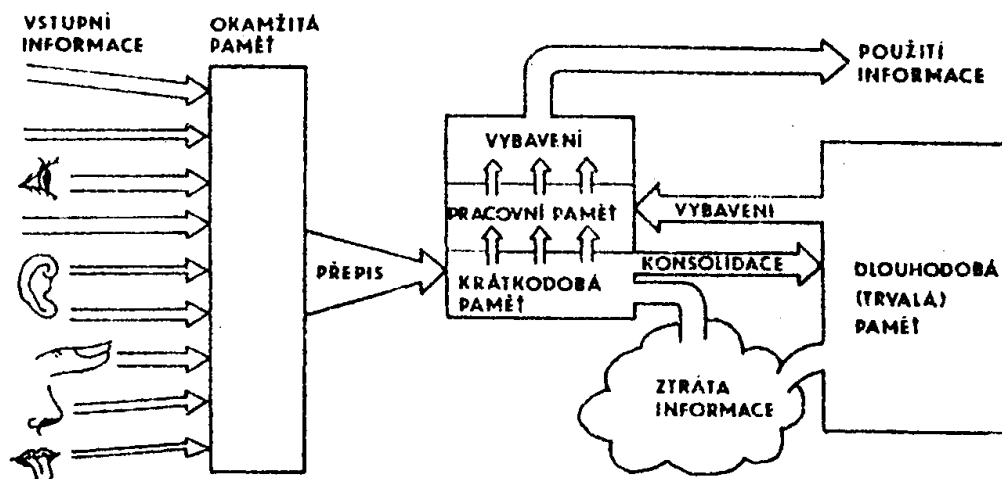
Paměť představuje jednu z nejvýznamnějších součástí **adaptačních a regulačních mechanismů**, které v jednotě s genetickými informacemi umožňují optimální přizpůsobování měnícím se podmínkám prostředí. Fyziologický mechanismus paměti patří v současné době k nejvýznamnějším problémům neurofyziologie a neurobiologie. Výzkum prováděný v laboratořích celého světa se pokouší odpovědět na otázky: **Která část nervového systému je kritická pro učení? Jak je informace o zapamatované události získávána, zakódována a uchovávána? Jak je vybavována?**

S postupem výzkumu je stále zřejmější, že **paměť není jednotná**, ale že má mnoho forem lišících se nejen trváním a obsahem, ale i základními mechanismy a to na různých úrovních, od molekulární přes buněčnou a systémovou až po kognitivní.

Dělení paměti podle trvání

Klasické dělení

Paměť dělíme nejčastěji podle doby trvání na **okamžitou**, **krátkodobou** a **trvalou**. Okamžitou paměť bychom asi neměli ani za paměť považovat; je to skutečnost, že veškerá informace, která přichází do mozku různými nervovými vstupy, určitou dobu na těchto vstupech přetrvává. Okamžitá paměť je nezbytný předpoklad pro zpracování signálů přicházejících současně paralelními kanály. Nejvíce byla tato forma paměti studována na zrakovém systému, kde se jí říká **ikonická paměť**. Analogická sluchová bezprostřední paměť se jmenuje **echoická**.



Obr. 37. Přehled dělení paměti z hlediska trvání.

Ikonická paměť se sleduje nepřímou zvláštním trikem. Promítne se na krátký okamžik matice písmen - 3 řádky po 4 písmenech. Celý tento soubor samozřejmě nikdo zopakovat nedovede, ale jeden řádek každý snadno zopakuje. To bylo demonstrováno tak, že bezprostředně po promítnutí matice byl aplikován určitý tón. Vysoký tón označoval, že osoba má reprodukovat horní řádek, střední výška tónu označovala prostřední řádek, nízký tón spodní řádek. Pokud příslušný tón byl aplikován okamžitě po skončení projekce, tak každá pokusná osoba reprodukovala označenou řádku správně. Pokud ale byl začátek tónu vzdalován od konce projekce (zpoždován), tak po zpoždění asi 0.5s se kvalita vybavení informace začala velmi zhoršovat. Po vzdálení tónu na 1 s klesly výsledky na náhodné hodnoty, to jest pokusná osoba si nepamatovala nic.

Je zajímavé, že u tohoto typu paměti nedochází k žádnému zpracování informace. Ta se podrží pouze v tom stavu, v jakém přišla. Každá osoba v pokuse dokáže bezpečně rozlišit na nízký tón velká písmena, na vysoký tón malá písmena. Měla-li však táž osoba rozlišovat na vysoký tón písmena a na nízký číslice stejné velikosti absolutně toho nebyla schopna. To znamená, že tato paměť je schopna asi na dobu 0.5 s podržet poměrně velké množství informace, ale nedochází přitom k vůbec žádnému jejímu zpracování.

Jako typický příklad **krátkodobé paměti** je ve všech učebnicích uváděno vytáčení telefonních čísel. Člověk se podívá do telefonního seznamu, snadno si příslušných 7 - 8 číslic zapamatuje a z paměti je vytočí. Pokud je obsazeno, člověk se většinou musí do seznamu podívat znovu. Krátkodobá paměť nevyžaduje žádné učení, člověk si číslo zapamatuje po jediném nahlédnutí, ale tato paměť trvá jen několik vteřin, maximálně minut. Tuto dobu je možné dosti prodloužit tím, že si člověk příslušnou informaci v duchu opakuje, což však je možno pouze do nejbližšího odvedení pozornosti jiným směrem. Tato paměť při některých formách amnesie zůstává zachována.

Kapacita krátkodobé paměti je značně omezená. U průměrného člověka spolehlivě obsáhne 8 dekadických nebo 9 binárních číslic či 5 jednoslabičných slov. Je zajímavé, že to představuje velmi rozdílné množství informace. Osm dekadických

číslic odpovídá asi 27 bitům, 9 binárních číslic je 9 bitů a 5 jednoslabičných slov je přibližně 50 bitů (poslední hodnota platí pro angličtinu a není zcela spolehlivá).

Konsolidace pamětní stopy

Informace, která má trvalejší význam se může z paměti krátkodobé přepsat do **permanentní paměti** a tam přetrvávat dlouho. Podle konsolidační hypotézy tento přepis trvá několik minut. Během této doby je pamětní stopa labilní a je možno ji narušit nejrůznějšími zásahy. Tato představa byla zformulována na základě studia **postkomoční retrográdní amnézie**, kdy např. osoba, která utrpěla otřes mozku spojený s krátkým bezvědomím, si nepamatovala nejen vlastní úraz, ale její vzpomínky končily určitou dobu před ním. To odpovídá době, za kterou dochází ke konsolidaci paměťové stopy a v této fázi je paměť snadno narušitelná. Podobně při použití elektrošoku, ať už v klinice jako terapie nebo v experimentu na zvířatech je rovněž patrná retrográdní amnesie. Její délka je různá, od několika minut do několika hodin. Asi po 30 minutách je většina paměťových stop konsolidována, vyjimečně však byla popsána i retrográdní amnesie trvajcí 2 hodiny.

Otázka zániku trvalé pamětní stopy

Doposud neznáme žádný experimentální postup, který by u zvířete dlouhodobou pamětní stopu vymazal, aniž by došlo k ireversibilnímu poškození mozku. Informace uložené v této paměti z mozku mizí dvojitým způsobem. Buď spontánně - **zapomínáním** - tj. paměťové stopy, které nejsou používány, jsou patrně překryty jinými. Je však vysoce pravděpodobné, že je v paměti uloženo mnohem více informace, než je možno vybavit přirozeným způsobem. Svědčí o tom jednak nálezy kanadského neurochirurga Penfielda, že přímým elektrickým drážděním temporálního laloku je možno vybavit velmi staré a zapomenuté události, jednak pozorování

neurologů z minulého století, že při vysokých horečkách a porušeném vědomí je možná spontánní přesná reprodukce některých skutečností.

Nejznámější je případ negramotné služky, která v horečce při malárii začala mluvit řecky a hebrejsky (gramaticky správně), neboť v mládí sloužila u faráře, který si nahlas předčítal texty ve zmíněných jazycích.

Druhý způsob zániku trvalé pamětní stopy je **vyhasínání**, které probíhá, když se u některého podnětu ukáže, že to, co signalisoval, již není pravdou. Ani v tomto případě se však nejedná o skutečný zánik, protože příslušná stopa patrně v mozku v nějaké formě přetrvává, ale potlačena je nežádoucí reakce na aplikaci podnětu. U zvířete to lze doložit rychlým znovuvypracováním vyhasnutého podmíněného reflexu.

Paměť pracovní a referenční

Toto dělení vychází z etologického pohledu, např. ze studia chování kolibříka druhu Amakihi. Tento kolibřík saje nektar z květů určitého stromu. V každém květu se nektar tvoří asi 30 minut a kolibřík si rovněž asi 30 minut pamatuje, které květy navštívil a nevrací se tam. Po 30 minutách tato informace ztrácí smysl, protože se nektar v květech opět vytvoří a kolibřík informaci o navštívených květech zapomíná.

Pracovní paměť odpovídá střednědobé paměti. Její základní charakteristikou je, že **informace**, která se v ní udržuje má jen **přechodnou hodnotu**. Má význam jen po určitou dobu a pokud není použita, pak jej zcela ztrácí. Naproti tomu **referenční paměť** je analogická **trvalé** paměti.

Můžeme tedy shrnout, že informace přichází cestou okamžité paměti (obr. 37), která může mít překvapivě velikou kapacitu (např. ikonická paměť) a její část se může přepsat do paměti krátkodobé, jejíž kapacita je podstatně menší. Obsah krátkodobé paměti může přejít do pracovního paměťového registru, nebo cestou konsolidace se dostává do dlouhodobé paměti. Většina informace však z krátkodobé paměti mizí, protože není dále zapotřebí. Krátkodobou paměť je možno si představit jako magnetofonový záznam, který se za okamžik zase maže. Je využívána skoro ke každé naší činnosti, ale po krátké době mizí. Součinnost pracovní (střednědobé) paměti s dlouhodobou (referenční) pamětí je podstatou značné části naší duševní činnosti.

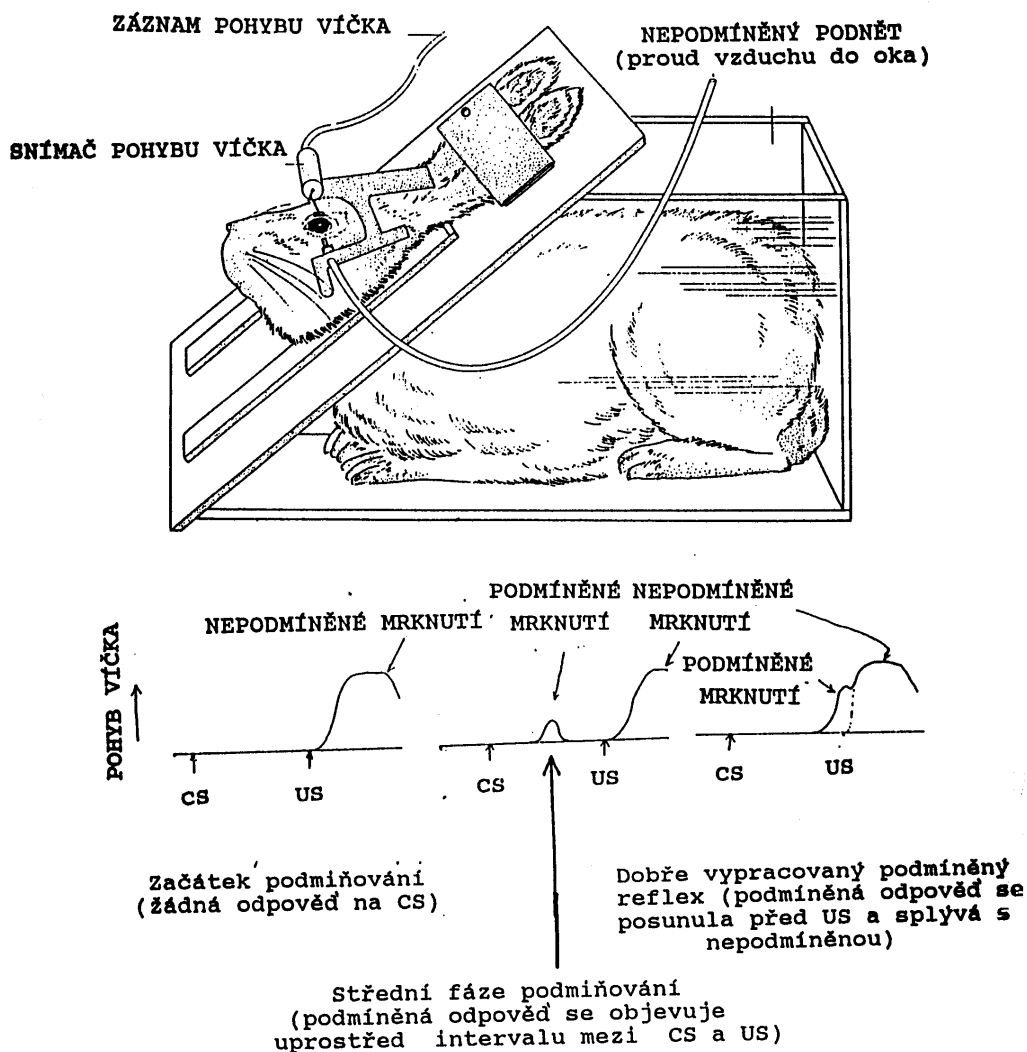
Paměť neasociační a asociační

Habituace a sensitisace

Paměť je možno dělit i z jiných hledisek, než je trvání. Nejvýznamnější je dělení paměti na **neasociativní** a **asociativní** formu. Příkladem neasociativní paměti může být **habituace**. Přejde-li člověk do místnosti, kde tikají hodiny, tak je za chvíli přestane vnímat. Není to únava sensorických receptorů, ani děj pasivní, protože po zastavení hodin si tento fakt člověk uvědomí, přestože tikání již nevnímá. Habituace je tedy speciální forma paměti, kdy se člověk nebo zvíře učí **ignorovat podněty, které nemají signální význam**. Někdy se toto dělení zpochybňuje, protože logicky je možno namítnout, že neasociativní paměť může být vlastně asociace určitého

signálu s nepřítomností významného podnětu. Teoreticky je sice toto vysvětlení možné, ale zásadní rozdíl je např. v rozšíření asociativní a neasociativní paměti v živočišné říši. Zatímco asociativní paměť je u nižších zvířat méně rozšířena a uplatňuje se úměrně složitosti mozku zvířete (u člověka je celá kultura založena na asociativní paměti), tak neasociativní paměť funguje stejně u nezmarů, žížal a měkkýšů, jako u obratlovců včetně člověka.

Z etologického hlediska představuje neasociativní paměť jednoduchou, ale nepřiliš účinnou formu přizpůsobení organismu prostředí. Aplikace silného, či dokonce bolestivého podnětu vede k zesílení následujících obranných reflexů (sensitizace), které přetrvává po určitou dobu. Biologický význam tohoto jevu spočívá v tom, že v "nebezpečném" prostředí, které je signalisováno zmíněným silným podnětem, je pravděpodobnost přežití tím větší, čím usilovněji se zvíře snaží uniknout všem potenciálně nebezpečným situacím. Tato "pravděpodobnostní" forma adaptace by však mohla ohrozit živočicha úplným vyčerpáním, protože se zesilují reakce na všechny podněty, které se v období nebezpečí objevily. Tomu brání jiná forma neasociativní paměti, habituace, která vede ke snížení až vymizení odpovědi na ty podněty, které se v klidném prostředí v nepřítomnosti silných stimulů pravidelně opakují.



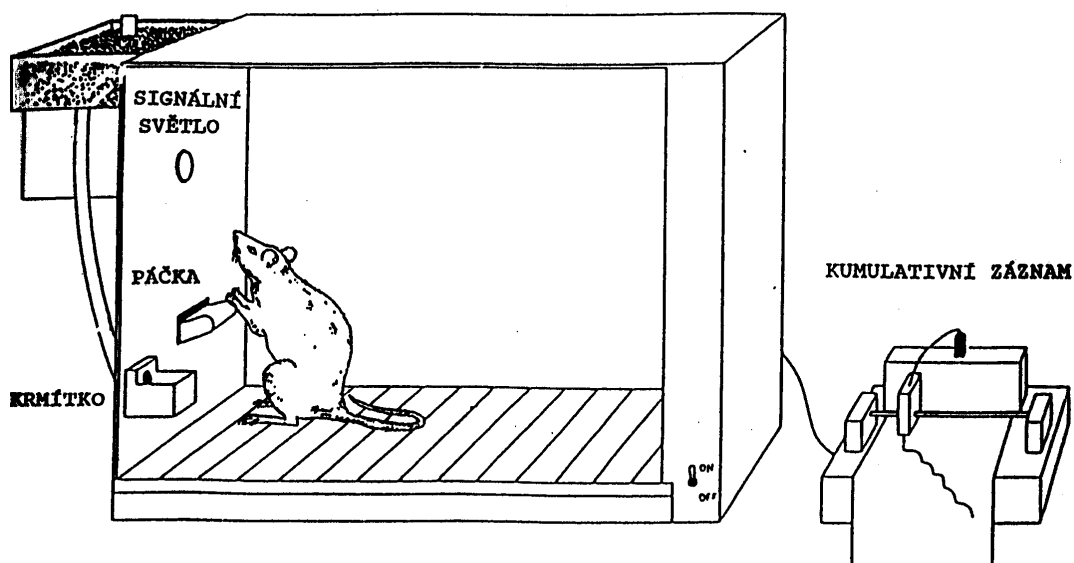
Obr. 38. Klasický podmíněný mrkací reflex u králíka

Klasické a operantní (instrumentální) podmiňování

V případě asociativní paměti se do mozku zapisuje určitá časová souvislost 2 nebo více podnětů. Nejcharakterističtějším příkladem je **podmíněný reflex**, který má dva typy, **klasický** a **instrumentální**.

Typickým příkladem klasického podmiňování je **podmíněný mrkací reflex**, který se nejvíce studuje na králících (obr.38). Princip spočívá v tom, že se určitý indiferentní podnět (akustický klik, záblesk světla) spojí s korneálním reflexem vyvolaným fouknutím na rohovku (unconditioned stimulus - US), následujícím s konstantním zpožděním (optimálně 400-600ms). Po 100-500 spojeních začne původně neúčinný indiferentní (podmíněný podnět - CS podle anglického conditioned stimulus) podnět sám vyvolávat mrknutí, které se objevuje uprostřed intervalu mezi podmíněným a nepodmíněným podnětem (t.j. má latenci asi 300 ms). V průběhu podmiňování se latence prodlužuje tak, aby mrknutí těsně předcházelo proud vzduchu a zvlhčením rohovky zmírnilo nepříjemnost jejího podráždění. Tato pamětní stopa je lokalizována pravděpodobně v mozečku.

Při klasickém podmiňování má zvíře poměrně pasivní úlohu, protože nepodmíněný podnět je aplikován vždy, bez zřetele na to, zda zvíře reaguje na podmíněný podnět či nikoli. Jinak je tomu v druhém typu podmíněného reflexu nazývaném "**operantní**" nebo "**instrumentální**", kde zvíře musí **aktivně** provést určitý úkon, aby se **vyhnulo nepříjemnému** podnětu, nebo aby **získalo příjemný** podnět (odměna, reward). Typickým příkladem jsou pokusy, v nichž se krysa učí probíhat bludištěm, nebo vyskakovat na izolovanou podlažku, aby se vyhnula elektrické ráně, nebo musí provádět určitou činnost, aby získala kousek potravy.



Obr. 39. Skinnerův box.

Zajímavý instrumentální podmíněný reflex zavedl Skinner. Zvíře se učilo stisknutím páčky získávat potravu (obr. 39), vodu, nebo vypínat nepříjemný podnět. K tomuto jednání musí být zvíře **motivováno**. Např. je-li odměnou za stisknutí páčky potrava, pak musí být zvíře hladové. Vliv změn motivace je možno vyloučit úpravou Skinnerova přístroje tak, aby si zvíře zmáčknutím páčky podráždilo určitou oblast mozku. Tento jev, zvaný autostimulace původně objevili Olds a Milner v r.1954, když náhodně podráždili septum u krysy nepřesně implantovanou elektrodou. Podráždění zřejmě vedlo u zvířete k velmi příjemným pocitům a krysa vyhledávala situace, spojené s tímto podrážděním.

Olds a Milner původně chtěli stimulovat retikulární formaci. Vycházeli z představy o aktivační úloze této struktury (která je samozřejmě správná) a předpokládali, že když v okamžiku otočení hlavy zvířete správným směrem zmíněnou oblast podráždí, zvíře správným směrem vykročí, čímž se rychleji naučí procházet bludištěm. Zpočátku se jim zdálo, že se zvíře skutečně chová podle jejich předpokladu, ale při bedlivějším pozorování zjistili, že zvíře vyhledává situace a pozice, v nichž bylo aplikováno dráždění. Po skončení pokusu zjistili, že se elektroda ohnula a místo retikulární formace dráždila septum.

Později bylo zjištěno, že takovýchto míst v mozku je více a nejznámější z nich je "medial forebrain bundle" (fasciculus telencephalicus medialis), jímž procházejí noradrenergní a dopaminergní vlákna do mozkové kůry. Spouští-li se krátké podráždění této oblasti zmáčknutím páčky, zvíře páčku opakovaně mačká. Autostimulace má význam nejen pro studium motivace ale i pro studium paměti. Má nejvyšší prioritu ze všech motivací a kdybychom to zvířeti dovolili, sedělo by stále u páčky a mačkalo by ji, až by zahynulo celkovým vyčerpáním.

Neuronální změna odpovídající pamětní stopě

Postupně začínáme poznávat některé mechanismy, s jejichž pomocí se pamětní stopa zapisuje na synapsích. Řada hypotéz vychází z představy kanadského psychologa Hebba, že **z množiny synapsí na těle a dendritech neuronu se zvýší účinnost u těch, jejichž aktivace těsně předcházela výboji postsynaptického elementu**. Toto je nejobecněji přijímaná představa podstaty paměti, není však jediná.

Na bezobratlých (aplysiích) Kandel a jeho skupina objevili jiný mechanismus zápisu pamětní stopy, který spočívá v presynaptické facilitaci. Na molekulární úrovni je podstatou změny vlastností praesynaptického elementu aktivace adenylátcyklázy, zvýšení úrovně cAMP, snížení propustnosti presynaptické membrány pro draselné ionty, prodloužení akčního potenciálu a zvýšení výlevu mediátoru. Tato nehebbovská představa zatím byla prokázána jen u bezobratlých, není však vyloučena ani u vyšších živočichů.

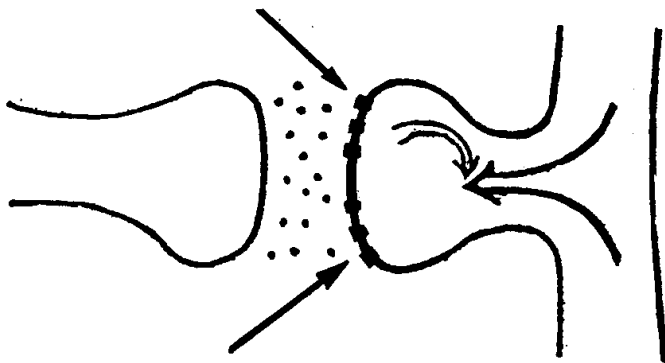
V řadě případů usnadnění synaptického přenosu koreluje se snížením propustnosti postsynaptické membrány pro K^+ ionty, s čímž souvisí vzestup odporu membrány a snížení prahu pro vznik vzruchu při intracelulární elektrické stimulaci. Jedná se však o uzavírání jiných K^+ kanálů, než v případě presynaptické facilitace.

Dlouhodobá posttetanická potenciace

Hebbovu hypotézu potvrzuje výzkum **dlouhodobé potenciace** (LTP), t.j. zesílení postsynaptické odpovědi na dráždění nervového vstupu, který byl před tím opakovaně intenzivně stimulován s frekvencí podnětů vyšší než 10 Hz. Dobře je prostudován mechanismus zvýšení účinnosti glutamatergních synapsí v určitých oblastech hipokampu.

Jak bylo uvedeno v kapitole o mediátorech, obecně se rozeznávají 3 podtypy glutamatergních synapsí podle toho, kteří agonisté mohou synapsi excitovat. Jednak jsou to synapse, které mohou být excitovány kainátem, který se získává z jednoho druhu mořských chaluž. Jiný typ je excitován quisqualátem, látkou získanou ze semen rostliny rodu Quisqualis. Nejdůležitější je NMDA synapse pojmenovaná podle syntetického agonisty N-methyl-D-aspartátu. NMDA synapse se liší od kainátových i quisqualátových, které můžeme sumárně nazývat non-NMDA. Non-NMDA synapse krátkodobě zvyšují propustnost membrán pro ionty sodíku a draslíku. Nastává krátkodobá depolarizace, která nastupuje velmi rychle - asi za 1-3 ms a trvá okolo 10 - 15 ms.

non - NMDA kanály jsou otevírány mediátorem



NMDA kanály jsou otevírány

koincidencí

vazby mediátoru

+ depolarisace

na receptor

glutamatergních synapsích.

Kanály ovládané NMDA receptory mají tu zvláštnost, že za normální koncentrace hořčnatých iontů a za normálního membránového potenciálu se vůbec neuplatňují. Jsou zablokovány hořčnatými ionty, tuto blokádu je však možno odstranit depolarizací membrány. Dojde-li k určité konvergenci dvou systémů, kdy jeden vede k rozsáhlé depolarizaci (musí být okolo 30-40 mV) a druhý k aktivaci

Obr. 40.
Pravděpodobný
mechanismus zápisu
pamětní stopy na

NMDA receptorů (obr. 40), pak se začnou otevírat NMDA kanály a přes ně vniká do buňky větší množství kalcia. To zprostředkuje řadu chemických reakcí pravděpodobně cestou proteinkinázy ovládané kalmodulinem a kalciovými ionty, dochází k fosforylaci určitých bílkovin, a ke změně jejich vlastností. Výsledkem této metabolické aktivity je zvýšení účinnosti synapsí, které byly aktivovány v době

sníženého membránového potenciálu. Podstatou zvýšení účinnosti může být jak přetrvávající biochemická změna (ovlivnění propustnosti určitých kanálů, zvýšení množství uvolněného mediátoru či hustoty receptorů), tak i morfologická (fosforylace určitých enzymů může vést ke zvýšení tvorby strukturálních bílkovin a tím i ke změnám tvaru synapsí nebo celých dendritů).

V případě typické LTP sice k žádné prostorové konvergenci nedochází, protože signály přicházejí stejným nervovým vstupem, ale v okamžiku, kdy frekvence podnětů převyšuje 10 Hz, začne se časově překrývat aktivace NMDA receptorů (která se natolik opoždí za aktivací současně drážděných non-NMDA receptorů, že se při působení izolovaných podnětů vůbec nepřekrývají) s depolarizací způsobenou otevřením non-NMDA kanálů při příchodu následujícího podnětu. Takto vzniklá časová koincidence obou dějů s odlišným časovým průběhem vede k otevření NMDA kanálů, vniknutí vápenatých iontů do buňky a ke všem výše popsaným dějům.

V místech, kde je velká hustota NMDA receptorů a kanálů, je možno LTP zablokovat inhibitory těchto receptorů a to jak kompetitivním jako je třeba kyselina 2-amino-5-fosfonovalerová (AP5), tak i nekompetitivním inhibitory, kterým je třeba ketamin nebo phencyclidin. Ale v oblasti, kde je málo NMDA receptorů a kde můžeme LTP také vyvolat (oblast mechových vláken v sektoru CA3 hipokampu), nelze LTP těmito látkami zablokovat. Z toho vidíme, že i tento mechanismus zápisu pamětní stopy je nejméně dvojitý. Jeden v oblasti, kde je hodně NMDA receptorů a druhý zcela jiný v oblasti, kde nejsou. Brzy budou velmi pravděpodobně známy všechny způsoby zápisu pamětní stopy, ale co to paměťová stopa je, kde je lokalizována, jak se ukládá a vybavuje, to asi příliš brzo známo nebude.

Existuje řada důkazů, že posttetanická potenciace má významný vztah k učení. Bylo prokázáno, že u stárnoucích zvířat existuje korelace mezi úbytkem paměti a slábnutím LTP, nebo že LTP v hipokampu urychluje vypracování podmíněného mrknutí u králíka, což je ovšem poněkud sporný důkaz, zejména interpretace je obtížná. Existují i důkazy proti, např. že LTP se zlepšuje při snížení teploty pod 29^o C, což je teplota, při které většina forem paměti zcela mizí. To je známé např. z různých pozorování při operacích v podchlazení. Operovaná osoba, která je podchlazena pod 29^o C rektální teploty, je schopna mluvit, komunikovat, ale po skončení operace si na nic nepamatuje. Rovněž v řadě pokusů na zvířatech se při této teplotě přestávají tvořit pamětní stopy, a přitom LTP probíhá lépe než při normální tělesné teplotě.

Obě tyto představy vycházejí z předpokladu, že podstatou paměti jsou **funkční změny v existujících neuronálních dráhách** a obvodech, avšak alespoň u některých modelů byla prokázána tvorba nových synaptických spojení. I když jsou zatím důkazy o růstu nových synapsí v průběhu učení velmi vzácné, mohou být další doklady získány při detailním studiu vhodných preparátů.

Paměť deklarativní a procedurální (nedeklarativní).

Klinické poznatky u lidí

Ke zcela novému dělení paměti vedla analýza amnesií u lidí s **oboustranným poškozením hipokampu**. Nejznámější pacient tohoto typu, který se v literatuře označuje zkratkou H.M., měl oba hipokampy porušené při operativní léčbě epilepsie. Jiný pacient byl při operaci srdce náhodou postižen embolií do obou artérií zásobujících hipokampy, čímž byla oboustranně zničena oblast CA1. Projevy byly stejné jako u H.M. Další pacient (D.R.B.) měl encefalitidou zničeny oba hipokampy a orbitofrontální kůru. Rovněž pacient s traumatickým poškozením dorsomediálního jádra thalamu měl stejné problémy s pamětí jako ti předcházející. Jaké to byly poruchy ?



Obr. 41. sensorimotorické učení u pacienta s oboustrannou lézí hippocampů.

Tito pacienti jsou přesvědčeni, že si nepamatují vůbec nic z toho, co se událo po poškození hipokampu; starší vzpomínky mají normálně zachovány. Jsou velmi komunikativní, na rozdíl od jiných poruch paměti, známých už z konce minulého století jako **Korsakovova psychóza**, což je choroba způsobená poškozením obou **corpora mamillaria** v důsledku chronického alkoholismu (deficience vitamínu B1). Zatímco pacienti s Korsakovovým syndromem byli nepřívětiví, nebyli si své poruchy vědomi, nebo se ji snažili maskovat konfabulacemi, lidé s lézemi hipokampu jsou si poruchy vědomi, jsou společnější a neustále se omlouvají, že si nepamatují co řekli a co ještě neřekli. Je zajímavé, že mohou sledovat souvislý děj ve filmu, protože krátkodobá paměť je funkční, ovšem je-li např. film přerušen třeba reklamou, pacienti předchozí děj zapomenou.

Přes subjektivní pocity úplné ztráty schopnosti tvorby nových pamětních stop je u těchto pacientů možno prokázat dosti značnou schopnost učení. Podle toho, které formy učení jsou postiženy a které zachovány můžeme paměť dělit na 2

základní skupiny: Paměť deklarativní a nedeklarativní. **Paměť deklarativní** je to, co si dovedeme **vědomě** vybavit, na co si vědomě můžeme vzpomenout. Může být buď **sémantická** (pamatujeme si znalost nebo fakt) nebo **epizodická** (můžeme si vzpomenout na nějakou příhodu). Paměť nedeklarativní, zvaná též **procedurální** je vše ostatní - jsou to jednoduché podmíněné reflexy, percepční a kognitivní schémata, sensorimotorické učení, i řečové stereotypy, protože řeč je vlastně motorický návyk. Pacienti s lézí hipokampů se dovedou velmi dobře naučit **sensorimotorickou koordinaci**. Bylo to zjištěno např. v pokuse, kde pacient měl obtáhnout obrazec složený z dvojitých kontur, který ale viděl v zrcadle, takže pohyby ruky musel vést obráceně (obr. 41). Přesnost jeho pohybů bylo možno hodnotit kvantitativně. Učení se projevilo výrazným zlepšováním provedení (zmenšováním úseků, kde vedl čáru mimo vymežující linie) jak v průběhu jednoho sezení, tak i v jednotlivých po sobě jdoucích dnech. Přitom si pacient **vůbec nepamatoval, že se něco učil**, ani který obrazec obtahoval.

Vytváření nových percepčních schémat je možno studovat např. tím, že se pacienti učí číst obrácené (zrcadlové) písmo. Pacienti po každém sezení čtou toto písmo lépe a lépe, až se za několik dnů jej naučí číst dokonale. Přitom si ale vůbec nepamatují, co se učili, a rovněž si nepamatují žádné ze slov, která četli.

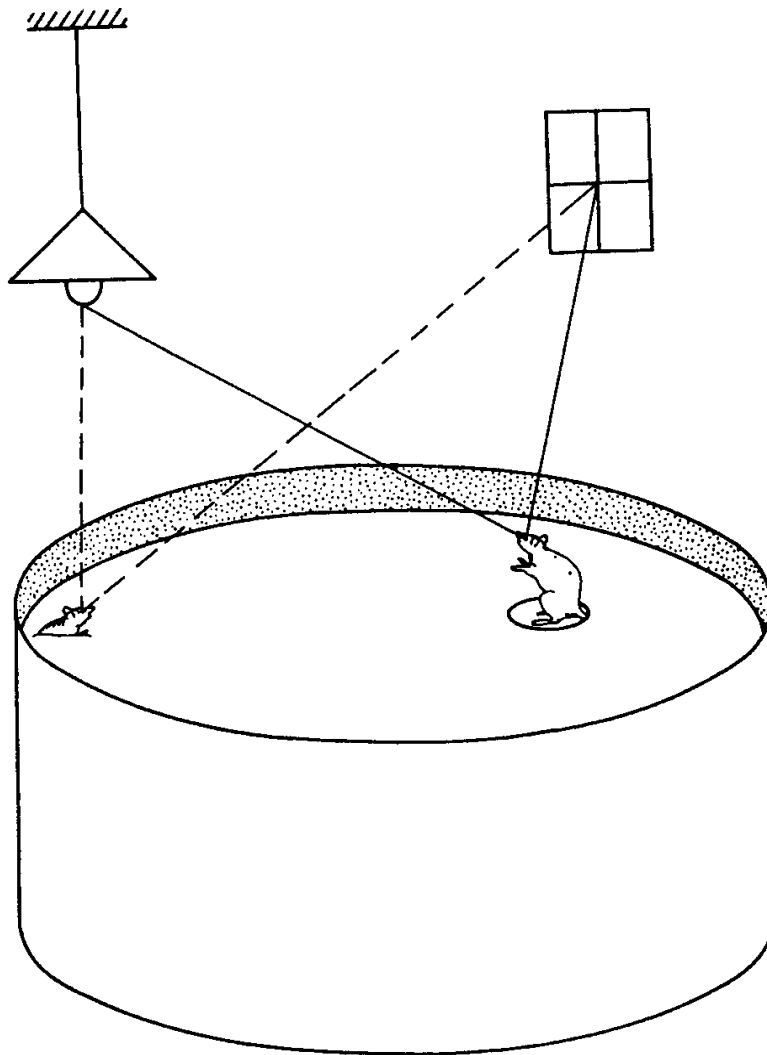
Srovnání charakteristik deklarativní a procedurální paměti:

deklarativní paměť	procedurální paměť
uchovává znalosti, příhody a fakta	uchovává motorické zručnosti, percepční schémata a pod.
může být vytvořena jednorázově	vytváří se opakovaným učením
je dosažitelná pro mnoho mozkových systémů	uplatňuje se uvnitř jednoho systému (např. motorického)
uložená informace může být v abstraktní formě (pojmy)	uložená informace je vždy konkrétní
fylogeneticky mladá	fylogeneticky stará
v ontogenese se objevuje pozdě (v 2. roce)	v ontogenese se objevuje časně (před narozením)
závislá na funkci hipokampu	nezávislá na funkci hipokampu
přístupná vědomému vybavení	nepřístupná vědomému vybavení

Všechny typy jednoduchých podmíněných reflexů patří do kategorie nedeklarativního učení. Dalším typickým příkladem nedeklarativní (procedurální) paměti je tzv. **motorické učení**, což je zvláštní případ učení, který se poněkud liší i od sensorimotorického učení, popsaného v této kapitole u pacienta H.M. U většiny typů učení se podnětu přiřadí jiná aktivita. Třeba mrknutí, které bylo původně vyvoláváno pouze podrážděním rohovky, je po učení vyvoláváno zvukovým signálem. U sensorimotorického učení se pacient učí pohybovat rukou opačně, než ukazuje zraková informace. U motorického učení jde o něco jiného. Tam se jedná o

vypracování nové koordinace činnosti různých svalových skupin, nového motorického stereotypu. U člověka může jako příklad sloužit učení jízdy na kole nebo na lyžích. Ještě složitější naučenou souhru drobných svalových skupin představuje řeč a písmo.

Výzkum kognitivního učení na zvířatech



Obr. 42. Morrisovo vodní bludiště.

Analogií lidské deklarativní paměti je tzv. kognitivní učení u zvířat. Označení "kognitivní" nepřisuzuje zvířatům lidské myšlení, ale pouze vyjadřuje jejich schopnost vytvářet v mozku reprezentaci zevního světa (např. kognitivní mapy) a provádět operace na těchto obrazech, uložených v paměti. Testy pro studium kognitivního učení vesměs vycházejí z přirozeného chování zvířat ve volné přírodě.

Nejpřesvědčivěji dokazují kognitivní schopnosti krysy pokusy v Morrisově vodním bludišti. Tato metoda používá kruhový bazén o průměru 130 cm naplněný neprůhlednou vodou, pod jejíž hladinou se v určitém místě nachází v hloubce 1 cm

malý kruhový ostrůvek o průměru 10 cm (obr. 42). Krysa umístěná do bazénu se nejprve podle svého vrozeného instinktu snaží vyšplhat po stěnách bazénu. Potom plave podél stěn, protože v přírodě je u břehů největší pravděpodobnost úniku. Nakonec plave i napříč bazénem, až náhodně na ostrůvek narazí a může si na něm odpočinout. Při druhém opakování pokusu najde již ostrůvek mnohem dříve a po 8 až 12 pokusech plave již přímo k ostrůvku z libovolného místa bazénu. Protože ostrůvek nemůže přímo žádným smyslem vnímat, jeho umístění musí určit na základě stanovení jeho polohy vzhledem k viditelným orientačním bodům okolního prostoru. Úspěšná navigace vyžaduje, aby krysí mozek obsahoval kognitivní mapu bazénu a jeho okolí, aby krysa byla schopna určit svou okamžitou polohu i polohu cíle. I když podstata kognitivní mapy je zatím neznámá, není pochyb o tom, že úspěšnost krys v tomto testu je výrazem prostorové představitivosti a tedy jakýmsi ekvivalentem lidské deklarativní paměti.

Navigace v Morrisově bazénu je podobně jako lidská deklarativní paměť silně narušena po oboustranném vyřazení hippocampu nebo přerušení jeho vstupů. Rovněž farmakologická blokáda NMDA receptorů hippocampu, která vyřadí dlouhodobou posttetanickou potenciaci, znemožní navigační učení. Dochází tu tedy k dobré shodě výsledků z nejrůznějších úrovní neurofyziologického výzkumu s klinickými poznatky.

Shrnutí nejdůležitějších poznatků o paměti

Paměť je proces ukládání, uchovávání a vybavování informace v nervovém systému. Není jednotná, ale má mnoho forem, lišících se nejen obsahem, ale i základními mechanismy a to na všech úrovních. Jednoduchý a zdánlivě jednoduchý model plasticity, jakým je dlouhodobá posttetanická potenciace (LTP), nemá jednotnou podstatu na synaptické úrovni. V oblastech s vysokou hustotou NMDA receptory ovládaných kanálů je příčinou usnadnění přenosu signálu současná aktivace NMDA a non NMDA ovládaných kanálů; v oblastech, kde se NMDA receptory vyskytují vzácně, je její podstata jiná, i když zatím neznámá. Na buněčné úrovni je možno rozlišit přinejmenším dvě třídy asociačních mechanismů. Jedna vychází z představy, kterou vyslovil Hebb (1949), že z množství synapsí na těle a dendritech neuronu se zvýší účinnost těch, jejichž aktivace těsně předcházela výboji postsynaptického elementu. Druhá třída vychází ze studia bezobratlých a předpokládá působení nepodmíněného podnětu na presynaptickou složku podnětu podmíněného.

I když se většina soudobých představ shoduje v předpokladu, že podstatou paměti je změna účinnosti určitých synapsí, zatím se ani neví, je-li pamětní stopa lokalizována nebo difúzní. Např. americký vědec Pribram předpokládá, že paměť není vlastností jednotlivých neuronů, ale že informace je v nervové síti zapsána složitým způsobem, který je možno srovnat s tím, jak je v hologramu pomocí interferenčních kroužků čela vlnoplochy zapsána informace o prostorovém vzhledu předmětu. Při rozpůlení či rozčtvrcení hologramu se nezobrazí polovina či čtvrtina předmětu, nýbrž vždy předmět celý, ale je možno rozeznat dvakrát či čtyřikrát méně podrobností.

I v případě, že pamětní stopa je lokalizována, může se nacházet v různých oblastech nervového systému a v různých typech neuronů. Je třeba mít na zřeteli, že

pokud je plastická změna lokalizována do určitého místa, není možno vyloučit účast dalších oblastí, které mohou přispívat k uskutečnění naučené reakce.

Analýza žádného prozatím používaného modelu nepřinesla výsledky, které by mluvily ve prospěch Laufbergerovy představy, že by podstatou paměti bylo kroužení vzruchů, i když v teoretických úvahách je tato možnost stále předpokládána.

Z klinických studií pacientů trpících amnesií v důsledku oboustranné léze hipokampu vyplývá oprávněnost dělení paměti na paměť deklarativní a nedeklarativní. Pro zápis informace do deklarativní formy paměti je nezbytná neporušená funkce hipokampu. To ovšem neznamená, že tato pamětní stopa je lokalizována v hipokampu, neboť již vytvořené pamětní stopy jsou vybavitelné i v případě oboustranného zničení této struktury.

Nedeklarativní (procedurální) paměť je podstatou různých činností organismu, např. motorických dovedností, percepčních schémat a většiny jednoduchých podmíněných reflexů, včetně vegetativních. Tato forma paměti není závislá na činnosti hipokampu a některé její složky jsou patrně umístěny v mozečku, ale ani tento poznatek neplatí všeobecně.

Základní jednotkou paměti je podmíněný reflex, klasický i instrumentální, ale paměť není možno redukovat na podmíněné reflexy, analogicky, jako dům může být vystaven z cihel, ale hromada cihel není totéž co dům.

Speciální neurofysiologie

Nervový systém člověka je výsledkem dlouhého fylogenetického vývoje. Tak, jak se s vývojem živočichů měnila celková stavba jejich těla, přizpůsobovala se novým požadavkům i stavba a funkce jejich nervové soustavy. Fylogenetický vývoj je možno jen **odhadnout** v hrubých rysech podle rozdílnosti nervových systémů dnešních zástupců různých živočišných druhů, neboť nevíme nic o nervové soustavě ani o chování vyhynulých druhů. Je třeba neustále brát v úvahu skutečnost, že současné exempláře, včetně nejjednodušších, mají za sebou miliony let vývoje a mechanismus nervové činnosti se v průběhu té doby rovněž vyvíjel. K poznání fylogenetického vývoje přispívají poznatky embryologické, protože ontogenese je zkrácené opakování fylogenese. Ani zde však není možno generalizovat, protože vývoj jedince některá fylogenetická stádia přeskakuje, popřípadě se ubírá jinou cestou. S postupným poznáváním a srovnáváním principů organizace a činnosti nervové soustavy nejrůznějších současných živočichů s přihlédnutím k nejnovějším ontogenetickým poznatkům se postupně vyvíjely a měnily názory na vznik a fylogenetický vývoj nervové soustavy.

Ještě na počátku tohoto století se soudilo, že u nejprimitivnějších živočichů se nervová soustava vyvinula jako spojovací článek mezi buňkami smyslovými, specializovanými na přijímání informace (zpočátku zřejmě ze zevního prostředí), a efektorů, zajišťujícími buďto pohyb (primitivní svalové elementy) nebo vylučování látek (předchůdce žláz). Podle novějších představ vznikla nervová činnost z endogenní aktivity primitivní nervosvalové soustavy, v důsledku potřeby postupně organisovat jednotlivé fáze spontánní motorické aktivity. Vodivé výběžky nervových buněk měly nejprve za úkol zprostředkovat šíření a koordinaci spontánní motorické aktivity, zatímco reflexní mechanismy se vyvinuly druhotně teprve později. Se starším fylogenetickým původem spontánní aktivity je v dobrém souladu i skutečnost, že v ontogenetickém vývoji se dříve objevují spontánní pohyby a teprve po nich reflexy.

Nervový systém se poprvé objevuje u **láčkovců**. U hub se sice již vyskytují elementy, připomínající nervové buňky, ale nejsou vzájemně propojené a proto je nemůžeme považovat za systém. Nervová soustava nezmara je tvořena nervovými buňkami rozptýleně uloženými po těle a navzájem propojenými svými výběžky, proto se nazývá **soustava difusní**.

Podle tvaru se jedná o buňky multipolární, bipolární a pravé unipolární (viz obecnou neurofysiologii), jejich výběžky jsou však poměrně krátké (100 μm). Většina synapsí u nezmara vede vzruch oběma směry (nepolarizované synapse), vyskytují se však i synapse polarizované. Synapse jsou chemického typu, mediátor zatím není znám (pravděpodobně se nejedná ani o acetylcholin, ani o noradrenalin).

Funkční vlastnosti takovéto nervové sítě je možno shrnout následujícím způsobem:

- 1) podráždění se šíří z místa podnětu difusně všemi směry*
- 2) charakter odpovědi závisí na síle podnětu*
- 3) se stoupající silou podnětu se zvětšuje oblast, podílející se na odpovědi, neboť stoupá počet aktivovaných elementů.*

S nervovými sítěmi se setkáváme rovněž u vyšších bezobratlých (koordinace jednotlivých svalů nohy hlemýždě při lokomoci) a při místní koordinaci činnosti hladkého svalstva (peristaltika dutých orgánů u některých bezobratlých a u všech obratlovců). Tyto nervové sítě jsou u intaktního zvířete pod kontrolou vyšších oddílů nervové soustavy, mají však schopnost při přerušení spojení s nadřazenými oblastmi pracovat samostatně.

První náznak **diferenciace** se objevuje u sasanky. Kromě nervové sítě, tvořené multipolárními buňkami, jejichž výběžky vedou vzruch pomalu, se objevuje soustava velkých bipolárních neuronů. Ty jsou organizované v paralelních svazcích a tvoří nervové dráhy, které vedou informaci rychle (až 120 cm/s) na delší vzdálenosti.

Další ze základních principů vývoje nervové soustavy, **centralisace**, se poprvé objevuje u medúz. Některé výběžky multipolárních neuronů ve zvonu medúzy se prodloužily a vytvořily dva paralelní svazky rychle vedoucích vláken. Větší horní prstenec přijímá vlákna ze smyslových orgánů, uložených na okraji zvonu, a inervuje jeho svalstvo.

Dalším fylogenetickým výsledkem centralisace je vznik **žebříčkové nervové soustavy**, která je typická pro červy a v modifikované formě i pro měkkýše a členovce. V žebříčkové nervové soustavě se objevují uzliny (shluky nervových buněk), které jsou propojeny svazky nervových vláken. Rozvoj uzlin v dalším fylogenetickém vývoji vede ke vzniku **gangliové nervové soustavy** u vyšších měkkýšů - hlavonožců a vyšších členovců - hmyzu. V gangliové nervové soustavě dochází k nejvyšší centralisaci funkcí u bezobratlých, což umožňuje dokonalé a účelné řízení pohybů při obraně i útoku, zajištění složitých stereotypů spojených s rozmnožováním a péčí o potomstvo a u některých bezobratlých (chobotnice) rozsáhlé paměťové funkce.

U strunatců se vyvíjí nejdokonalejší typ nervové soustavy - **trubicová nervová soustava**. U obratlovců se její přední část (v blízkosti úst a většiny smyslových orgánů) přetváří v mozek a hřbetní úsek v míchu. Vznik mozku představuje vyšší typ centralisace, který nazýváme **cefalisace**. Čím je obratlovec na vyšším stupni fylogenetického vývoje, tím větší význam v činnosti CNS má mozková kůra. Tento proces se jmenuje **kortikalisace**.

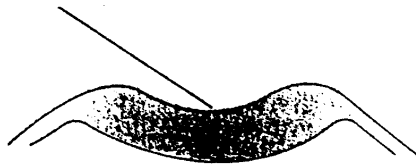
Rozvoj fylogeneticky mladších struktur se **neděje apozicí** nad fylogeneticky staršími oblastmi, ale činnost fylogeneticky starších oddílů mozku se pozměňuje a přebírá jiné úkoly (např. hippocampus, který byl na určitém stupni vývoje nejvyšším koordinačním centrem, stává se u vyšších živočichů a člověka strukturou, uplatňující se, mimo jiné, v procesu deklarativní paměti).

Ontogenetický vývoj.

Z embryologie víme, že nervová soustava člověka vzniká z ektodermu na dorsální straně zárodku. Asi 18. den vývoje se zevní zárodečný list zesiluje a vzniká **medulární ploténka**, která se prohlubuje v **medulární rýhu** a

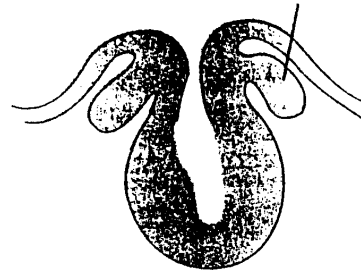
Obr .43. Vývoj neurální trubice a gangliové lišty.

MEDULÁRNÍ PLOTÉNKA



18 . DEN

ZÁKLAD GANGLIOVÉ LIŠTY



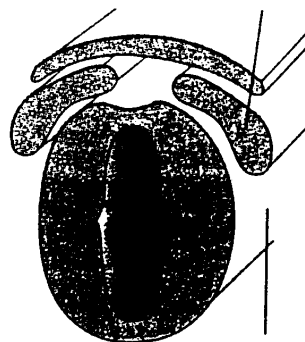
21 . DEN

MEDULÁRNÍ RÝHA



20 . DEN

GANGLIOVÁ LIŠTA



24 . DEN

NEURÁLNÍ TRUBICE

nakonec uzavírá v **neurální trubici**. Před uzavřením se po celé délce odštěpuje tzv. **gangliová lišta** (obr.43), ze které vznikají spinální ganglia a sensorická ganglia hlavových nervů. Na přední části neurální trubice se objevuje rozšíření, ze kterého postupně vznikají tři primární mozkové váčky, představující základ mozku (viz embryologie). Z koncového váčku se vytváří prosencephalon, který se dále dělí na telencephalon (neo- a archicortex a bazální ganglia) a diencephalon (thalamus a hypothalamus). Střední váček se vyvíjí v mesencephalon a poslední váček vytváří rhombencephalon, ze kterého vzniká metencephalon (mozeček a most) a prodloužená mícha.

Programovaná smrt neuronů

Zdá se to paradoxní, ale jeden z nejvýznamějších faktorů, který pomáhá utvářet vyvíjející se nervový systém, je **neuronální smrt**. Během vývoje se tvoří větší množství neuronů, než je jejich definitivní počet ve zralém nervovém systému, takže část jich odumírá. Přirozený zánik postihuje kolem 50% původní populace. Tato smrt

je šetrná pro okolní neurony, nedochází k vylití proteolytických a jiných enzymů do okolí a abychom ji odlišili od normální smrti (t.j. nekrosy) nazýváme ji **apoptosa** (řecký výraz pro opadávání listů). U některých bezobratlých je smrt neuronu v morfogenetickém období striktně geneticky zakódována. Ve složitém nervovém systému obratlovců je výběr přežívajících neuronů determinován kromě genetických informací také jejich zapojením do vyvíjejících se struktur.

Přežití neuronu závisí na několika faktorech. Jedním z faktorů je realizace eferentního spojení. Odstraníme-li v průběhu embryonálního života končetinu, motoneurony, které ji měly inervovat, hynou. Naopak, úspěšná transplantace nadbytečné končetiny (což je možné např. u obojživelníků), zmenšuje odumírání neuronů, neboť neurony, které inervují transplantovanou končetinu, rovněž přežívají. Mechanismus, kterým cílové orgány regulují přežívání neuronů není znám, zdá se však, že se na něm podílí tzv. **nervový růstový faktor (nerve growth factor, NGF)**, což je peptid, stimulující růst neuronů. Zdá se, že cílové buňky produkují tento peptid ve velmi omezeném množství, takže neurony "soutěží" o jeho získání.

Další faktor, který ovlivňuje výběr přežívajících neuronů, je spojení s **hierarchicky nadřazeným elementem**. Třetím významným faktorem je **vlastní spontánní aktivita**, která rovněž zvyšuje pravděpodobnost přežití neuronu.

Přežívání nebo smrt neuronů rovněž závisí na přítomnosti nebo absenci některých hormonů. Například nedostatek **tyroxinu** v průběhu vývoje zvyšuje celkový počet umírajících neuronů. Přítomnost **androgenů** je nezbytná pro přežívání neuronů v **nc. bulbocavernosus** v míše, které reflexně zajišťují erekci penisu.

U dospělých krysích samců je v bulbocavernosním jádru více než 200 nervových buněk, zatímco u dospělých samic méně než 70 neuronů. Pokud se samicím v určitém období vývoje aplikuje testosteron, mají v dospělosti v těchto jádrech stejný počet neuronů jako samci. Naopak, navodí-li se u samců v časném období vývoje deprivace androgenů, mají pak v dospělosti redukováný počet neuronů ve zmíněném jádru. Androgeny regulují počet neuronů v bulbocavernosním jádru omezením jejich přirozeného zániku.

Je možno shrnout, že základní stavba nervového systému je sice dána geneticky, avšak aby se určitá nervová struktura vyvinula do funkčně plnohodnotného stavu, musí dostávat podněty z ostatních struktur, které jsou s ní morfologicky a funkčně spojené. Morfologické a funkční uspořádání jednotlivých nervových ústředí se vytvoří v optimální podobě jedině tehdy, dostává-li v kritické době dostatečný přívod adekvátních informací z periférie. To platí nejen pro sensorické systémy, ale i pro motorické a ostatní oblasti.

U všech obratlovců je nervový systém rozlišen na **část centrální - mozek a míchu** a **část periferní - míšní, hlavové a autonomní nervy**.

Periferní nervový systém tvoří obvodové nervy a periferní ganglia, centrální část (CNS) se u obratlovců skládá z míchy a mozku (včetně oční sítnice, která je součástí mozku). Toto v podstatě anatomické dělení používáme částečně z důvodů didaktických, má však i fyziologický podklad, neboť řada procesů (např. regenerace) probíhá jinak v CNS a jinak na periférii. Často jsou rozdíly převážně kvantitativní, jak je možno ukázat na obecné skutečnosti, že na periférii jsou nejvýznamnějšími mediátory acetylcholin a noradrenalin, zatímco v CNS glutamát a GABA, i když acetylcholin i noradrenalin hrají rovněž významnou roli. Většina fyziologických procesů je však v obou systémech analogická, takže řada obecných zákonitostí byla

objevena nejprve na periferní části NS a teprve později prokázána v CNS - viz obecná část.

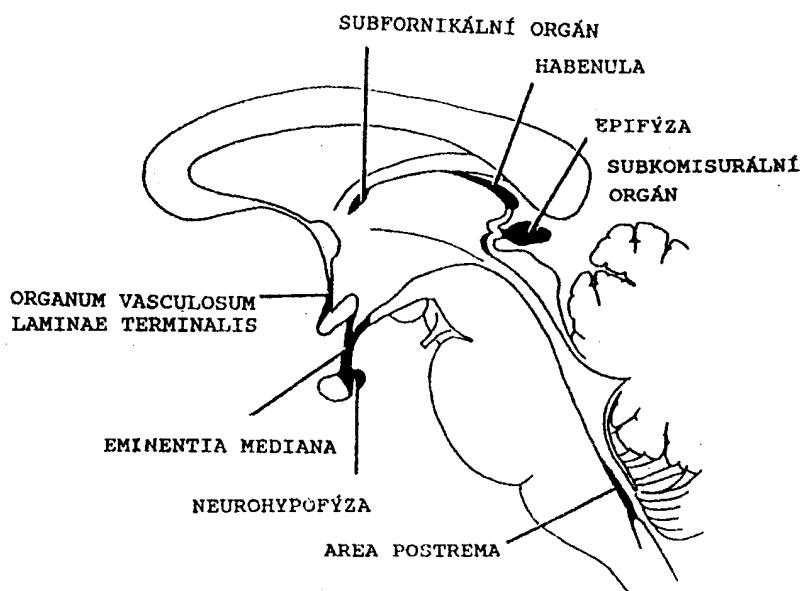
Hemato-encefalická bariéra

Prostředí i neurony CNS jsou velmi dobře chráněny před nežádoucími vlivy. Přestup většiny látek z krevního řečiště do mozkomíšní tkáně je ve srovnání s průnikem týchž látek do jiných orgánů omezen.

Koncem minulého století P. Ehrlich zjistil, že po injekci určitého barviva se barví téměř všechny tkáně s výjimkou mozku. Další údaje o nesteré rychlosti přechodu různých látek z krve do mozku byly získány při pokusech s různými léky.

Tyto skutečnosti vedly k formulaci představy o tzv. **hemato-encefalické bariéře**, která řídí kinetiku přesunu látek z krve do CNS a zpět. Elektronová mikroskopie a histochemie umožnily přesnější představy o povaze této bariéry. Podílejí se na ní nejvíce tyto struktury: 1. endotel kapiláry; 2. bazální membrána kapiláry; 3. membrána výběžku astrocytu, dosedajícího na kapiláru; 4. membrána výběžku astrocytu, nasedajícího na povrch neuronu; 5. membrána neuronu. Většina látek prostupuje z krve do mozku touto cestou, některé však (glukosa, ionty atd.) jdou cestou kratší - z kapiláry do extracelulární tekutiny a odtud do neuronu. Proto se někdy rovněž mluví o **hemato - likvorové** a **likvoro - encefalické** bariéře.

Mozkomíšní mok není ultrafiltrátem krevní plazmy, ale je **secernován výstelkou chorioidního plexu**, především v postranních komorách a třetí komoře a po průchodu systémem mozkových komor a subarachnoidálním prostorem je vstřebáván do venosního systému prostřednictvím **arachnoidálních klků** ve velkých venosních splavech na konvexitě mozku .



Obr. 44.
Oblasti mozku bez hemato-encefalické bariéry.

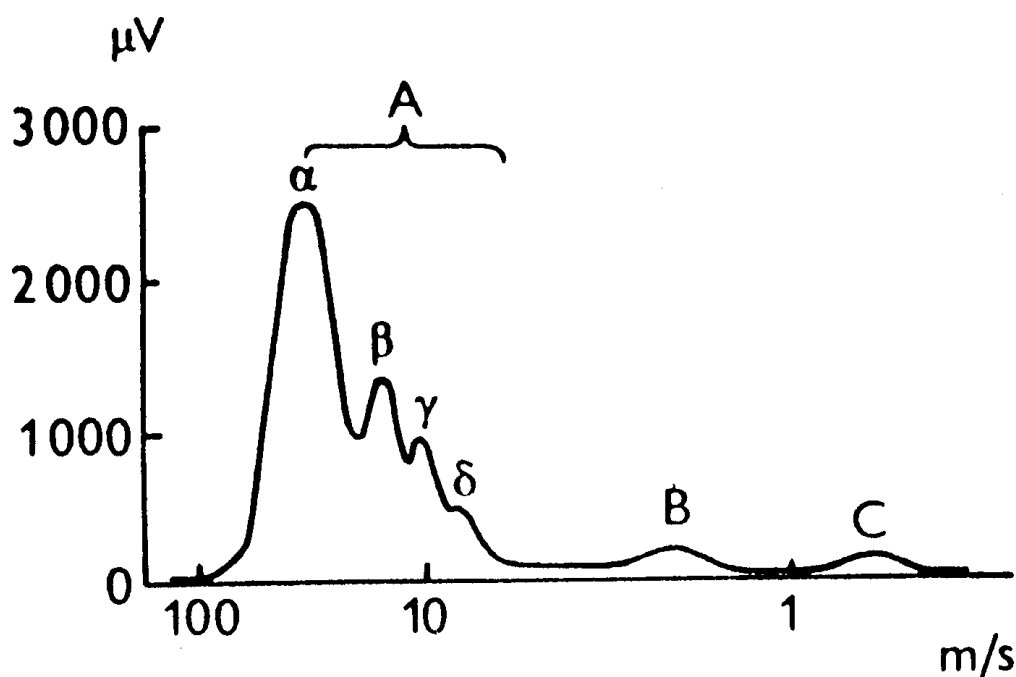
Na několika místech je hematoencefalická bariéra účelově porušena, jednak proto, aby se hormony, liberiny a statiny produkované

mozkem (viz endokrinologie) dostaly do krve (např. **eminentia mediana** atd.) nebo aby se do mozku dostaly přímé informace o složení krve a o látkách v krvi kolujících (**area postrema**, subfornikální orgán, organum vasculosum laminae terminalis atd.) (obr. 44).

PERIFERNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

Periferní část nervového systému má dva oddíly: **somatický** a **viscerální neboli autonomní**. Jsou tvořeny periferními nervy, spinálními ganglii (a samozřejmě analogickými ganglii mozkových nervů) a v případě autonomního systému ještě vegetativními ganglii a nervovými pleteněmi (např. v dutých orgánech zažívacího traktu).

Periferní nervy jsou tvořeny velkým množstvím nervových vláken, myelinisovaných i nemyelinisovaných. Jednotlivá vlákna mají různou rychlost vedení vzruchu. Jestliže snímáme **elektroneurogram** (což je obalová křivka sumace akčních potenciálů jednotlivých vláken) v dostatečné vzdálenosti od dráždicích elektrod, dostaneme křivku, na které můžeme rozlišit několik vrcholů (obr.45). Každý vrchol odpovídá jednomu typu vláken, lišících se od ostatních rychlostí vedení vzruchu. To umožnilo (s přihlédnutím k některým dalším kritériím) rozdělit nervová vlákna do tří hlavních kategorií A, B a C.



Obr. 45. Elektroneurogram smíšeného nervu.

Typ vlákna	Funkce	Průměr vlákna (μm)	Rychlost vedení (ms^{-1})	Trvání hrotu (ms)	Absolutní refrakterní fáze	Odolnost k anoxii
A	α	12–20	70–120	0,4–0,5	0,4–1	++
	β^*	5–12	30–70			++
	γ	3–6	15–30			++
	δ	2–5	12–30			+++
B	pregangliová autonomní vlákna	3	3–15	1,2	1,2	+
C (zadní kořeny) (sympatikus)	bolest	0,4–1,2	0,5–2	2	2	+++
	postgangliová sympatická vlákna	0,3–1,3	0,7–2,3	2	2	++

Vlákna kategorie A jsou myelinisovaná a dělí se na čtyři podskupiny: alfa, beta, gama a delta.

Vlákna kategorie B jsou myelinisovaná pregangliová vegetativní vlákna.

Vlákna kategorie C jsou nemyelinisovaná buďto postgangliová vlákna sympatiku (C_S) nebo dostředivá vlákna pro bolest ($C_{d.r.}$) (index d.r. značí zadní kořeny-dorsal roots).

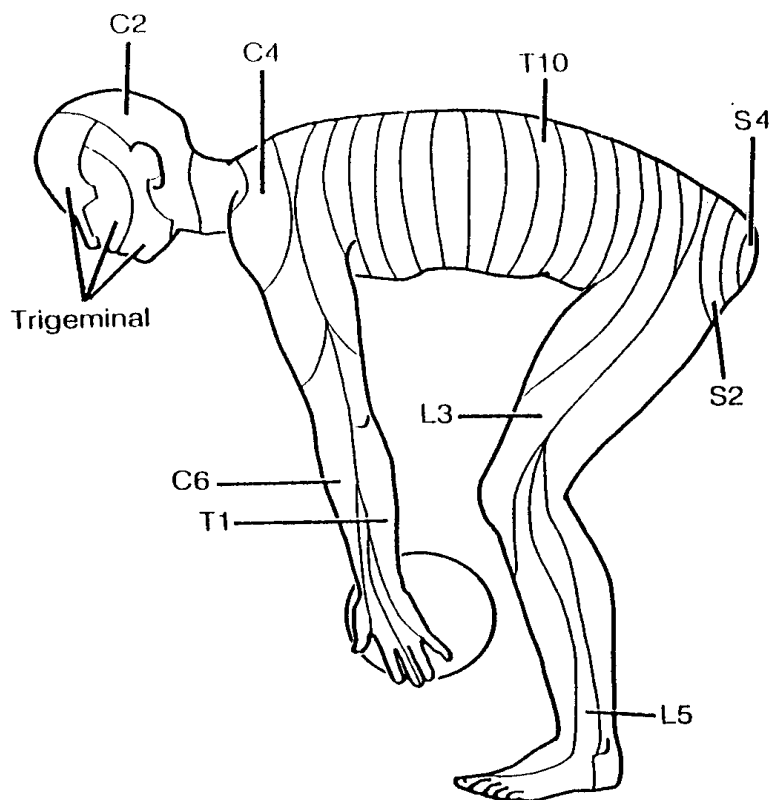
Toto je dělení podle Erlangera a Gassera a je obecně přijímané. Pro rozlišení senzorických nervů se někdy používá číselné dělení podle Lloyda (Ia, Ib, II, III, IV). Je pochopitelné, že dělení podle Lloyda nemá ekvivalent např. pro vlákna A gama, která jsou výhradně motorická.

Někdy se používá pro dostředivý systém dělení číslicové a pro odstředivý systém dělení klasické, takže je možno napsat např. "informace ze svalových vřetének přichází do míchy vlákny Ia, převádí se na alfa-motoneurony a opouští míchu vlákny A-alfa" přestože vstupní i výstupní vlákna jsou téhož typu (tlustá, myelinisovaná vedoucí rychlostí až 120 m/s).

CENTRÁLNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

Činnost míchy

Funkce páteřní míchy je možno snadno odvodit ze znalostí anatomie a z obecných zákonů neurofysiologie, protože značná část poznatků obecné neurofysiologie byla získána studiem míšních preparátů různých živočichů. Je však třeba si uvědomit, že za fyziologických podmínek mícha nepracuje samostatně, ale je trvale pod kontrolou vyšších oblastí. U intaktního zvířete je hlavním úkolem míchy zprostředkovávat přenos informace z periférie do vyšších oblastí nervové soustavy a naopak. Vstupy z periférie do míchy a výstupy z míchy do periférie jsou umožněny zadními a předními kořeny, které se podílejí na segmentaci míchy. Oba odpovídající kořeny, zadní (afferentní) a přední (efferentní) se spojují ve smíšené míšní nervy, čímž na každé straně vzniká 8 krčních, 12 hrudních, 5 bederních, 5 křížových nervů a jeden nerv kostrční. Segmentace se týká pouze vstupů a výstupů, vnitřní struktura šedé a samozřejmě i bílé hmoty míšní tvoří kontinuum. Distribuce periferních nervů zachovává segmentální organizaci zejména v oblasti sensitivní inervace kůže. Na povrchu lidského těla je možno určit **30 dermatomů**, které mají charakteristické uspořádání (obr.46). Segmentální uspořádání motorické inervace není tak zřetelné jako u inervace sensitivní, přesto je možno říci, že svaly jsou motoricky inervovány většinou z týchž segmentů, jako kůže, která je překrývá.



Obr. 46. Dermatomy.

Z embryologie víme, že již od začátku 4. fetálního měsíce roste mícha pomaleji než páteřní kanál, takže v dospělosti končí u muže ve výši meziobratlové ploténky mezi L₂ a L₃, u žen na úrovni obratle L₂. Je tedy zřejmé, že každý míšní

nerv vystupuje z páteřního kanálu kaudálněji, než leží příslušný míšní segment, s čímž musíme v klinické praxi počítat.

V dobrém souladu s obecnou zákonitostí, že v nervové soustavě je větší rozmanitost vstupní informace než výstupní, je i skutečnost, že u člověka je celkový počet vláken v zadních kořenech asi 500 000, v předních pouze 150 000, t.j. asi 3,3 krát méně.

Na průřezu míchou můžeme rozlišit šedou a bílou hmotu. V šedé hmotě jsou umístěny somatodendritické části neuronů, proložené glií a hustou spleť cévních kapilár. Bílá hmota je tvořena nervovými vlákny, která zajišťují oboustranné spojení s vyššími centry i vzájemné spojení jednotlivých míšních segmentů. Rovněž obsahuje gliové buňky, cévy a kapiláry, ale v mnohem menším množství.

Šedá hmota je soustředěna okolo úzkého centrálního kanálu a na průřezu má tvar písmene H nebo motýla. Vytváří přední rohy, zadní rohy a mezi nimi je střední zóna intermedia, z níž vystupují menší postranní rohy. Přední rohy odpovídají vývojově somatomotorické zóně základu nervové trubice a proto obsahují motoneurony (alfa i gama), jejichž axony vycházejí z míchy předními kořeny a běží v motorických nervech k příčně pruhovaným svalům. Postranní rohy a zóna intermedia odpovídají vývojově visceromotorické zóně (je uložena laterálněji) a viscerosensitivní zóně (je uložena mediálněji) základu nervové trubice. Postranní rohy obsahují viscerální motoneurony, jejichž axony probíhají předním kořenem do míšního nervu a z něj odbočují jako r. communicans albus do periferního vegetativního systému (do vegetativních ganglií a po přepojení k hladkým svalům dutých orgánů a cév a ke žlázám). Mediální, viscerosensitivní oblast (zóna intermedia), obsahuje buňky, u kterých končí vegetativní aferentace. Příslušná aferentní informace přichází zadním kořenem míšním prostřednictvím vláken neuronů, jejichž těla leží ve spinálním gangliu. Zadní rohy míšní odpovídají vývojově somatosensitivní zóně základu nervové trubice. Sensitivní vlákna, která vedou informaci z receptorů kožní citlivosti, signály bolesti, tepla a chladu, ale i vzruchy z kloubů, svalů a šlach mají svá těla ve spinálních gangliích a jejich axony vstupují do míchy zadními provazci. Po vstupu do míchy se většinou dělí ve vzestupnou a sestupnou kolaterálu, která končí buď u buněk šedé hmoty míšní v segmentech, blízkých vstupu kořenu, nebo pokračuje v zadních provazcích míšních a končí v jádrech těchto zadních provazců v prodloužené míše.

Z anatomie víme, že podle Rexedova dělení, vycházejícího ze sagitálních a parasagitálních řezů, můžeme v šedé hmotě míšní rozlišit 10 zón (lamel). Tyto vrstvy odpovídají i funkčnímu rozdělení šedé hmoty, jež se podle staršího dělení rozlišovala do několika jader, označovaných různými jmény. Rexedovo dělení je výhodné hlavně při popisu zakončení descendentních systémů; pro popis ascendentních drah je možno používat i klasické názvy jader.

Bílá hmota míšní má rovněž své topografické uspořádání, což je patrné z funkčních poruch při lokalizovaném poškození míchy. Je tvořena soustavou vzestupných a sestupných drah spojujících míšní segmenty navzájem i s vyššími oddíly CNS.

Přesto, že v neporušeném nervovém systému je mícha trvale pod kontrolou vyšších center, má velmi vysokou vlastní integrační aktivitu, která se objeví v plném rozsahu při přerušení spojení s vyššími oddíly CNS. Páteřní mícha je nejnižším centrem koordinace somatických funkcí, současně však je i jedním z nejnižších (spolu s periferními pleteněmi a ganglii) center funkcí vegetativních. Důležité

poznatky o funkci míchy byly získány oddělením míchy nebo její části u různých zvířat a srovnáváním takto získaných poznatků s pozorováním následků částečného nebo úplného přerušení míchy u lidí, které nastalo úrazem, nádorem nebo jiným chorobným dějem.

Následky přerušení páteřní míchy se velmi liší podle stupně fylogenetického vývoje živočicha. U ryb nezpůsobuje oddělení míchy od mozku žádnou poruchu plovacích pohybů. U obojživelníků se hned po oddělení činnost míchy zastaví (míšní šok - viz dále), ale již za několik vteřin až dvě minuty se obnovuje. Když se spinální žába položí na břicho, zaujme normální polohu těla, to jest sedí s přitaženými zadními a nataženými předními končetinami, ale spontánně se nepohybuje. Dává se do pohybu jen při podráždění kůže. Ztrátou spontánní pohyblivosti se nápadně liší od normální žáby. Když se dá do vody, spontánně plove, což je však možno vysvětlit trvalým drážděním kůže vodou. U ptáků jsou následky oddělení míchy od mozku výraznější než u obojživelníků, ale nedosahují toho stupně, jako u savců. U savců způsobuje přerušení míchy tím větší poruchy, čím jsou výše ve fylogenetické řadě.

Výkony izolované míchy jsou (zejména u nižších obratlovců) pozoruhodně flexibilní, o čemž jsme se již zmínili v obecné části.

Tak např. realizace vrozených obranných reflexů se může značně měnit, aby se optimálně přizpůsobila konkrétní situaci. Například v klasických pokusech se stíracím reflexem u spinálních žab si míšní preparát setře s kůže těla papírek, navlhčený v kyselině, tou končetinou, která na dané místo snáze dosáhne. Pokud příslušnou končetinu upevníme (nebo amputujeme), žába odstraní papírek druhou končetinou. Tato flexibilita není závislá na učení ani na paměti - okamžitá informace je využita, ale není ukládána. Rovněž pohyb končetiny, stírající papírek, není vždy stejný - jeho latence, rychlost i rozsah závisí mimo jiné na koncentraci použité kyseliny.

Jiný příklad flexibility je kompensace vlivu tělesných defektů při lokomoci. Spinální preparát žáby s jednou chybějící končetinou plave rovně, zatímco např. kolesový parník s jedním poškozeným kolesem se stáčí směrem k poškozené straně. Nechová se tedy míšní preparát jako stroj, což vedlo v polovině minulého století k zajímavým, i když z dnešního hlediska bezvýznamným, sporům o existenci "míšní duše" mezi slavnými vědci té doby Pflügerem a Goltzem.

Míšní reflexy

Dělení míšních reflexů je uvedeno v obecné neurofysiologii, neboť je základem obecného dělení reflexů. Nejzákladnější dělení míšních reflexů je na **somatické**, které se týkají kosterního svalstva a **vegetativní**, které ovlivňují činnost hladkého svalstva a žláz. Isolovaná mícha však dokáže uskutečnit i vzájemnou **koordinaci somatických a vegetativních** funkcí. Např. mechanické podráždění rekta vyvolává u spinalisovaných ocasatých zvířat nejen defekaci (vegetativní reflex), ale objevují se též charakteristické somatické souhyby, t. j. pozvednutí a ohyb ocasu a typické ohnutí zadních končetin.

Z hlediska lokalisace můžeme míšní reflexy dělit na **segmentální** a **intersegmentální**. Jim jsou nadřizené reflexy **suprasegmentální**, které však již nepatří mezi reflexy míšní.

Segmentální míšní reflexy

Úsek míchy, ze kterého se sbírají vlákna do jednotlivých kořenů spojujících se v jeden pár míšních nervů se nazývá **míšní segment** a tvoří funkční jednotku. V důsledku vývojových zákonů má každý míšní segment nervové spojení s určitým segmentem svalovým. Jednotlivé míšní segmenty koordinují činnost svalů k provádění nezákladnějších funkcí (**segmentální míšní reflexy**). V klinické praxi umožňuje znalost segmentálních reflexů poměrně přesně lokalisovat chorobné procesy v míše.

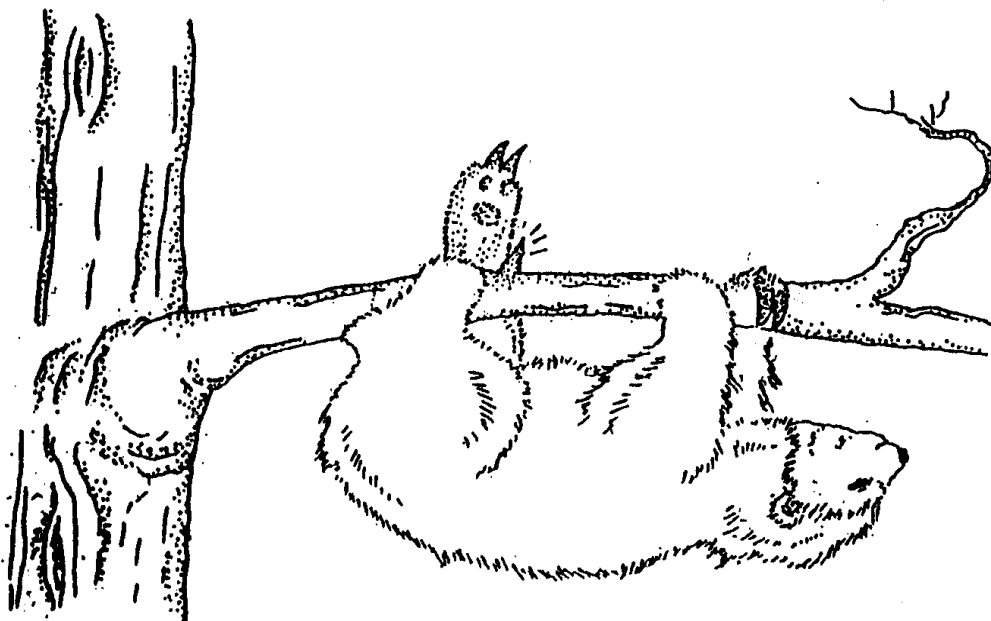
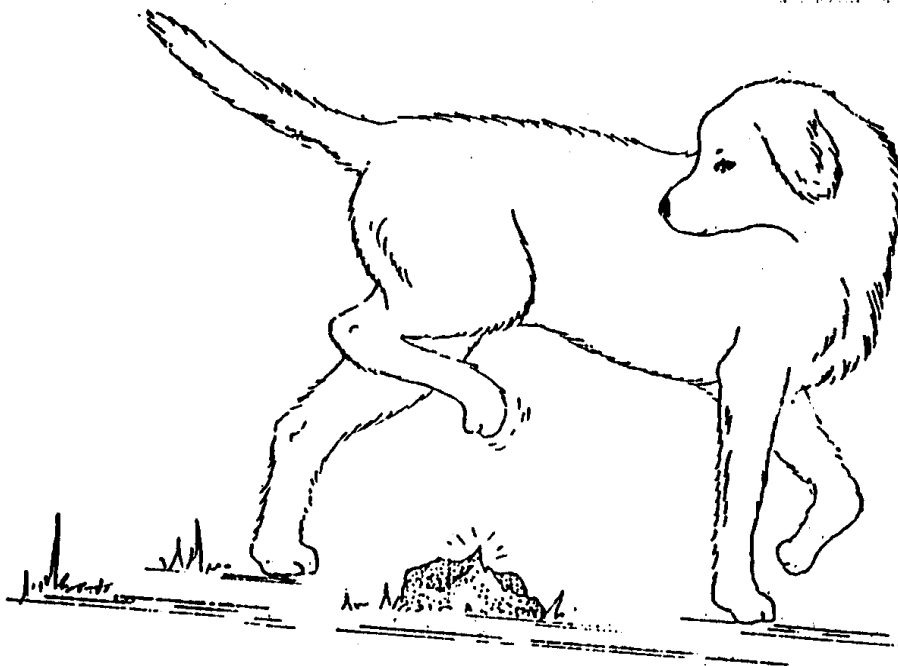
Segmentální reflexy mohou být jak monosynaptické tak i polysynaptické (viz obecná část). Monosynaptické jsou propriorecepční reflexy vybavované drážděním svalových vřetének. Jsou nejen segmentální, ale i **ipsilaterální**, t.j. podráždění se při nich nešíří na druhou stranu míchy. Mají dvě složky: **fazickou** a **tonickou** čili **statickou**. Krátké jednorázové protažení svalu způsobuje jeho rychlou kontrakci. Příkladem je patelární reflex. Naproti tomu dlouhotrvající natažení svalu (např. vlivem gravitace) způsobuje jeho zvýšené napětí po celou dobu působení podnětu. Nejjednodušší z polysynaptických reflexů jsou ty, u nichž signál prochází dvěma centrálními synapsemi a podle toho se nazývají **disynaptické**. Jsou to zejména proprioreceptivní reflexy vyvolané drážděním Golgiho **šlachových tělísek**, které chrání sval před extrémní kontrakcí a eventuálním poškozením. Rovněž reciproční inervace, t.j. inhibice antagonistů při aktivaci agonistů bývá disynaptická nebo složitější polysynaptická (nikdy nemůže být monosynaptická).

Intersegmentální (plurisegmentální) míšní reflexy

Typickými příklady těchto reflexů jsou exteroceptivní reflexy, ať již extensorové, nebo flexorové.

Podnětem pro **extensorové reflexy** je dráždění určitých dotykových čidel (např. na chodidle) a odpovědí je především zvýšení tonu natahovačů. Napětí extenzorů má základní význam pro udržení vzpřímené polohy těla, takže tyto reflexy tvoří základní prvek **statických postojových reakcí**.

Většina **obránných reflexů** jsou **flexorové reflexy**, které jsou vybavovány bolestivým drážděním a oddalují končetinu od zdroje bolestivého podnětu. Na jejich realizaci se podílí velký počet interneuronů a výsledkem je koordinovaný komplex pohybů, způsobený plynulými (hladký tetanus) stahy zúčastněných svalů.

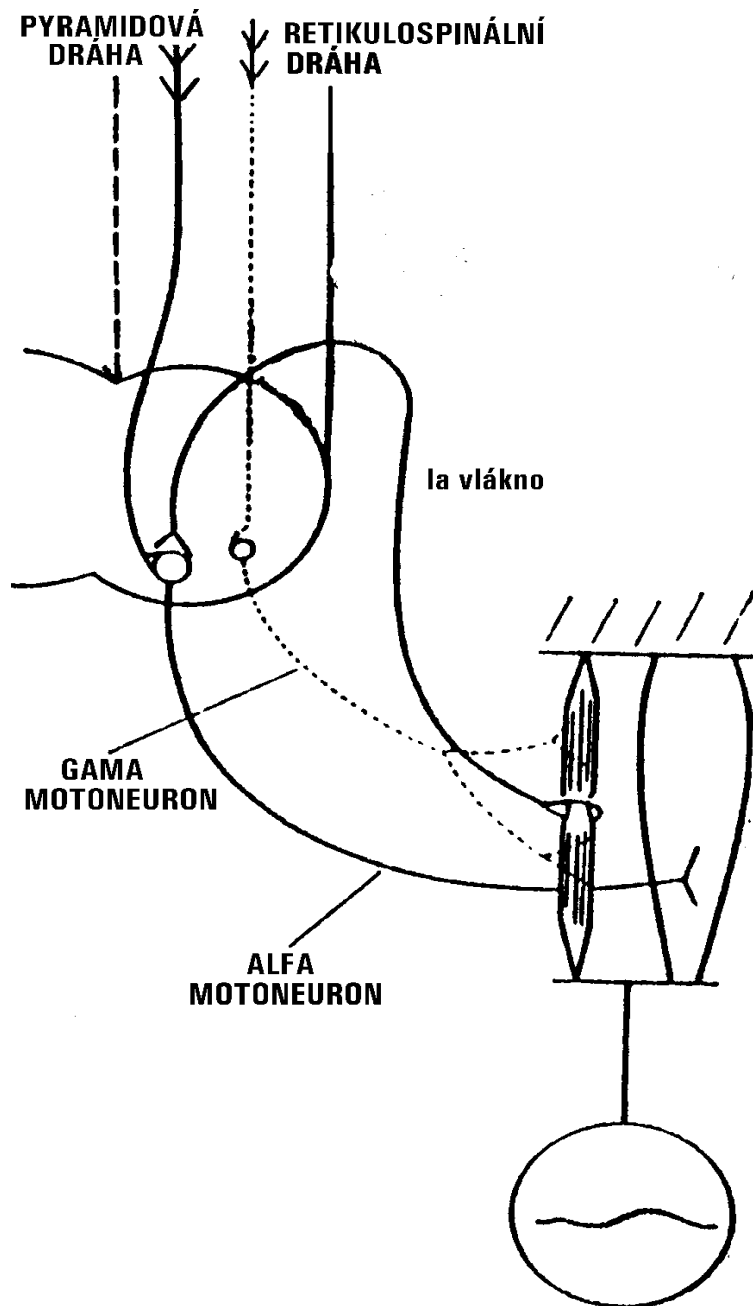


Obr. 47. Obranný reflex u psa (flexorový) a u lenochoda (extensorový)

Rozhodující je oddálení končetiny od hrozícího nebezpečí. U zvířat která trvale žijí zavěšená pod větvemi stromů (např. lenochodi-viz obr.47), je obranným reflexem extensorový reflex, neboť ten v této poloze zajišťuje oddálení ohrožené končetiny.

Počet segmentů (podobně jako počet neuronů uvnitř segmentu), účastnících se reflexu, závisí na intenzitě podnětu. Slabý podnět vyvolává pouze odtažení

končetiny (aktivace flexoru a inhibice jeho antagonisty), silnější podnět vyvolává zkřížený extensorový reflex (viz obecná neurofysiologie).



Obr. 48. Gama systém.

Velmi důležitým plurisegmentálním reflexem, který lze snadno demonstrovat u spinálního psa nebo kočky, je **reflex škrábací**. Tento reflex není možno vyvolat tlakem v jediném místě kůže, ale snadno jej vzbudí lehké pohlazení kůže v širokém cerviko- thorakálním pásu. Reflexní odpověď je podrbání stejnostrannou zadní končetinou t. j. rychlé a rytmické ohýbání a natahování této končetiny v kloubu kolenním a hlezéním, které směřuje k pošmranému místu. **Rytmus drbání** (u psa asi 4krát za vteřinu) **je nezávislý na rytmu podnětu**. Tento reflex přetrvává i po přerušení zadních kořenů, inervujících příslušnou končetinu, což znamená, že zpětnovazební informace o prováděném pohybu není pro realizaci škrábacího reflexu nezbytná; rozhodující jsou podněty, přicházející z šmraného okrsku kožního.

Rytmické pohyby mohou přetrvávat až 3 minuty po skončení podnětu. Z tohoto hlediska můžeme škrábací reflex považovat za přechod mezi reflexem a fixním motorickým vzorcem (viz obecná část).

Suprasegmentální míšňí reflexy

Jednotlivé reflexy z této různorodé skupiny budou probírány v kapitolách o funkcích mozkového kmene, podkorových struktur, mozkové kůry a mozečku.

Gama systém

Z míchy vycházejí dva typy myelinisovaných motorických vláken: silná A-alfa (průměr 8-10 μm) a slabá A-gama (průměr 3-8 μm). Vlákná A-gama jsou axony gamamotoneuronů, ovládajících intrafusální svalová vlákna proprioreceptorů - **svalových vřetének** - tak, že udržují vřeténko v napětí a **regulují tak jeho senzorickou** aktivitu. Gama systém je funkčně **spojen s retikulární formací** a gama-klička reguluje mechanismem zpětné vazby (gama motoneuron - gama vlákno - svalové vřeténko - aferentní vlákno od vřeténka) úroveň dráždivosti alfa motoneuronů, které řídí kontrakci svalu (obr. 48). Alfa i gama systém působí společně a jsou na sobě funkčně závislé. **Tonické alfa motoneurony**, jak už jejich název říká, udržují základní napětí svalu, jsou na činnosti gama- kličky **silně závislé**. Naproti tomu **fázické alfa-motoneurony**, které mají větší rychlost vedení a větší frekvenci výbojů, neboť zajišťují určitý okamžitý pohyb, jsou na funkci gama-kličky závislé méně. Prostřednictvím gama-smyčky je uskutečněna např. výrazná svalová **atonie při REM spánku**, v hluboké barbiturátové narkose, atd. Rovněž zvýšení tonu i reflexů při strachu nebo úzkosti je zprostředkováno retikulární formací přes gama-kličku.

Míšňí šok

Bezprostředním následkem náhlého a úplného příčného přerušeni míchy je dočasný útlum činnosti všech míšňích segmentů ležících pod místem přerušeni. Funkce oddílů míchy nad místem léze nebývá dotčena.

Opice, jejíž mícha byla přerušena v hrudní oblasti (to jest pod segmenty ovládajícími horní končetiny) se může rozhlížet a chytat mouchy.

Míšňí šok je způsoben rychlým vyřazením vlivu vyšších oblastí CNS a nikoliv pohmožděním míchy. Pokud po odeznění míšňího šoku provedeme nový řez kaudálně od původního, další míšňí šok již nevznikne. Naproti tomu přerušeni přívodu informace z vyšších center bez mechanického poškození míchy (ochlazení nebo lokální anaesiesie kraniálněji uloženého míšňího segmentu) samo o sobě vyvolává míšňí šok. Při pomalu vznikajícím oddělení míchy (nádor) míšňí šok nevzniká.

Během míšňího šoku je úplná areflexie. Vymizí všechny reflexy **somatické i vegetativní** pod místem léze. Svalový tonus je ztracen. Močový měchýř a rektum

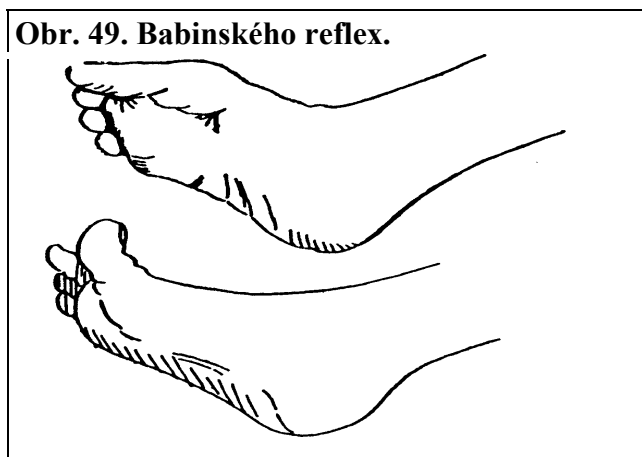
jsou plně paralyzovány, je však zachována výkonnost sfinkteru močového měchýře, takže dochází k zadržování moči. Erekcce penisu je nemožná.

Rozsah poruchy závisí na místě přerušení. Při přerušení míchy nad výstupem bráničních nervů (okolo C₄) dochází k smrti zadušením. Při přerušení míchy pod odstupem bráničního nervu nad odstupem pletence pažního nastává ochrnutí celého trupu včetně všech čtyř končetin, což se nazývá **quadruplegie**. Při kaudálnější lokalizaci léze vzniká ochrnutí dolních končetin, nazývané **paraplegie**. Po dobu trvání míšního šoku mizí v příslušných svalech tonus což nazýváme **pseudochabá obrna**, na rozdíl od chabé obrny, která je projevem postižení periferního neuronu.

Porucha vegetativních funkcí závisí rovněž na lokalizaci léze. Vasokonstrikční vlákna vystupují z míchy mezi prvním thorakálním a druhým lumbálním segmentem. Proto přerušení míchy pod touto úrovní působí jen velmi malý pokles krevního tlaku. Naproti tomu přerušení míchy v úrovni prvního thorakálního segmentu působí pokles krevního tlaku asi na 40 mm Hg.

Při odeznívání míšního šoku se nejprve navracejí vegetativní funkce. Sfinkter močového měchýře (pokud byl vůbec postižen) se zotavuje velmi brzo, musculus detrusor vesicae mnohem pomaleji, takže nastává retence moči, vyžadující cévkování. Postupně se obnovuje reflexní vyprazdňování močového měchýře a dochází rovněž k reflexní defekaci, obojí samozřejmě **nezávisle na vůli pacienta**. Později začnou míšní vasomotorické neurony pracovat nezávisle na supraspinálních centrech, obnovuje se tonus paralyzovaných cév a krevní tlak se normalizuje. Kůže, v období míšního šoku suchá a šupinatá, se začíná potit, dostává zdravější vzhled a ulcerace se začnou rychleji hojit. Ke zlepšení oběhových poměrů přispívá kromě zvýšení cévního tonu i obnova činnosti kosterních svalů.

Prvním projevem návratu somatických funkcí je tzv. **Babinského reflex**.



Obr. 49. Babinského reflex.

Jedná se o extenzi palce (dorsální flexi) na místo normální plantární flexe při podráždění chodidla neurologickým špendlíkem (obr.49). Příčinou je vymizení tlumivého vlivu pyramidové dráhy a uvolnění ontogeneticky starší reakce.

Babinského reflex je normálně přítomen u dětí do jednoho roku, neboť teprve v tomto věku u člověka dozrávají pyramidové dráhy. Může být

rovněž přítomen u normálního dospělého v průběhu velmi hlubokého spánku, nebo při apnoické pauze u Cheyne-Stokesova dýchání. Příčinou je vždy oslabení činnosti pyramidové dráhy, v posledním případě patrně v důsledku špatného zásobení mozkové kůry kyslíkem.

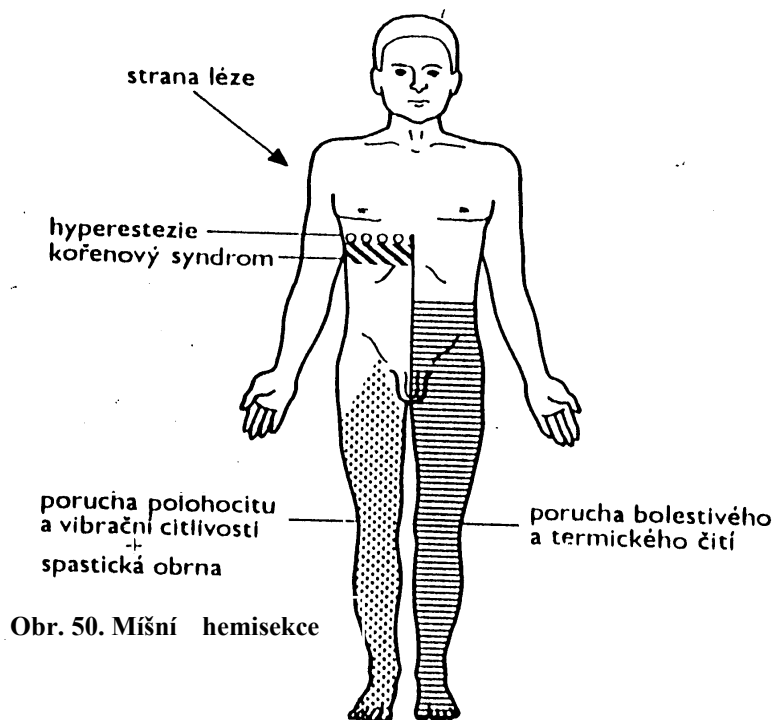
Postupně s odezníváním míšního šoku se somatické míšní reflexy nejen navracejí, ale zvyšují se natolik, že se objevuje **obrna spastická**, která je pro chronické přerušení míchy typická. Extensorové reflexy se obnovují mnohem pomaleji než flexorové, takže končetiny ochrnují s dlouhodobou převahou flexorů (např. **paraplegia in flexione**).

Rozdíl v rychlosti obnovy flexorových a extensorových reflexů spolu s nespecifickými poškozeními pacienta v míšním šoku (proleženiny, infekce močového měchýře, oběhové poruchy a pod.) způsobily, že ve starších učebnicích se považovala převaha flexorů za trvalou. Teprve s rozvojem ošetrovací techniky a s ním spojeným výrazně lepším zdravotním stavem pacientů se objevily možnosti pozorování úplného návratu míšní aktivity. Obvykle asi za 6 měsíců se dostavuje zřetelná aktivace extensorových reflexů a vznik extensorových spasmů, takže někteří paraplegičtí pacienti mohou za určitých okolností stát bez opory v teplé lázni. Úmyslná hybnost se však samozřejmě nikdy nevrátí.

Při pomalém přerušování míchy se objevuje rovnou spastická obrna.

Míšní hemisekce - Brown-Sequardův syndrom

Při přerušení laterální poloviny míchy vznikají rozdílné změny na obou stranách těla pod místem léze. Přerušení sestupných drah vyvolá spastickou



Obr. 50. Míšní hemisekce

obrnou na straně léze.

Přerušení

vzestupných drah vede k

dissociovanému

postižení citlivosti

(obr.50). Na straně léze chybí vibrační citlivost a polohocit (zadní

provazce), na protilehlé straně je asi o 1 - 3

segmenty níže

ztracena citlivost na bolest, teplo a chlad

(tractus spinothalamicus

lateralis). Dotyková

citlivost bývá z větší části zachována,

protože je vedena jak

zkříženě (tractus spino-

thalamicus ventralis), tak i nezkříženě (zadní provazce).

Funkce mozkového kmene

K mozkovému kmeni patří prodloužená mícha, most a střední mozek. Někteří autoři počítají k mozkovému kmeni i mezimozek, zejména thalamus, ale jeho funkce jsou natolik odlišné, že je vhodnější jej vyčlenit. Rovněž vývojově je diencefalon bližší k telencefalu, neboť vznikají z embryonálního koncového mozkového váčku (prosencefalon), zatímco mesencefalon vzniká ze stejnojmenného prostředního váčku a most a prodloužená mícha vznikají z rhombencefala. Z rhombencefala vzniká

rovněž mozeček, který však pro zásadně odlišnou organizaci k mozkovému kmeni nepočítáme.

Bílá hmota mozkového kmene je tvořena vzestupnými i sestupnými dráhami. Některé z těchto drah pouze mozkovým kmenem procházejí a oboustranně spojují různé části centrálního nervstva, jiné jsou zde přepojovány. Rozmístění somatodendritických částí kmenových neuronů se od páteřní míchy dosti liší.

Prodloužená mícha a most zajišťují inervaci hlavy způsobem částečně analogickým tomu, jak páteřní mícha inervuje trup a končetiny. Spinálním nervům odpovídají nervy hlavové, které však na rozdíl od nich nejsou jen smíšené, ale mohou být i čistě motorické (např. hypoglossus) nebo sensitivní (např. statoacusticus). V mozkovém kmeni se jádra hlavových nervů nespojují v centrální šedou hmotu, zůstávají izolována, ale jsou uložena v síťovité struktuře, která se nazývá **retikulární formace**. Ta je součástí **nespecifického systému** v mozkovém kmeni a její ascendentní část pokračuje v mezimozku jako nespecifická jádra thalamu. Retikulární formace má řadu funkcí, a to jak nespecifických (řízení vigility, spánku a bdění, pozornosti, svalového tonu a pod), tak i specifických (např. obranné reflexy dýchací, zvracení a pod.). Ke specializovaným funkcím retikulární formace patří řízení základních životních funkcí. Jsou zde uložena **centra dýchání**, centra regulace **srdeční činnosti** a řízení krevního tlaku. Pro příjem potravy jsou významná centra **sání**, **polykání** a **slinění**.

Prodloužená mícha

Funkce prodloužené míchy je možno shrnout takto:

Generování základního dýchacího rytmu a regulace dýchání (vdechové a výdechové centrum).

Regulace oběhu krve (kardioexcitační a kardioinhibiční centra, vasokonstrikční a vasodilatační centra).

Příjem potravy a regulace trávení (sání, žvýkání, sekrece slin, polykání a zvracení).

Obranné reflexy dýchací (kašel, kýchání a Kratchmerův apnoický reflex).

Zprostředkuje mimické pohyby, fonaci a řeč.

Společně s pontem zprostředkuje rohovkový (korneální) reflex a okulokardiální reflex (zpomalení srdeční činnosti při stlačení očních bulbů).

Společně s pontem, mozečkem a středním mozkem zajišťuje udržování normální polohy těla a rovnováhy.

Most

Pons Varoli má velmi úzké vztahy k mozečku, zejména k jeho hemisférám. U nižších obratlovců, kteří nemají vyvinuté mozečkové hemisféry, nevyvíjí se ani pons.

U savců včetně člověka neurony pontinních jader vysílají axony do kůry mozečku, končící v granulórní vrstvě jako mechová vlákna. Většina vláken vstupuje do mozečku zkříženě. Do pontinních jader přichází informace z mnoha struktur, převažuje však projekce kortikopontinní (ze sensorimotorické kůry a z té části zrakové kůry, v níž je reprezentace periférie zrakového pole). Korová vlákna mají na neurony pontinních jader excitační vliv.

V mostu se nacházejí vyšší dýchací centra. V dolní střední části je to **apneustické centrum** a v horní části **pneumotaxické centrum** (podrobnosti v kapitole o dýchání).

Jak bylo uvedeno výše, společně s prodlouženou míchou zajišťuje **rohovkový reflex** a **okulokardiální reflex**.

Retikulární formace pontu je součástí retikulární formace kmene a s ní bude popsána.

Střední mozek

Dorsální část středního mozku se nazývá tektum a u vyšších obratlovců (včetně člověka) je tvořena čtverhrbolím. Ventrální část (tegmentum) obsahuje retikulární formaci, jádra hlavových nervů III. a IV. (okohybné) a významné jádro motorického systému nc. ruber a substantia nigra, čímž se budeme podrobněji zabývat později, a nervové dráhy.

Střední mozek je ústředím **orientačních zrakových a sluchových reflexů** (otáčení hlavy a těla na světelný a sluchový podnět). **Colliculi superiores** zprostředkují reflexní pohyby očí, hlavy nebo i celého těla vyvolané stimulací sítnic. Mimo to zabezpečují rovnoběžné postavení očních os při pohybech očních bulbů a vůbec pohybovou souhru obou očí. Integrují i audiovizuální a vestibulovizuální aferentace (lokalisace zvuku, lokalisace polohy hlavy a těla). **Colliculi inferiores** zajišťují reflexní pohyby uší, hlavy i těla vyvolané akustickou stimulací.

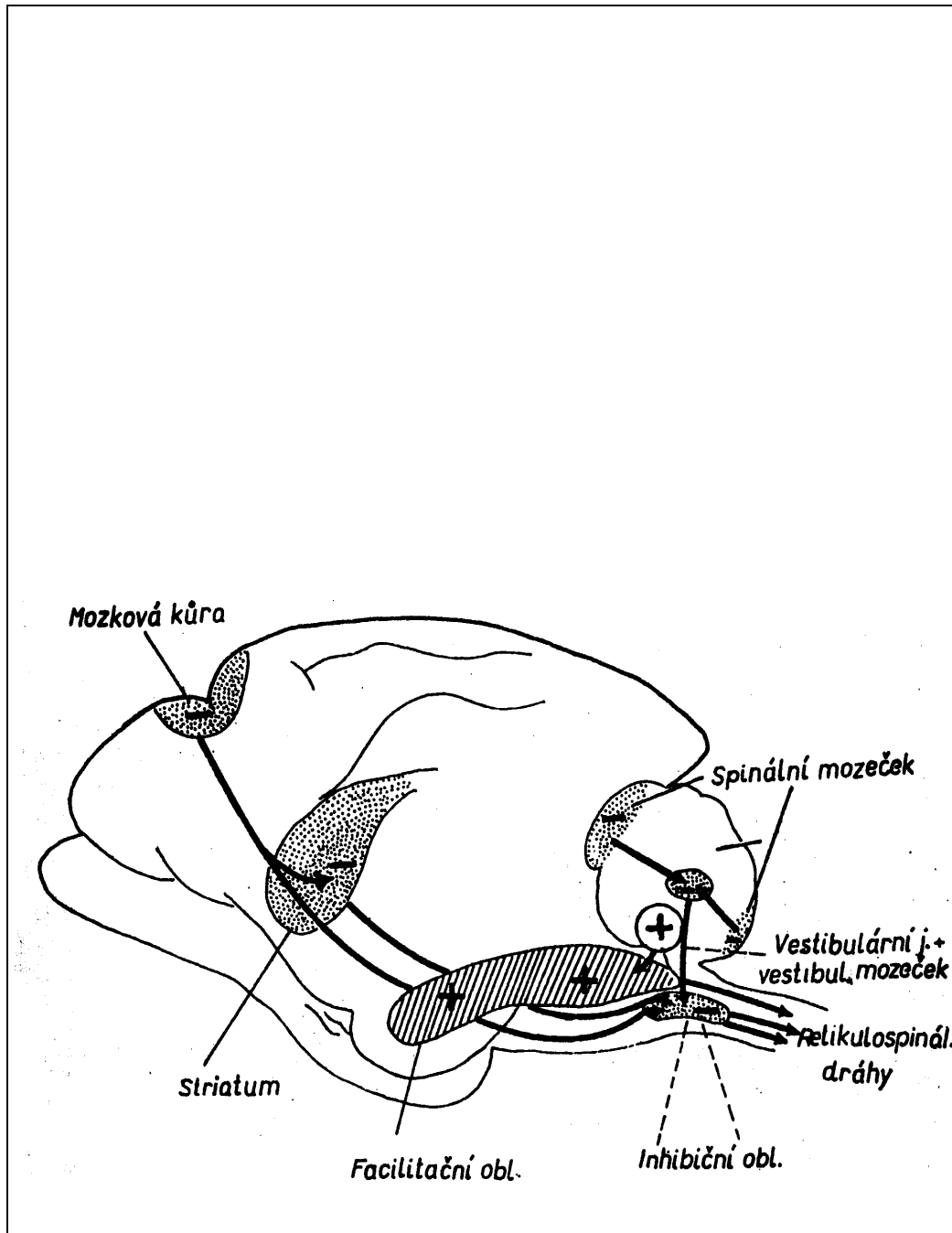
Nejrostrálnější část středního mozku, **area praetectalis** zprostředkuje **zornicový reflex**. Dráždění arey praetectalis vyvolává miosu, dráždění tektu naopak vzbuzuje mydriasu. Zornicový reflex přetrvává i po zničení tektu, pokud je zachována area praetectalis.

Lamina quadrigemina je také centrem tzv. **strážného, pohotovostního reflexu**, (anglicky **startle reflex**), což je soubor složitých nepodmíněných reflexů vybavovaných náhlými podněty, působícími zejména na zrak a sluch. Příklad takového reflexu je uveden v obecné části (Darwinovo pozorování vlastní neúmyslné reakce na náhlý útok zmije, umístěné za tlustým sklem).

Střední mozek se podílí na realizaci **vzpřimovacích reflexů**, které se uplatňují při udržování vzpřímené polohy těla a umožňují její obnovení, když je ztracena.

Retikulární formace mozkového kmene

Retikulární formace (RF) mozkového kmene je nejvýznamnější **nespecifický systém** v centrální nervové soustavě, mající i některé specifické funkce (řízení a reflexní ochrana dýchání, krevního oběhu, zažívání atd.), o nichž jsme se již zmínili. Nespecifické funkce RF je možno rozdělit podle směru působení na **descendentní** a **ascendentní**.



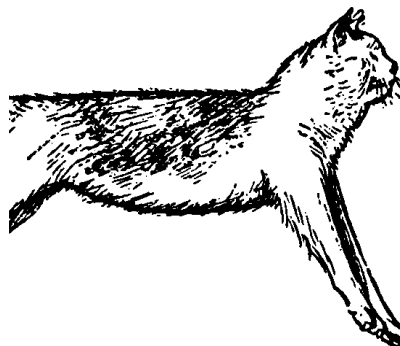
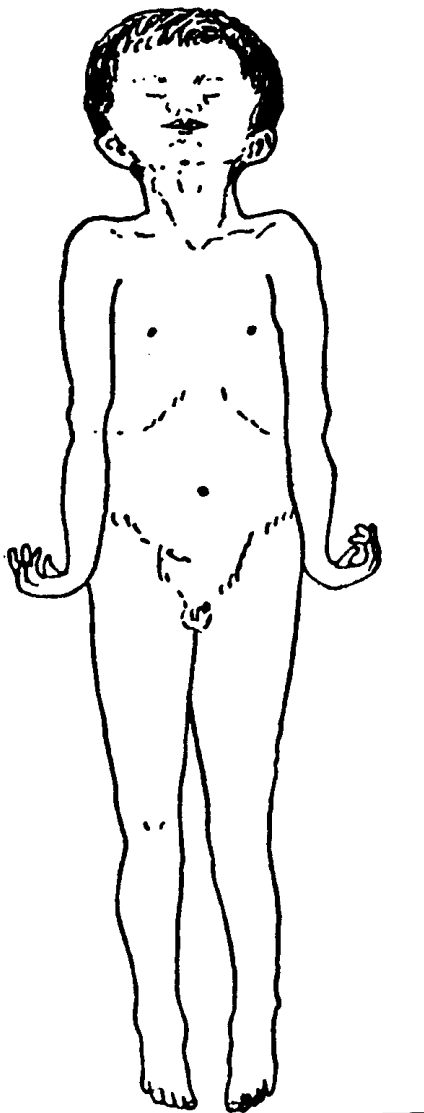
Obr. 51. Descendentní systém retikulární formace (kočka).

Descendentní systém RF se dělí na inhibiční a facilitační. **Descendentní inhibiční systém RF** je uložen ventromediálně v pontobulbární oblasti RF (obr.51). Při jeho podráždění nastane útlum monosynaptických i polysynaptických míšních

reflexů. Je aktivován z některých oblastí mozkové kůry (např. 4s), ze spinálního mozečku a z bazálních ganglií. **Descendentní facilitační systém RF** je umístěn v laterodorzální části prodloužené míchy a v mostu, nejvýznamnější jeho část však leží ve středním mozku a zasahuje až do mezimozku. Jeho aktivace zesiluje míšní reflexy prostřednictvím **gama-motoneuronů**. Je aktivován z vestibulárních jader, z jader vestibulárního mozečku, zejména prostřednictvím nc. fastigii, z kolaterál specifických sensorických drah a z mozkové kůry.

Retikulární formace mozkového kmene je sídlem důležitých posturálních (postojových) mechanismů. Aktivita descendentního aktivačního systému RF zvyšuje tonus antigravitačních svalů. Inhibiční descendentní systém RF tonus antigravitačních svalů tlumí. Paleostriatum (spolu se substantia nigra) aktivuje tento inhibiční systém čímž vytváří rovnováhu, zajišťující normální postoj. Přeruší-li se spojení mezi tímto diencefalickým a ponto-bulbárním stupněm řízení antigravitační statiky, vzniká **decerebrační rigidita**. Tento stav popsal poprvé na začátku našeho století Sherrington u kočky s přerušeným kmenem **uprostřed čtverohrbolí** (mezi colliculi superiores a inferiores) a nazval jej "karikaturou stoje": končetiny jsou strnule nataženy, hlava zvrácena dozadu, ocas zdvižený. Decerebrační rigidita je v podstatě přehnaná, nekoordinovaná postojová reakce, při níž jsou zesíleny napínací reflexy v antigravitačních svalech.

U lenechoda, pro jehož základní postoj jsou rozhodující flexory (obr.47), se decerebrační rigidita projevuje stočením do



decerebrační rigidita u kočky

klubíčka.

U člověka byla decerebrační rigidita pozorována při postižení mesencefala krvácením, nádorem nebo úrazem v oblasti lamina quadrigemina. Dolní končetiny jsou nataženy a stočeny dovnitř, horní také nataženy a drženy v pronační poloze. Pacient je v opistotonu tj. záda jsou prohnuta a hlava zvrácena dozadu (obr.52). U člověka je decerebrační rigidita poměrně vzácná a pacienti většinou brzy umírají.

Při decerebrační rigiditě převažuje vliv parasympatiku: srdeční činnost je zpomalena, sekrece slin a trávicích šťáv stoupá a motilita trávicího systému je zvýšena. Poškození ascendentního aktivačního systému způsobuje poruchy bdění až koma.

Obr. 52B. Decerebrační rigidita u člověka.

U decerebrovaných koček je možno ukázat, jak se při postoji uplatňují proprioreceptory v šíjovém svalstvu a statická vestibulární čidla. Poloha trupu a končetin decerebrovaného zvířete je totiž ovlivněna hlavně dvěma faktory: Polohou hlavy vzhledem k trupu a polohou hlavy v prostoru (vzhledem ke směru gravitace). **Tonické reflexy šíjové** se projevují nejzřetelněji, když se decerebrované kočky odstraní oboustranně labyrinty. U takto operovaného zvířete visí hlava bezvládně dolů, přední končetiny jsou skrčeny, zadní končetiny nataženy a ocas zdvižen. Když se hlava zvrátí dozadu, natáhnou se přední končetiny a skrčí se zadní. Podobně působí otočení hlavy. Na té straně, kam směřuje dolní čelist, jsou přední i zadní končetiny nataženy, kdežto na druhé straně jsou skrčeny. Tyto reflexy se vybavují drážděním proprioreceptorů v šíjových svalech. Zanikají po přeříznutí prvních čtyř párů zadních kořenů míšních. Jsou to multisegmentální spinální reflexy, koordinované z RF. U intaktního zvířete přispívají např. ke koordinaci polohy hlavy a trupu při skoku.

Tonické reflexy labyrintové lze pozorovat u decerebrovaných koček, když se u nich přeříznutím zadních kořenů na začátku krční míchy vyřadí reflexy šíjové. Když se takto operované zvíře položí na hřbet, má končetiny maximálně natažené, když se položí na břicho, má končetiny skrčené. Poloha hlavy tedy určuje tonus extensorů pomocí informace, přicházející ze **statického čidla**.

U intaktního zvířete i u zdravého člověka tyto tonické reflexy působí společně a zajišťují udržování vzpřímeného postoje v klidu. Při rychlých a rozmanitých pohybech se uplatňují **fázické labyrintové reflexy**, které se vybavují drážděním **kinetického čidla**. Kinetické čidlo přináší informace o úhlovém zrychlení, statické o poloze v prostoru (směr gravitace) a o lineárním zrychlení. Za přirozené situace pracují společně a proto mluvíme o čidle **statokinetickém**.

Funkce mozečku.

Mozeček koordinuje pohyby. Není pro život nezbytný (lidé mohou žít i při vrozené agenezi mozečku). Podílí se nejen na udržování rovnováhy a svalového tonu, ale i na tvorbě některých motorických pamětních stop.

O složitosti mozečku si můžeme udělat představu z toho, že přestože hmotnost mozečku se rovná pouze 1/10 hmotnosti mozkových hemisfér, jeho povrch je veliký jako 3/4 povrchu neokortexu a podle některých autorů obsahuje několikanásobně více neuronů, než mozková kůra. Z vývojového, ale i funkčního hlediska dělíme mozeček na tři části:

1. **Mozeček vestibulární - archicerebellum**. Anatomicky mu odpovídá pars noduloflokuláris. Zpracovává informace ze statokinetického čidla (sacculus, utriculus a polokruhovitě kanálky), které dostává prostřednictvím tractus vestibulocerebellares. Přes vestibulospinální dráhy a sestupný facilitační systém RF kontroluje **stoj a rovnováhu**. Jeho vyřazení znemožní udržet vzpřímený postoj, ale zároveň odstraňuje i projevy kinetózy (mořská nemoc, nauzea v dopravních prostředcích). Poškození této části mozečku způsobí poruchy chůze (vrávorání).

2. **Mozeček spinální - paleocerebellum**. Anatomicky mu odpovídá lobus rostralis a caudalis. Zpracovává taktilní, propiocepční, ale i sluchové a zrakové informace. Reguluje svalový tonus a extenzorové reflexy. Představuje důležitý spojovací článek alfa a gama systémů. Ipsilaterálně **aktivuje inhibiční sestupný systém RF**.

3. **Mozeček cerebrální - neocerebellum**. Anatomicky mu odpovídá lobus medius. Dostává vstupní informace z mozkové kůry, a to z motorických a zrakových oblastí prostřednictvím jader v pontu. Informace z motorických oblastí kůry je v mozečku integrována s informacemi ze statokinetického čidla, (tj. o poloze hlavy v prostoru) a z proprioceptorů, (tj. o poloze trupu a končetin). Na základě všech těchto informací je zpětně ovlivňována motorická aktivita mozkové kůry. Výstupní informace z neocerebella vychází přes nucleus dentatus po vláknech pedunculu cerebelli do **motorických jader thalamu** (nc. ventralis anterior a ventralis lateralis). Po přepojení v těchto jádrech směřuje informace do motorické kůry. Korová informace je tedy v průběhu každého úmyslného pohybu rychle a přesně korigována podle současného stavu napětí a kontrakce jednotlivých svalů.

Jednotlivé struktury mozečku pravděpodobně kontrolují odlišné fáze přípravy a provedení motorického výkonu. Aktivita neuronů v nc. dentatus předchází v průměru o 20 ms aktivitu neuronů v motorické kůře. Aktivita neuronů v nc. interpositus je proti aktivitě v nc. dentatus zpožděná v průměru o 35 ms. Nc. dentatus dostává korové vstupy hlavně z asociativní korové oblasti a jeho výstup směřuje převážně do motorické korové oblasti. Nc. interpositus naproti tomu dostává korový vstup hlavně z motorické korové oblasti a jeho výstup ovlivňuje rubro- spinální neurony. Je pravděpodobné, že nc. dentatus se významně podílí na iniciaci pohybů z motorické kůry, kdežto nc. interpositus kontroluje již probíhající pohyb a jeho ukončení.

Kůra mozečku má ve všech částech uniformní stavbu a skládá se ze tří vrstev (podrobnosti viz učebnice histologie).

1. Stratum moleculare obsahuje hvězdicové a košíčkové buňky, jejichž axony spojují několik Purkyňových buněk. Tenká paralelní vlákna, běžící pod povrchem mozečku jsou axony granulárních buněk.

2. Stratum gangliosum obsahuje velké **Purkyňovy buňky**, jejichž axony jsou **jinými eferentními vlákny** mozečkové kůry. Dendrity Purkyňových buněk se bohatě větví v molekulární vrstvě.

3. Stratum granulosum je vrstva, složená z velkého množství granulárních buněk, z Golgiho neuronů a z komplexních synaptických útvarů označovaných jako **mozečkové glomeruly**. Granulární buňky vydávají tenké nemyelinisované axony, které stoupají vzhůru a v molekulární vrstvě se dělí na **paralelní vlákna** probíhající souběžně s průběhem gyrů.

Aferentní informace přichází do kůry mozečku **šplhavými** a **mechovými** vlákny. Tenká šplhavá vlákna přivádějí informaci z oliva inferior, procházejí gangliosní vrstvou a v molekulární vrstvě mají synaptické kontakty s dendrity Purkyňových buněk (jedno vlákno inervuje jednu Purkyňovu buňku). Silná myelinisovaná mechová vlákna přivádějí informaci z jader pontu, z RF kmene a z míchy. Mají excitační vliv na granulární buňky, které dále vytvářejí excitační synapse s dendrity Purkyňových, košičkových, hvězdicových a Golgiho buněk. Košičkové, hvězdicové a Golgiho neurony působí inhibičně na Purkyňovy buňky. Samotná **Purkyňova buňka je výlučně inhibiční neuron**. Axony Purkyňových buněk jako jediné převádějí výslednou informaci jednak do mozečkových jader, jednak přímo do jádra vestibulárního. Excitace neuronů těchto struktur je realizována snížením inhibiční aktivity Purkyňových buněk (**desinhibiční fenomén**).

Tyto představy o funkci mozečku jsou v dobrém souladu s klinickými projevy mozečkových poruch. **Paleocerebellární syndrom** se objevuje při poškození vermis a nc. fastigii. Vyznačuje se **poruchami stoje a chůze**.

Neocerebellární syndrom vzniká při lézích fylogeneticky mladších struktur, především mozečkových hemisfér. Hlavními příznaky jsou **ataxie** a **intenční třes**. Mozečková ataxie se projevuje jako **hypermetrie** (přestřelování pohybů) a porucha provádění a koordinace jemných a rychle se střídajících pohybů (**adiadochokinesa**). Třes se objevuje a zesiluje při pohybu (tzv. **intenční třes**). Je zřejmě způsoben poruchou fixace dosažené polohy v důsledku poškození mozečkových jader.

Funkce mezimozku

K mezimozku patří thalamus včetně corpora geniculata lateralia a medialia (někdy nazývaná souhrnně metathalamus), hypothalamus, epithalamus a subthalamus.

Epithalamus je tvořen šišinkou (epifysa, corpus pineale), v níž se tvoří melatonin (viz endokrinologie) a laterálními a mediálními habenulárními jádry, která funkčně patří k limbickému systému. Dále k epithalamu patří struktury, v nichž je oslabena hemato-encefalická bariéra, takže mohou látky z krve přecházet přímo do mozkové tkáně a naopak. Patří sem organum subfornicale a organum subcommissurale.

Do subthalamu zasahují ze středního mozku nc.ruber a substantia nigra. Funkce nc. subthalamicus (corpus Luysi) jsou popsány společně s funkcemi bazálních ganglií.

Thalamus.

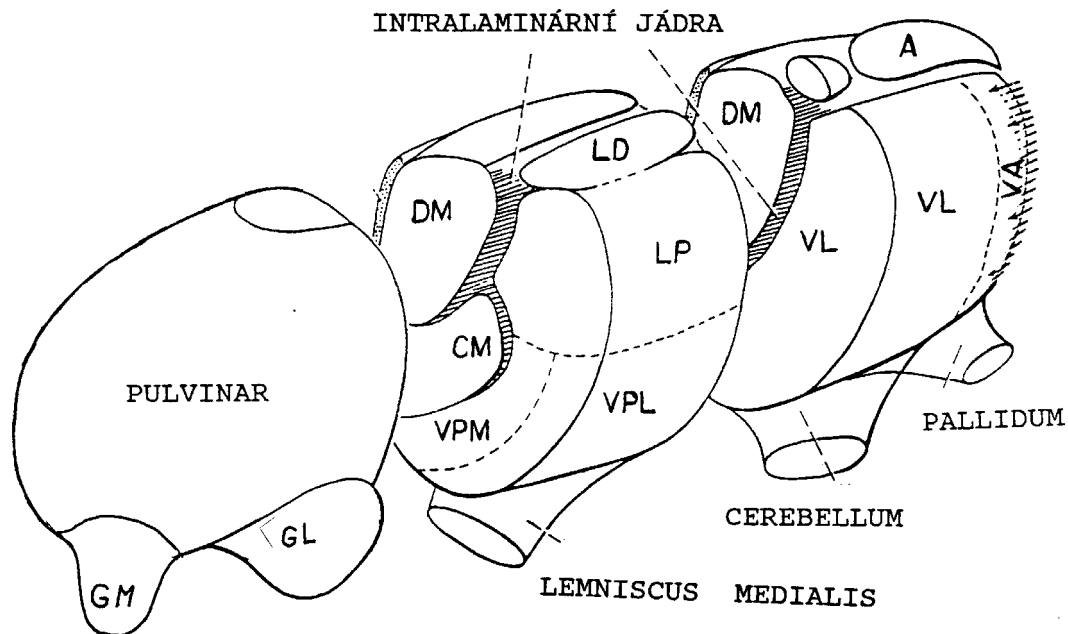
Thalamus je soubor jader, která přivádějí informaci do mozkové kůry. Orientační prostorové rozložení nejvýznamějších thalamických jader je na obr. 53. Funkční rozdělení jader thalamu je velmi nejednotné a u různých autorů se značně liší. Poznatky o funkcích thalamu se stále rozšiřují a zpřesňují a podle toho se mění kategorizace thalamických jader. Jedno z možných (i když zdaleka ne jediné) dělení je následující:

1. **Specifická senzorní jádra** (corp. geniculatum laterale a mediale, nc. ventralis posterolateralis, nc. ventralis postero medialis) označovaná někdy jako **přepojovací** směřují po předběžném zpracování specifickou informaci **z receptorů** jednotlivých modalit (samozřejmě s výjimkou čichu) do příslušných **primárních** korových oblastí.

2. **Specifická nesenzorní jádra:**

a) **motorická jádra** (nc. ventralis anterior, nc. ventralis lateralis) přivádějí motorické programy z bazálních ganglií a mozečku do motorické kůry.

b) **ncc. anteriores** jsou součástí **limbického** systému (převádějí aktivitu z hypothalamu do kůry gyru cinguli).



Obr.53. Prostorové znázornění pravého thalamu.

A = Nc. anteriores

VL = Nc. ventralis lateralis

DM = nc. dorsalis medialis

VPL = nc. ventralis posterior lateralis

VPM = nc. ventralis posterior medialis

GL = corpus geniculatum lateralis

GM = corpus geniculatum medialis

CM centrum medianum

VA = nc. ventralis anterior

LP = nc. lateralis posterior

c) **nc. dorsalis medialis** má rozsáhlé oboustranné spoje s prefrontální kůrou; podílí se na regulaci některých psychických funkcí, emočních reakcí a má vztah k deklarativní paměti (viz kapitola o paměti).

3. **Nespecifická jádra** (intralaminární i retikulární) jsou pokračováním RF kmene a přenášejí nespecifickou informaci (**úroveň bdělosti, směřování pozornosti**). Intralaminární jádra projikují difusně do rozsáhlých korových oblastí (frontálního a parietálního neokortexu, do paleokortexu a archikortexu), a do bazálních ganglií. Retikulární jádro thalamu, ležící laterálně od jeho specifických jader, oddělené od nich zevní medulární laminou, je jediné thalamické jádro které neprojikuje do kůry. Oboustranně komunikuje se specifickými jádry a má tlumivý charakter.

4. **Asociační jádra** (nc. lateralis dorsalis, nc. lateralis posterior, ncc. posteriores). V těchto jádrech dochází k integraci zrakových, sluchových a sensitivních signálů. Informaci dostávají ze specifických sensorických jader thalamu a mají oboustranná spojení s korovými asociačními oblastmi.

Klasické dělení thalamických jader na specifická a nespecifická je v souladu s elektrofyziologickými nálezy ze čtyřicátých let. Elektrické dráždění specifických jader vybavuje v příslušné primární projekční oblasti evokovaný potenciál pozitivně negativní s krátkou latencí (<5 ms), rytmická stimulace o frekvenci 5 - 30 Hz vybaví odpověď stoupající amplitudy ("augmenting response"). Při elektrickém dráždění nespecifických jader thalamu vznikají korové odpovědi s dlouhou latencí (15 - 60 ms), které lze registrovat v celé hemisféře. (Dráždění v blízkosti střední čáry vyvolává odpověď v obou hemisférách.) Evokovaný potenciál má tvar vlny povrchově negativní, při rytmické stimulaci o frekvenci 5 - 15 Hz amplituda těchto vln postupně narůstá ("recruiting response" - náborová odpověď) a kolísá ve tvaru vřeten. Tyto pokusy poprvé ukázaly, že nespecifický aferentní systém je spojen s thalamokortikálním reverberačním okruhem, jedním z nejdůležitějších modulačních systémů mozku. Podle současných znalostí se zdá, že na modulaci korové odpovědi se jak u narůstající, tak i u náborové reakce podílejí vnitřní thalamické okruhy se zapojenými interneurony. V intaktním organismu jsou poměry navíc komplikovány tím, že thalamus vysílá své signály ke kůře a sám je modulován vzruchy, přicházejícími po kortikothalamických dráhách.

Thalamus se významně podílí na vnímání **bolesti**. Při některých jeho poruchách je snížený práh pro bolest, čímž vzniká tzv. "**thalamická bolest**", která je obtížně zvládnutelná. Podrobnosti budou v kapitole o bolesti.

Funkce hypothalamu

Hypothalamus tvoří dno a přední stěnu třetí komory. Rozsáhlá spojení činí z hypothalamu strukturu, která se účastní řady komplexních funkcí nejen nervového, ale i endokrinního systému. Společně s limbickým systémem koordinuje souhru somatického a vegetativního nervového systému z hlediska přežití jedince i rodu (sexuální funkce). Lokální stimulací nebo poškozením určitých jader byla prokázána účast hypothalamu na těchto funkcích:

1. **Regulace příjmu potravy**. Vyřazení jader laterálního hypothalamu u experimentálních zvířat vede ke ztrátě chuti k jídlu, což se projeví extrémní vyhublostí. Vyřazení ventromediálních jader naopak vede k přejídání a k obezitě. Podráždění určitého místa v laterálním jádru hypothalamu má za následek, že nasycené zvíře jde ke krmítku a začne jíst. Podráždění ventromediálního jádra působí přerušování příjmu potravy u hladového zvířete. Tyto nálezy vedly k představě, že ve ventro- mediálním jádře se nalézají **centrum sytosti** a v laterálním hypothalamu **centrum hladu**. Tyto představy se sice ukázaly silně zjednodušené (např. po zničení centra sytosti zvíře dovede regulovat tělesnou váhu, ale na mnohem vyšší hodnotě), rozhodně se však hypothalamus významně podílí na regulaci příjmu potravy.
2. **Regulace příjmu tekutin**. Injekce hypertonické tekutiny do oblasti paraventriculárního jádra vyvolává polydipsii (nadměrné pití). Podobně působí elektrická stimulace dorsálního hypothalamu mezi fornixem a mamillothalamickým svazkem. Podrobnosti o vzniku žízně a regulaci příjmu tekutin viz příslušná kapitola.
3. **Rozmnožování**. Preoptická oblast hypothalamu zabezpečuje mužské sexuální chování, tuberální část hypothalamu je zodpovědná za ženské sexuální chování. Tato oblast se rovněž podílí na regulaci estrálního (u žen a samic vyšších primátů i menstruačního) cyklu.
4. **Regulace hormonální sekrece** viz kapitola o endokrinologii.
5. **Řízení funkcí vegetativního systému**. Přední části hypothalamu se považují za **parasymptické centrum**, zadní oblasti za centrum **sympatiku**. Tato představa je přibližně správná, ale silně zjednodušená.
6. **Termoregulace**. Na udržování stálé tělesné teploty se podílí řada mechanismů behaviorálních (zvýšení motorické aktivity, stočení se do klubíčka), somatických (svalový třes), vegetativních (reakce cév) a endokrinologických (vyplavování katecholaminů). Důležitou oblastí pro termoregulaci je **area preoptica**. Zahříváme-li uměle tuto oblast vhojenou termosondou, vyvoláme termoregulační reakce, snižující

tělesnou teplotu. Ochlazováním této oblasti je možno vyvolat termoregulační reakce, které teplotu zvyšují. Při jejím zničení mizí většina termoregulačních reakcí.

Hypothalamická centra termoregulace kromě informací z area preoptica zpracovávají i informaci z termoreceptorů kůže a z termoreceptorů v ostatních částech CNS (např. v prodloužené míše).

7. **Podíl na emočních reakcích**. Hypothalamus jako součást Papezova okruhu se účastní některých emočních reakcí. Např. stimulace posterolaterálního jádra hypothalamu vyvolává tzv. **zdánlivou zuřivost**.

8. **Řízení cirkadiálních rytmů**. Nc. suprachiasmaticus patrně ovlivňuje střídání spánku a bdění. Toto jádro je ovlivňováno informací z **dráhy retino-hypothalamické**, která přispívá k synchronisaci endogenně generovaného cirkadiálního rytmu se střídáním dne a noci.

Funkce bazálních ganglií

Z fyziologického hlediska počítáme k bazálním gangliím **nc. caudatus, putamen a pallidum**. K nim mají významný funkční vztah struktury středního mozku **nc. subthalamicus (Luysi) a substantia nigra**. V bazálních gangliích a přidružených strukturách byly prokázány tři systémy neuronů: **dopaminergní, cholinergní a GABAergní**. Společně s těmito klasickými mediátory se na zpracování informace v bazálních gangliích podílí některé peptidické modulátory (enkefaliny, substance P atd.).

Elektrické podráždění bazálních ganglií nevyvolává žádný určitý pohyb, tlumí však napínavé reflexy a pohyby, vyvolané drážděním motorické kůry. Po dekontakci odstranění bazálních ganglií již nevede k dalšímu zhoršení motorické poruchy z čehož je možno usuzovat, že u vyšších živočichů závisí činnost bazálních ganglií na činnosti mozkové kůry.

Určitou představu o činnosti bazálních ganglií si můžeme udělat srovnáním experimentálních nálezů u zvířat s klinickým obrazem poškození bazálních ganglií u člověka. Podle charakteristických příznaků rozlišujeme dvě základní skupiny poruch: hypertonicko - hypokinetický (Parkinsonův) syndrom a hypotonicko-hyperkinetický syndrom.

Hypertonicko - hypokinetický syndrom zvaný **Parkinsonův** je charakterisován **akinesíí, klidovým třesem a rigiditou**. Je důsledkem poškození nigrostriátového systému nejrůznější etiologie (encefalitida, degenerativní proces atd.). V časných stadiích tohoto onemocnění jde zřejmě o relativní převahu cholinergního systému nad systémem dopaminergním. Proto se uplatňují anticholinergní látky, které snižují

rigiditu. Významnější terapeutický účinek má podávání vysokých dávek L-DOPA (L - desoxy-fenylalaninu), který je prekursorem dopaminu a protože prochází hemato - encefalickou bariérou (dopamin neprochází) vyrovnává se jeho deficit.

Hypotonicko - hyperkinetický syndrom vzniká při poškození striata. Je charakterisován sníženým svalovým tonusem a **bezděčnými pohyby** různého typu. Podle toho rozlišujeme:

1. **chorea** - leze v nc. caudatus - rychlé, prudké záškuby postihující jednotlivé svaly (např. tzv. "tanec svatého Víta").
2. **athetosa** - leze v nc. lentiformis - pomalé, kroutivé pohyby postihující hlavně svaly rukou a mimické svalstvo.
3. **hemibalismus** - leze v nc. subthalamicus - pohyby, napodobující vrh koulí.

Výsledky pokusů na zvířatech a pozorování u pacientů s postiženými bazálními ganglii ukazují, že vývojově starší pallidum se účastní na řízení svalového napětí, zatímco mladší striatum má vztah k řízení celkových pohybů. Elektrofyziologický výzkum ukázal, že většina neuronů ve striátu zvyšuje svou aktivitu již před začátkem pohybu. Je tedy možno předpokládat, že se bazální ganglia podílí na **programování pomalých, zpětnovazebně řízených pohybů** analogicky, jako se mozeček podílí na programování balistických pohybů (které nejsou zpětnovazebně řízené).

Limbecký systém

K limbickému systému patří struktury **korové** a **podkorové**. Z korových struktur k limbickému systému počítáme **archicortex** (hippocampus a gyrus dentatus), **paleocortex** (bulbus olfactorius, tuberculum olfactorium, area septalis, area praepyramiformis a area periamygdalaris) a některé **přechodné zóny** (gyrus cinguli, inzulární, subkalosní, temporohipokampální, orbitální atd.). K podkorovým částem patří: **septum**, **amygdala**, **ncc. thalami anteriores**, některé útvary **hypothalamu** (corpora mamillaria, oblast diagonálního svazku) a některé součásti **epithalamu** (nc. habenulae).

"Lobus limbicus" byl původně anatomickým označením struktur, lemujících mozkový kmen (limbus je latinsky lem, okraj). Název "rhinencefalické struktury" vyplynul ze srovnávání mozků nižších obratlovců a z částečně nesprávné interpretace vývoje těchto struktur u vyšších savců a člověka.

U nižších obratlovců (od kruhoústých až po obojživelníky) je prosencefalon tvořeno skoro výhradně strukturami, funkčně spojenými se sekundárními čichovými centry. Na těchto úrovních fylogenetického rozvoje "rhinencefalické struktury" (septum, hippocampus, amygdala a pyramiformní kůra) mají těsný vztah k čichovému

systemu. Při dalším fylogenetickém vývoji mozku se zvětšuje především neokortex a k němu příslušející části thalamu. Rhinencefalické struktury se posunují na bázi mozku a zdánlivě jsou vzhledem k rozvíjejícímu se mozku v regresí. Nejedná se však o regresí, ale tyto struktury dostávají zcela novou funkční náplň, i když si většinou podržují stará funkční spojení s čichovými centry.

I u člověka některé "rhinencefalické struktury" zůstávají ve funkčním spojení s čichovým aparátem, i když jejich nové funkce jsou zcela odlišné. Název rhinencefalon se pro jejich označení nehodí, ale je vžitý a v literatuře se s ním stále setkáváme. O určitém přetrvávání vztahu limbických struktur k olfaktorickým centřům svědčí například to, že vůně či zápachy mívají velký emoční náboj, nebo že čichové podněty mohou vyvolávat hodně staré, zdánlivě zapomenuté vzpomínky.

Je zajímavé, že emoční náboj čichových podnětů nemusí vždy souhlasit s emočním nábojem vzpomínek. Příjemné vůně květin a a hořících svíček mohou vyvolávat smutnou vzpomínku na pohřeb a naopak, nepříjemný zápach hnoje a chléva může vzbudit velmi příjemné vzpomínky na prázdniny v dětství. I samotné hodnocení emočního náboje čichových vjemů je však silně ovlivněno výchovou a tedy i pamětí. Číňanovi, který si pochutnává na (z našeho hlediska) nelibě zapáchajících vajíčkách může připadat odporný syreček, který je ve střední Evropě považován ze lahůdku.

Jako celek se limbický systém podílí na složkách chování, potřebných k **zachování jedince** a **zachování rodu**. S tím je spojeno řízení **somato-vegetativní koordinace**, **emocí**, **motivace** a tvorba **některých pamětních stop**. Všechny tyto komplexní funkce uskutečňuje limbický systém ve spolupráci s neokortexem, RF a diencefalem.

Americký neuropatolog Papez (vyslovuje se „Pejps“) srovnával emoční projevy různých chorob (včetně psychiatrických) s příslušnými pitevními nálezy. Studie doplnil některými nálezy u zvířat, např. psů postižených vzteklinou. Ze srovnání vlivu poškozených struktur na emoční projevy stanovil okruh vzájemně propojených mozkových oblastí, rozhodující pro normální vznik emocí včetně jejich vegetativních projevů. Původní **Papezův okruh** obsahoval některá **jádra hypothalamu**, **hippocampus**, **corpora mamillaria**, **přední jádra thalamu** a **gyrus cinguli**. Další studia v této problematice (zejména výzkum agresivity) ukázala, že k tomuto původnímu okruhu patří ještě **septum** a **amygdala**.

Klíčovou strukturou limbického systému je **hippocampus**. Je to stará korová struktura (archikortex), která spojuje neokortikální oblasti s podkořím. Nejvýznamnější **korovou afferentaci** představuje **perforantní dráha** (tractus temporo-ammonicus) z **entorhinální oblasti** a z gyrus **parahippocampicus**. O

těchto oblastech víme z anatomie, že mají spojení s mnoha asociačními oblastmi (což představuje spojení s rozsáhlými neokortikálními oblastmi) a s gyrus cinguli (limbická kůra).

Nejpočetnější vlákna **diencefalického vstupu** přicházejí ze **septa** přes **fornix**. K nim se připojují vlákna z **hypothalamu**, z **předních jader thalamu** a z **tegmenta**. Do hipokampu přichází informace z retikulární formace; část jejích axonů je přepojována v septu.

Eferentní spoje mají analogické uspořádání jako aferentní a míří jednak perforující drahou do korových oblastí (entorhinální kůra) jednak fornixem k podkorovým strukturám (septum, hypothalamické oblasti včetně corpora mamillaria, thalamus, tegmentum a RF).

V hipokampu bylo prokázáno velké množství mediátorů (glutamát, GABA, acetylcholin, serotonin, noradrenalin, histamin, různé peptidy atd.). Pouze u některých je však známo místo jejich působení a jejich funkce. Poměrně dobře je známá organisace **glutamatergní** inervace, která je v místech zakončení entorhinálních spojů, asociačních a komisurálních drah, Schafferových kolaterál a mechových vláken. Pokusy s dlouhodobou posttetanickou potenciací, popsané v kapitole o paměti, se týkaly skoro vždy glutamatergních synapsí. Zdá se, že glutamát je též mediátorem většiny eferentních spojů hipokampu. V hipokampu převládá excitace nad inhibicí, takže se může snadno stát zdrojem epileptiformní aktivity.

Přímá elektrická **stimulace hipokampu** způsobí u volně pohyblivého zvířete útlum pohybů s některými projevy napjatého očekávání něčeho významného. Zvířata přitom nereagují na takové podněty z okolí, které pro ně nemají přímý biologický význam. **Potlačení orientační reakce** je nezbytné pro účelné chování zvířete. Je pravděpodobně výsledkem antagonistického působení hipokampu a retikulární formace.

Význam hipokampu pro deklarativní paměť je rozebrán v kapitole o paměti.

Hipokampus však může mít význam i pro některé situace při nedeklarativním učení. Například podmíněný mrkací reflex se snadno vypracuje bez hipokampu, pokud se podmíněný a nepodmíněný podnět částečně překrývají. Pokud se však vůbec nepřekrývají (např. klik nebo velmi krátký tón, následovaný nepodmíněným fouknutím do oka s 500 ms odstupem), pak bez účasti hipokampu není možno podmíněný reflex vypracovat.

O theta aktivitě, která je pro hipokampus typická, pojednává kapitola o modulačních systémech.

Amygdala koordinuje somatické a vegetativní funkce při emocích, reguluje a usměrňuje sexualitu a podílí se na udržení sociálního postavení zvířete ve skupině. Amygdala není jednotný útvar, ale seskupení řady jader o různé funkci. Dráždění určitých oblastí amygdaly vyvolává **zuřivost**. Dráždění některých nebo poškození jiných míst vede k **hypersexualitě**, nebo k aberantnímu sexuálnímu chování. Poškození amygdaly vede ke **ztrátě strachu**.

Opice, které se normálně velmi bojí všech hadů, po oboustranném odstranění amygdal berou hady do rukou, prohlížejí si je a dávají si je do úst.

Oboustranné poškození amygdaly vede rovněž ke zvláštní formě **hyperfagie**, odlišné od přejídání při poškození ventromediálního jádra hypothalamu. Zatímco při hypothalamické hyperfagii zvíře dává přednost chutné stravě před nechutnou, při oboustranném poškození amygdaly živočich **jí vše bez rozdílu**, včetně zcela nepoživatelných předmětů jako jsou šroubky, střepy skla a pod.

Zvíře s bilaterální lézí amygdaly ztrácí bojovnost a klesá na nejnižší příčku v hierarchii své skupiny.

Funkce hypothalamu jsou uvedeny v kapitole o diencefalu a funkce septa v kapitole o modulačních systémech..

Funkce mozkové kůry (neokortexu)

Neokortex je nejvyšším řídicím centrem CNS. Integruje naprostou většinu sensorických i motorických funkcí a výrazně zasahuje i do řízení funkcí vegetativních.

Neokortex je tvořen šesti vrstvami (podrobnosti viz histologie). Aferentace ze **specifických jader** thalamu vede do **čtvrté** korové vrstvy. Podle klasických představ končí na interneuronech, které mohou být excitační nebo inhibiční; nověji byla objevena monosynaptická zakončení specifických drah i na dendritech výstupních pyramidových buněk. **Nespecifická** aferentace končí ve všech korových vrstvách, zdaleka nejvíce však ve vrstvách **povrchových**.

Horizontálně je mozková kůra členěna podle rozdílů v cyto- a myeloarchitektuře do polí, která se nazývají **Brodmannovy arey** (podrobnosti viz

anatomie). Z hlediska funkčního lze rozdělit mozkovou kůru na: 1. **senzorické** projekční oblasti ("primární" a "sekundární"), 2. **výkonné** oblasti (motorické, vegetativní a tlumivé) a 3. **asociační** oblasti (prefrontální, temporální, ale i asociační oblasti mající vztah k motorickým nebo senzoričným systémům).

Senzorické projekční oblasti. Kromě klasických projekčních oblastí (např. area 17 pro zrak - přehled viz anatomie) existují ještě další druhé, třetí, atd., které nelze jednoznačně považovat proti "primárním" za druhotné, jednak proto, že po extirpaci primárních oblastí odpovědi v četných těchto "sekundárních" oblastech nemizí ani se nemění, jednak latence odpovědi v těchto dalších oblastech nejsou zpravidla významně delší, než v oblastech tzv. primárních. Tyto oblasti při analýze senzoričké informace spolupracují, jejich funkce však je rozdílná a většinou nejsou navzájem zastupitelné.

Efaktorové oblasti je souhrnné označení pro motorické, vegetativní a tlumivé oblasti. K **motorickým** patří 1. pyramidová,

2. mimopyramidové oblasti a

3. motorická oblast II (doplňková).

1. **Pyramidová oblast** se shoduje se 4. Brodmannovou areou a má somatotopické uspořádání ("motorický homunkulus"). Tato oblast tvoří se senzoričnou oblastí funkční jednotku, označovanou jako sensorimotorická kůra.

2. Nejvýznamnější z **mimopyramidových oblastí** je premotorická, totožná s Brodmannovou areou 6. Dále sem patří i oblasti okulomotorické (Brodmannovy arey 8. a 11.)

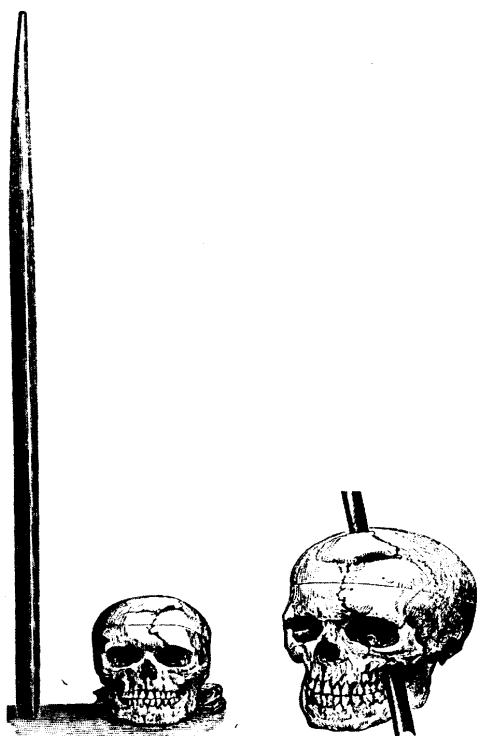
3. **Doplňková motorická oblast II** je u člověka (a primátů) umístěna na mediální ploše hemisféry před oblastí pyramidovou. Představuje homunkula, který stojí kolmo na pyramidovou oblast, takže se dolními končetinami obě reprezentace dotýkají.

Vegetativní oblasti jsou lokalizované ve frontoorbitální kůře a v rhinencefalu (např. gyrus cinguli). Ovlivňují cirkulaci, činnost trávicího traktu a dýchání.

Tlumivé oblasti jsou považovány za začátek tlumivého descendentního systému retikulární formace. Jejich existence však není bezpečně prokázána.

Asociační oblasti jsou rozsáhle propojeny s efektorovými a senzoričnými oblastmi neokortexu a mají rovněž úzké vazby k řadě podkorových struktur. Oblasti s těsnou funkční vazbou na primární senzoričké oblasti jsou označovány jako **senzoričký asociační systém**, oblasti s vazbou na efektorové arey kůry se nazývají **motorický asociační systém**.

Obr. 54. Lebka Phinease Gage



Prefrontální oblasti mozkové kůry mají značný význam pro celkové chování organismu. Při jejich poškození bývá pozorována hyperaktivita, poruchy chování ve společnosti (hrubost, arogance) a zhoršení některých intelektuálních funkcí, zejména plánování složitějších činností do budoucnosti.

Někdy se ovšem po zničení čelních laloků objeví závažnější poruchy. Někdy např. pacienti nejsou schopni ukončit probíhající činnost.

Truhlář s čelními laloky zraněnými při úraze hobloval prkno, až jej úplně uhobloval a pokračoval hoblováním stolu.

Jiný pacient na pokyn, aby nakreslil jeden čtverec, nakreslí mnoho čtverců, než se mu podaří kreslení zastavit.

U řady pacientů s postižením čelních laloků se objevuje **stereotypní chování** nejružnějšího typu.

Temporální oblasti mozkové kůry jsou zapojeny do procesů učení a deklarativní paměti (viz kapitola Paměť).

Lateralisace korových funkcí. Mozkové hemisféry nejsou z funkčního hlediska rovnocenné. Mnoho klinických i experimentálních dokladů svědčí pro to, že u praváků jsou centra pro řeč a pro hybnost pravé ruky umístěna v levé hemisféře. Proto byla levá hemisféra u praváků označena jako **dominantní**. To ovšem neznamená, že by byla druhé hemisféře nadřazena, pouze se tím označuje, že je specialisována na procesy, spojené s mluvenou i psanou řečí, s tvorbou pojmů a zobecňováním, zatímco "**nedominantní**" hemisféra je specialisována na globální zrakové vnímání (např. rozpoznávání obličejů a pod.), komplexní akustickou analýsu, vnímání hudby a pod. Někdy se udává, že dominantní hemisféra je zodpovědná za inteligenci, logické, matematické a analytické myšlení, zatímco nedominantní je orientována na umění a city. Dokladů pro toto dělení je zatím málo.

Temporální oblasti v dominantní hemisféře mají rozhodující význam pro lidskou řeč. **Brocovo motorické centrum řeči** těsně sousedí s motorickou projekční

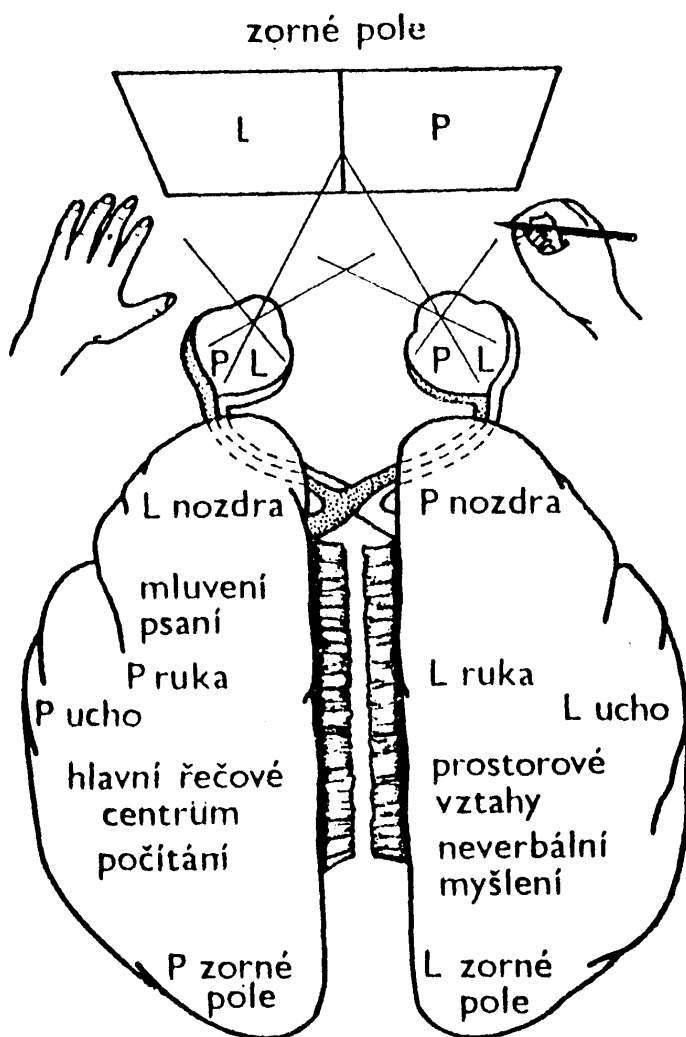
oblastí , **Wernickeovo senzoričké centrum řeči** je na rozhraní parietálního a okcipitálního laloku, v blízkosti akustického asociačního pole.

Porucha řeči se nazývá **afasie**. V dělení afasií není u různých škol shoda. Je však možno rozlišit tři základní typy: **Expresivní afasie** (poškození Brocova centra), při níž nemocný velmi obtížně mluví či píše, ale dobře rozumí mluvené a psané řeči. Ví přesně, co chce říci, ale nemůže to realizovat. Při pokusech o řeč většinou dodržuje gramatická pravidla.

Senzoričká afasie (poškození Wernickeova centra), při níž nemocný mluví snadno, rychle a bez gramatiky (tzv. slovní salát) ale nevyjadřuje žádnou myšlenku. Nemocný ztratil schopnost číst a nerozumí mluvené řeči.

Nominální afasie je porucha, při níž pacient mluví i rozumí, není však schopen najít vhodná slova, která potřebuje k vyjádření myšlenek.

Zajímavé nálezy funkční asymetrie byly získány u nemocných, u nichž byly z terapeutických důvodů přerušeny komisurální dráhy, spojující obě hemisféry (corpus callosum, commissura anterior, commissura hippocampi). Běžné vyšetření těchto osob neukáže žádné změny intelektu, paměti nebo motorických návyků. Výrazné změny se však objevují, jsou-li psychologické testy adresovány jen jedné hemisféře. Tak např. informace o předmětech rozpoznávaných hmatem jednou rukou se promítají výhradně do kontralaterální hemisféry. Pacient správně pozná a pojmenuje předměty, které uchopil pravou rukou, není však schopen pojmenovat předměty uchopené levou rukou, přestože je pozná. To, že je pozná je možno prokázat tím, že je schopen je znovu najít hmatem (levou rukou) ve směsi jiných předmětů. Také zrakovou informaci lze zavést do jedné hemisféry (obr.55)



Celý neokortex (senzorické, motorické i asociativní oblasti) má modulární organizaci. Ve všech oblastech je možno rozlišit sloupečky, které procházejí celou kůrou a tvoří funkční jednotku. U člověka mají průměr od 400 μm do 1 mm. Většina funkčních spojů v těchto sloupečcích je vertikálních, vyskytují se však i spoje horizontální. Tyto moduly nazývá Mountcastle "**macrocolumns**" (makrosloupečky) a jejich počet se u

Obr. 55. Vztahy hemisfér.

člověka odhaduje na jeden milion. Makrosloupečky jsou složeny z podjednotek, které Mountcastle nazývá "**minicolumns**". Jsou to vertikální seřazení neuronů, která mají u člověka asi 30 μm v průměru a jejich počet je odhadován na půl miliardy. Počet neuronů na jeden "minisloupeček" byl stanoven u pěti živočišných druhů od myši až po člověka a bylo zjištěno, že (bez ohledu na živočišný druh a na korovou oblast) jeden minisloupeček obsahuje asi 110 neuronů. To by ovšem znamenalo 50 miliard neuronů v mozkové kůře. Protože se většina odhadů počtu korových neuronů pohybuje mezi 12 a 30 miliardami, bude zřejmě nutné některý z údajů korigovat.

Spánek a biologické rytmy

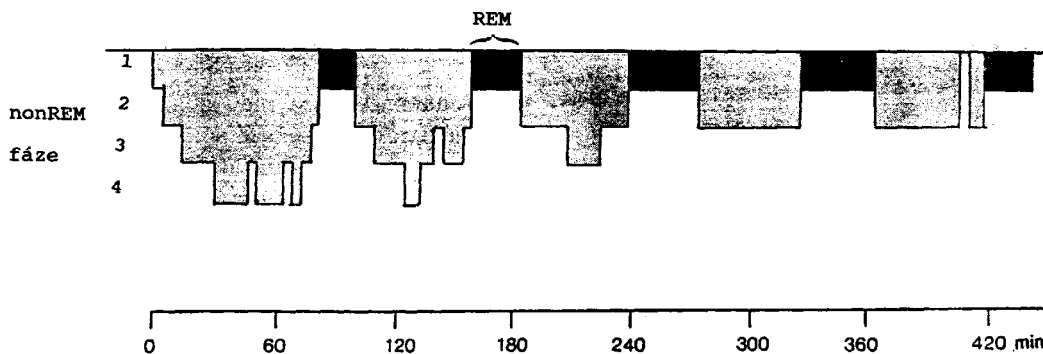
Spánek je **normální periodická změna vědomí** ve smyslu snížení. Práh pro smyslové podněty je zvýšen a motorické projevy jsou redukovány. Svalový tonus je snížen (v určitých fázích spánku dokonce mizí) a reflexy jsou změněny.

Metabolismus a tělesná teplota klesají, srdeční frekvence a krevní tlak se mění v jednotlivých fázích spánku rozdílně (viz odstavec o paradoxním spánku), v průměru však klesají.

Střídání spánku a bdění v průběhu 24 hodin (tzv. cirkadiánní rytmus) je řízeno vnitřním generátorem uloženým v **nucleus suprachiasmaticus** v hypothalamu. Základní rytmus tohoto generátoru je u člověka o něco pomalejší (asi 25 hodin), je však vnějšími signály synchronisován s 24hodinovým cyklem. Tato synchronisace může být přechodně narušena při cestování rychlými letadly mezi rozdílnými časovými pásmy.

Zničení suprachiasmatického jádra hypothalamu má za následek vymizení spontánního cirkadiánního rytmu.

Spánek sám o sobě je nehomogenní stav, pro který jsou typické opakující se cykly různých stádií. Základní fáze, které se v průběhu spánku střídají jsou **pomalý spánek** a **rychlý spánek**. Pro obě fáze existuje řada synonym, která různí autoři používají. Pomalý spánek je nazýván rovněž telencefalický, synchronisovaný nebo vysokovoltážní (podle pomalých a vysokých vln delta v EEG) nebo **non-REM spánek** pro nepřítomnost rychlých pohybů očních. Rychlý spánek je nazýván **paradoxní**, aktivovaný, rombencefalický, desynchronisovaný atd., v současné době je však nejčastěji nazýván **REM spánek** podle **rychlých pohybů očních** (rapid eye movements), které jsou pro tuto fázi charakteristické.



Obr. 56. Spánkové fáze u člověka.

Pomalý (non-REM) spánek

Pro tuto fázi spánku je charakteristická převaha útlumových procesů a přeladění celého organismu tak, že nabývají vrchu anabolické pochody. Parasympatikus nabývá převahy nad sympatikem, což je v souladu se zúžením zornic (miosa). Svalový tonus a výbavnost reflexů jsou sniženy, ale na rozdíl od REM spánku nemizí zcela. Srdeční frekvence a krevní tlak klesají, dýchání se zpomaluje, ale prohlubuje. Touto fází u zdravého člověka spánek začíná. Při usínání se rozlišují čtyři stadia non-REM spánku, v dalších cyklech se při přechodu REM spánku v následující non-REM fázi již první stadium neopakuje (viz obr.56).

Přechod z bdělého stavu do spánku se označuje jako první stádium. Následující spánková stadia jsou: 2-dřímota, 3-povrchní spánek a 4-hluboký spánek. Název "hluboký spánek" pro 4. fázi pomalého spánku není zcela správný (i když se běžně používá), protože z hlediska probuditelnosti je paradoxní spánek ještě hlubší. Pro probuzení z paradoxního spánku je zapotřebí přibližně 3x silnější podráždění aktivačního systému retikulární formace, než pro probuzení ze čtvrté fáze non-REM spánku.

Každé stadium má svůj typický EEG obraz. Pro aktivní bdělý stav je typická nízká, rychlá desynchronisovaná aktivita. Klidný bdělý stav se zavřenými očima je charakterisován alfa rytmem (8-12Hz), který je nejvýraznější v okcipitální oblasti. Pro 1. stadium (usínání) je typická nízká amplituda a rychlá frekvence se sporadickým výskytem theta aktivity (3-7Hz). Druhé stadium se vyznačuje nepravidelným výskytem spánkových vřeten (10Hz ale jiného mechanismu vzniku než alfa rytmus) a komplexů K (obr. 57, 4. záznam) v EEG obraze. Třetí a čtvrté stadium jsou již charakterisovány typickou pomalou (1-4Hz) a vysokovoltážní delta aktivitou EEG (obr. 57, předposlední záznam), která je ve 4. stadiu pomalejší a vyšší než ve třetím.

V průběhu pomalého non-REM spánku zřejmě dochází k regeneraci organismu, zejména jeho fyzických sil. Po vysilující tělesné práci se podíl non-REM spánku zvyšuje.

REM (paradoxní) spánek

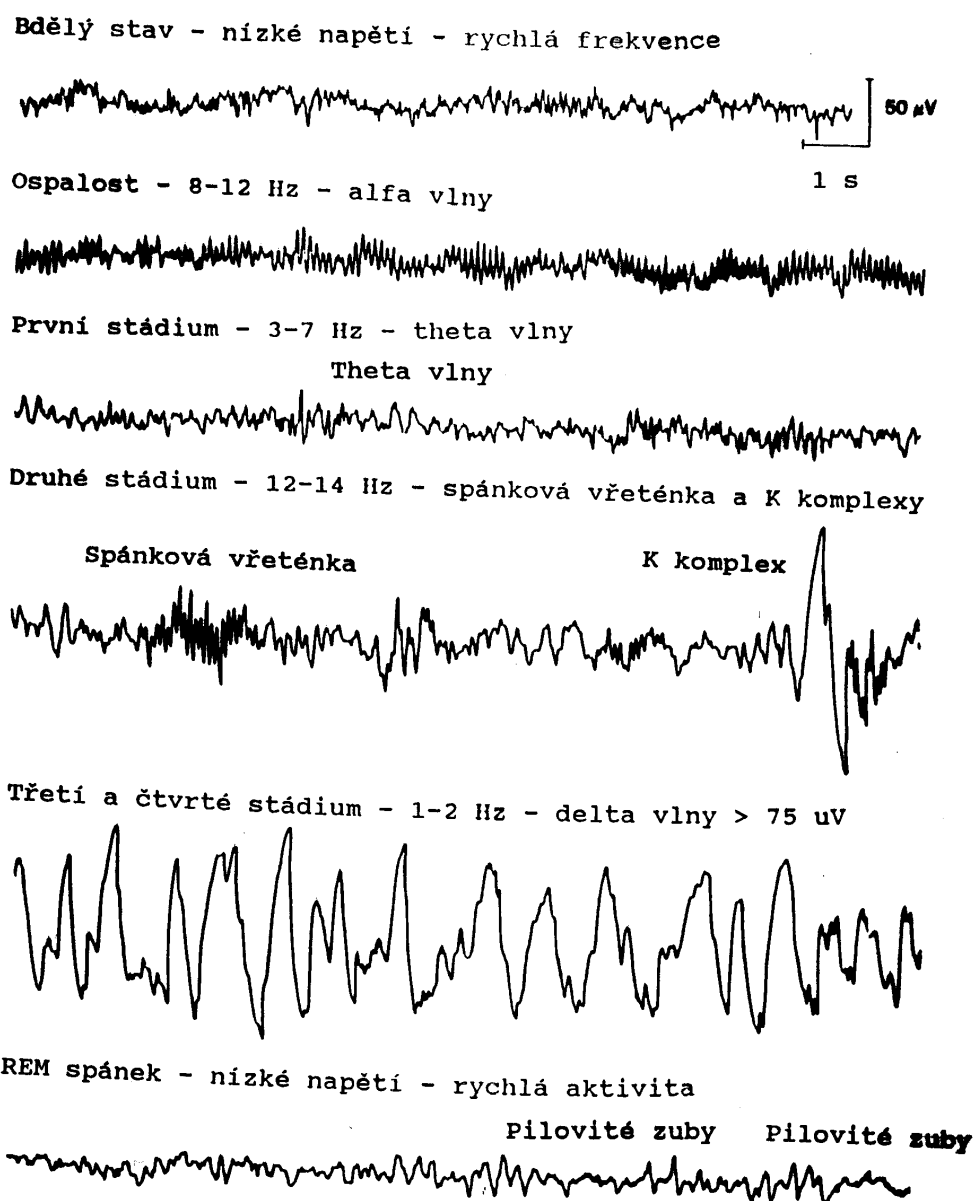
Označení REM pro tuto fázi spánku vyjadřuje přítomnost charakteristických rychlých očních pohybů (**R**APID **E**YE **M**OVEMENTS). Oční bulby se rychle pohybují pod zavřenými víčky, vyskytují se svalové záškuby ve žvýkacích svalech a někdy i na končetinách. Ostatní svaly, zejména **antigravitační** jsou zcela **atonické** a rovněž somatické reflexy se snižují až vymizí.

Název paradoxní má svůj původ v charakteru EEG záznamu, který je desynchronisován a vytváří obraz podobný typické aktivitě v bdělém stavu při zvýšené mentální aktivitě. Kortikální desynchronisace (beta-rytmus) je doprovázena výraznou theta aktivitou v dorzálním hipokampu o poněkud rychlejší frekvenci (5-7/s) než v bdělém stavu (4-5/s). Aktivita čichového bulbu (v bdělosti 50-60/s) při paradoxním spánku mizí, aktivita amygdaly, nc. caudatus a ventrálního hipokampu je zřetelně zvýšena.

Probudí-li se člověk (nebo je-li v pokuse cíleně probuzen) v průběhu paradoxního spánku, většinou udává, že se mu zdály sny. Při probuzení ve fázi non-REM obvykle sny neudává, nebo popisuje sny jako nejasné. Sny se zdají každému člověku. Pokud někdo udává, že se mu sny nikdy nezdají, znamená to většinou, že se spontánně probouzí vždy v non-REM fázi spánku a sny z předchozí paradoxní fáze zapomíná. Pokud je tento člověk cíleně probuzen v REM fázi, sny udává.

Během paradoxního spánku klesá průměrný arteriální tlak (v důsledku poklesu periferního odporu) i průměrná tepová frekvence, aktuální hodnoty těchto veličin se však velmi mění, například v okamžiku děsivého snu mohou převyšovat krevní tlak i tepovou frekvenci obvyklé při těžké fyzické práci, což může mít klinický význam (krvácení, srdeční selhání atd.). Dýchání v průběhu paradoxního spánku je nepravidelné a mohou se vyskytovat i krátké apnoické pauzy.

Neuronální mechanismus paradoxního spánku není ještě zcela jasný, nepochybně se na něm podílí (kromě řady jiných struktur) cholinergní neurony v blízkém okolí noradrenergního systému v **locus coeruleus**. Ten má reciproční vazby se serotoninergním systémem v jádrech raphé, který je zodpovědný ze genezi non-REM spánku.



Obr. 57. EEG v různých fázích spánku.

Narkolepsie je porucha spánku, charakterisovaná záchvaty nepotlačitelného usínání v průběhu dne, a to i při velmi zajímavé činnosti. Je při ní opačný sled fází, t.j. začíná REM fází a pokračuje non-REM fází. V REM fázi se může přidružit snížení svalového tonu, což vede ke **kataplexii** (nemocný klesá k zemi).

Hypersomnie je větší potřeba spánku než 8-10 hodin denně. Někdy je spojena s dlouhodobou ospalostí.

Náměsíčnost neboli **somnambulismus** lze považovat za dissociovaný spánek, při němž je postižený schopen vykonávat poměrně složité pohyby včetně

chůze, aniž se probudí. Vzniká vždy v **non-REM** spánku (neboť v REM spánku je svalová atonie a pohyby (zejména lokomoční) jsou nemožné).

Noční děs neboli **pavor nocturnus** je náhlé probuzení z **non-REM** fáze spánku, spojené s vokalizací, halucinacemi a zmateností. Je vzácný, na rozdíl od **děsivých snů**, které se objevují v REM fázi, jsou časté a v jejichž průběhu může rovněž dojít k probuzení.

Modulační systémy.

Z pokusů na zvířatech i z klinických pozorování je zřejmé, že reaktivita organismu na tentýž podnět nebo soubor podnětů se může lišit, a to jak **kvantitativně** tak i **kvalitativně**. Kvantitativní změny lze často (i když ne vždy) klasifikovat jako změny úrovně **bdělosti** neboli **vigility**. Selektivně zaměřená bdělost se nazývá **pozornost**, která může být orientovaná určitým směrem (člověk může v kině pozorně sledovat děj filmu, takže nevnímá, kdo do kina vstupuje a kdo odchází). Úroveň bdělosti je možno kvantifikovat: aktivní bdělost ("**arousal**" "**alertness**"), klidná bdělost (relaxace), ospalost, spánek, bezvědomí.

Kvalitativní změny se definují mnohem obtížněji; někdy jako **emoce a změny nálady**: agresivita, deprese, veselost, euforie atd, jindy jako vliv **motivace** - hladové zvíře reaguje na signály dostupnosti potravy jinak, než zvíře nasycené, ale např. žíznivé. Nalezení fyziologické podstaty těchto projevů patří k nejobtížnějším úkolům neurofysiologie. O některých modulačních systémech již byla zmínka v obecné fyziologii. Jejich přehledu bude věnována tato kapitola.

Modulační systémy jsou neuronové soustavy, jejichž funkcí je kvantitativně i kvalitativně **měnit úroveň a způsob aktivity** více nebo méně rozsáhlých mozkových struktur. Někdy může být výrazem změněné (většinou snížené) reaktivity pomalé synchronisované kolísání potenciálu somatodendritických membrán velké části neuronální populace modulované soustavy. V takovém případě někdy mluvíme o **systému synchronisačním**, což je částečně synonymum názvu **modulační**, ale navíc vyjadřuje EEG projev modulačního vlivu.

Z velkého množství modulačních systémů se na tomto místě seznámíme se sedmi, jejichž anatomie, funkční struktura a fyziologický mechanismus modulačního účinku jsou dnes poměrně dobře (ne však úplně) známy. Tři z nich jsou současně synchronisační.

1. **Ascendentní retikulární aktivační systém** zkráceně **ARAS**, zvaný též nespecifický aferentní systém. Struktura a funkce tohoto systému již byla popsána v kapitole o retikulární formaci. Jeho hlavním úkolem je řízení **úrovně bdělosti**

(**vigility**). Jeho diencephalická část (nespecifická jádra thalamu) se patrně rovněž podílí na řízení **pozornosti**. Jeho činnost je silně ovlivňována kolaterálními specifických senzorických drah. Každý aferentní signál je zřejmě nejen nositelem specifické informace, ale i signálem zvyšujícím (za určitých podmínek snižujícím) bdělost, pozornost či jinou modulační aktivitu.

Při řízení spánkových fází spolupracuje ARAS se dvěma důležitými systémy oblongáty a pontu. **Serotonergní** systém s výchozími neurony v nucleu raphé se podílí na vzniku a průběhu non-REM spánku a **cholinergní** systém v těsné blízkosti **noradrenergního locus coeruleus** je nezbytný pro REM spánek.

2. **Modulační a synchronizační systém thalamokortikální**. Modulační činnost tohoto systému je spojena se synchronisovanou elektrickou aktivitou rozsáhlých neuronálních populací nejen v korových oblastech (odkud se promítá na povrch lebky jako EEG), ale i v thalamických strukturách.

S podstatou EEG jsme se již seznámili v obecné části. Pravděpodobně každý neuron má inherentní **tendenci k automatické aktivitě**, projevující se pravidelným kolísáním el. potenciálu nevzrušivé, pouze dráždivé oblasti membrány somatu a dendritů. U **neuronů-pacemakerů** toto kolísání vede až ke vzniku vzruchové aktivity, která se pak může po vodivých axonech přenášet dále. U ostatních neuronů se kolísání membránového potenciálu somatodendritických oblastí projevuje pouze změnami **pravděpodobnosti** převodu vzruchu a je pozorovatelné zejména v nepřítomnosti aferentních (z hlediska příslušného neuronu) signálů.

Populace vzájemně propojených neuronů může mít tendenci k **synchronisované aktivitě**. Synchronisace může být buď lokální nebo synchronisace vzdálených struktur.

Předpokladem **lokální** synchronisace je existence místních excitačních a inhibičních **zpětných vazeb** a dále skutečnost, že dendritické výběžky neuronů vytvářejí hustou spleť, **neuropil**, což usnadňuje synchronisaci **elektrickým polem** a složením prostředí.

Synchronisace **vzdálených struktur**, např. symetrických korových oblastí, určitých korových a podkorových struktur nebo limbických oblastí (septa a hipokampu a pod.) je zajišťována příslušnými **synchronizačními systémy**.

Synchronizační systém thalamokortikální je spjat s vzestupným aktivačním systémem retikulárním, jehož aktivita zvyšuje úroveň bdělosti. Prostřednictvím nespecifických jader thalamu se tento probouzecký účinek přenáší do rozsáhlých oblastí velkého mozku, včetně neokortexu. V korovém EEG se to projevuje vymizením

pravidelných rytmů o velké amplitudě (u člověka potlačením alfa-aktivity) neboli desynchronisací (obr. 58).

Při poklesu nespécifické retikulo - thalamické aferentace se začne uplatňovat činnost **synchronisačního okruhu thalamo- kortikálního**. V korovém EEG se objevují pravidelné rytmy (u člověka alfa-rytmus). Behaviorálním korelátem této synchronisace je snížení vigility. Alfa rytmus je EEG projevem relaxace u bdělé osoby v klidu se zavřenými očima. Otevření očí nebo intenzivní duševní činnost (počítání zpaměti) vede k desynchronisaci.

Jak už bylo řečeno v kapitole o činnosti thalamu, elektrickým drážděním nespécifických jader thalamu je možno v kůře vyvolat tzv. náborovou reakci („recruiting response“). Rovněž bylo zjištěno, že i jednorázovým podnětem lze vyvolat vřetenovitý výboj, který se v korovém EEG fyziologicky vyskytuje ve spánku nebo po podání barbiturátů. Tato vřetena jsou, podobně jako alfa-rytmus, produktem synchronisační aktivity thalamo- kortikálního reverberačního okruhu. Termín "reverberační" má vystihnout vzájemný vztah mezi oběma strukturami (reverberare znamená latinsky opakovaně odrážet, vrhat zpět), neznašená to tedy, že by vzruchy kroužily mezi kůrou a thalamem, jak by bylo možno tento výraz také interpretovat. Jak jsme již zdůvodnili v obecné části, podmínky pro kroužení vzruchů v CNS savců nejsou příznivé.

Je možno shrnout, že pro vznik alfa rytmu a spánkových vřeten je nezbytné vzájemné funkční propojení thalamu (především jeho nespécifických jader) a rozsáhlých korových oblastí okruhem reciproční signalisace, který se nazývá thalamokortikální synchronisační okruh. Aktivita ascendentního systému retikulární formace synchronisační činnost tohoto okruhu narušuje, a proto vede k desynchronisaci.

3. **Systém dopaminergní**. Podstata funkce tohoto systému již byla popsána v obecné neurofysiologii. Modulační dopaminergní systém selektivně tlumí některé části thalamokortikálního systému, čímž se podílí na udržování **pozornosti**. Rovněž má nespécifický probouzečící účinek. Amfetaminová psychotonika (např. Psychoton) blokuje zpětné vstřebávání dopaminu v synaptických oblastech, což vede ke zvýšení vigility.

4. a 5. **Systémy serotonergní a noradrenergní** se podílejí na iniciaci spánku a střídání spánkových fází (viz příslušná kapitola).

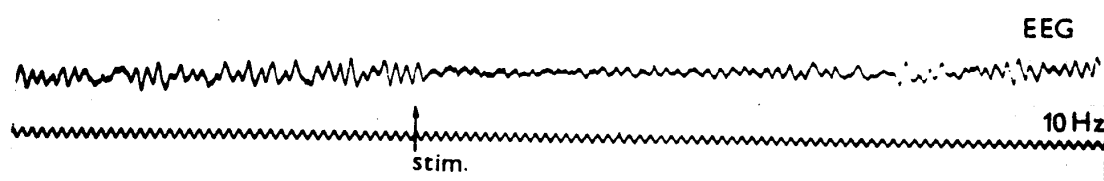
6. **Modulační systém septo-hipokampový**. Septum má pro limbické struktury patrně podobný význam jako thalamus pro neokortex. V **dorsálním septu** je populace neuronů se synchronisovanou autorytmickou aktivitu, která má funkci

pacemakeru pro theta aktivitu v hipokampu. Theta aktivita je pravidelná rytmická aktivita **přibližně sinusového průběhu o frekvenci 4-6 Hz.** U zvířat je její rozsah větší (u krysy 4-10 Hz). Behaviorálním korelátům theta aktivity byla věnována velká pozornost. Lze ji registrovat jednak v paradoxním (REM) spánku, jednak při různých druhích pohybu. Nepochybně je korelátem **úmyslného** (volního) pohybu, může se však vyskytovat i u automatického pohybu, kdy však má poněkud nižší frekvenci. Podle některých představ je theta aktivita v hipokampu korelátem aktivace určitých pamětních stop (pravděpodobně deklarativního charakteru-viz paměť).

Základní rytmus theta aktivity vzniká v jádrech **septum verum** (nikoli septum pellucidum, které je tvořeno převážně gliovými elementy). Ze septa je theta aktivita přenášena především do hipokampu a patrně i do amygdaly. V dětství a za určitých podmínek i v dospělosti (např. při epileptickém záchvatu) se může z amygdaly přenášet do thalamu a dále do neokortexu. Rovněž při usínání a v paradoxním spánku je možno registrovat theta aktivitu z korových oblastí.

7. **Modulační systém olfaktorhinencefalický.** Jedná se o fylogeneticky velmi starý modulační systém. Je aktivován **mechanickým podrážděním čichového epithelu** proudem vzduchu při dýchání nosem nezávisle na specifické čichové kvalitě podnětu. Dostředivou drahou není trigeminus, nýbrž čichový nerv. Jeho původní biologický význam spočíval patrně v uvádění motorických struktur mozku do pohotovosti při "větření"; tedy jakási příprava na boj nebo útěk. Fyziologický význam u vyšších savců a u člověka zatím není znám, je však možno prokázat jeho modulační efekt za patologické situace **při aktivaci epileptických projevů v EEG.**

Kromě těchto modulačních struktur s rozsáhlým vlivem existují patrně modulační soustavy o velmi lokalizované účinnosti. Například žvýkání, nebo konsumatorní lízání jsou uskutečňovány podle předem připraveného programu, jehož **neuronální vzorec** je uložen v kmenových strukturách (např. generátor frekvence lízání je v nucleus reticularis gigantocellularis) a který je v případě potřeby **spouštěn tonickým modulačním** vlivem z vyšších oblastí. Zdá se, že tímto způsobem je organizována nejen značná část složek konsumatorního a sexuálního chování, ale i některé formy lokomoce (při změně klusu v cval je tonickým vlivem aktivován jiný vzorec souhybu končetin - viz obecná neurofyziologie).



Obr. 58. Desynchronizace - blokáda alfa rytmu.

Dostředivé systémy.

Dostředivé systémy přivádějí do CNS informaci o zevním i vnitřním prostředí. **Receptory** jsou převodníky, které mění různé formy energie na akční potenciály neuronů.

Je nutné zdůraznit, že termín receptor se ve fyziologii používá nejenom pro sensorické receptory, ale také v jiném smyslu pro proteiny, na něž se s velkou afinitou a specificitou vážou neurotransmitery, hormony a další látky a tvoří tak první krok ve spouštění specifických fyziologických odpovědí (viz obecná část).

Smyslový (sensorický) receptor může být částí neuronu nebo specializované buňky, která vytváří **generátorový potenciál**, který pak generuje v buňce (většina systémů) či jiném, synapticky připojeném (např. ve zrakovém systému) neuronu akční potenciály. Receptor je často spojen s jinými než nervovými buňkami, které ho obklopují a tvoří tak **smyslový orgán**. Druhy energie, které jsou přeměňovány receptory, zahrnují například mechanickou, tepelnou, elektromagnetickou (světlo) a chemickou energii (pach, chuť, obsah O₂ v krvi atd.). Receptory v každém smyslovém orgánu jsou přizpůsobeny k tomu, aby na určitou formu energie odpovídaly od podstatně nižšího prahu než jiné receptory. Zvláštní forma energie, na kterou je receptor nejcitlivější se nazývá **adekvátní podnět**. Na příklad pro tyčinky a čípky v oku je adekvátním podnětem světlo. Receptory odpovídají i na jiné formy energie, ale prahové intenzity pro tyto nespecifické odpovědi jsou mnohem vyšší. Úder do oka může podráždit tyčinky a čípky, ale odpověď těchto receptorů na změnu tlaku vyžaduje mnohem vyšší intenzitu než odpověď tlakových receptorů v kůži.

Somatosensorický systém

Somatosensorický systém přináší informaci o podnětech působících na kůži a o stavu a poloze jednotlivých kosterních svalů a kloubů.

Existují různé kožní podněty: dotyk-tlak, vibrace, chlad, teplo a bolest. Kůže obsahuje různé typy sensorických zakončení. Jsou to holá nervová zakončení, rozšířená zakončení nervových vláken a opouzdrěná zakončení. Mezi rozšířená zakončení patří Merkelovy disky a Ruffiniho tělíska, zatímco opouzdrěná zakončení jsou Paciniho tělíska, Meissnerova tělíska a Krauseho tělíska. Ovšem ani jeden typ rozšířených nebo opouzdrěných zakončení není nezbytný pro kožní vnímání. Bylo prokázáno, že všechny čtyři kožní smyslové modality mohou být vyvolány i z kožních okrsků, které obsahují pouze holá nervová vlákna. Tam, kde jsou přítomna, fungují rozšířená a opouzdrěná zakončení zřejmě jako mechanoreceptory: Meissnerova a Paciniho tělíska jsou rychle se adaptujícími dotykovými receptory, Merkelovy disky a Ruffiniho zakončení jsou pomalu se adaptujícími dotykovými receptory. Nervová zakončení okolo vlasových folikulů zprostředkují vnímání dotyku a pohybů vlasů.

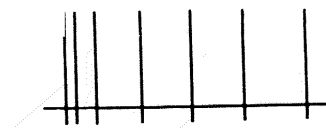
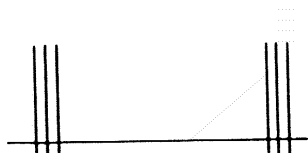
Detailně byla studována Vater - Paciniho tělíska, protože jsou relativně velká a snadno přístupná v mesenteriu pokusných zvířat, je možno je izolovat, studovat pomocí mikroelektrod a podrobovat mikrodisekci. Každé tělísko tvoří rovné nemyelinizované zakončení sensorického vlákna o průměru 2 μm, které je obklopeno koncentrickými lamelami pojivové tkáně, což dává tělísku vzhled miniaturní cibulky

(obr 58). Myelinová pochva senzorickeho vlákna začíná ještě uvnitř tělíska. První Ranvierův zářez je lokalizován v tělísce, zatímco druhý obvykle blízko u místa, kde nervové vlákno opouští tělísco. Registrační elektrody můžeme umístit na nervové vlákno při výstupu z Paciniho tělíska a aplikovat na tělísco odstupňovaný tlak. Pokud použijeme malý tlak, registrujeme depolarizační potenciál, který se nepropaguje a připomíná EPSP. Ten se nazývá **generátorový potenciál** nebo **receptorový potenciál**. Pokud zvětšujeme tlak, velikost receptorového potenciálu vzrůstá. Když velikost generátorového potenciálu dosáhne asi 10 mV, vzniká v senzorickeém nervu akční potenciál. Když tlak zvyšujeme dále, generátorový potenciál se ještě zvětšuje a senzorickeý nerv generuje opakované akční potenciály.

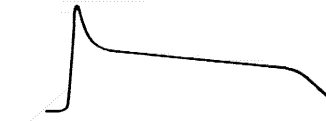
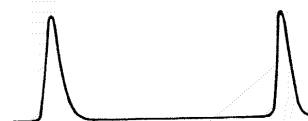
Rychlá adaptace

Pomalá adaptace

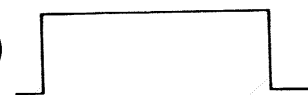
Akční potenciály



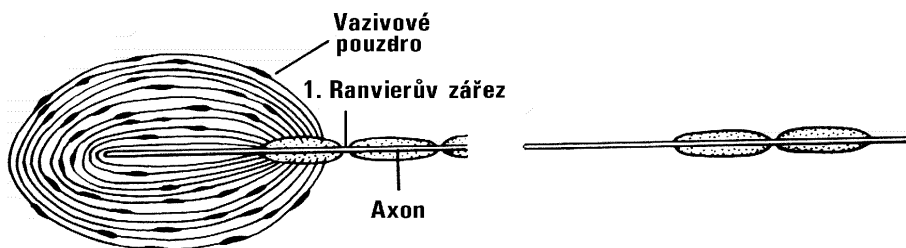
Receptorový potenciál



Podnět (tlak)



Vater-Pacciniho tělísco



Obr.

58. Odpověď Vater - Paciniho tělíska s intaktním a odstraněným vazivovým pouzdem na konstantní tlak.

Bylo prokázáno, že odstranění pojivových lamel z nemyelinizovaného zakončení Paciniho tělíska nezabrání vzniku generátorového potenciálu. Je-li tlakem nebo anestetikou blokován první Ranvierův zářez, zůstává generátorový potenciál zachován, ale vymizí impulsy (obr. 58). Tyto a další pokusy prokázaly, že generátorový potenciál vzniká v nemyelinizovaném nervovém zakončení.

Generátorový potenciál pak depolarizuje sensorický nerv na prvním Ranvierově nodu. Jakmile je dosažena prahová úroveň, vznikne akční potenciál. Pokud je generátorový potenciál dostatečně velký, neuron ihned po repolarizaci tvoří další akční potenciál a to pokračuje dokud je generátorový potenciál dostatečně velký na to, aby depolarizoval membránu nodu na kritickou úroveň. Tímto způsobem nodus přeměňuje stupňovanou odpověď receptoru na akční potenciály, jejichž frekvence odpovídá velikosti podnětu.

Mechanická deformace některých receptorů otevírá nespecifické kanály v membráně, jimiž mohou procházet Na^+ i K^+ podle svých koncentračních spádů. Tento "zkrat" vede k depolarizaci membrány, čímž se vytváří generátorový potenciál. Pravděpodobně počet otevřených kanálů je úměrný intenzitě podnětu. Tak je tomu zřejmě u Paciniho tělísek. V jiných receptorech (na př. tyčinky a čípky v sítnici oka) existuje jiný mechanismus, který vede k hyperpolarizaci. V některých případech mechanismus ještě neznáme.

Pokud je na receptor aplikován podnět o konstantní intenzitě, frekvence akčních potenciálů v sensorickém nervu klesá v průběhu času. Tento jev se nazývá **adaptace**. Stupeň adaptace se liší v různých typech smyslových orgánů. Dotyk se adaptuje rychle, jeho receptory jsou **fázické receptory**. Naopak sinus caroticus, svalová vřeténka a orgány registrující chlad, bolest a inflaci plic se adaptují velmi pomalu a neúplně; jejich receptory se označují jako **tonické receptory**.

Tlak vyvolává v Paciniho tělísku generátorový potenciál, který rychle odeznívá i když tlak trvá dále. Pokud je odstraněna pojivová tkáň, tvořící kapsulu tělíška, a tlak je aplikován na holé nervové zakončení, vzniká generátorový potenciál, který odeznívá daleko pomaleji. Příčinou rychlého poklesu potenciálu v intaktním tělísku je pravděpodobně laterální posun lamel pojivové tkáně, což zmenšuje tlak na nervová zakončení. Není to ovšem jediný faktor způsobující adaptaci; i po odstranění zevních lamel Paciniho tělíška stále ještě existuje pomalý pokles počtu akčních potenciálů při trvajícím podnětu. Tento pokles je dán akomodací vláken sensorického nervu na generátorový potenciál.

Pomalá a neúplná adaptace svalových vřetének odpovídá skutečnosti, že jejich generátorový potenciál trvá dlouho a při použití trvalého podnětu se snižuje velmi pomalu. Pomalá adaptace svalových vřetének, karotických tělísek, receptorů pro bolest a chlad má svůj význam. Svalové napětí hraje roli při udržování polohy. Pocity bolesti a chladu jsou působeny potenciálně poškozujícími podněty a ztrácely by část svého varovného významu, kdyby se jejich receptory rychle adaptovaly. Karotické a aortální receptory trvale regulují krevní tlak a adaptace těchto receptorů by omezovala přesnost, s níž tento systém pracuje.

Rychlost vedení a ostatní charakteristiky sensorických nervových vláken se mohou lišit, ale akční potenciály jsou podobné ve všech nervech. To vede k otázce, proč podráždění tlakových receptorů vyvolá pocit tlaku a ne tepla. Dále jak je možné rozlišit, zda tlak je mírný nebo velký.

Pocity vyvolané impulsy vznikajícími v receptoru jsou závislé na specifické oblasti mozku, kterou aktivují. Specifické sensorické dráhy jsou diskrétní od smyslového orgánu až po kůru. Když jsou drážděny nervové dráhy z určitého smyslového orgánu, pocit, který je vyvolán, je shodný s tím, na nějž je specializován receptor. Přitom nezáleží na tom, kde a jak aktivita v této nervové dráze vzniká. Tento princip dostal podivné jméno **doktrína specifických nervových energií**.

Například, když senzoričký nerv jdoucí z Paciniho tělíška na ruce je drážděn nádorem v brachiálním plexu, pocit, který je vyvolán, je tlak v místě příslušného tělíška na ruce. Podobně kdybychom zavedli dostatečně jemnou elektrodu do příslušných vláken zadních provazců míšních, do thalamu nebo do postcentrálního gyru mozkové kůry, vyvoláme stimulaci pocit tlaku. Tato doktrína byla opakovaně zpochybňována, zvláště těmi, kteří tvrdili, že bolest je způsobována přehnaným drážděním nejrůznějších receptorů. Tato hyperstimulační hypotéza byla vyvrácena a princip specifických nervových energií zůstává jedním ze základních kamenů smyslové fyziologie.

Informace o intenzitě podnětu může být předána mozku dvěma způsoby: změnami frekvence akčních potenciálů vznikajících v daném receptoru, a změnami počtu aktivovaných receptorů. Velikost počítka je přibližně úměrná logaritmu intenzity podnětu (**Weber-Fechnerův zákon**).

Kožní čítí a propiocepce

Primární aferentní neurony celého somatosensorického systému mají svá buněčná těla v gangliích zadních kořenů míšních nebo v odpovídajících gangliích hlavových neuronů. Vstupují do míchy nebo do mozkového kmene a vytvářejí synaptická reflexní spojení jak s motoneurony na mnoha míšních úrovních, tak spojení, která přenášejí vzruchy do mozkové kůry.

Z histologie víme, že zadní rohy míšní jsou rozděleny do vrstev (lamin) I-VI, přičemž vrstva I je nej povrchnější a VI. nejhlubší. Vrstvu II a část vrstvy III. tvoří **substantia gelatinosa**, což je lehce barvitelná oblast (area) blízko vrcholu obou zadních míšních rohů. Existují 3 typy primárních aferentních vláken, které zprostředkovávají kožní čítí: velká myelinizovaná A (β) vlákna, která přenášejí vzruchy vyvolané mechanickými podněty; malá myelinizovaná A (δ) vlákna, z nichž některá přenášejí vzruchy z chladových receptorů a nociceptorů zprostředkujících rychlou bolest (viz níže). Jiná přenášejí vzruchy z mechanoreceptorů; malá nemyelinizovaná C vlákna primárně zprostředkují bolestivé a tepelné čítí. Nicméně i některá C vlákna přenášejí vzruchy z mechanoreceptorů.

Hlavní přímé dráhy projekce kožního čítí do mozkové kůry byly probrány v anatomii, zde uvedeme jen jejich stručný přehled. Vlákna pro jemné dotykové čítí a propiocepce stoupají zadními míšními provazci, tvoří synapse v nucleus gracilis a nucleus cuneatus. Neurony druhého řádu z nucleus gracilis a nucleus cuneatus se kříží ve střední čáře a stoupají mediálními lemnisky a končí v nucleus ventralis posterior thalami, čímž dosahují specifických sensorických thalamických jader. Tento ascendentní systém je často nazýván systémem zadních provazců nebo lemniskální systém.

Ostatní vlákna pro dotyk a spolu s nimi vlákna přenášející pocity tepla a bolesti mají synapse v neuronech zadních rohů. Axony z těchto neuronů se kříží ve střední čáře a stoupají v anterolaterálním kvadrantu míchy, kde vytvářejí anterolaterální systém ascendentních vláken. Obecně je dotykové čítí spojováno s ventrální spinothalamickou drahou, zatímco čítí bolestivé a tepelné je spojováno s laterální spinothalamickou drahou; lokalizace těchto funkcí však není absolutně rigidní. Některá vlákna z anterolaterálního systému končí ve specifických převodních jádrech thalamu; ostatní se projikují do thalamických jader střední linie a

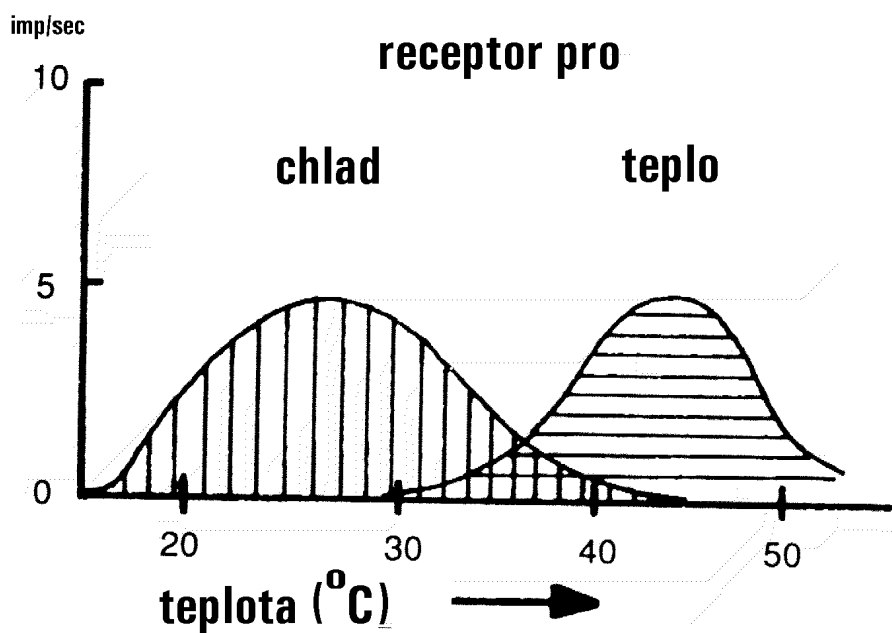
intralaminárních nespecifických projekčních jader. Sensorický podnět aktivuje retikulární aktivační systém, který poté udržuje kůru v bdělém stavu.

Kolaterály z vláken, která vstupují do zadních provazců míšních přecházejí do zadních rohů míšních. Tyto kolaterály mohou modifikovat vstup do ostatních kožních sensorických systémů, včetně systému bolesti. Zadní rohy míšní představují jakousi bránu nebo "vrátka", v níž jsou vzruchy ze sensorických vláken přeměňovány na vzruchy ve vzestupných drahách. V poslední době bylo zjištěno, že průchod těmito "vrátky" závisí na typu a vzorku vzruchů přiváděných do substantia gelatinosa a jejího okolí. Tato "vrátka" jsou také ovlivňována vzruchy ze sestupných drah z mozku. Vztah těchto "vrátek" k bolesti je diskutován níže.

Ze specifických sensorických jader thalamu projikují neurony vysoce specifickými drahami do dvou somatosenzorických oblastí mozkové kůry: somatosenzorické oblasti I (SI) v gyrus postcentralis a somatosenzorické oblasti II (SII) ve stěně fissura Silvii (sulcus cerebri lateralis). Stimulací různých částí gyrus postcentralis vznikají pocity projikující se do různých částí těla. Takto vyvolané pocity jsou popisovány jako tupost, mravenčení nebo pocit pohybu. Dostatečně jemnými elektrodami bylo možno vyvolat relativně čisté pocity dotyku, tepla, chladu a bolesti. Buňky v gyrus postcentralis jsou organizovány ve vertikálních sloupcích podobně jako buňky ve zrakové kůře. Odstranění oblasti SI u zvířat způsobí ztrátu pocitu polohy a schopnosti diskriminovat velikost a ostrost. Ablace SII způsobí deficit učení založeného na taktilní diskriminaci. Ablace SI způsobí poruchy v sensorické oblasti SII, zatímco ablace SII nemá žádný velký vliv na procesy v SI. Zdá se, že oblast SII je určena více pro další zpracování smyslových dat.

Proprioceptivní informace je přenášena v zadních provazcích míšních. Velká část proprioceptivních informací směřuje do mozečku, ale část je vedena cestou mediálních lemnisků a thalamickou radiací (thalamokortikální projekcí) do mozkové kůry. Při onemocněních zadních provazců vzniká ataxie, protože je přerušena proprioceptivní vstup do mozečku.

Informace o poloze a stavu jednotlivých částí těla přichází nejen z proprioceptorů ve svalech a šlachách, ale i z receptorů kloubních a z receptorů, uložených ve vazivu. Uvědomování si polohy různých částí těla závisí především na aferentaci z kloubů a jejich okolí, která se integruje s informací z kožních dotykových receptorů a se signalisací ze svalových vřetýnek a šlachových tělísek a tak v mozkové kůře vzniká vědomí polohy částí těla v prostoru.



Obr. 59. Vztah teploty kůže a frekvence vzruchů v receptorech pro teplo a chlad.

Teplota je vnímána dvěma typy smyslových orgánů: jedny reagují maximálně na teploty o něco málo vyšší než je tělesná teplota, druhé na teploty o něco nižší než je tělesná teplota. První z nich jsou čidly pro teplo a druhé čidly pro chlad. Nicméně adekvátními stimuly jsou pouze dva různé stupně tepla, protože chlad nepředstavuje žádnou formu energie. Při neutrální teplotě kůže (okolo 36 °C) částečně reagují oba typy receptorů (viz obr. 59).

Minimální vzdálenost, která je potřebná, aby byly vnímány dva dotykové podněty, je nazývána **prostorový práh**. Závisí na čítí dotyku a na korové složce, která umožňuje identifikaci jednoho nebo dvou podnětů. Jeho velikost kolísá podle místa tělesného povrchu a je nejmenší tam, kde je největší hustota dotykových receptorů. Např. na zádech musí být vzdálenost dvou bodů od sebe 65 mm i více pro jejich rozlišení jako oddělených bodů, zatímco na bříškách prstu mohou být 2 body vnímány odděleně už při vzdálenosti méně než 3 mm. Na ruce odpovídá velikost prostorového práhu rozsahu oblasti kůže, inervované jednou senzoryckou jednotkou.

Schopnost identifikovat předměty podle hmatu bez pomoci zraku je nazývána **stereognosíí**. Normální jedinci jsou schopni snadno rozeznat takové předměty jako jsou klíče nebo mince různé hodnoty. Tato schopnost zřejmě závisí na relativně nepoškozeném dotykovém a tlakovém čítí, ale má také významnou korovou složku, protože poruchy stereognosie jsou častým příznakem poškození mozkové kůry.

Bolest

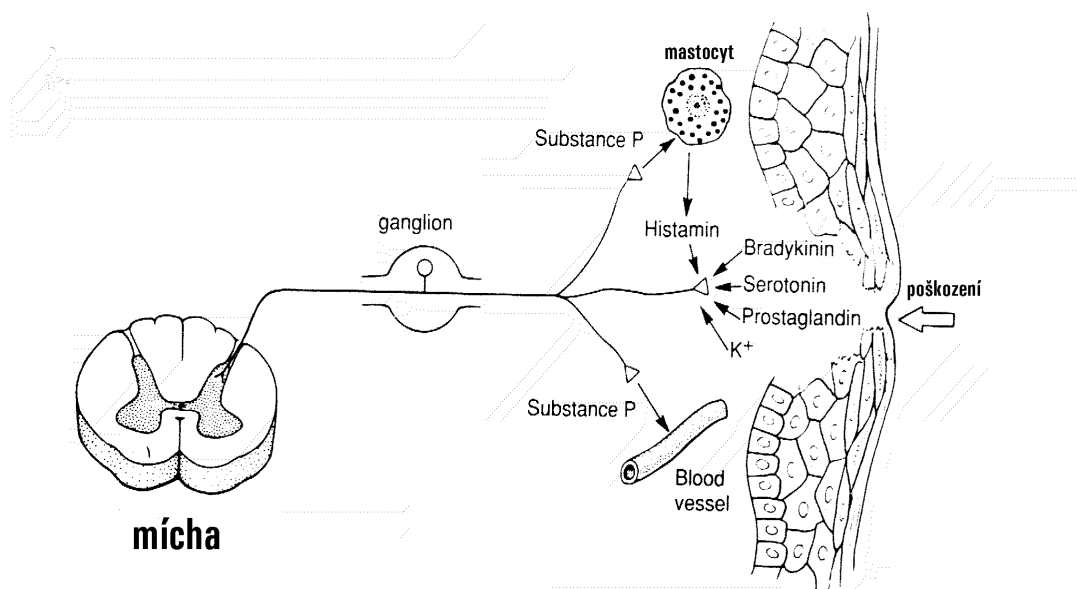
Bolest je nesmírně důležitý pocit, který chrání organismus před nebezpečím poškození. Reflexní odtážení způsobené bolestivým podnětem zabrání, nebo alespoň minimalizuje tepelné či mechanické po případě chemické nebo jiné poškození. Navíc, bolest jako motivační faktor při učení přispívá k vytvoření pamětních stop, které v budoucnu usnadňují organismu vyhnout se nebezpečné situaci. U člověka přistupuje ještě diagnostický význam bolesti. Pacientův popis bolesti, její lokalisace, charakteristika a intenzita, může pomoci lékařům stanovit diagnosu. Někdy se bolest podílí i na hojení poškození tím, že brání nevhodným aktivitám v narušené tkáni. Někdy však naopak bolestivá kontraktura svalstva v okolí postiženého místa hojení brání. Bolest je tedy nejlepší obranou těla (lidského i vyšších živočichů) proti poranění i proti některým nemocem. V některých situacích je však pro přežití organismu výhodné bolest potlačit. Proto je organismus vybaven jak mechanismy, vytvářejícími pocit bolesti, tak i mechanismy, které tento pocit potlačují.

Receptory pro bolest, tzv. **nociceptory** (nocere = škoditi) jsou volná nervová zakončení, která reagují na chemická dráždění různými látkami vznikajícími při destrukci tkáně. Nejznámější je **histamin** a látky jemu podobné (H- látky), **serotonin**, **acetylcholin** a snad i některé peptidy, které vznikají v zánětlivém exsudátu. Bolest v zánětlivém místě je vyvolávána **bradykininem**. Mechanismus vzniku bolestivého

signálu není zatím znám, ale podílejí se na něm **prostaglandiny E₁, E₂** a snad **F**. Zatímco bradykinin skutečně sám o sobě pocitu bolesti vyvolává, prostaglandiny skupiny E pouze sensibilizují receptory bolesti pro bradykinin. V ischemickém orgánu či v přetíženém svalu údajně vzniká Lewisův **P-faktor**, o jehož chemické skladbě není mnoho známo. Může to být kyselina mléčná, nebo K⁺, ale i zcela neznámá látka. Bolest vyvolává i lokální pokles pH.

Signál bolesti se vede buď myelinisovanými vlákny A-delta (rychlostí 10-30m/s) nebo nemyelinisovanými C-vlákny (rychlostí 0,5-2m/s). Podle toho se také rozlišuje bolest rychlá, ostrá a lokalizovaná a bolest pomalá tupá a difusní.

Lokální anestetika blokují nejdříve vedení v tenkých vláknech a později v silných. Proto dříve potlačí pomalou bolest. Naproti tomu ischemisace (nafouknutí manžety



tonometru nad systolický tlak) blokuje nejdříve rychle vedoucí vlákna a tudíž dříve potlačí rychlou bolest.

Obr. 60. Vstup bolestivého podnětu do míchy.

Oba typy vláken vstupují v laterální části zadního kořene (obr. 60) do **substantia gelatinosa** zadního rohu, kde končí. Mediátor, přenášející informaci z primárních afferentních vláken (mají těla ve spinálních gangliích) na sekundární (spino-thalamické) neurony je peptid **substance P**. Je syntetizována v tělech neuronů ve spinálních gangliích a do místa synaptických zakončení (zadní rohy míšni) je dopravována rychlým axonovým transportem.

V míše vlákna sekundárních neuronů přinášejících bolestivou informaci ihned po vstupu přecházejí na protilehlou stranu, přičemž procházejí blízko centrálního

kanálu . Proto chorobné procesy, lokalizované v okolí centrálního kanálu (např. syringomyelie), narušují vnímání bolesti (a tepla a chladu) při neporušeném vnímání dotyku v oblasti příslušného segmentu, což se nazývá **dissociace cití** syringomyelitického typu.

Dráha pro bolest pak pokračuje v kontralaterálním tractus spinothalamicus a končí zčásti ve vzestupném bulbárním retikulárním systému, zčásti v nc. ventralis posterior thalamu. Rozlišujeme tudíž dráhy **paleospinothalamické** (spino - retikulo - thalamické), komunikující s dalšími kmenovými, hypothalamickými a limbickými strukturami, které vedou pomalou, tupou a pálivou bolest, a dráhy **neospinothalamické**, vedoucí přímo do thalamu a přenášející pocity ostré, lokalizované bolesti.

Pro vznik vlastního pocitu bolesti má největší význam thalamus. Ukazuje se, že různé struktury thalamu kódují různé aspekty bolesti. **V pulvinaru** (nc.posteriores) je přichozí signál pravděpodobně identifikován **jako bolestivý**. Jiné thalamické oblasti ve spojení s určitými korovými okrsky se podílejí na lokalizaci bolesti a na jejích emočních složkách. V parietální kůře je možno najít somatotopickou projekci nociceptorů na těle. Je pravděpodobné, že **parietální kůra** se podílí společně s thalamickými jádry nc. ventralis posterolateralis a nc. ventralis posteromedialis na **lokalizaci** bolestivého počítku.

Prefrontální kůra se zase podílí na **emočních** složkách bolesti.

Osoby s poškozenými čelními laloky pociťují bolest, ale bolest jim nevadí. V případech nevléčitelné choroby s nesnesitelnými bolestmi, nelepšícími se po žádném druhu léčby, může prefrontální leukotomie (přerušení bílé hmoty, spojující čelní laloky s ostatními oblastmi mozku) podstatně oslabit afektivní složku bolesti; pacient rozpoznává bolest, ale ta ho přestává trápit a ovládat celou jeho pozornost.

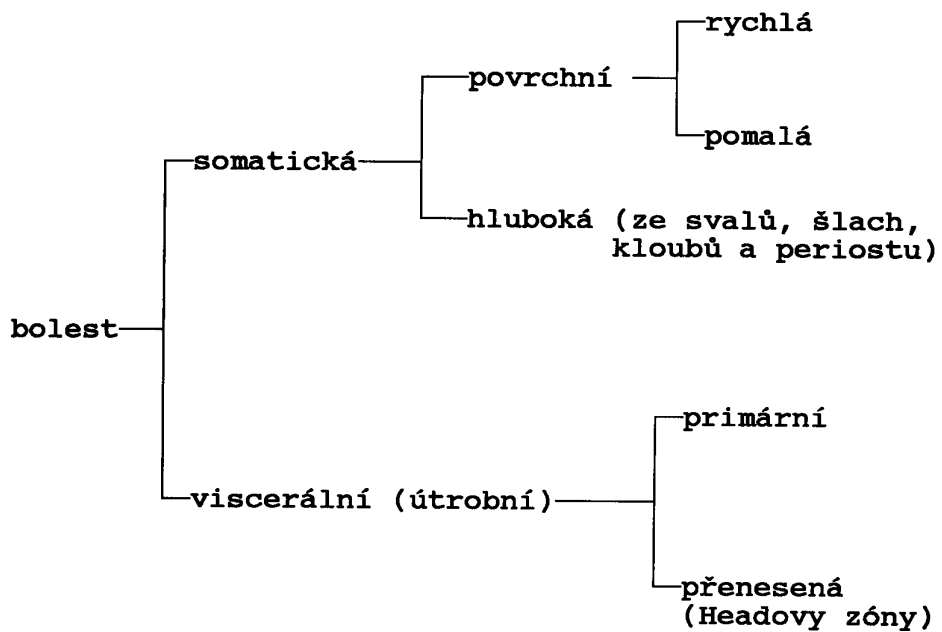
Úloha mozkové kůry spočívá v určení původu a zdroje bolesti, popřípadě zesiluje emoční doprovod bolesti, ale vnímání bolesti může být zajištěno na thalamické úrovni.

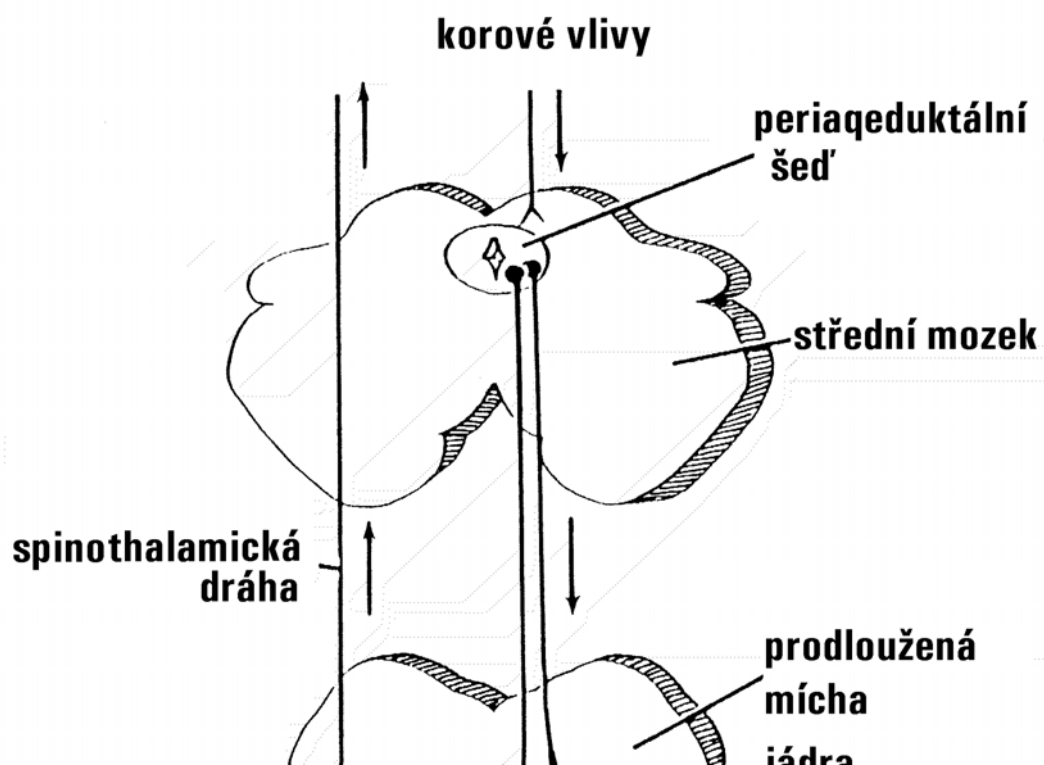
Poškození thalamu (nejčastěji při ucpání thalamogenikulátové větve artérie cerebri posterior) působí tzv. **thalamický syndromu**, což je zvýšení citlivosti pro bolest, které může vésti až ke vzniku nesnesitelných bolestí bez zjevné příčiny.

Když je bezprostředně ohrožen život jedince, je třeba se bránit bez

Obr. 61. Typy bolesti.

ohledu na riziko poškození jednotlivých částí organismu. Proto je CNS vybaven mechanismy, které umožňují bolest potlačit. Tyto život zachraňující mechanismy je možno aktivovat i arteficiálně (opiáty, akupunktura).



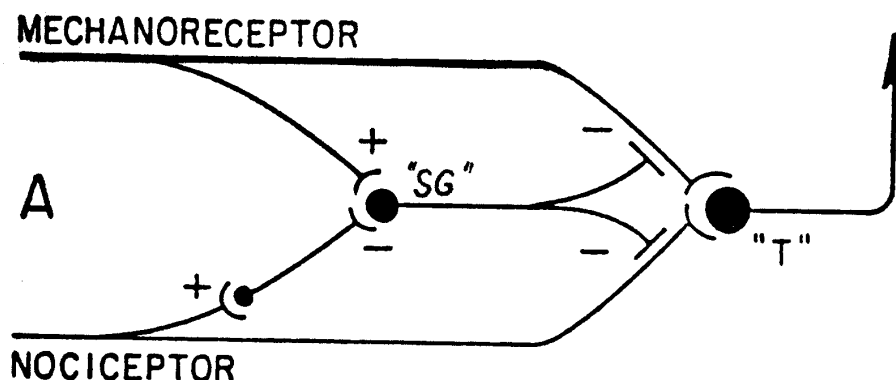


Experimentálně bylo zjištěno, že přímé elektrické dráždění určitých oblastí CNS vyvolává analgezii (potlačení bolesti) u pokusných zvířat. Jednou z takovýchto oblastí je periakveduktální šed' mezencephala, ze které vycházejí vlákna k nc. raphe v oblasti mostu a oblongáty. Serotonergní vlákna sestupují z tohoto jádra k substantia gelatinosa, kde přes enkefalinergní

Obr. 62. Podíl serotoninergních a noradrenergních vláken na tlumení bolesti.

interneurony tlumí přenos nocicepční informace. Rovněž noradrenergní systém locus coeruleus se podílí na potlačení bolesti (obr. 62).

Přenos bolestivých informací v zadních rozích míšních může být oslaben i působením vzruchové aktivity ve vláknech A-beta, přinášejících impulsy vyvolané dotykem nebo tlakem v dané oblasti. Člověk si často tře nebo hladí bolestivé místo, starostlivá maminka pořádku dítěti bolavé místo a zvíře si poranění líže, aby se bolest zmenšila. Tento fakt bere v úvahu hypotéza vstupní kontroly (brány, vrátkování) Melzacka a Walla, která vysvětluje vznik nocicepčních signálů interakcí aktivity tlustých a tenkých vláken v substantia gelatinosa zadních rohů míchy (obr. 63). Podle této představy silná i slabá vlákna končí jednak na interneuronech substantia gelatinosa (SG), a jednak na prvních sekundárních neuronech v míše (T), po kterých informace postupuje dále. Z obrázku je patrné, že interneurony SG mají presynaptický tlumivý vliv na oba typy zakončení. Tento tlumivý vliv je zvyšován vzruchy v silných vláknech a snižován aktivitou ve slabých vláknech. Tento vrátkový systém je ještě zpětně ovlivňován aktivitou CNS. Tato představa však vysvětluje pouze některá experimentálně zjištěná fakta a rozhodně ji nelze považovat za definitivní.



Obr. 63. Představa Melzacka a Walla (1965) o tlumení bolesti drážděním receptorů pro dotyk.

Útrobní bolest je nepřesně lokalizovaná, spjatá s nevolností a různými autonomními příznaky a velmi často vyzařuje nebo je přenesena do jiných oblastí. Bolest se většinou přenáší mezi útvary, vzniklémi z téhož embryonálního základu. Např. srdce a paže mají týž segmentální původ takže bolest při infarktu se může promítat do paže.

Pro neurochirurgii je důležité, že **v mozku nejsou receptory pro bolest** a mnoho operací mozku (zejména stereotaxických) je možno provádět při plném vědomí v lokálním znecitlivění.

Čich a chuť

Čich a chuť jsou často nazývány chemickými smysly. Protože však každý neuron má schopnost reagovat na chemické podněty, je třeba mít na paměti, že smysly čich a chuť jsou specialisovány na přijímání chemických

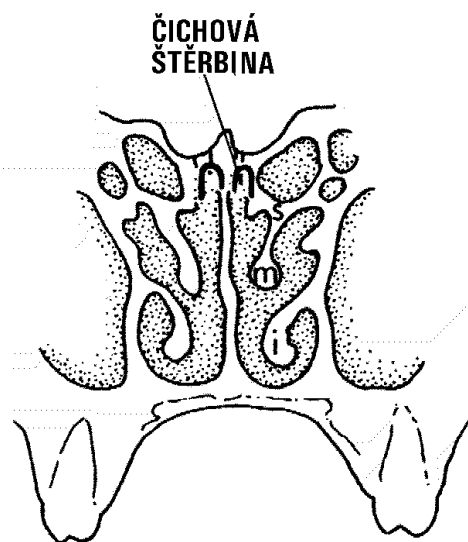
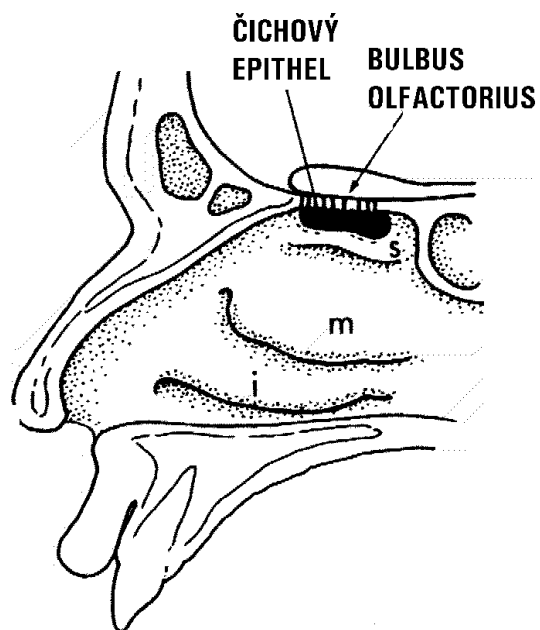
podnětů přicházejících ze **zevního prostředí**. Fysiologicky spolu navzájem souvisejí. Chuť v širším smyslu je do značné míry kombinací chuti a vůně příslušné potravy. Pro svůj blízký vztah k činnosti zažívacího ústrojí obvykle jsou označovány jako viscerální smysly. Receptory chuti i čichu jsou chemoreceptory, drážděné molekulami, rozpuštěnými v nosním hlenu a ve slinách v ústech. Anatomicky jsou však oba tyto smysly zcela rozdílné. Čichové receptory jsou telereceptory, čichová dráha se **nepřepojuje v thalamu** a čich nemá projekční oblast v neokortexu. Chuťové dráhy procházejí mozgovým kmenem do thalamu a odtud směřují do gyrus postcentralis spolu s drahami přenášejícími informaci o dotyku a tlaku v dutině ústní.

Čich

Čich má u všech živočichů včetně člověka více než dvě funkce. U zvířat, zejména u **makrosmátů** (zvířat s vysoce vyvinutým čichem), má nesmírný význam funkce ochranná. Větráním je zvíře varováno před možným nebezpečím, zejména v případech, kdy toto nebezpečí není možno objevit zrakem či sluchem. Ale i u člověka, který je **mikrosmátem**, má čich značný význam ochranný. Druhá významná funkce čichu je spoluúčast na chuti v širším smyslu, kde umožňuje přípravu zažívacího ústrojí na trávení určité potravy dříve, než se tato dostane do úst, popřípadě i zde se projevuje určitá funkce ochranná, neboť některé nebezpečné látky se vyznačují nepříjemným zápachem. U mnoha živočišných druhů byl prokázán těsný vztah mezi čichem a sexuálními funkcemi a existuje řada důkazů pro to, že podobný vztah existuje i u člověka.

Čichové dráhy byly probírány v anatomii a zde se k nim nebudeme vracet. Pro pochopení fyziologie čichu je však potřeba si je osvěžit v paměti. Čichové receptory jsou umístěné ve specializované části nosní sliznice, která je žlutavě zbarvena a nazývá se **čichová sliznice**. U psa a dalších živočichů s vysoce vyvinutým čichem (makrosmáti) je tato oblast rozsáhlá. U mikrosmátů, jako je např. člověk, je tato

oblast malá a pokrývá asi 5 cm² u stropu nosní dutiny blízko septa. Část nosní dutiny, v níž jsou uloženy čichové

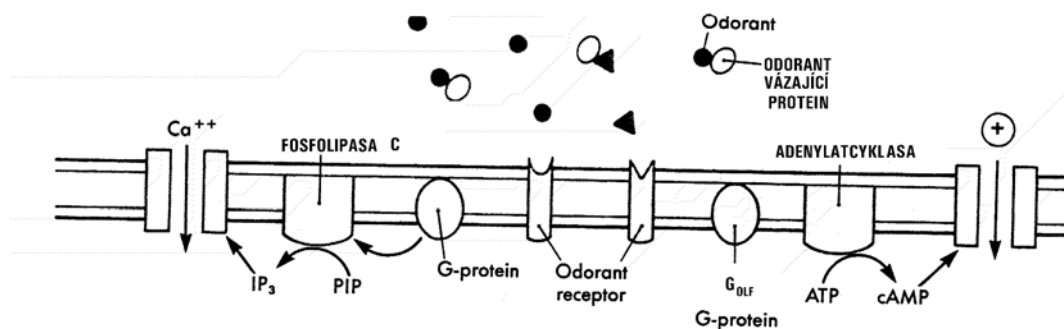


Obr. 64. Čichový orgán.

receptory je velmi špatně ventilována (obr. 64). Většina vzduchu prochází normálně při každém respiračním cyklu (vdech-výdech) hladce podél nosních skořep, i když vířivé proudy přivádějí část vzduchu k čichové sliznici. Tyto vířivé proudy vznikají pravděpodobně při styku chladného vzduchu s teplým povrchem sliznice. Množství vzduchu, který se dostává k čichové sliznici lze pak zvýšit čicháním, tj. stahem dolních částí nostril směrem k septu, čímž se směruje proud vzduchu nahoru. Čichání je poloreflexní reakce, která se obvykle objeví tehdy, když je pozornost upoutána novým pachem.

Čichová sliznice obsahuje podpůrné buňky a buňky zárodečné, podobné neuroblastům, z nichž vznikají čichové receptorové buňky. Mezi těmito buňkami je rozmístěno asi 10 - 20 milionů funkčních receptorových buněk. Každá čichová receptorová buňka je neuron a proto se o čichové sliznici říká, že je místem, kde je nervový systém nejbližší k zevnímu prostředí. Tyto neurony mají krátké, tlusté dendrity s rozšířenými konci, někdy nazývanými čichové tyčinky. Z těchto tyčinek míří k povrchu hleny řasinky (cilie), což jsou nemyelinizované výběžky, 2 μm dlouhé a 0,1 μm v průměru. Na jeden receptor jich připadá 10 - 20. Axony čichových receptorů procházejí skrze lamina cribriformis čichové kosti a vstupují do bulbus olfactorius. Čichová sliznice je trvale pokryta hlenem, který je tvořen Bowmanovými žlázkami, uloženými těsně pod bazální vrstvou membrány.

Čichové receptory reagují pouze na ty látky přicházející do styku s čichovým epitelem, které se rozpouštějí v tenké vrstvičce hleny, která jej pokrývá. Pro silně aromatické látky je charakteristická poměrně dobrá rozpustnost ve vodě a v tucích. Čichové prahy pro různé látky, ukazují pozoruhodnou citlivost čichových receptorů pro některé z nich. Například látku, která dává česneku jeho charakteristické aroma - methylmerkaptan - můžeme ucítit již při koncentraci menší než 500 pg na litr vzduchu. Navíc je člověk schopen odlišit asi 2000 - 4000 různých pachů. Naproti tomu je obtížné rozlišit rozdíly v intenzitě kteréhokoli pachu. Rozdíl lze rozpoznat teprve tehdy, když se koncentrace dané látky změní asi o 30 %. Pro srovnání: rozlišovací práh zraku je 1% změna intenzity světla.



Obr. 65. Funkce „odorant vázajícího proteinu“ a dva pravděpodobné mechanismy činnosti čichového receptoru.

Receptorová molekula je spojena s G proteinem, který je tvořen třemi rozdílnými podjednotkami (viz obecná neurofysiologie). Experimentálně bylo prokázáno, že jak receptorová molekula, tak i G protein jsou lokalizovány na cílích čichových receptorových buněk. G_{olf} (G protein velmi blízký G_s) je zřejmě specifický pro čichový systém a bylo prokázáno, že spojuje receptorovou molekulu s adenylátcyklasou. Cyklický AMP, který vzniká aktivací tohoto systému, otevírá kationtové kanály (obr. 65), což umožňuje vstup Na^+ do receptorové buňky a její depolarizaci. Některé receptorové molekuly čichového systému nejsou pravděpodobně spojeny s adenylátcyklasou ale s fosfolipasou C, přičemž produkty hydrolýzy fosfostidylinositolu vedou k otevření kationových kanálů, což však zatím nebylo jednoznačně potvrzeno. Je však jasné, že existuje velká skupina vzájemně blízké příbuzných olfaktorických receptorových molekul, které řídí otevírání kationových kanálů prostřednictvím cyklického AMP. Jednotlivé čichové receptorové buňky, pokud jsou studované metodou terčíkového zámku (patch clamp), mají při expozici olfaktorického podnětu poměrně vysoký práh a dlouhou latenci ve srovnání s prahem a latencí s nimiž reaguje intaktní čichová sliznice. K tomu přistupuje ještě skutečnost, že lipofilní aromatické molekuly musí v intaktní sliznici projít vrstvou hydrofilního hlenu, aby se dostaly k receptorovým buňkám. To vede k představě, že olfaktorický hlen pravděpodobně obsahuje jeden nebo více proteinů, které vážou odoranty (OBP - odorant binding proteins), koncentrují je a přenášejí k receptorům. Nedávno byl izolován OBP o molekulové váze 18 k, který je specifický pro nosní dutinu a je možno předpokládat, že existují i jiné příbuzné proteiny. Nalezený protein je výrazně homologní s dalšími proteiny v organismu, o nichž je známo, že přenášejí malé lipofilní molekuly. Podobný vázající protein se uplatňuje při percepci chuťových podnětů (viz dále).

Čich a v menší míře i chuť mají jedinečnou schopnost vybavovat staré vzpomínky, což je skutečnost popsána řadou spisovatelů a prokázána experimentálními psychology. Je to patrně způsobeno těsnou funkční (a částečně i anatomickou) vazbou čichového systému s hippocampem a amygdalou, které hrají velkou roli v mechanismu deklarativní paměti.

V čichové sliznici se nacházejí volná zakončení četných trigeminových vláken přenášejících **bolest**. Jsou aktivovány dráždivými látkami a jejich aktivita zprostředkuje charakteristickou složku "vůně" některých látek jako je pepermint, mentol a chlor. Podráždění těchto zakončení může vyvolat kýčání, slzení, obrannou zástavu dechu a řadu jiných reflexních reakcí při podráždění nosní sliznice.

Je obecně známo, že při trvalém působení sebenepříjemnějšího zápachu intenzita jeho vnímání klesá až nakonec zcela ustane. Tento jev, často blahodárný, má podklad v poměrně rychlé adaptaci čichového systému a je převážně centrálního původu. Adaptace je specifická pro určitý vnímaný pach; práh pro ostatní pachy se při tom nemění.

Mezi abnormality olfaktorického systému patří **anosmie** (úplná ztráta čichu), **hyposmie** (snížení citlivosti čichu) a **disosmie** (zkreslené vnímání olfaktorických podnětů). Každá anosmie je pravděpodobně důsledkem absence nebo nesprávné funkce jedné z velké skupiny olfaktorických receptorových molekul. Čichový práh stoupá s přibývajícím věkem.

Chuť

Senzorickými orgány chuti jsou chuťové pohárky, což jsou tělíška vejčitého tvaru o velikosti 50 - 70 μm . Tvoří je čtyři typy buněk. Buňky jsou opatřeny mikrovily, které vyčnívají do otvoru, ústíčního na povrch sliznice, který se nazývá chuťový porus. Krčky těchto buněk jsou navzájem spojeny a připojeny k okolním epiteliálním buňkám spojeními typu "tight junctions", takže jediná část chuťového receptoru, která je přístupná pro tekutinu v dutině ústní, je jejich apikální korunka s mikrovily. Každý chuťový pohárek je inervován asi 50 nervovými vlákny a každé nervové vlákno přináší informaci v průměru od pěti pohárků. Bazální buňky vznikají z epiteliálních buněk v okolí pohárku. Jejich diferenciací vznikají nové receptorové buňky, které průběžně nahrazují zanikající staré receptorové buňky. Poločas jejich života je asi 10 dnů.

U člověka jsou chuťové pohárky rozmístěny ve sliznici epiglotis, patra a faryngu a v bočních stěnách **papillae fungiformes** a **papillae circumvallatae** jazyka. Fungiformní papily jsou okrouhlé útvary rozmístěné převážně na hrotu jazyka. Hrazené papily (circumvallatae) jsou prominující útvary seřazené do tvaru V v zadní části kořene jazyka. V jedné fungiformní papile je maximálně 5 chuťových pohárků, které jsou obvykle uloženy na vrcholku papily. Větší hrazené papily obsahují až 100 chuťových pohárků, obvykle umístěných po stranách papily. Malé kónické papilae filiformes, které pokrývají hřbet jazyka, obvykle žádné pohárky neobsahují.

Z chuťových pohárků v předních dvou třetinách jazyka vedou senzorká vlákna přes **chorda tympani**, což je větev faciálního nervu. Vlákna ze zadní třetiny jazyka přicházejí do mozkového kmene spolu s **glossopharyngeálním** nervem. Vlákna z oblastí ležících mimo jazyk dosahují mozkového kmene prostřednictvím **bloudivého** nervu. Myelinizovaná, ale poměrně pomalu vedoucí chuťová vlákna z těchto tří nervů se na každé straně míchy spojují a vstupují do **nucleus tractus solitarii**. Zde se synapticky napojují na neurony druhého řádu, jejichž axony se kříží ve střední čáře, připojují se k lemniscus medialis a končí společně s vlákny pro čití dotyku, bolesti a teploty ve specifických senzorkých převodních jádrech thalamu. Odtud se vzruchy převádějí do korové oblasti pro chuť, ležící v dolní části gyrus postcentralis. Chuť nemá samostatnou korovou projekční oblast, ale její reprezentace leží v té části gyrus postcentralis, která slouží rovněž jako projekční oblast kožního čití obličeje.

Člověk rozlišuje čtyři základní kvality chuti: sladkou, kyselou, hořkou a slanou. Chuť hořkých látek je vnímána na zadní části (kořeni) jazyka, kyselá chuť po jeho stranách, sladká na hrotu a slaná chuť na přední části hřbetu jazyka. Kyselé a hořké látky jsou rovněž vnímány na patře, kde je i určitá citlivost pro sladké a slané. Všechny 4 modalities mohou být rozpoznány i na sliznici faryngu a epiglotis. Chuťové pohárky se v jednotlivých oblastech histologicky neliší, ale při elektrofysiologických pokusech na zvířatech se ukázaly funkční rozdíly v aktivitě nervových vláken vedoucích od jednotlivých chuťových pohárků. Tyto studie ukazují, že některé chuťové pohárky reagují nejvýrazněji na hořké podněty, zatímco jiné jsou nejcitlivější na slané, sladké nebo kyselé podněty.

Chuťové receptorové buňky jsou chemoreceptory reagující na látky rozpuštěné v tekutinách, které je v ústech omývají. Tyto látky působí na mikrovily přístupné v chuťovém poru tak, že vyvolávají generátorový potenciál v receptorových

buňkách. To vede ke vzniku akčních potenciálů v sensorických neuronech. Způsob, kterým molekuly v roztoku vyvolávají generátorový potenciál, je však u každé chuťové modalitě jiný (obr.66). Slané podněty pravděpodobně depolarizují receptorovou buňku pro slanou chuť pasivním tokem Na^+ přes stále otevřené apikální sodné kanály, protože aplikace diuretika amiloridu, který tyto Na^+ kanály blokuje, přímo na povrch jazyka potlačuje u člověka schopnost vnímat slanou chuť. Kyselá chuť kyselin je pravděpodobně důsledkem depolarizace příslušných receptorových buněk blokadou apikálních K^+ kanálů vlivem H^+ iontů. Sladké látky se pravděpodobně vážou na membránové receptory a prostřednictvím proteinu G_s aktivují adenylátcyklasu. Zvýšení intracelulárního množství cyklického AMP aktivuje proteinkinasu A, která pak fosforyluje K^+ kanály na bazolaterálních membránách chuťových buněk a snižuje tak jejich propustnost pro K^+ ionty. Jiný mechanismus se uplatňuje u receptorů pro hořkou chuť, u kterých na rozdíl od předchozích není možno metodou terčíkového zámku prokázat změnu toku proudu přes membránu. U nich vede aktivace receptoru přes G protein a činnost fosfolipasy C k uvolnění Ca^{2+} z endoplasmatického retikula.

Proteiny, které váží chuťově aktivní molekuly se tvoří v Ebnerových žlázkách, které secernují hlen do štěrbin okolo hrazených papil. Pravděpodobně mají podobnou koncentrační a transportní funkci, jako OBP popsany v kapitole, pojednávající o čichu.

Schopnost člověka rozeznat rozdíly v intenzitě chuti je (podobně jako u čichu) poměrně malá. Je zapotřebí asi 30% změny koncentrace látky, abychom poznali rozdíl v intenzitě. Prahové koncentrace, na něž chuťové pohárky reagují, jsou u různých látek rozdílné

Kyseliny chutnají **kysele**. Receptory přitom dráždí spíše H^+ než k němu patřící aniont. Kyselost určité kyseliny je obvykle úměrná koncentraci vodíkových iontů, ale organické kyseliny často při stejné koncentraci H^+ chutnají kyseleji, než anorganické. Je to patrně díky jejich rychlejšímu prostupu do buňky.

Slaná chuť je patrně způsobena Na^+ . NaCl se však zdá slanější, než např. octan sodný. Je to patrně proto, že malé chloridové ionty snáze pronikají přes tight junction okolo receptorových buněk a snižují hyperpolarizaci, vznikající při pumpování Na^+ iontů Na^+ - K^+ ATPasou ven z bazálních částí buněk. Slanou chuť mají i některé organické sloučeniny.

Pro testování **hořké** chuti se obvykle užívá síran chininu. Tuto sloučeninu lze rozeznat v koncentraci 8 $\mu\text{mol/l}$, zatímco práh pro hydrochlorid chininu je ještě nižší. Hořce chutnají i další organické sloučeniny, zejména morfin, nikotin, kofein a močovina. Anorganické soli magnesia, ammonia a

kalcia mají rovněž hořkou chuť. Jejich chuť závisí na kationtu. Proto nelze najít zřejmý společný rys molekulární stavby látek s hořkou chutí.

Obr. 66. Schéma mechanismu percepce jednotlivých složek chuti.

