

Fiziologie

Arthur C. Guyton

FIZIOLOGIE

FIZIOLOGIA UMANĂ ȘI MECANISMELE BOLILOR

Arthur C. Guyton, M.D.

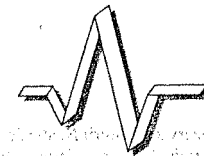
Professor of Physiology and Biophysics
Department of Physiology and Biophysics
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

*Lucrarea tradusa
1998*

ediția în limba română sub redacția

Dr. Radu Cârmaciu

Profesor de Fiziologie
Facultatea de Medicină, UMF "Carol Davila" București



Editura Medicală AMALTEA
W.B. SAUNDERS

opera: M.C. Popescu-Drânda
compoziție: Claudiu Georgescu
aginare: C&E Poenaru
orectură: Daniela Popescu
redactare computerizată: AMALTEA TehnoPlus
ditori: M.C. Popescu-Drânda, Cristian Cârstoiu

Arthur C. Guyton, M.D.

Colectivul de traducere și redactare:
Prof. Dr. Radu Cârmaclu (coordonator)

Dr. Carmen Căruntu
Dr. Cătălina Ciornei
Dr. Laurențiu Coman
Dr. Andreia Iancu
Dr. Ana-Maria Posa
Dr. Irina Strîmbu
Dr. Anca Tău

Editura Medicală AMALTEA mulțumește Fundației SOROS pentru o Societate Deschisă pentru sprijinul acordat în publicarea acestei lucrări.

Human Physiology and Mechanisms of Disease / Arthur C. Guyton
© W.B. Saunders Company
Traducerea lucrării *Human Physiology and Mechanisms of Disease*, ediția a 5-a, a fost realizată prin acord cu W.B. Saunders Company, Philadelphia, U.S.A.

Fiziologie / Arthur C. Guyton
ISBN 973-97507-1-0
© 1997 - Editura Medicală AMALTEA
P.O.Box 9-27, 72100, București

Toate drepturile asupra acestei ediții sînt rezervate Editurii Medicale AMALTEA. Nici o parte a acestui volum nu poate fi reprodusă, în orice formă, fără permisiunea scrisă a Editurii Medicale AMALTEA.

PREFATĂ (La versiunea în limba engleză)

Acest manual, intitulat "Fiziologie Umană și Mecanisme Bolilor", se adresează acelor studenți care nu dispun de timpul necesar pentru a studia o altă carte de fiziologie care pretinde mult mai mult decât noțiunile uzuale fundamentale de fiziologie a corpului uman predate la facultăți. Dintre beneficiarii prezentei cărți fac parte studenții facultăților de medicină, stomatologie, farmacie, biologie, educație fizică, precum și de la alte facultăți paramedicale. În general materialul prezentat cuprinde trei părți: prima, *principiile generale fundamentale ale vieții* înseși, începînd cu legile fizice, chimice și moleculare ale funcției celulare; a 2-a, cuprinde *principiile și conceptele* mai importante necesare înțelegerii funcțiilor generale integrative ale corpului uman; și a 3-a, care cuprinde numeroase *exemple ilustrative* privind modul în care un proces fiziologic poate deveni anormal în condițiile îmbolnăvirii omului.

Aceasta este a 5-a ediție a manualului. S-au operat multe schimbări față de ediția 4-a, incluzînd aducerea la zi a datelor privind înțelegerea fiziologiei fiecărui teritoriu funcțional al corpului. Totuși, cele mai extensive schimbări au survenit la două domenii mai speciale: Primul, se referă la mecanismele fiziologice moleculare fundamentale, domeniu ce avansează extrem de rapid. Din fericire, cunoștințele noi din acest domeniu simplifică multe din explicațiile anterioare care erau doar speculații. Cel de-al 2-lea domeniu la care au survenit schimbări majore se referă la funcțiile superioare ale sistemului nervos. Cercetarea mecanismelor nervoase, a fost dintotdeauna dificilă, astfel încît noile principii fundamentale ale funcțiilor sistemului nervos s-au dezvoltat extrem de lent. Totuși, în ultima decadă, în special datorită progreselor în cunoașterea la nivel molecular a fiziologiei neuronale, a devenit posibilă abordarea multor nivele, mai profunde, ale fiziologiei nervoase. Sper, în mod special, că acest manual poate comunica studenților simțămîntul că organismele noastre sînt cele mai complexe, mai logice și mai splendide dintre toate mecanismele funcționale. Sper, de asemenea, că studentul va înțelege că individual, fiecare celulă vie poartă în nucleul ei toată informația genetică necesară pentru a crea o ființă umană completă; și că același fond genetic deserveste aproape 100.000 sisteme distincte de control intracelular care reglează

reacțiile chimice din celulă. În sfîrșit, sper că toți studenții vor recunoaște, ca un exemplu distinct, pe majestatea sa creierul uman ca pe un puternic computer, posesor al unor performanțe pe care, în prezent, nu le pot atinge toate computerele electronice din lume la un loc. Aș putea să încep detalierea miracolelor corpului uman. Acesta este de fapt și scopul întregii cărți. Succesul cărții va fi apreciat funcție de gradul în care studenții au fost stimulați pentru aprofundarea domeniului fiziologiei sau pentru gîndirea lor fiziologică din tot restul vieții.

O parte mică, dar importantă, a cărții expune cunoștințe rezultate nu numai din cercetări experimentale pe animale, ci și cunoștințe provenite din experimente pe om, în special experimente neplanificate cauzate de îmbolnăviri. Spre exemplu, partea majoră a cunoștințelor noastre despre reglarea glucozei sanguine și despre mecanismele metabolismului glucidic provin din studiul diabetului zaharat, o boală care tulbură profund aceste mecanisme fiziologice și care este larg răspîndită în rîndurile populației. Literal, se poate spune că zilnic se desfășoară mii de "experimente" umane în domenii ca hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă congestivă, boli respiratorii ș.a.m.d. Fiziologia fiecăreia dintre aceste anomalii este discutată pe scurt, în parte pentru că aceasta poate clarifica studiul bolilor propriu zise, dar mai ales pentru că acestea oferă posibilitatea unei înțelegeri profunde a conceptelor fiziologice fundamentale.

În sfîrșit, aș dori să mulțumesc tuturor aceluia care au contribuit la dezvoltarea acestei cărți. Pentru ilustrațiile din text sînt îndatorat în special față de Ms. Tomiko Mita, Mr. Michael Schenk, Ms. Tina Burnham și Ms. Diane Fleming, iar pentru excelențele servicii de secretariat îmi exprim grațitudinea față de Mrs. Ivadelle Osberg Heidke, Ms. Gwendolyn Robbins și Mrs. Nancy Kimmel. Îmi extînd, de asemenea, considerațiile către conducerea Companiei W.B.Saunders pentru marele merit dovedit permanent în materie de editări cu mulțumiri speciale pentru Martin J. Wonsiewicz, Senior Editor; Ellen Bodner-Zanolle, Desenator; Peter Faber, șef de Producție; Wynette Kommer, Editor Manuscris; Cecilia Roberts, Specialist Ilustrații, al căror ajutor editorial și tehnic a fost neprețuit.

ARTHUR C. GUYTON, M.D.

FIZIOLOGIE

FIZIOLOGIA UMANĂ ȘI MECANISMELE BOLILOR

Arthur C. Guyton, M.D.

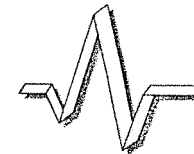
Professor of Physiology and Biophysics
Department of Physiology and Biophysics
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

Lucian Cârmaciu
1998

ediția în limba română sub redacția

Dr. Radu Cârmaciu

Profesor de Fiziologie
Facultatea de Medicină, UMF "Carol Davila" București



Editura Medicală AMALTEA
W.B. SAUNDERS

coperta: M.C. Popescu-Drânda
fotocompoziție: Claudiu Georgescu
paginare: C&E Poenaru
corectură: Daniela Popescu
tehnoredactare computerizată: AMALTEA TehnoPlus
editori: M.C. Popescu-Drânda, Cristian Cârstoiu

Colectivul de traducere și redactare:

Prof. Dr. Radu Cârmaclu (coordonator)
Dr. Carmen Căruntu
Dr. Cătălina Ciornei
Dr. Laurențiu Coman
Dr. Andreia Iancu
Dr. Ana-Maria Fosa
Dr. Irina Strîmbu
Dr. Anca Tău

Editura Medicală AMALTEA mulțumește *Fundației SOROS* pentru o *Societate Deschisă* pentru sprijinul acordat în publicarea acestei lucrări.

Human Physiology and Mechanisms of Disease / Arthur C. Guyton
© W.B. Saunders Company
Traducerea lucrării *Human Physiology and Mechanisms of Disease*, ediția a 5-a, a fost realizată prin acord cu W.B. Saunders Company, Philadelphia, U.S.A.

Fiziologie / Arthur C. Guyton
ISBN 973-97507-1-0
© 1997 - Editura Medicală AMALTEA
P.O.Box 9-27, 72100, București

Toate drepturile asupra acestei ediții sînt rezervate Editurii Medicale AMALTEA.
Nici o parte a acestui volum nu poate fi reprodusă, în orice formă, fără permisiunea scrisă a Editurii Medicale AMALTEA.

PREFAȚĂ
(La versiunea în limba engleză)

Acest manual, intitulat "*Fiziologie Umană și Mecanisme Bolilor*", se adresează acelor studenți care nu dispun de timpul necesar pentru a studia o altă carte de fiziologie care pretinde mult mai mult decît noțiunile uzuale fundamentale de fiziologie a corpului uman predate la facultăți. Dintre beneficiarii prezentei cărți fac parte studenții facultăților de medicină, stomatologie, farmacie, biologie, educație fizică, precum și de la alte facultăți paramedicale. În general materialul prezentat cuprinde trei părți: prima, *principiile generale fundamentale ale vieții* înseși, începînd cu legile fizice, chimice și moleculare ale funcției celulare; a 2-a, cuprinde *principiile și conceptele* mai importante necesare înțelegerii funcțiilor generale integrative ale corpului uman; și a 3-a, care cuprinde numeroase *exemple ilustrative* privind modul în care un proces fiziologic poate deveni anormal în condițiile îmbolnăvirii omului.

Aceasta este a 5-a ediție a manualului. S-au operat multe schimbări față de ediția 4-a, incluzînd aducerea la zi a datelor privind înțelegerea fiziologiei fiecărui teritoriu funcțional al corpului. Totuși, cele mai extensive schimbări au survenit la două domenii mai speciale: Primul, se referă la mecanismele fiziologice moleculare fundamentale, domeniu ce avansează extrem de rapid. Din fericire, cunoștințele noi din acest domeniu simplifică multe din explicațiile anterioare care erau doar speculații. Cel de-al 2-lea domeniu la care au survenit schimbări majore se referă la funcțiile superioare ale sistemului nervos. Cercetarea mecanismelor nervoase, a fost dintotdeauna dificilă, astfel încît noile principii fundamentale ale funcțiilor sistemului nervos s-au dezvoltat extrem de lent. Totuși, în ultima decadă, în special datorită progreselor în cunoașterea la nivel molecular a fiziologiei neuronale, a devenit posibilă abordarea multor nivele, mai profunde, ale fiziologiei nervoase. Sper, în mod special, că acest manual poate comunica studenților simțămîntul că organismele noastre sînt cele mai complexe, mai logice și mai splendide dintre toate mecanismele funcționale. Sper, de asemenea, că studentul va înțelege că individual, fiecare celulă vie poartă în nucleul ei toată informația genetică necesară pentru a crea o ființă umană completă; și că același fond genetic deservește aproape 100.000 sisteme distincte de control intracelular care reglează

reacțiile chimice din celulă. În sfîrșit, sper că toți studenții vor recunoaște, ca un exemplu distinct, pe majestatea sa creierul uman ca pe un puternic computer, posesor al unor performanțe pe care, în prezent, nu le pot atinge toate computerele electronice din lume la un loc. Aș putea să încep detalierea miracolelor corpului uman. Acesta este de fapt și scopul întregii cărți. Succesul cărții va fi apreciat funcție de gradul în care studenții au fost stimulați pentru aprofundarea domeniului fiziologiei sau pentru gîndirea lor fiziologică din tot restul vieții.

O parte mică, dar importantă, a cărții expune cunoștințe rezultate nu numai din cercetări experimentale pe animale, ci și cunoștințe provenite din experimente pe om, în special experimente neplanificate cauzate de îmbolnăviri. Spre exemplu, partea majoră a cunoștințelor noastre despre reglarea glucozei sanguine și despre mecanismele metabolismului glucidic provin din studiul diabetului zaharat, o boală care tulbură profund aceste mecanisme fiziologice și care este larg răspîndită în rîndurile populației. Literar, se poate spune că zilnic se desfășoară mii de "experimente" umane în domenii ca hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă congestivă, boli respiratorii ș.a.m.d. Fiziologia fiecăreia dintre aceste anomalii este discutată pe scurt, în parte pentru că aceasta poate clarifica studiul bolilor propriu zise, dar mai ales pentru că acestea oferă posibilitatea unei înțelegeri profunde a conceptelor fiziologice fundamentale.

În sfîrșit, aș dori să mulțumesc tuturor acelor care au contribuit la dezvoltarea acestei cărți. Pentru ilustrațiile din text sînt îndatorat în special față de Ms. Tomiko Mita, Mr. Michael Schenk, Ms. Tina Burnham și Ms. Diane Fleming, iar pentru excelentele servicii de secretariat îmi exprim grațitudinea față de Mrs. Ivadelle Osberg Heidke, Ms. Gwendolyn Robbins și Mrs. Nancy Kimmel. Îmi extînd, de asemenea, considerațiile către conducerea Companiei W.B.Saunders pentru marel merit dovedit permanent în materie de editări cu mulțumiri speciale pentru Martin J. Wonsiewicz, Senior Editor; Ellen Bodner-Zanolle, Desenator; Peter Faber, șef de Producție; Wynette Kommer, Editor Manuscris; Cecilia Roberts, Specialist Ilustrații, al căror ajutor editorial și tehnic a fost neprețuit.

ARTHUR C. GUYTON, M.D.

Prefață la ediția în limba română

Încă din antichitate, scrierea unei cărți a fost asemănată cu aducerea pe lume a unui copil. La fel cu aceștia, cărțile pot fi reușite, sau poartă cu ele anumite defecte. Cărțile de *Fiziologie Umană* ale profesorului **Arthur Guyton** de la Universitatea din Mississippi, fac parte, fără nici o îndoială, din fericita categorie a copiilor reușiți. Ele se numără printre puținele cărți de fiziologie cu mare circulație mondială (au fost traduse în aproape 10 limbi), scrise integral de un singur autor. Și acest avantaj este augmentat de înflinirea în cadrul aceleiași personalități a savantului și a talentatului profesor.

Am acceptat cu deosebită bucurie oferta Editurii Medicale AMALTEA, de a mă ocupa direct de traducerea și tipărirea în limba română a acestei cărți. Pe lângă dorința de a oferi studenților și corpului medical românesc, un foarte accesibil și util manual de fiziologie, eram încântat să mă apropiu și pe această cale de marele profesor american pe care l-am cunoscut personal în anul 1976, la București, și pe care îl admir mult.

Cartea, sau mai exact, "*Fiziologia Umană și Mecanismele Bolii*", reprezintă o reeditare a binecunoscutelor tratate de fiziologie publicate de profesorul **A. C. Guyton** de-a lungul a 3 decenii. Ea are un caracter mai deosebit, prin atenția mai specială pe care autorul o acordă problemelor de fiziologie clinică, atât de necesare astăzi, nu numai studenților în medicină, ci și tuturor celor ce practică medicina, stomatologia, sau fiziokinetoterapia. Pe parcursul a 57 capitole sînt prezentate într-un stil elegant, simplu și clar, toate noțiunile fundamentale de fiziologie, aduse la zi, începînd cu fiziologia celulară, continuînd cu funcțiile cardinale ale organismului și terminînd cu fiziologia sportului, a scufundărilor la mare adîncime și a zborurilor spațiale.

Dar cărțile profesorului **A. C. Guyton** nu mai au de mult nevoie de recomandare, unica preocupare a autorului prezentei traduceri fiind conservarea aceleiași limpezimi cu a originalului. Sper să fi reușit.

Nu pot încheia aceste scurte considerații, fără a mulțumi tinerilor mei colaboratori, doctorii: **Carmen Căruntu**, **Cătălina Ciornei**, **Laurențiu Coman**, **Andrei Iancu**, **Ana-Maria Posa**, **Irina Strîmbu** și **Anca Tău**, asistenți universitari la Catedra de Fiziologie a Facultății de Medicină din București, pentru ajutorul competent acordat și pentru devotamentul manifestat pe tot parcursul redactării prezentei ediții.

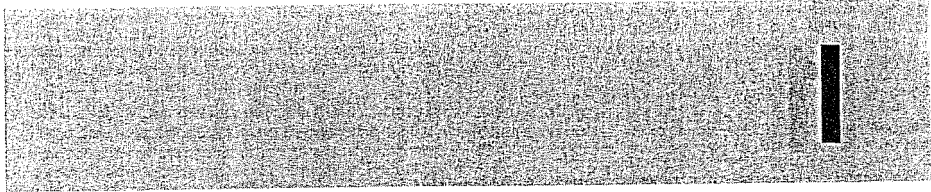
Dr. **Radu Cârmaciu**
Profesor de Fiziologie
Facultatea de Medicină, UMF "Carol Davila" București

Cuprins

I. Introducere în fiziologie: Celula și fiziologie celulară și generală.....	11
1. Organizarea funcțională a corpului uman și homeostazia mediului intern	12
2. Celula și funcțiile sale	17
3. Controlul genetic al sintezei proteice. Funcțiile celulei. Reproducerea celulară	27
4. Transportul prin membrana celulară	37
II. Nervul și mușchiul	47
5. Potențiale de membrană și potențiale de acțiune	48
6. Con tracția mușchiului scheletic	58
7. Transmiterea neuromusculară; funcțiile mușchiului neted	68
III. Inima	78
8. Mușchiul cardiac; inima ca pompă	79
9. Excitația ritmică a inimii	87
10. Electrocardiograma și interpretarea electrocardiografică a anomaliilor cardiace	92
IV. Circulația	104
11. Generalități asupra circulației; fizica presiunii, debitului, rezistenței și complianței vasculare	105
12. Rolurile specifice ale circulației sistemice – artere, vene și capilare	111
13. Schimburile lichidiene de la nivelul capilarelor, dinamica lichidului interstițial și debitul limfatic	118
14. Controlul debitului sangvin local prin țesuturi și reglarea sa umorală	128

5.	Reglarea nervoasă a circulației și controlul rapid al presiunii arteriale	134
3.	Rolul rinichilor în reglarea pe termen lung a presiunii arteriale și în etiopatogenia hipertensiunii	141
7.	Debitul cardiac și șocul circulator	151
3.	Fluxul sangvin muscular și debitul cardiac în timpul efortului fizic; circulația coronariană: boala cardiacă ischemică	161
9.	Zgomotele inimii; valvulopatii și cardiopatii congenitale; insuficiența cardiacă	169
V.	Lichidele organismului și rinichii	179
0.	Compartimentele lichidelor corpului: lichidele extracelular și intracelular; edemul	180
1.	Formarea urinei de către rinichi	188
2.	Mecanismele renale și extrarenale de control al lichidelor organismului și constituenților lor	202
3.	Reglarea echilibrului acido-bazic; bolile renale; micțiunea	212
VI.	Celulele sangvine, imunitatea și coagularea sângelui	224
24.	Eritrocitele, leucocitele și rezistența organismului la infecții	225
25.	Imunitatea, alergia, grupele sangvine și transfuzia	237
26.	Hemostaza și coagularea sângelui	247
VII.	Respirația	255
27.	Ventilația pulmonară și circulația pulmonară	256
28.	Transportul oxigenului și al dioxidului de carbon între plămâni și țesuturi	268
29.	Reglarea respirației și insuficiența respiratorie	279
VIII.	Fiziologia aviației, spațiale, și a scufundărilor la mare adâncime ...	289
30.	Fiziologia aviației, spațiale, și a scufundărilor la mare adâncime	290
IX.	Sistemul nervos: (A) Organizarea generală și fiziologia organelor de simț	298
31.	Organizarea sistemului nervos. Funcțiile fundamentale ale sinapselor și mediatorilor chimici	299
32.	Receptorii senzoriali; circuitele neuronale pentru prelucrarea informației; simțul tactil și al posturii	310
33.	Durerea, cefaleea și sensibilitatea termică	324
34.	Ochiul: I. Fizica optică a vederii; lichidele oculare; funcția retinei	332
35.	Ochiul: II. Neurofiziologia vederii	345
36.	Simțul auzului; simțurile chimice ale gustului și mirosului	356

X.	Sistemul nervos: (B) Neurofiziologie motorie și integrativă	366
37.	Activitatea reflexă a măduvei spinării și a trunchiului cerebral; funcțiile aparatului vestibular	367
38.	Rolul cortexului motor, ganglionilor bazali și cerebelului în controlul activității musculare	380
39.	Cortexul cerebral și funcțiile intelectuale ale creierului	395
40.	Activarea creierului; veghea și somnul; rolul creierului în reglarea comportamentului	404
41.	Sistemul nervos autonom (vegetativ); debitul sangvin cerebral și lichidul cefalorahidian	415
XI.	Tractul gastrointestinal	426
42.	Tractul gastro-intestinal; controlul nervos, deplasarea alimentelor prin tract și irigația tractului	427
43.	Funcția secretorie a tractului alimentar	439
44.	Digestia și absorbția în tractul gastrointestinal; afecțiunile gastrointestinale	450
XII.	Metabolism și termoreglare	459
45.	Metabolismul glucidelor și formarea adenosin trifosfatului	460
46.	Metabolismul lipidelor și proteinelor	467
47.	Metabolismul energetic și reglarea temperaturii corpului	477
48.	Echilibrul alimentar, reglarea aportului alimentar, obezitatea și vitaminele	488
XIII.	Endocrinologia și reproducerea	496
49.	Introducere în endocrinologie. Hormonii hipofizari (pituitari)	497
50.	Hormonii metabolici ai tiroidei	507
51.	Hormonii corticosuprenalei	515
52.	Insulina, glucagonul și diabetul zaharat	523
53.	Hormonul paratiroidian, calcitonina, metabolismul fosfo-calcic, vitamina D, osul și dinții	532
54.	Funcția de reproducere a bărbatului, hormonii sexuali masculini și glanda pineală	544
55.	Fiziologia femeii în afara sarcinii și hormonii sexuali feminini	553
56.	Sarcina, lactația, fiziologia fetală și neonatală	563
XIV.	Fiziologia sportului	576
57.	Fiziologia sportului	577



Introducere în fiziologie: Celula și fiziologie celulară și generală

- 1 Organizarea funcțională a corpului uman și homeostazia mediului intern
- 2 Celula și funcțiile sale
- 3 Controlul genetic al sintezei proteice. Funcțiile celulei. Reproducerea celulară
- 4 Transportul prin membrana celulară

1

Organizarea funcțională a corpului uman și homeostazia mediului intern

În fiziologia umană sîntem preocupați de mecanismele și tracteristicile specifice corpului uman care îi permit să trăiască. Supraviețuirea noastră se află aproape în totalitate în propriul control, întrucît foamea ne determină să căutăm hrană, frica – să căutăm adăpost, senzația de frig ne determină să ne asigurăm încălzirea, iar alte forțe ne determină să ne luptăm parteneri și să ne reproducem. Astfel, ființa umană este în realitate un automat, iar faptul că noi sîntem ființe dotate cu senzații, simțire și capabile de a cunoaște, face parte în această secvență automată a vieții; aceste atribute speciale fac posibilă existența noastră în condiții foarte variate care, înfel, ne-ar face viața imposibilă.

CELULELE CA UNITĂȚI VII ALE CORPULUI

Unitatea elementară vie a corpului este celula, și fiecare organ este un agregat de celule numeroase și diferite, menținute împreună prin structuri intercelulare de suport. Fiecare tip celular este special adaptat în vederea îndeplinirii unei funcții anumite. Spre exemplu, eritrocitele sangvine, în umăr total de 25 trilioane, transportă oxigenul de la plămîni la țesuturi. Cu toate că acest tip celular este probabil cel mai abundent, există încă alte aproximativ 75 trilioane de celule. Întregul organism conține, deci, aproximativ 100 trilioane celule.

Cu toate că există diferențe marcante între celulele corpului, toate celulele prezintă câteva caracteristici fundamentale asemănătoare. Spre exemplu, în toate celulele oxigenul se combină cu glucidele, lipidele sau proteinele, entru a elibera energia necesară funcției celulare. Mai mult, mecanismele care transformă alimentele în energie sînt

aceleași pentru toate celulele, și, de asemenea, toate celulele își deversează produșii finali ai reacțiilor chimice în mediul lichid înconjurător. Aproape toate celulele au proprietatea de a se divide, și ori de cîte ori celulele aparținînd unui anumit tip sînt distruse dintr-o cauză oarecare, celulele restante din același tip încep să se dividă pînă refac numărul corespunzător.

LICHIDUL EXTRACELULAR – MEDIUL INTERN

Aproximativ 60% din corpul adultului este reprezentat de lichide. Cea mai mare parte a acestui lichid se află în celule și se numește *lichidul intracelular*. O treime se află în afara celulelor și reprezintă lichidul extracelular. Acest lichid extracelular se află într-o mișcare continuă prin tot corpul; este transportat rapid prin sînge și apoi se amestecă cu lichidele extracelulare (tisulare), prin difuziune la nivelul pereților capilarelor. În lichidul extracelular se află ioni și substanțe nutritive necesare menținerii vieții celulare. Rezultă în esență că toate celulele trăiesc în același mediu, lichidul extracelular, care din acest motiv poartă denumirea de *mediu intern* al organismului sau de "*milieu intérieur*", termen introdus cu mai bine de 100 de ani în urmă de marele fiziolog francez al secolului al XIX-lea, Claude Bernard.

Celulele trăiesc, se dezvoltă și își îndeplinesc funcțiile lor specifice cît timp au la dispoziție oxigen, glucoză, diferiți ioni, aminoacizi, lipide și alte substanțe prezente în mediul intern.

Există deosebiri între lichidele extracelulare și intracelulare. Lichidul extracelular conține importante cantități de *ioni de sodiu, clor și bicarbonat*, pe lîngă substanțe nutritive pentru celule, ca: *oxigen, glucoză, acizi grași și aminoacizi*, mai conține dioxid de carbon, care este transportat de la celule la plămîni spre a fi excretat, precum și alți produși

celulari ce sînt transportați la rinichi pentru excreție. Lichidul intracelular diferă semnificativ de lichidul extracelular, în particular prin cantitățile importante de *ioni de potasiu, magneziu și fosfat* în locul ionilor de sodiu și clor existenți în lichidul extracelular. Această diferență este menținută cu ajutorul unor mecanisme speciale de transport ionic prin membrană. Aceste mecanisme vor fi discutate în capitolul 4.

MECANISMELE HOMEOSTATICE ALE PRINCIPALELOR SISTEME FUNCȚIONALE

Homeostazia

Prin *homeostazie* se înțelege *menținerea stabilă, sau constantă, a condițiilor din mediul intern*. Toate organele și țesuturile corpului îndeplinesc funcții care ajută la menținerea constantă a acestor condiții. Spre exemplu, plămîni asigură cu oxigen lichidul extracelular refăcînd continuu oxigenul consumat de către celule; rinichii mențin constantă concentrația ionică, iar sistemul gastrointestinal asigură substanțele nutritive. O parte importantă a acestui manual se preocupă de modul cum fiecare organ sau țesut contribuie la homeostazie. La începutul acestei discuții vor fi subliniate, pe scurt, diferitele sisteme funcționale ale organismului și mecanismele homeostatice ale acestora.

Sistemul de transport al lichidului extracelular – sistemul circulator

Lichidul extracelular este transportat prin tot corpul în două etape distincte. Prima etapă constă din mișcarea circulară permanentă a sîngelui în sistemul vascular, iar a doua din mișcarea lichidului între capilarele nu și celule. Fig. 1-1 ilustrează circulația generală a sîngelui. În condiții de repaus întregul circuit vascular este parcurs de către sîngele circulant, în medie, într-un minut. În condiții de activitate extremă, circuitul vascular este străbătut de către același volum de sînge circulant, de 6 ori pe minut.

În timpul trecerii sîngelui prin capilare are loc un schimb continuu de lichid extracelular între plasma sangvină și lichidul interstițial, lichid ce umple spațiile dintre celule, spațiile intercelulare. Acest proces este ilustrat în fig. 1-2. De notat că prin porii capilarelor, pot difuza în ambele sensuri, mari cantități de lichid și de solviți între sînge și spațiile intercelulare, așa cum ilustrează săgețile. Difuziunea se datorează mișcării cinetice a moleculelor aflate atît în plasmă cît și în lichidul interstițial. În acest mod, lichidul și moleculele dizolvate se mișcă, se ciocnesc și ricoșează continuu în toate direcțiile și în întregul lichid străbătînd porii capilarelor și spațiile tisulare. Aproape nici o celulă nu se află față de capilar la o distanță mai mare de 25 pînă la 50 μm, fapt ce asigură difuziunea de la capilar la țesut a majorității substanțelor în numai cîteva secunde. Astfel se realizează amestecarea permanentă a lichidului extracelular atît vascular cît și interstițial al întregului organism și se asigură omogenitatea sa aproape completă.

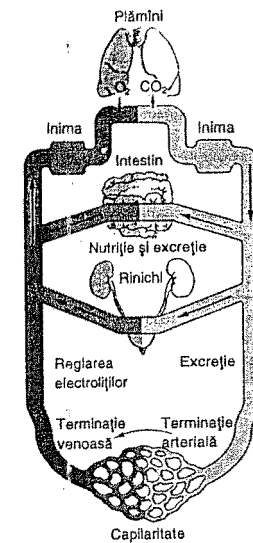


Fig. 1-1. Organizarea generală a sistemului circulator.

Originea principiilor nutritive din lichidul extracelular

Sistemul respirator. Așa cum rezultă din fig. 1-1, în fiecare moment același volum de sînge ce străbate corpul trece și prin plămîni. Sîngele se încarcă cu *oxigen* din alveole, asigurînd astfel oxigenul necesar celulelor. Membrana dintre alveole și lumenul capilarelor pulmonare are o grosime de 0,4-2,0 μm, astfel încît oxigenul difuzează prin această membrană în sînge la fel cum difuzează apa și ionii prin capilarele tisulare.

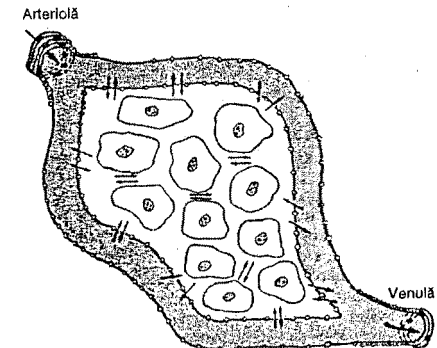


Fig 1-2. Difuziunea lichidelor prin pereții capilarelor și prin spațiul interstițial.

Tractul gastrointestinal. O mare parte a singelui pompat de inimă irigă pereții tubului digestiv. Aici se află dizolvate diferite substanțe nutritive, incluzând *glucide, acizi grași, aminoacizi* și altele care sînt absorbite în lichidul extracelular.

Ficatul și alte organe care îndeplinesc funcții metabolice primare. Nu toate substanțele absorbite la nivelul tractului gastrointestinal pot fi utilizate în forma aceasta de către celule. Ficatul schimbă compoziția chimică a numeroase substanțe în forme mai ușor utilizabile; și alte țesuturi ale corpului: celulele adipoase, mucoasa gastrointestinală, rinichii și glandele endocrine, contribuie la prelucrarea substanțelor absorbite sau la stocarea acestora, în vederea folosirii lor ulterioare.

Sistemul osteomuscular. Se poate pune întrebarea: Cum poate îndeplini acest sistem funcții homeostatice? Răspunsul este simplu și clar: în absența acestui sistem, organismul va fi incapabil să se deplaseze la locul potrivit și în timpul potrivit pentru a-și procura hrana. Sistemul musculoscheletal asigură, de asemenea, motilitatea pentru protecția împotriva adversităților înconjurătoare, fără de care, întregul organism, împreună cu toate mecanismele sale homeostatice, poate fi distrus instantaneu.

Indepărtarea cataboliților

Indepărtarea dioxidului de carbon prin plămîni.

Concomitent cu fixarea oxigenului la plămîni, are loc eliberarea *dioxidului de carbon* din sînge în alveole, iar de aici va fi eliminat în atmosferă prin ventilație. Dioxidul de carbon reprezintă cataboliții cel mai abundent.

Rinichii. La trecerea singelui prin rinichi sînt extrase din plasmă majoritatea substanțelor neutilizabile la nivel celular. Aceste substanțe includ în special produși de catabolism celular precum și excesul de apă și ioni acumulați în lichidul extracelular. Rinichii își îndeplinesc funcția lor filtrînd mai întîi mari cantități de plasmă prin glomerulii în tubi și re sorbind apoi în sînge substanțele utile organismului precum glucoza, aminoacizii, o anumită cantitate de apă și numeroși ioni. În același timp, majoritatea substanțelor neutilizabile, în special cataboliții azotați, ca, de exemplu, ureea, sînt slab reabsorbiți și străbătînd tubii renali, ajung în urină.

Reglarea funcțiilor organismului

Sistemul nervos. Sistemul nervos este alcătuit din trei părți majore: *senzitivă, integrativă (sistemul nervos central) și motorie*. Receptorii senzitivi detectează starea organismului sau starea mediului înconjurător. Spre exemplu, receptorii cutanați avertizează organismul cînd acesta este atins de un obiect în orice punct. Ochiul sînt organe senzoriale care ne dau o imagine vizuală a lumii înconjurătoare. Urechile sînt, de asemenea, organe de simț. Sistemul nervos central este alcătuit din creier și măduva spinării. Creierul, poate stoca informații, elaborează gînduri, generează ambiții, și determină reacții pe care corpul le execută ca răspuns la senzații. Porțiunea motorie a sistemului nervos transmite semnale corespunzătoare pentru îndeplinirea dorințelor individului.

Un însemnat segment al sistemului nervos poartă numele de *sistem autonom*. Acesta operează la nivel subconștient și controlează funcțiile organelor interne, incluzînd activitatea inimii, motilitatea tractului intestinal și secrețiile diferitelor glande.

Sistemul hormonal de reglare. Organismul are opt glande endocrine principale care secretă o serie de substanțe chimice, *hormonii*. Hormonii sînt transportați prin lichidul extracelular către toate părțile corpului spre a regla funcția celulară. Spre exemplu, hormonii tiroidieni cresc ritmul majorității reacțiilor chimice la toate celulele. În acest mod, hormonii tiroidieni, contribuie la ridicarea nivelului de activitate al întregului organism. Insulina controlează metabolismul glucozei, hormonii suprarenalieni controlează metabolismul ionilor și al proteinelor, hormonul paratiroidelor controlează metabolismul mineralelor osului. Astfel, hormonii reprezintă un sistem de reglare complementar sistemului nervos. Sistemul nervos coordonează mai ales activitatea musculară și secretoare a organismului, în timp ce sistemul hormonal reglează mai ales funcțiile metabolice.

Reproducerea

Reproducerea nu este considerată întotdeauna o funcție homeostatică. Totuși, reproducerea contribuie la menținerea stabilității, generînd noi unități vii, care le înlocuiesc pe cele moarte. Deși, în acest caz, termenul de homeostazie este utilizat cu titlu permisiv, concluzia finală este aceea că toate structurile corpului sînt astfel organizate încît ele ajută la menținerea automatismului și continuității vieții.

SISTEMELE DE CONTROL ALE ORGANISMULUI

Corpul uman dispune de mii de sisteme de control. Cel mai intricat dintre toate este sistemul de control genetic, sistem ce operează în toate celulele și controlează toate funcțiile intra- și extracelulare ale acestora. Acest subiect este discutat în capitolul 3. Multe alte sisteme de control operează în interiorul organelor, reglînd funcțiile subunităților acestora; altele operează peste tot în organism, controlînd interrelațiile dintre organe. Spre exemplu, sistemul respirator, operînd în asociere cu sistemul nervos, reglează concentrația dioxidului de carbon din lichidul extracelular. Ficatul și pancreasul reglează concentrația glucozei din lichidul extracelular. Rinichii reglează concentrația lichidului extracelular în ioni de hidrogen, sodiu, potasiu, fosfat și altele.

Exemple de mecanisme de control

Reglarea concentrației de oxigen și de dioxid de carbon din lichidul extracelular. Deoarece oxigenul este indispensabil pentru reacțiile chimice din celule, existența unui mecanism special de control și de menținere aproape exactă și constantă a concentrației oxigenului în lichidul extracelular este o șansă pentru organism. Acest mecanism depinde în primul rînd de caracteristicile chimice ale *hemoglobinei*, prezentă în toate eritrocitele. La trecerea singelui prin plămîni, hemoglobina se combină cu oxigenul. Apoi, la trecerea singelui prin capilarele tisulare, hemoglobina nu eliberează oxigenul în lichidul extracelular, dacă aici există deja oxigen în exces. Dacă oxigenul tisular se află într-o concentrație mică, hemoglobina va elibera suficient oxigen pentru a restabili concentrația adecvată de oxigen tisular.

Tabel 1-1. CEI MAI IMPORTANȚI CONSTITUENȚI ȘI CARACTERISTICILE FIZICE ALE LICHIDULUI EXTRACELULAR, INTERVALUL VALORILOR NORMALE ȘI LIMITELE APROXIMATIVE NONLETALE.

	Valoare normală	Interval normal	Limite aproximative non-letale	Unități
Oxigen	40	35 - 45	10 - 1000	mm Hg
Dioxid de carbon	40	35 - 45	5 - 80	mm Hg
Ion de sodiu	142	138 - 146	115 - 175	mmol/l
Ion de potasiu	4,2	3,8 - 5,0	1,5 - 9,0	mmol/l
Ion de calciu	1,2	1,0 - 1,4	0,5 - 2,0	mmol/l
Ion de clor	108	103 - 112	70 - 130	mmol/l
Ion bicarbonic	28	24 - 32	8 - 45	mmol/l
Glucoză	85	75 - 95	20 - 1500	mg/dl
Temperatura corpului	37	36,5 - 37,2	18,3 - 43,3	°C
Acid-bază	7,4	7,3 - 7,5	6,9 - 8,0	pH

Astfel reglarea concentrației tisulare de oxigen se datorește în primul rînd caracteristicilor chimice ale hemoglobinei însăși. Această reglare este denumită *funcția hemoglobinei de tamponare a oxigenului*.

Concentrația dioxidului de carbon din lichidul extracelular este reglată într-un mod oarecum diferit. Dioxidul de carbon este unul dintre cataboliții principali ai proceselor oxidative celulare. Dacă întreaga cantitate de dioxid de carbon formată s-ar acumula în țesuturi, acesta, potrivit acțiunii masei, ar bloca reacțiile energogenetice celulare. Din fericire există un mecanism nervos de control al eliminării de dioxid de carbon prin plămîni, și astfel concentrația acestui gaz în lichidul extracelular se menține constantă. Într-adevăr, o concentrație crescută de dioxid de carbon, *excită centrul respirator*, determinînd respirații mai frecvente și mai profunde. Aceasta, duce la creșterea eliminării de CO₂, fapt ce determină îndepărtarea excesului de gaz din sînge și din lichidul extracelular, procesul continuînd pînă la revenirea la normal a concentrației de CO₂.

Reglarea presiunii arteriale. La reglarea presiunii arteriale, participă mai multe sisteme diferite. Unul dintre acestea, *sistemul baroreceptorilor*, este un exemplu excelent, și un foarte simplu mecanism de control. În pereții majorității arterelor mari din partea superioară a corpului, în special la bifurcația carotidei și la nivelul arcului aortic, se află numeroși receptori nervoși denumiți *baroreceptori*, și care sînt stimulați prin întinderea peretelui arterial. Cînd presiunea arterială crește, sînt stimulați baroreceptorii, de unde pornesc impulsuri către bulbul rahidian. Aici, impulsurile inhibă *centrul vasomotor*, care va reduce numărul de impulsuri transmise prin sistemul nervos simpatic la inimă și vase. În lipsa acestor stimuli, diminuează activitatea de pompă a inimii și concomitent crește vîrșitura curgerii singelui în vasele periferice, ambele efecte ducînd la scăderea presiunii arteriale către normal. Invers, o scădere a presiunii arteriale relaxează receptorii de întindere, permițînd centrului vasomotor să devină mai activ, rezultatul fiind creșterea înapoi spre normal a presiunii arteriale.

Limitele normale ale constituenților principali ai lichidului extracelular

Tabelul 1-1 redă constituenții și caracteristicile fizice mai importante ale lichidului extracelular, cu valorile normale, limitele normale de variație, precum și variațiile extreme

compatibile cu viața, pentru un timp limitat. De notat, în special, limitele strînse ale variațiilor normale. Valori situate în afara acestor limite sînt rezultatul sau cauza îmbolnăvirilor.

Și mai importante sînt limitele în afara cărora se produce moartea. Spre exemplu: o creștere a temperaturii corpului cu 6-7°C peste normal provoacă moartea prin intensificarea în cere vicios a metabolismului celular care, va distruge celulele. De notat, de asemenea, limitele foarte strînse ale echilibrului acido-bazic al organismului, cu un pH normal de 7,4 și cu valori letale cînd acesta variază numai cu 0,5 în plus sau în minus. Un alt factor de importanță specială este potasiul. Ori de cîte ori concentrația acestor ioni scade sub o treime din normal apare pericolul paralizilor, din cauza incapacității nervilor de a transmite impulsurile nervoase, iar dublarea concentrației produce o depresie severă a mușchilor cardiaci. De asemenea, în cazul scăderii la jumătate a concentrației ionilor de calciu, se pot produce contracții tetanice la toți mușchii corpului, ca urmare a generării unor impulsuri nervoase spontane în nervii periferici. Cînd concentrația glucozei scade la jumătate se produce iritabilitate și pot apare convulsii.

Din toate aceste exemple reiese importanța marelui număr de mecanisme de control care mențin sănătatea organismului, în absența cărora se produc îmbolnăviri grave sau survine moartea.

Caracteristicile sistemelor de control. Mecanismul de feed-back negativ - baza majorității mecanismelor de control

Majoritatea sistemelor de control ale organismului acționează printr-un proces de *feed-back negativ*, ce poate fi explicat, analizînd modul cum se reglează concentrația dioxidului de carbon. Creșterea concentrației CO₂ în lichidul extracelular determină creșterea ventilației pulmonare, iar aceasta va determina o reducere a concentrației de CO₂; deoarece, în aceste condiții plămîni elimină cantități crescute de dioxid de carbon. Cu alte cuvinte, creșterea concentrației determină scăderea concentrației, efect ce neagă stimulul inițial. Invers, scăderea concentrației CO₂ din lichidul extracelular, are ca efect reducerea ventilației, reducerea eliminării de CO₂ și în final creșterea concentrației acestuia. Acest răspuns este de asemenea negativ față de stimulul inițial.

De aceea, în general, dacă un anume factor devine fie excesiv fie insuficient, un sistem de control inițiază un

feedback negativ, care constă dintr-o serie de schimbări ce readuc factorul respectiv spre normal, menținând astfel homeostazia.

Eficiența ("Gain") unui sistem de control. Gradul de succes raportat de un sistem de control în menținerea constantă a unui parametru depinde de acest factor "gain" al mecanismului de feedback negativ respectiv. De exemplu: să presupunem că efectuăm o transfuzie masivă la o persoană ale cărei reflexe baroreceptoare nu funcționează, și că în urma acestei transfuzii presiunea arterială i-a crescut de la valoarea normală de 100 la 175 mm Hg. Acum presupunem că repetăm aceeași transfuzie la aceeași persoană dar cu sistemul baroreceptor funcționând, și presiunea crește numai pînă la 125 mm Hg. Rezultă că sistemul a făcut o corecție de -50 mm Hg. Totuși mai persistă o "eroare" de +25 mm Hg, ceea ce denotă că sistemul nu are o eficiență de 100% în prevenirea variației tensionale. Eficiența sistemului se va calcula după formula:

$$\text{Eficiența ("gain")} = \frac{\text{Correcție}}{\text{Eroare}}$$

Astfel, în exemplul anterior corecția este de -50 mm Hg iar eroarea care mai persistă este de +25 mm Hg. De aceea se poate afirma că sistemul baroreceptor de control al presiunii arteriale al persoanei respective are un "gain" (o eficiență) de -50 împărțit la +25 (adică de -2).

Așadar, cînd acționează un factor de perturbare care tinde să crească sau să scadă presiunea arterială, acesta poate să o

modifice doar cu o treime din cît ar fi reușit în absența sistemului de control al presiunii arteriale.

Puterea altor sisteme fiziologice de control este mult mai mare decît a sistemului baroreceptorilor. Spre exemplu, puterea sistemului termoreglator este -33. Se poate conchide că sistemul de control a temperaturii corpului este cu mult mai eficace decît sistemul de control acut al presiunii.

REZUMAT - AUTOMATISMUL CORPULUI

Scopul acestui capitol a fost evidențierea, în primul rînd, a organizării generale a corpului, și în al doilea rînd a modului în care diferitele sale părți lucrează în armonie. Corpul este de fapt un ansamblu de aprox. 100 trilioane de celule organizate în diferite structuri funcționale, unele fiind denumite organe. Fiecare structură funcțională contribuie la menținerea homeostaziei lichidului extracelular, denumit mediul intern. Atît timp cît condițiile mediului intern se mențin în limite normale, organismul continuă să trăiască și să funcționeze normal. Așadar, fiecare celulă beneficiază de homeostazie contribuind, în același timp, la menținerea ei. Această interacțiune reciprocă asigură automatismul permanent al organismului, pînă cînd unul sau mai multe sisteme cedează. Cînd survine o asemenea situație, toate celulele corpului suferă. Disfuncția extremă duce la moarte, iar cea moderată, la boală.

REFERINȚE

- Adolph, E.F.: Physiological integrations in action. Physiologist, 25: (Suppl.) 1, 1982.
- Bernard, C.: Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants, Springfield, Ill. Charles C Thomas, 1974.
- Bryant, P.J. and Simpson, P.: Intrinsic and extrinsic control of growth in developing organs. Q.Rev.Biol., 59:387, 1984.
- Burratini, R. and Borgdorff, P.: Closed-loop baroreflex control of total peripheral resistance in the cat: Identification of gains by aid of a model. Cardiovasc. Res., 18:715, 1984.
- Cannon, W.B.: The Wisdom of the Body. New York, W.W. Norton & Co., 1932.
- Frisancho, A.R.: Human Adaption. St.Louis, C.V. Mosby Co., 1979.

- Gann, D.S. et al: Neural interaction in control of adrenocorticotropin. Fed.Proc., 44:161, 1985.
- Guyton, A.C. et al: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1975.
- Klevecz, R.R. et al: Cellular clocks and oscillators. Int.Rev.Cytol., 86:97, 1984.
- Randall, J.E.: Microcomputers and Physiological Simulation. 2nd ed. New York, Raven Press, 1987.
- Thompson, R.F.: The neurobiology of learning and memory. Science, 233:941, 1986.
- Yates, F.E. (ed.): Self-Organizing Systems. New York, Plenum Publishing Corp., 1987.

INTREBĂRI

1. Aproximativ din cîte celule este compus un organism adult?
2. Explicați ce se înțelege prin "mediu intern".
3. Explicați diferențele dintre lichidele extracelulare și intracelulare.
4. Care este înțelesul cuvîntului homeostazie?
5. Care este rolul sistemului circulator în homeostazie?
6. Explicați ce se înțelege prin difuziune?
7. Care este rolul rinichilor în homeostazie?
8. Care sînt cele trei părți majore ale sistemului nervos?
9. Explicați importanța mecanismului de feedback negativ ca bază a majorității sistemelor de control.
10. Dacă presiunea arterială crește brusc cu 80 mm Hg, dar prin intervenția unui mecanism de control al presiunii, aceasta este redusă la valori cu numai 10 mm Hg mai mari, care este eficiența acestui mecanism de control?

2

Celula și funcțiile sale

Fiecare din cele aprox. 100 trilioane de celule ale omului reprezintă o structură vie ce poate supraviețui indefinit, iar majoritatea pot să se reproducă atunci cînd lichidul înconjurător conține principiile alimentare corespunzătoare. În fig.2-1 este prezentată o celulă tipică văzută la microscopul cu lumină obișnuită. Cele două componente principale sînt *nucleul* și *citoplasma*. Nucleul e separat de citoplasmă prin *membrana nucleară*, iar citoplasma e separată de mediul înconjurător prin *membrana celulară*. Diferitele substanțe care alcătuiesc celula poartă numele comun de *protoplasmă*. Protoplasma conține cinci clase de substanțe: apă, electroliți, proteine, lipide și glucide.

STRUCTURA FIZICĂ A CELULEI

Celula nu e un simplu sac plin cu lichid, enzime și tot felul de substanțe chimice; ea conține, de asemenea, structuri fizice superior organizate numite *organite*, a căror stare fizică este la fel de importantă pentru funcția celulei ca și compoziții chimici ai acesteia. Spre exemplu, în lipsa unor organite numite *mitocondrii*, aprovizionarea cu energie a celulei se reduce imediat cu 95%! În fig.2-2 sînt ilustrate cîteva din principalele organite și structuri celulare: *membrana celulară*, *membrana nucleară*, *reticulul endoplasmic*, *aparatură Golgi*, *mitocondriile*, *lizozomii* și *centriolii*.

Structurile membranare ale celulei

Toate organitele celulei sînt delimitate de membrane compuse în special din lipide și proteine. Sistemul de membrane include: *membrana celulară*, *membrana nucleară*, *membrana reticulului endoplasmic* (endoplasmic), precum și *membranele mitocondriilor*, *lizozomilor*, ale *aparaturii Golgi* și altele. Lipidele conferă membranelor proprietatea de barieră ce împiedică mișcarea liberă a apei și a solviților

între compartimentele celulei. Pe de altă parte moleculele proteice membranare, penetrează adesea întreaga membrană, întrerupînd continuitatea barierei lipidice, realizînd astfel căi transmembranare (canale) specifice pentru diferite substanțe.

Membrana celulară

Bariera lipidică a membranei celulare. Membrana celulară este ilustrată în fig.2-3: Structura sa fundamentală reprezintă o *bistrat lipidic*, ce constă dintr-un film lipidic subțire, avînd grosimea a 2 molecule, dispus continuu la periferia celulei. Interpuse în acest film lipidic se află mari molecule de proteine globulare.

Bistratul lipidic este compus aproape exclusiv numai din colesterol și fosfolipide. O parte a moleculei de fosfolipid și de colesterol este solubilă în apă, fiind *hidrofilă*, în timp ce o altă parte a acestor molecule este solubilă numai în lipide, fiind *hidrofobă*. Radicalii fosfat ai fosfolipidelor sînt hidrofilii, în timp ce radicalii acid gras sînt hidrofobi. Colesterolul posedă un radical hidroxil, solubil în apă și un nucleu sterolic solubil în lipide. Datorită porțiunilor hidrofobe ale ambelor molecule, acestea sînt respinse de apă, dar se atrag mutual, fapt ce le conferă tendința naturală de a se alinia (fig.2-3) cu porțiunile grase în centru și cu cele hidrofile spre cele două suprafețe în contact cu apa înconjurătoare.

Bistratul lipidic al membranei reprezintă o puternică barieră, impermeabilă la substanțele hidrosolubile, precum ioni, glucoză, ureea și altele. Pe de altă parte, substanțele liposolubile, ca oxigenul, dioxidul de carbon și alcoolul traversează această porțiune a membranei cu mare ușurință. O caracteristică a bistratului lipidic constă în caracterul său lichid și nu solid, fapt ce permite unor porțiuni de membrană să "curgă" de-a lungul suprafeței de la un punct la altul. Proteinele, sau alte substanțe, dizolvate sau plutind în bistratul lipidic tind să difuzeze pe toată suprafața membranei.

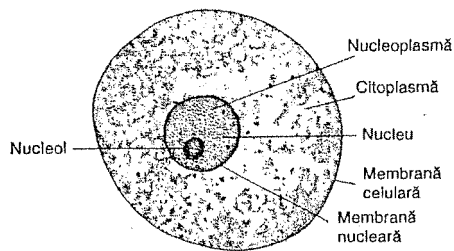


Fig.2-1. Structura celulei așa cum se vizualizează la microscopul optic

Proteinele membranei celulare. În fig.2-3 sînt ilustrate mase globulare plutind în bistratul lipidic. Acestea sînt proteine membranare, în majoritatea lor, *glicoproteine*. Se întîlnesc două tipuri de proteine: *proteine integrale* ce traversează membrana, și *proteine periferice*, atașate de fețele membranei, fără a o străbate. Multe dintre proteinele integrale formează canale (pori) prin care numeroase substanțe hidrosolubile, în special ioni, pot difuza între lichidul intra- și extracelular. Oricum aceste proteine sînt selective, și permit o difuziune diferențiată, mai mult pentru unele substanțe decît pentru altele. Alte proteine structurale funcționează ca *proteine "carrier"* (căruși). Acestea transportă substanțe în sens opus sensului natural de difuziune, proces numit "transport activ". Proteinele periferice se află în întregime sau aproape în întregime pe fața internă a membranei. Obişnuit, ele sînt atașate de cite una dintre proteinele integrale. Aceste proteine funcționează aproape totdeauna ca enzime ce catalizează numeroase reacții chimice esențiale pentru funcția celulei.

Glucidele membranei-glicocalixul. Aproape în mod invariabil glucidele membranei se află în combinații cu proteinele sau cu lipidele ca *glicoproteine* și *glicolipide*. În fapt, majoritatea proteinelor integrale sînt glicoproteine, iar o zecime dintre moleculele lipidice sînt glicolipide. Partea glucidică a acestor molecule proemină întotdeauna la exterior, în afara suprafeței celulei. Mulți alți compuși glucidici denumiți proteoglicani, alcătuiți mai ales din numeroase glucide dispuse în jurul unui miez proteic atîrnă, de asemenea, lejer de suprafața externă a membranei. Astfel întreaga suprafață a membranei este acoperită de un înveliș glucidic lax numit glicocalix.

Componenta glucidică a moleculelor atașate la exteriorul membranei are citeva funcții importante: (1) Multe asemenea grupări posedă o încărcătură electrică negativă, conferind majorității celulelor suprafețe negative, care resping alte corpuri negative; (2) Glicocalixurile a două celule se pot atașa, solidarizînd astfel celulele între ele; (3) Numeroase grupări glucidice acționează ca substanțe receptoare, ce leagă hormoni, precum insulina, și astfel activează proteinele integrale de care se află atașate, declanșînd o întreagă cascadă de activări enzimatice intracelulare; (4) Altele participă la reacții imunologice, așa cum se va discuta în capitolul 25.

CITOPLASMA ȘI ORGANITELE SALE

Citoplasma este plină cu particule și organite mari sau minuscule, variînd în dimensiuni de la cîțiva nanometri, la

mai mulți micrometri. Porțiunea lichidă limpede a citoplasmei se numește *citosol*; acesta conține în special proteine solubile, electroliți, glucoză, și cantități foarte reduse de compuși lipidici. Dispersate în citoplasmă se află globule de grăsimi neutre, granule de glicogen, ribozomi, granule de secreție, precum și cinci organite de importanță specială: *reticulul endoplasmic*, *aparatur Golgi*, *mitocondriile*, *lizozomii* și *peroxizomii*.

Reticulul endoplasmic

Figura 2-2 ilustrează prezența în citoplasmă a unei rețele de structuri veziculare tubulare și aplatizate, numite *reticulul endoplasmic* (endoplasmatic). Toate veziculele și tubii sînt interconectate. Pereții membrani ai acestora sînt formați din bistraturi lipidice, conținînd mari cantități de proteine similare membranei celulare. Suprafața totală a acestor structuri, în anumite celule (ex. cel. hepatică) este de 30-40 de ori mai mare ca a membranei celulare.

În fig.2-4 este redat un detaliu structural al unui fragment de reticul. Spațiul din interiorul tubilor și al veziculelor este umplut cu *matricea endoplasmică*, mediu lichid diferit de citosol.

Substanțele formate în anumite porțiuni ale celulei pătrund în interiorul reticulului fiind apoi transportate în alte părți ale celulei. În acest mod suprafața vastă a reticulului, împreună cu numeroasele enzime atașate de membrana acestuia, joacă un rol major în activitatea metabolică a celulei.

Ribozomii și reticulul endoplasmic rugos (granular). Atașati de fața externă a membranei reticulului endoplasmic, se află un mare număr de mici particule granulare, numite *ribozomi*. Ansamblul reticul endoplasmic-ribozomi formează *reticulul endoplasmic rugos* sau granular. Ribozomii sînt compuși dintr-un amestec de acid ribonucleic (ARN) și proteine, și au rol în biosinteza proteinelor celulare, care va fi discutată în capitolul următor.

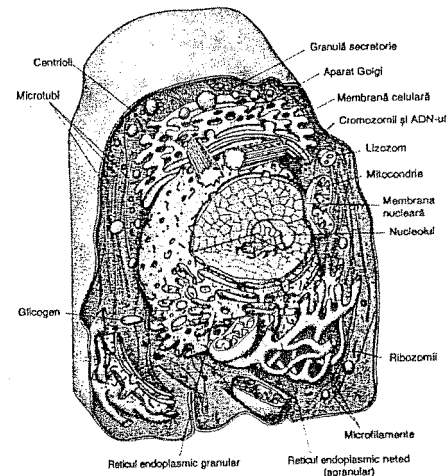
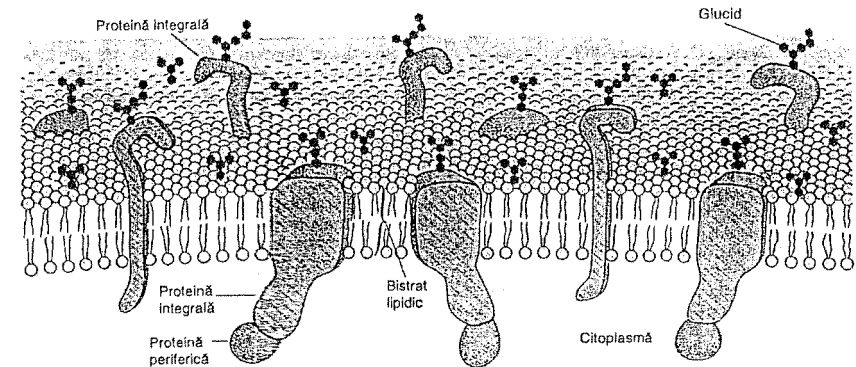


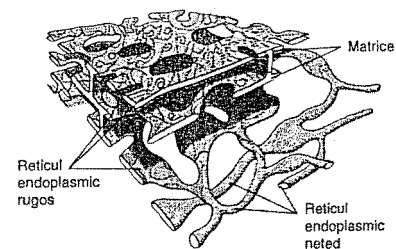
Fig.2-2. Reconstituirea unei celule tipice, arătîndu-se organitele interne citoplasmice și cele din interiorul nucleului.

Fig.2-3. Structura membranei celulare; se observă că este alcătuită, în principal, dintr-un bistrat lipidic dar cu un număr mare de molecule proteice ce pătrund prin strat. De asemenea, fragmente glucidice sînt atașate de moleculele proteice pe partea externă a membranei, iar moleculele proteice adiționale sînt atașate pe partea internă. (După Lodish and Rothman. *The assembly of cell membrane*. Sci. Am., 240, 48, 1979.)

Reticulul endoplasmic neted (agranular). O parte din reticulul endoplasmic nu are ribozomi atașati, reprezentînd *reticulul endoplasmic neted* sau *agranular*. Reticulul agranular joacă rol în sinteza substanțelor lipidice precum și în multiple alte procese enzimatice celulare.

Aparatur Golgi

Aparatur Golgi, ilustrat în fig.2-5 se află în relații strînse cu reticulul endoplasmic, avînd membrane similare cu acesta. Se prezintă în mod obișnuit ca un ansamblu de 4 sau mai multe straturi suprapuse de vezicule subțiri, aplatizate, izolate, dispuse în vecinătatea nucleului. Acest aparat este foarte dezvoltat la celulele secretorii. Aparatur Golgi funcționează în asocieră cu reticulul endoplasmic. Așa cum rezultă din fig.2-5, din reticulul endoplasmic se desprind în permanență mici "vezicule de transport", denumite și vezicule ale reticulului endoplasmic (prescurtat vezicule RE), pentru ca,

Fig.2-4. Structura reticulului endoplasmic. (Modificat după De Robertis, Saez și De Robertis: *Cell Biology*, 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1975)

la scurt timp după aceea, să fuzioneze cu aparatul Golgi. În acest mod are loc transportul substanțelor între reticulul endoplasmic și aparatul Golgi. Substanțele transportate sînt prelucrate în aparatul Golgi, din care se formează *lizozomii*, *veziculele secretorii*, sau alți componenți citoplasmatici.

Lizozomii

Lizozomii sînt organite veziculare, formate în aparatul Golgi, și dispersate apoi în toată citoplasma. Lizozomii reprezintă un sistem digestiv intracelular care conferă celulei posibilitatea de a înlătura, prin digestie, substanțe și structuri nedorite, cum ar fi bacteriile. Lizozomul, ilustrat în fig.2-2, diferă de la o celulă la alta, avînd de obicei un diametru de 250-750 nanometri. Este mărginit la exterior de un bistrat lipidic membranar tipic, și este umplut cu un mare număr de granule mici, care sînt agregate proteice de enzime hidrolitice (digestive). O enzimă hidrolitică este capabilă să separe un

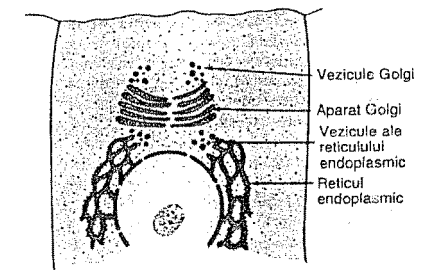


Fig.2-5. Aparatur Golgi tipic și legătura sa cu reticulul endoplasmic și cu nucleul.

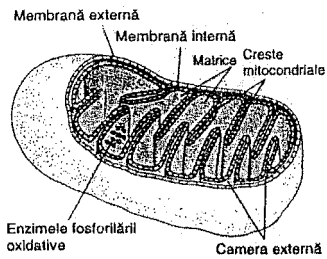


Fig.2-6. Structura mitocondrii. (Modificat după De Robertis, Saez și De Robertis: Cell Biology. 6^o ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1975)

compus organic în două sau mai multe părți, combinând hidrogenul din molecula apei cu o parte a compusului, iar componenta hidroxil a moleculei de apă cu cealaltă parte a compusului. Astfel, proteinele sînt hidrolizate cu formare de aminoacizi, glicogenul este hidrolizat cu formare de glucoză etc. În lizozomi s-au găsit peste 50 hidrolaze acide diferite, iar principalele substanțe pe care le digeră sînt proteinele, acizii nucleici, mucopolizaharidele, lipidele și glicogenul. În mod normal, membrana lizozomală împiedică înțilnirea enzimelor din interior cu elemente din citoplasmă. Totuși, există numeroase condiții pentru celule cînd membranele unor lizozomi se rup, hidroazele pătrund în citosol, digeră compușii organici cu care vin în contact transformîndu-i în compuși mici, foarte difuzibili, ca aminoacizii și glucoza. Cîteva dintre funcțiile particulare ale lizozomilor vor fi discutate mai departe în acest capitol.

Mitocondriile

Mitocondriile mai sînt denumite "uzinele energetice" ale celulei. În lipsa lor celula devine incapabilă să extragă cantități semnificative de energie din alimente și oxigen, și în consecință toate funcțiile esențiale ale celulei cedează. Așa cum rezultă din fig.2-2, aceste organele sînt răspîndite peste tot în citoplasmă. Numărul lor variază de la mai puțin de o sută la cîteva mii, în funcție de nevoile energetice ale fiecărui tip celular. În fig.2-6 este redată structura fundamentală a unei mitocondrii ce apare formată mai ales din două membrane proteice cu bistrat lipidic; o membrană externă și o membrană internă. Membrana internă are numeroase faldiri ce formează adevărate septuri sau creste, de care sînt atașate enzimele oxidative. Cavitatea internă a mitocondrii este umplută cu o matrice, care conține mari cantități de enzime dizolvate, necesare pentru extragerea energiei din principiile alimentare. Aceste enzime operează în asociere cu enzimele oxidative de pe creste, determinînd oxidarea principiilor alimentare cu producere de dioxid de carbon și apă. Energia eliberată este utilizată la sinteza unei substanțe macroergice numită adenozin trifosfat (ATP). ATP este transportat apoi afară din mitocondrie și difuzează peste tot în celulă, spre a libera energia sa oriunde este necesar pentru îndeplinirea funcțiilor celulare. Detalii cu privire la formarea ATP în mitocondrii se află în capitolul 45. Mitocondriile sînt autoreplicative; aceasta înseamnă că o mitocondrie poate

forma o a doua, a treia, sau mai multe noi mitocondrii, ori de cîte ori cresc nevoile de ATP ale celulei.

Alte organe și structuri citoplasmice

Peste tot în acest manual se afirmă că în organism există sute de tipuri celulare diferite, fiecare avînd structura sa caracteristică, unică. Spre exemplu, unele celule sînt rigide. Această stare se datorește prezenței în compartimentul citoplasmic a unui mare număr de structuri filamentose sau tubulare compuse din proteine fibrilare. Unele structuri tubulare numite microtubuli, pot transporta substanțe dintr-o parte a celulei în cealaltă, asigurînd astfel un sistem circulator intracelular. Astfel sînt microtubulii ce alcătuiesc structuri rigide precum: (a) cilii, care proemină la suprafața anumitor celule și pun în mișcare lichidul de-a lungul suprafeței, (b) coada spermatozoidului, ce bate ritmic propulsînd spermatozoidul prin tracturile genitale ale femelei, și (c) aparatul mitotic cu rol esențial în diviziunea celulară. Proteinele fibrilare alcătuiesc de asemenea aparatul contractil al celulei musculare, ce va fi discutată detaliat în capitolul 6.

În final, una din funcțiile importante a multor celule este de a secreta substanțe speciale. Toate aceste substanțe sînt formate în sistemul reticul endoplasmic-aparat Golgi și sînt eliberate din aparatul Golgi în citoplasmă ca vezicule de depozit, numite vezicule secretorii sau granule secretorii. Apoi în final, acestea sînt expulzate prin membrana celulară, așa cum se va vedea mai departe în acest capitol.

Nucleul

Nucleul reprezintă centrul de control al celulei. Pe scurt, nucleul conține mari cantități de ADN pe care noi, de mulți ani, le denumeam gene. Genele determină caracteristicile proteinelor-enzime ale citoplasmei și în acest mod controlează activitatea citoplasmei. Genele controlează reproducerea; mai întîi se divid genele însele, apoi celula se desparte în două, printr-un proces special numit mitoză cu formare a două celule fiice, fiecare primind cîte unul din cele două seturi de gene. Fiecare dintre aceste activități ale nucleului vor fi discutate amplu în capitolul următor.

Aspectul microscopic al nucleului nu ne oferă cheia mecanismelor de control nuclear. Fig.2-7 redă aspectul microscopic în lumină obișnuită al nucleului aflat în stadiul de

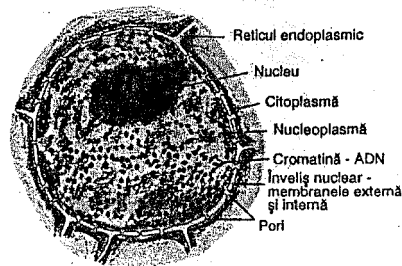


Fig.2-7. Structura nucleului.

repas dintre două diviziuni (interfază); nucleul prezintă o cromatină de culoare închisă, răspîndită peste tot în nucleoplasmă. În timpul diviziunii celulare (mitoză), cromatina devine ușor identificabilă ca formațiuni bine structurate, numite cromozomi, vizibili cu ușurință la microscopul în lumină directă.

Invelișul nuclear

Invelișul nuclear este numit adesea membrană nucleară. În realitate este vorba de două membrane separate, una în interiorul celeilalte. Membrana exterioară se află în continuarea reticulului endoplasmic, iar spațiul dintre cele două membrane nucleare continuă pe cel de la interiorul reticulului endoplasmic.

Anvelopa nucleară este străbătută de cîteva mii de pori nucleari suficient de mari, permițînd a fi traversați de către molecule cu o greutate moleculară de pînă la 44.000. Moleculele avînd greutatea sub 15.000 traversează acești pori extrem de rapid.

Nucleolii

Nucleii majorității celulelor conțin unul sau mai mulți corpusculi slab colorați numiți nucleoli. Nucleolul, spre deosebire de majoritatea organelor discutate pînă acum, nu posedă o membrană de separare. De fapt, el este o simplă structură, cu un conținut bogat în ARN și proteine. Dimensiunile nucleolului se măresc considerabil o dată cu intensificarea sintezei proteice în celula respectivă. Genele a cinci perechi distincte de cromozomi sintetizează ARN și îl depun în nucleol. Acesta se prezintă la început ca o rețea fibrilară laxă de ARN care ulterior se condensează cu proteinele formînd "subunități" granulare de ribozomi. Aceștia sînt apoi transportați prin porii membranei nucleare în citoplasmă unde se asamblează între ei, formînd ribozomii "maturi", cu rol esențial în producția de proteine, atît în citosol, cît și în asociere cu reticulul endoplasmic, așa cum se va discuta mai amplu în capitolul următor.

SISTEMELE FUNCȚIONALE CELULARE

În ultima parte a acestui capitol vom discuta cîteva sisteme funcționale celulare reprezentative, datorită cărora celula devine un organism viu.

Ingestia celulară-Endocitoza

Pentru ca să poată trăi și crește, celula necesită principii alimentare și alte substanțe din lichidele înconjurătoare. Majoritatea acestora traversează membrana celulară prin difuziune și prin transport activ, procese descrise în detaliu în capitolul 4. Particulele de dimensiuni mari pătrund în celulă datorită unei funcții speciale a membranei celulare, numită endocitoză. Cele două forme principale ale endocitozei sînt pinocitoza și fagocitoza. Pinocitoza reprezintă ingestia unor vezicule extrem de mici, conținînd lichid extracelular. Fagocitoza înseamnă ingestia unor particule mari, ca bacterii, celule sau fragmente de țesut degenerat.

Pinocitoza. Acest proces se desfășoară în permanență prin membranele majorității celulelor, dar cu o rapiditate specială în anumite celule. Spre exemplu la macrofage, în fiecare minut, 3% din suprafața membranei acestora este plină cu vezicule de pinocitoză. Deoarece veziculele de pinocitoză sînt extrem de mici, de ordinul a 100-200 nanometri, majoritatea acestora sînt vizibile numai la microscopul electronic. Pinocitoza reprezintă unica modalitate prin care macromoleculele, ex. proteinele, pătrund în celulă. De fapt, ritmul formării veziculelor de pinocitoză crește, atunci cînd numărul moleculelor proteice atașate de membrana celulară crește.

Figura 2-8 ilustrează treptele succesive de pinocitoză a trei macromolecule proteice, atașate de membrană. De obicei, proteinele se atașează de receptori prezenți la suprafața membranei, aceștia fiind specifici fiecărui tip de proteină ce urmează a fi absorbită. Ușual, receptorii se găsesc concentrați la nivelul unor mici adîncituri ale membranei celulare, numite "coated pits" (învăgînări căptușite). Pe versantul interior al membranei, în dreptul acestor adîncituri, se află o țesătură dintr-o proteină fibrilară numită "clatrină", la care se mai atașează filamente de actină și miozina. Imediat după fixarea proteinelor pe receptori, se produc schimbări ale proprietăților suprafeței membranei, care determină învaginarea adînciturii, cu proteine cu tot. Proteinele contractile determină închiderea marginilor acestei "pungi", incluzînd și o cantitate de lichid extracelular. Imediat după aceea, porțiunea învaginată a membranei se desprinde de suprafața celulei, formînd o veziculă de pinocitoză. Rămîne încă neelucidată cauza care determină aceste contorsionări ale membranei celulare pentru formarea veziculelor de pinocitoză. Oricum, acest proces necesită energie, asigurată de către celulă sub formă de ATP. De asemenea, este necesară prezența în lichidul extracelular a ionilor de calciu, care reacționează cu filamentele contractile din apropierea veziculelor de pinocitoză, asigurînd forța necesară smulgerii acestora din membrana celulară.

Fagocitoza. Fagocitoza decurge, în mare, în același mod ca pinocitoza, cu excepția faptului că procesul implică particule mari și nu molecule. Capacitatea de fagocitoză se înțilnește numai la cîteva tipuri celulare, cel mai notabil exemplu fiind macrofagele tisulare și unele leucocite.

Inițierea fagocitozei are loc în momentul în care proteine sau mucopolizaharide existente la suprafața particulelor fagocitabile vin în contact și se leagă de receptori de pe suprafața membranei celulare a fagocitului. Bacteriile sînt de obicei învelite în anticorpi specifici, iar aceștia sînt fixați de către receptorii fagocitelor cu bacterie cu tot. Acest rol al anticorpilor de a media fagocitoza se numește opsonizare. (vezi capitolele 24 și 25).

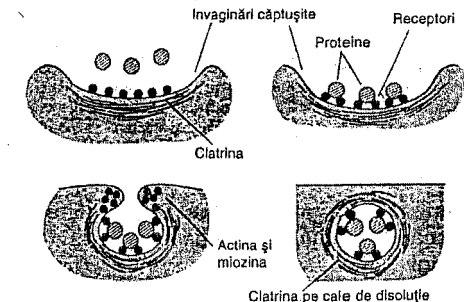


Fig.2-8. Mecanismul pinocitozei.

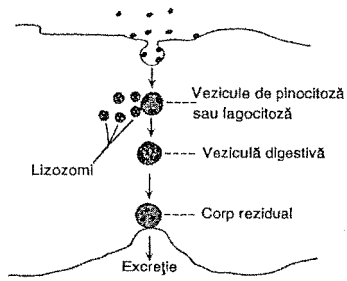


Fig.2-9. Digestia substanțelor în veziculele de pinocitoză de către enzimele provenite din lizozomi.

Fagocitoză se desfășoară în următoarele trepte:

1. Receptorii membranei celulare fixează ligandii de pe suprafața particulei.
2. Are loc (într-o fracțiune de secundă) invaginarea membranei care circumscrie suprafața de contact cu primii liganzi, înconjurând particula. Apoi, în mod progresiv, crește numărul de legături fagocit-particulă în timp ce membrana înconjurătoare, se tot invaginează și, printr-un mecanism de "fermoar" înglobează particula.
3. Actina și alte filamente contractile din citoplasma participă în mod activ la procesul de înglobare a particulei.
4. Proteinele contractile "smulg" vezicula de fagocitoză din membrana celulei, eliberând-o spre interiorul celulei.

Digestia intracelulară a substanțelor străine – rolul lizozimilor

Aproape imediat după apariția în celulă a veziculelor de fagocitoză sau de pinocitoză, unul sau mai mulți lizozimi se atașează de aceste vezicule și își golesc în ele hidrolazele acide (Fig.2-9). Astfel ia naștere o veziculă (vacuolă) digestivă în care se desfășoară hidroliza proteinelor, glicogenului, acizilor nucleici, mucopolizaharidelor și altor substanțe. Rezultă molecule mici de aminoacizi, glucoză, fosfați, și altele ce pot difuza prin membrana vacuolei în citoplasmă. Producții nedigerabili restanți în vezicule, se numesc corpi reziduali; ei se vor elimina din celulă împreună cu vezicula ce-i conține, printr-un proces opus endocitozei numit exocitoză. Astfel, lizozimii pot fi denumiți organele digestive ale celulei.

Lizozimii conțin și substanțe bactericide ce omoară microbii fagocitați, înainte ca aceștia să poată provoca daune celulei. Acestea includ lizozimul care dizolvă membranele celulelor bacteriene, lizoferina, care leagă fierul și alte metale esențiale pentru creșterea bacteriilor, precum și un pH acid de aprox. 5,0 care activează hidrolazele și inactivează anumite sisteme metabolice bacteriene.

Sinteza și formarea structurilor celulare de către reticulul endoplasmic și aparatul Golgi

Bogăția reticulului endoplasmic și a aparatului Golgi din celulele secretorii, a fost deja subliniată. Aceste două structuri

constau în special din membrane cu bistrat lipidic ai căror pereți sînt literalmente încărcăți cu proteine-enzime care catalizează sinteza numeroaselor substanțe necesare celulei.

În general, majoritatea sintezelor încep în reticulul endoplasmic, dar cei mai mulți dintre produșii formați aici, sînt transferați apoi spre aparatul Golgi, unde aceștia sînt prelucrați în continuare înainte de a fi eliberați în citoplasmă. Dar mai întîi să notăm produșii specifici elaborați în reticulul endoplasmic și în aparatul Golgi.

Formarea proteinelor în reticulul endoplasmic rugos. Reticulul endoplasmic rugos (sau granular) este caracterizat prin prezența unui mare număr de ribozomi atașați la suprafața exterioară a membranei reticulului. Așa cum vom discuta în capitolul următor, sinteza moleculelor proteice are loc la nivelul ribozomilor. Ribozomii expediază cea mai mare parte a moleculelor proteice sintetizate, prin perețele reticulului endoplasmic către matricea acestuia. Pe măsură ce moleculele proteice pătrund în matricea endoplasmică, ele încep să fie prelucrate de către enzimele cantonate în pereții reticulului. Mai întîi, aproape toate sînt conjugate cu grupări glucidice, formînd glicoproteine. De aceea, aproape toate proteinele endoplasmice sînt glicoproteine în timp ce proteinele sintetizate de ribozomii din citosol sînt proteine libere. În al doilea rînd, proteinele stabilesc legături transversale devenind molecule mai compacte.

Sinteza lipidelor în reticulul endoplasmic, în special în reticulul endoplasmic neted. Reticulul endoplasmic sintetizează în special fosfolipide și colesterol. Acestea sînt rapid incorporate în bistratul lipidic propriu, determinînd creșterea continuă a acestuia. Acest proces are loc în porțiunea netedă a reticulului endoplasmic. Pentru a împiedica o creștere exagerată a reticulului, mici vezicule, numite vezicule ale reticulului endoplasmic sau vezicule de transport se desprind în permanență din reticulul neted; majoritatea acestora migrează rapid spre aparatul Golgi.

Funcțiile de sinteză ale aparatului Golgi. Deși funcția majoră a aparatului Golgi constă în prelucrarea moleculelor deja sintetizate în reticulul endoplasmic, el are posibilitatea de a sintetiza anumite glucide pe care reticulul endoplasmic nu le poate fabrica. Este vorba în special despre *acidul sialic* și *galactoză*. În plus, aparatul Golgi mai poate forma importante cantități de polimeri zaharidici, legați de mici cantități de proteine; cei mai importanți sînt acidul hialuronic și condroitin sulfatul. Cîteva dintre multiplele roluri ale acestor doi acizi în organism sînt: (1) Reprezintă componente majore ale proteoglicanilor, prezenți în mucus și alte secreții glandulare; (2) Reprezintă componente majore ale substanței fundamentale interstițiale ce umple spațiile dintre fibrele de collagen și celule; (3) Reprezintă componenta principală a matricei organice a țesutului cartilajinos și osos.

Prelucrarea de către aparatul Golgi a secrețiilor endoplasmice-formarea veziculelor. Figura 2-10 rezumă funcțiile principale ale reticulului endoplasmic și ale aparatului Golgi. Pe măsură ce substanțele, în speță proteinele, sînt elaborate la nivelul reticulului endoplasmic, ele sînt transportate în lungul tuburilor reticulului spre acea porțiune a reticulului endoplasmic neted, aflată în vecinătatea aparatului Golgi. Aici, are loc un proces permanent de formare, din reticulul neted, a unor mici vezicule de transport care difuzează către straturile mai profunde ale aparatului Golgi. În interiorul veziculelor se află proteinele sintetizate și alți produși. Veziculele de transport fuzionează instantaneu cu aparatul Golgi în care își vor deversa întregul conținut. Aici, se adaugă noi subunități glucidice la secrețiile provenite din reticulul endoplasmic, acestea devenind mai compacte iar moleculele sînt asamblate

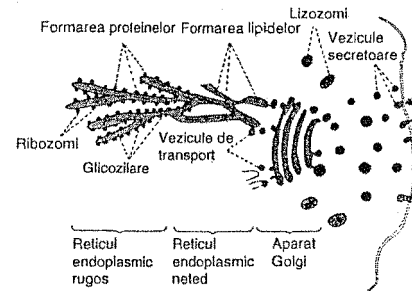


Fig.2-10. Formarea proteinelor, lipidelor și veziculelor celulare de către reticulul endoplasmic și aparatul Golgi.

în pachete foarte concentrate. Astfel, pe măsură ce secrețiile progesează către straturile exterioare ale aparatului Golgi, procesul de concentrare-compactare continuă și, în final, încep să se rupă din aparatul Golgi, o serie de vezicule mici și mari, încărcate cu produși de secreție. Aceste vezicule difuzează în toată citoplasma. Spre a avea o idee asupra dinamicii acestui proces, urmărim cronologia din următorul experiment; dacă punem o celulă secretorie într-o baie conținînd aminoacizi radioactivi, primele proteine marcate apar în reticulul endoplasmic rugos după numai 3-5 minute. După 20 minute, proteinele radioactive nou formate se află deja în aparatul Golgi și, după 1-2 ore, celula începe exocitarea proteinelor radioactive.

Tipuri de vezicule formate de aparatul Golgi-vezicule secretorii și lizozomi. În celulele intens secretorii, aparatul Golgi formează predominant vezicule secretorii, conținînd în special substanțe proteice, de export în afara celulei. Aceste vezicule difuzează spre membrana celulară, fuzionează cu aceasta, eliminînd conținutul în afara celulei prin exocitoză. Exocitoza este stimulată în majoritatea cazurilor prin intrarea ionilor de calciu în celulă. Ionii de calciu interacționează cu membrana veziculelor, favorizînd fuziunea acestora cu membrana celulară.

Pe de altă parte, unele vezicule sînt destinate pentru uzul celulei. De exemplu, porțiuni specializate ale aparatului Golgi formează lizozomi.

Utilizarea veziculelor intracelulare pentru refacerea membranei celulare. Majoritatea veziculelor fuzionează în final cu membrana celulară sau cu membrane endocelulare, precum cele mitocondriale sau chiar ale reticulului endoplasmic. Evident, se va produce expansiunea acestor membrane, și deci se vor reface joncțiunile distruse cu ocazia pinocitozelor și fagocitozelor. Fuziunile veziculelor cu membranele celulare reprezintă așadar un proces reparator.

În rezumat, sistemul de citomembrane ale aparatului Golgi și reticulului endoplasmic, reprezintă organe cu activitate metabolică intensă, capabile să formeze atît structuri celulare noi, cît și produși de secreție pentru export.

Extragerea energiei din principiile alimentare – funcția mitocondriilor

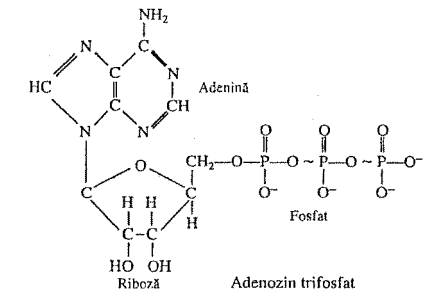
Principalele substanțe din care își extrag celulele energia, sînt oxigenul și una sau mai multe dintre substanțele alimentare – glucide, lipide și proteine. În organismul uman,

practic, toate glucidele se transformă în glucoză încă înainte de a ajunge în celule, proteinele sînt convertite în aminoacizi, lipidele în acizi grași. Fig.2-11 ilustrează acest fapt. În interiorul celulei principiile alimentare reacționează chimic cu oxigenul sub influența unor variate enzime, ce controlează rata reacțiilor și canalizează energia rezultată în direcția corespunzătoare.

Aproape toate reacțiile oxidative au loc în mitocondrii, iar energia eliberată este utilizată mai ales pentru a forma ATP. Așadar ATP și nu energia proprie a principiilor alimentare este utilizată direct în toate reacțiile metabolice intracelulare.

Caracteristicile funcționale ale ATP

Formula ATP este:



ATP este un nucleotid, compus dintr-o bază azotată *adenina*, o pentoză, *riboza* și trei radicali *fosfat*. Ultimii doi radicali fosfat sînt conectați cu restul moleculei prin *legături fosfat macroergice*, reprezentate prin simbolul ~. Fiecare legătură conține aprox. 12.000 calorii energie per mol de ATP în condițiile fizice ale organismului (în condiții standard numai 7.300 calorii), ceea ce reprezintă cu mult mai mult decît energia medie stocată în celelalte legături moleculare din organism. Mai mult, legătura fosfat macroergică este

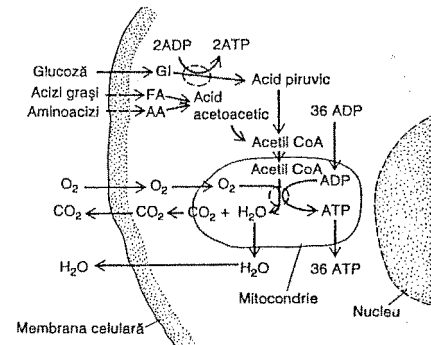


Fig.2-11. Formarea adenosin trifosfatului (ATP) în celulă, care evidențiază că cea mai mare parte a ATP-ului se formează în mitocondrii.

foarte labilă și poate fi desfăcută instantaneu, la cerere, ori de câte ori celula are nevoie spre a iniția alte reacții chimice.

Eliberarea energiei din ATP are loc prin desfacerea unei legături fosfat macroergice, rezultând o moleculă de acid fosforic și una de *adenozin difosfat* (ADP). Pe baza energiei eliberate din principiile alimentare, ADP se recombina cu acidul fosforic refăcând molecula de ATP. Acest ciclu se repetă toată viața. Pentru acest motiv ATP este considerat "*moneda energetică*" a celulei, pentru că acesta poate fi cheltuit și refăcut în permanență cu un turnover de cel mult câteva minute.

Procesele chimice de formare a ATP – rolul mitocondrii. La pătrunderea sa în celulă, glucoza este supusă acțiunii unor enzime citoplasmice care o convertesc în *acid piruvic* (proces numit *glicoliză*). Cu ocazia acestor reacții o mică parte din ADP este convertită în ATP pe baza energiei glicolizei, care reprezintă aprox. 5% din întreaga energie generată de metabolismul celular.

De departe, cea mai mare cantitate de ATP celular se formează în mitocondrii. Acidul piruvic, acizii grași și aminoacizii sint cu toții convertiți la nivelul matricei mitocondriale în *acetil-CoA*. Sub acțiunea unor enzime din matricea mitocondrială, acetil-CoA este introdusă într-un lanț de transformări chimice purtând numele de *ciclu acidului citric* sau *ciclu Krebs*. Explicații în detaliu cu privire la aceste reacții se vor da în capitolul 45.

În ciclul acidului citric, acetil-CoA este descompusă în *atomi de hidrogen și dioxid de carbon*. Acesta din urmă difuzează rapid afară din mitocondrie și eventual din celulă.

Atomii de hidrogen sînt puternic reactivi și se combină cu oxigenul care a difuzat în mitocondrie, eliberînd o cantitate enormă de energie, pe care mitocondria o utilizează pentru a converti ADP în ATP. Mecanismele acestor reacții sînt foarte complexe, ele implicînd participarea a numeroase proteine enzime, zidite în *crestele mitocondriale*. Inițial, este îndepărtat un electron de pe atomul de hidrogen care devine ion. Momentul final, constă din deplasarea acestor ioni de hidrogen printr-o serie de proteine globulare mari, numite *ATP sintetaze*, care proemină ca niște butoane, prin membranele creștelor mitocondriale. ATP sintetaza este o enzimă care pentru a converti ADP în ATP, utilizează energia rezultată din mișcarea ionilor de hidrogen, concomitent cu formarea apei ca urmare a combinării ionilor de hidrogen cu oxigenul. La sfîrșit, noile molecule de ATP formate, sînt transportate în afara mitocondrii, în citoplasmă și nucleoplasmă, unde ATP este utilizat. Tot acest lanț de reacții care duce la formarea ATP se numește *mechanismul chimio-osmotic de sinteză a ATP*. Detalii despre aceste procese vor fi date în capitolul 45.

Utilizarea ATP pentru funcția celulei. ATP este folosit pentru promovarea a trei funcții celulare majore: (1) *transport de membrană*, (2) *biosinteze de substanțe*, (3) *lucru mecanic*. Exemplificări în fig.2-12: (1) furnizarea energiei pentru transportul activ de sodiu prin membrana celulară, (2) furnizarea energiei pentru sinteza proteinelor în ribozomi, (3) furnizarea energiei necesare contracției musculare.

În afară de transportul membranal de sodiu, energia ATP este utilizată direct sau indirect pentru transportul ionilor de potasiu, calciu, magneziu, fosfat, clor, urat, hidrogen și multor alți ioni și compuși organici. Transportul prin membrane este atât de important pentru funcția celulei încît unele celule, cum ar fi celula tubulară renală, consumă 80% din ATP-ul format, numai în acest scop.

Pe lângă sinteza proteinelor, celula mai fabrică fosfolipide, colesterol, purine, pirimidine, precum și un mare număr de

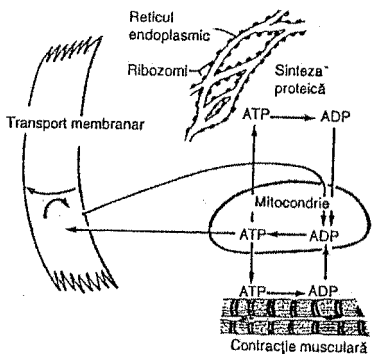


Fig.2-12. Utilizarea ATP-ului ca sursă de energie necesară pentru trei funcții celulare majore: 1. transport membranar, 2. sinteza proteinelor și 3. contracția musculară.

alte substanțe. Sinteza mării majorității a substanțelor necesită energie. Sînt unele celule care utilizează peste 75% din ATP-ul lor numai pentru biosinteze. Aceasta este posibil în special în timpul fazelor de creștere celulară.

Un ultim rol major al ATP constă din furnizarea energiei pentru celulele speciale ce efectuează lucru mecanic. Se va vedea în capitolul 6 că fiecare contracție musculară necesită un consum enorm de ATP. Și alte celule efectuează lucru mecanic; în special prin *mișcarea cililor*, sau prin *locomotie ameboidă*, așa cum se va discuta la sfîrșitul acestui capitol. Sursa de energie pentru toate aceste forme de lucru mecanic este ATP.

Rezumînd, constatăm că ATP este permanent la dispoziție pentru a elibera rapid, aproape exploziv, energia sa oricînd celula are nevoie. Pentru a reface ATP au loc alte reacții mult mai lente, care descompun principiile alimentare, utilizînd energia rezultată, pentru refacerea ATP. Peste 95% din ATP este produs în mitocondrii. De aceea mitocondriile se mai numesc "uzinele energetice" ale celulei.

Deplasarea ameboidă a celulelor

De departe, cel mai important tip de mișcare celulară întîlnită în organism este contracția musculară a celulelor specializate cardiace, a musculaturii netede și a mușchilor scheletici. Mușchii reprezintă 50% din masa corpului. Funcțiile speciale ale acestora sînt tratate la capitolele 6-9. Aici, ne vom ocupa de două tipuri de mișcări, înfîlțite la alte celule; *deplasarea ameboidă și mișcarea cililor*.

Locomotia ameboidă reprezintă mișcarea celulei față de corpul din jur, cum este mișcarea leucocitelor prin țesuturi. Locomotia ameboidă începe cu emiteră unui *pseudopod* la unul din capetele celulei. Pseudopodul se prelungeste mult în afara corpului celular, se fixează apoi pe o nouă suprafață tisulară, și în final, restul celulei se deplasează în direcția pseudopodului. Figura 2-13 ilustrează acest proces, la o celulă care în partea dreaptă emite un pseudopod. Membrana de la capătul din dreapta înaintează continuu, iar membrana din partea stîngă o urmează atîta timp cît celula se deplasează.

Mecanismul locomotiei ameboid. Fig.2-13 ilustrează mecanismul general al mișcării ameboid. Mecanismul intim primar constă dintr-un proces continuu de exocitoză, cu

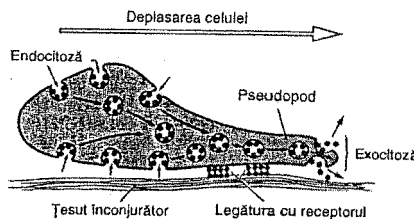


Fig.2-13. Mișcarea ameboidă celulară.

formarea de noi membrane celulare la extremitatea conducătoare a pseudopodului, concomitent cu un proces permanent de endocitoză a membranei ce se desfășoară în zonele mijlocie și "posteroară" ale celulei. Înaintarea celulei mai depinde și de un al doilea mecanism elementar. Este vorba de aderarea pseudopodului pe țesuturile înconjurătoare, astfel încît porțiunea conducătoare devine fixă, în timp ce restul celulei este "tras" înainte, spre punctul de fixare. Aderarea pseudopodului este efectuată de proteine receptor ce tapetează la interior veziculele de exocitoză. Cînd aceste vezicule devin componente ale membranei pseudopodului, ele se deschid, exprimînd în exterior fața lor internă, plină cu receptori care vor proemina în afară și vor lua contact cu liganzii de pe fibrele de collagen. Un asemenea ligand este proteina numită *fibronectină*, care se află legată de fibrele de collagen.

La polul opus al celulei, procesul de endocitoză "trage" de receptori îndepărtîndu-i de liganzi și incluzîndu-i în veziculele de endocitoză. Apoi, în interiorul celulei aceste vezicule "curg" spre celălalt pol, unde sînt utilizate la formarea de noi membrane pentru pseudopod.

Una dintre problemele necunoscute este sursa de energie ce asigură curentul de vezicule dinspre capătul endocitotic al celulei spre pseudopod. Parțial s-ar putea explica prin contracția filamentelor de actină și miozină din ectoplasma celulei, care, prin contracția polului posterior celular împinge pur și simplu veziculele și citoplasma către pseudopod.

Controlul mișcărilor ameboid – "chimiotaxia". Cel mai important factor care în mod uzual inițiază locomotia ameboidă este procesul denumit *chimiotaxie*. Aceasta se datorează apariției anumitor substanțe în țesuturi. Toate substanțele care provoacă fenomenul de chimiotaxie se numesc *substanțe chimiotactice*. Celulele care posedă locomotie ameboidă se deplasează către sursa de substanțe chemotactice, adică dinspre teritoriul cu o joasă concentrație către cel cu o concentrație mai ridicată de substanțe chimiotactice. Acesta este fenomenul de chimiotactism pozitiv. Totuși, unele celule se îndepărtează de surse, fenomen denumit *chimiotactism negativ*.

Cilii și mișcarea ciliară

Al doilea tip de mișcare celulară, *mișcarea ciliară*, constă din mișcări sacadate ale cililor de la suprafața celulelor. Se întîlnesc în organismul uman, numai în două teritorii: la suprafața mucoasei căilor respiratorii și la suprafața mucoasei trompelor uterine ale tractului genital. La nivelul cavității nazale și ale căilor aeriene inferioare, mișcările sacadate ale cililor determină deplasarea în direcția faringelui a stratului

de mucus cu o viteză de 1 cm pe minut, asigurînd astfel curățirea permanentă a acestor căi de pasaj, de mucusul și de particulele ce le conține. În trompele uterine, cilii determină deplasarea lentă a lichidului dinspre ostiul tubar către cavitatea uterină; aceste deplasări ale lichidului transportă ovulul dinspre ovar spre uter.

Așa cum se poate vedea în fig.2-14, cilul se aseamănă cu un "fir de păr" încurbat, efilat la vîrf, care proemină cu 2-4 microni la suprafața celulei. O singură celulă poate avea pînă la 200 asemenea cili. Cilul este acoperit de o evaginare a membranei celulare și este susținut de 11 microtubuli constînd din 9 tubuli dubli dispuși circular la periferia cilului, și doi tubuli separați, așezați central, așa după cum se vede și pe secțiunea transversală din figură. Fiecare cil reprezintă o excrescență a unei stucturi localizate imediat sub membrana celulei, denumită corpul bazal al cilului.

Coadă (flagelul) *spermatozoidului* are o structură asemănătoare și un mecanism contractil identic cilului. Fiind cu mult mai lung, flagelul prezintă mișcări sinusoidale, și nu sacadate, de du-te-vino.

Schema din fig 2-14 ilustrează mișcarea cilului. Cilul execută mișcări rapide, bruște, spre înainte cu o frecvență de 10-20 pe sec., înclinîndu-se în unghi ascuțit față de suprafața celulei. Apoi, după fiecare înclinare, se retrage foarte lent spre înapoi, într-o mișcare de unduire. Mișcarea rapidă împinge lichidul aflat la suprafața celulei în direcția deplasării cilului, în timp ce mișcarea lentă de revenire, nu

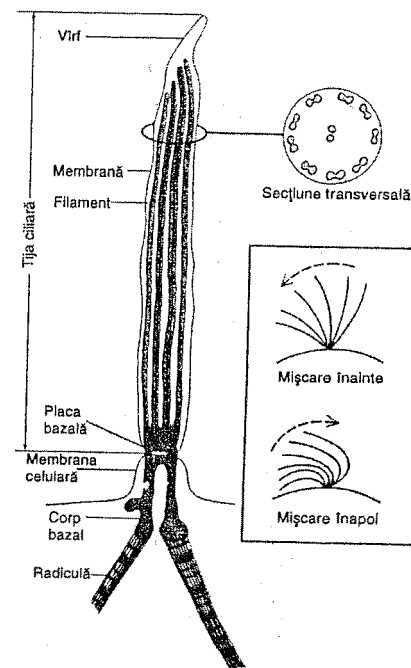


Fig.2-14. Structura și funcția unui cil.

are nici un efect asupra lichidului. Rezultă o deplasare continuă a lichidului în direcția bății rapide. Numărul mare de cili de pe suprafața acestor celule precum și orientarea cililor în aceeași direcție, asigură o bună eficiență în deplasarea lichidului pe suprafața mucoasei dintr-un loc în altul.

Mecanismul mișcării cilului. Deși nu sînt clare toate aspectele legate de mișcarea cilului, noi știm următoarele: Mai întîi, atît cele nouă tuburi duble, cît și cei doi tubuli izolați, sînt legați unii de alții printr-un sistem complex de punți transversale proteice; acest ansamblu complex de tuburi și de punți transversale se numește axonemă. În al doilea rînd, chiar după îndepărtarea membranei și distrugerea altor elemente ale cilului, dar cu păstrarea axonemei, motilitatea cilului se menține. În al treilea rînd, pentru conservarea bățiilor axonemei, chiar și după îndepărtarea celorlalte structuri ale cilului, sînt necesare încă două condiții: (1) prezența ATP și (2) condiții ionice corespunzătoare, în special concentrații adecvate de magneziu și calciu. În al patrulea

rînd, în timpul mișcării spre înainte a cilului, tubulii situați în partea frontală a cilului alunecă în afară, spre vîrfurile cilului, în timp ce tubulii situați în spate rămîn pe loc. În al cincilea rînd, s-a identificat o proteină, *dineină*, ce posedă proprietăți ATP-azice; cite trei brațe proteice compuse din *dineină* se proiectează de la o pereche de tuburi periferice la setul următor.

Pornind de la aceste informații fundamentale, s-a postulat că, sub acțiunea *dinein-ATP-azei*, are loc eliberarea energiei ATP, care imprimă brațelor de *dineină* o mișcare de alunecare în lungul suprafeței perechilor de tuburi adiacente. Dacă tubulii frontali alunecă în afară spre vîrfurile cilului, iar cei posteriori rămîn nemișcați, rezultatul va fi, în mod evident, înclinarea cilului.

Modul în care este controlată contracția cilului nu este înțeles. Ciliul celulelor genetic anormale nu posedă cei doi tubuli centrali și nu prezintă mișcări. Se presupune că un anumit semnal electrochimic este transmis în lungul acestor doi tubuli spre a activa brațele de *dineină*.

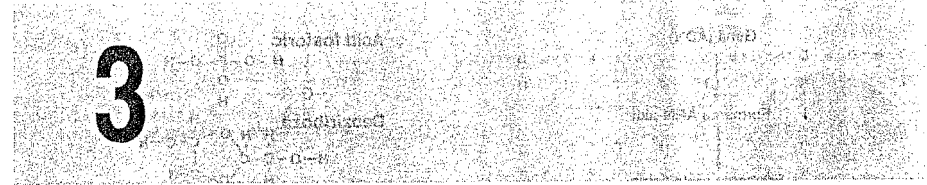
REFERINTE

- Bershadsky, A.D. and Vasiliev, J.M.: Cytoskeleton. New York, Plenum Publishing Co., 1988
- Bettger, W.J. and McKeehan, W.L.: Mechanism of cellular nutrition. *Physiol.Rev.*, 66:1, 1986.
- Bohr, D.F.: Cell membrane in hypertension. *News Physiol.Sci.*, 4:85, 1989.
- Cerejido, M. et al: Tight junction: Barrier between higher organisms and environment. *New.Physiol.Sci.*, 4:72, 1989
- Chien, S. (ed.): Molecular Biology in Physiology. New York, Raven Press, 1988.
- DeMello, W.C. (ed.): Cell-to-Cell Communication. New York, Plenum Publishing Co., 1987.
- DeRobertis, E.D.P. and DeRobertis, E.M.F., Jr.: Cell and Molecular Biology, 8th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1987.
- Fawcett, D.W.: Bloom & Fawcett: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1986

- Fawcett, D.W.: The Cell 2nd ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1981.
- Holtzman, E.: Lysosomes, New York, Plenum Publishing Co., 1989.
- Hubbard, J.E.: Biogenesis of endogenous plasma membrane proteins in epithelial cells. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:755, 1989
- Kudlow, J.E. et al: (eds): Biology of Growth Factors. New York, Plenum Publishing Co., 1988.
- Lane, M.D. et al: The mitochondrion updated. *Science*, 234: 526, 1986.
- Lemaster, J.J. et al (eds): Integration of Mitochondrial Function. New York, Plenum Publishing Corp., 1988
- Sowers, A.E. (ed.): Cell Fusion. New York, Plenum Publishing Corp., 1987
- Thomas, K.A.: Fibroblast Growth Factors, *FASEB J.*, 1:434, 1987.
- van der Laarse, W.J.: Energetics at the single cell level. *News Physiol.Sci.*, 4:91, 1989

INTREBĂRI

1. Enumerați structurile membranare ale celulei.
2. Descrieți caracteristicile chimice și fizice ale membranei celulare.
3. Care sînt rolurile proteinelor și ale glucidelor din membrana celulară?
4. Descrieți reticulul endoplasmic și rolurile acestuia în funcțiile de sinteză.
5. Care sînt diferențele dintre rolurile aparatului Golgi și ale reticulului endoplasmic?
6. Cum se formează lizozomii și care sînt principalii lor constituenți?
7. Care este structura mitocondrii și care este semnificația specială a enzimelor localizate în crestele mitocondriale?
8. Care sînt caracteristicile porilor nucleari?
9. Explicați mecanismele pinocitozei și ale fagocitozei.
10. Descrieți veziculele cu rol digestiv și procesele care se petrec în ele.
11. Urmăriți sinteza proteinelor pornind de la reticulul endoplasmic rugos, transportul lor spre aparatul Golgi, formarea veziculelor secretorii și, în final, eliminarea proteinelor secretate prin membrana celulară.
12. Prezentați cîteva dintre substanțele și organele mai importante elaborate în aparatul Golgi.
13. Descrieți proprietățile speciale ale ATP, care-i permit să joace rolul de "monedă energetică" a celulei.
14. Explicați pe scurt rolul mitocondrii în sinteza ATP.
15. Care sînt utilizările ATP în celulă?
16. Descrieți mișcările ameboide și mișcările cililor, precum și mecanismul lor.



Controlul genetic al sintezei proteice. Funcțiile celulei. Reproducerea celulară

Aproape toți știm că transmiterea caracterelor de la părinți la copii este controlată de gene, dar majoritatea persoanelor nu știu că aceleași gene controlează înmulțirea și activitatea de fiecare zi a fiecărei celule. Genele controlează funcția celulei, prin comanda asupra sintezelor celulare de enzime și de alte substanțe, precum și a elementelor structurale.

Schema generală a controlului genetic este redată în fig.3-1. Fiecare genă este un acid nucleic, denumit *acid dezoxiribonucleic* (ADN), și controlează automat sinteza altui acid nucleic, *acidul ribonucleic* (ARN) care se răspîndește în celulă și controlează sinteza proteinelor specifice. Unele sînt *proteine structurale*, care în combinație cu lipide și glucide construiesc structuri celulare, așa cum s-a arătat deja la capitolul 2. Marea lor majoritate sînt însă enzime ce catalizează numeroase reacții chimice celulare. Spre exemplu, enzimele ce promovează toate reacțiile oxidative generatoare de energie pentru celulă. De asemenea, toate reacțiile de sinteză ale lipidelor, glicogenului, ATP, și a.m.d. sînt controlate de asemenea de către enzime.

Pentru sinteza unei singure proteine celulare, este suficientă de obicei prezența în fiecare celulă, a unei singure perechi de gene. Se estimează că o celulă umană posedă peste 100.000 perechi de asemenea gene, ceea ce înseamnă că în diferite celule pot fi sintetizate peste 100.000 tipuri diferite de proteine. Așa după cum se va vedea mai departe, o singură celulă nu fabrică toate tipurile de proteine ale corpului.

Genele

Un imens număr de gene, atașate cap la cap, sînt conținute într-o moleculă extrem de lungă, dublu helicooidală, de ADN, avînd o greutate moleculară de ordinul miliardelor. Un segment foarte scurt al unei asemenea molecule este redat în fig.3-2. Această moleculă este compusă din cîteva substanțe chimice simple aranjate însă după un tipar foarte regulat, explicat în paragrafele următoare.

Structura elementară a ADN. Compușii chimici fundamentali din structura ADN sînt redați în fig.3-3. Aceștia includ: (1) *acidul fosforic*, (2) un zaharid, *dezoxiriboză*, și (3) patru baze azotate (două purinice, *adenina* și *guanina* și două pirimidinice, *timina* și *citozina*). Acidul fosforic și dezoxiriboza formează două lanțuri (catene) helicooidale ce reprezintă axul de susținere a moleculei de ADN, iar bazele azotate sînt dispuse între aceste lanțuri, conectîndu-le.

Nucleotidele. Prima etapă în formarea ADN este sinteza nucleotidelor în urma combinării unei molecule de acid fosforic, cu o moleculă de dezoxiriboză și cu una dintre cele patru baze azotate. Rezultă astfel patru nucleotide diferite corespunzătoare celor patru baze: *acizii dezoxiadenilic, dezoxiguanilic, dezoxitimidilic și dezoxicidilic*. Structura acidului adenilic este redată în fig.3-4. În fig.3-5 sînt date simplificat simbolurile celor patru nucleotide fundamentale, care formează ADN-ul.

Organizarea nucleotidelor în ADN. Fig.3-6 arată modul în care nucleotidele se asamblează între ele spre a forma ADN-ul. De notat că nucleotidele se leagă astfel încît acidul fosforic și dezoxiriboza alternează între ele, la nivelul celor două catene (lanțuri) separate. Catenele sînt menținute împreună prin legături slabe ce se stabilesc între bazele purinice și pirimidinice. De reținut cu atenție că:

1. Baza purinică *adenina* se leagă întotdeauna de bază pirimidinică *timina*.
2. Baza purinică *guanina* se leagă întotdeauna de bază pirimidinică *citozina*.

Figura 3-6 redă secvența perechilor de baze complementare: CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT, AT. Intre baze se stabilesc *legături de hidrogen*, slabe, reprezentate în figură prin linii întrerupte. Datorită acestor legături, cele două catene pot fi separate cu ușurință, fenomen ce se petrece foarte frecvent în timpul funcționării ADN în celulă.

Pentru a pune ADN-ul din fig.3-6 în perspectiva sa fizică reală, este suficient să-l apucăm de cele două capete și să le răsucim într-un helix. O tură completă a helixului conține 10 perechi de nucleotide (fig.3-2).

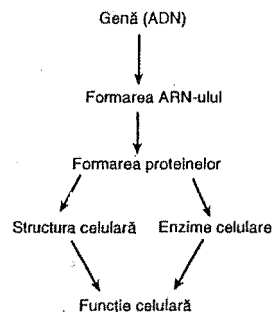


Fig.3-1. Schema generală prin care genele controlează funcțiile celulare.

Codul genetic

Importanța ADN rezidă din capacitatea acestuia de a controla formarea altor substanțe de către celulă. ADN exercită acest control prin intermediul așa zisului *cod genetic*. Când cele două catene ale ADN sînt desfăcute separat, se expun cele două șiruri de baze purinice și pirimidinice, care proemină la marginele fiecărei catene. Aceste baze alcătuiesc codul.

Codul genetic constă din "triplețe" succesive de baze, adică fiecare grup de trei baze succesive reprezintă un cuvînt de cod. Triplețele succesive pot controla secvența aminoacizilor unei molecule proteice în timpul sintezei acesteia în celulă. De notat în fig.3-6, că fiecare catenă a moleculei de ADN posedă cîte un cod genetic propriu. Spre exemplu, rîndul de sus, citit de la sînga la dreapta, posedă următorul cod genetic: GGC, AGA, CTT, triplețele fiind separate prin săgeți. Urmărind acest cod genetic în fig.3-7 și 3-8 se constată că aceste triplețe sînt responsabile pentru plasarea succesivă în molecula de proteină a aminoacizilor respectivi: *prolina, serina și acid glutamic*.

**ACIDUL RIBONUCLEIC – ARN
TRANSCRIȚIA**

Din cauză că aproape tot ADN-ul este cantonat în nucleul celulei, iar majoritatea funcțiilor celulare se desfășoară în

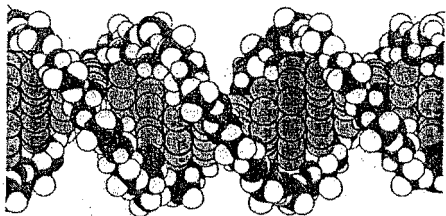


Fig.3-2. Structura helicoidală, dublu catenară a genei. Spiralele externe sînt compuse din acid fosforic și glucidul deoxiriboză. Molecula din interior ce leagă cele două spirale ale helixului sînt bazele purinice și pirimidinice; acestea determină "codul genelor".

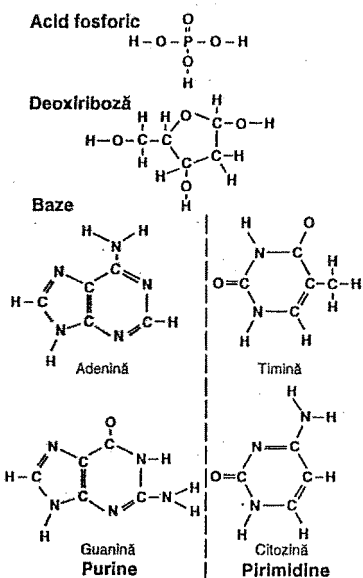


Fig.3-3. Componentele de bază ale acidului deoxiribonucleic (ADN).

citoplasmă, este necesar ca genele nucleului să dispună de mijloacele de control a reacțiilor chimice din citoplasmă. Aceasta se realizează prin intermediul altei molecule de acid nucleic, ARN, a cărui sinteză este controlată de ADN-ul nucleului. Codul este transferat pe ARN, proces denumit *transcripție*. ARN difuzează apoi în citoplasmă străbătînd porii nucleari. Aici va controla sinteza proteinelor.

Sinteza ARN

În timpul sintezei ARN cele două catene ale ADN se separă temporar, una din ele fiind folosită drept matriță pentru sinteza ARN. Triplețele codului de pe ADN determină formarea triplețelor codului *complementar* (denumite *codoni*) al ARN;

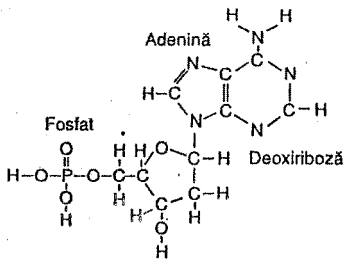


Fig.3-4. Acid deoxiadenilic, una dintre nucleotidele ce constituie ADN-ul

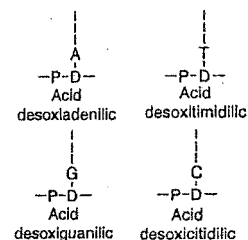


Fig.3-5. Combinații ale elementelor de bază ale ADN-ului, pentru a forma nucleotide. P=acid fosforic, D=deoxiriboză. Cele 4 baze nucleotidice sînt: A=adenina, T=timina, G=guanina, C=citozina. Aceste 4 tipuri diferite de nucleotide constituie ADN-ul.

la rîndul lor, acești codoni controlează secvența aminoacizilor din proteină ce va fi sintetizată în citoplasmă. În timp ce o catenă a ADN este sediu al transcripției, cealaltă rămîne inactivă. Fiecare catenă de ADN din fiecare cromozom este o moleculă atît de mare, încît ea conține codul pentru aproximativ 4.000 de gene.

Structura elementară a ARN. Structura ARN este similară cu a ADN exceptînd două diferențe. Prima, constă în aceea că molecula de zaharid din ARN este *riboza* și nu deoxiriboză. A doua: timina este înlocuită cu o altă pirimidină, numită *uracil*.

Sinteza nucleotidelor ARN. Construcția moleculei de ARN începe exact la fel ca pentru ADN cu sinteza mai întîi a nucleotidelor. Și aici, se vor utiliza patru nucleotide diferite pentru sinteza ARN. Aceste nucleotide conțin bazele *adenina, guanina, citozina, și, în locul timinei* din ADN, înțîlim *uracilul*.

Activarea nucleotidelor. Treapta următoare în sinteza ARN este activarea nucleotidelor. Aceasta se realizează prin adîția a cîte doi radicali fosfat cu formarea trifosfaților. Acești doi ultiimi radicali fosfat se combină cu nucleotidul prin *legături fosfat macroergice* provenite de la ATP celular.

Rezultatul acestei activări, este că fiecare nucleotid dispune acum de o mare cantitate de energie, ce va fi folosită la următoarele trepte ale sintezei catenei de ARN.

Ansamblarea moleculei ARN din nucleotidele activate, folosind catena ADN drept matriță – transcripția

Figura 3-7 redă mecanismul asamblării moleculei de ARN, sub influența enzimei ARN *polimerază*. Aceasta este o enzimă de dimensiuni foarte mari, ce posedă numeroase proprietăți funcționale, necesare sintezei ARN, cum ar fi:

1. În catena ADN, imediat înaintea genei inițiale se afla o secvență de nucleotide denumită *promotor*. Polimeraza ARN posedă o structură complementară care recunoaște acest promotor și se fixează pe el. Aceasta este treapta esențială a sintezei ARN.
2. O dată fixată la promotor, ARN polimeraza determină "despletirea" a aproximativ două ture din spirala helix a ADN și separarea acestor două porțiuni despletite.
3. Apoi, polimeraza se deplasează în lungul catenei ADN și începe construirea ARN prin legarea nucleotidelor complementare ale ARN la catena ADN.

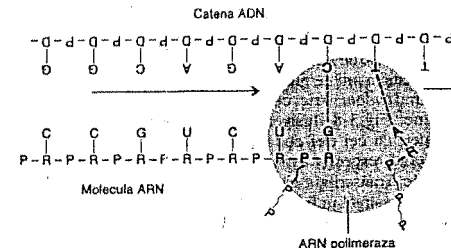


Fig.3-7. Combinația ribonucleotidelor cu o catenă ADN pentru a forma o moleculă de acid ribonucleic (ARN) care transportă codul ADN de la gena în citoplasmă. ARN polimeraza se mișcă de-a lungul catenei ADN și construiește moleculele de ARN (transcriere).

4. Urmează legarea între ele a nucleotidelor succesive ale ARN, cu formarea catenei ARN.
5. Când polimeraza ARN ajunge la capătul genei sau al secvenței de gene, ea înfilnește o nouă secvență de nucleotide ale ADN denumită *secvență de încheiere a lanțului*; aceasta determină desprinderea polimerazei de pe catena de ADN și, concomitent, are loc eliberarea în nucleoplasmă a catenei de ARN.

Reamintim că există patru tipuri diferite de baze ale ADN, și patru tipuri diferite de baze ale ARN. Mai mult, ele se combină între ele, întotdeauna într-un mod specific. De aceea codul aflat pe catena ADN este transcris într-o formă *complementară* pe molecula de ARN în următoarele combinații:

Baze ADN	Baze ARN
guanina	----- citozina
citozina	----- guanina
adenina	----- uracil
timina	----- adenina

Există trei tipuri de ARN, fiecare jucînd un rol diferit și independent în sinteza proteică. Aceștia sînt:

1. *ARN mesager*, cel care transportă codul genetic în citoplasmă, controlînd sinteza proteinelor.
2. *ARN de transfer*, care transportă aminoacizii activați spre ribozomi, pentru a fi asamblați în moleculele proteice;
3. *ARN ribozomal*, care, împreună cu aproximativ 75 proteine diferite, formează *ribozomii*, acele structuri fizice și chimice, unde are loc asamblarea propriu-zisă a proteinelor.

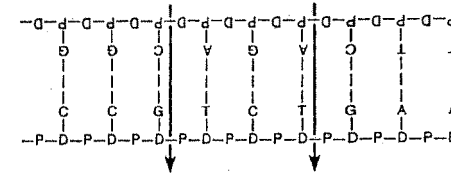


Fig.3-6. Aranjamentul nucleotidelor și deoxiribozelor în ADN.

ARN messenger – "codonii"

Moleculele de ARN messenger sînt alcătuite din cîteva sute, pînă la cîteva mii de nucleotide, înșirate într-un singur rînd, conținînd *codoni*, strict complementari tripletelor codului de pe gene. Fig. 3-8 ilustrează un fragment scurt de ARN messenger, cu cei trei codoni ai săi, CCG, UCU, și GAA, codificînd respectiv aminoacizii: prolină, serină și acidul glutamic. Transcripția acestor codoni de pe molecula de ADN este demonstrată în fig. 3-7.

Codonii ARN pentru diferiți aminoacizi. În tabelul 3-1 sînt redați codonii corespunzători celor 20 aminoacizi înșlșiți în mod obișnuit în moleculele proteice. De notat că majorității aminoacizilor le corespund mai mult de un codon; de asemenea, un anumit codon reprezintă comanda "începeți sinteza proteinei", iar trei codoni reprezintă semnalul "încetați sinteza moleculei proteice". În Tabelul 3-1 aceste două tipuri de codoni sînt notate cu inițialele: CI = Catena Inițiere, și CT = Catena Terminare.

ARN de transfer – "anticodonii"

Acest al doilea tip de ARN, denumit "*de transfer*", este de asemenea indispensabil pentru sinteza proteinelor. Numele provine de la rolul său în transferul aminoacizilor pe catena de ARN messenger, pe măsură ce proteina este sintetizată. Fiecare tip de ARN de transfer se combină specific cu unul din cei 20 aminoacizi comuni ce vor fi încorporați în moleculele proteice. ARN de transfer acționează ca un *cărăuș*, transportînd aminoacidul specific spre ribozomi, unde se desfășoară sinteza proteinelor. În ribozomi fiecare tip specific de ARN de transfer recunoaște un anume codon de pe ARN messenger și, așa cum se va vedea în continuare, așează aminoacidul potrivit la locul potrivit, în lanțul noii molecule proteice în formare. În comparație cu ARN messenger, ARN de transfer este o moleculă de dimensiuni relativ mici; conține numai aproximativ 80 nucleotide. Se prezintă ca un lanț molecular plicaturat, cu aspect de frunză de trifoi (fig. 3-9). Deoarece rolul ARN de transfer constă în atașarea unui anumit aminoacid la catena proteică, este esențial ca pentru fiecare tip de aminoacid să existe numai un singur tip specific de ARN de transfer, corespunzător în același timp și cu un anume codon al ARN messenger. Codul specific de pe ARN de transfer și care-l face apt să recunoască codonul specific al ARN messenger, este de asemenea o tripletă de nucleotide, numită *anticodon*. Acesta se află localizat aproximativ în mijlocul moleculei ARN de transfer, corespunzător cu petala din mijloc a frunzei de trifoi (fig. 3-9). În timpul sintezei moleculei proteice între bazele anticodonului și cele ale codonului se stabilesc legături slabe prin punți de hidrogen. În acest mod aminoacizii corespunzători sînt aliniați într-o

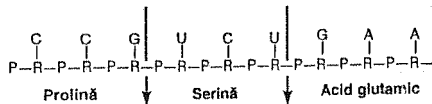


Fig. 3-8. Porțiune a unei molecule de ARN, arătînd trei "cuvinte" codoni, CCG, UCU și GAA, care reprezintă trei aminoacizi, prolină, serina și acidul glutamic.

TABEL 3-1. CODONII ARN PENTRU DIFERIȚII AMINOACIZI, PENTRU ÎNȚIERE ȘI TERMINARE

Aminoacid	Codonii ARN
Acid aspartic	GAU GAC
Acid glutamic	GAA GAG
Alanină	GCU GCC GCA GCG
Arginină	CGU CGC CGA CCG AGA AGG
Asparagină	AAU AAC
Cisteină	UGU UGC
Fenilalanină	UUU UUC
Glutamină	CAA CAG
Glicină	GGU GGC GGA GGG
Histidină	CAU CAC
Izoleucină	AUU AUC AUA
Leucină	CUU CUC CUA CUG UUA UUG
Lizină	AAA AAG
Metionină	AUG
Prolină	CCU CCC CCA CCG
Serină	UCU UCC UCA UCG AGC AGU
Tirozină	UAU UAC
Treonină	ACU ACC ACA ACG
Triptofan	UGG
Valină	GUU GUC GUA GUG
Start (CI)	AUG
Stop (CT)	UAA UAG UGA

anumită ordine în lungul catenei de ARN messenger, stabilindu-se astfel secvența corespunzătoare a aminoacizilor din molecula proteică.

ARN ribozomal

Al treilea tip de ARN al celulei, reprezentînd 60% din ribozom, este ARN *ribozomal*. Restul de ribozom este reprezentat de proteine, peste 75 de tipuri de proteine, atît structurale, cît și enzime, necesare fabricării de noi proteine.

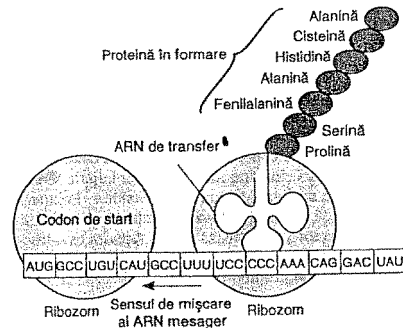


Fig. 3-9. Mecanismul sintezei proteice în ribozomi, cu participarea ARN-ului messenger și ARN-ului de transfer.

Ribozomii sînt structurile fizice ale citoplasmei cu rol de sediu al sintezei moleculei proteice. Ei funcționează totdeauna în asociere cu celelalte două tipuri de ARN: de transfer, care alege aminoacidul, și messenger care indică locul acestuia în lanțul proteic. În modul acesta devine posibilă sinteza proteinei specifice.

Ribozomii celulelor nucleate sînt alcătuiți din două subunități fizice, unele denumite *subunități mici*, conținînd o moleculă de ARN și 33 molecule proteice, și altele, *subunități mari*, conținînd 3 molecule de ARN și peste 40 molecule proteice. Deși procesul biosintezei proteice în ribozomi se cunoaște doar parțial, în prezent se știe că atît ARN messenger cît și ARN de transfer, se complexează mai întîi cu subunitățile mici. Apoi, subunitățile mari asigură majoritatea enzimelor necesare formării legăturilor peptidice dintre aminoacizii succesivi. Astfel ribozomii funcționează ca adevărate fabrici de proteine ale celulei.

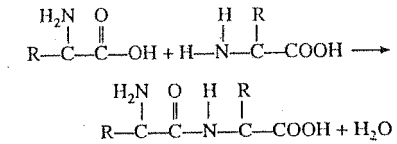
Sinteza proteinelor în ribozomi–translația

Cînd o moleculă de ARN messenger vine în contact cu un ribozom, aceasta "defilează" prin fața ribozomului începînd totdeauna de la un capăt predeterminat al moleculei de ARN, specificat de o secvență anumită de baze ale ARN messenger. În acest timp, așa cum se arată în fig. 3-9 are loc sinteza unei molecule proteice, proces numit *translație*. Deci, ribozomul "citește" codul ARN messenger într-un mod similar cu "citirea" unei benzi de către capul de playback al magnetofonului. Apoi, în momentul în care prin dreptul ribozomului, alunecă un codon care semnifică "stop" (catena-terminare), sinteza moleculei proteice încetează, iar proteina este eliberată în citoplasmă.

Atașarea ribozomilor de reticulul endoplasmic. S-a menționat în capitolele anterioare, că numeroși ribozomi se atașează de reticulul endoplasmic. Acest proces nu se petrece decît în momentul în care ribozomul începe sinteza proteinei. Atașarea ribozomului se produce abia în acest moment, deoarece capătul inițial al unor molecule proteice aflate în "lucru" posedă o secvență de aminoacizi ce se atașează imediat de receptorul specific de pe reticulul endoplasmic; acest fapt permite proteinei să penetreze peretele, și să pătrundă în matricea reticulului. Procesul are loc în timp ce în ribozom continuă sinteza proteinei respective, și are drept consecință tracțiunea și alipirea ribozomului de reticulul endoplasmic, dînd acestuia aspectul "rugos" (granular). Fig. 3-10 ilustrează relațiile funcționale dintre ARN messenger și ribozomi, precum și maniera în care ribozomii se atașează de membrana reticulului endoplasmic. De notat faptul că procesul de translație se desfășoară simultan în mai mulți ribozomi ca răspuns la aceeași moleculă de ARN messenger, noile lanțuri peptidice formate penetrînd prin membrana reticulului endoplasmic în matricea acestuia.

Trebuie de asemenea subliniat faptul că, exceptînd celulele glandulare, producătoare de mari cantități de vezicule secretorii pline cu proteine, celelalte proteine formate în ribozomi sînt eliberate direct în citosol. Acestea sînt enzimele, și proteinele interne structurale ale celulei.

Legătura peptidică. Aminoacizii succesivi din lanțul proteic se combină unul cu altul potrivit următoarei reacții chimice tipice:



În această reacție, radicalul hidroxil al grupării -COOH a unui aminoacid și un ion de hidrogen al grupării -NH₂ de la celalalt aminoacid sînt îndepărtate, se combină și formează o moleculă de apă. Cele două situsuri reactive restante la cei doi aminoacizi vecini, se leagă unul de altul într-o moleculă unică. Acest proces se numește *legătura peptidică*.

Pentru fiecare legătură peptidică este nevoie de multă energie, obținută prin descompunerea a patru molecule de ATP. Așadar, sinteza proteinelor este unul din cele mai costisitoare (energetic) procese celulare.

Sinteza celulară a altor substanțe

Mai multe mii de proteine enzime fabricate în maniera arătată anterior, controlează practic toate celelalte reacții chimice din celulă. Aceste enzime determină sinteza lipidelor, glicogenului, purinelor, pirimidinelor, și a altor sute de substanțe diferite. Mai multe detalii vor fi prezentate la capitolele 45 și 46. Mare majoritate a funcțiilor celulei se efectuează prin intermediul acestor substanțe.

CONTROLUL FUNCȚIEI GENETICE ȘI ACTIVITĂȚII BIOCHIMICE A CELULELOR

Activitatea biochimică a celulei este controlată prin două mecanisme fundamentale. Unul dintre acestea este *reglarea genetică*, în cadrul căreia este controlată însăși activitatea genelor. Al doilea este *reglarea enzimelor*, în cadrul căruia este controlat nivelul activității fiecărei enzime celulare.

Reglarea genetică

Operonul prokariotelor și controlul său asupra sintezei biochimice–funcția promotorului. Formarea tuturor enzimelor necesare unui proces specific de sinteză, este

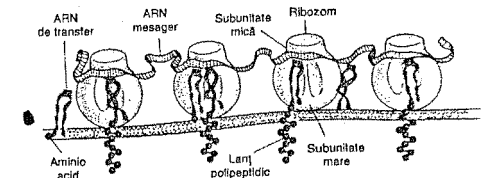


Fig. 3-10. O imagine plastică a structurii fizice a ribozomilor, ca și a relației lor funcționale cu ARN-ul messenger, ARN-ul de transfer și reticulul endoplasmic în timpul formării moleculelor proteice (După: Bloom and Fawcett: A textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1975).

controlată de obicei de o secvență de gene localizate în serie, una după alta, pe aceeași catenă a ADN-ului cromozomial. Această zonă a catenei ADN se numește *operon*, iar genele responsabile pentru sinteza enzimelor respective se numesc *gene structurale*. În fig. 3-11 sînt prezentate într-un operon, trei asemenea gene structurale. Ele controlează sinteza a trei enzime diferite implicate într-un anumit proces de sinteză.

Observați în figură zona hașurată a catenei ADN. Această zonă se numește *promotor*. El constă dintr-o serie de nucleotide ce manifestă o mare afinitate față de ARN polimerază. ARN polimeraza trebuie să se atașeze mai întîi la promotor, și apoi să parcurgă catena de ADN pentru a sintetiza ARN. Astfel, promotorul devine elementul esențial al activării operonului.

Controlul operonului de către "proteina represor"— "operatorul represor". De notat de asemenea în fig. 3-11, o bandă suplimentară de nucleotide așezată la mijlocul promotorului. Această bandă se numește "*operatorul represor*" deoarece de această bandă se poate fixa o proteină "reglatoare" împiedicînd fixarea ARN polimerazei la promotor, blocînd astfel transcripția genei. Asemenea proteine reglatoare se numesc "*proteine represor*". Numeroase substanțe neproteice intracelulare, precum unii cataboliți celulari, se pot fixa la proteina represor modificîndu-i starea. Substanța care modifică proteina represor determină ruperea legăturii acesteia cu operatorul represor, se numește *substanță activatoare* sau *inductoare*. Ea induce transcripția prin îndepărtarea proteinei represor.

Spre ilustrare, vom da un exemplu. Bacilul *Escherichia coli* nu poate utiliza dizaharidul lactoză. Această bacterie, în mod normal nu poate sintetiza enzimele pentru catabolizarea lactozei. Dacă expunem *E. coli* în mediu bogat în lactoză, această substanță se va lega de proteina represor a operatorului ce controlează sinteza enzimelor catabolismului lactozei, îndepărtînd represorul. În acest mod, operonul este eliberat și, în cîteva minute, bacteria începe sinteza enzimelor de catabolizare a lactozei.

Controlul operonului de către "proteina activator"— "operatorul activator". Fig. 3-11 mai prezintă un operator, numit "*operatorul activator*", plasat lîngă promotor la

capătul acestuia. Dacă o proteină reglatoare se leagă de acest operator, ea ajută atașarea polimerazei ARN la promotor, activînd operonul. O asemenea proteină reglatoare se numește "*proteină activatoare*". Operonul poate fi deci activat și inhibat, și prin intermediul operatorului activator, printr-un mecanism invers celui descris la operatorul represor.

Controlul prin feedback negativ al operonului. De notat în final, conform fig. 3-11, că o substanță, sintetizată în celulă în cantitate critică, poate cauza inhibiția prin feedback negativ a operonului responsabil pentru sinteza acelei substanțe. Ea poate acționa fie determinînd legarea la represorul promotorului a unei proteine reglatoare represoare, fie prin îndepărtarea de la activatorul promotorului a unei proteine reglatoare activatoare. În ambele cazuri operonul va fi inhibat. În acest mod, de îndată ce substanța necesară a fost fabricată în cantități suficiente, operonul intră în repaus. Pe de altă parte, atunci cînd substanța respectivă este catabolizată și concentrația sa intracelulară scade, operonul redevine activ. Astfel, concentrația substanței este controlată, în mod automat.

Alte mecanisme de control a transcripției în operon. În ultimii cîțiva ani s-au descoperit variate mecanisme fundamentale de control a operonului. Fără prea multe detalii, enumerăm cîteva dintre acestea:

1. Un operon este controlat în mod frecvent de o *genă reglatoare*, localizată în altă parte a complexului genetic nuclear. Gena reglatoare determină formarea unei proteine reglatoare, care la rîndul său va funcționa fie ca activator fie ca represor în controlul operonului respectiv.
2. Ocazional, mai mulți operoni diferiți, sînt controlați simultan de aceeași proteină reglatoare. Sînt situații cînd aceeași proteină reglatoare, acționează ca activator asupra unui operon, iar asupra altui operon ca represor. Cînd numeroși operoni sînt controlați simultan în această manieră, toți operonii care funcționează împreună formează un *regulon*.
3. La eukariote, ADN nuclear este împachetat în unități structurale specifice *chromozomii*. În fiecare chromozom ADN este învelit în proteine mici numite *histone*, care, la rîndul lor sînt împachetate strîns, împreună, de către alte proteine. Atîta timp cît ADN se află în această stare compactă, el nu poate funcționa spre a forma ARN. Recent, au fost descoperite numeroase mecanisme ce determină "despachetarea" la momente precise a unor zone specifice ale ADN, permițînd transcripția ARN. Numărul mare de modalități prin care este controlată activitatea genetică nu trebuie să ne surprindă, dacă ținem cont de numărul enorm, de peste 100.000 gene diferite, pe care le posedă fiecare celulă umană. Sistemul de control genetic are o importanță specială în controlul concentrației celulare a aminoacizilor, a derivaților acestora, precum și a produșilor intermediari ai metabolismului glucidic, lipidic și protidic.

Controlul activității enzimatice

Pe lîngă sistemul de control al activității genetice, celula mai posedă și un sistem de control al enzimelor proprii, prin activatori și inhibitori intracelulari. Astfel, acestea reprezintă o a doua categorie de mecanisme de control al funcțiilor biochimice celulare.

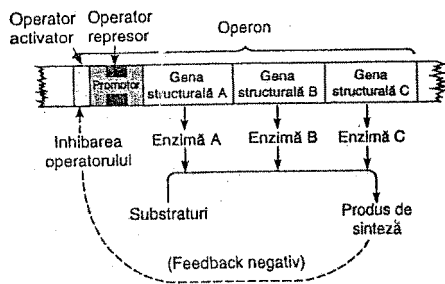


Fig. 3-11. Funcția operonului în controlul biosintezei. Observați că produsul sintezat exercită un efect de feedback negativ pentru a inhiba funcția operonului; în acest mod se controlează automat și concentrația produsului de sinteză.

noi. Etapele mitozei sînt ilustrate în fig. 3-12, și sînt descrise în cele ce urmează. Etapele mitozei propriu-zise durează aproximativ 30 minute, așa că mai mult de 95% din ciclul vital, chiar la celulele cu cea mai mare viteză de diviziune, celula se află între două mitoze, interval numit *interfază*. De fapt, excepțind condiții speciale, de reproducere celulară foarte rapide, factorii inhibitori acționează aproape întotdeauna asupra etapei neînchinate a ciclului vital al celulei, încetinindu-l sau blocîndu-l. Diferențele celule ale corpului au cicluri vitale cuprinse între 10 ore, în cazul celulelor stimulate ale măduvei osoase, și durata întregii vieți a organismului, în cazul celulelor nervoase și musculare striate.

Replicarea ADN, etapa inițială a reproducerii celulare

La fel ca majoritatea evenimentelor celulare importante, și mitoză începe în nucleu. Primul pas constă în *replicarea (duplicarea) întregii cantități de ADN cromozomial*. Așa după acest moment poate avea loc mitoză.

Dublarea cantității de ADN precede mitoză cam cu 5-10 ore. Durata duplicării este de 4-8 ore. ADN suferă o singură duplicare, ceea ce va conduce exact la *dublarea* întregului ADN nuclear. Aceste duplicate la rîndul lor vor deveni ADN al celor două celule fiice noi, rezultate din mitoză. După replicarea ADN, urmează o altă perioadă de 1-2 ore, la sfîrșitul căreia, în mod abrupt, începe mitoză. Totuși, chiar în timpul acestei ultime perioade, încep să se producă o serie de modificări preliminare, care conduc spre mitoză.

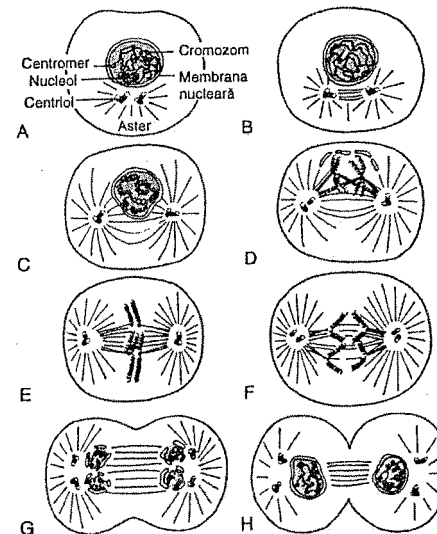


Fig. 3-12. Stadiile diviziunii celulare. A,B,C—profaza, D—prometafaza, E—metafaza, F—anafaza, G,H—telofaza (Preluat din Mazia: Cum se divide celula. Sci. Am. 205: 102, 1961).

REPRODUCEREA CELULARĂ

Reproducerea celulară este un alt exemplu al rolului universal și ubicuitar, jucat de sistemul genetic al ADN în toate procesele vitale. Genele și mecanismele lor de reglaj determină caracteristicile creșterii celulare, precum și, dacă a sosit momentul ca aceste celule să se dividă cu formarea de noi celule. În acest mod, superimportantul sistem genetic controlează fiecare etapă a dezvoltării ființei umane, începînd cu stadiul monocelular de ou fecundat, și terminînd cu organismul complet dezvoltat. Astfel, dacă există o problemă centrală a vieții, aceasta este reprezentată de sistemul genetic al ADN.

Ciclul vital al celulei. Ciclul vital al unei celule reprezintă perioada de timp care se scurge de la nașterea celulei pînă la diviziunea acesteia în două celule fiice. O celulă de mamifer, neînchinate, lăsată să se dividă cu viteza sa maximă, are un ciclu vital cu o durată de 10 pînă la 30 de ore. Ciclul se termină printr-o serie de evenimente fizice distincte, denumite *mitoză*, în decursul căreia celula se divide în două celule fiice

Principalele momente fizice și chimice ale replicării ADN. Replicarea ADN se desfășoară asemănător transcripției ARN, dar, cu unele excepții importante:

1. Are loc replicarea (dublarea) ambelor catene ale ADN, din fiecare cromozom.
2. Ambele catene ale ADN sînt replicate de la un capăt la celălalt și nu doar anumite porțiuni, ca în cazul transcripției ARN de către gene.
3. Enzimele principale ale replicării ADN formează un complex enzimatic numit *ADN polimeraza*, comparabilă cu ARN polimeraza. Ea se atașează de catena-matriță a ADN, și se deplasează în lungul acesteia, în timp ce o altă enzimă, ADN ligaza, determină legarea între ele a nucleotidelor succesive, utilizînd pentru aceasta energia fosfaților macroergici.
4. Fiecare catenă de ADN nou formată rămîne atașată prin legături slabe de hidrogen de catena originală de ADN care i-a folosit drept matriță. Astfel, iau naștere două helixuri noi de ADN, reprezentînd dubluri reciproce identice, și care încă se mai află împletite împreună.
5. Deoarece lungimea helixurilor de ADN din fiecare cromozom este de aproximativ 6 centimetri, iar fiecare helix prezintă milioane de ture, separarea celor două helixuri de ADN nou formate ar fi imposibilă dacă nu ar exista un mecanism special. Această separare este consecința activității unor enzime, care, periodic, cu ocazia fiecărei mitoze, clivează longitudinal fiecare helix pe toată lungimea sa, rotează fiecare segment atît cît să permită separarea, și apoi reface fiecare dublu helix nou format. Astfel, cele două helixuri nou formate devin separate.

Reparații ale ADN. "Citirea de corectură" a ADN. În intervalul de 1-2 ore scurs între replicarea ADN și începutul mitozei, are loc o foarte intensă activitate de rectificări și "citiri de corectură" efectuate asupra catenelor ADN. Dacă, undeva în catena de ADN nou formată, a fost inserat, din eroare, unul sau mai multe nucleotide necorespunzătoare cu cele de pe matrița originală, atunci intervin enzime speciale care îndepărtează zona defectă punînd în loc nucleotidul sau nucleotidele complementare corecte. Toate aceste operațiuni sînt efectuate de către aceleași ADN polimeraze și ADN ligaze folosite și în procesul de replicare. Aceste activități de rectificare-reparare poartă denumirea de "citirea de corectură" a ADN.

Datorită citirilor de corectură și reparării erorilor, procesul de duplicare a ADN nu greșește aproape niciodată. Cînd survine totuși o greșală, aceasta se numește *mutație*. Ea va determina sinteza în celulă a unei proteine anormale, ducînd deseori la anomalii funcționale și uneori la moartea celulei.

Cromozomii și replicarea lor

Helixurile de ADN nuclear sînt împachetate în cromozomi. Celula umană posedă 46 cromozomi aranjați în 23 perechi. Majoritatea genelor celor doi cromozomi ai fiecărei perechi sînt identice sau aproape identice una cu cealaltă. Așadar, se poate afirma că fiecare genă își are perechea sa, deși uneori există și excepții. În afară de ADN, cromozomii conțin și importante cantități de proteine cu greutate moleculară mică și cu sarcină electrică pozitivă, numite *histone*. Histonele sînt organizate într-un imens număr de structuri minuscule asemănătoare miezurilor de la bobinele de inducție. Porțiuni succesive de helix ADN sînt înfășurate secvențial, în jurul acestor miezuri. Apoi, în timpul mitozei, prin alăturarea miez

lîngă miez, are loc plierea și împachetarea acestei extrem de lungi molecule de ADN cu formarea *cromozomului mitotic*. Astfel este posibil ca o moleculă cu o lungime de 6 centimetri și o greutate moleculară în jur de 60 miliarde, să ocupe o lungime de numai cîtiva micrometri, reprezentînd doar 1/10.000 din lungimea desfășurată a ADN.

Replicarea (dublarea) tuturor cromozomilor se produce în următoarele cîteva minute după replicarea helixurilor de ADN; noile helixuri de ADN își procură proteinele necesare. În această etapă, cei doi cromozomi nou formați poartă numele de *cromatide*. Ei rămîn atașați temporar unul de altul (pînă în timpul mitozei) într-un punct numit *centromer*, localizat de obicei în apropierea centrului fiecărei cromatide.

Mitoza

Procesul propriu-zis în urma căruia celula se împarte în două celule noi se numește *mitoză*. O dată terminată replicarea fiecărui cromozom cu formarea perechilor de cromatide, mitoză ia start automat și se termină în una pînă la două ore.

Aparatul mitotic. Unul din primele evenimente ale mitozei are loc în citoplasmă, în, și în jurul *centriolilor*, ocupînd ultima parte a interfazei și începutul profazei. Așa cum se vede în fig.3-12, două perechi de centrioli strîns apropiați între ei, se află în vecinătatea unuia din polii nucleului. (Acești centrioli, similar cu ADN și cromozomii, au suferit și ei un proces de replicare în timpul interfazei, de obicei cu puțin timp înainte replicării ADN). Fiecare centriol se prezintă ca un mic corp cilindric lung de 0,4 microni și cu un diametru de 0,15 microni, alcătuit în principal din 9 structuri tubulare paralele aranjate în forma unui cilindru. Cei doi centrioli ai fiecărei perechi sînt dispuși în unghi drept unul față de celălalt.

Cu puțin timp înainte de startul mitozei, cele două perechi de centrioli încep să se îndepărteze între ei. Cauza acestei deplasări este polimerizarea succesivă a proteinei microtubulilor care se dezvoltă între cele două perechi de centrioli împingîndu-i efectiv spre polii opuși ai celulei. Concomitent, alți microtubuli apar și cresc radiaz, în jurul fiecărei perechi de centrioli, formînd cîte o stea cu raze, numită *aster*, localizate la fiecare pol al celulei. Unele raze penetrează nucleul; acestea vor juca un rol în separarea celor două cromatide în timpul mitozei. Complexul de microtubuli, ce conectează cele două perechi de centrioli poartă numele de *fus*, iar întregul complex alcătuit din microtubuli plus cele două perechi de centrioli, formează *aparatură mitotică*.

Profaza. Prima fază a mitozei, numită *profază*, este ilustrată în fig.3-12, A, B și C. În timp ce are loc formarea fusului, cromatina nucleului, se transformă din materialul filamentos lax, din interfază, în formațiuni condensate, bine definite, cromozomii.

Prometafaza. În timpul acestei etape, (fig.3-12 D), membrana nucleară se fragmentează. Concomitent, un nou set de microtubuli începe să proemine în afară, dinspre *kinetocor*, o zonă condensată prezentă pe ambele cromatide în porțiunile exterioare ale centromerului. Acești noi microtubuli, fie se atașează la, fie interacționează cu microtubulii celor doi asteri ai aparatului mitotic, conectînd cîte o cromatidă la fiecare aster de la cei doi poli ai celulei.

Metafaza. În timpul metafazei (fig.3-12 E), cei doi asteri sînt împinși și mai mult spre polii celulei ca urmare a creșterii suplimentare a fusului de diviziune. Concomitent, cromatidele sînt trase de către microtubulii atașați, și aliniat regulat în centrul celulei, formînd *placa ecuatorială* a fusului mitotic.

Anafaza. În timpul acestei faze (fig.3-12 F), cele două cromatide ale fiecărui cromozom sînt tracionate și separate la nivelul centromerului. Nu se cunoaște exact modul cum microtubulii realizează aceasta, dar se știe că microtubulii conțin în afară de tubulină, și miofilamente de actină. Dat fiind faptul ca actina este o proteină contractilă, se presupune că are loc fie contracția microtubulilor, fie o interacțiune între tubulii cromozomali și cei ai asterului urmată de glisarea acestora, și generarea de forță de tracțiune. Rezultatul este că toate cele 46 perechi de cromatide vor fi separate în două seturi fiice, cuprînzînd 46 perechi de cromozomi. Fiecare set de 23 perechi de cromozomi este apoi tras către cei doi asteri, aflați la polii opuși ai celulei ce se divide.

Telofaza. În telofază, (fig.3-12 G și H), cele două seturi fiice de cromozomi, se află deja separate la polii opuși ai celulei. Acum are loc dizolvarea aparatului mitotic și apariția membranei nucleare care va înconjura fiecare set de cromozomi. Această membrană se formează din membranele reticulului endoplasmic prezent deja în citoplasmă. Imediat după aceasta, celula se pensează în porțiunea sa mijlocie, la distanță aproximativ egală față de cei doi nuclei. Această "strangulare" celulară se produce ca urmare a contracției actinei și miozinei (cele două proteine contractile ale mușchiului). Se formează astfel un inel contractil care va separa în final cele două celule nou formate.

Controlul reproducerii și creșterii celulare

Știm cu toți că unele celule cresc și se înmulțesc mereu, cum sînt celulele hematopoietice ale măduvei osoase, stratul germinativ al pielii și epitelul intestinal. Dar, există și numeroase alte celule, precum celulele musculare netede, care pot sta în repaus mitotic mai mulți ani în șir. Un număr mai redus de celule, ca neuronii și majoritatea celulelor musculare striate, se divid numai în perioada fetală, și nu se mai divid tot restul vieții postnatale a individului.

În unele țesuturi, apariția unui deficit al unor tipuri celulare, determină o creștere și multiplicare rapidă a acestor celule, pînă ce numărul lor ajunge aproape de normal. Spre exemplu, este posibilă îndepărtarea chirurgicală a șapte optimi din ficat, iar celulele restante vor crește și se vor multiplica intens pînă ce întreaga masă a ficatului va fi refăcută aproape de normal. Același fenomen se constată și la celulele măduvei osoase, la toate celulele glandulare, țesutul subcutanat, epitelul intestinal, și aproape la orice alte țesuturi, cu excepția celulelor foarte diferențiate ca celulele nervoase și musculare.

Se cunosc relativ puține date privitoare la mecanismele care mențin echilibrul numeric al diferitelor tipuri celulare ale organismului. Experimental s-au evidențiat cel puțin trei căi de control a creșterii. Mai întîi, creșterea este controlată prin *factori de creștere* provenienți din altă parte a corpului. Unii circula în sînge, iar alții difuzează din țesuturile vecine. De exemplu celulele epiteliale ale unor glande ca pancreasul, încetează să mai crească în absența unui factor de creștere provenit din țesuturile conjunctive subjacente. A doua cale: majoritatea celulelor normale încetează creșterea atunci cînd părăsesc spațiul lor de creștere. Aceasta se petrece cu celulele aflate în cultură de țesuturi; celulele cresc pînă ce întîlnesc un corp solid, apoi creșterea se oprește. În al treilea rînd, în culturile de țesuturi, creșterea celulară se oprește adeseori, dacă se permite acumularea în mediul de cultură a unor mici cantități din propriile lor secreții. Acesta poate reprezenta un mecanism de feedback negativ de control al creșterii.

CANCERUL

Cancerul are drept cauză, în aproape toate situațiile, fie *mutații*, fie *activarea anormală a genelor* responsabile de controlul creșterii și diviziunii celulare. Genele anormale se numesc *oncogene*.

Dar, numai o mică fracțiune dintre celulele mutante pot conduce la cancer. Există pentru aceasta mai multe motive. Mai întîi, majoritatea celulelor mutante posedă o capacitate de supraviețuire mai redusă ca cele normale, și pur și simplu mor. În al doilea rînd, puține din celulele mutante care supraviețuiesc își pierd mecanismele normale de control prin feedback a creșterii excesive. În al treilea rînd, acele celule ce au potențial cancerigen, sînt frecvent distruse de către sistemul imun al organismului, înainte de a se dezvolta cancerul.

Dar care este cauza alterării genelor? Tînînd cont de faptul că în fiecare an se nasc în organism mai multe trilioane de celule noi, mai nimerit este a ne întreba: cum este posibil că în noi nu apar milioane sau miliarde de celule mutante canceroase? Răspunsul constă în precizia incredibilă a replicării ADN cromozomial, ce are loc în fiecare celulă înainte de mitoză propriu-zisă, precum și în procesul de "corectură" (citire de control) care secționează și îndepărtează din catena ADN sectoarele greșite, înlocuindu-le cu nucleotizii normali încă înainte de startul mitozei. Totuși, cu toate aceste precauții, există probabilitatea ca la cîteva milioane de celule nou formate să apară una mutantă.

Astfel stînd lucrurile, mutația se produce prin hazard, și deci se poate considera apariția cancerului drept o întîmplare nefericită.

Totuși, probabilitatea mutațiilor poate fi crescută de mai multe ori, în urma expunerii unei persoane la contactul cu anumiți factori chimici, fizici sau biologici. Iată cîțiva dintre aceștia:

1. Se știe foarte bine că expunerea la *radiații ionizante*, precum razele X, gamma și particulele iradiante ale unor substanțe radioactive, și chiar razele ultraviolete, predispun la cancer. Sub acțiunea radiațiilor, se formează în țesuturi ioni foarte reactivi, care produc rupturi ale ADN și conduc la mutații.
2. *Substanțe chimice*, de o anumită natură, au o mare capacitate mutagenă. Cu mulți ani în urmă s-a descoperit că substanțe colorante pe bază de anilină pot cauza cancer la muncitorii din fabricile de coloranți, dacă nu se iau măsuri de protecție a acestora. Substanțele care pot produce mutații se numesc *cancerigene*. Cancerigenele care provoacă în zilele noastre cea mai mare mortalitate prin cancer, sînt acelea din fumul de țigară. Ele sînt responsabile pentru un sfert din totalul deceselor prin cancer.
3. *Agenți fizici iritanți*, precum traumatizarea cronică a mucoasei intestinale prin anumite alimente poate conduce la cancer.
4. La numeroase familii se constată o pronunțată tendință *ereditară la cancer*. La aceste familii se presupune că una sau mai multe gene ce predispun la cancer se află deja cu mutații chiar în genomul moștenit de către celulă.
5. Experimental pe animale s-au obținut cancere (leucemia), cu ajutorul unor virusuri.

Caracterul invaziv al celulei canceroase. Cele trei diferențe majore dintre celula canceroasă și celula normală sînt: (1) Celula canceroasă nu respectă limitele uzuale ale creșterii celulare; se explică prin faptul că celulă canceroasă, spre deosebire de celula normală, nu necesită factori de

reștere pentru a se multiplica. (2) Celulele canceroase sînt mult mai puțin adezive între ele în comparație cu celulele normale. De aceea, ele au tendința de a migra prin țesuturi, e a pătrunde în curentul sanguin care le transportă prin tot orpul, unde aceste celule, formează cuiburi pentru noi reșteri canceroase. (3) Unele cancere produc *factorsi ngiogenetici*, care determină apariția vaselor de neoformație, e asigură nutriția necesară creșterii tumorii.

De ce ne omoară celulele canceroase ? De obicei răspunsul este foarte simplu. Țesutul canceros intră în competiție pentru principiile alimentare, cu țesuturile normale. Și, datorită faptului că celulele canceroase se multiplică indefinit, numărul lor crescînd de la o zi la alta, este lesne de înțeles furtul de alimente ce are loc în detrimentul țesuturilor normale ale organismului, care va suferi tot mai mult și, în final va muri.

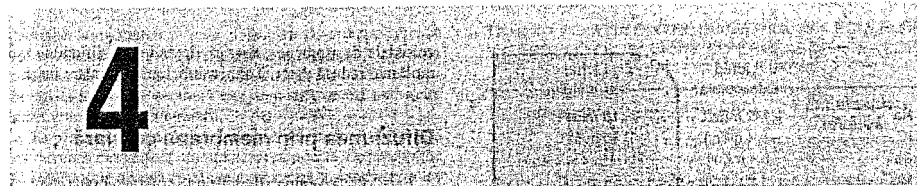
REFERINȚE

- Bradshaw, R.A. and Prentis, S.: *Oncogenes and Growth Factors*. New York, Elsevier Science Publications Co, 1987
- Echols, H.: Multiple DNA-protein interactions governing high-precision DNA transactions. *Science*, 233:1050, 1986
- Fox, J.L.: Contemplating the human genome. *BioScience*, 37:457, 1987
- Macara, I.G.: Oncogenes and cellular signal transduction. *Physiol.Rev.*, 9:797, 1989.
- Marx, J.L.: Zipping up DNA binding proteins. *Science*, 240, 1732, 1988.
- Nora, J.J., and Fraser, F.C., F.C.: *Medical Genetics. Principles and practice*. 3rd.ed. Philadelphia, Lea & Fabiger, 1989.
- Schleif, R.: DNA looping. *Science*, 240:127, 1988.

- Schlessinger, D.H. (ed.): *Macromolecular Sequencing and Synthesis: Selected Methods and Applications*. New York, McGraw-Hill Book Co., 1989
- Scriver, C.R. et al (eds): *The metabolic bases of Inherited Disease*. 4th ed.. New York, McGraw-Hill Book Co, 1989.
- Thomas, K.A.: *Fibroblast growth factors*. *FASEB J.*, 1:434, 1987
- Thompson, M.W, et al: *Genetics in Medicine*. 5th ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1989.
- Varmus, H.E.: *Oncogenes and transcriptional control*. *Science*, 238:1337, 1987.
- Weiss, L. et al: *Interactions of cancer cells with themicrovasculature during metastasis*. *FASEB J.*, 2:12, 1988.

INTREBĂRI

1. Ce este o genă?
2. Redați schema generală a controlului genetic al funcțiilor și a reproducerii celulare.
3. Care sînt componentele principale ale ADN?
4. Explicați codul genetic, cum este el transferat de pe ADN pe ARN și cum se formează proteinele.
5. Care sînt diferențele tipuri de ARN și ce funcții specifice îndeplinesc?
6. În ce constau diferențele dintre componentele ADN și ale ARN?
7. Ce sînt anticodonii ARN de transfer și ce relații funcționale stabilesc ei cu codonii ARN mesager?
8. Explicați rolul ribozomilor în sinteza proteinelor.
9. Ce rol joacă legătura peptidică în sinteza proteinelor și cîtă energie este consumată pentru fiecare legătură peptidică?
0. Explicați mecanismul reglării genetice a sintezelor celulare.
11. Ce este un "operon"?
12. Cum este reglată activitatea celulară prin intermediul represorilor și al activatorilor?
13. Explicați care sînt diferențele dintre reglarea genetică și reglarea enzimatică.
14. Care sînt diferențele dintre replicarea ADN în timpul diviziunii celulare și procesul de transcripție pentru formarea de ARN?
15. Explicați mecanismul de "corectare a erorilor" ADN.
16. Explicați cum se formează aparatul mitotic și funcțiile acestuia în timpul mitozei.
17. Descrieți etapele mitozei.
18. Descrieți cîtiva din factorii care controlează creșterea celulară.
19. Ce diferențe există între celula canceroasă și celula normală și, literal vorbind, cine previne formarea a mii de cancere la toți indivizii?



Transportul prin membrana celulară

Lichidul din interiorul celulelor corpului, numit *lichid intracelular*, este foarte diferit de lichidul din afara celulelor, numit *lichid extracelular*. Lichidul extracelular include atât *lichidul interstițial*, care circulă prin spațiile dintre celule, cît și *lichidul plasmii sanguine*, care se amestecă liber cu lichidul interstițial traversînd peretele capilar. Lichidului extracelular îi revine misiunea de a aproviziona celulele cu principii alimentare și cu alte substanțe necesare funcționării acestora. Dar, pentru a putea fi utilizate, aceste substanțe trebuie mai întîi să traverseze membrana celulară.

Figura 4-1 redă cu aproximație compozițiile *lichidului intracelular* care scaldă fața externă a membranei celulare, și a *lichidului intracelular* aflat la interiorul celulei. Notați conținutul foarte bogat în *sodiu* și foarte sărac în *potasiu* al lichidului extracelular. Pentru lichidul intracelular este valabilă situația exact opusă. De asemenea, lichidul extracelular conține mari cantități de clor, în timp ce lichidul intracelular conține foarte puțin. În schimb, concentrațiile proteinelor și a fosfaților în lichidul intracelular, majoritatea lor fiind compuși organici intermediari ai proceselor metabolice, este considerabil mai mare decît în lichidul extracelular. Aceste numeroase diferențe prezintă o foarte mare importanță pentru viața celulei. Scopul acestui capitol constă în a explica modul în care mecanismele de transport prin membrana celulară generează aceste diferențe.

Bariera lipidică și proteinele de transport ale membranei celulare

Structura membranei celulare este discutată în capitolul 2 și prezentată în fig.2-3. Ea constă aproape în întregime dintr-un *bistrat lipidic* și un mare număr de proteine ce plutesc în stratul lipidic, multe dintre acestea străbătîndu-l complet, așa cum se vede în fig.4-2.

Bistratul lipidic nu e miscibil nici cu lichidul extracelular nici cu cel intracelular. De aceea el reprezintă o barieră, în

special față de mișcarea apei și a substanțelor hidrosolubile, între cele două compartimente lichidiene. Bariera nu este absolută: așa după cum indică săgeata din sîfinga fig.4-2, cîteva substanțe pot traversa direct bistratul lipidic, pătrunzînd în celulă sau părăsînd-o.

Pe de altă parte, moleculele proteice au cu totul alte proprietăți de transport. Structura lor moleculară întrerupe continuitatea bistratului lipidic, și constituie o cale alternativă de transport prin membrana celulară. Majoritatea acestor proteine penetrante sînt *proteine de transport*. Diferitele proteine funcționează diferit. Unele prezintă spații hidrofile ce străbat complet întreaga lor moleculă, permițînd trecerea liberă a unor ioni sau molecule; acestea sînt denumite *canale proteice (ionice)*. Altele, denumite *proteine carrier* (cărâuș), fixează substanța ce urmează a fi transportată și, prin modificări conformaționale suferite de proteină, substanța este ajutată să traverseze membrana celulară străbătînd molecula proteinei. Atît canalele proteice, cît și proteinele *carrier* pot avea o mare selectivitate față de substanța (ioni sau molecule) transportată.

Difuziunea și transportul activ. Transportul prin membrana celulară, indiferent pe ce cale, direct prin bistratul lipidic, sau străbătînd moleculele proteinelor, se petrece prin unul din cele două procese fundamentale: *difuziunea* (sau transportul pasiv) și *transportul activ*. Cu toate că fiecare dintre aceste mecanisme fundamentale prezintă numeroase variante distincte, difuziunea înseamnă mișcarea haotică moleculară a substanțelor, moleculă cu moleculă, fie prin spațiile intermoleculare din membrană, fie în combinație cu o proteină transportoare. Energia ce provoacă difuziunea este energia cinetică normală a mișcării materiei. Prin contrast, transportul activ reprezintă deplasarea prin membrană a ionilor sau a altor substanțe, în combinație cu o proteină transportoare, dar *impotriva unui gradient energetic*, cum ar fi de la o concentrație joasă spre o concentrație mai ridicată, proces care necesită o sursă energetică suplimentară, pe lîngă energia cinetică moleculară. Să explicăm mai detaliat fundamentele fizice și fizico-chimie acestor două procese distincte.

Lichid extracelular	Lichid intracelular
Na ⁺ ----- 142 mEq/L	10 mEq/L
K ⁺ ----- 4 mEq/L	140 mEq/L
Ca ²⁺ ----- 2,4 mEq/L	0,0001 mEq/L
Mg ²⁺ ----- 1,2 mEq/L	58 mEq/L
Cl ⁻ ----- 103 mEq/L	4 mEq/L
HCO ₃ ⁻ ----- 28 mEq/L	10 mEq/L
Fosfați ----- 4 mEq/L	75 mEq/L
SO ₄ ²⁻ ----- 1 mEq/L	2 mEq/L
Glucoză ----- 90 mg/dl	0 până la 20 mg/dl
Aminoacizi ----- 30 mg/dl	200 mg/dl ?
Colesterol ----- 0,5 gm/dl	2 până la 95 gm/dl
Fosfolipide ----- 0,5 gm/dl	2 până la 95 gm/dl
Grăsimi neutre ----- 0,5 gm/dl	2 până la 95 gm/dl
Po ₂ ----- 36 mm Hg	20 mm Hg ?
Pco ₂ ----- 46 mm Hg	50 mm Hg ?
pH ----- 7,4	7,0
Proteine ----- 2 gm/dl (5mEq/L)	16 gm/dl (40mEq/L)

Fig.4-1. Compoziția chimică a lichidului extracelular și a celui intracelular.

DIFUZIUNEA

Toate moleculele și ionii lichidelor corpului, incluzând atât moleculele de apă cât și substanțele dizolvate, se află în continuă mișcare, fiecare particulă deplasându-se pe traiectoria sa proprie. Mișcarea acestor particule reprezintă ceea ce fizicienii denumesc căldură; cu cât e mai mare agitația, cu atât este mai ridicată temperatura. Agitația termică nu încetează în nici o condiție, decât la temperatura zero absolut. Când o moleculă "A", în deplasare, se apropie de o moleculă staționară "B", forțele electrostatice și internucleare ale moleculei A, resping moleculea B, transferindu-i și o parte din energia cinetică. Urmarea este că molecula B câștigă energie cinetică de mișcare, în timp ce molecula A, pierzând o parte din energia cinetică, își încetinește mișcarea. Astfel, așa cum se vede în fig.4-3, o moleculă aflată în soluție este respinsă de alte molecule înfri într-o direcție, apoi în alta, și așa mai departe, ricoșând aleator de milioane de ori pe secundă.

Această mișcare permanentă a moleculelor, unele printre altele, ce are loc în lichide și în gaze, se numește difuziune. Ionii se comportă la fel ca moleculele întregi, iar particulele

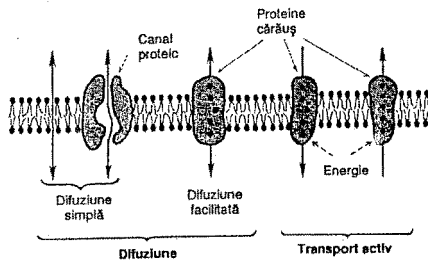


Fig.4-2. Căi de transport prin membrana celulară și mecanismele de bază ale transportului.

coloidale de asemenea, doar că viteza lor de difuziune este mult mai redusă datorită dimensiunilor moleculare mari.

Difuziunea prin membrana celulară

Există două subtipuri de difuziune prin membrana celulară: *difuziunea simplă* și *difuziunea facilitată*. Prin difuziune simplă, moleculele sau ionii traversează membrana celulară prin pori sau prin spații intermoleculare, datorită energiei lor cinetice, fără a fi necesară legarea lor de o proteină *carrier* din membrană. Rata difuziunii este determinată de cantitatea de substanță existentă, de viteza mișcării cinetice și de numărul porilor membranei prin care trec moleculele sau ionii. Pe de altă parte, difuziunea facilitată necesită interacțiunea moleculei sau a ionului cu o proteină transportoare, care le ajută să traverseze membrana, legându-se probabil chimic de acestea, și, sub această formă, străbat membrana printr-un mecanism de "suveică".

Difuziunea simplă poate urma două căi: prin bistratul lipidic, sau prin canalele hidrofile ale unor proteine cu rol de transport, așa cum este ilustrat în stînga fig.4-2.

Difuziunea simplă prin bistratul lipidic

Difuziunea substanțelor liposolubile. Experimental, s-au separat lipidele celulei de proteinele sale, după care s-a refăcut membrana exclusiv lipidică. Membrana artificială obținută astfel a fost apoi utilizată pentru studiul proprietăților ei de transport.

Unul din cei mai importanți factori de care depinde rapiditatea cu care o substanță traversează bistratul lipidic, este *liposolubilitatea* substanței respective. De exemplu, liposolubilitatea oxigenului, azotului, dioxidului de carbon și a alcoolului este foarte mare și, în consecință, toate aceste substanțe se dizolvă direct în bistratul lipidic, și difuzează prin membrana celulară, exact cum ar difuza într-o soluție apoasă. Evident, rata difuziunii acestor substanțe prin membrană este direct proporțională cu solubilitatea lor în lipide. Mari cantități de oxigen pot fi transportate în acest mod; practic oxigenul pătrunde în celulă ca și cum membrana acesteia nici n-ar exista.

Transportul apei și al altor molecule insolubile în lipide. Deși apa este extrem de insolubilă în lipidele membranei, totuși, ea traversează foarte repede membrana celulară. O bună parte din apă traversează chiar prin bistratul lipidic, dar cea mai importantă cantitate străbate prin canalele

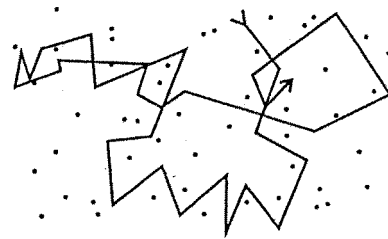


Fig.4-3. Difuziunea unei molecule de lichid pe durata unei miliardimi de secundă.

proteice. Rapiditatea cu care moleculele de apă traversează membrana celulară este uluitoare; ca un exemplu, cantitatea totală de apă ce difuzează în ambele sensuri prin membrana hematiei în fiecare secundă este de o sută de ori mai mare decât volumul acelei hematii.

Explicația faptului că un volum important de apă traversează direct bistratul lipidic nu este certă. Se presupune că moleculele de apă fiind suficient de mici, iar energia lor cinetică suficient de mare, ele străbat porțiunea lipidică a membranei, ca niște gloanțe, înainte de a putea fi stopate de caracterul "hidrofob" al lipidelor.

Și alte molecule insolubile în lipide pot traversa bistratul lipidic prin același mecanism, dacă sînt suficient de mici. Totuși, pe măsură ce dimensiunile acestora cresc, puterea lor de penetrare scade abrupt. Spre exemplu: diametrul moleculei de uree este cu numai 20 procente mai mare ca al apei, și, totuși penetrarea acesteia prin membrana celulară este de o mie de ori mai mică față de cea a apei. Dar chiar așa sînd lucrurile, rata uluitoare a difuziunii apei, antrenînd mari cantități de apă, permite și un transport rapid de uree prin membrana celulară.

Incapacitatea ionilor de a difuza prin bistratul lipidic. Cu toate că apa și alte molecule mici nemişcate electric difuzează cu ușurință prin bistratul lipidic, ionii, chiar cei mici, ca ionii de hidrogen, de sodiu, sau de potasiu și alții penetrează bistratul lipidic de un milion de ori mai puțin rapid decât apa. Din această cauză, orice transport semnificativ al acestora nu poate avea loc decât prin canalele proteice, cum vom vedea în continuare.

Explicația impermeabilității bistratului lipidic față de ioni este încărcătura lor electrică; aceasta împiedică deplasarea ionilor prin două modalități diferite. (1) Sarcina electrică a acestor ioni atrage numeroase molecule de apă în jurul lor, formînd așa zîșii *ioni hidratați*. Aceasta determină o creștere importantă a dimensiunilor ionilor, ceea ce va împiedica trecerea lor prin bistratul lipidic. (2) Mult mai importantă însă, este interacțiunea dintre sarcina electrică a ionului și sarcinile bistratului lipidic. Trebuie reamintit că fiecare jumătate a bistratului este compusă din lipide "polarizate", avînd un exces de sarcini negative exprimate spre cele două fețe ale membranei lipidice. De aceea, cînd o sarcină ionică încearcă să traverseze fie porțiunea pozitivă, fie pe cea negativă a barierei electrice, ea va fi respinsă instantaneu.

Tabelul 4-1 redă permeabilitățile relative ale bistratului lipidic, față de un număr de molecule sau ioni de diferite dimensiuni. Notați în special *permeabilitatea extrem de mică pentru ioni*, din cauza încărcăturii lor electrice, și *permeabilitatea foarte mică a glucozei*, din cauza diametrului ei molecular. De notat, de asemenea, că, deși glicerolul are o moleculă aproape de două ori mai mare ca ureea, permeabilitățile acestor două substanțe sînt egale. Explicația rezidă în ușoara liposolubilitate a glicerolului.

Difuziunea simplă prin canalele proteice (ionice) și "porțile" acestor canale

O mulțime de canale proteice asigură transportul pasiv al apei și al substanțelor hidrofile. Aceste substanțe pot difuza direct dintr-o parte în cealaltă a membranei. Totuși, canalele proteice se disting prin două caracteristici importante: (1) Adevese canalele prezintă o permeabilitate selectivă față de anumite substanțe. (2) Multe din canale pot fi închise sau deschise prin intermediul unor mecanisme de "poartă".

Tabel 4-1 RELAȚIA DINTRE DIAMETRUL MOLECULELOR DIFERITELOR SUBSTANȚE ȘI PERMEABILITATEA LOR FAȚĂ DE BISTRATUL LIPIDIC

Substanța	Diametru (nm)	Permeabilitate relativă
Molecula de apă	0,3	1,0
Molecula de uree	0,36	0,0005
Cl ⁻ hidratat	0,386	0,00000001
K ⁺ hidratat	0,396	0,0000000006
Na ⁺ hidratat	0,512	0,0000000002
Glicerol	0,62	0,0006
Glucoză	0,86	0,000009

Permeabilitatea selectivă a diferitelor canale proteice. Marea majoritate a canalelor proteice, dar nu toate, posedă o foarte mare specificitate pentru transportul unor anumite tipuri de ioni sau molecule. Aceasta rezultă din caracteristicile fizice ale canalului însuși ca: diametru, configurație și natura sarcinilor electrice în lungul suprafețelor sale interne. Spre exemplu, unul dintre cele mai importante seturi de canale proteice, așa zisele *canale de sodiu*, au o lărgime de 0,3-0,5 nanometri, iar și mai important, interiorul canalului are o *puternică încărcătură electrică negativă*, așa cum a fost ilustrat în fig.4-4 sus. Se postulează că aceste sarcini negative puternice atrag spre interiorul canalului, în mod preferențial, ionii de sodiu, al căror diametru, în stare nehidratată, este cu mult mai mic decât al altor ioni pozitivi. O dată ajuns în canal, sodiul difuzează în oricare direcție potrivit legilor difuziunii. Astfel, canalul de sodiu este specific selectiv, pentru transportul ionilor de sodiu.

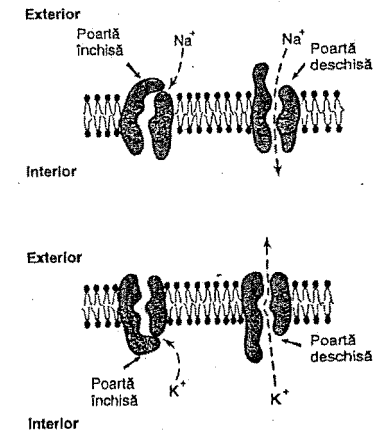


Fig.4-4. Transportul ionilor de sodiu și potasiu prin canalele proteice. Sînt ilustrate, de asemenea, modificările conformaționale ale moleculelor canalului proteic care deschid și închid porțile ce străjuiesc canalele.

Pe de altă parte, un alt set de canale proteice este selectiv pentru transportul potasiului, canal ilustrat în fig.4-4 jos. Aceste canale, având un diametru ceva mai mic decât canalele de sodiu (0,3 nanometri), nu sînt încărcate negativ. Ca o consecință, nu există o forță care să atragă puternic ionii spre aceste canale, și care să le smulgă învelişul hidric. Forma hidratată a ionilor de potasiu are un diametru mult mai redus ca forma hidratată a ionilor de sodiu, deoarece ionul de sodiu are cu un întreg orbital electronic mai puțin decît ionul de potasiu, permițînd nucleului sodiului să atragă mult mai multe molecule de apă decît atrage ionul de potasiu. Ca o consecință, prin aceste canale vor trece selectiv numai ionii de potasiu, în timp ce ionii de sodiu sînt respinși.

Sistemul de porți ale canalelor proteice. Canalele proteice sînt controlate de un sistem de porți ce le reglează permeabilitatea. Acest control este denumit cu termenul englezesc *gating*. Fig.4-4, pe ambele planșe (sus și jos), ilustrează mecanismul de *gating* al canalelor proteice de sodiu și de potasiu. Se consideră că o anumită prelungire a moleculei proteinei de transport, formează o veritabilă poartă care poate închide sau deschide intrarea în canal, ca urmare a unor modificări conformaționale ale moleculei proteice înseși. În cazul canalelor de sodiu, mecanismul de *gating* este localizat la exteriorul membranei celulare, iar în cazul canalelor de potasiu, pe fața sa interioară (în realitate, canalele ionice au o structură mult mai complexă și reprezintă o foarte mare diversitate-n.red.).

Deschiderea sau închiderea porților este controlată în două modalități principale:

1. **Mecanism voltaj-dependent** (poarta voltajului). În această modalitate, conformația moleculară a porții se modifică sub influența potențialului celular transmembranar. De exemplu, în cazul în care pe suprafața internă a membranei celulare se află sarcini electronegative puternice, porțile sodiului rămîn strîns închise; pe de altă parte, pierderea acestor sarcini determină deschiderea porților. Aceasta este cauza fundamentală a potențialelor de acțiune ale neuronilor, ce reprezintă de fapt impulsurile nervoase. Aceste fenomene vor fi discutate în capitolul următor.
2. **Mecanismul liganzilor** (poarta liganzilor sau mecanismul receptor dependent). În această modalitate, unele proteine ale porții canalului sînt deschise ca urmare a fixării altor molecule pe aceste proteine; și în acest caz se produce o modificare conformațională a moleculei proteice, care închide sau deschide poarta. Aceasta se numește "ligand *gating*", iar substanța care se leagă, se numește ligand (mesager chimic). Una dintre cele mai importante circumstanțe cu mecanism al liganzilor, este acțiunea acetilcolinei asupra așa-zisului canal de acetilcolină. Substanța deschide poarta acestui canal, creînd un por cu diametrul de 0,65 nanometri, care permite trecerea tuturor ionilor pozitivi și a moleculelor mai mici decît porul. Această poartă este extrem de importantă pentru transmiterea neuro-neuronală și neuro-musculară a semnalelor.

Stările închis/deschis ale porților canalelor. Fig.4-5 ilustrează o caracteristică de interes special a canalelor voltaj - dependente. Sînt prezentate două înregistrări ale curentului electric ce trece printr-un singur canal de sodiu, în condițiile unui gradient de potențial transmembranar de 25 mV. Canalul conduce curent după legea "totul sau nimic". Se poate constata bruschețea închiderii și a deschiderii porții acestui canal, timpul necesar trecerii de la o stare la cealaltă fiind de ordinul citorva milionimi de secundă. Acesta reprezintă un exemplu al rapidității producerii modificărilor conforma-

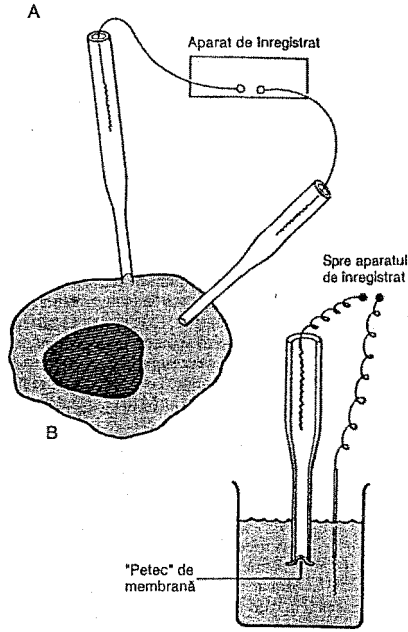
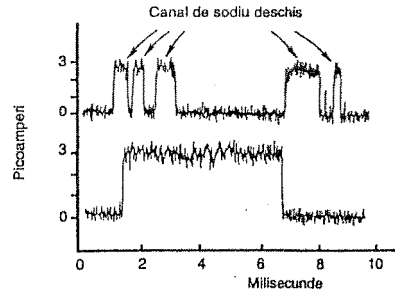


Fig.4-5. A-Înregistrarea curentilor printr-un singur canal de sodiu voltaj dependent, demonstrîndu-se principiul tot sau nimic pentru deschiderea canalului. B-Metoda "patch-clamp" pentru înregistrarea curentilor printr-un singur canal proteic. La stînga, înregistrarea este realizată la nivelul unui "petec" de membrană celulară intactă. La dreapta, înregistrarea este realizată pe un "petec" de membrană celulară izolată.

ționale ale porții moleculei proteice. La un anumit voltaj, canalul poate rămîne închis tot timpul, sau aproape tot timpul, în timp ce la alt nivel de voltaj, el poate rămîne deschis tot timpul, sau aproape tot timpul. La valori intermediare ale voltajului, porțile se deschid și se închid intermitent, permițînd trecerea unui curent de valoare intermediară între un maximum și un minimum.

Metoda de "Patch-Clamp" (fixarea voltajului unui "petec" de membrană), pentru înregistrarea curentului ionic al unui singur canal. Ne-am putea mira cum de este posibil tehnic să înregistrezi curgerea curentului electric printr-un singur canal, ca în schema din fig.4-5 A. Tehnica de "patch-clamp", ilustrată în fig.4-5 B, a permis realizarea acestei performanțe. Pe scurt, se aplică pe suprafața exterioră a membranei celulare vârful unei micropipete avînd diametrul de numai 1-2 micrometri, și se sucionează ușor porțiunea respectivă a membranei, spre interiorul pipetei. Astfel, se obține un mic "petecel" de membrană, în care se află de obicei un singur canal ionic, ai cărui curenți electrici individuali pot fi măsurați cu mare precizie.

Pipeta, avînd la capătul ei petecul de membrană, poate fi menținută pe loc, sau, "smulgînd-o" cu petec cu tot, o putem cufunda într-o soluție liberă. Aceasta permite schimbarea după dorință a compoziției lichidului din interiorul sau exteriorul pipetei. De asemenea, voltajul celor două fețe ale membranei poate fi variat sau menținut fix ("clamped") la valorile dorite. Variînd concentrațiile diferiților ioni, precum și valorile voltajului, se pot studia caracteristicile transportului și mecanismele porților fiecărui tip de canal.

Diffuziunea facilitată

Se mai numește și difuziunea mediată de cărauși, deoarece implică prezența unei *proteine-carrier* specifică, care ajută substanța la traversarea pasivă a membranei. Mai pe scurt, căraușul *facilitează* difuziunea substanței prin membrană.

Între difuziunea facilitată și difuziunea simplă prin canale deschise, există o mare deosebire; în timp ce rata difuziunii simple crește proporțional cu concentrația substanței difuzibile, în cazul difuziunii facilitate, rata difuziunii atinge un maximum, denumit *Vmax*, pe măsura creșterii concentrației substanței.

Cine limitează rata difuziunii facilitate? O explicație probabilă ar fi aceea că, o dată pătrunsă în canal, substanța este legată. Apoi, într-o fracțiune de secundă, se produce o modificare conformațională a proteinei *carrier*, care determină deschiderea canalului la partea opusă a membranei. Este evident că rata transportului prin acest mecanism nu poate depăși niciodată rata modificărilor conformaționale repetitive ale moleculei proteice *carrier*.

Printre cele mai importante substanțe care difuzează facilitat, se numără *glucoza* și *majoritatea aminoacizilor*. Glucoza are o moleculă cărauș, cu o greutate moleculară de aproximativ 45.000; ea poate transporta și alte monozaharide cu structură similară glucozei, ca: manoză, galactoză, xiloza și arabinoză. Insulina poate mări rata difuziunii facilitate a glucozei de 10-20 de ori. Acesta este principalul mecanism, prin care insulina controlează utilizarea glucozei în organism, așa cum vom discuta la capitolul 52.

Factorii care afectează rata netă a difuziunii

Din cele expuse pînă acum, a devenit evident că numeroase substanțe diferite pot difuza fie prin bistratul lipidic al membranei celulare, fie prin canalele ionice. Oricum, cititorul trebuie să înțeleagă că orice substanță care difuzează într-un sens, poate difuza și în sensul celălalt. Pentru celulă nu are

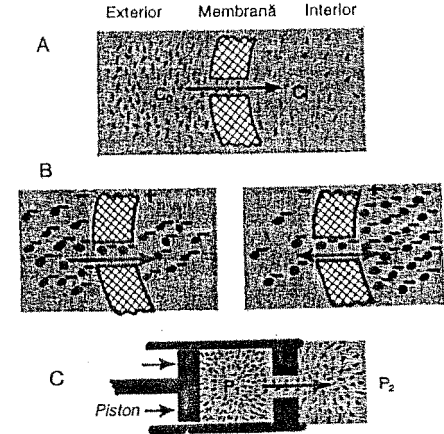


Fig.4-6. Efectul (A) diferenței de concentrație, (B) diferenței electrice și (C) de presiune asupra difuziunii nete a moleculelor și ionilor printr-o membrană celulară.

importanță cantitatea totală de substanță care difuzează în cele două sensuri, ci diferența dintre aceste două, care reprezintă rata netă a difuziunii într-un singur sens. Factorii care afectează această rata sînt: (1) permeabilitatea membranei, (2) suprafața membranei, (3) diferența de concentrație a substanței care difuzează pe cele două fețe ale membranei, (4) diferența de presiune transmembranară, și (5) în cazul ionilor, diferența de potențial dintre cele două fețe ale membranei.

Permeabilitatea membranei. Permeabilitatea unei membrane pentru o anumită substanță reprezintă rata netă de difuziune a substanței pe unitatea de suprafață a membranei pentru o diferență de concentrație de o unitate (în absența unor gradienti electrice sau presionale). Permeabilitatea membranei este afectată de: (1) grosimea membranei, (2) liposolubilitatea substanței, (3) numărul de canale proteice prin care poate trece substanța, (4) temperatura, și (5) greutatea moleculară a substanței difuzibile.

În final, pentru a determina efectul total asupra difuziunii mai trebuie să luăm în considerație și suprafața membranei. Dacă înmulțim permeabilitatea cu suprafața obținem coeficientul de difuziune. Acesta este:

$$D = P \times S$$

în care D este coeficientul de difuziune, P este permeabilitatea și S suprafața totală.

Efectul diferenței de concentrație. Fig.4-6 A ilustrează o membrană celulară și o substanță aflată în concentrație mare pe fața externă și concentrație mică pe fața internă. Rata difuziunii *spre interior* a acestei substanțe este proporțională cu concentrația moleculelor pe fața *externă*, pentru ca această concentrație determină numărul de molecule ce "bat" de afară, în fiecare secundă, la porțile canalelor. Pe

de altă parte, rata difuziunii spre exterior este proporțională cu concentrația moleculelor în interior. Evident că rata netă a difuziei spre interiorul celulei va fi proporțională cu diferența celor două concentrații:

$$\text{Difuziune netă} \sim D(C_e - C_i)$$

în care C_e = concentrația exterioară, C_i = concentrația interioară, iar D = coeficientul de difuziune al membranei pentru substanța respectivă.

Efectul potențialului electric asupra difuziunii ionilor. Dacă se aplică o diferență de potențial electric transmembranar, ca în fig.4-6 B, ionii se vor mișca din cauza sarcinilor electrice, cu toate că nu există diferențe de concentrație care să le determine mișcarea. Astfel, în panoul din stînga al figurii, concentrațiile ionilor negativi sînt identice de ambele părți ale membranei, însă devin foarte asimetrice, după aplicarea unei sarcini pozitive, în partea dreaptă a membranei și a unei sarcini negative în stînga. Noul gradient electric aplicat transmembranar, determină o mișcare a ionilor negativi spre partea pozitivă a membranei, adică o difuziune netă de la stînga la dreapta, ceea ce va conduce la situația ilustrată în panoul din dreapta al fig.4-6 B, în care a apărut un gradient de concentrație al aceluiași ion, avînd sens opus gradientului electric. Evident că gradientul de concentrație tinde să deplaseze ionii spre stînga, în timp ce gradientul electric le atrage spre dreapta. La un moment dat, se ajunge la un echilibru între cele două forțe opuse. Utilizînd o formulă, numită *ecuația Nernst*, se poate calcula gradientul electric necesar echilibrării gradientului de concentrație al oricărui ion monovalent, precum: sodiu (Na^+), potasiu (K^+), clor (Cl^-). La temperatura corpului (37°C) formula de calcul este:

$$\text{FEM (în milivolți)} = \pm 61 \log \frac{C_i}{C_e}$$

unde: FEM = forța electromotoare (voltajul), dintre fața 1 și fața 2 a membranei, C_e este concentrația de pe fața 1, iar C_i , concentrația de pe fața 2. Polaritatea voltajului pe fața 1, în cazul ecuației de mai sus, este (+) pentru ionii negativi și (-) pentru ionii pozitivi. Această relație prezintă o foarte mare importanță pentru înțelegerea transmiterii impulsului nervos.

Efectul diferențelor de presiune. Uneori, la nivelul celor două fețe ale membranei, se manifestă mari diferențe de presiune. Aceasta se petrece spre exemplu la nivelul membranei capilarului unde presiunea la interior este cu aproximativ 20 mm Hg mai mare ca la exterior. Reamintim că presiunea reprezintă suma tuturor forțelor diferitelor molecule, care lovesc instantaneu unitatea de suprafață. Aceasta înseamnă că, atunci cînd pe una din fețele membranei se exercită o presiune mai mare decît pe cealaltă, suma tuturor forțelor moleculare ce "bat" la porțile canalelor de pe cea față a membranei este cu mult mai mare decît la nivelul celeilalte fețe. Această asimetrie se datorește fie creșterii efective a numărului de molecule care se lovesc de membrană în fiecare secundă, fie creșterii energiei cinetice a numărului mediu de molecule care lovesc membrana. În ambele situații, este generat un surplus de energie care produce o deplasare netă a moleculelor dinspre partea cu presiune ridicată înspre partea cu presiune joasă. Acest efect este ilustrat în fig.4-6 C. Se poate vedea cum un piston, dezvoltînd o mare presiune pe una din fețele membranei, provoacă o difuziune netă spre cealaltă parte a membranei celulare.

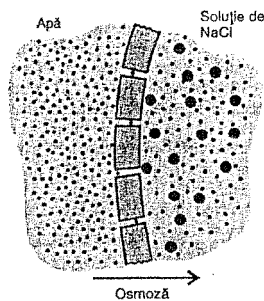


Fig.4-7. Osmoza la nivelul unei membrane celulare, cînd o soluție de NaCl este plasată de o parte a membranei și apă de cealaltă parte.

Osmoza prin membrane cu permeabilitate selectivă – difuziunea netă a apei

Apa reprezintă de departe cea mai abundentă dintre substanțele difuzibile prin membranele celulare. Ar trebui reamintit că în fiecare secundă, prin membrana hematiei, difuzează în ambele sensuri, un volum de apă de 100 de ori mai mare ca volumul hematiei înseși. Normal, cantitățile de apă care difuzează în fiecare sens sînt precis echilibrate, încît nu există difuziune netă de apă. De aceea volumul celulelor rămîne constant. Totuși, în anumite condiții, poate apărea și pentru apă o diferență de concentrație, pe cele două fețe ale membranei, asemănător apariției unor diferențe de concentrație și pentru alte substanțe. Cînd se întîmplă un asemenea lucru, se produce un flux net transmembranar de apă, și celula se va umfla sau se va "zbfîci" (ratatina, usca), în funcție de sensul mișcării nete de apă. Acest proces de flux net de apă cauzat de o diferență de concentrație a apei, se numește *osmoză*.

Pentru a oferi un exemplu de osmoză, reluăm condițiile arătate în fig.4-7, unde pe o față a membranei celulare se află apă distilată, iar pe cealaltă soluție de clorură de sodiu. Intorcîndu-ne la tabelul 4-1, vedem că moleculele de apă traversează membrana celulară cu ușurință, în timp ce ionii de sodiu sau clor trec foarte greu. Astfel, noi putem considera soluția de clorură de sodiu drept un amestec format din molecule de apă avînd o mare permeabilitate și ionii de sodiu și clor lipsiți de permeabilitate. Membrana avînd o permeabilitate selectivă pentru apă, dar nu și pentru ioni, se numește membrană "semipermeabilă". Așa sînt lucrurile, rezultă că în apa distilată moleculele de apă sînt mai dense decît cele din soluția de clorură de sodiu, deoarece, în cazul soluției respective, ionii au "diluat" moleculele de apă. Cu alte cuvinte, s-a generat un gradient de concentrație a apei pe cele două fețe ale membranei. Din aceasta cauză, așa cum rezultă și din fig.4-7, numărul moleculelor de apă care "asaltează" pe unitatea de timp canalele membranei, este mai mare pe partea stîngă decît pe partea dreapta. În acest mod, ia naștere un flux net de apă de la stînga la dreapta, adică se produce osmoză dinspre apa pură înspre soluția de clorură de sodiu.

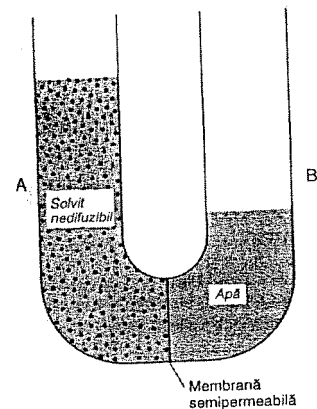


Fig.4-8. Demonstrarea presiunii osmotice pe cele două părți ale unei membrane semipermeabile.

Presiunea osmotică

Dacă în fig.4-7, aplicăm o presiune asupra soluției saline, osmoza apei în această soluție va putea fi încetinită, stopată, sau chiar inversată. Mărimea presiunii necesare pentru a împiedica osmoza, reprezintă *presiunea osmotică* a soluției de clorură de sodiu.

Acest principiu al diferenței de presiune care se opune osmozei, este ilustrat în fig.4-8 în care o membrană semipermeabilă separă două coloane de lichid, una conținînd apă, iar cealaltă orice soluție apoasă a unui (unor) solvit față de care membrana este impermeabilă. Osmoza apei din camera B în camera A conduce la o denivelare progresivă a celor două coloane de lichid pînă cînd se va dezvolta o diferență de presiune suficientă pentru a contracara efectul osmozei. Aceasta diferență de presiune transmembranară, reprezintă presiunea osmotică a soluției ce conține substanța nedifuzibilă.

Importanța numărului de particule osmotice în geneza presiunii osmotice. Presiunea osmotică generată într-o soluție de către particule, indiferent dacă acestea sînt molecule sau ioni, depinde de numărul particulelor pe unitate de volum și nu de masa acestora. Explicația este că într-o soluție, fiecare particulă indiferent de masă, exercită aceeași presiune medie asupra membranei. Toate particulele se ciocnesc între ele cu aceeași energie medie. Dacă am presupune că inițial unele particule posedă energii cinetice mai mari decît altele, în momentul impactului a două particule cu energii diferite, particula cu mai multă energie va ceda o parte din energia sa particulei mai sărace, ridicîndu-i nivelul energetic. Prin repetare, după un timp, toate particulele își vor echilibra energiile cinetice. De aceea, particulele mari, avînd masa (m) mai mare, se mișcă cu viteze (v) mai mici, în timp ce particulele cu mase mai mici au viteze de deplasare mai mari, astfel încît energiile lor cinetice (Ec) medii, calculate după formula de mai jos sînt egale.

$$Ec = mv^2/2$$

În consecință, factorul determinant al presiunii osmotice a unei soluții, este concentrația acesteia înțelesă în termeni de număr de particule și nu în termeni de masă a solvților.

"Osmolalitatea" – Osmolul. Deoarece valoarea presiunii osmotice exercitată de un solvit este proporțională cu concentrația solvitului – ca număr de ioni sau molecule δ , exprimarea concentrației solvitului în termeni de masă nu oferă date concludente. De aceea, în locul gramului, s-a adoptat ca unitate de măsură *osmolul*, care permite exprimarea concentrației în termeni de număr de particule.

Un osmol este numărul de molecule dintr-o moleculă gram (un mol) de substanță nedisociată. Astfel, 180 grame glucoză (care reprezintă un mol de glucoză) reprezintă un osmol de glucoză, deoarece glucoza nu disociază. Pe de altă parte, dacă substanța disociază în doi ioni, atunci un mol din această substanță conține doi osmoli, deoarece numărul de particule osmotice active este dublu. Din aceasta cauză, 58.5 grame (un mol) clorură de sodiu reprezintă 2 osmoli.

O soluție care conține cîte un osmol de solvit, *disolvat în fiecare kilogram de apă*, se spune că are *osmolalitate de un osmol la un kilogram*. O soluție care conține 1/1000 dintr-un osmol la 1 kilogram de apă, are osmolalitatea de 1 miliosmol la kilogram. Osmolalitatea normală a lichidului extracelular și intracelular este de aproximativ 300 miliosmoli la un kilogram de apă.

Relații între osmolalitate și presiunea osmotică. La temperatura normală a corpului, 37°C , o concentrație de un osmol la litru va genera în soluție o presiune osmotică de 19.300 mm Hg. Deci, o concentrație de un miliosmol la litru echivalează cu o presiune osmotică de 19.300 mm Hg. Multiplicînd cu 300, concentrația în miliosmoli a lichidelor corpului, obținem o valoare a presiunii osmotice de 5790 mmHg. Măsurătorile directe indică o valoare de numai 5500 mm Hg. Explicația constă în faptul că numeroși ioni din lichidele corpului, precum cei de sodiu și clor, se atrag puternic între ei, și din această cauză ei nu se pot mișca în soluție fără nici o restricție și nu-și vor manifesta întregul potențial osmotic.

TRANSPORTUL ACTIV

Din discuția de pînă aici, este evident că *nici o substanță nu poate difuza împotriva gradientului electrochimic*, ce reprezintă suma tuturor forțelor de difuziune care acționează asupra membranei, forțele generate de građientele de concentrație, electrice și de presiune. De aceea, se spune adeseori, că substanțele nu pot difuza "la deal".

Totuși, se constată că unele substanțe, necesare celulei, se află în mari concentrații în lichidul intracelular, în timp ce concentrația lor în lichidul extracelular este foarte joasă. Acest lucru este adevărat pentru ionii de potasiu. Se întîlnește și situația inversă, cînd celula trebuie să mențină concentrația intracelulară a unei substanțe la valori joase, în timp ce în lichidul extracelular concentrația substanței respective este foarte ridicată. Acesta este adevărat în special pentru ionii de sodiu. Evident că nici unul dintre aceste două efecte nu poate decurge prin simpla difuziune, pentru că difuziunea tinde întotdeauna să niveleze diferențele de concentrație de pe cele două fețe ale membranei. Trebuie să existe o altă sursă de energie care să asigure transportul ionilor de potasiu "la deal", adică spre interiorul celulei, și al ionilor de sodiu tot "la deal", dar în sens opus, înspre exteriorul celulei. Cînd

o membrană celulară deplasează molecule sau ioni, la deal, împotriva gradientului de concentrație, (sau "la deal", împotriva gradientului electric, sau a celui presional), procesul se numește *transport activ*.

Între substanțele transportate activ prin membrana celulară se numără ionii: de sodiu, potasiu, calciu, fier, hidrogen, clor, iod, urât, câteva zaharuri, precum și majoritatea aminoacizilor.

Transportul activ primar și secundar. Transportul activ este împărțit în două tipuri în funcție de sursa de energie utilizată pentru transport. Acestea se numesc *transportul activ primar* și *transportul activ secundar*. În cazul transportului activ primar, energia provine direct din descompunerea ATP sau a altor fosfați macroergici. În transportul activ secundar, este utilizată energia unui gradient ionic de concentrație, generat anterior prin transport activ primar. În ambele cazuri transportul este dependent de prezența unor proteine *carrier*, care penetrează membrana, la fel ca în cazul difuziunii facilitate. Totuși, în cazul transportului activ proteinele *carrier* funcționează într-un mod diferit față de al cărușilor difuziunii facilitate deoarece cărușul transportului activ imprimă energie substanțelor transportate, spre a-i determina deplasarea împotriva gradientului electrochimic. Dar să luăm câteva exemple de transporturi active primar și secundar, și să le analizăm mai în detaliu.

Transportul activ primar – "pompa" de sodiu-potasiu

Printre substanțele transportate prin mecanism activ primar se găsesc ionii de sodiu, de potasiu, de calciu, de hidrogen, de clor și alți câțiva ioni. De menționat că nu toate aceste substanțe sînt transportate prin membranele tuturor celulelor. De asemenea, diferă și localizările acestor pompe. Unele funcționează mai ales la nivelul sistemului de membrane intracelulare, mai degrabă decît la nivelul membranei celulare, așa cum înțîlnim la rețiculul sarcoplasmic al fibrelor musculare striate. Alte pompe se află pe una din cele două membrane ale mitocondrii. Toate însă funcționează cam pe baza aceluiași mecanism fundamental.

Cel mai bine studiat este mecanismul de transport activ al sodiului și potasiului numit *pompa de sodiu-potasiu*. Aceasta transportă ionii de sodiu din celulă în afară și ionii de potasiu din afară, înăuntrul celulei. Pompa este prezentă în toate celulele corpului și are misiunea de a menține gradientele transmembranare de concentrație ale sodiului și ale potasiului precum și de a genera la interior potențialul electric negativ. Vom vedea în capitolul următor că activitatea acestei pompe asigură fundamentul conductibilității nervilor.

Fig.4-9 ilustrează componentele de bază ale pompei Na-K. Proteina căruș este un complex format din două proteine globulare separate, una mai mare avînd greutatea moleculară de 100.000 și alta mai mică, avînd greutatea moleculară de 55.000. Funcția proteinei mai mici nu se cunoaște. Componenta mai mare prezintă trei caracteristici importante pentru funcția de pompă:

1. La extremitatea endocelulară a proteinei, se află trei situsuri receptoare pentru legarea a trei ioni de sodiu.
2. La extremitatea exterioră a aceleiași proteine se află două situsuri receptoare pentru doi ioni de potasiu.
3. Extremitatea interioară a proteinei în vecinătatea receptorilor pentru sodiu are activitate ATP-azică.

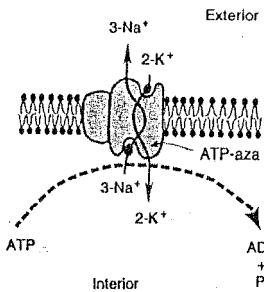


Fig.4-9. Mecanismul postulat pentru funcționarea pompei sodiu-potasiu.

Acum să vedem cum funcționează pompa: în momentul cînd la capătul interior se leagă trei ioni de sodiu, iar la capătul exterior doi ioni de potasiu, are loc activarea funcției ATP-azice a proteinei. Aceasta va descompune ATP în ADP plus o mare cantitate de energie, care induce modificări conformaționale ale proteinei *carrier*. În urma acestor schimbări, ionii de sodiu sînt expulzați din celulă, iar ionii de potasiu sînt pompați în celulă. Din păcate, mecanismul acestor schimbări conformaționale ale cărușului nu a fost încă descoperit.

Pompa de calciu

Un alt mecanism foarte important de transport activ primar este pompa de calciu. Concentrația ionilor de calciu în citosolul intracelular este menținută la valori extrem de joase, de 10.000 de ori mai mici ca în lichidul extracelular. Aceasta se realizează datorită activității a două pompe de calciu. Una se află în membrana celulară și pompează calciu afară din celulă. Cealaltă pompează calciu în unul sau mai multe din organele veziculare ale celulei, ca rețiculul sarcoplasmic, în cazul fibrelor musculare striate, sau în mitocondrii, ca în toate celulele. În toate cazurile, proteina *carrier* penetrează complet membrana, are funcție ATP-azică, și operează la fel ca pompa de sodiu, cu singura deosebire că această proteină are situsul de legare pentru calciu și nu pentru sodiu.

Saturația transportului activ

Transportul activ se saturează în același mod în care se saturează și difuziunea facilitată. Cauza saturării constă în rata limitată în care se pot produce reacțiile de legare, eliberare și schimbare conformațională a cărușului.

Energetica transportului activ

Cantitatea de energie necesară pentru transportul activ prin membrană, (în afara energiei calorice degajată din reacțiile chimice) depinde de gradul în care substanța este concentrată în timpul transportului. Comparativ cu energia necesară pentru a concentra o substanță de 10 ori, concentrarea de 100 de ori va necesita o energie de două ori mai mare, iar

pentru a o concentra de 1.000 ori este necesară o energie de trei ori mai mare. Altfel spus, energia necesară este proporțională cu logaritmul gradului în care este concentrată substanța respectivă, conform formulei:

$$\text{Energia (în calorii per osmol)} = 1400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

Aceasta înseamnă în termeni de calorii, că energia necesară pentru a concentra de zece ori un osmol de substanță este de aproximativ 1400 calorii, iar de o sută de ori, 2800 calorii. Se poate vedea cum cheltuiala de energie necesară pentru a concentra anumite substanțe în celulă, sau pentru a îndepărta alte substanțe din celulă, împotriva unor gradient de concentrație, poate fi uneori foarte mare. Anumite celule, precum celulele tubulare renale și majoritatea celulelor glandulare, cheltuiesc pînă la 90% din energia lor pentru procese de transport activ.

Transportul activ secundar – co-transport și contra-transport (antiport)

Transportul activ de sodiu în afara celulei duce la creșterea concentrației sodiului în lichidul extracelular și la scăderea dramatică a concentrației sodiului în interiorul celulei. Acest gradient de concentrație al sodiului are semnificația unei adevărate bănci de energie, deoarece sodiul extracelular în exces are tendința să difuzeze în celulă. În condiții determinate, energia de difuziune a sodiului poate trage efectiv cu sine o altă substanță spre interiorul celulei. Acesta este mecanismul de co-transport cu sodiul; el reprezintă o formă de transport activ secundar.

Pentru realizarea co-transportului este necesar un mecanism de cuplaj. Acesta este îndeplinit de o altă proteină *carrier* din membrana celulară. Cărușul fixează mai întîi sodiul și substanța ce urmează a fi co-transportată; apoi, această proteină suferă o modificare conformațională, iar energia gradientului de sodiu asigură transportul prin membrană al ambelor substanțe.

În cazul *contra-transportului* (antiport), sodiul de asemenea tinde să difuzeze în celulă, numai că acum, substanța ce urmează a fi transportată se află la interiorul celulei, și trebuie scoasă afară. De aceea, sodiul se fixează la capătul exterior, iar substanța cealaltă la capătul interior al proteinei *carrier*. De îndată ce s-au fixat ambii pasageri, proteina suferă modificarea conformațională respectivă, și cu ajutorul energiei gradientului de concentrație are loc pătrunderea sodiului în celulă și expulzarea celeilalte substanțe.

Co-transportul cu sodiu al glucozei și al aminoacizilor. Glucoza și numeroși aminoacizi sînt transportați în multe

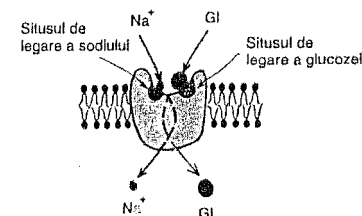


Fig.4-10. Un mecanism postulat pentru co-transportul Na-glucoză.

celule împotriva gradientelor de concentrație; mecanismul este de co-transport, așa cum e ilustrat în fig.4-10. Proteina *carrier* are două situsuri de legare la partea sa externă: unul pentru sodiu, celălalt pentru glucoză. Diferența de concentrație a sodiului pe cele două părți ale membranei asigură energia transportului. Proteina de transport are proprietatea de a nu suferi nici o modificare conformațională, pînă în momentul în care și sodiul și glucoza nu au fost fixate. Dar, cînd ambele substanțe au fost atașate, modificarea conformațională se produce automat, și atât sodiul cît și glucoza sînt transportate simultan în celulă. Așadar, acesta este un mecanism de *co-transport sodiu-glucoză*.

Co-transportul sodiu-aminoacizi se petrece în același mod, cu deosebirea că sînt folosite alte tipuri de proteine de transport. Au fost identificate cîinci tipuri diferite de proteine de transport al aminoacizilor, fiecare proteină transportînd cîte un subset de aminoacizi grupați după caracteristici moleculare specifice.

Co-transportul de sodiu al glucozei și al aminoacizilor se înțîlnește în special la celulele mucoasei intestinale și tubulare renale, ajutînd absorbția acestor substanțe în sînge, așa cum vom discuta în capitolele următoare.

Contra-transportul sodiu-calciu și sodiu-hidrogen. Aceste două mecanisme de contra-transport prezintă o importanță specială. Antiportul de calciu are loc în toate sau aproape în toate membranele celulare, cu deplasarea sodiului în celulă și a calciului în afara celulei, ambii fiind legați la aceeași proteină de transport într-un mecanism antiport unic. Acest mecanism se adaugă la mecanismul de transport activ de calciu existent în unele celule.

Antiportul sodiu-hidrogen se petrece în cîteva țesuturi. O localizare de mare însemnătate este la nivelul tubului contort proximal al nefronului, unde sodiul se deplasează dinspre lumenul tubular în nefrocit, concomitent cu deplasarea ionilor de hidrogen spre lumen. Acest mecanism reprezintă cheia controlului ionilor de hidrogen din lichidele corpului.

REFERINȚE

- Biggio, G. and Costa, E. (eds.): Chloride Channels and their modulation by Neurotransmitters and Drugs. New York, Raven Press, 1988
 Bretag, A.H.: Muscle Chloride channels. *Physiol.Rev.*, 67:618, 1987
 Chasis, J.A. and Shohet, S.B.: Red cell biochemical anatomy and membrane properties. *Annu.Rev.Physiol.*, 49:237, 1987
 Dinno, M.A. and Armstrong, W.M. (eds.) Membrane Biophysics III: Biological Transport, New York, Alan R. Liss, Inc., 1988
 Forgacs, M.: Structure and function of vacuolar class of ATP-driven proton pumps. *Physiol.Rev.*, 69:765, 1989

- Haas, M.: Properties and diversity of Na-K-Cl cotransporters. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:443, 1989
 Hidalgo, C. (ed.): Physical Properties of Biological Membranes and their Functional Implications. New York, Plenum Publishing Corp., 1988
 Hoffmann, E.K. and Simonsen, L.O.: Membrane mechanism in volume and pH regulation in vertebrate cells. *Physiol.Rev.*, 69:315, 1989
 Kim, C.H. and Tedeschi, H. (eds.) Advances in Membrane Biochemistry and Bioenergetics, New York, Plenum Publishing Corp, 1987

Latorre, R. et al: Varieties of calcium-activated potassium channels. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:385, 1989
 Langer, P.: Dynamics of ion transport systems in membranes. *Physiol.Rev.*, 67:1296, 1987
 Narahashi, T.: Ion Channels. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
 Petersen, O.H. and Petersen, C.C.H.: The Patch-clamp technique: Recording ionic currents through single pores in the cell membrane. *News Physiol.Sci.*, 1:5, 1986
 Reuter, H.: Modulation of ion channels by phosphorylation and second messengers. *News Physiol.Sci.*, 2:168, 1987

Schatzmann, H.J.: The calcium pump of the surface membrane and of the sarcoplasmic reticulum. *Annu.Rev.Physiol.* 51:473, 1989
 Stein, W.D. (ed.): The Ion Pumps Structure, Function and Regulation. New York, Alan R.Liss Inc., 1989
 Trimmer, J.S. and Agnew, W.S.: Molecular diversity of voltage-sensitive Na channels. *Annu.Rev.Physiol.* 51:401, 1989.
 Verner, K., and Schatz, G.: Protein translocation across membranes. *Science*, 241:1307, 1988
 Welsh, M.J.: Electrolyte transport by airways epithelia. *Physiol.Rev.*, 67:1143, 1987.

INTREBĂRI

1. Care sînt principalele diferențe dintre compoziția lichidului intracelular și extracelular?
2. Descrieți proprietățile de transport ale barierei lipidice a membranei celulare. Care substanțe o traversează cu ușurință și de ce?
3. Descrieți caracteristicile proteinelor transportor.
4. Explicați mecanismul difuziunii. Explicați de asemenea diferența dintre difuziunea simplă și difuziunea facilitată.
5. Dați exemplu de substanțe transportate la nivelul membranei celulare prin difuziune simplă.
6. Dați exemplu de substanțe transportate la nivelul membranei celulare prin difuziune facilitată. De ce are difuziunea facilitată cît și transportul activ se "saturează", - adică de ce ambele mecanisme sînt limitate de o rată maximă de transport a substanțelor?
7. Cum traversează ionii prin membrana celulară? Explicați ce se înțelege prin porțile canalelor proteice de transport. Explicați, de asemenea, ce se înțelege prin dependența de voltaj (*voltage gating*) și dependența de liganzi (*ligand gating*) a porților.
8. Explicați cum este influențată difuziunea netă prin membrana celulară, de către fiecare din următorii factori: (a) permeabilitatea membranei, (b) diferența de concentrație transmembranară, (c) diferența de potențial transmembranar, și (d) diferența transmembranară de presiune.
9. Scrieți ecuația lui Nernst. Care va fi potențialul de membrană dacă la interiorul celulei, concentrația ionilor de sodiu este de zece ori mai mare ca la exterior, și ionii de sodiu sînt singurii care pot străbate membrana?
10. Explicați mecanismele osmozei și ale presiunii osmotice.
11. De ce presiunea osmotică este determinată de concentrația molară a soluției și nu de masa de solvit dizolvată?
12. Dați relația numerică dintre osmolalitatea unei soluții și presiunea ei osmotică.
13. Care este diferența dintre difuziunea facilitată și transportul activ?
14. Descrieți mecanismul "pompei" de sodiu-potasiu.
15. Care substanțe sînt transportate activ în diferite celule ale corpului?
16. De cîtă energie este nevoie pentru a concentra un osmol de substanță de 10 ori? Dar de 1.000 ori?
17. Explicați mecanismul de sodiu co-transport. Ce substanțe mai importante sînt transportate în diferite celule prin acest mecanism?

Nervul și mușchiul

- 5 Potențiale de membrană și potențiale de acțiune
- 6 Contractia mușchiului scheletic
- 7 Transmiterea neuro-musculară: funcțiile mușchiului neted

Potențiale de membrană și potențiale de acțiune

Potențialele electrice transmembranare se întâlnesc practic la toate celulele corpului, dar unele dintre acestea, precum celula nervoasă și celula musculară, sînt "excitabile" adică sînt capabile de autogenerare la nivelul propriei membrane a unor impulsuri electrochimice și în majoritatea cazurilor, să folosească aceste impulsuri pentru a conduce semnale de-a lungul membranei lor. Și alte tipuri celulare, prezintă diferite modificări ale potențialelor de membrană, care joacă probabil un rol important în controlul numeroaselor funcții celulare.

BAZELE FIZICE ALE POTENȚIALELOR DE MEMBRANĂ

Potențialele membranare de difuziune

Figura 5-1 A și B ilustrează o fibră nervoasă lipsită de mecanisme de transport atît pentru sodiu cît și pentru potasiu. În fig. 5-1 A concentrația potasiului la interior este foarte mare, în timp ce la exterior este foarte joasă. Să presupunem acum că membrana este foarte permeabilă pentru potasiu dar nu și pentru alți ioni. Din cauza gradientului mare de concentrație al potasiului, ionii acestuia vor avea tendința de a ieși din celulă ducînd cu ei sarcini pozitive. Ca urmare exteriorul membranei va deveni pozitiv, iar interiorul va rămîne negativ datorită anionilor negativi de la interior ce nu pot difuza în afară. Această nouă diferență de potențial va respinge prin sarcinile externe pozitive ieșirea în continuare a ionilor pozitivi de potasiu. În aproximativ o milisecundă, aceste modificări de potențial devin suficient de mari spre a putea contracara continuarea difuziunii nete spre exterior a potasiului, în ciuda marelui gradient de concentrație al acestui ion. Normal, în fibrele nervoase groase, la mamifere, diferența de potențial necesară atingerii acestui echilibru este în jur de 95 mV, cu negativitatea la interiorul membranei.

Figura 5-1 B ilustrează același fenomen ca în fig. 5-1 A, dar cu o mare concentrație a sodiului la exterior și o concentrație mică a acestui ion la interior. Acești ioni sînt de asemenea încărcăți pozitiv, iar în acest caz membrana este de asemenea larg permeabilă numai pentru sodiu și impermeabilă pentru toți ceilalți ioni. Difuziunea ionilor de sodiu spre interior, determină polarizarea inversă a membranei, cu pozitivitate interioară și negativitate exterioară. Din nou, potențialul de membrană atinge în cîteva milisecunde o valoare suficientă pentru a stopa continuarea difuziunii nete a sodiului spre interior. Desigur că de data aceasta, pentru fibrele nervoase groase de mamifer, valoarea potențialului de echilibru va fi alta: 65 mV cu pozitivitatea la interiorul fibrei.

Astfel, în ambele panouri ale fig. 5-1, se vede cum în anumite condiții, existența unui gradient de concentrație ionică de o parte și de alta a unei membrane cu permeabilitate selectivă, poate genera un potențial de membrană. În ultima parte a acestui capitol vom vedea cum numeroase variații bruște ale potențialelor de membrană survenite cu ocazia transmiterii impulsurilor prin nervi și mușchi au la bază schimbări rapide ale unor asemenea potențiale de difuziune.

Relația dintre potențialul de difuziune și gradientul de concentrație. Ecuația Nernst. Valoarea potențialului transmembranar, care previne total fenomenul de difuziune netă prin membrană în oricare sens, al unui ion, reprezintă **potențialul Nernst** al acelui ion. Mărima acestui potențial este dată de **raportul** dintre concentrațiile ionului respectiv pe cele două părți ale membranei un raport mai mare, va antrena o mai mare tendință de difuziune într-un anumit sens a acestui ion, și deci un potențial Nernst mai mare. Următoarea ecuație numită **ecuația Nernst** poate fi utilizată pentru a calcula potențialul Nernst al oricărui ion monovalent la temperatura corpului de 37°C:

$$FEM \text{ (mV)} = \pm 61 \log(C_i/C_e)$$

Cînd utilizăm această formulă semnul potențialului este (+) în cazul ionilor negativi și (-) în cazul ionilor pozitivi.

Astfel, dacă la interior concentrația unui ion pozitiv (ionii de potasiu, spre exemplu) este de zece ori mai mare ca la exterior, log din 10 este egal cu 1, deci potențialul Nernst calculat va fi de -61 mV la interiorul membranei.

Măsurarea potențialului de membrană

Metoda de măsurare a potențialului de membrană este aparent simplă teoretic, dar adesea foarte dificilă în practică din cauza dimensiunilor mici ale majorității fibrelor. Figura 5-2 ilustrează o pipetă minuscultă, umplută cu o soluție electrolitică puternică (KCl), implantată prin membrana celulară în interiorul fibrei. Un alt electrod, denumit "electrodul indiferent" este plasat în lichidul interstițial, iar diferența de potențial dintre interiorul și exteriorul fibrei se măsoară cu un voltmetru corespunzător. Acesta constă dintr-o aparată electronică foarte sofisticată, capabilă să măsoare voltagje foarte mici în condițiile unor rezistențe enorme existente la vârful micropipetei, al cărei diametru măsoară sub 1 micrometru iar rezistența electrică este de aproximativ un miliard de ohmi. Pentru a înregistra variațiile rapide de potențial, din timpul transmiterii impulsurilor nervoase, micropipeta se conectează la un osciloscop, așa cum vom explica mai departe.

POTENȚIALUL MEMBRANAR DE REPAUS AL NERVIILOR

Potențialul de membrană al fibrelor nervoase groase, atunci cînd acestea nu transmit semnale nervoase este de aproximativ -90 mV. Cu alte cuvinte, potențialul din interiorul fibrei este cu 90 mV mai negativ decît potențialul lichidului interstițial din afara acesteia. Descrierea tuturor factorilor ce

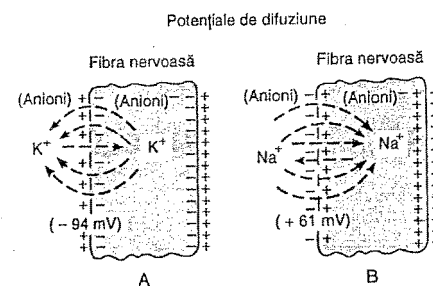


Fig. 5-1. A: Geneza unui potențial de difuziune printr-o membrană celulară, ca urmare a difuziunii ionilor de potasiu din celulă în afara ei printr-o membrană permeabilă selectivă doar pentru potasiu. B: Geneza unui potențial de difuziune cînd membrana este permeabilă doar pentru ionii de sodiu. Observați că potențialul de pe suprafața internă a membranei este negativ cînd difuzează ionii de potasiu și pozitiv cînd difuzează cei de sodiu, datorită gradientelor de concentrație opuse ale acestor doi ioni.

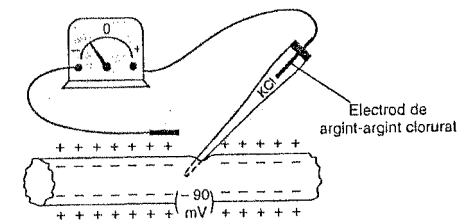


Fig. 5-2. Măsurarea potențialului de membrană al unei fibre nervoase utilizîndu-se un microelectrod.

determină nivelul acestui potențial, se va face în următoarele cîteva paragrafe, dar înainte de aceasta, trebuie să descriem mecanismele de transport ale sodiului și potasiului prin membrana fibrei nervoase în condiții de repaus.

Transportul activ prin membrană al ionilor de sodiu și potasiu - Pompa sodiu-potasiu. Mai întîi să reamintim din capitolele anterioare, că toate membranele celulelor corpului au puternice pompe de sodiu-potasiu, și că așa cum rezultă din fig. 5-3, acestea pompează continuu ionii de sodiu în afară și ionii de potasiu spre interiorul fibrei. Reamintim de asemenea că sînt pompate mai multe sarcini pozitive spre exterior decît spre interior (trei ioni de sodiu sînt dați afară pentru fiecare doi ioni de potasiu transportați înăuntru), lăsînd un deficit net de ioni pozitivi la interior, ceea ce echivalează cu geneza unor sarcini negative la interiorul membranei celulare.

Această pompă de sodiu-potasiu generează astfel mari gradiente de concentrație pentru sodiu și potasiu, de o parte și de alta a membranei neuronale în repaus. Aceste gradiente sînt următoarele:

Na+ (afară):	142 mEq/L
Na+ (înăuntru):	14 mEq/L
K+ (afară):	4 mEq/L
K+ (înăuntru):	140 mEq/L

Raporturile respective interior/exterior ale acestor doi ioni sînt:

$$\begin{aligned} \text{Na+ interior/Na+ exterior} &= 0,1 \\ \text{K+ interior/K+ exterior} &= 35,0 \end{aligned}$$

Scurgeri de potasiu și de sodiu prin membrana neuronului. În partea dreaptă a fig. 5-3, este ilustrat în membrana celulară un canal proteic prin care se pot scurge

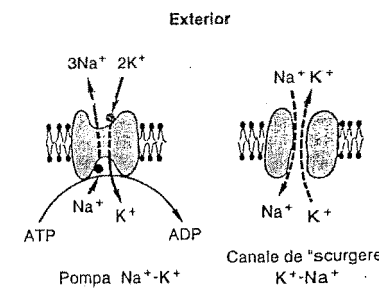


Fig. 5-3. Caracteristicile funcționale ale pompei sodiu-potasiu și ale canalelor potasiu-sodiu.

ionii de potasiu și de sodiu, numit canal de "scurgere" sodiu-potasiu. Există multe asemenea proteine care permit scăpării ionice. Totuși, se pune un accent deosebit pe scurgerea potasiului deoarece aceste canale sînt cu mult mai permeabile pentru potasiu decît pentru sodiu (în mod normal de 100 de ori mai permeabile). Vom vedea mai departe că această permeabilitate diferențiată este extrem de importantă în stabilirea nivelului normal al potențialului membranal de repaus.

Originea potențialului membranal normal de repaus

Figura 5-4 ilustrează determinanții principali ai valorii de -90 mV a potențialului membranal de repaus. Aceștia sînt următorii:

Potențialul de difuziune al potasiului. În fig.5-4 A, presupunem că singurul ion care difuzează prin membrană este potasiul, fapt ilustrat de prezența canalelor deschise între potasiul de la interiorul membranei și potasiul de la exterior. Datorită valorii mari a raportului dintre concentrațiile interne și externe ale potasiului (35/1), potențialul Nernst corespunzător acestui raport este -94mV, deoarece $\log_{35}=1,54$, pe care înmulțindu-l cu -61, obținem -94 mV. De aceea, dacă potențialul de repaus ar fi generat exclusiv de difuziunea ionilor de potasiu, valoarea sa ar trebui să fie -94 mV.

Contribuția difuziunii sodiului prin membrana neuronală. Figura 5-4 B ilustrează și o participare a slabei permeabilități a membranei neuronale pentru ionii de sodiu, care difuzează în cantități foarte mici prin canalele de scurgere Na-K. Raportul sodiu interior/sodiu exterior este 0,1 și acesta va da un potențial Nernst calculat de + 61mV la interiorul membranei. Dar tot în fig.5-4 B, apare și potențialul de difuziune al potasiului cu valoarea de -94 mV. Cum interacționează aceste două tendințe, și care va fi potențialul sumat? Intuitiv, dată fiind discrepanța dintre permeabilitatea foarte mare a membranei pentru potasiu și foarte mică pentru sodiu, devine logic să considerăm că difuziunea potasiului contribuie cu mult mai mult la gena potențialului de membrană decît difuziunea sodiului. În fibra nervoasă normală permeabilitatea pentru ionii de potasiu este de aproximativ 100 ori mai mare decît cea pentru sodiu astfel că rezultatul net va fi o valoare de aproximativ - 86 mV, indicată în partea dreapta a figurii.

Contribuția pompei Na-K. În sfîrșit, în fig.5-4 C apare și contribuția pompei Na-K. Aici are loc o activitate continuă de pompare a trei ioni de sodiu în afara membranei, contra a doi ioni de potasiu pompați la interior. Faptul că sînt pompați mai mulți ioni de sodiu în afară și mai puțini ioni de potasiu înăuntru, generează o pierdere continuă de sarcini pozitive din interiorul celulei. Aceasta reprezintă o cauză suplimentară de negativare interioară cu o valoare de aprox. -4 mV, pe lîngă cea provocată numai prin difuziune. De aceea așa cum se arată și în fig.5-4 C, potențialul net de membrană rezultat al interacțiunii concomitente a celor trei factori va fi de - 90 mV.

În rezumat, potențialul de membrană rezultat numai din interacțiunea potențialelor de difuziune ale potasiului și sodiului, ar avea valoarea de -86mV, fiind determinat aproape în totalitate de difuziunea potasiului. La acesta se mai adaugă -4mV, contribuția la potențialul de membrană a pompei electrogenice Na-K, conducînd la un potențial final de -90mV.

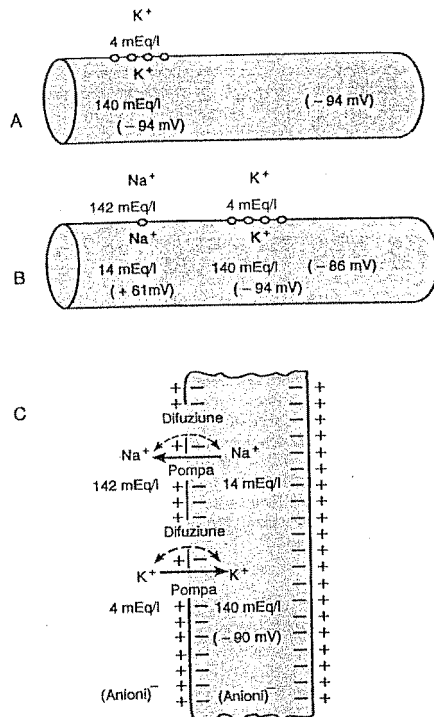


Fig.5-4. Gena potențialelor de repaus în fibrele nervoase în trei condiții separate: A: cînd potențialul de membrană este determinat în întregime de difuziunea potasiului. B: cînd potențialul de membrană este determinat de difuziunea atât a sodiului cît și a potasiului. C: cînd potențialul de membrană este determinat prin difuziunea atât a sodiului și potasiului cît și prin pomparea acestor doi ioni de către pompa de sodiu-potasiu.

POTENȚIALUL DE ACȚIUNE AL NERVULUI

Semnala nervoase sînt transmise prin intermediul potențialelor de acțiune, care constau din variații rapide ale potențialului de membrană. Fiecare potențial de acțiune începe cu o trecere bruscă de la un potențial de membrană negativ la un potențial de membrană pozitiv, și se termină cu revenirea aproape tot așa de bruscă la potențialul negativ. Pentru a conduce impulsul nervos, potențialul de acțiune se deplasează în lungul fibrei nervoase pînă la capătul acesteia. În partea superioară a fig.5-5, sînt prezentate perturbările survenite la nivelul membranei în timpul potențialului de acțiune care începe cu transferul de sarcini pozitive spre interiorul membranei și sfîrșește cu revenirea sarcinilor pozitive la exteriorul membranei. În partea de jos sînt redată grafic variațiile succesive ale potențialului de membrană pe parcursul a cîteva zecimi de milisecunde, ilustrînd caracterul explo-

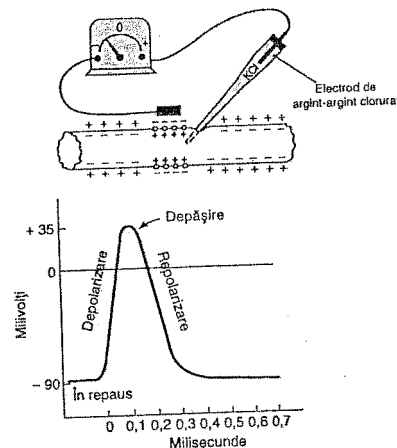


Fig.5-5. Un potențial de acțiune tipic înregistrat prin metoda ilustrată în partea superioară a figurii.

ziv al începutului potențialului de acțiune, precum și revenirea aproape tot așa de rapidă la valoarea potențialului de repaus.

Fazele succesive ale potențialului de acțiune sînt următoarele:
Faza de repaus. Aceasta reprezintă potențialul membranal de repaus, fiind premergătoare potențialului de acțiune. Se spune că în această fază membrana este "polarizată", din cauza mărimii potențialului său negativ.

Faza de depolarizare. În această fază membrana devine foarte permeabilă pentru ionii de sodiu, acceptînd pătrunderea în interiorul axonului a unui număr enorm din acești ioni. Starea "polarizată" normală de -90mV se pierde, potențialul crescînd rapid spre valori mai puțin negative. Aceasta reprezintă **depolarizarea**. În fibrele nervoase groase potențialul de membrană chiar depășește valoarea zero atîngînd valori pozitive la interior. Acesta este fenomenul de "overshoot" al potențialului de acțiune prezent la fibrele nervoase groase, dar absent la fibrele subțiri precum și la numeroși neuroni din sistemul nervos central, la care potențialul se apropie de zero, dar nu trece la valori pozitive.

Faza de repolarizare. La cîteva zecimi de milisecunde de la momentul creșterii permeabilității membranei pentru ionii de sodiu, canalele de sodiu încep să se închidă, în timp ce canalele de potasiu se deschid mai mult ca în mod normal. Se produce o difuziune rapidă a exterior a ionilor de potasiu care va restabili potențialul membranal negativ normal de repaus. Acesta reprezintă procesul de **repolarizare** a membranei.

Pentru a explica mai complet factorii cauzali ai proceselor de depolarizare și repolarizare, mai este necesară descrierea caracteristicilor speciale a încă două tipuri de canale de transport prin membrana nervului: canalele de sodiu și de potasiu cu porți dependente de voltaj ("voltage gated").

Canalele de sodiu și de potasiu dependente de voltaj

"Actorul" necesar pentru a cauza atât depolarizarea cît și repolarizarea membranei nervului în timpul potențialului de

acțiune este canalul de sodiu voltaj-dependent. În același timp, canalul de potasiu voltaj-dependent joacă un rol important în accelerarea repolarizării membranei. Activitatea acestor două canale voltaj-dependente se sumează cu activitatea pompelor Na-K și la cea a canalelor de scurgere Na-K.

Canalul de sodiu voltaj-dependent - "activarea" și "inactivarea" canalului

În partea de sus a fig.5-6 este ilustrat un canal de sodiu voltaj-dependent aflat în trei stări diferite. Acest canal posedă două porți, una în vecinătatea extremității exterioare a canalului, denumită poarta de activare, și cealaltă în vecinătatea capătului interior, numită poarta de inactivare. În partea stîngă este ilustrată starea acestor două porți în condițiile normale de repaus ale membranei, cînd potențialul de membrană este egal cu -90 mV. În această stare poarta de activare este închisă, împiedicînd pătrunderea prin aceste canale a sodiului în interiorul fibrei. În același timp, poarta de inactivare este deschisă, și nu reprezintă în acest moment o barieră în calea mișcării sodiului.

Activarea canalului de sodiu. Cînd potențialul de membrană devine mai puțin negativ față de starea de repaus, crescînd de la -90 mV spre zero, acesta atinge la un moment dat o valoare cuprinsă între -70 și -50 mV care provoacă o schimbare conformațională bruscă a porții de activare, comutînd-o în poziția deschis. Aceasta se numește **stare activată**; în timpul acestei stări, permeabilitatea pentru sodiu crește de 500 pînă la 5.000 de ori, încît ionii de sodiu năvălesc literalmente prin canal spre interiorul celulei.

Inactivarea canalelor de sodiu. În partea cea mai din dreapta sus a fig.5-6 este figurată cea de a treia stare a canalului de sodiu. Această variație de voltaj care deschide poarta de activare, determină și închiderea porții de inactivare.

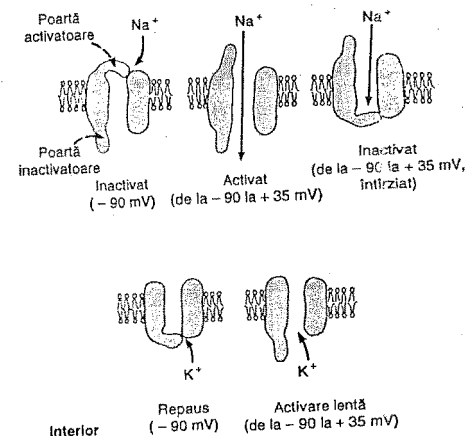


Fig.5-6. Caracteristicile canalelor de sodiu și potasiu voltaj dependente, se arată atât activarea cît și inactivarea canalelor de sodiu, în timp ce activarea canalelor de potasiu are loc numai atunci cînd potențialul de membrană este modificat de la nivelul normal negativ de repaus, la o valoare pozitivă.

Totuși, închiderea porții de inactivare are loc cu câteva zecimi de milisecundă după deschiderea porții de activare. Cu alte cuvinte, modificarea conformațională care închide poarta de inactivare, se produce cu o viteză ceva mai mică decât viteza modificării conformaționale care deschide poarta de activare. Astfel că, după trecerea câtorva zecimi de milisecundă, timp în care canalul de sodiu a stat deschis, acesta se închide iar, sistind curgerea ionilor de sodiu spre interior. În acest punct, potențialul de membrană începe să se regenereze înapoi spre starea de repaus, în cursul procesului de repolarizare.

O caracteristică foarte importantă a procesului de inactivare a canalului de sodiu este aceea că *poarta de inactivare nu se re deschide pînă ce potențialul de membrană nu revine din nou la valori apropiate de potențialul original de repaus*. De aceea, canalele de sodiu nu se pot deschide din nou pînă cînd nu s-a repolarizat mai întii membrana fibrei.

Canalele de potasiu voltaj-dependente și activarea lor

În partea de jos a fig.5-6 este ilustrat canalul de potasiu voltaj-dependent în două stări distincte; în timpul stării de repaus și spre sfîrșitul potențialului de acțiune. În timpul stării de repaus poarta canalului de potasiu este închisă, așa cum se arată în partea din stînga jos a figurii, și ionii de potasiu nu pot părăsi celula prin acest canal. Cînd potențialul de membrană crește de la -90 mV spre zero, variația de voltaj produce o modificare conformațională care deschide lent poarta, permițind creșterea difuziunii în afară a potasiului prin canal. Totuși, datorită mecanismului mai lent al porților acestor canale de potasiu, deschiderea lor începe în mod normal abia în momentul în care canalele de sodiu încep să se închidă. Astfel că descreșterea intrării sodiului se petrece concomitent cu creșterea ieșirii potasiului din celulă, fapt ce accelerează mult procesul de repolarizare, conducînd la recuperarea completă a potențialului membranar de repaus în numai câteva zecimi de milisecundă.

Rezumatul evenimentelor care generează potențialul de acțiune

În fig.5-7 sînt prezentate în rezumat evenimentele succesive ce se petrec în timpul și imediat după un potențial de acțiune. Acestea sînt următoarele:

În partea de jos a figurii sînt prezentate variațiile conductanțelor membranei pentru ionii de sodiu și de potasiu. În timpul fazei de repaus, premergătoare potențialului de acțiune, conductanța pentru ionii de potasiu este de 50-100 ori mai mare ca pentru ionii de sodiu. Acest fapt se datorește "scurgerii" (pierderilor) mai mari de ioni de potasiu decît de ioni de sodiu care au loc prin "canalele de scurgere" (*leak channels*). La începutul potențialului de acțiune, canalele de sodiu se activează instantaneu permițind o creștere a conductanței pentru sodiu de aproape 5.000 ori. Apoi, în cursul de câteva fracțiuni de milisecundă, procesul de inactivare închide canalele de sodiu. La începutul potențialului de acțiune, variația de voltaj declanșează și mecanismul de "gating" al canalelor de potasiu, care încep să se deschidă la câteva fracțiuni de milisecundă după deschiderea canalelor de sodiu. La sfîrșitul potențialului de acțiune, ca urmare a regenerării potențialului de repaus,

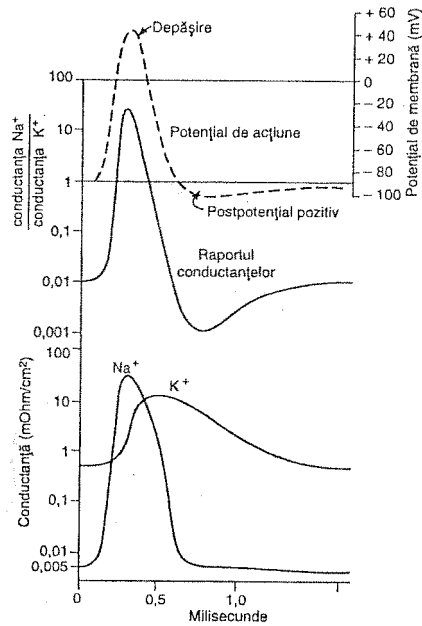


Fig.5-7. Variația conductanței sodiului și potasiului în timpul potențialului de acțiune. Se observă o creștere a conductanței sodiului de mai multe mii de ori în timpul stadiilor precoce ale potențialelor de acțiune, în timp ce conductanța potasiului crește numai de 30 de ori în timpul stadiilor tardive ale potențialului de acțiune, și pentru o perioadă scurtă după terminarea acestuia.

același mecanism de "gating" reînchide după o scurtă întârziere, canalele de potasiu.

În porțiunea mijlocie a fig.5-7 este redată valoarea raportului dintre conductanțele sodiului și ale potasiului în fiecare moment al potențialului de acțiune, iar sus de tot este afișată curba potențialului de acțiune. În faza precoce a potențialului de acțiune, acest raport crește de peste 1.000 ori. De aceea, numărul ionilor de sodiu care pătrund în celulă depășește cu mult pe al ionilor de potasiu care părăsesc celula. Aceasta este explicația pozitivării potențialului de membrană. Urmează o scădere rapidă a raportului celor două conductanțe, cauzată de efectul combinat al inactivării canalelor de sodiu cu cel al activării canalelor de potasiu. Deschiderea canalelor de potasiu permite un eflux important al acestor ioni, în timp ce influxul ionilor de sodiu, practic a încetat. În consecință, potențialul de acțiune revine rapid la nivelul său bazal.

Rolul altor ioni în timpul potențialului de acțiune

Cu toate că ionii de sodiu și de potasiu au de departe cel mai important rol în geneza potențialului de acțiune, mai sînt

cel puțin două categorii de ioni ce trebuie să fie luați în considerare. Aceștia sînt:

Sarcinile negative nedifuzibile (anionii) din interiorul axonului. În interiorul axonului se află numeroase sarcini negative "fixe"; ele nu pot difuza prin membrană. Este vorba în special de moleculele proteice, numeroși compuși organici ai fosforului, sulfurului și alții. Din cauză că acești anioni nu pot părăsi celula, orice deficit în ioni pozitivi la interior, va lăsa un exces de ioni negativi care nu pot traversa membrana celulară. Din această cauză interiorul membranei devine negativ atunci cînd din celulă ies ioni de potasiu sau sînt expulzați ioni de sodiu.

Ionii de calciu. Toate sau aproape toate celulele corpului au în membrane pompe de calciu similare pompelor de sodiu. La fel ca pompa de sodiu, acest dispozitiv pompează ionii de calciu afară din celulă (sau în reticulul endoplasmic) generînd un gradient de concentrație al ionilor de calciu de 1/10.000, avînd o concentrație a calciului în citosol de 10^{-7} molar, față de o concentrație externă de 10^{-3} molar.

În plus, mai există și canale de calciu dependente de voltaj. Acestea sînt canale cu activare foarte lentă (canale lente), necesitînd un timp de activare de 10-20 ori mai lung în comparație cu al canalului de sodiu. Canalele de calciu abundă aîit în miocard cît și în mușchii neted. În anumite tipuri de mușchi neted, canalele rapide de sodiu lipsesc aproape complet, înțit potențialul de acțiune este generat aproape exclusiv ca urmare a activării canalelor lente de calciu.

Inițierea potențialului de acțiune

Pînă în acest moment am discutat despre potențialul de acțiune, dar nu și despre factorii ce-l inițiază. Răspunsul la această întrebare este în realitate destul de simplu:

Canalele de sodiu sînt deschise printr-un mecanism de feedback pozitiv. Mai întii, rețineți că aîta timp cît membrana unei fibre nervoase normale nu e perturbată, nu apar potențiale de acțiune. Dacă intervine vreun factor oarecare, ce determină o creștere a potențialului de membrană de la -90 mV spre zero, atunci, la un anumit voltaj al membranei, încep să se deschidă canalele de sodiu dependente de voltaj. Ca urmare, începe un influx rapid de ioni de sodiu care va determina o nouă creștere a potențialului de membrană, ce va deschide și mai multe canale de sodiu, urmată de o creștere a influxului acestor ioni, și așa mai departe. Evident, acesta este un proces de feedback pozitiv, un mecanism de cerc vicios, care continuă pînă ce sînt activate toate canalele de sodiu. Apoi, după câteva fracțiuni de milisecundă, creșterea în continuare a potențialului de membrană declanșează mecanismul de inactivare a canalelor de sodiu, precum și mecanismul deschiderii canalelor de potasiu, care vor determina sfîrșitul rapid al potențialului de acțiune.

Pragul de inițiere al potențialului de acțiune. Nu este posibilă declanșarea unui potențial de acțiune, înainte ca potențialul de membrană să fi fost crescut pînă la o anumită valoare la care se declanșează mecanismul de cerc vicios descris anterior. De obicei, este necesară o creștere bruscă a potențialului de membrană de 15 pînă la 30 mV. De obicei, în fibrele nervoase groase, o creștere bruscă a potențialului de membrană de la -90mV la -65mV, provoacă apariția explozivă a potențialului de acțiune. Din această cauză valoarea de -65mV se numește prag de stimulare.

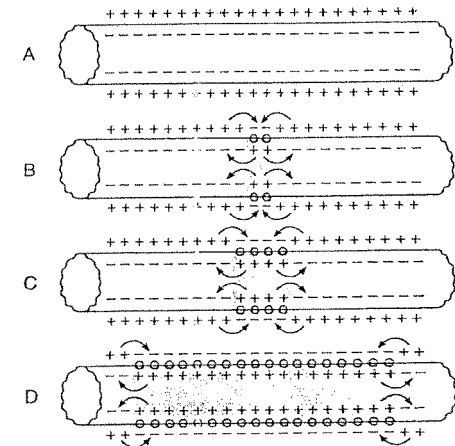


Fig.5-8. Propagarea potențialelor de acțiune în ambele sensuri de-a lungul unei fibre.

PROPAGAREA POTENȚIALULUI DE ACȚIUNE

În paragrafele precedente am descris potențialul de acțiune ca și cum acesta s-ar produce numai într-o mică zonă limitată a membranei. În realitate, potențialul de acțiune, o dată generat în oricare punct al unei membrane excitabile, va excita la rîndul lui zonele adiacente ale acesteia, propagîndu-se. Mecanismul propagării este dat în fig.5-8, unde în A, este redată o fibră nervoasă normală în faza de repaus, iar în B aceeași fibră care a fost însă excitată în porțiunea sa mijlocie, adică în porțiunea mijlocie s-a produs o creștere bruscă a permeabilității pentru sodiu. Săgețile indică "circuitul local" de curent care curge între zona depolarizată a membranei și zonele vecine aflate încă în repaus: sarcinile electrice pozitive purtate de ionii de sodiu "curg" ca influx de sodiu prin membrana depolarizată, apoi, în interiorul fibrei, se deplasează cîtiva milimetri în lungul axonului. Aceste sarcini pozitive vor determina pe o lungime de 1-3 milimetri, o creștere a potențialului în interiorul membranei pînă la voltajul prag. necesar inițierii unui potențial de acțiune. Ca urmare, în aceste noi arii se vor activa canalele de sodiu și, așa cum este ilustrat în fig.5-8 C și D, o explozie de potențiale de acțiune se împrăștie din punctul inițial. Fenomenul se reia în noile teritorii depolarizate, ce devin pentru moment noi focare de excitație. Se vor naște noi circuite locale de curent, depolarizînd progresiv membrana. În acest mod, procesul de depolarizare se propagă în lungul întregii fibre nervoase. Transmiterea depolarizării în lungul fibrei nervoase sau musculară, poartă denumirea de *impuls nervos* sau *impuls muscular*.

Direcția propagării. Examinînd fig.5-8 reiese clar că potențialul de acțiune se propagă în ambele sensuri, invadînd întreaga fibră, inclusiv ramificațiile acesteia, pînă la completa depolarizare a membranei.

Principiul "totul-sau-nimic". Evident că potențialul de acțiune o dată apărut, indiferent în care punct al membranei unei fibre normale, procesul de depolarizare se va răspîndi

pe toată suprafața membranei, în condiții normale, sau nu se va răspîndi deloc, dacă aceste condiții lipsesc. Acesta poartă denumirea de principiu "totul sau nimic".

RESTABILIREA GRADIENTELOR DE SODIU ȘI DE POTASIU DUPĂ TRECEREA POTENȚIALELOR DE ACȚIUNE. IMPORTANȚA ENERGIEI METABOLICE

Cu fiecare impuls nervos transmis, fibra nervoasă pierde cantități infime de ioni de potasiu și primește cantități infime de ioni de sodiu. Datorită fenomenelor de difuziune a sodiului în fibra nervoasă în faza de depolarizare și a difuziunii potasiului în afara fibrei, în faza de repolarizare, gradientele de concentrație ale acestor ioni vor diminua progresiv. Pentru un singur potențial de acțiune, acest efect este atât de mic încît nici nu poate fi măsurat. De aceea o fibră nervoasă poate conduce succesiv, în funcție de grosime și de alți factori, între 100.000 și 50.000.000 de impulsuri, fără pauză între ele. Înainte ca gradientele de concentrație să scadă sub un nivel de la care conducerea potențialului de acțiune încetează. Cu toată această enormă rezervă funcțională, este necesară refacerea permanentă a gradientelor de concentrație ale sodiului și potasiului. Aceasta se realizează cu ajutorul pompei Na-K exact în același mod cu cel prezentat anterior la capitolul despre geneza potențialului de repaus. Adică, ionii de sodiu care au difuzat la interior și ionii de potasiu, care au difuzat la exterior, sînt returnați de către pompa Na-K, în compartimentele lor originale. Deoarece travaliul pompei necesită energie, activitatea de "reîncărcare" a fibrei nervoase reprezintă un proces metabolic activ, care consumă din rezervele de ATP ale celulei.

PLATOUL UNOR POTENȚIALE DE ACȚIUNE

În anumite situații, membrana excitabilă nu se repolarizează imediat după depolarizare, ci potențialul rămîne multe milisecunde ca un platou, în imediata apropiere a vîrfului, și abia după aceea se produce repolarizarea. Un asemenea platou este redat în fig.5-9; se poate observa cu ușurință că platoul prelungeste foarte mult faza de depolarizare. Acest tip de potențial de acțiune este specific fibrelor miocardice la care platoul durează pînă la două - trei zecimi de secundă, făcînd ca fiecare contracție a mușchiului cardiac să dureze la fel de mult.

La originea platoului se află o combinație de mai mulți factori diferiți. Mai întîi, la fibra miocardică, depolarizarea se datorează activării a două feluri de canale ionice: (1) canalele rapide de sodiu, voltaj-dependente; și (2) canalele de calciu voltaj-dependente, canale lente. Acestea din urmă permit mai ales difuziunea ionilor de calciu, dar și un grad anumit de difuziune a ionilor de sodiu. Activarea canalelor rapide determină panta ascendentă și vîrfurile potențialului de acțiune, în timp ce activarea lentă prelungită, a canalelor de calciu este responsabilă mai ales pentru faza de platou.

Un al doilea factor responsabil parțial pentru faza de platou este faptul că la fibra miocardică activarea canalelor voltaj-dependente, de repolarizare, ale potasiului, are loc cu o mare întîrziere. Aceste canale se deschid adeseori abia spre sfîrșitul platoului, fapt ce va determina de asemenea o mare latență a revenirii potențialului de membrană la valorile de repaus.

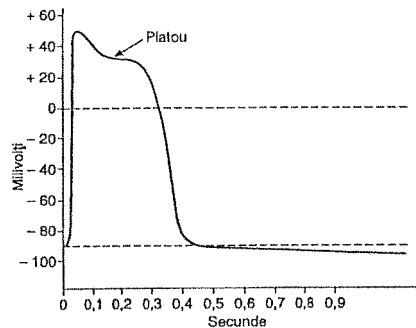


Fig.5-9. Un potențial de acțiune al unei fibre cardiace Purkinje, ce prezintă un platou.

RITMICITATEA ANUMITOR ȚESUTURI EXCITABILE. DESCĂRCAREA REPETITIVĂ

Descărcările repetitive auto-induse, sau ritmicitatea, se întîlnesc în mod normal în cord, la majoritatea mușchilor netezi, și în numeroși neuroni din sistemul nervos central. Această activitate repetitivă se află la baza automatismului inimii, a peristaltismului intestinal, și a unor activități nervoase ritmice precum controlul respirației.

De altfel, orice țesut excitabil poate prezenta descărcări repetitive dacă pragul său de stimulare este coborît suficient. Spre exemplu, chiar și fibra nervoasă sau musculară, cunoscute ca deosebit de stabile în condiții normale, încep să descarce repetitiv dacă sînt imersate într-o soluție ce conține medicamentul Veratrina, sau cînd concentrația ionilor de calciu este redusă sub o valoare critică.

Procesul de autoexcitare este necesar pentru ritmicitate. Pentru a se descărca ritmic, membrana, chiar în starea ei naturală trebuie să fie deja permeabilă pentru ionii de sodiu, (sau pentru ionii de calciu și de sodiu, prin canalele lente de calciu), fapt care face posibilă depolarizarea ei automată. Astfel, se poate vedea în fig.5-10 că potențialul membranelor de "repauș" este de numai -60 pînă la -70 mV. Acest potențial nu este suficient de negativ pentru a putea ține închise canalele de sodiu și de calciu. Așa că, (1) ionii de sodiu și de calciu pătrund în celulă, (2) aceasta va determina o nouă creștere a permeabilității membranei. (3) va crește influxul de ioni, (4) permeabilitatea va crește și mai mult, și tot așa, pînă se declanșează mecanismul regenerativ al deschiderii canalelor de sodiu și de calciu, și se descarcă un potențial de acțiune. La sfîrșitul potențialului de acțiune, membrana se repolarizează, dar la scurt timp după aceea, procesul de autodepolarizare se reia, și un nou potențial de acțiune apare spontan. Acest ciclu se repetă mereu, producînd autostimularea ritmică a țesutului excitabil.

Se poate pune întrebarea: de ce depolarizarea automată a membranei nu începe imediat după repolarizarea acesteia? Răspunsul este că la sfîrșitul fiecărui potențial de acțiune, și continuînd pentru o scurtă perioadă după aceea, membrana devine foarte permeabilă pentru ionii de potasiu. Efluxul excesiv de potasiu care se produce în această fază, determină

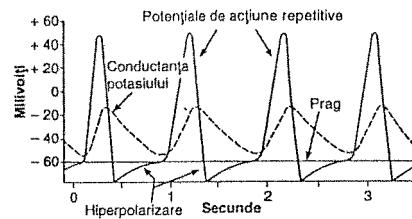


Fig.5-10. Potențiale de acțiune ritmice asemănătoare celor înregistrate în centrul ritmic de automatism al cordului. Observați relația lor cu conductanța potasiului și cu starea de hiperpolarizare.

la interiorul fibrei o negativare cu mult mai mare decît ne-am aștepta în mod obișnuit; potențialul membranei este adus în apropierea potențialului Nernst pentru potasiu. Această stare se numește hiperpolarizare, și este ilustrată în fig.5-10. Reexcitarea nu poate avea loc afită timp cit persistă această stare. Dar, în mod gradat, conductanța excesivă pentru potasiu diminuează, și o dată cu ea dispare și hiperpolarizarea membranei, astfel ca potențialul de membrană poate să-și reia ciclul reexcitării descris anterior. În acest mod, se declanșează ritmic, noi și noi potențiale de acțiune.

ASPECTE SPECIALE ALE TRANSMITERII SEMNALELOR ÎN TRUNCHIURILE NERVOASE

Fibrele mielinice și amielinice. Un trunchi nervos tipic este format din cîteva fibre nervoase foarte groase, ce ocupă cea mai mare parte a secțiunii sale transversale, și mult mai multe fibre subțiri dispuse printre cele groase. Fibrele groase sînt mielinice iar cele subțiri amielinice. În medie, numărul fibrelor amielinice dintr-un trunchi nervos este dublu față de cel al fibrelor mielinice. Fig.5-11 ilustrează o fibră mielinizată tipică. Miezul central al fibrei este axonul, iar membrana axonului este aceea care conduce în mod efectiv (membrana conductoare). Axonul este umplut cu un lichid intracelular viscos numit *axoplasmă*. Împrejurul axonului se află o *teacă de mielină* care adesea e mai groasă decît axonul însuși. În lungul axonului, teaca de mielină este întreruptă la intervale cuprinse între 1 și 3 mm, de către *nodurile Ranvier*.

Teaca de mielină este depusă în jurul axonului, de către celulele Schwann în următoarea manieră: Membrana unei celule Schwann învelește mai întîi axonul. Apoi, celula Schwann se rotește în jurul axonului de mai multe ori, înfășurîndu-l în mai multe straturi concentrice de membrane celulare, bogate în *sfinгомielină*, o substanță lipidică. Această substanță este un excelent izolator, care descrește fluxul ionic prin membrană de peste 5.000 de ori. Totuși, la joncțiunea dintre două celule Schwann succesive, în lungul axonului, rămîn din loc în loc, suprafețe mici neizolate, avînd o lungime de cîte 2 pînă la 3 microni fiecare, pe unde ionii pot difuza cu ușurință între lichidul extracelular și axon. Aceste suprafețe sînt *nodurile Ranvier*.

Conducerea saltatorie în fibrele mielinice, din nod în nod. Ionii nu pot difuza semnificativ prin teaca groasă de mielină a fibrelor mielinizate, ei pot însă traversa cu mare ușurință prin zona *nodurilor* lui Ranvier. Din această cauză

potențialele de acțiune pot lua naștere numai la nivelul *nodurilor*. Așa că, potențialele de acțiune sînt conduse din nod în nod, așa cum apare ilustrat în fig.5-12; aceasta se numește *conducere saltatorie*. Cu alte cuvinte, curentul electric curge din nod în nod atît prin lichidul extracelular cît și prin axoplasmă, excițînd succesiv *nodurile*, unul după altul. Așadar, impulsul nervos sare în lungul fibrei, de unde și termenul "saltator".

Conducerea saltatorie are o dublă importanță. În primul rînd, salturile potențialului de acțiune în lungul fibrei, au drept consecință o creștere a vitezei de conducere a impulsului nervos prin fibrele mielinice de 5 pînă la 50 de ori față de fibrele amielinice. În al doilea rînd, conducerea saltatorie este foarte economică; ea conservă energia axonului, deoarece depolarizarea se petrece numai la nivelul nodului, permițînd pierderi ionice probabil de o sută de ori mai mici ecît în alte condiții, și, în consecință cheltuielile metabolice pentru refacerea gradientelor ionice, vor fi și ele cu mult mai mici.

Viteza de conducere în fibrele nervoase

Viteza de conducere în fibrele nervoase variază de la 0,5 m/s în fibrele amielinice cele mai subțiri, la 100 m/sec. (lungimea unui teren de fotbal într-o secundă!), în fibrele mielinice foarte groase. Viteza crește aproximativ cu diametrul fibrei.

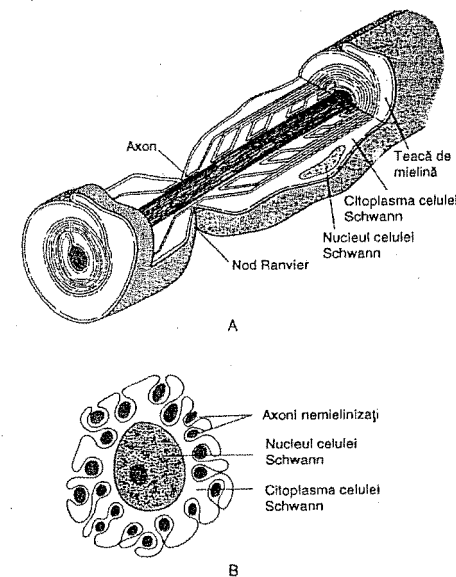


Fig.5-11. Funcția celulelor Schwann de izolare a fibrelor nervoase. A: Înfășurarea membranei unei celule Schwann în jurul unui axon mare pentru a forma teaca de mielină a fibrelor nervoase mielinice. B: Evaginarea membranei și citoplasmei unei celule Schwann în jurul mai multor fibre nervoase amielinice.

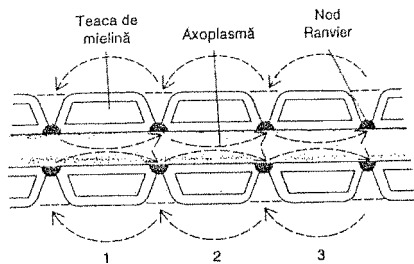


Fig.5-12. Conducerea saltatorie de-a lungul unui axon mielinizat.

EXCITAȚIA – MODUL DE PRODUCERE AL UNUI POTENȚIAL DE ACȚIUNE

În mod fundamental, orice factor care determină pătrunderea prin membrană a unui număr suficient de ioni de sodiu, poate declanșa procesul regenerativ, automat, al deschiderii canalelor de sodiu. Aceștia pot fi: (1) simple perturbări *mechanice* ale membranei. (2) influențe *chimice* asupra membranei, sau (3) trecerea prin membrană a curentului electric. Toate aceste modalități de stimulare sînt folosite de către organism în diferite părți ale corpului pentru a declanșa potențiale de acțiune în nervi sau în mușchi; presiunea mecanică pentru a excita terminațiile senzitive din tegumente, neurotransmițătorii chimici care asigură transmiterea semnalelor de la un neuron la alt neuron în sistemul nervos central, și curenții electrici care asigură transmiterea de semnale între fibrele musculare cardiace sau intestinale. În scopul înțelegerii procesului de excitație, ar fi bine să discutăm pe scurt principiile stimulării electrice.

Excitarea unei fibre nervoase cu un electrod de metal încărcat negativ. Modul uzual de excitare experimentală în laborator, al unui nerv sau mușchi, constă din aplicarea electricității pe suprafața nervului sau mușchiului, cu ajutorul a doi electrozi mici, unul încărcat negativ iar celălalt pozitiv. Se constată că membrana excitabilă este stimulată la electrodul negativ. Cauza acestui efect este următoarea: Reamintiți-vă că potențialul de acțiune este inițiat ca urmare a deschiderii canalelor de sodiu voltaj dependente. Mai mult, aceste canale se deschid ca urmare a reducerii gradientului electric transmembranar. Curentul negativ de sub electrodul negativ, va reduce voltajul pe fața exterioară a membranei, apropiindu-l de voltajul negativ de la interior. În acest mod, gradientul de voltaj transmembranar diminuează, permițînd activarea canalelor de sodiu, ceea ce determină apariția potențialului de acțiune.

INREGISTRAREA POTENȚIALULUI DE MEMBRANĂ ȘI A POTENȚIALULUI DE ACȚIUNE

Osciloscopul catodic. La începutul acestui capitol am arătat că potențialul de membrană variază cu viteze foarte mari pe toată durata potențialului de acțiune. Într-adevăr, cele

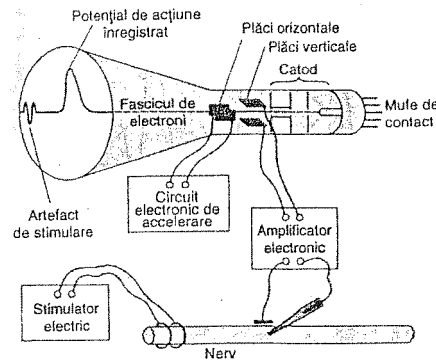


Fig.5-13. Osciloscop cu raze catodice pentru înregistrarea potențialelor de acțiune.

mai importante momente ale complexului numit potențial de acțiune al unei fibre groase, se produc în mai puțin de o milisecundă. Cel mai adecvat aparat folosit în mod curent pentru a măsura și înregistra aceste fenomene alit de rapide, este osciloscopul catodic.

Figura 5-13 ilustrează principalele componente ale osciloscopului catodic. Tubul osciloscopului este alcătuit dintr-un emițător de electroni și o suprafață fluorescentă pe care o lovește acești electroni. Punctul de impact al electronilor cu suprafața fluorescentă apare ca un spot luminos. Prin deplasarea fascicului de electroni pe suprafața ecranului, spotul fluorescent trasează o linie, ce poate fi observată sau fotografiată.

Pe lângă emițătorul de electroni și suprafața fluorescentă, osciloscopul mai este prevăzut și cu două seturi de plăci încărcate electric; un set este poziționat pe cele două laturi ale fascicului de raze electronice, iar celălalt set este dispus deasupra și dedesubtul acestui fascicul. Un circuit electronic de control variază voltajul plăcilor astfel încît fasciculul de electroni va baleia în sus și în jos ca răspuns la semnalele electrice venite de la electrozii de culegere aflați pe nerv. Fasciculul de electroni este de asemenea baleiat orizontal pe ecran, cu o viteză constantă. Astfel se obține imaginea afișată pe ecranul tubului catodic, avînd pe orizontală baza de timp, iar pe verticală variațiile de voltaj culese de la nivelul electrozilor aflați pe nerv. De notat în capătul din stînga al înregistrării, artefactul de stimulare, produs de către stimulul electric administrat pentru a obține potențialul de acțiune. În continuare, spre dreapta, se află înregistrarea aceluși potențial de acțiune.

Înregistrarea potențialului monofazic de acțiune. Peste tot în acest capitol au fost prezentate în diferite diagrame, numai potențiale de acțiune "monofazice". Pentru a le înregistra, este necesară o micropipetă, ilustrată în fig.5-2, care se introduce în interiorul fibrei. Apoi, în timp ce de-a lungul fibrei se propagă un potențial de acțiune, micropipeta înregistrează variația de potențial din interiorul fibrei, așa precum a și fost ilustrat deja în diferite părți ale acestui capitol.

REFERINȚE

- Auerbach, A. and Sauer, F.: Patch clamp studies of single ionic channels. *Annu.Rev.Biophys.Bioeng.*, 13:269, 1984
 Byrne, J.H. and Schultz, S.G.: *An Introduction to Membrane Transport and Bioelectricity*, New York, Raven Press, 1988
 Clausen, T.: Regulation of the active Na⁺-K⁺ transport in skeletal muscle. *Physiol.Rev.*, 66:542, 1986
 DeWeer, P. at al: Voltage dependence of Na-K Pump. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:225, 1988.
 Grinell, A.D. et al (eds.): *Calcium and Ion Channels Modulation*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
 Hodgkin, A.L.: *The Conduction of the Nervous Impulse*, Springfield, Ill, Charles C Thomas, 1963
 Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F.: Movement of sodium and potassium

ions during nervous activity. *Cold.Spr.Harb.Symp.Quant.Biol.*, 17:43, 1952
 Hodgkin, A.L., and Huxley, A.F.: Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J.Physiol.(Lond.)*, 117:500, 1952
 Miller, J.R.: Multiple calcium channels and neural function. *Science*, 235:46, 1987.
 Narahashi, T.: *Ion Channels*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
 Reuter, H.: Modulation of ion channels by phosphorylation and second messengers. *News Physiol.*, 51:491, 1989.
 Shepherd, G.M.: *Neurobiology*. New York, Oxford University Press, 1987.
 Skene, J.H.P.: Axonal growth-associated proteins. *Annu.Rev.Neurosci.*, 12:127, 1989.
 Trimmer, J.A. and Agnew, W.S.: Molecular diversity of voltage-sensitive Na Channels. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:401, 1989.

INTREBĂRI

1. Ce se înțelege prin potențial de membrană?
2. Explicați geneza potențialului de membrană ca urmare a difuziunii transmembranare a ionilor.
3. Folosind valorile concentrațiilor date în text, calculați potențialele Nernst ale sodiului și potasiului.
4. Explicați de ce este electrogenetică pompa sodiu-potasiu.
5. Descrieți metoda de măsurare a potențialului de membrană.
6. De ce potențialul membranelor normale de repaus este aproape egal cu potențialul Nernst pentru potasiu?
7. Descrieți evenimentele care au loc în timpul fazelor de depolarizare-repolarizare ale potențialului de acțiune.
8. Descrieți canalele de sodiu și de potasiu voltaj-dependente. Ce se înțelege prin activarea și inactivarea canalului de sodiu?
9. Cu cît crește (aproximativ) conductanța sodiului în faza timpurie a potențialului de acțiune?
10. Explicați geneza potențialului de acțiune. Ce se înțelege prin prag de inițiere al potențialului de acțiune?
11. Explicați mecanismul propagării potențialului de acțiune în lungul fibrei nervoase.
12. Ce se înțelege prin legea "tot sau nimic"?
13. De ce trebuie "reîncărcată" o fibră nervoasă după ce aceasta a condus influxul nervos? Răspundeți cu aproximație cam cîte impulsuri nervoase pot fi transmise fără pauză între ele înainte ca nervul să se "blocheze"?
14. Care este cauza producerii de căldură în fibrele nervoase?
15. Explicați cauza platoului la anumite potențiale de acțiune. În ce țesuturi înțlnim asemenea potențiale de acțiune?
16. Descrieți procesul de re-excitare, care determină descărcări repetitive în anumite țesuturi, ca inima și mușchii netezi ai anumitor organe. Care este diferența dintre fibra nervoasă mielinică și cea amielinică, și cum decurge conducerea saltatorie în fibrele mielinice?
17. Descrieți diferite modalități de excitare a fibrelor nervoase.
18. Descrieți modul de înregistrare a potențialelor de acțiune cu ajutorul osciloscopului.

6

Contractia mușchiului scheletic

Mușchii scheletici reprezintă aproximativ 40% din masa organismului, iar mușchii netezi și miocardul încă 10 procente. Numeroase procese care stau la baza fenomenului de contracție sînt valabile pentru toate aceste categorii diferite de mușchi, dar în prezentul capitol va fi considerat mușchiul scheletic; funcțiile specifice ale mușchiului neted vor fi tratate în capitolul 7 iar ale mușchiului cardiac în capitolul 8.

ANATOMIA FIZIOLOGICĂ A MUȘCHIULUI SCHELETIC

Fibra musculară scheletică

În fig. 6-1 este ilustrată organizarea structurală a mușchiului scheletic. Se poate vedea că mușchiul scheletic este format din numeroase fibre ce ating diametre cuprinse între 10 și 80 micrometri. În marea lor majoritate, fibrele se întind pe toată lungimea mușchiului. Cu excepția a numai 2% din fibre, fiecare fibră musculară este înervată separat, de către o singură terminație nervoasă, localizată la mijlocul fibrei musculare.

Sarcolemă. Membrana celulară a fibrei musculare se numește sarcolemă. Sarcolema constă din două componente: adevărata membrană celulară, denumită și membrană plasmatică, și un înveliș exterior, format dintr-un strat polizaharidic fin, ce conține numeroase fibre subțiri de colagen. La cele două capete ale fibrei musculare, acest înveliș exterior al sarcolemei fuzionează cu cite o fibră tendinoasă, iar toate fibrele tendinoase adunate la un loc formează tendonul mușchiului, care se inseră pe os.

Miofibrilele; filamentele de actină și miozină. Fiecare fibră musculară conține de la citeva sute pînă la citeva mii de miofibrile, ce apar ilustrate ca numeroase cercelete deschise, pe secțiunea transversală din fig. 6-1 C. Fiecare miofibrilă (fig. 6-1 D și E) este alcătuită, la rîndul ei, din 1.500 miofilamente de miozină și 3.000 miofilamente de actină,

dispuse paralel, una lîngă cealaltă. Acestea sînt molecule proteice mari, polimerizate, responsabile pentru contracția musculară. Ele pot fi văzute în secțiune longitudinală pe imaginea electronomicroscopică din fig. 6-2, și sînt reprezentate pe diagrama din fig. 6-1 de la punctul E pînă la L. Filamentele groase reprezintă miozină iar filamentele subțiri actină.

De notat că filamentele de miozină se întrepîtrund parțial cu cele de actină, făcînd ca miofibrila în ansamblu ei să apară ca o alternanță de discuri clare și întunecate dispuse transversal. Discurile clare conțin numai filamente de actină și se mai numesc benzile sau discurile I, datorită caracterului lor izotrop în lumină polarizată. Discurile întunecate conțin atît filamente de miozină cît și capetele filamentelor de actină ce se întrepîtrund cu cele de miozină. Acestea se mai numesc și benzile A (sau discurile A), deoarece sînt anizotrope în lumină polarizată. Observați de asemenea niște proeminențe mici, vizibile pe laturile filamentelor de miozină. Acestea se numesc punți transversale. Ele proemină la suprafața miofilamentelor de miozină, pe toată lungimea acestora exceptînd zona centrală. Contractia musculară se produce tocmai ca urmare a interacțiunii dintre aceste punți transversale și filamentele de actină.

Din fig. 6-1 E se constată, de asemenea, că filamentele de actină se leagă prin unul din capete de așa numita bandă Z. De la banda Z pornesc în ambele sensuri filamente de actină ce pătrund printre filamentele de miozină. Banda Z, care de asemenea este alcătuită din proteine fibrilare, (însă diferite față de actină și miozină), traversează fibra musculară, trecînd de la o miofibrilă la alta. Astfel, toate miofibrilele unei fibre musculare sînt "aliniate" și solidarizate între ele, încît întreaga fibră apare formată din discuri clare și discuri întunecate, la fel ca miofibrilele. Existența acestor discuri conferă mușchiului scheletic și cardiac aspectul "striat". Porțiunea din miofibrilă (sau din întreaga fibră musculară), cuprinsă între două benzi Z succesive se numește sarcomer. La o fibră musculară în stare de relaxare, lungimea unui sarcomer este

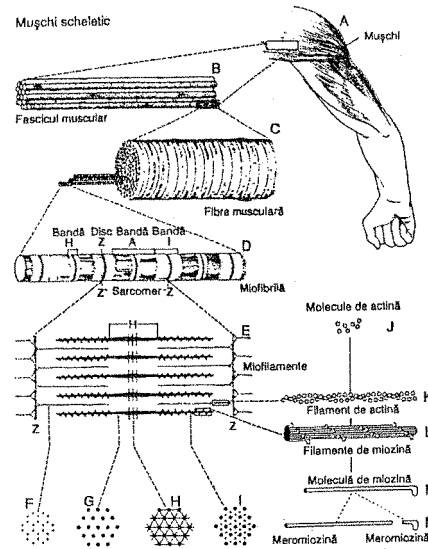


Fig. 6-1. Organizarea mușchiului scheletic: de la nivel macroscopic la nivel molecular. F, G, H, I sînt secțiuni transversale la nivelele indicate (Desen de S.C.Keene după Fawcett: Bloom & Fawcett: A Textbook of Histology, Philadelphia, W.B. Saunders, 1986)

în jur de 2 micrometri. La această lungime, filamentele de actină se suprapun total cu cele de miozină și chiar încep să se suprapună actinele între ele. Vom vedea mai departe că la această lungime sarcomerul este capabil să dezvolte forța sa maximă de contracție.

Sarcoplasma. În interiorul fibrei, miofibrilele sînt suspendate într-o matrice numită sarcoplasmă, ce conține componenți intacelulari obișnuiți. Lichidul sarcoplasmic conține cantități mari de potasiu, magneziu, fosfați și proteine-enzime. Se mai află și un număr impresionant de mitocondrii, dispuse printre miofibrile și paralel cu acestea, ca indiciu a necesităților mari în ATP mitocondrial al miofibrilelor contractile.

Reticulul sarcoplasmatic. Sarcoplasma este de asemenea foarte bogată în reticul endoplasmic (reticul sarcoplasmic), care în cazul fibrei musculare se numește reticul sarcoplasmic (sarcoplasmatic). Acest reticul are o structură specială extrem de importantă pentru controlul contracției musculare. Imaginea electronomicroscopică din fig. 6-3 ilustrează atît abundența reticulului sarcoplasmatic, precum și modul în care acesta este dispus.

MECANISMUL MOLECULAR AL CONTRACȚIEI

Mecanismul glisant al contracției. Mecanismul elementar al contracției musculare este ilustrat în fig. 6-4. Sus este redat un sarcomer în stare de relaxare, iar jos, același sarcomer în stare de contracție. Cînd sarcomerul este relaxat, filamentele

de actină aparținînd celor două benzi Z succesive, se află printre filamentele de miozină, iar capetele lor libere încep să se suprapună puțin. Pe de altă parte, la sarcomerul contractat, filamentele de actină au fost trase printre filamentele de miozină astfel încît acum ele se suprapun aproape complet. În același timp benzile Z au fost trase de către filamentele de actină pînă în vecinătatea capetelor filamentelor de miozină. Deci, contracția musculară are loc printr-un mecanism de glisare a filamentelor.

Dar cine provoacă glisarea filamentelor de actină printre cele de miozină? Glisarea este produsă de forțele generate ca urmare a interacțiunii dintre punțile transversale ale filamentelor de miozină și filamentele de actină. În stare de repaus aceste forțe sînt inhibitate, dar cînd la suprafața membranei fibrei musculare se deplasează un potențial de acțiune, acesta determină eliberarea unor mari cantități de ioni de calciu în sarcoplasma din jurul miofibrilelor. Ioni de calciu activează forțele de interacțiune dintre filamente, și declanșează contracția. Dar continuarea procesului de contracție necesită energie. Aceasta provine de la ATP care, pentru a elibera energia necesară, este degradat la adenozin difosfat (ADP).

În următoarele citeva secțiuni, vom descrie mai în detaliu mecanismele moleculare cunoscute ale procesului de contracție. Oricum, trebuie mai întîi să caracterizăm în detaliu filamentele de miozină și de actină.

Caracteristicile moleculare ale filamentelor contractile

Filamentul de miozină. Un filament de miozină este alcătuit din numeroase molecule de miozină, fiecare avînd o greutate moleculară de aproximativ 480.000. În fig. 6-5 A este ilustrată o singură moleculă; secțiunea B, ilustrează modul în care moleculele de miozină se organizează pentru a forma un filament de miozină, precum și interacțiunea acestuia pe una din laturi cu capetele a două filamente de actină.

Molecula de miozină se compune din șase lanțuri polipeptidice; două lanțuri grele, avînd fiecare greutatea moleculară de aproximativ 200.000, și patru lanțuri ușoare, cu greutatea moleculară de aproximativ 20.000 fiecare. Cele două lanțuri grele se împletesc între ele în spirală, formînd un dublu helix. Fiecare din aceste lanțuri este pliat la unul din capete, sub forma unei mase proteice globulare numită capul miozinei. Deci, fiecare dublu helix al moleculei de miozină prezintă la una din extremități, două capete libere dispuse simetric; extremitatea alungită a împletiturii helixului se numește coadă. Cele patru lanțuri ușoare sînt de asemenea componenți ai capurilor miozinei, cite două pentru fiecare cap. Aceste lanțuri ușoare ajută controlul funcției capului în timpul contracției musculare.

Un **filament de miozină** este alcătuit din cel puțin 200 molecule individuale de miozină. Fig. 6-5 B redă porțiunea centrală a unui asemenea filament, cu împletitura cozilor moleculelor de miozină ce alcătuiesc corpul filamentului, în timp ce numeroasele capete ale moleculelor afirmă în afară, pe marginile corpului moleculei. De asemenea, din fiecare moleculă de miozină, se extind pe laturi porțiuni de helix, ce se continuă cu cele două capete, constituind un braț, care permite proiecția capului în afara corpului, așa cum se poate vedea și în figură. Aceste expansiuni comune ale brațelor și capetelor, se numesc punți transversale. Se consideră că

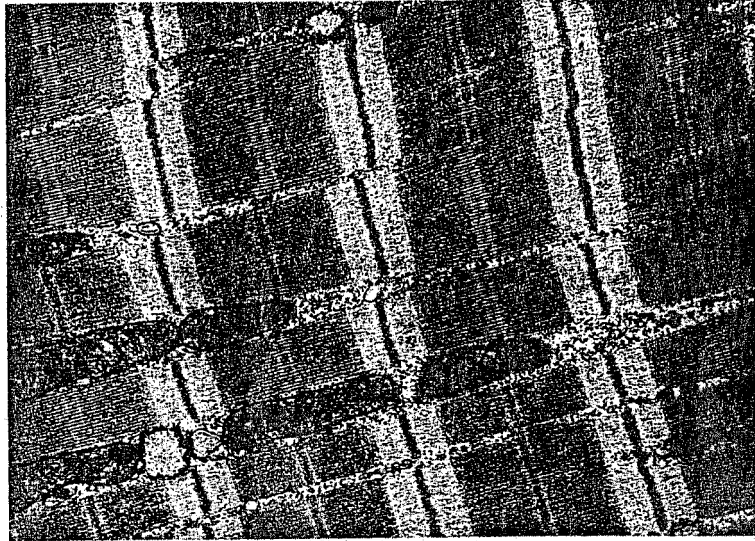


Fig.6-2. Micrografie electronică a miofibrilelor musculare, arătând organizarea detaliată a filamentelor de actină și miozină. Observați mitocondriile situate între miofibrile. (După Fawcett: The Cell, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1981)

fiecare punte transversală este flexibilă în două zone numite articulații, una situată la locul de emergență al brațului din corpul filamentului de miozină, iar cealaltă la punctul de joncțiune dintre braț și cele două capete. Brațele articulate permit îndepărtarea sau, după caz, apropierea capetelor față de corpul filamentului de miozină. Capetele articulate se presupune că participă direct în procesul contractil.

Lungimea totală a fiecărui filament de miozină este foarte uniformă, aproape exact 1,6 micrometri. De notat de asemenea, că în porțiunea cea mai centrală a filamentelor de miozină, nu există punți transversale, datorită orientării oblice a brațelor articulate, dinspre centru spre cele două capete ale filamentului de miozină; de aceea în centru se află numai cozi ale moleculei de miozină, nu și capete.

Activitatea ATP și poziția a capului miozinei. O altă caracteristică a capului miozinei constă în funcția ATP-azică a acestuia. După cum vom vedea în continuare, această proprietate permite capului să se descompună ATP și să furnizeze energia acestuia, procesului contractil.

Filamentul de actină. Filamentul de actină are, de asemenea, o structură complexă. El este alcătuit din trei componente proteice distincte: *actina*, *tropomiozina*, și *troponina*.

Scheletul filamentului de actină este o moleculă proteică bicatenară de actină F, reprezentată în figura 6-6 prin cele două catene colorate mai deschis. Cele două catene sînt împletite într-un helix, asemănător moleculei de miozină.

Fiecare catenă a dublului helix al actinei F este format din molecule de actină G polimerizate, un monomer de actină G avînd greutatea moleculară de aprox. 42.000. Fiecare catenă de actină F cuprinde cîte 13 monomeri de actină G pentru fiecare tur al spiralei de helix. De fiecare moleculă de actină G este atașată cîte o moleculă de ADP. Se consideră că aceste molecule de ADP reprezintă situsurile active ale filamentelor

de actină, unde se produce interacțiunea cu punțile transversale ale filamentelor de miozină, rezultînd contractia. Fiecare filament de actină are o lungime de un micron. La capătul de origine, filamentele de actină sînt ferm inserate de benzile Z, iar capetele lor libere pătrund adînc în ambele sensuri, printre filamentele de miozină ale sarcomerelor adiacente, așa cum este ilustrat și în figura 6-4.

Moleculele de tropomiozină. Filamentul de actină conține și o altă proteină, *tropomiozina*. Fiecare moleculă de tropomiozină are o greutate moleculară de 70.000 și o

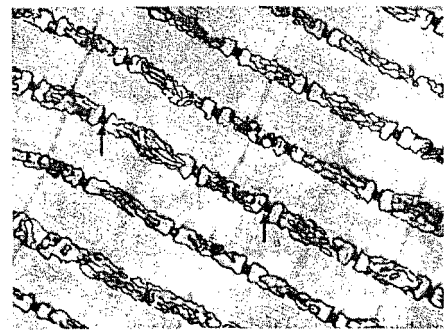


Fig.6-3. Reticulul sarcoplasmic înconjurînd miofibrilele, formînd sistemul longitudinal, paralel cu miofibrilele. În secțiune transversală se observă tubii în T (săgețile) care conduc la exteriorul membranei fibrei și care conțin lichid extracelular. (După Fawcett: The Cell, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1981)

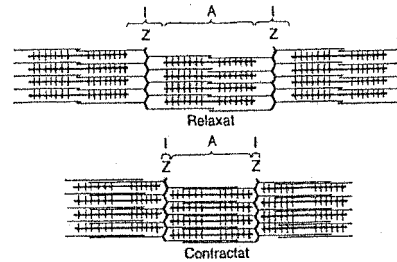


Fig.6-4. Stările de contracție și relaxare ale miofibrilei; se observă alunecarea filamentelor de actină în spațiile dintre filamentele de miozină.

lungime de 40 nanometri. Moleculele sînt conectate slab de lanțurile actinei F, fiind înfășurate în spirală, în jurul helixului moleculei de actină F. Se consideră că în starea de repaus a mușchiului moleculele de tropomiozină sînt dispuse peste situsurile active ale actinei împiedicînd atracția dintre filamentele de actină și miozină, care ar duce la contracția fibrei.

Troponina și rolul său în contracția musculară. Fiecare moleculă de tropomiozină are atașată, în apropierea unuia din capete, o moleculă proteică numită troponină. Aceasta este în realitate un complex format din trei subunități, avînd legături slabe între ele, fiecare jucînd un rol bine determinat în controlul contracției musculare. Una dintre subunități (troponina I) are o afinitate puternică față de actină, alta (troponina T) are afinitate pentru tropomiozină, și a treia, (troponina C) are afinitate pentru ioni de calciu. Se presupune că acest complex atașează tropomiozina de actină. Puternica afinitate a troponinei pentru ioni de calciu inițiază contracția, așa cum se va explica în secțiunile următoare.

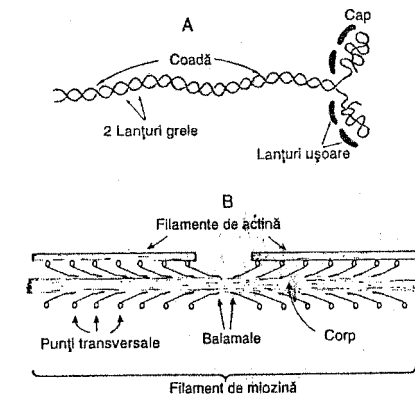


Fig.6-5. A: molecula de miozină; B: combinația mai multor molecule de miozină pentru a forma un filament de miozină. Sînt arătate, de asemenea, punțile și interacțiunea dintre capetele punților și filamentele adiacente de actină.

Interacțiunea dintre filamentele de miozină, actină și ioni de calciu, pentru a produce contracția.

Inhibiția filamentului de actină de către complexul troponină-tropomiozină; activarea prin ioni de calciu. În prezența ATP și a ionilor de magneziu, care în mod normal există din abundență în miofibrilă, un filament pur de actină, lipsit de complexul troponină-tropomiozină, se leagă puternic de moleculele de miozină. Dacă în prealabil se adaugă la actină complexul troponină-tropomiozină, această legătură nu se mai produce. De aceea, se consideră că la mușchiul relaxat, situsurile active ale actinei sînt inhibate sau efectiv acoperite fizic de către complexul troponină-tropomiozină. Drept urmare, situsurile nu se pot atașa la filamentele de miozină spre a produce contracția. De aceea, este necesar ca acțiunea inhibitoare a complexului troponină-tropomiozină, să fie inhibată la rîndul ei mai înainte ca procesul contractil să poată avea loc.

Și acum să discutăm rolul ionilor de calciu. În prezența unor mari cantități din acești ioni, efectul inhibitor al troponinei-tropomiozinei asupra filamentelor de actină, este inhibat la rîndul său. Mecanismul exact nu se cunoaște încă, dar se sugerează următoarele: în momentul combinării ionilor de calciu cu troponina C, complexul troponinei suferă o modificare conformațională, exercitînd într-un anumit mod, o tracțiune asupra moleculei de tropomiozină, care va aluneca în profunzimea șanțurilor dintre cele două catene de actină. Astfel, se produce "descoperirea" situsurilor active de pe actină, permițînd contracția. Cu toate că mecanismul expus acum este ipotetic, totuși se accentuează faptul că prezența ionilor de calciu modifică relațiile normale dintre complexul troponină-tropomiozină și actină, generînd noi condiții care duc la contracție.

Interacțiunea dintre filamentele de actină "activate" și punțile transversale ale miozinei - teoria "mersului pas cu pas" ("walk-along") a contracției musculare. O dată ce filamentele de actină au fost activate de ioni de calciu, capetele punților transversale ale filamentelor de miozină sînt atrase imediat de situsurile active ale filamentului de actină și aceasta, într-un anumit mod, produce contracția. Cu toate că nu se cunoaște încă precis maniera în care interacțiunea dintre punțile transversale și actină produce contracția, o ipoteză plauzibilă, sprijinită pe numeroase evidențe, este teoria "mersului pas cu pas" (walk-along) sau *teoria "declucurilor"*, (ratchet theory) a contracției.

Figura 6-7 ilustrează ipoteza contracției prin mecanismul "mersului pas cu pas" (walk-along). Este prezentată atașarea urmată imediat de detașarea capetelor a două punți transversale de pe situsurile active ale unui filament de actină.

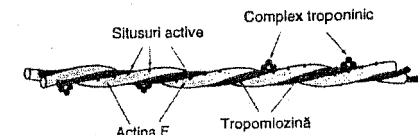


Fig.6-6. Filamentul de actină, alcătuit din două lanțuri răsucite între ele, constituite din actină F, și, respectiv, molecule de tropomiozină, care se plasează lejer în spațiile dintre lanțurile de actină. Atașat la un capăt al fiecărei molecule de tropomiozină, există un complex troponinic ce inițiază contracția.

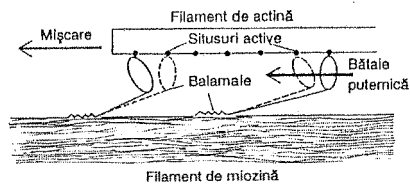


Fig.6-7. Mecanismul de contracție musculară "pas cu pas".

Conform postulatului, în momentul atașării capului de situsul activ, au loc instantaneu transformări profunde ale forțelor intramoleculare la nivelul articulației dintre capul și brațul punții transversale. Noua aliniere a forțelor determină bascularea capului spre braț, cu tracționarea concomitentă a actinei. Această basculare a capului este denumită "power stroke" (bătaie puternică). Apoi, imediat după basculare, capul se desprinde automat din legătura sa cu situsul, revenind înapoi la poziția sa normală, perpendiculară pe filamentul de actină. În această poziție, el se combină cu un nou situs activ, situat la rând în lungul filamentului de actină, după care capul basculează din nou, generând o nouă bătaie puternică, iar filamentul de actină mai face încă un pas. Astfel, capetele punților transversale basculează repetitiv înapoi și înainte, "plimbându-se" pas cu pas, în lungul filamentului de actină, trăgând capetele acestora spre centrul filamentului de miozină. Se consideră că fiecare punte transversală operează pe cont propriu, independent de toate celelalte, atașându-se, trăgând de actină și detașându-se, la întimplare, într-un ciclu neîntrerupt. De aceea, cu cât numărul de punți transversale aflate la un moment dat în contact cu filamentele de actină este mai mare, cu atât, teoretic, va fi mai mare și forța de contracție.

ATP ca sursă de energie pentru contracție – evenimentele chimice implicate în mișcarea capetelor miozinei. Când un mușchi se contractă față de o sarcină, el prestează lucru mecanic, și are nevoie de energie. În timpul contracției este descompusă o mare cantitate de ATP în ADP și, concomitent este eliberată o mare cantitate de energie. Cu cât lucrul mușchiului este mai mare, cu atât cantitatea de ATP consumată este mai mare. Cu toate că încă nu se cunoaște modul cum este utilizată energia ATP pentru contracție, sugerăm în secvența următoarelor evenimente, modul prin care se realizează acest proces.

1. Înainte de începutul contracției, capetele punților transversale fixează ATP. Activitatea ATP-azică a capului miozinei desface imediat ATP, dar menține producția de clivaj, ADP și Pi, atașajii de cap. În această stare, conformația impusă capului este aceea că el se dispune perpendicular față de filamentul de actină, dar nu se leagă încă de acesta.
2. Apoi, când efectul inhibitor al complexului troponină-tropomiozină este la rîndul său inhibat de către ionii de calciu, și se descoperă situsurile active de pe filamentul de actină, are loc fixarea la actină a capetelor miozinei, așa cum este ilustrat în figura 6-7.
3. Legătura dintre capul punții transversale și situsul activ al filamentului de actină, produce o schimbare conformațională la nivelul capului, determinându-l să basculeze față de brațul punții transversale. Aceasta reprezintă așa zisa smucitură, care trage de filamentul de actină. Energia care alimentează această smucitură se află deja înmagazinată, întocmai ca la un "arc cu

piedică", încă din faza schimbărilor poziționale ale capului, survenite ca urmare a descompunerii moleculei de ATP.

4. O dată ce capul punții transversale a basculat, este permisă eliberarea moleculelor de ADP și Pi, care au fost reținute de către cap, iar pe locul eliberat de ADP, va fi legată o nouă moleculă de ATP. Această legare însă, provoacă detașarea de actină a capului.
5. După ce capul s-a detașat de actină, noua moleculă de ATP este la rîndul ei descompusă, iar energia degajată va "încărca" și va așeza capul înapoi în poziția sa perpendiculară, gata pentru a începe un nou ciclu.

Astfel, procesul va continua mereu și mereu, pînă ce filamentele de actină tracționînd membrana Z o vor aduce în apropierea capetelor filamentelor de miozină, sau pînă ce sarcina impusă mușchiului devine prea mare pentru a se mai putea continua deplasarea.

Gradul de suprapunere a filamentului de actină cu cel de miozină – efectul asupra tensiunii dezvoltate de mușchi în timpul contracției

Figura 6-8 ilustrează relația dintre lungimea sarcomerului și, deci, a gradului de suprapunere a filamentelor de actină cu cele de miozină, și tensiunea dezvoltată de mușchi în timpul contracției. În dreapta, sînt schematizate suprapunerile actină-miozină de diferite grade, corespunzătoare lungimilor diferite ale sarcomerului. În punctul D, filamentele de actină au fost trase afară complet dintre filamentele de miozină, încît nu există nici o suprapunere. În acest punct tensiunea dezvoltată de mușchi este zero. În continuare, pe măsură ce sarcomerul se tot scurtează, iar filamentele de actină și

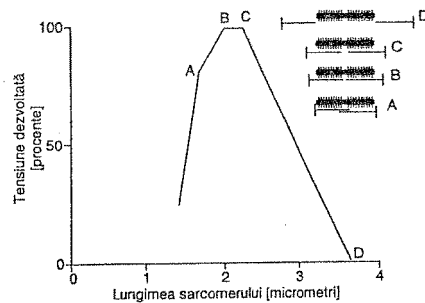


Fig.6-8. Diagrama lungime-tensiune pentru un singur sarcomer, arătînd că puterea de contracție este maximă când sarcomerul are lungimea de 2,0-2,2 micrometri. În partea dreaptă sînt arătate pozițiile relative ale filamentelor de actină și miozină, în funcție de lungimea sarcomerului. (A-D). (Modificat după Gordon, Huxley și Julian: The length-tension diagram of single vertebrate striated muscle fibres. J. Physiol., 171, 28, 1964)

miozină se suprapun tot mai mult, tensiunea crește progresiv, pînă ce lungimea sarcomerului a scăzut la aproximativ 2,2 micrometri. În acest punct (notat cu C), filamentele de actină s-au suprapus deja peste toate punțile transversale ale filamentului de miozină, dar nu au ajuns încă la centrul acestuia. Continînd scurțarea, tensiunea rămîne constantă, pînă în punctul B, cînd lungimea sarcomerului scade la aprox. 2 micrometri, moment în care începe și suprapunerea capetelor celor două miofilamente de actină. Dacă lungimea sarcomerului se reduce sub 2 micrometri, la valoarea de 1,65 micrometri din punctul A, forța contracției descreește. În acest punct, cele două benzi Z sînt lipite de capetele filamentelor de miozină. La dimensiuni și mai mici, contracția sarcomerului va produce deformări ale capetelor filamentelor de miozină, ceea ce va determina o și mai abruptă descreeștere a forței de contracție, așa cum se și vede în figură. Această diagramă evidențiază că maximum de contracție se produce cînd există maximum de suprapunere între filamentele de actină și punțile transversale ale filamentelor de miozină, și vine în sprijinul ideii că forța contracției este cu atât mai mare, cu cît numărul de punți transversale ce "trag" de actină este mai mare.

INIȚIEREA CONTRACȚIEI MUSCULARE: CUPLAJUL EXCITAȚIE – CONTRACȚIE

Inițierea contracției mușchiului scheletic începe cu potențialul de acțiune al fibrei musculare. Acesta generează cureni electrici ce se răspîndesc și spre interiorul fibrei unde determină eliberarea ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmic. Ionii de calciu vor iniția apoi evenimentele chimice ale procesului contractil. Ansamblul acestor procese de control a contracției musculare se numește *cuplaj excitație-contracție*.

Potențialul de acțiune al mușchiului

Aproape tot ce s-a discutat în capitolul 5 privitor la geneza și conducerea potențialelor de acțiune în fibrele nervoase, se aplică la fel de bine și la fibrele musculare scheletice, cu unele diferențe cantitative. Iată cîteva aspecte cantitative ale potențialelor mușchiului:

1. Potențialul membranelor de repaus: aproximativ -80 pînă la -90 mV, la fel ca la fibrele nervoase mielinizate groase.
2. Durata potențialului de acțiune: 1 pînă la 5 milisecunde, aproximativ de cinci ori mai lung ca în fibra nervoasă.
3. Viteza de conducere: 3 pînă la 5 m/sec. aproximativ 1/18 din viteza conducerii în fibrele mielinizate groase care excită mușchiul scheletic.

Excitația nervoasă a fibrei musculare scheletice. În condiții de funcționare normală a corpului, fibrele musculare scheletice sînt excitate de către fibre nervoase groase mielinice. Acestea se fixează pe fibrele mușchiului scheletic, la nivelul joncțiunii neuromusculare, care va fi discutată pe larg în capitolul următor. Cu excepția a 2% din fibrele mușchiului, există cîte o singură joncțiune neuromusculară pentru fiecare fibră musculară; această joncțiune este localizată în apropiere de mijlocul fibrei. Astfel, potențialul de acțiune se va împrăștia de la centrul fibrei către cele două

capete ale sale. Această propagare simetrică, de la centru spre cele două capete, este importantă, deoarece ea asigură o bună sincronizare a contracției tuturor sarcomerelor.

Răspîndirea potențialului de acțiune spre interiorul fibrei musculare pe calea sistemului de tubi transversali

Fibra musculară scheletică este atât de groasă încît, în timpul propagării potențialelor de acțiune de-a lungul suprafeței membranei, aproape că nu se produce nici scurgere de curent către profunzimea fibrei. Totuși, pentru a declanșa contracția, este necesară părănderea curentului electric pînă în vecinătatea fiecărei miofibrile în parte. Acest deziderat se realizează prin transmiterea potențialelor de acțiune prin tubii transversali (tubii T), ce penetrează fibra, străbătînd-o complet dintr-o parte la cealaltă. Potențialele de acțiune de la nivelul tuburilor T determină eliberarea ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmic situat în imediata vecinătate a miofibrilelor. Acești ioni de calciu vor declanșa apoi contracția. Tot acest proces poartă denumirea de *cuplaj excitație-contracție*. Să-l discutăm mai în detaliu.

Sistemul tubi transversali – reticul sarcoplasmic

Figura 6-9 ilustrează cîteva miofibrile încorjurate de sistemul tubi transversali – reticul sarcoplasmic. Tubii transversali sînt foarte înguști, și merg către miofibrile. Ei încep la nivelul membranei celulare, și penetrează complet fibra musculară dintr-o parte pînă în partea opusă. În figură nu este arătat faptul că tubii T se ramifică, alcătuiind în jurul miofibrilelor un sistem de împletituri ale tuburilor T dispuse în același plan. Trebuie subliniat de asemenea că, *avînd originile la nivelul membranei celulare, tubii T se deschid la exterior*. De aceea, tubii T sînt în comunicare cu mediul pericelular și sînt plini cu lichid extracelular. Cu alte cuvinte, tubii T reprezintă prelungiri interne ale membranei celulare externe. Așa se explică răspîndirea potențialului de acțiune, aflat pe suprafața membranei cit și în profunzimea fibrei musculare, prin tubii T.

Figura 6-9 prezintă și *reticulul sarcoplasmic*. El are două componente majore: (1) un sistem de *tubi longitudinali* lungi, dispuși paralel cu miofibrilele și care se termină în (2) niște formațiuni dilatate numite *cisterne terminale*, ce sînt alipite de tubii T.

Eliberarea ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmic

Una dintre particularitățile deosebite ale reticulului sarcoplasmic constă în concentrația foarte mare a ionilor de calciu a acestuia și că mulți dintre acești ioni sînt eliberați, atunci cînd tubul T dilatat este excitat.

Figura 6-10 ne arată că potențialul de acțiune al tubului T determină o curgere de curent prin digitațiile cisternelor alipite de acel tub. În aceste puncte, fiecare cisternă emite niște *piciorușe joncționale* (junctional feet) ce se atașează de

membrana tubului, facilitând probabil trecerea dinspre tub către cisternă a unor semnale. Este posibil ca acest semnal să fie chiar curentul electric al potențialului de acțiune respectiv. Oricum, există și motive pentru a crede că semnalul ar putea fi și de natură chimică sau mecanică. Indiferent de felul semnalului, acesta produce deschiderea bruscă a unui mare număr de canale de calciu existente în membranele cisternelor terminale și ale tubilor longitudinali adiacenți. Aceste canale rămân deschise numai câteva miliseunde; în acest interval sînt eliberați în sarcoplasmă ce înconjoară miofibrilele (citosol) ionii de calciu responsabili pentru contracția musculară.

Ionii de calciu eliberați din reticul sarcoplasmic difuzează spre miofibrilele adiacente unde ei se leagă puternic de troponina C, așa cum s-a discutat deja, și declanșează contracția musculară.

Pompa de calciu care îndepărtează din lichidul sarcoplasmic ionii de calciu. O dată ce ionii de calciu au fost eliberați din tubul sarcoplasmic, și au difuzat către

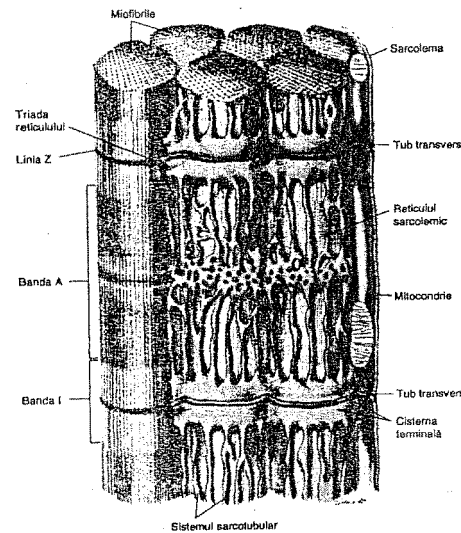


Fig.6-9. Sistemul tubular transversal-reticul endoplasmic. Observați tubii longitudinali care se termină prin cisterne dilatate. La rîndul lor, cisternele vin în contact cu tubii transversali. De asemenea, tubii transversali comunică cu exteriorul membranei celulare. Această ilustrație a fost realizată la un mușchi de broască, care are un singur tub transvers pe sarcomer, localizat la linia Z. Un aranjament similar se află în mușchiul cardiac de mamifer, dar mușchiul scheletic de mamifer are doi tubi transversali pe sarcomer, localizați la joncțiunea A-I. (După Fawcett: Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1986. Modificat după Peachey: J. Cell Biol., 25: 209, 1965. Desenat de Sylvia Colord Keene)

miofibrile, contracția musculară va continua a fi timp cât concentrația acestora în citosol (lichidul sarcoplasmic) rămîne mare. În pereții reticulului sarcoplasmic se află o pompă activă de calciu, care permanent scoate afară din citosol ionii de calciu, repompîndu-i înapoi în tubul sarcoplasmic. Această pompă poate crea un gradient al ionilor de calciu, între reticulul sarcoplasmic și citosol, de 10.000/1. În plus, în reticul se află o proteină, calsestrina, care este capabilă să lege de 40 de ori mai mult calciu decît cel aflat în stare ionică, crescînd așadar de încă 40 de ori capacitatea de stocaj a calciu către reticulul sarcoplasmic. Transferul acesta masiv de calciu către reticulul sarcoplasmic produce o depleție aproape totală în calciu a lichidului din jurul miofibrilelor. Astfel, exceptînd momentul imediat după potențialul de acțiune, concentrația ionilor de calciu din citosol este menținută permanent la valori extrem de joase.

“Pulsul” excitator al ionilor de calciu. Concentrația normală a ionilor de calciu în citosolul care scaldă miofibrilele (mai puțin de 10^{-7} molar), este prea scăzută pentru a produce contracție. De aceea, în stare de repaus, complexul troponină-tropomiozină exercită inhibiția sa asupra filamentelor de actină și menține mușchiul relaxat.

Pe de altă parte, excitația maximală a sistemului tubi T reticul sarcoplasmic provoacă o eliberare de ioni de calciu, suficientă pentru a le crește concentrația din lichidul miofibrilar pînă la 2×10^{-4} molar, creștere de peste 10 ori mai mare decît ar fi necesar (aproximativ 2×10^{-5} molar) pentru a produce contracția maximală a mușchiului. Imediat după aceasta, pompele metabolice efectuează o nouă depleție de calciu. Durata totală a unui asemenea “puls” de calciu este, în cazul unei fibre musculare scheletice obișnuite, de aproximativ 1/20 secunde, însă la unii mușchi scheletici ea poate fi de câteva ori mai mare, după cum, la alte fibre musculare, această durată poate fi de câteva ori mai mică. În mușchiul cardiac, pulsația de calciu persistă pînă la 1/3 secunde, din cauza duratei foarte mari a potențialului de acțiune a fibrei cardiace. Contracția unei fibre are loc în timpul acestei pulsații de calciu. Dacă este necesară continuarea neîntreruptă a contracției, pentru intervale mai lungi, atunci, trebuie generate o serie de asemenea pulsații, prin inițierea unei serii de potențiale de acțiune, așa cum se va discuta mai departe în acest capitol.

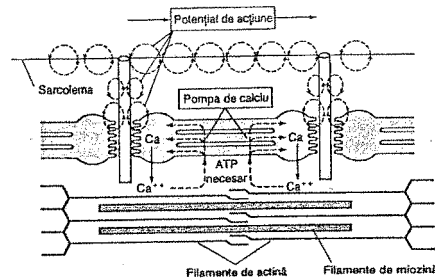


Fig.6-10. Cuplajul excitație-contracție în mușchi, arătînd cum potențialul de acțiune determină eliberarea ionilor de calciu din reticulul endoplasmic și apoi cum are loc recaptarea ionilor de calciu de către o pompă de calciu.

EFICIENȚA CONTRACȚIEI MUSCULARE

Eficiența (randamentul) unei mașini cu aburi sau a unui motor, se calculează ca procentul din energia totală intrată în sistem, convertită în lucru mecanic. *Input*-ul energetic în cazul mușchiului, constă din energia chimică a principiilor alimentare. Procentajul din acest *input* energetic pe care mușchiul este capabil să-l transforme în lucru mecanic muscular, reprezintă mai puțin de 20-25%, restul se transformă în căldură. Explicația acestei slabe eficiențe este că aproximativ jumătate din energia substanțelor nutritive se consumă pentru sinteza de ATP, și pentru că, în continuare, numai 40-45 la sută din energia ATP poate fi convertită în lucru mecanic. Maximum de eficiență poate fi obținută numai atunci cînd mușchiul se contractă cu o viteză moderată. În cazul contracțiilor musculare cu viteză foarte mică de scurtare, sau în cazul contracțiilor fără scurtarea mușchiului, are loc eliberarea unei cantități foarte mari de căldură de menținere, deși s-a prestat un lucru mecanic foarte mic, sau nici nu s-a prestat deloc, ceea ce va descrește eficiența. Pe de altă parte, dacă viteza de scurtare este prea mare, mușchiul va cheltui o mare proporție de energie pentru învingerea propriilor rezistențe fricționale interne, datorită viscozității sale, iar aceasta, din nou, va diminua eficiența contracției. În mod obișnuit, mușchiul lucrează cu viteză foarte mică atunci cînd viteza de contracție reprezintă aproximativ 30% din viteza maximă.

CARACTERISTICILE CONTRACȚIEI MUSCULARE UNICE (SECUSA)

Multe din caracteristicile contracției musculare pot fi demonstrate provocînd o contracție musculară unică (secusă). Aceasta poate fi obținută prin stimularea instantanee a nervului motor, sau trecînd un stimul electric de durată scurtă chiar prin mușchi. Se obține o contracție bruscă, unică, ce durează câteva fracțiuni de secundă.

Contracția izometrică și contracția izotonică. Contracția musculară, neînsoțită de scurtare, se numește contracție izometrică, iar contracția musculară însoțită de scurtare, cu păstrarea constantă a tensiunii mușchiului, se numește contracție izotonică.

Există câteva diferențe fundamentale între contracțiile izometrice și izotonice. Prima, este că o contracție izometrică nu necesită o glisare importantă a miofibrilelor unele printre altele. A doua, este că în contracțiile izotonice, are loc deplasarea unei sarcini, ceea ce implică fenomenul de inerție. Cu ale cuvinte, greutatea sau alt fel de obiect ce urmează a fi mișcat din loc, trebuie mai întîi să fie accelerat și, o dată ce a fost atinsă o anumită viteză, sarcina are un moment de forță care va determina continuarea deplasării acesteia, chiar și după încetarea contracției. De aceea, contracția izotonică va dura considerabil mai mult decît contracția izometrică a aceluiași mușchi. A treia diferență este că o contracție izotonică implică prestarea de lucru mecanic extern, și de aceea, mușchiul va utiliza o cantitate mai mare de energie.

Mușchii corpului se pot contracta atât izometric cît și izotonic, dar marea majoritate a contracțiilor constau în realitate dintr-un amestec din ambele tipuri. O persoană cînd stă în picioare, tensionează mușchii cvadricepsi pentru a fixa articulația genunchiului și pentru a menține membrele inferioare întinse. Aceasta este o contracție izometrică. Pe

de altă parte, cînd o persoană ridică o greutate folosind bicepsul, avem de a face cu o contracție predominant izotonică. În sfîrșit, la o persoană care alergă, contracțiile mușchilor membrelor inferioare constau dintr-un amestec de contracții izometrice și izotonice-izometrice, mai ales pentru a menține membrul inferior întins în momentul cînd acesta se sprijină pe sol, și izotonice, mai ales pentru a-și mișca membrele.

Caracteristicile secusei izometrice înregistrate la diferiți mușchi. Organismul posedă mușchi scheletici avînd dimensiuni extrem de variate de la mușchiul scărții a cărui lungime este de cîțiva milimetri și diametrul în jur de un milimetru, și pînă la mușchii foarte groși, cum e cvadricepsul. Mai mult, diametrul fibrei poate varia de la 10 microni pînă la 80 microni. În sfîrșit, procesele energetice ale contracției musculare diferă considerabil de la un mușchi la altul. Aceste caracteristici fizice și chimice distincte se exprimă frecvent sub forma unor contracții cu viteze diferite: unii mușchi se contractă rapid, în timp ce alții se contractă mai lent.

Mușchii rapizi și mușchii lenți. Figura 6-11 ilustrează contracțiile izometrice a trei tipuri diferite de mușchi scheletici: un mușchi ocular, a cărui secusă durează mai puțin de 1/40 secunde; mușchiul gastrocnemian (mm. gemeni), a cărui secusă durează în jur de 1/15 secunde; și mușchiul solear cu o durată a secusei de 1/5 secunde. Interesant este și faptul că duratele acestor contracții sînt adaptate funcției respective a fiecărui mușchi. Mișcarea oculară trebuie să fie extrem de rapidă pentru a putea menține fixarea ochilor asupra obiectelor privity; mușchii gemeni trebuie să se contracte cu o viteză medie, pentru a asigura o viteză adecvată a mișcării în caz de alergare sau săritură, în timp ce mușchiul solear este implicat în principal în reacții lente, continue, de suport a corpului împotriva gravitației.

Așa precum vom discuta mai detaliat în capitolul 57 cu privire la fiziologia sportului, fiecare mușchi al corpului reprezintă un amestec de fibre musculare, așa zise rapide și lente, precum și de fibre avînd caracteristici intermediare între aceste două extreme. Mușchii capabili de reacții prompte conțin predominant fibre rapide, care sînt mai groase, și conțin un reticul sarcoplasmic mult mai bogat, în comparație cu fibrele lente.

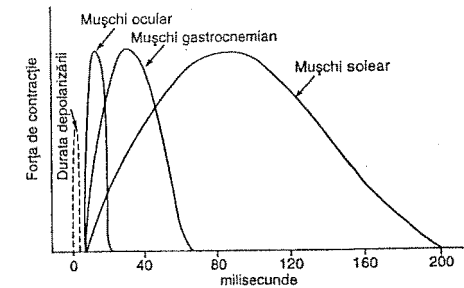


Fig.6-11. Durata contracțiilor izometrice ale diferitelor tipuri de mușchi de mamifere; se observă, de asemenea, o perioadă de latență între potențialul de acțiune și contracția musculară.

MECANICA MUȘCHIULUI SCHELETIC

Unitatea motorie

Fiecare fibră nervoasă motorie ce părăsește măduva spinării, inervează de obicei mai multe fibre musculare, numărul acestora diferind în funcție de tipul mușchiului. Toate fibrele musculare inervate de o singură fibră nervoasă motorie, constituie o unitate motorie. În general, mușchii mici cu reacție rapidă, supuși unui control exact, conțin puține fibre musculare pe unitatea motorie (uneori numai două sau trei fibre pentru o unitate motorie, în cazul unor mușchi ai laringelui) și posedă în schimb un număr mare de fibre nervoase care inervează fiecare mușchi. Pe de altă parte, mușchii groși, care nu necesită un grad fin de control, cum ar fi mușchii gastrocnemian, în avara sute de fibre musculare pentru o unitate motorie. O cifră medie, pentru întreaga musculatură scheletică a corpului, este de 150 fibre musculare pentru o unitate motorie.

Sumația contractțiilor musculare

Prin sumație se înțelege adunarea laolaltă a secuselor musculare individuale spre a obține mișcări musculare concertate și puternice. În general, sumația se poate produce în două moduri diferite: (1) prin creșterea numărului de unități motorii ce se contractă simultan și (2) prin creșterea frecvenței contractțiilor fiecărei unități motorii în parte. Acestea sînt denumite sumație de unități motorii multiple și, respectiv, sumație de frecvență.

Sumația de frecvență. Tetanizarea. Cînd un mușchi este stimulat cu frecvență din ce în ce mai mare, el se contractă din ce în ce mai puternic, fenomen denumit sumație de frecvență. Aceasta este ilustrată în figura 6-12. Așadar, la stimulări cu frecvență mare, contractiile succesive fuzionează și nu mai pot fi distinse unele de altele. Această stare se numește tetanizare (tetanus complet), iar frecvența minimă la care se produce tetanizarea, reprezintă frecvența critică. Tetanizarea se datorește în parte proprietăților viscoase ale mușchiului, iar pe de altă parte naturii însăși a procesului contractil. Fibrele musculare sînt umplute cu sarcoplasmă, care este un lichid viscos, iar fibrele sînt înglobate în fascii și țeci musculare care opun o rezistență viscoasă față de schimbările lungimii mușchiului. De aceea, factorii de viscozitate joacă un rol în favorizarea fuzionării contractțiilor succesive.

Dar, pe lângă proprietățile viscoase ale mușchiului, însuși procesul de activare, care durează o anumită perioadă de timp, creează condițiile suprapunerii perioadelor de activare. Atunci cînd pulsațiile succesive de activare a fibrelor musculare survin la intervale foarte scurte, ele vor funcționa într-o stare de activare continuă și de lungă durată; cu alte cuvinte, pe toată durata stimulărilor repetitive, concentrația ionilor de calciu se menține deasupra nivelului critic necesar pentru activarea maximală a procesului contractil, asigurînd în consecință o stimulare neîntreruptă a contractiei. După atingerea frecvenței critice de tetanizare, orice creștere ulterioară a acesteia, nu va mai fi urmată decît de creșteri neînsemnate ale forței de contracție, așa cum apare și în figura 6-12.

Intensitatea maximă a contractiei. Intensitatea maximă a contractiei tetanice, a unui mușchi operînd la lungimea sa normală, este de aproximativ 3,5 kg/cm² mușchi (50 livre pe inch²). Rezultă că mușchii cvadriceps, a cărui secțiune măsoară în jur de 120 centimetri pătrați, poate exercita asupra tendonului rotulei o tracțiune de peste 400 Kg! De aceea este ușor de înțeles cum se produce smulgerea unui tendon din inserția sa osoasă.

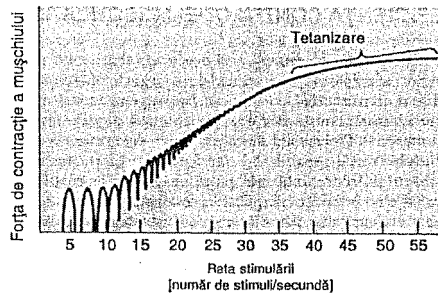


Fig. 6-12. Sumarea de frecvență și tetanizarea.

OBOSEALA MUSCULARĂ

Contractiile puternice și de lungă durată ale mușchiului conduc la starea prea bine cunoscută de oboseală musculară. Studii făcute pe atleți au evidențiat faptul că oboseala musculară crește aproape direct proporțional cu rata depleției glicogenului muscular. De aceea, se consideră că cea mai mare parte a oboselei rezultă din incapacitatea proceselor contractile și metabolice ale fibrei musculare de a presta în continuare același lucru mecanic. În același timp, s-a demonstrat experimental că, după o activitate musculară prelungită, are loc unora o diminuare a transmiterii semnalelor nervoase la nivelul joncțiunii neuromusculare, cu efecte de diminuare în continuare a contractiei musculare.

Înteruperea irigației sanguine a mușchiului ce se contractă conduce la instalarea în câteva minute a unei oboseli musculare aproape complete, din cauza sistării aprovizionării mușchiului cu principii alimentare și în special cu oxigen.

REMODELAREA MORFO-FUNCȚIONALĂ A MUȘCHIULUI

Toți mușchii corpului suferă un proces de remodelare continuă, spre a corespunde cit mai bine regimului mecanic de funcționare. Se produc modificări ale diametrului, ale lungimii și forței, ale rețelei vasculare musculare și, într-o mai mică măsură, chiar a tipului de fibre care alcătuiesc mușchiul. Acest proces de remodelare este adeseori destul de rapid, de câteva săptămîni. Într-adevăr, s-a demonstrat experimental că în mod normal proteinele contractile ale mușchiului se reînnoiesc la fiecare două săptămîni.

Hipertrofia și atrofia musculară

Creșterea masei totale a unui mușchi se numește hipertrofie musculară, iar scăderea acesteia se numește atrofia musculară.

Teoretic, orice hipertrofie musculară este consecința hipertrofiei individuale a fibrelor sale, numită simplu, *hipertrofia fibrei*. Aceasta se produce de obicei ca răspuns la contractiile mușchiului cu forța maximală sau submaximală. Hipertrofia se produce într-un grad și mai avansat, dacă simultan cu contractia, mușchiul este întins (tensionat). Este

suficientă efectuarea zilnică a numai câteva asemenea contractii puternice pentru ca în 6 pînă la 10 săptămîni, să se obțină o hipertrofie musculară aproape maximă.

Din păcate, mecanismul prin care se ajunge de la contractia foarte puternică la hipertrofie musculară, nu este cunoscut. Se cunoaște totuși că, în timpul producerii hipertrofiei, ritmul sintezei proteinelor contractile musculare este cu mult mai mare decît ritmul degradării lor, ceea ce duce la o creștere din ce în ce mai mare a numărului filamentelor de actină și miozină din miofibrile. La rîndul lor, miofibrilele fiecărei fibre se despice spre a forma noi miofibrile. Astfel, hipertrofia mușchiului se datorește în primul rînd acestei creșteri a numărului de miofibrile.

În paralel cu înmulțirea numărului de miofibrile, are loc și o creștere a tuturor sistemelor enzimatice care participă la furnizarea energiei. Acest fapt este adevărat în special pentru enzimele glicolizei, care furnizează energie pentru contractiile musculare puternice și de scurtă durată.

REFERINȚE

- Clause, T.: Regulation of active Na⁺-K⁺ transport in skeletal muscle. *Physiol. Rev.*, 66:542, 1986
 Gowitizke, B.A. et al.: Scientific Bases of Human Movement. Baltimore, Williams and Wilkins, 1988.
 Haynes, D.H. and Mandvava, A.: Computer modeling of Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase of sarcoplasmic reticulum. *Physiol. Rev.*, 67:244, 1987
 Huxley, A.F.: Molecular Contraction. *Annu. Rev. Physiol.*, 50:1, 1988.
 Huxley, A.F. and Gordon, A.M.: Striation patterns in active and passive shortening of muscle. *Nature (Lond.)*, 193:280, 1962.
 Huxley, A.F. and Faruqi, A.R.: Time-resolved X-ray diffraction studies on vertebrate striated muscle. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, 12:381, 1983.
 Laufer, R. et al.: Regulation of acetylcholine receptor biosynthesis during motor endplate morphogenesis. *News Physiol. Sci.*, 4:5, 1989.

Cînd un mușchi nu este folosit o perioadă mai lungă de timp, ritmul descreșterii proteinelor contractile ca și al numărului de miofibrile, este mai rapid ca cel al refacerii. Din această cauză se produce atrofia musculară.

Efectele denervării musculare

Un mușchi lipsit de inervație nu mai recepționează semnalele contractile necesare pentru menținerea dimensiunilor sale normale. De aceea, atrofia începe aproape imediat. După aproximativ 2 luni, apar în fibrele musculare procese degenerative. Dacă în primele 3 luni mușchiul se reînvează, se produce o revenire funcțională aproape completă; dincolo de acest termen, șansa recuperării este din ce în ce mai mică și se pierde complet după 1-2 ani. În stadiul final al atrofiei de denervare, marea majoritate a fibrelor musculare sînt complet distruse, fiind înlocuite cu țesut fibros și adipos.

- Oho, S.J.: Electromyography: Neuromuscular Transmission Studies. Baltimore, William and Wilkins, 1988.
 Rios, E., and Pizzaro, G.: Voltage sensors and calcium channels of excitation-contraction coupling. *News Physiol. Sci.*, 3:223, 1988.
 Rowland, L.P. et al (eds.): Molecular Genetics in Diseases of Brain, Nerve and Muscle. New York, Oxford University Press, 1989.
 Soderberg, G.L.: Kinesiology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1986.
 Steinbach, J.H.: Structural and functional diversity in vertebrate skeletal muscle nicotinic acetylcholine receptors. *Annu. Rev. Physiol.*, 51:353, 1989
 Sugi, H., and Pollack, G.H. (eds.): Molecular Mechanism of Muscle Contraction. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
 Vergara, J., and Astora, K.: The chemical transmission mechanism of excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *News Physiol. Sci.*, 2:182, 1987.

INTREBĂRI

1. Descrieți părțile componente ale fibrei musculare scheletice, începînd chiar cu fibra; apoi, descrieți natura miofibrilelor și modul de organizare al filamentelor de actină și de miozină dintr-o miofibrilă.
2. Care este modul de organizare al filamentelor de actină și de miozină în fiecare sarcomer a fibrei musculare scheletice?
3. Descrieți modul de atașare a sarcolemei de tendon.
4. Descrieți interdigitarea filamentelor de actină cu cele de miozină.
5. Cum se formează filamentul de miozină din multiplele molecule de miozină?
6. Descrieți punțile transversale ale filamentelor de miozină și componentele acestora.
7. Descrieți modul de formare al filamentului de actină din moleculele de actină.
8. Explicați relațiile dintre tropomiozină și troponină cu filamentul de actină.
9. Explicați modul în care interacționează filamentele de actină și de miozină pentru a produce contracția prin mecanismul "pas cu pas" ("walk along").
10. Redați treptele ipotetice ale mecanismului de utilizare a energiei ATP, pentru obținerea energiei necesare producerii "power stroke" a capetelor miozinei.
11. Explicați de ce forța contractiei fibrei musculare scheletice este determinată de gradul de suprapunere al filamentelor de actină și de miozină. Care este relația dintre lungimea sarcomerului și forța contractiei?
12. Descrieți organizarea reticulului sarcoplasmic al fibrei musculare scheletice, și explicați relația dintre tubulii transversali și acest reticul.
13. Cum se propagă potențialul de acțiune al mușchiului spre interiorul fibrei musculare scheletice?
14. Explicați cum se produce "pulsauța" ionilor de calciu în sarcoplasmă, și cum ionii de calciu dispar în timpul fiecărei secuse musculare.
15. Prezența ipoteza privind modul în care ionii de calciu determină contracția musculară.
16. Ce se înțelege prin eficiența contractiei musculare? Care este cu aproximație eficiența contractiei mușchilor scheletici?
17. Explicați diferența dintre contractiile musculare izometrice și izotonice.
18. Explicați mecanismul sumației contractiei musculare prin sumație de secuse și prin sumație de multiple unități motorii.
19. Ce se înțelege prin contracție musculară tetanică și din care cauză se produce?
20. Ce forță maximă de contracție (aproximativ) dezvoltă un mușchi a cărui suprafață de secțiune este de 10 cm²?
21. Care factori duc la oboseală musculară?
22. Care tip de contracție determină hipertrofie musculară, și ce schimbări apar în mușchi?
23. Care sînt cauzele atrofiei musculare? Cît timp după denervare mai este viabilă o fibră musculară, pentru a mai putea beneficia de reînervare?

7

Transmiterea neuromusculară; funcțiile mușchiului neted

TRANSMITEREA IMPULSURILOR DE LA NERVI LA FIBRELE MUSCULARE SCHELETICE: JONCTIUNEA NEUROMUSCULARĂ

Fibrele musculare scheletice sînt inervate de fibre nervoase mielinice groase, avînd originea în motoneuroni mari, localizați în coarcele anterioare ale măduvei spinării. În mod normal, fiecare fibră nervoasă se ramifică de mai multe ori și stimulează în final trei pînă la cîteva sute de fibre musculare. Terminația fibrei nervoase face o joncțiune cu fibra musculară, numită *joncțiune neuromusculară*, localizată aproape de mijlocul fibrei; de aici, potențialul de acțiune se va propaga în ambele sensuri, spre capetele fibrei musculare. Cu excepția a două procente din totalul fibrelor, fiecare fibră musculară posedă numai cîte o singură asemenea joncțiune.

Anatomia fiziologică a joncțiunii neuromusculare placa motorie. Figura 7-1 părțile A și B, ilustrează o joncțiune neuromusculară dintre o fibră nervoasă mielinizată groasă și o fibră musculară scheletică. La capăt, fibra nervoasă se ramifică, formînd un complex de *terminații nervoase ramificate*, care se invaginează în fibra musculară, fără a penetra membrana acesteia. Intregul ansamblu structural poartă denumirea de *placă motorie*. Ea este acoperită de una sau mai multe celule Schwann care o izolează față de lichidele înconjurătoare.

Figura 7-1 C prezintă o schiță electrono-micrografică a joncțiunii dintre o singură ramificație a terminației axonice și membrana fibrei musculare. Porțiunea invaginată a membranei se numește *șanțul sinaptic*, sau adîncitura sinaptică, iar spațiul dintre terminația axonului și membrana fibrei se numește *fanță sinaptică*. Fanța sinaptică are o lățime de 20-30 nanometri, și este ocupată de un strat subțire, spongios, de fibre reticulare ce formează lamina bazală, prin

care difuzează lichidul extracelular. În fundul adînciturii, membrana fibrei musculare prezintă numeroase falduri mai mici, numite *fanțele subneurale*, care măresc și mai mult suprafața pe care va acționa transmițătorul sinaptic. În terminația axonică se află numeroase mitocondrii care furnizează energia necesară în special pentru sinteza transmițătorului excitator, acetilcolina, care, la rîndul ei, excită fibra musculară. Acetilcolina este sintetizată în citoplasma terminației axonice, fiind apoi rapid încorporată în numeroase vezicule sinaptice mici, care, în mod normal, se găsesc în număr de aproximativ 300.000 în terminațiile unei singure plăci motorii. Atașată de matricea laminei bazale se află mari cantități din enzima acetilcolinesterază, capabilă să distrugă acetilcolina. Detalii în legătură cu aceste reacții vor fi date în continuare.

Secreția de acetilcolină la nivelul terminației nervoase

Cînd un impuls nervos ajunge la joncțiunea neuromusculară, are loc eliberarea din terminațiile nervoase, în șanțul sinaptic, a aproximativ 300 vezicule cu acetilcolină. Figura 7-2 prezintă cîteva detalii ale acestui mecanism. Este prezentată la scară mărită o porțiune din șanțul sinaptic avînd sus membrana neuronală, iar jos, membrana musculară împreună cu fanțele ei subneurale.

Pe fața internă a membranei neuronale, apar în secțiune transversală corpi denși, (mici bare cilindrice). Pe laturile fiecărui corp dens, se află particule proteice, care se presupune ca reprezintă canale de calciu voltaj-dependente. Cînd potențialul de acțiune se răspîndește peste terminația nervoasă, aceste canale se deschid, permițînd ionilor de calciu să difuzeze în cantitate mare în terminația axonică. La rîndul lor, ionii de calciu atrag veziculele de acetilcolină spre membrana neuronală adiacentă corpiilor denși. Unele vezicule

fuzionează cu membrana neuronală și, printr-un proces de exocitoză, eliberează acetilcolina în șanțul sinaptic. Cu toate că unele din detaliile de mai sus sînt încă speculative, cert este faptul că stimulul propriu-zis, care produce eliberarea acetilcolinei din vezicule, este reprezentat de pătrunderea ionilor de calciu. Mai mult, veziculele se golesc aproape numai prin membranele adiacente corpiilor denși.

Efectele acetilcolinei de a deschide canalele ionice dependente de acetilcolină. Figura 7-2 ilustrează prezența a numeroși receptori de acetilcolină pe membrana fibrei musculare; aceștia sînt în realitate canale ionice cu porți comandate de acetilcolină, localizate aproape exclusiv la gura de intrare în fanțele subneuronale ce se află imediat dedesubtul zonelor cu corpi denși, exact acolo unde veziculele de acetilcolină, se golesc în șanțul sinaptic. Fiecare receptor este un complex proteic de mari dimensiuni, avînd o greutate moleculară de 275.000. Complexul este format din cinci subunități proteice care străbat în totalitate membrana, și, fiind așezate în cerc, una lângă cealaltă, delimitează un canal tubular. Canalul rămîne închis pînă în momentul fixării acetilcolinei pe una din subunitățile sale. În acel moment se produce o schimbare conformațională care deschide canalul, așa cum se arată în figura 7-3; sus, canalul este strîmțorat într-un punct, în timp ce în partea de jos a figurii, canalul a fost deschis, ca urmare a atașării moleculei de acetilcolină.

Cînd este deschis, acest canal are un diametru de 0,65 nanometri, suficient de larg pentru a permite difuziunea liberă a principalelor ioni pozitivi ca: sodiu, potasiu și calciu. În același timp, ionii cu sarcini negative, precum clorul, nu pot trece prin canal, din cauza unui cîmp puternic negativ existent la intrarea în canal, care respinge ionii negativi.

Totuși în realitate, fluxul ionilor de sodiu prin canalul acționat de acetilcolină, depășește cu mult pe al celorlalți doi ioni pozitivi, din două motive: Primul este acela că, din punct de vedere cantitativ, numai două tipuri de ioni pozitivi

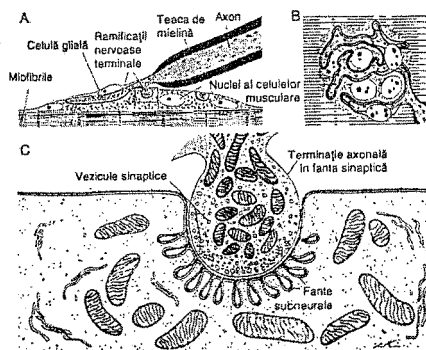


Fig.7-1. Diferite imagini ale plăcii terminale motorii. A. secțiune longitudinală prin placa motorie terminală; B. vedere de față; C. aspect electrono-micrografic al punctului de contact între una din terminațiile axonale și membrana fibrei musculare, reprezentînd aria încastrată din fig. A.

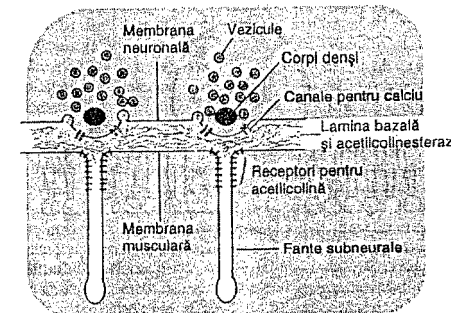


Fig.7-2. Eliberarea acetilcolinei din veziculele sinaptice la nivelul membranei neuronale din joncțiunea neuromusculară. Observați distanța foarte mică dintre locurile de eliberare ale acetilcolinei și receptori ei, la "gura" fanțelor subneurale.

contează: ionii de sodiu care abundă în lichidul extracelular, și ionii de potasiu prezenți în exces în lichidul intracelular. Cel de al doilea motiv este că potențialul endocelular negativ de -80 pînă la -90 mV, atrage înăuntru fibrei ionii pozitivi de sodiu, și concomitent previne eliberarea de potasiu, cînd aceștia încearcă să iasă afară.

De aceea, așa cum este ilustrat și în partea de jos a figurii 7-3, efectul net al deschiderii canalelor comandate de acetilcolină, este de a permite curgerea unui mare număr de ioni de sodiu, purtători de sarcini pozitive, către interiorul fibrei musculare. Aceasta generează, în interiorul fibrei, un potențial, denumit potențial local de placă, avînd valoarea de 50 pînă la 75mV, (negativ la interior), care inițiază la nivelul fibrei musculare un potențial de acțiune, provocînd astfel contracția musculară.

Distrugerea de către acetilcolinesterază a acetilcolinei eliberate la nivelul plăcii motorii. O dată eliberată în spațiul sinaptic, acetilcolina continuă să activeze receptori de acetilcolină, atît timp cît ea persistă acolo. Acetilcolina este distrusă însă rapid de către *acetilcolinesterază*, o enzimă atașată în special de lamina bazală, acel strat spongios, fin, de țesut conjunctiv care umple șanțul sinaptic, dispunîndu-se între membrana terminației presinaptice și membrana postsinaptică a fibrei musculare.

Cu toate că acetilcolina persistă în șanțul sinaptic un timp foarte scurt – de ordinul a cîteva milisecunde – ea reușește întotdeauna să excite fibra musculară. Apoi, ca urmare a îndepărtării imediate a acetilcolinei, se previne re-excitarea mușchiului, după repolarizarea fibrei ce urmează primului potențial de acțiune.

Biologia moleculară a formării și eliberării acetilcolinei

Datorită faptului că joncțiunea neuromusculară este suficient de mare pentru a fi mai ușor studiată, ea este una din puținele sinapse ale sistemului nervos la care au fost evidențiate majoritatea detaliilor transmiterii chimice. Formarea și eliberarea acetilcolinei la nivelul acestei joncțiuni se desfășoară în următoarele etape:

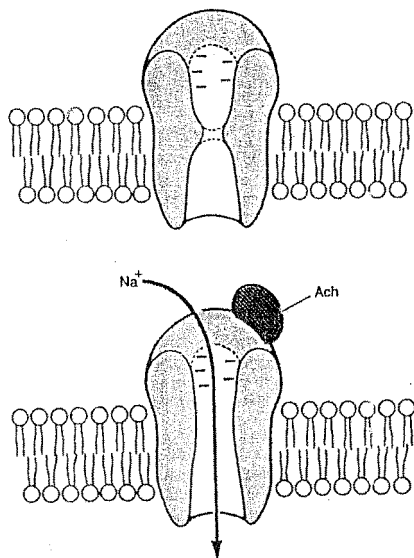


Fig.7-3. Canalul pentru acetilcolină: sus – închis; jos – după ce acetilcolina s-a atașat și o modificare conformațională a deschis canalul, se permite intrarea unui exces de sodiu în fibra musculară și declanșarea contracției. Observați încărcarea negativă la gura canalului ce împiedică trecerea ionilor negativi.

1. În corpul celular al neuronului din măduva spinării, la nivelul aparatului Golgi, are loc formarea unor vezicule foarte mici. Aceste vezicule sînt apoi transportate în lungul porțiunii centrale a axonului, prin "curenți" ai axoplasmei ("streaming"), pînă la joncțiunea neuromusculară, fiind depozitate în terminațiile fibrelor nervoase. Aproximativ 300.000 asemenea vezicule se acumulează în terminațiile nervoase ale unei singure plăci motorii.
2. Acetilcolina este sintetizată la nivelul citosolului din terminațiile fibrelor nervoase, iar ulterior este captată și transportată prin membrana veziculelor, spre interiorul acestora, unde este stocată și concentrată, pînă în jurul a 10.000 molecule de acetilcolină pentru fiecare veziculă.
3. Cînd la terminația nervoasă sosește un potențial de acțiune, acesta deschide în membrana neurală numeroase canale de calciu. Acest efect este posibil datorită prezenței în membrana terminației nervoase a numeroase canale de calciu, dependente de voltaj. Are loc în continuare o creștere de peste 100 de ori a concentrației ionilor de calciu în terminația nervoasă, ceea ce determină o creștere de aproximativ 10.000 de ori a ritmului fuzionării veziculelor de acetilcolină cu membrana terminației

neurale. Pe măsură ce veziculele fuzionează, suprafața lor exterioră se fisurează, rup membrana celulară și deversează acetilcolina în fanta sinaptică, prin exocitoză. Cu fiecare potențial de acțiune se rup aproximativ 200 pînă la 300 vezicule. Apoi, acetilcolina este descompusă în ionul acetat și colină, iar colina este reabsorbită activ înapoi în terminația nervoasă, unde este refolosită la sinteza de noi molecule de acetilcolină. Toată această succesiune de evenimente durează în jur de 5 pînă la 10 milisecunde.

4. După golirea fiecărei vezicule, membrana acesteia devine parte a membranei celulare. Totuși, numărul veziculelor existente la un moment dat în terminațiile nervului permite transmiterea a numai cîtorva mii de impulsuri nervoase. De aceea pentru continuarea funcției joncțiunii neuromusculare, veziculele trebuie să fie recuperate de la membrana neurală. Recuperarea se realizează prin procesul de *endocitoză*. La interval de cîteva secunde de la terminarea potențialului de acțiune, apar la suprafața membranei terminației nervoase, numeroase "veziculele căptușite" ("coated pits"), produse ca urmare a contracției proteinelor contractile din citosol, în special clarina, o proteină atașată submembranar, în arile veziculelor originare. În aproximativ 20 secunde, proteinele se contractă și provoacă ruperea acestor invaginații spre interiorul membranei, formîndu-se astfel noi vezicule. Timp de alte cîteva secunde, acetilcolina este transportată în interiorul acestor vezicule, ce devin apte pentru un nou ciclu de eliberare a acetilcolinei.

Substanțe care influențează transmiterea la nivelul joncțiunii neuromusculare

Substanțe care stimulează fibra musculară prin acțiune acetilcolinomimetică. Numeroși compuși diferiți, precum *metacolina*, *carbocolul* și *nicotina*, exercită același efect asupra fibrei musculare ca acetilcolina. Diferența dintre aceste droguri și acetilcolină este aceea că ele nu sînt distruse, sau sînt distruse foarte lent de către acetilcolinesterază, așa încît, o dată aplicate pe fibra musculară, acțiunea lor persistă multe minute sau chiar ore.

Substanțe care blochează transmiterea la nivelul joncțiunii neuromusculare. O serie de droguri cunoscute sub denumirea de *substanțe curarizante*, pot împiedica trecerea impulsurilor la nivelul plăcii motorii. Spre exemplu, d-tubocurarină afectează transmiterea, competiționînd cu acetilcolina pentru situsul receptor de pe membrana fibrei musculare, astfel că acetilcolina nu mai poate crește permeabilitatea canalelor suficient de mult pentru a iniția o undă de depolarizare.

Substanțe care stimulează transmiterea neuro-musculară prin inactivarea acetilcolinesterazei. Trei substanțe bine cunoscute, *neostigmina*, *fizostigmina* și *diizopropil fluorofosfatul*, inhibă acetilcolinesteraza care există în mod normal în sinapse, și împiedică hidroliza acetilcolinei eliberate la placa motorie. Ca rezultat, cantitatea de acetilcolină crește cu fiecare impuls nervos succesiv, ceea ce duce la acumularea unei cantități foarte mari de acetilcolină, și deci la stimularea repetitivă a fibrei musculare. Astfel, se produce *spasm muscular*, ca răspuns chiar la numai cîteva impulsuri nervoase; aceasta poate provoca moartea prin spasm laringian, care sufocă persoana respectivă.

Diizopropil fluorofosfatul, care are și aplicații militare ca gaz "neurotrop", inactivează de fapt acetilcolinesteraza pentru cîteva săptămîni, ceea ce-l face un drog deosebit de letal.

Miastenia gravis

Boala numită *miastenia gravis* afectează o persoană din 20.000 și provoacă paralizii din cauza incapacității plăcii motorii de a transmite semnale de la fibrele nervoase la fibrele musculare. La majoritatea acestor pacienți s-au identificat în sine anticorpi patologici care atacă proteinele de transport din structura canalelor controlate de acetilcolină. De aceea, se consideră că miastenia gravis este o boala autoimună, în care pacienții au fabricat anticorpi împotriva propriilor canale ionice activate de acetilcolină.

Indiferent de cauză, la toți pacienții, potențialele terminale de placă generate sînt prea slabe pentru a stimula adecvat fibrele musculare. În cazurile mai grave, pacientul poate muri din cauza paraliziiilor – în special paralizii ale musculaturii respiratorii. Totuși, în practică, boala poate fi ameliorată administrînd cîteva din următoarele medicamente:

Tratamentul cu droguri. Cînd un bolnav de miastenia gravis este tratat cu un medicament de tipul neostigminei, care inhibă acetilcolinesteraza, acetilcolina eliberată la nivelul plăcii motorii nu mai este distrusă imediat. Dacă la placa motorie sosește o secvență de impulsuri nervoase, acetilcolina se va acumula progresiv la nivelul membranei și, în final, va produce un potențial terminal de placă ce depășește pragul de stimulare a fibrei musculare. Astfel, devine posibil uneori, ca prin diminuarea activității acetilcolinesterazei, în mușchii unui bolnav cu miastenia gravis, acumulările consecutive de acetilcolină să-i asigure o activitate musculară aproape normală.

MUȘCHIUL NETED ȘI CONTRACȚIA ACESTUIA

Atît în capitolul anterior, cît și în prima parte a prezentului capitol, discuțiile s-au axat asupra mușchiului scheletic. Acum ne întoarcem la mușchiul neted, care este alcătuit din fibre cu mult mai mici – de obicei cu diametre de 2-5 microni și lungimea numai de 20-500 microni – în contrast cu fibra musculară scheletică, de 20 de ori mai mare în diametru și de mii de ori mai lungă. Totuși, multe din principiile contracției sînt valabile atît la mușchiul neted cît și la mușchiul scheletic. Cel mai important este faptul esențial că aceleași forțe de atracție dintre filamentele de miozină și de actină determină contracția și la mușchiul neted și la mușchiul scheletic.

Tipuri de mușchi netezi

Mușchiul neted al fiecărui organ se deosebește de majoritatea mușchilor netezi ai celorlalte organe. Totuși, în scopul simplificării, mușchii netezi pot fi divizați în două tipuri majore, care sînt ilustrate în figura 7-4: *mușchiul neted multiunitar* și *mușchiul neted monounitar* (single unit). În literatura medicală românească, ultimul tip de mușchi neted este denumit "mușchi neted visceral" (a se vedea mai departe-n.trad.).

Mușchiul neted multiunitar. Acest tip de mușchi este alcătuit din fibre musculare netede separate. Fiecare fibră acționează complet independent față de celelalte, și adesea este inervată de o singură terminație nervoasă, la fel ca fibrele musculare scheletice. Mai mult chiar, suprafața exterioră a acestor fibre, asemănător cu a fibrelor musculare scheletice, este acoperită cu un strat fin dintr-o substanță similară cu o "membrană bazală", un amestec de fibrile fine de colagen și glicoproteine, care servesc la izolarea fibrelor între ele.

Cea mai importantă particularitate a mușchiului neted multiunitar este aceea că el este controlat mai ales prin semnale nervoase. Aceasta contrastează evident cu mușchiul neted visceral (monounitar) care este controlat mai ales prin stimuli non-nervoși.

Cîteva exemple de mușchi netezi multiunitari sînt: fibrele musculare netede ale mușchiului ciliar al ochiului, ai irisului, ai membranei nictitante, o membrană care acoperă ochiul la unele animale inferioare, și ai mușchiului piloerector, care provoacă erecția părului, ca urmare a stimulării simpatice.

Mușchiul neted monounitar. (Mușchiul neted visceral). Termenul "monounitar" pretează la confuzie, deoarece aceasta nu înseamnă o singură fibră musculară. Dimpotrivă, el înseamnă o întreagă masă de sute de milioane de fibre musculare, care se contractă împreună, ca și cum ar fi o singură unitate. Fibrele sînt grupate de obicei în straturi sau bandelete, iar membranele lor celulare aderă între ele în multiple puncte, așa încît forța generată într-o fibră musculară de acțiune pot circula de la o fibră la cealaltă, antrenînd toate fibrele să se contracte împreună. Acest tip de mușchi neted este cunoscut și sub denumirea de *mușchi neted sincizial*, din cauza interconexiunilor dintre fibre. Din cauză că asemenea mușchi se află în pereții a numeroase viscere – incluzînd intestinul, căile biliare, ureterele, uterul, și numeroase vase de sînge – el mai este denumit și *mușchi neted visceral*.

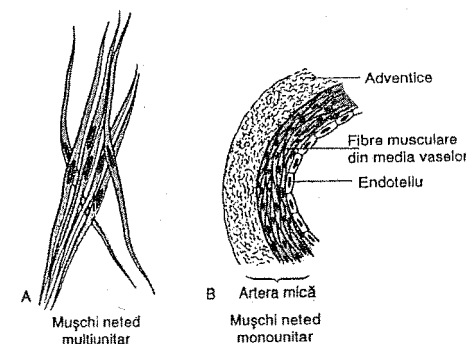


Fig.7-4. Mușchi netezi multiunitari și monounitari.

Procesul contractil din mușchiul neted

Bazele chimice ale contractiei mușchiului neted

Mușchiul neted conține atât *filamente de actină*, cât și de *miozină*, având caracteristici chimice similare, dar nu identice cu ale filamentelor de actină și miozină din fibrele musculare scheletice. Cercetări de chimie, au evidențiat că filamentele de actină și de miozină provenite de la mușchiul neted, interacționează între ele aproape în același mod ca omoloagele lor din mușchiul scheletic. Mai mult, procesul contractil este activat tot de către ionii de calciu, iar ATP este degradat la ADP spre a furniza energia necesară contractiei.

Pe de altă parte, există diferențe între fibra netedă și cea striată scheletică. În privința organizării structurale, a modului de cuplaj excitație - contractie, a controlului procesului contractil de către ionii de calciu, a duratei contractiei, precum și a cantității de energie necesară procesului contractil.

Bazele fizice (morfologice), ale contractiei mușchiului neted

Mușchiul neted nu posedă același aranjament striat al filamentelor de actină și de miozină, ca cel întâlnit la mușchiul scheletic. Tehnici speciale recente de electrono-micrografie, sugerează organizarea fizică ilustrată în Figura 7-5. Aici se observă cum un număr mare de filamente de actină, este atașat de așa numiții *corpi denși*. O parte dintre acești corpi sînt atașați de membrana celulară. Alții se află dispersați în interiorul celulei, și sînt menținuți pe loc prin intermediul unui schelet format din proteine structurale, care leagă corpii denși între ei. De notat în figura 7-5 că unii dintre corpii denși atașați la membranele celulelor adiacente sînt legați între ei prin punți proteice intercelulare. Prin intermediul acestor legături, are loc transmiterea forței contractiei de la o celulă la altă celulă. Imprăștiate printre numeroasele filamente de actină se află rare filamente de miozină. Ele au un diametru dublu față de al filamentelor de actină.

În partea dreaptă a figurii 7-5 este prezentată structura probabilă a unei unități contractile izolate, aparținând celulelor musculare netede, unde se vede un număr mare de filamente de actină pornind în ambele sensuri de la doi corpi denși; aceste filamente se suprapun cu un singur filament de miozină situat la mijlocul distanței dintre corpii denși. Evident, această unitate contractilă este similară cu unitatea contractilă a mușchiului scheletic, dar nu prezintă regularitatea structurală a mușchiului scheletic. De fapt, corpii denși la mușchiul neted îndeplinesc rolul benzilor Z de la mușchiul scheletic.

Paralelă între contractia mușchiului neted și contractia mușchiului striat

În timp ce la majoritatea mușchilor scheletici contractia este rapidă, majoritatea mușchilor netezi prezintă o contractie tonică, prelungită, avînd adesea durate de ore sau chiar zile. De aceea, ne putem aștepta ca atât caracteristicile fizice, cât și cele chimice ale celor două categorii de mușchi să difere. Cîteva dintre aceste diferențe sînt următoarele:

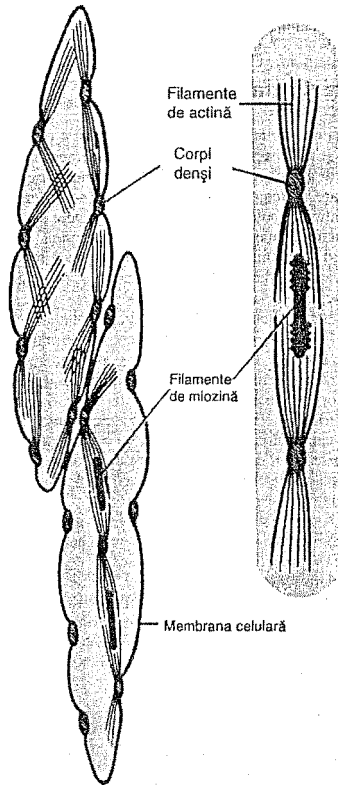


Fig.7-5. Structura fizică a mușchiului neted. În partea stîngă sus se observă că filamentele de actină pornesc din corpii denși. În fibra din dreapta jos se observă relația filamentelor de actină cu cele de miozină.

Activitatea ciclică lentă a punților transversale. Rapiditatea activității ciclice a punților transversale, adică atașarea lor de actină, apoi desprinderea de pe actină și reatașarea în vederea unui nou ciclu - este incomparabil mai redusă la mușchiul neted față de mușchiul scheletic, cu un raport al frecvenței de 1/40 pînă la 1/300 față de mușchiul scheletic. Se consideră astfel că *fracțiunea de timp* în care punțile transversale sînt atașate de filamentele de actină, și care reprezintă factorul major ce determină forța de contractie, este foarte prelungită în mușchiul neted. O posibilă explicație pentru această lentoare, ar fi aceea că activitatea enzimatică (ATP-azică) a capului punților transversale este foarte redusă la mușchiul neted față de mușchiul scheletic. În consecință, degradarea ATP care asigură energia mișcării capetelor, este redusă în mare măsură și, consecutiv, ritmul activității ciclice se rarește.

Energia necesară pentru a susține contractia mușchiului neted. Pentru a susține o tensiune de contractie egală cu a mușchiului scheletic, mușchiul neted necesită numai 1/10 pînă la 1/300 din energia consumată de cel dinții. Se presupune că și acest comportament se datorează ritmului lent al ciclului de atașare-desprindere al punților transversale, precum și faptului că, pentru fiecare ciclu, se consumă numai cîte o singură moleculă de ATP, indiferent de durata acestui ciclu.

Economia de energie pe care o face mușchiul neted prezintă o importanță capitală pentru bilanțul energetic global al întregului organism, deoarece organe ca intestinalele, vezica urinară și biliară și alte viscere, trebuie să mențină o contractie tonică bazală permanentă.

Latența de la începutul contractiei și înfrizirea relaxării la mușchiul neted. Un mușchi neted tipic începe să se contracte la 50-100 milisecunde după ce a fost excitat, atinge maximum de contractie o jumătate de secundă mai tîrziu, după care, în una pînă la două secunde, are loc declinul forței de contractie. Timpul total de contractie este de 1-3 secunde, cam de 30 ori mai lung decît durata medie a contractiei unice a mușchiului scheletic. Totuși, din cauza diversității mușchilor netezi, contractia unor tipuri musculare poate dura numai 0,2 secunde iar a altor tipuri durează pînă la 30 secunde. Latența mare de la începutul contractiei, ca și durata mare a procesului contractil se datorează probabil, lentorii procesului de atașare-deatașare a punților transversale. În plus, inițierea contractiei ca răspuns la ionii de calciu, adică mecanismul de cuplaj excitație-contractie, este de asemenea mai lent ca la mușchiul scheletic, așa cum vom discuta mai departe.

Forța contractiei musculare. În ciuda numărului redus al filamentelor de miozină și a lentorii ciclului funcțional al punților transversale, forța maximă de contractie a mușchiului neted este adeseori mai mare ca a mușchiului scheletic atîngînd 4-6 kg pe centimetru pătrat de secțiune la mușchiul neted comparativ cu 3-4 kg pentru mușchiul scheletic. Se consideră că această mare forță de contractie rezultă din durata mare a fixării punților transversale ale miozinei de filamentele de actină.

Procentajul scurtării mușchiului neted în timpul contractiei. O altă caracteristică a contractiei mușchiului neted, care-l diferențiază de cel scheletic, este capacitatea sa de a se scurta față de lungimea de repaus, cu un procentaj mult mai mare ca mușchiul scheletic, păstrînd, în același timp, aproape întreaga sa forță de contractie. Distanța utilă de contractie la mușchiul scheletic este de numai o treime din lungimea sa de repaus, în timp ce la mușchiul neted contractia își păstrează eficacitatea și atunci cînd acesta s-a scurtat cu mai mult de două treimi din lungimea sa în stare relaxată. Aceasta conferă mușchiului neted proprietatea de a îndeplini roluri specifice permițînd diferitelor organe cavitare precum intestinalele, vezica urinară, vasele de sînge sau alte organe interne, să-și varieze diametrul lumenului, de la dimensiuni foarte mari pînă la aproape de zero.

Mecanismul de "blocare" (latch mechanism) pentru menținerea prelungită a contractiei mușchiului neted. O dată ce mușchiul neted a atins maximum de contractie, gradul lui de stimulare poate fi redus la valori cu mult sub nivelul inițial, fără că mușchiul să-și reducă din forța sa de contractie. Mai mult, chiar și energia consumată pentru continuarea contractiei este adeseori înfrimă, cam 1/300 din energia pe care ar consuma o mușchiul scheletic în condiții similare. Acesta se numește mecanismul de "pedică" sau de "blocare".

Un efect asemănător, dar cu mult mai redus, se petrece și la mușchiul scheletic. Importanța mecanismului de blocare, este că el poate menține o contractie tonică prelungită de ore și ore, a mușchiului neted, cu un foarte mic consum energetic și cu foarte puține comezi excitatorii din partea nervilor sau a sistemului endocrin.

Cauza fenomenului de blocare a stării de contractie rezidă tot în timpul prelungit al atașării punților transversale ale miozinei de filamentele de actină.

Stress-relaxarea (placilitatea) mușchiului neted. O altă caracteristică importantă a mușchiului neted, în special a mușchiului neted visceral, din pereții multor organe cavitare, este capacitatea acestuia de a recăpăta forța de contractie originală, în cîteva secunde sau minute după ce a fost elongat sau scurtat. Spre exemplu, o creștere bruscă a volumului de lichid în vezica urinară, provoacă imediat o creștere mare a presiunii în vezică. Totuși, în următoarele 15 secunde sau cam în primul minut care urmează, presiunea revine aproape exact la valorile anterioare, cu toate că pereții vezicii continuă să fie întinși. Dacă, în continuare, mai creștem volumul vezicii cu încă o treaptă, același fenomen se repetă din nou. Dacă volumul este redus brusc, presiunea scade la început foarte mult, pentru ca din nou să revină la nivelul inițial în numai cîteva secunde sau minute. Aceste fenomene reprezintă stress-relaxarea. Importanța sa constă în faptul că ea permite oricărui organ cavităar să mențină aceeași presiune în interiorul lumenului său, independent de lungimea fibrelor sale.

Reglarea contractiei prin ionii de calciu

La fel ca la mușchiul scheletic, evenimentul care inițiază contractia în majoritatea mușchilor netezi, este creșterea concentrației intracelulare a ionilor de calciu. Această creștere poate fi rezultatul stimulării nervoase a fibrelor musculare netede, al unei stimulări hormonale, al simpliei întinderi mecanice a fibrei, sau chiar al unor modificări chimice din jurul fibrei.

Dar mușchiul neted nu conține troponină, proteina reglatoare activată de ionii de calciu, care la rîndul ei declanșează contractia mușchiului scheletic. În aceste condiții, contractia mușchiului neted este activată prin cu totul alt mecanism.

Combinarea ionilor de calciu cu "calmodulina" activarea miozin-kinazei și fosforilarea capului miozinei. În locul troponinei, mușchiul neted conține mari cantități dintr-o altă proteină reglatoare, numită *calmodulina*. Deși această moleculă proteică este similară cu troponina, pentru că reacționează tot cu patru ioni de calciu, ea diferă de troponină prin modul cum inițiază contractia. Calmodulina realizează aceasta prin activarea punților transversale ale miozinei. Această activare, precum și contractia care-i urmează are loc în următoarea secvență:

1. Ionii de calciu se leagă la calmodulină.
2. Ansamblul calmodulină-calciu se unește cu o enzimă fosforilantă, miozin kinaza, pe care o activează.
3. Unul dintre lanțurile ușoare ale fiecărui cap al miozinei, numit *lanțul reglator*, va fi fosforilat sub acțiunea miozin kinazei. În stare nefosforilată, acest lanț împiedică declanșarea ciclului fixare-desprindere al capului. Cînd lanțul reglator este fosforilat, capul se poate atașa la filamentul de actină continuînd apoi cu întregul proces al contractiei musculare.

Incetarea contracției – rolul “miozin-fosfatazei”. Când concentrația ionilor de calciu scade sub un anumit nivel critic, are loc, în mod automat, inversarea tuturor proceselor menționate anterior, cu excepția fosforilării capului. Inversarea fosforilării, adică defosforilarea capului, necesită prezența unei alte enzime, *miozin-fosfataza*, care desface fosforul de pe lanțul ușor (cel cu rol reglator). În acest moment, interacțiunile repetitive ciclice se opresc, iar contracția încetează. Durata perioadei de relaxare a contracției musculare este determinată așadar, în mare măsură, de cantitatea de miozin-fosfatază activă din celulă.

CONTROLUL NERVOS ȘI HORMONAL AL CONTRACȚIEI MUȘCHIULUI NETED

În timp ce mușchiul scheletic este activat exclusiv de către sistemul nervos, mușchiul neted poate fi stimulat să se contracte de multiple categorii de semnale: semnale nervoase, semnale hormonale și încă alte câteva modalități. Principala cauză a acestei diferențe este aceea că membrana mușchiului neted conține mai multe tipuri de proteine-receptor, capabile să inițieze procesul contractil. O altă diferență față de mușchiul scheletic este prezența în membrana mușchiului neted alături de receptorii stimulatori, și a unor proteine-receptor cu rol de inhibiție a contracției. Din această cauză vom discuta în prezentul capitol mai întâi controlul nervos al contracției mușchiului neted, apoi controlul hormonal, precum și alte modalități de control.

Joncțiunea neuromusculară a mușchiului neted

Anatomia fiziologică a joncțiunii neuromusculare a mușchiului neted. La nivelul mușchiului neted nu se întâlnește o joncțiune neuromusculară de tipul celei descrise la mușchiul scheletic. *Fibrele nervoase autonome* (vegetative) ce inervează mușchiul neted se ramifică difuz deasupra unor straturi de fibre netede, așa cum este ilustrat în figura 7-6. În marea majoritate a cazurilor, aceste fibre nu vin direct în contact cu fibrele musculare netede, ci formează așa zisele *joncțiuni difuze*, care secretă propriul lor transmițător, direct în lichidul interstițial, la o distanță variind de la câțiva nanometri la câțiva micrometri față de celulele musculare; de aici neurotransmițătorul difuzează apoi spre celule. Adeseori, când sînt mai multe straturi de fibre musculare, terminațiile nervoase se distribuie numai la celulele stratului superficial, extern, iar excitația mușchiului se va propaga de la stratul extern spre straturile interne, fie prin potențiale de acțiune, conduse prin masa musculară, fie prin difuziunea în profunzime a substanței transmițătoare.

De asemenea, terminațiile axonice care inervează fibrele musculare netede, nu prezintă aspectul tipic de picioruş-terminal, așa cum se întâlnește la placa motorie a fibrelor nervoase care inervează mușchiul scheletic. În schimb, marea majoritate a terminațiilor axonice fine prezintă numeroase varicozități de-a lungul lor. În aceste varicozități se găsesc vezicule similare cu cele de la nivelul plăcii motorii a mușchiului scheletic, ce conțin neurotransmițătorul. Dar, în contrast cu veziculele plăcii motorii care conțin numai acetilcolină, veziculele din varicozitățile unor fibre nervoase

autonome conțin *acetilcolină*, iar ale altor fibre conțin un alt neurotransmițător, *noradrenalină*.

În cazuri mai rare, în special la fibrele mușchiului neted multiunitar, varicozitățile vin în contact direct cu membrana fibrei musculare, fiind separate de aceasta printr-un spațiu de numai 20-30 nanometri – la fel de îngust ca fanta sinaptică a plăcii motorii de la mușchiul scheletic. Aceste *joncțiuni de contact* funcționează aproape ca și plăcile motorii, iar perioada de latență a contracției acestor fibre musculare netede, este considerabil mai scurtă ca a fibrelor stimulate prin joncțiuni difuze.

Transmițători excitatori și inhibitori la nivelul joncțiunii neuromusculare a mușchiului neted. Se cunosc două tipuri de transmițători, secrete de fibrele nervoase autonome care inervează mușchii netezi; *acetilcolina* și *noradrenalină*. Acetilcolina este un transmițător excitator al fibrelor musculare netede din unele organe și inhibitor al fibrelor netede din alte organe. De obicei fibrele excitate de acetilcolină sînt inhibate de noradrenalină. Invers, fibrele inhibate de acetilcolină sînt excitate de noradrenalină (recent s-a demonstrat că efectele relaxante ale acetilcolinei asupra mușchiului neted vascular sînt mediate de endoteliul vasului care secretă un factor de relaxare – n. trad.).

Ați acetilcolina cît și noradrenalină excită sau inhibă mușchiul neted, legîndu-se mai întîi de o proteină-receptor de la suprafața membranei celulei musculare. La rîndul său, acest receptor controlează deschiderea sau închiderea canalelor ionice, sau controlează alte mecanisme excitatorii sau inhibitorii ale fibrei musculare netede. Mai mult chiar, unii receptori sînt *excitatori* iar alții *inhibitori*. Astfel că tipul de receptor hotărăște dacă mușchiul neted va fi excitat sau inhibat și, de asemenea, determină care dintre cei doi neurotransmițători, acetilcolina sau noradrenalină vor acționa ca inhibitor sau ca excitator.

Potențialele de membrană și de acțiune ale mușchiului neted

În stare de repaus, potențialul de membrană al fibrei musculare netede este în jur de -50 pînă la -60 mV, cu 30 mV mai puțin negativ ca la mușchiul neted. Potențialele de acțiune ale mușchiului neted monounitar sînt generate în același mod ca la mușchiul scheletic. În același timp, potențiale de acțiune nu apar în mod normal decît la o infimă parte din mușchii netezi multiunitari, sau nu se produc deloc, așa cum se va arăta mai departe.

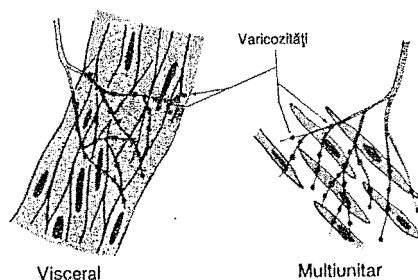


Fig.7-6. Inervația mușchiului neted.

Potențialele de acțiune ale mușchiului neted visceral apar în două forme diferite: (1) potențiale de vîrf (“spike potentials”) și (2) potențiale de acțiune cu platou.

Potențialele de vîrf. Potențiale de acțiune tipice de vîrf, la fel ca ale mușchiului scheletic, se obțin și la majoritatea mușchilor netezi monounitari (viscerali). Durata acestor potențiale este de 10-50 milisecunde (figura 7-7 A și B). Aceste potențiale de acțiune se pot obține în multiple moduri: prin stimulare electrică, prin stimulare hormonală, sub acțiunea neurotransmițătorului eliberat la capătul nervilor, sau pot fi generate spontan, chiar de către fibrele musculare netede.

Potențialele de acțiune cu platou. În figura 7-7 C este ilustrat un potențial de acțiune cu platou. Panta ascendentă a potențialului este similară cu a potențialului tipic de vîrf. Totuși, mai departe, în locul unei repolarizări tot așa de rapide a membranei fibrei musculare, repolarizarea platoului constă în aceea că el este răspunzător pentru contracțiile prelungește ale unor mușchi netezi din unele organe ca: uretere, uterul în anumite condiții, precum și unii mușchi netezi din peretele vascular. (Acest tip de potențial de acțiune se întâlnește și la fibrele musculare cardiace, așa cum se va vedea în următoarele două capitole).

Importanța canalelor de calciu în gena potențialului de acțiune al mușchiului neted. Membrana celulară a mușchiului neted posedă cu mult mai multe canale de calciu

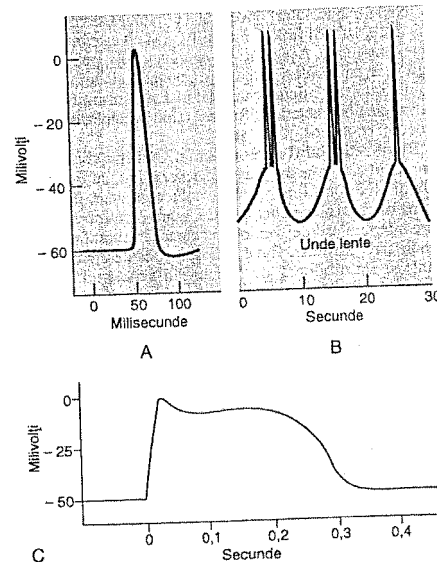


Fig.7-7. A: potențial de acțiune tipic al fibrei musculare netede (potențial de vîrf) provocat de un stimul extern; B: potențiale de vîrf repetitive, provocate de unde electrice lente ce apar spontan în mușchiul neted din peretele intestinal; C: potențial de acțiune cu platou înregistrat la o fibră musculară netedă uterină.

voltaj dependente decît mușchiul scheletic, dar dispune de foarte puține canale de sodiu dependente de voltaj. De aceea, ionii de sodiu participă foarte puțin la gena potențialului de acțiune al majorității mușchilor netezi. Pe de altă parte, influxul ionilor de calciu este principalul responsabil pentru declanșarea potențialului de acțiune. Influxul de calciu se desfășoară potrivit aceluiași mecanism auto-regenerativ înălțat la canalele de sodiu din membrana fibrei nervoase, sau a celei musculare scheletice. Totuși, canalele de calciu se deschid cu o viteză de câteva ori mai redusă, comparativ cu rapiditatea deschiderii canalelor de sodiu. Aceasta justifică în mare parte caracterul mai lent al potențialelor de acțiune la fibrele musculare netede. O altă particularitate importantă a influxului de calciu din timpul potențialului de acțiune este că ionii de calciu pătrunși în celulă acționează direct asupra materialului contractil al fibrei musculare netede spre a declanșa contracția. Astfel deci, calciul produce simultan două efecte.

Potențialele cu unde lente (activitatea electrică bazală) a mușchiului neted visceral și gena potențialului de acțiune. Unii mușchi netezi sînt autoexcitabili. Adică, potențialele lor de acțiune apar spontan, fără stimuli extrinseci. Acestea se asociază adesea cu *activitatea electrică lentă bazală*, deci cu ritmul cu unde lente al potențialului de membrană. Un exemplu tipic de asemenea ritm, prezent la mușchiul neted visceral al intestinului, este ilustrat în fig. 7-7 B. Unda lentă (unda sinusoidală din figură) nu reprezintă un potențial de acțiune. Ea nu reprezintă un proces auto-regenerativ care se propagă progresiv peste membranele fibrelor musculare. Dimpotrivă, unda lentă reprezintă o variație locală nepropagată a potențialului de membrană care “antrenează” masa musculară.

Cauza undelor lente nu este cunoscută; o sugestie ar fi aceea că undele lente sînt cauzate de variațiile ciclice ale activității pompei de sodiu; membrana devine mai negativă cînd ionii de sodiu sînt pompați afară mai intens, și mai puțin negativă, cînd pompa de sodiu este mai puțin eficientă. O altă explicație ar consta în creșterile și descreșterile ritmice ale conductanțelor canalelor ionice.

Importanța undelor lente rezidă în faptul că ele pot iniția potențiale de acțiune. Undele lente singure nu pot cauza contracția mușchiului, dar, dacă potențialul undelor lente crește deasupra nivelului de -35 mV (valoarea ce reprezintă, pentru aproape toți mușchii netezi viscerali, pragul de descărcare a potențialului de acțiune), se va genera un potențial de acțiune care se va propaga peste toată masa mușchiului determinînd contracția. Figura 7-7 B ilustrează acest efect, prezentînd cîte unul sau mai multe potențiale de acțiune în dreptul fiecărui vîrf al undelor lente. Evident că acest efect poate genera o serie de contracții ritmice ale masei mușchiului neted. De aceea undele lente sînt frecvent denumite *unde pacemaker*. Vom vedea în capitolul 42, cum acest tip de activitate controlează contracțiile intestinale.

Excitația mușchiului neted visceral prin întindere. Dacă un mușchi de tip monounitar (visceral) este întins suficient, el va răspunde la acest stimul printr-o serie de potențiale de acțiune. Acesta este efectul combinat al potențialelor cu unde lente, și al descreșterii negativității potențialului de membrană cauzată chiar prin întindere. Răspunsul acesta la întindere permite unui organ cavităar să reacționeze automat prin contracție atunci cînd el este destins excesiv, și deci să reziste la forța de întindere. Spre exemplu, atunci cînd intestinul este destins de către conținutul său, automat se declanșează o contracție locală, care inițiază o undă peristaltică ce va deplasa mai departe excesul de alimente degajînd intestinul.

Depolarizarea fără potențiale de acțiune a mușchiului neted multiunitar. Fibrele musculare ale mușchiului neted multiunitar se contractă obișnuit mai ales ca răspuns la stimuli nervoși, fără a prezenta potențiale de acțiune. Explicația este că aceste fibre sînt prea mici pentru a putea genera un potențial de acțiune. Totuși, chiar și fără un potențial de acțiune, la fibrele mușchiului neted multiunitar, se produce o depolarizare locală, numită "potențial joncțional", cauzată de mediatorul chimic nervos. Această depolarizare se răspîndește prin conducere electrică directă, pe toată membrana fibrei musculare, și acest fenomen este suficient spre a produce contracția musculară.

Contracția fără potențiale de acțiune a mușchiului neted – rolul factorilor tisulari locali și al hormonilor

Probabil că jumătate sau chiar mai mult din întreaga activitate contractilă a mușchiului neted, este inițiată fără potențiale de acțiune, sub influența unor factori stimulatori, ce acționează direct asupra mașinăriei contractile a mușchiului. Există două categorii de asemenea factori stimulatori, care nu acționează pe calea nervilor, și nu provoacă potențiale de acțiune la nivelul fibrelor musculare netede: (1) factori tisulari locali, și (2) diferiți hormoni.

Contracția mușchiului neted ca răspuns la acțiunea factorilor tisulari locali. În capitolul 13 vom discuta despre controlul contracției arteriolelor, metaarteriolelor și al sfincterelor precapilare. Cele mai mici dintre aceste vase posedă o inervație foarte săracă, sau nu sînt înervate deloc. Și totuși, mușchii netezi din pereții lor sînt foarte contractili, răspunzînd rapid la orice variație locală a compoziției și proprietăților lichidului interstițial. Astfel, este posibilă reglarea debitului sanguin al teritoriului respectiv de către un puternic mecanism de feedback local. Iată cîțiva dintre acești factori specifici de control local:

1. Lipsa oxigenului într-un teritoriu tisular, produce relaxarea mușchiului neted vascular și vasodilatație.
2. Excesul dioxidului de carbon, produce de asemenea vasodilatație.
3. Creșterea concentrației ionilor de hidrogen, cauzează, de asemenea, vasodilatație.

Factori ca, adenoizina, acidul lactic, creșterea ionilor de potasiu, descreșterea concentrației ionilor de calciu, precum și creșterea temperaturii corpului, provoacă de asemenea vasodilatație locală.

Acțiunea hormonilor asupra contracției mușchiului neted. Majoritatea hormonilor circulanți în organism influențează în diferite grade contracția mușchiului neted, iar unii produc chiar efecte foarte pronunțate. Printre cei mai importanți hormoni circulanți care afectează contracția sînt *oradrenalina*, *adrenalina*, *vasopresina*, *ocitocina*, precum și alți factori umorali, ca *acetilcolina*, *angiotensina*, *erotonina* și *histamina*. Un hormon determină contracția mușchiului neted numai dacă membrana celulei musculare posedă *receptori excitațori* pentru acel hormon. Dacă membrana posedă *receptori inhibitori*, atunci efectul acelui hormon va fi inhibitor.

Excitația sau inhibiția mușchiului neted cauzată de hormoni sau factori tisulari locali. Unii receptori hormonalni din membrana mușchiului neted deschid canalele de sodiu sau de calciu și depolarizează membrana, la fel ca stimularea nervoasă. Ocazional, se produc potențiale de acțiune sau este amplificată o activitate electrică ritmică preexistentă. Totuși, în majoritatea cazurilor, are loc depolarizarea membranei fără potențiale de acțiune; dar chiar și această depolarizare este asociată cu influxul ionilor de calciu care produce contracția.

Activarea altor receptori de membrană inhibă contracția. Acest efect se obține ca urmare a închiderii canalelor de sodiu și de calciu, ceea ce previne influxul acestor ioni, sau a deschiderii canalelor de potasiu, ceea ce permite efluxul ionilor pozitivi de potasiu, în ambele cazuri crescînd negativitatea în interiorul fibrei musculare, stare denumită *hiperpolarizare*.

Surse de ioni de calciu care determină contracția

Deși procesele contractile din mușchiul neted, ca și din mușchiul scheletic, sînt activate de ioni de calciu, sursa de ioni de calciu este diferită la mușchiul neted. În cazul mușchiului scheletic, tot calciul necesar contracției este furnizat de către reticulul sarcoplasmic. În mușchiul neted, acest reticul este rudimentar, așa că aproape toată cantitatea ionilor de calciu care activează contracția pătrunde în fibră din lichidul extracelular în timpul potențialului de acțiune. În lichidul extracelular concentrația calciului este considerabil mai mare, 10^{-3} M față de numai 10^{-7} M cît este în interiorul fibrei musculare. Așa cum s-a menționat deja, potențialul de acțiune al mușchiului neted este generat mai ales ca urmare a influxului de calciu, care, datorită dimensiunilor foarte reduse ale fibrei netede, difuzează rapid în celulă, declanșînd procesul contractil.

Rolul reticulului sarcoplasmic. Unii mușchi netezi au un reticul sarcoplasmic ceva mai dezvoltat, cu o parte din tubulii săi dispuși liniar imediat submembranar. Invaginații ale membranei plasmatice externe, numite *caveole*, se aprofundă spre interiorul celulei venind în contact cu suprafața acestor tubuli sarcoplasmici. Caveolele sînt considerate rudimente analoge ale tubilor T de la mușchii scheletici. Cînd un potențial de acțiune este transmis la invaginațiile caveolelor, el provoacă eliberarea ionilor de calciu din tubulii reticulului sarcoplasmic adiacent, tot așa cum potențialele de acțiune ale tubilor T ai mușchiului scheletic excită eliberarea ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmic al acestuia.

În general, cu cît un mușchi neted posedă un reticul sarcoplasmic mai bogat, cu atît el se contractă mai rapid, probabil din cauză că eliberarea calciului din reticul are loc mult mai rapid decît pătrunderea calciului prin membrana celulară.

Pompa de calciu. Pentru a relaxa elementele contractile ale mușchiului neted, este necesară îndepărtarea ionilor de calciu. Aceasta se realizează cu ajutorul pompelor, care expulzează calciul afară din celulă sau spre reticulul sarcoplasmic. Totuși, aceste pompe acționează mult mai lent, comparativ cu pompele reticulului sarcoplasmic din mușchiul scheletic. Din această cauză, contracția mușchiului neted are o durată de ordinul secundelor, față de cîteva sutimi sau zecimi de secundă, cît durează la mușchiul scheletic.

REFERINȚE

- Campbell, J.H. and Campbell, G.R.: Endothelial cell influences on vascular smooth muscle phenotype. *Annu. Rev. Physiol.*, 48:295, 1986
- Furchgott, R.F.: The role of the endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 24:175, 1985
- Gabella, G.: Structural apparatus for force transmission in smooth muscle. *Physiol. Rev.*, 64:455, 1984
- Hai, C.M. and Murphy, R.A.: Ca^{2+} crossbridge phosphorylation and contraction. *Annu. Rev. Physiol.*, 51:285, 1989.
- Hirst, G.D.S., and Edwards, F.R.: Sympathetic neuroeffector transmission in arteries and arterioles. *Physiol. Rev.*, 69:546, 1989
- Kamm, K.E., and Stull, J.T.: Regulation of smooth muscle contractile elements by second messengers. *Annu. Rev. Physiol.*, 51:299, 1989
- Kito, S. et al (eds): *Neuroreceptors and Signal Transduction*. New York, Plenum Publishing Corp., 1986

Murphy, R.A.: Muscle cells of hollow organs. *News Physiol. Sci.*, 3:124, 1988.

Paul, R.J.: Smooth muscle energetics. *Annu. Rev. Physiol.*, 51:331, 1989.

Rosenthal, W., et al: Control of voltage-dependent Ca^{2+} channels by G-protein-coupled receptors. *FASEB J.*, 2:2784, 1988.

Rowland, L.P. et al (eds.): *Molecular Genetics in disease of Brain, Nerve and Muscle*. New York, Oxford University Press, 1989

Seidel, C.L. and Schildmeyer, L.A.: Vascular smooth muscle adaptation to increased load. *Annu. Rev. Physiol.*, 49:489, 1987

van Breemen, C. and Saïda, K.: Cellular mechanism regulating $[Ca^{2+}]$ smooth muscle. *Annu. Rev. Physiol.*, 51:315, 1989.

Vanhoutte, P.M.: Calcium-entry blockers, vascular smooth muscle and systemic hypertension. *Am.J. Cardiol.*, 55:17B, 1985.

INTREBĂRI

1. Descrieți structura joncțiunii neuromusculare.
2. Explicați cum este secretată acetilcolina de către terminația axonului, cum este ea distrusă de către *acetilcolinesterază* și cum excită fibra musculară.
3. Care sînt caracteristicile canalului controlat de acetilcolină?
4. Care este valoarea (aproximativ) potențialului terminal de placă și cum excită el membrana musculară? Descrieți boala *miastenia gravis*, cauza și tratamentul ei.
5. Care sînt diferențele dintre mușchiul neted multiunitar și mușchiul neted visceral?
6. Care sînt diferențele fizice și chimice dintre contracția mușchiului neted și a celui striat?
7. Cum interacționează filamentele de actină și miozină în timpul contracției mușchiului neted? Care sînt diferențele dintre potențialele de acțiune ale mușchiului neted și ale mușchiului scheletic?
8. Care este rolul ionilor de calciu în geneza potențialului de acțiune al mușchiului neted?
9. Explicați rolul activității electrice bazale cu unde lente în geneza contracțiilor ritmice ale unor mușchi netezi.
10. Care sînt deosebiriile dintre modul în care ioni de calciu declanșează contracția la mușchiul neted și la mușchiul scheletic?
11. Explicați diferențele dintre joncțiunile neuromusculare ale mușchiului neted și ale mușchiului scheletic.
12. De ce stimularea nervoasă determină excitarea unor mușchi netezi și inhibarea altora?
13. Explicați de ce unii factori tisulari locali, precum și unii hormoni, pot cauza contracția sau inhibiția mușchiului neted, fără a genera potențiale de acțiune.
14. Care sînt cauzele tonusului mușchiului neted și ce importanță are tonusul pentru funcționarea organelor?



Inima

- 8 Mușchiul cardiac; inima ca pompă
- 9 Excitația ritmică a inimii
- 10 Electrocardiograma și interpretarea electrocardiografică a anomaliilor cardiace

8

Mușchiul cardiac; inima ca pompă

O dată cu acest capitol începem studiul inimii și al sistemului circulator. Inima, așa precum se poate vedea și în fig. 8-1, este, în fapt, alcătuită din două pompe distincte: inima dreaptă, care pompează sângele către plămâni și inima stângă, ce pompează sângele către organele periferice. La rândul lor, fiecare dintre aceste două inimi distincte, constă din câte o pompă pulsatilă bicamerală, formată dintr-un atriu și un ventricul. Atriul îndeplinește funcția de rezervor sanguin, dar și de poartă de intrare spre ventricul. În același timp, el funcționează și ca pompă, însă de forță redusă, determinând o mică umplere ventriculară suplimentară, la sfârșitul fiecărei diastole. Ventriculul, în schimb, asigură principala forță de propulsie a sângelui atât în circulația mare (periferică) cât și în circulația mică (pulmonară).

Bătăile ritmice ale inimii sînt asigurate prin mecanisme speciale, ce au sediul chiar în inimă. Ele emit stimuli ritmici care se propagă sub formă de potențiale de acțiune, în întreg miocardul, determinînd contracțiile cardiace ritmice. Acest sistem de control al ritmicității va fi discutat în capitolul care urmează. În capitolul de față vom prezenta funcția de pompă a inimii, începînd cu particularitățile mușchiului cardiac.

FIZIOLOGIA MUȘCHIULUI CARDIAC

Anatomia funcțională a mușchiului cardiac

În figura 8-2 este ilustrat aspectul histologic tipic al mușchiului cardiac. Se pot vedea celulele musculare cardiace formînd o țesătură de fibre care se despart, se recombină și apoi se separă din nou. Din această figură se poate constata imediat, că miocardul este un mușchi striat la fel ca mușchiul scheletic tipic. Mai mult, mușchiul cardiac are și miofibrile tipice, formate din filamente de actină și miozină aproape identice cu cele înfîlnite la mușchiul scheletic. Aceste

filamente se întrepătrund și glisează în lungul lor în timpul contracției, în aceeași manieră cu a filamentelor omoloage ale mușchiului scheletic. (a se vedea capitolul 6).

Miocardul ca sincițiu. Zonele mai întunecate, care în fig. 8-2 traversează în zig-zag fibrele musculare cardiace, se numesc discuri intercalare; ele sînt în realitate membrane celulare, care separă între ele, în sens longitudinal, celulele musculare cardiace individuale. În acest mod, fibrele musculare cardiace sînt formate din numeroase celule individuale conectate între ele în serie. Rezistența electrică a discurilor intercalare, reprezintă numai 1/400 din rezistența electrică a membranei laterale a celulei musculare cardiace. Fenomenul se datorează fuzionării la acest nivel a membranelor celulare, cu formarea unor joncțiuni de "comunicare" foarte permeabile (joncțiuni tip gap), care permit difuziunea relativ liberă a ionilor. Deoarece, din punct de vedere funcțional, ionii se mișcă cu ușurință în axul longitudinal al fibrelor musculare cardiace, potențialele de acțiune se propagă de la o celulă la alta trecînd peste discurile intercalare, cu o minimă obstrucție. De aceea, miocardul reprezintă un sincițiu format din numeroase celule musculare cardiace, în care aceste celule sînt așa de interconectate, încît în momentul cînd o celulă este excitată, potențialul de acțiune se propagă prin țesătura de interconexiuni, la toate celelalte.

Inima este alcătuită din două sinciții separate: sincițiul atrial, care formează pereții atrioventriculilor, și sincițiul ventricular, care formează pereții celor doi ventriculi. Atriile sînt separate de ventricule prin țesut fibros, care înconjoară orificiile valvulare atrio-ventriculare. În mod normal, potențialele de acțiune sînt conduse de la sincițiul atrial la sincițiul ventricular, numai pe calea sistemului de conducere specializat, fasciculul A-V, ce va fi discutat în detaliu în capitolul următor. Această divizare a masei musculare cardiace în două teritorii sincițiale separate, permite atrioilor să se contracte cu puțin mai devreme față de ventricule, fapt important pentru eficiența pompei ventriculare.

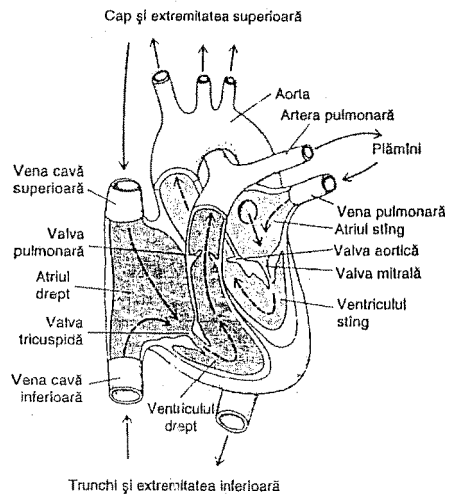


Fig.8-1. Structura inimii și traseul fluxului sangvin prin camerele cordului.

Potențialele de acțiune ale mușchului cardiac

Potențialul membranar de repaus al fibrei musculare cardiace este în mod normal de -85 până la -95 mV, iar cel al fibrelor specializate Purkinje, de aproximativ -90 până la -100 mV.

Potențialul de acțiune al miocardului ventricular, reprezentat în partea de jos a graficului din figura 8-3, are o valoare de 105 mV, ceea ce înseamnă că potențialul de membrană crește de la valoarea sa normală foarte negativă, la o valoare ușor pozitivă de aproximativ $+20$ mV. Apoi, după vârful inițial, membrana rămâne depolarizată pe o durată de $0,2$ sec. în cazul mușchului atrial, și de $0,3$ sec. în cazul mușchului ventricular, prezentând un platou (ilustrat în

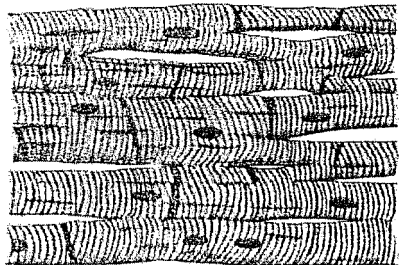


Fig.8-2. Natura sincizială, interconectată a mușchului cardiac.

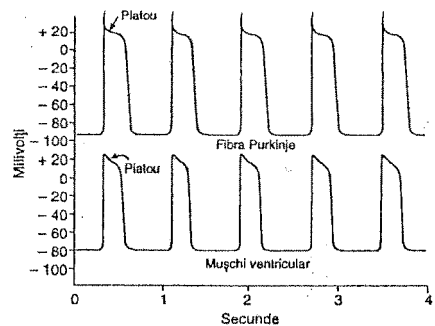


Fig.8-3. Potențiale de acțiune ritmice din fibra Purkinje și dintr-o fibră musculară ventriculară înregistrate cu ajutorul micro-elektrozilor

Fig.8-3), urmat la sfârșit de o repolarizare abruptă. Prezența platoului potențialului de acțiune determină o creștere de 3 până la 15 ori a duratei contracției la mușchii cardiaci în comparație cu mușchii scheletici.

Existența platoului și durata mare a potențialului de acțiune, la fibra miocardică, reprezintă cel puțin una din diferențele majore dintre proprietățile de membrană ale fibrei musculare cardiace și a celei scheletice. Astfel, potențialul de acțiune în mușchii scheletici este datorat aproape în întregime deschiderii bruste a numeroase canale rapide de sodiu, care permit influxul unui număr enorm de ioni de sodiu în fibra musculară scheletică. Aceste canale sînt denumite "rapide" din cauză că ele rămîn deschise numai o zecime de milisecundă, după care se închid abrupt. Imediat după această închidere, are loc repolarizarea, și cu aceasta cam tot în aproximativ o zecime de milisecundă, potențialul de acțiune a luat sfârșit. În miocard, pe de altă parte, potențialul de acțiune este datorat deschiderii a două tipuri de canale: (1) aceleași canale rapide de sodiu de la mușchii scheletici și (2) o întreagă populație de alte canale, așa zisele canale lente de calciu, numite și canale de calciu-sodiu. Această a doua populație de canale diferă față de canalele rapide de sodiu prin aceea că ele se deschid mai încet, dar, mai important, prin aceea că ele rămîn deschise câteva zecimi de secundă. În acest interval, pătrund în fibra musculară cardiacă mari cantități de ioni de calciu și sodiu, aceștia menținînd o stare prelungită de depolarizare, cauză a platoului potențialului de acțiune. În plus, ioni de calciu care pătrund în fibra musculară în timpul potențialului de acțiune, joacă un rol important în stimularea procesului contractil. Aceasta reprezintă o altă diferență între mușchii cardiaci și mușchii scheletici.

Viteza de conducere în miocard. Viteza de conducere atât prin miocardul atrial, cît și prin cel ventricular, este de $0,3$ până la $0,5$ m/sec, adică $1/250$ din viteza de conducere a fibrelor nervoase mielinice groase și aproximativ $1/10$ din viteza de conducere a fibrelor musculare scheletice. Viteza de conducere prin sistemul specializat (miocardul specific), variază în diferite porțiuni ale acestuia, între $0,02$ și 4 m/sec.

Perioada refractară a mușchului cardiac. Miocardul, asemănător tuturor țesuturilor excitabile, este refractar la stimulare, pe toată durata potențialului de acțiune. De aceea, perioada refractară a inimii reprezintă intervalul de timp în care un impuls cardiac normal nu poate reexcita o arie

musculară cardiacă deja excitată. Perioada refractară normală a ventriculului este de la $0,25$ la $0,30$ secunde, corespunzînd aproximativ cu durata potențialului de acțiune. La aceasta se mai adaugă și o perioadă refractară relativă de aproximativ $0,05$ secunde, în timpul căreia mușchii este mai greu excitabil decît în mod normal, dar poate fi totuși excitat.

Perioada refractară a miocardului atrial este mult mai scurtă ca a ventriculului (aproximativ $0,15$ secunde), iar perioada refractară relativă este de numai $0,03$ sec. Din această cauză atriile pot avea o activitate contractilă ritmică la o frecvență mai mare decît ventriculele.

Cuplajul excitație-contrație – rolul ionilor de calciu și al tubilor "T"

Ca și în cazul mușchului scheletic, atunci cînd un potențial de acțiune se propagă la suprafața membranei fibrei musculare cardiace, acesta se propagă și în interiorul fibrei musculare de-a-lungul membranei tubilor T care penetrează fibra. La rîndul lor, potențialele de acțiune ale tubilor T, stimulează membrana tuburilor sarcoplasmici longitudinale provocînd eliberarea instantanee din rețiculul sarcoplasmic în citosol, a unor cantități mari de ioni de calciu. În următoarele câteva milisecunde, ioni de calciu difuzează către miofibrile, catalizînd reacțiile biochimice care provoacă glisarea filamentelor de actină printre cele de miozină; aceasta determină contracția musculară.

Astfel, mecanismul de cuplaj excitație – contracție este la fel ca la mușchii scheletici, diferînd doar printr-un efect adițional: în afară de ioni de calciu eliberați din cisternele rețiculului sarcoplasmic, în timpul potențialului de acțiune, importante cantități de ioni de calciu extracelular difuzează prin membrana tubilor T în sarcoplasm. Într-adevăr, fără acest aport suplimentar de ioni de calciu, forța contracției miocardice ar fi considerabil mai redusă, deoarece rețiculul sarcoplasmic al fibrelor musculare cardiace este mai slab dezvoltat față de cel al mușchului scheletic, și nu poate depozita o cantitate suficientă de ioni de calciu necesari unei contracții maxime. Tubii T ai mușchului cardiac au un diametru de 5 ori mai mare și un volum de 25 de ori mai mare comparativ cu ai mușchilor scheletici. În plus, în interiorul tubilor T se află mari cantități de mucopolizaharide care, fiind electronegative, atrag și depozitează mari cantități de ioni de calciu, pe care îi pun la dispoziție spre a difuza către interiorul fibrei musculare, în momentul apariției potențialului de acțiune la nivelul tubilor T.

Forța contracției miocardului depinde în mare măsură de concentrația ionilor de calciu în fluidele extracelulare. Explicația rezidă în faptul că extremitățile tubilor T se deschid în spațiul interstițial miocardic, și în consecință excesul de calciu din fluidul interstițial va fi prezent și în tubii T, creștînd disponibilitatea ionilor de calciu pentru activarea contracției.

Din contră, forța de contracție a mușchului scheletic este foarte greu influențată de concentrația extracelulară a ionilor de calciu, deoarece fibrele musculare scheletice posedă un rețicul sarcoplasmic bogat care asigură aproape în întregime ioni de calciu necesari pentru contracție.

În partea finală a platoului potențialului de acțiune, influxul ionilor de calciu încetează brusc, iar ioni de calciu din sarcoplasm sînt pompați imediat înapoi, atît în tubii T cît și în rețiculul sarcoplasmic. Ca urmare, contracția încetează pînă ce sosește un nou potențial de acțiune.

Durata contracției. Miocardul începe să se contracte la câteva milisecunde după începutul potențialului de acțiune și continuă să se contracte câteva milisecunde după terminarea acestuia. De aceea, contracția miocardului durează în funcție de durata potențialului de acțiune – aproximativ $0,2$ sec. la mușchii atrial și $0,3$ sec. la mușchii ventriculari.

CICLUL CARDIAC

Perioada cuprinsă între începutul unei bătaii cardiace și începutul următoarei bătaii se numește ciclu cardiac. Fiecare ciclu este inițiat prin geneza spontană a unui potențial de acțiune în nodul sinusal, așa cum se va explica în capitolul următor. Acest nod este localizat în porțiunea supero-laterală a peretelui atrial drept, în apropierea orificiului de vărsare a venei cave superioare. Potențialul de acțiune sinusal se propagă rapid la cele două atrii și, în continuare, prin fasciculul A-V (His), la ventriculi. Înă, datorită dispozitivului special al sistemului de conducere atrio-ventriculară, între activarea atrială și cea ventriculară se interpoazează o înfrînzire de cel puțin $0,1$ secunde. Aceasta permite atriilor să se contracte înaintea ventriculelor, și să poată pompa sînge în ventricul înainte ca aceștia să intre în contracție. Astfel atriile funcționează ca pompe primare pentru ventricule, iar ventriculele asigură în continuare sursa majoră de putere pentru a imprima curgerea singelui prin sistemul vascular.

Sistola și diastola

Ciclu cardiac constă dintr-o perioadă de relaxare numită diastolă, în timpul căreia inima se umple cu sînge, urmată de o perioadă de contracție numită sistolă. În figura 8-4 sînt ilustrate diferite evenimente ce au loc în timpul unui ciclu cardiac. Primele trei curbe din partea de sus redau schimbările de presiune care au loc la nivelul aortei, ventriculului și respectiv atrului stîng. Curba a patra redă variațiile volumului ventriculului stîng, a cincea, o electrocardiogramă, a șasea o fonocardiogramă, ce redă zgomotele produse de inimă în special de valvele inimii în timp ce aceasta pompează. Este

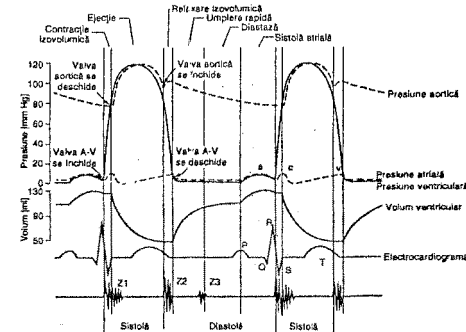


Fig.8-4. Fazele ciclului cardiac, arătînd modificările presionale în atriu stîng, ventricul stîng, aortă, modificările de volum ventricular, E.K.G. și fonocardiograma.

de o importanță deosebită ca cititorul să studieze cu mare atenție aceste curbe, pentru a înțelege cauzele tuturor evenimentelor ilustrate în figură. Le vom explica în cele ce urmează.

Relația dintre electrocardiogramă și ciclul cardiac

Pe electrocardiograma din fig. 8-4 se văd *unde* P, Q, R, S, și T, care vor fi discutate în capitolul 10. Ele reprezintă potențiale electrice generate de cord și cusele de la suprafața corpului cu ajutorul electrocardiografului. Unda P este generată în timpul propagării unde de depolarizare la nivelul atrilor, iar aceasta este urmată de contracția atrială, care determină o ușoară creștere de presiune pe corba atrială imediat după *unda P*. La aproximativ 0,16 secunde după începutul unde P, se înscrie complexul QRS, ca rezultat al depolarizării ventriculare, care inițiază contracția ventriculilor determinând începutul creșterii presiunii ventriculare, așa cum apare și în figură. Începutul complexului QRS precede cu puțin începutul sistolei ventriculare.

În final, pe electrocardiogramă se observă *unda T*. Aceasta reprezintă stadiul de repolarizare ventriculară, moment în care fibrele musculare cardiace încep să se relaxeze. Așadar, unda T apare cu puțin înaintea sfârșitului contracției ventriculare.

Funcția de pompă a atrilor. În mod normal sângele curge continuu dinspre venele mari în atrii; aproximativ 75 de procente din sânge curge în ventricule înainte ca atrile să se contracte. Astfel, contracția atrială determină o umplere ventriculară adițională de 25 procente. De aceea, atrile funcționează ca pompe primare care cresc eficacitatea pompelor ventriculare numai cu 25 procente. Inima poate presta în condiții de repaus o activitate satisfăcătoare ca pompă, și fără acest supliment de umplere de 25 procente, deoarece inima are capacitatea de a pompa cu 300-400% mai mult sânge decât este necesar organismului. De aceea, absența pompei atriale se resimte numai în timpul efortului fizic; în aceste condiții pot apărea semnele insuficienței cardiace, manifestate în special prin scurtarea duratei ciclului respirator.

Funcția de pompă a ventriculelor

Umplerea ventriculară. În timpul sistolei ventriculare, datorită faptului că valvele A-V sînt închise, în atrii se acumulează mari cantități de sânge. De aceea, abia după sfârșitul sistolei ventriculare cînd presiunea ventriculară scade din nou, este posibilă deschiderea valvelor A-V sub acțiunea presiunii crescute din atrii, permițînd singelui să curgă rapid spre ventricule, eveniment marcat prin creșterea *volumului ventricular*, vizibilă pe curba din fig. 8-4. Este *perioada de umplere rapidă a ventriculelor*. Această perioadă ocupă prima treime a diastolei. În timpul treimii mijlocii, pătrunde în ventricule, un volum redus de sânge; este sângele care continuă să se golească din venele mari în atrii și, de aici, mai departe în ventricule.

În timpul ultimei treimi a diastolei ventriculare, are loc sistola atrială care determină o umplere ventriculară suplimentară reprezentînd 25% din umplerea totală a ventriculului, cu ocazia fiecărui ciclu cardiac.

Golirea sistolică a ventriculului. *Perioada de contracție izovolumetrică (izometrică, izovolumică).* Immediat după

începutul contracției ventriculare, presiunea intraventriculară crește abrupt (fig. 8-4) și închide valvele a-v. Apoi mai sînt necesare încă 0,03-0,05 secunde pentru ca presiunea ventriculară să depășească presiunile din aortă și din pulmonară spre a deschide valvele semilunare respective. Din această cauză în această perioadă de timp, ventriculele se contractă fără a se goli.

Perioada de eiecție. Cînd presiunea din cavitatea ventriculului sîng depășește cu puțin 80 mm Hg (și presiunea din ventricul drept cu puțin peste 10 mm Hg), valvele semilunare sînt deschise forțat. Immediat începe eiecția singelui din ventricule înspre marile artere. Aproximativ 70 procente din golirea ventriculară are loc în timpul primei treimi a perioadei de eiecție, iar restul de 30 procente în timpul următoarelor două treimi. De aceea, prima treime se numește *perioada de eiecție rapidă*, iar ultimele două treimi, *perioada de eiecție lentă*.

Perioada de relaxare izovolumetrică (izovolumică, izometrică). La sfîrșitul sistolei, relaxarea ventriculelor începe brusc, permițînd o scădere rapidă a presiunii intraventriculare. Presiunea ridicată existentă în marile artere destinsse împinge imediat sângele înapoi spre ventricule, determinînd închiderea valvelor semilunare aortice și pulmonare. Urmează din nou o perioadă de 0,03-0,06 secunde, în care mușchii ventriculari se relaxează, dar volumul ventricular nu se modifică. Aceasta este perioada de *relaxare izovolumică (izometrică)*. În timpul acestei perioade, presiunea intraventriculară scade rapid, la valorile foarte joase diastolice. În acest moment, valvele A-V se deschid, și începe un nou ciclu cardiac.

Volumul telediastolic, volumul telesistolic, și volumul bătaie. Datorită umplerii cu sânge, volumul fiecărei cavități ventriculare, crește în timpul diastolei pînă la aproximativ 110-120 ml. Acesta reprezintă *volumul telediastolic* al ventriculului. Apoi, după eiecție, la sfîrșitul sistolei, volumul ventricular se reduce cu 70 ml. Acesta reprezintă *volumul bătaie (debitul bătaie)*. Volumul de sânge restant în fiecare ventricul, aproximativ 40-50 ml, se numește *volumul telesistolic*. Frațiunea din volumul telediastolic ejectată se numește *fracțiunea de eiecție* și reprezintă cam 60% din umplerea diastolică. Cînd inima se contractă puternic, volumul telesistolic poate scădea pînă la 10-20 ml, iar în cazul umplerilor diastolice mari volumul telediastolic ventricular poate crește pînă la 160-180 ml, la o inimă normală. Prin combinarea acestor două efecte, volumul bătaie poate crește pînă la dublu față de valoarea obișnuită.

Modul de funcționare al valvelor

Valvele atrioventriculare. Valvele A-V (*tricuspidă și mitrală*) previn regurgitarea singelui din ventricule spre atrii în timpul sistolei ventriculare, iar *valvele semilunare (aortică și pulmonară)* previn regurgitarea singelui din arterele aortă și pulmonară spre ventricule în timpul diastolei. Toate aceste valve, ce apar ilustrate în figura 8-5, se închid și se deschid pasiv, adică valvele se închid cînd un gradient presional retrograd împinge sângele în sens opus celui de curgere și se deschid, atunci cînd un gradient presional anterograd împinge sângele înainte, adică în sensul normal al curgerii. Este evident că valvele A-V, extrem de subțiri și de suple, aproape că nu necesită practic, un flux sanguin retrograd pentru a fi închise. Pe de altă parte închiderea valvelor semilunare, mai grele, necesită, pentru cîteva milisecunde, un flux sanguin retrograd destul de puternic.

Rolul mușchilor papilari. Fig. 8-5 ilustrează de asemenea mușchii papilari care se prind pe cuspele valvelor A-V prin intermediul *cordajelor tendinoase*. Mușchii papilari se contractă o dată cu peretele ventricular, dar contrar așteptării, această contracție nu contribuie la închiderea valvelor. De fapt, mușchii papilari, trag de cuspele valvelor spre interiorul cavității ventriculare, pentru a împiedica răsfrîngerea valvelor spre atrii, în timpul contracției ventriculelor. În cazul unor rupturi de cordaje tendinoase, ori atunci cînd unul din mușchii papilari este nefuncțional, valvele bombează mult înspre atrii provocînd unei insuficiențe valvulare foarte severe ce poate conduce la insuficiență cardiacă gravă sau chiar letală.

Valvele aortice și pulmonare. Există diferențe între modul de funcționare a valvelor semilunare și a celor A-V. Mai întii, presiunile sanguine mari, existente în artere la sfîrșitul sistolei, determină o închidere bruscă a valvelor semilunare, comparativ cu închiderea mult mai blîndă a valvelor A-V. În al doilea rînd, din cauza diametrelor oficiale mai reduse, viteza singelui ejectat prin valvele aortice și pulmonare este cu mult mai mare decît viteza curgerii singelui prin valvele A-V. Din cauza vitezei mari de eiecție și a vitezei mari de închidere, valvele semilunare sînt mult mai traumatizate mecanic decît valvele A-V. De aceea, valvele semilunare prezintă modificări anatomice adaptative care le ajută să reziste la traumele fizice suplimentare (fig. 8-5).

Curba presiunii aortice

Cînd începe contracția ventriculului sîng, presiunea ventriculară crește foarte rapid pînă în momentul deschiderii valvelor aortice. După aceea, presiunea ventriculară crește mult mai puțin, deoarece sângele curge imediat în aortă.

Pătrunderea singelui în artere produce distensia pereților acestora și creșterea presiunii. Așa se face că, la sfîrșitul sistolei, după încetarea eiecției ventriculului sîng și închiderea valvelor aortice, reculul elastic al arterelor menține presiunea sangvină crescută în interiorul acestora, chiar și în timpul diastolei.

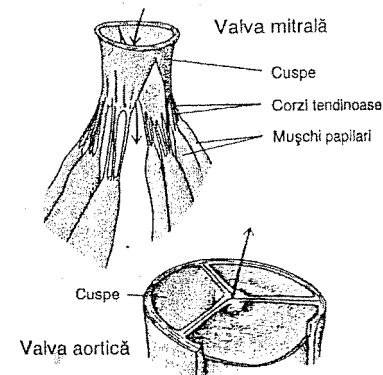


Fig. 8-5. Valvele aortice și mitrală

Se poate vedea în fig. 8-4 că, după închiderea valvelor aortice, presiunea în această arteră scade lent, pe întreaga durată a diastolei, deoarece sângele stocat în arterele destinsse elastic curge continuu prin arterele periferice, spre capilare și vene. Pînă ce ventriculul se contractă din nou, presiunea din aortă scade la valoarea de aproximativ 80 mm Hg (presiunea diastolică), ce reprezintă două treimi din presiunea maximă de 120 mm Hg (presiunea sistolică) existentă în aortă în timpul contracției ventriculare.

Curba presiunii din artera pulmonară este similară cu cea aortică, exceptînd valorile presiunii, care sînt de șase ori mai mici.

Relațiile dintre zgomotele cardiace și ciclul cardiac

Ascultînd inima cu un stetoscop, nu auzim deschiderea valvelor, deoarece deschiderea valvulară se desfășoară relativ mai lin, și nu face zgomot. Din contră, la închiderea valvelor, auzim zgomote datorită apariției bruște a gradientului presional transvalvular, care generează zgomote ce se propagă prin torace în toate direcțiile.

La începutul contracției ventriculare, se aude un zgomot cauzat de închiderea valvelor arioventriculare (A-V). Vibrația este de tonalitate joasă, persistă o durată relativ mare și poartă denumirea de *zgomotul întii cardiac*. În momentul închiderii valvelor aortice și pulmonare, se aude un zgomot scurt, ca un pocnet, cauzat de închiderea foarte rapidă a acestor valve, ce va fi urmată de vibrația de scurtă durată a mediilor înconjurătoare. Acesta este *zgomotul doi cardiac*.

Energia chimică a contracției cardiace; utilizarea oxigenului de către inimă

Asemănător mușchii scheletic, miocardul utilizează energia chimică pentru a efectua lucru mecanic. Această energie provine mai ales din metabolismul oxidativ al acizilor grași și într-o mai mică măsură din alte nutrimente, în special lactat (acid lactic) și glucoză. De aceea determinarea consumului de O_2 al miocardului reprezintă o metodă excelentă de apreciere a energiei chimice eliberate în timpul activității cardiace. Diferitele reacții care eliberează această energie sînt discutate la capitolele 45 și 46.

Studiile experimentale pe cord izolat, au demonstrat faptul că există o relație directă între consumul miocardic de oxigen, adică între energia chimică eliberată și lucrul mecanic al inimii. La rîndul său, lucrul inimii este corelat mai ales cu volumul de sânge pompat și cu nivelul presiunii arteriale la care este pompat.

REGLAREA ACTIVITĂȚII DE POMPĂ A INIMII

Inima pompează în condiții de repaus 4-6 litri de sânge în fiecare minut. În condiții de efort fizic, inimii i se poate cere să pompeze cantități de sânge de 4-7 ori mai mari.

Cele două modalități fundamentale de reglare a volumului de sânge pompat de inimă sînt: (1) reglarea intrinsecă a funcției de pompă cardiacă, în relație cu variațiile volumului de sânge care sosește la inimă, și (2) controlul inimii prin sistemul nervos autonom (vegetativ).

Reglarea intrinsecă a pompei cardiace – mecanismul Frank-Starling

În capitolul 17 se va vedea că volumul de sânge pompat în fiecare minut de către inimă este determinat de rata de curgere sîngelui din vene spre cord, denumită *întoarcere venoasă*. Astfel, fiecare țesut periferic din organism, își controlează propriul său debit sanguin, iar debitele sanguine locale ale tuturor țesuturilor se întorc pe calea venelor înapoi la atrium drept. La rândul său inima, în mod automat, repompează acest sânge în sistemul arterial și astfel, circuitul se poate relua.

Această proprietate intrinsecă a inimii de a se adapta la volume variabile ale întoarcerii venoase poartă numele de *legea inimii Frank-Starling*, în onoarea lui Frank și Starling, doi mari fiziologi care au descoperit-o cu aproape un secol în urmă. În esență, mecanismul Frank-Starling înseamnă: cu cât umplerea diastolică a inimii este mai mare, cu atât mai mare va fi cantitatea de sânge pompată în aortă. O altă formulare a acestei legi este: *în limite fiziologice, inima pompează întreaga cantitate de sânge pe care o primește, iră a opune un baraj excesiv în calea sîngelui venos*.

Ce explicație are mecanismul Frank-Starling? Cînd laentriculele sosește un volum suplimentar de sânge, fibrele musculare cardiace sînt deștîrse și se alungesc. Ca urmare, a crește forța contracției miocardului, deoarece filamentele actină și de miozină sînt aduse la un grad de interdigitație pîm pentru a genera forță. Așa că, avînd mai multă forță, entriculul va putea pompa în artere volumul suplimentar de sânge. Această proprietate a mușchiului, de a se contracta cu forță crescătoare, atunci cînd este supus întinderii pînă la o anumită lungime optimă, este caracteristică tuturor mușchilor iriați, nu numai miocardului (vezi capitolul 6).

Curbele funcției ventriculare

Una din modalitățile cele mai bune pentru a exprima apacitatea ventriculului de a pompa sânge constă în utilizarea urbelor funcției ventriculare așa cum se ilustrează în fig. 8-6, care este prezentat un tip de curbă a funcției ventriculare, umită *curba debitului ventricular*. Cele două curbe prezintă funcția celor două ventricule ale inimii de om bînjute prin extrapolarea datelor de la animale inferioare. Se măsoară ce presiunile în cele două atrii cresc, are loc o creștere proporțională și a volumului de sânge pompat de cei oi ventriculi în fiecare minut.

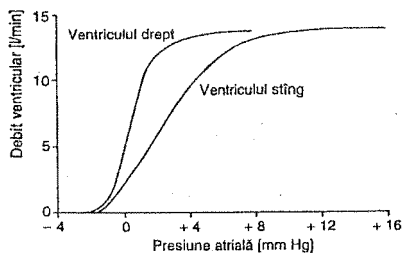


Fig. 8-6. Curbele debitelor normale ale ventriculilor drept și stîng pentru inima umană, calculate prin extrapolarea datelor bînjute la ciini.

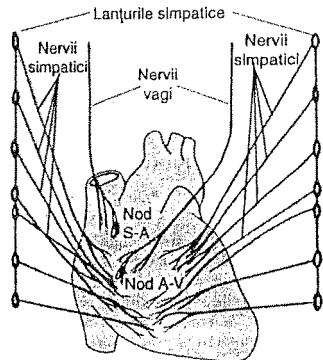


Fig. 8-7. Inervația cordului

Deci curbele funcției ventriculare reprezintă un alt mod de exprimare a legii Frank-Starling pentru inimă. Adică, pe măsură ce umplerea ventriculară are loc în condițiile unor presiuni atriale din ce în ce mai mari, se produce o creștere corespunzătoare a volumului și a forței de contracție a ventriculelor, și în consecință inima va pompa în artere cantități crescute de sânge.

Controlul inimii prin sistemul nervos simpatic și parasimpatic

Performanța pompei cardiace este controlată foarte strîns de *nervii simpatici și parasimpatici* (vagul). În fig. 8-7 se constată inervația vegetativă abundentă a inimii. Volumul de sânge pompat de inimă în fiecare minut, *debitul cardiac*, poate crește adeseori cu câteva sute de procente în urma stimulării simpaticului. Prin contrast, el poate scădea pînă la zero, în urma stimulării vagale (parasimpatic).

Excitarea simpaticului cardiac. Stimularea simpatică puternică a inimii poate determina la individul tînr, o creștere a frecvenței cardiace de pînă la 200-250 bătăi pe minut. De asemenea, stimularea simpatică produce o creștere a forței de contracție a inimii, deci va determina și o creștere a volumului de sânge pompat ca și a presiunii de eiecție ventriculară. În acest mod stimularea simpatică poate crește debitul cardiac de două pînă la trei ori.

Stimularea parasimpatică (vagală) a inimii. Stimularea puternică a parasimpaticului cardiac poate opri bătăile inimii pentru cîteva secunde, după care inima "scapă" de sub influența vagului și reîncepe să bată dar cu o frecvență de numai 20-30 bătăi pe minut. În plus, excitarea vagală puternică diminuează forța de contracție a inimii cu 20-30 procente. Această scădere nu e prea mare deoarece vagul se distribuie în special la nivelul atrilor și afectează mai puțin musculatura celor două ventricule. Totuși, reducerea mare a frecvenței combinate cu reducerea ușoară a forței de contracție, pot reduce debitul cardiac cu mai mult de 50 procente în special atunci cînd inima lucrează cu sarcină crescută.

Efectele stimulării simpaticului sau parasimpaticului asupra curbei funcției ventriculare. În fig. 8-8 se află patru curbe ale funcției ventriculare. Practic aceste curbe sînt la fel cu cele din fig. 8-6, cu precizarea că noile curbe reprezintă

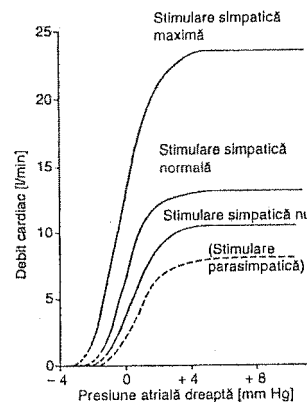


Fig. 8-8. Efectul diferitelor grade de stimulare simpatică și parasimpatică asupra debitului cardiac.

comportarea întregii inimii și nu a unui singur ventricul; ele ilustrează relația dintre presiunea din atrium drept, (presiunea de input) și debitul ventriculului stîng (debitul de output aortic). Aceste curbe demonstrează că la orice valoare a presiunii din atrium drept, debitul cardiac crește cu intensificarea stimulării simpatică și scade ca urmare a creșterii stimulării parasimpatică. Este bine de reamintit că variațiile debitului, cauzate de stimularea nervoasă, rezultă ca urmare a variațiilor frecvenței, cît și a variațiilor forței de contracție a inimii, deoarece ambele afectează debitul cardiac.

REFERINȚE

- Cooper, G. IV: Cardiac adaptation to chronically altered load. *Annu. Rev. Physiol.*, 49:501, 1987
- Cowley, A.W., Jr., and Guyton, A.C.: Heart rate as a determinant of cardiac output in dogs with arteriovenous fistula. *Am. J. Cardiol.*, 28:321, 1971.
- Ellis, D.: Na-Ca exchange in cardiac tissue. *Adv. Myocardol.*, 5:295, 1985
- Fitzgerald P.G.: Gap junction heterogeneity in liver, heart and lens. *News Physiol. Sci.*, 3:206, 1988
- Fozzard H.A. et al.: *The Heart and Cardiovascular System: Scientific Foundations*. New York, Raven Press, 1986
- Guyton, A.C. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol. Rev.*, 35:123, 1955.
- Guyton A.C. et al.: *Circulator Physiology: Cardiac Output and its Regulation*. 2nd ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1973.

INTREBĂRI

1. Descrieți diferențele dintre mușchiul cardiac și cel scheletic.
2. Ce se înțelege prin mușchiul sîncițial atrial și mușchiul sîncițial ventricular?
3. În ce constau diferențele dintre potențialele de acțiune miocardice și cele ale mușchilor scheletici?
4. În ce constau diferențele dintre cuplajul excitație - contracție la miocard și la mușchiul scheletic? Explicați mai ales importanța ionilor de calciu din tubii T.
5. Ce se înțelege prin sistolă și diastolă?
6. Explicați relațiile dintre undele electrocardiografice și perioadele sistolei și diastolei.
7. Explicați rolul de pompă "primară" jucat de atrii.
8. Descrieți fazele umplerii ventriculare în timpul diastolei.
9. Descrieți fazele golirii ventriculare.
10. Ce se înțelege prin volum telediastolic, volum telesistolic și volumul bătaie?

EFFECTELE IONILOR DE POTASIU ȘI DE CALCIU ASUPRA FUNCȚIEI CARDIACE

Cu ocazia discutării potențialelor de membrană (capitolul 5) s-a subliniat efectul remarcabil al ionilor de potasiu asupra potențialelor de repaus și de acțiune, iar la capitolul 6, s-a notat rolul special al ionilor de calciu în inițierea contracției. Este de așteptat deci, ca variațiile concentrațiilor acestor doi ioni, în fluidul extracelular, să afecteze și funcția de pompă a inimii.

Efectele ionilor de potasiu. Creșterea concentrației ionilor de potasiu în fluidul extracelular, provoacă dilatarea extremă a inimii al cărei perete devine flasc, iar ritmul bradicardic. La concentrații foarte mari, poate apare blocajul conducerii atrio-ventriculare. Creșterea concentrației potasiului pînă la 9-12 mEq/litru, adică de două pînă la de trei ori valoarea normală slăbește atât de mult cordul și îi perturbă ritmul, încît poate duce la moarte. Aceste efecte se datoresc în parte faptului că valorile mari ale concentrației ionilor de potasiu în fluidele extracelulare produc o diminuare a potențialului membranar de repaus în fibrele miocardice (capitolul 5). Din cauza scăderii potențialului de repaus, are loc și o scădere a potențialului de acțiune, care va cauza o reducere progresivă a forței de contracție.

Efectele ionilor de calciu. Excesul ionilor de calciu provoacă efecte exact opuse celor datorate excesului de potasiu; inima intră într-o stare de contracție spastică. Acest efect este rezultatul acțiunii directe a ionilor de calciu aflați în exces, asupra procesului contractil. Invers, deficitul de calciu determină flacilitate cardiacă, similară celei din hiperpotasemie. Totuși, deoarece concentrația ionilor de calciu în sânge este menținută în limite strîns, cazurile clinice de afectare cardiacă prin variații mari ale concentrației ionilor de calciu sînt rare.

- Hurst, J.W., et al: *The Heart*. New York, McGraw Hill Book Co., 1990.
- Morgan, H.E. et al: Biochemical mechanism of cardiac hypertrophy. *Annu. Rev. Physiol.*, 49:533, 1987
- Nozawa, T et al: Relation between oxygen consumption and pressure-volume area of in situ dog heart. *Am. J. Physiol.*, 253:H31, 1987.
- Roegg, J.C.: Dependence of cardiac contractility on myofibrillar calcium sensitivity. *News Physiol. Sci.*, 2:179, 1987.
- Starling, E.: *The Lincar Lecture on the Law of Heart*, London, Longmans Green & Co., 1918.
- Suga, H. et al: Prospective prediction of O2 consumption from pressure-volume area in dog hearts. *Am. J. Physiol.*, 252:H1258, 1987
- Swynghedauw, B.: Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiol. Rev.*, 66:710, 1986
- Winegrad, S.: Calcium release from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Annu. Rev. Physiol.*, 44:451, 1982.

11. Explicați funcția valvelor cordului, accentuând în special diferențele anatomo-funcționale dintre valvele A-V și valvele semilunare.
12. Descrieți etapele curbei presiunii aortice și explicați cauzele morfologiei curbei.
13. Expuneți relațiile dintre zgomotele cardiace și fazele sistolică și diastolică ale ciclului cardiac.
14. Explicați mecanismul și importanța legii inimii a lui Frank-Starling.
15. Care sînt efectele schimbărilor presionale asupra debitului cardiac?
16. Descrieți curbele funcției ventriculare ale cordului drept și stîng.
17. Care sînt limitele extreme ale modificărilor frecvenței cardiace sub influența simpaticului și a parasimpaticului?
18. Cît de mult poate influența stimularea simpatică și parasimpatică funcția contractilă a inimii?
19. Descrieți efectele debilității și ale hipertrofiei cardiace asupra funcției generale a cordului, exprimată prin curbele debitului cardiac.
20. Care sînt efectele excesului de ioni de potasiu și de calciu asupra funcției cardiace?
21. Explicați influența variațiilor de temperatură a corpului asupra contractilității și frecvenței cardiace.

9

Excitația ritmică a inimii

Inima este dotată cu un sistem specializat (1) care generează impulsuri ritmice pentru a produce contracțiile cardiace ritmice și (2) pentru a conduce rapid aceste impulsuri în toată inima. Cînd acest sistem funcționează normal, atriile se contractă cu aproximativ o zecime de secundă mai devreme decît ventriculele, putînd realiza o umplere suplimentară a ventriculelor, înainte ca acestea să pompeze sîngele la plămîni și în circulația periferică.

Din păcate acest sistem excitoconductor al inimii este foarte adesea afectat în cursul bolilor cardiace, în special în cursul cardiopatiei ischemice. Consecința acestei afectări este apariția frecventă a unor tulburări de ritm foarte bizare, uneori cauzatoare de moarte.

SISTEMUL SPECIALIZAT EXCITO-CONDUCTOR AL INIMII

Sistemul excito-conductor al inimii este ilustrat în fig.9-1. În figură apar: (A) nodul sinusal (denumit și nodul sino-atrial, sau nodul S-A); (B) căile internodale, care conduc impulsurile de la nodul sinusal la nodul A-V; (C) nodul A-V (denumit și nodul atrioventricular), unde are loc o întîrziere a impulsurilor atriale mai înainte ca acestea să se propage la ventricule; (D) fasciculul A-V (His), care conduce impulsurile de la atriile la ventricule; și (E) ramurile drepte și stîng ale fasciculului A-V, formate din fibre Purkinje, care conduc impulsurile cardiace la toate ariile ventriculare.

Nodul sinusal

Nodul sinusal este un mînunchi de fibre musculare specializate, mic și aplatizat, de formă elipsoidală, avînd o lungime de 15 mm, o lățime de 3 mm și o grosime de 1 mm; este localizat în peretele supero-lateral al atriului drept în

vecinătatea locului de vărsare a venei cave superioare. Fibrele acestui nod, avînd un diametru de numai 3-5 microni, nu conțin aproape deloc filamentarii atriale avînd diametre de 10-15 microni. Există continuitate între fibrele nodului și ale atriului, așa încît orice potențial de acțiune declanșat în nodul sinusal, se răspîndește imediat la atriile.

Ritmicitatea automată a fibrelor sinusale

Numeroase fibre cardiace posedă capacitatea de *auto-excitare*, un proces care poate cauza contracții ritmice automate. Aceasta este adevărat în special pentru celulele nodului sinusal care controlează ritmul întregului cord, așa cum se va vedea mai departe.

Mecanismul ritmicității nodului sinusal. Figura 9-2 ilustrează potențialele de acțiune ale unei fibre din nodul sinusal în cursul a trei bătăi cardiace succesive. Pentru comparație, în dreapta, se află un singur potențial de acțiune al unei fibre musculare ventriculare. De notat că, în intervalele dintre descărcări, valoarea potențialului de membrană al fibrei nodale sinusale este de numai -55 pînă la -60 mV, față de -85 pînă la -90 mV cît are potențialul fibrei ventriculare. Cauza acestei negativități reduse constă în particularitatea naturală a membranei celulelor din nodul sinusal de a permite scurgerea spre interiorul lor a ionilor de sodiu.

Mai înainte de a încerca să explicăm ritmicitatea fibrelor din nodul sinusal, vom reaminti din discuțiile de la capitolele 5 și 8, că, la nivelul miocardului, variațiile de voltaj care generează potențialul de acțiune depind, în principal, de comportamentul a trei canale ionice. Acestea sînt: (1) canalele rapide de sodiu, (2) canalele lente de calciu-sodiu, și (3) canalele de potasiu. Deschiderea canalelor rapide de sodiu, numai pentru cîteva zecimi de milisecundă, este responsabilă pentru depolarizarea abruptă de la începutul potențialului de acțiune al fibrei

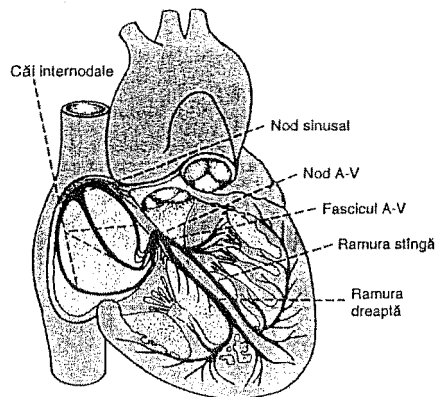


Fig. 9-1. Nodul sinusal și sistemul Purkinje al inimii; se observă și nodul A-V, căile internodale atriale și ramurile fasciculelor ventriculare.

musculare ventriculare, cauzată de influxul masiv de ioni pozitivi de sodiu. Urmează platoul potențialului de acțiune al fibrei ventriculare datorat mai ales deschiderii mai încete a canalelor lente de calciu-sodiu, care durează câteva zecimi de secundă. În final, accentuarea deschiderii canalelor de potasiu permite efluxul unor importante cantități de ioni pozitivi de potasiu, care restabilesc potențialul de repaus.

Există însă o diferență în mecanismul de funcționare al acestor canale la fibrele nodului sinusal, din cauza voltajului redus, de numai -55 mV al potențialului "de repaus" la aceste fibre. La acest nivel de negativitate, canalele rapide de sodiu sînt inactivate, adică blocate. Cauza acestui fenomen este închiderea porții de inactivare a canalului rapid de sodiu, situată la capătul interior al canalului. Închiderea acestei porți survine ori de cîte ori voltajul membranei scade pentru cîteva milisecunde sub -60mV. De aceea, numai canalul lent de calciu-sodiu se poate "activa", deci se va deschide, generînd potențialul de acțiune. Din această cauză potențialul de acțiune se dezvoltă mai lent ca la ventricul, și de asemenea se recuperează mai lent.

Auto-excitarea fibrelor nodului sinusal. Ionii de sodiu au tendința naturală de a curge către interiorul fibrelor nodului sinusal, difuzînd prin numeroasele canale existente în membrana acestora. Acest influx de sarcini pozitive dă naștere la un potențial de membrană crescător (spre valori mai puțin negative), și astfel, între fiecare două bătăi cardiace, are loc un proces de descărcare gradată a potențialului de "repaus" (fig.9-2). Cînd acesta atinge un voltaj prag de aproximativ -40 mV, se activează canalele de calciu-sodiu, se produce un influx rapid de ioni de calciu și sodiu, și se declanșează un potențial de acțiune. De aceea, se consideră că scurgerea inerentă a ionilor de sodiu, spre interiorul fibrelor nodului sinusal, se află la baza auto-excitării acestora.

De ce scurgerile de sodiu spre interiorul fibrelor sinusale nu determină depolarizarea lor definitivă? Răspunsul este dublu: în primul rînd din cauza inactivării (închiderii) canalelor de calciu-sodiu, care survine cam la 150-200 milisecunde de la deschiderea lor, și în al doilea rînd, din cauză că aproape în același timp, se deschid numeroase canale de

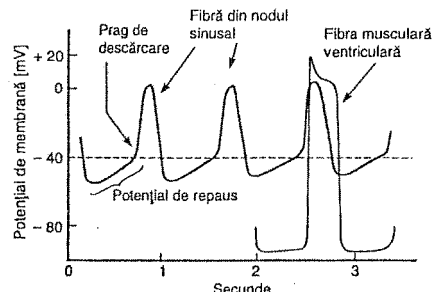


Fig. 9-2. Descărcarea ritmică a unei fibre nodale sinusale și compararea potențialului ei de acțiune cu acela al unei fibre musculare ventriculare.

potasiu. Ca urmare, concomitent cu încetarea influxului ionilor de calciu și de sodiu, se declanșează un eflux masiv de ioni pozitivi de potasiu, care duce la sfîrșitul potențialului de acțiune. Mai mult chiar, aceste canale de potasiu continuă să rămîină deschise cîteva zecimi de secundă, producînd o **hiperpolarizare** a membranei (creșterea negativității interioare). Datorită acestei hiperpolarizări, valoarea inițială a potențialului de "repaus" la sfîrșitul potențialului de acțiune, coboară pînă la -55 sau chiar -60 mV.

În final, mai trebuie explicat de ce această stare de hiperpolarizare nu se menține. Cauza instabilității potențialului de "repaus" (diastolic) este fenomenul de închidere progresivă a canalelor de potasiu, care începe la cîteva zecimi de secundă după terminarea potențialului de acțiune. Aceasta face ca din nou scurgerile spre interior ale ionilor de sodiu să depășească efluxul ionilor de potasiu, cauzînd o nouă depolarizare lentă a membranei pînă la un nivel prag de aproximativ -40 mV, la care se va declanșa un nou potențial de acțiune. Apoi, întregul proces se reia: auto-excitare, repolarizare cu hiperpolarizare, depolarizare lentă de "repaus" (diastolică) a membranei și o nouă re-excitare. Acest ciclu funcțional se repetă, fără întreruperi, toată viața individului.

Căile internodale și propagarea impulsului sinusal la nivelul atrilor

Capetele fibrelor din nodul sinusal sînt conectate cu fibrele musculare atriale aflate la periferia nodului, încît potențialul de acțiune iese din nodul sinusal și se propagă în musculatura atrială, precum și la nodul A-V. Viteza de conducere la nivelul fibrelor atriale este de 0,3-0,5 m/sec. La nivelul atrilor există bandele musculare care conțin fibre care conduc impulsul cu o viteză de aproximativ 1 m/sec. Unul dintre aceste fascicule parcurge peretele anterior al atrului drept și se termină la musculatura atrului stîng, în vreme ce alte trei asemenea benzi musculare se curbează pe pereții atrului drept și converg la partea superioară a nodului A-V. Aceste trei mici benzi musculare cu conducere rapidă, ilustrate în fig.9-1, sînt denumite căi internodale. Viteza mare de conducere prin aceste fascicule se datorează prezenței în structura lor a fibrelor Purkinje, similare cu cele înfîlțite la nivelul ventriculilor, fibre ce posedă o viteză de conducere cu mult mai mare.

Nodul A-V și întîrzierile conducerii impulsului

Din fericire, sistemul de conducere este astfel organizat încît impulsul sinusal nu ajunge imediat la ventricule. Se oferă astfel atrilor posibilitatea de a-și goli conținutul în ventricule, înainte ca acestea să se contracte. Sediul principal al întîrzierii este reprezentat de nodul A-V și conexiunile acestuia.

Nodul A-V este localizat în partea posterioară a peretelui septal al atrului drept, imediat înapoia tricuspidei (fig.9-1). În fig.9-3 apar diferitele componente ale nodului, precum și conexiunile sale cu fasciculele (căile) internodale atriale și cu fasciculul A-V (His). În figură apar și intervalele de timp exprimate în fracțiuni de secundă, dintre momentul plecării stimulului din nodul sinusal, pînă cînd acesta sosește în diferite puncte ale sistemului nodal A-V. De notat că, parcurgînd căile internodale, stimulul ajunge la nodul A-V în 0,03 secunde. La traversarea nodului, stimulul întîrzie alte 0,09 secunde, după care atinge **porțiunea penetrantă a fasciculului A-V** unde mai întîrzie 0,04 sec. Porțiunea penetrantă a căii A-V este alcătuită din numeroase fascicule subțiri ce străbat septul fibros care separă atrile de ventricule.

Așadar, întîrzierile totale la nivelul sistemului nodal A-V și al fasciculelor penetrante este de aproximativ 0,13 secunde. Cam un sfert din acest timp se consumă la trecerea prin **fibrele tranzitionale**, niște fibre foarte subțiri, ce conectează fibrele căilor internodale atriale cu fibrele nodului A-V (fig.9-3). Viteza de conducere prin aceste fibre este de numai 0,02-0,05 m/sec. (adică 1/12 din viteza conducerii prin miocard), fapt ce întîrzie mult pătrunderea impulsului în nodul A-V. Vitezele de conducere prin nodul A-V ca și prin porțiunea penetrantă a fasciculului A-V sînt de asemenea mici, aproximativ 0,05 m/sec. adică în jur de 1/8 din viteza de conducere a fibrelor miocardice.

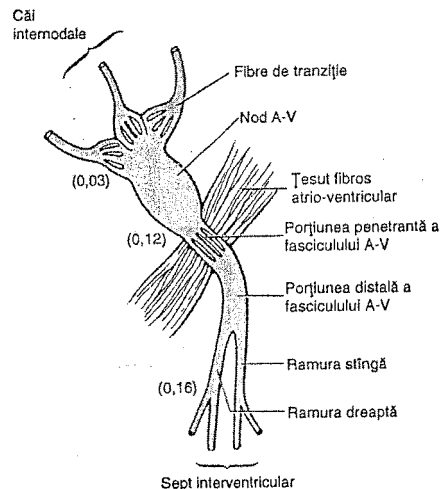


Fig. 9-3. Organizarea nodului A-V. Numerele reprezintă intervalul de timp scurs de la apariția impulsului în nodul sinusal.

Cauza conducerii încetinite. Cauza acestei conduceri extrem de încetinite prin nodul A-V ca și prin fibrele tranzitionale și prin cele penetrante, rezidă parțial în dimensiunile lor cu mult mai mici comparativ cu ale fibrelor musculare atriale. Totuși, principalele cauze ale conducerii încetinite sînt următoarele două: mai întîi, toate aceste fibre au potențialul de membrană mai puțin negativ decît al fibrelor miocardice. În al doilea rînd, aceste fibre stabilesc între ele foarte puține joncțiuni tip *gap*, așa că ele opun o mare rezistență la trecerea ionilor de la o fibră la alta. Astfel, din combinarea efectului voltajului scăzut, care oferă o forță slabă pentru deplasarea ionilor, cu o rezistență crescută față de mișcarea acestora, rezultă încetinirea cu care poate fi excitată fiecare fibră în parte.

Transmiterea prin sistemul Purkinje

Fibrele Purkinje adunate în fasciculul A-V, conduc de la nodul A-V la ventricule. Exceptînd prima porțiune inițială a acestor fibre care penetrează bariera fibroasă atrioventriculară, ele posedă caracteristici funcționale diametral opuse față de fibrele nodului A-V; ele au dimensiuni foarte mari, mai mari chiar decît ale fibrelor musculare ventriculare, și transmit potențialele de acțiune cu viteze de pînă la 4 m/sec., o viteză de 6 ori mai mare ca a fibrelor miocardice lucrătoare și de 150 de ori, mai mare ca unele fibre tranzitionale din nodul A-V. Datorită vitezei mari de conducere prin aceste fibre, excitația cuprinde imediat întregul miocard ventricular.

Se consideră că transmiterea afit de rapidă a potențialelor de acțiune prin fibrele Purkinje se datorează permeabilității crescute a joncțiunilor de tip *gap*, de la nivelul discurilor intercalare. La nivelul acestor discuri, ionii traversează cu ușurință celulele vecine, și în felul acesta viteza de conducere crește.

Distribuția fibrelor Purkinje la nivelul ventriculilor. După ce a traversat țesutul fibros atrioventricular, porțiunea distală a fasciculului A-V, descinde la nivelul septului ventricular, înaintînd spre apexul cardiac pe o distanță de 10-15 mm, după care se împarte în două ramuri; *drept* și *stîng*. Acestea se dispun subendocardic pe cele două fețe corespunzătoare ale septului ventricular. Fiecare din ramuri se dispersează în cîte o rețea formată din numeroase fascicule subțiri, situate subendocardic, pentru fiecare din cei doi ventriculi. Aceste ramificații se distribuie mai întîi la apexul ventricular, apoi se recurbează, îndreptîndu-se către baza inimii. Ramificațiile terminale ale fibrelor Purkinje penetrează miocardul în prima treime, subendocardică, continuîndu-se apoi cu fibrele musculare ventriculare.

Timput scurs din momentul în care impulsul sinusal a pătruns în ramurile fasciculului A-V și pînă ce el ajunge la ramificațiile terminale ale rețelei Purkinje este de 0,03 secunde; așadar, din momentul în care impulsul cardiac a pătruns în sistemul Purkinje, excitația se propagă practic instantaneu în toată suprafața subendocardică a miocardului ventricular.

Transmiterea impulsului cardiac la mușchii ventricular

O dată ajuns la capătul fibrelor Purkinje, impulsul este transmis în continuare chiar prin masa fibrelor musculare ventriculare. Viteza de transmitere este de numai 0,3-0,5 m/sec. adică 1/6 din viteza prin fibrele Purkinje.

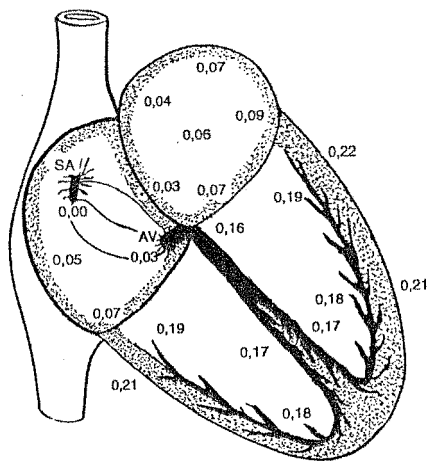


Fig.9-4. Transmiterea impulsului cardiac prin inimă, arătându-se timpul de apariție (în fracțiuni de secundă) a impulsului în diferite părți ale inimii.

Miocardul se răsușește, formînd o dublă spirală în jurul inimii, avînd despărțiri fibroase între diferitele straturi ale acestor spirale. De aceea propagarea impulsului de la endocard spre epicard nu se face strict perpendicular pe suprafața inimii, ci urmează un traseu oblic, impuls de spiralele mușchiului cardiac. Astfel, pentru a cuprinde întreaga masă a musculaturii inimii mai sînt necesare încă 0,33 secunde, un timp egal cu cel necesar parcurgerii întregului sistem Purkinje. Rezultă că timpul total de conducere a impulsului de la bifurcarea fascicului His pînă la ultimele fibre musculare ventriculare este de 0,06 secunde.

Rezumatul propagării impulsului cardiac la nivelul inimii

Figura 9-4 ilustrează sintetic transmiterea impulsului cardiac în inima umană. Cifrele reprezintă, în sutimi de secundă, intervalele de timp ce se scurg între startul impulsului din nodul sinusal și momentul apariției acestuia în diferite puncte ale inimii. Observați că impulsul este condus prin atriu cu o viteză moderată, suferă apoi o întârziere de peste 0,1 secunde la trecerea prin nodul A-V, înainte de a apărea în regiunea septală a fascicului A-V. O dată ajuns aici, el se propagă cu mare viteză prin fibrele Purkinje la întreaga regiune subendocardică a ventriculelor. Apoi, din nou, impulsul se propagă cu viteză mai mică, prin musculatura ventriculelor, pînă la suprafața epicardului.

Cunoașterea în detaliu a secvenței propagării prin miocard a impulsului sinusal, și a momentelor cînd acesta sosește în diferite părți ale inimii, este esențială pentru înțelegerea electrocardiografei, ce va fi discutată în capitolul următor.

CONTROLUL EXCITABILITĂȚII ȘI CONDUCTIBILITĂȚII CARDIACE

Nodul sinusal – pacemaker-ul inimii

În discuțiile anterioare cu privire la geneza și propagarea prin miocard a impulsului cardiac, am afirmat că, în mod normal, impulsul ia naștere în nodul sinusal. Adesea, acest lucru nu se respectă în condiții patologice, cînd comanda inimii este preluată de către alți centri, care posedă automatism similar cu al fibrelor sinusale; este vorba în primul rînd de celulele nodului A-V și de fibrele Purkinje.

Chiar și în absența unui stimul extern, fibrele nodului A-V descarcă stimuli ritmici endogeni, cu o frecvență de 40-60 pe minut, iar fibrele Purkinje, elaborează impulsuri cu o frecvență de 15-40 pe minut. Aceste frecvențe diferă net de ale ritmului sinusal, care sînt în jur de 70-80 pe minut.

Întrebarea care se pune este: de ce în mod normal ritmul inimii este controlat de către nodul sinusal și nu de nodul A-V, sau de fibrele Purkinje? Răspunsul constă în frecvența mult mai mare a descărcărilor nodului sinusal comparativ cu a fibrelor din nodul A-V sau a fibrelor Purkinje. Fiecare descărcare sinusală este condusă și la fibrele nodului A-V ca și la fibrele Purkinje, descărcîndu-le membranele. După trecerea potențialului de acțiune, aceste fibre, la fel cu cele din nodul sinusal, se hiperpolarizează și încep să elaboreze următorul stimul, dar vor fi depolarizate din nou de stimulul sinusal care atinge mai devreme pragul de depolarizare. Acest proces are loc indefinit, asigurînd dominarea ritmului sinusal.

Deci, nodul sinusal comandă ritmul inimii deoarece fibrele acestuia posedă ritmul funcțional cel mai înalt. Din această cauză nodul sinusal reprezintă *pacemakerul* inimii.

Pacemakeri anormali – automatismul ectopic. Cîteodată alte părți ale inimii încep să descarce ritmic cu o frecvență mai mare decît a nodului sinusal. Cel mai adesea acest lucru se petrece în nodul A-V sau în fibrele Purkinje. În oricare din aceste situații, activitatea pacemaker a inimii își schimbă sediul, din nodul sinusal, în nodul A-V sau în fibrele Purkinje. Mult mai rar, activitatea pacemaker anormală poate avea ca sediu un punct din musculatura atrială sau ventriculară, devenit temporar hiperexcitabil. Orice pacemaker localizat în afara nodului sinusal reprezintă un *pacemaker ectopic*. Este evident că un pacemaker ectopic cauzează o secvență de contracții cardiace anormale.

Controlul simpatic și parasimpatic al ritmicității și conductibilității cardiace

Inima posedă o inervație dublă, simpatică și parasimpatică (fig.8-7 din capitolul anterior). Fibrele parasimpatice (vagale) se distribuie mai ales la nodul sinusal și A-V, mai puțin la musculatura atrială și cu totul nesemnificativ la miocardul ventricular. Fibrele simpaticе, dimpotrivă, se distribuie din abundență și la musculatura ventriculelor ca și la celelalte structuri cardiace.

Efectul stimulării parasimpatice (vagale) asupra ritmicității și conductibilității cardiace — scăderea ventriculară. Stimularea fibrelor vagului cardiac determină eliberarea de *acetilcolină* la nivelul terminațiilor acestora. Acest mediator exercită două efecte majore asupra inimii.

Primul constă în descreșterea ritmului descărcărilor nodului sinusal, iar al doilea, în scăderea excitabilității fibrelor joncționale ale nodului A-V, care fac legătura dintre musculatura atrială și nodul A-V. Ca urmare, se va produce bradicardie și întârzierea conducerii de la atri la ventricule. Stimularea foarte puternică a vagului determină încetarea completă a bătăilor inimii sau blocajul complet al transmiterii stimulului prin joncțiunea A-V. În ambele cazuri, ventriculele nu mai primesc impulsurile ritmice sinusale. Bătăile ventriculare se opresc pentru 4 pînă la 10 secunde, apoi reîncep, cu o frecvență de 15-40 bătăi pe minut. Fenomenul se numește scăpare ventriculară (ventricular escape) și se explică prin nașterea unui focar de automatism propriu ventricular, localizat în porțiunea septală ventriculară a fascicului His.

Mecanismul de acțiune al vagului. Acetilcolina eliberată la terminațiile nervoase vagale produce o creștere mare a permeabilității pentru potasiu a membranei fibrei, urmată de scurgerea potasiului la exterior. Aceasta provoacă *hiperpolarizarea* membranei (creșterea negativității interioare), care duce la scăderea excitabilității, fenomen discutat în capitolul 5.

Efectul stimulării simpaticе asupra ritmicității și conductibilității cardiace. Stimularea simpatică a inimii provoacă efecte opuse stimulării parasimpatice: în primul rînd crește frecvența descărcărilor nodului sinusal. În al doilea

rînd, crește viteza conducerii și excitabilitatea tuturor structurilor musculare cardiace. În al treilea rînd, crește foarte mult forța de contracție atât a miocardului atrial, cît și a celui ventricular, așa cum s-a discutat în capitolul anterior.

Pe scurt, stimularea simpatică determină o creștere a întregii activități cardiace. Stimularea maximală produce o triplare a frecvenței și o dublare a forței de contracție a cordului.

Mecanismul de acțiune al simpaticului. Stimularea nervilor simpatici determină eliberarea la nivelul terminațiilor acestuia a mediatorului *noradrenalină*. Mecanismul precis de acțiune al acestei substanțe este încă discutabil, dar se crede că noradrenalina crește permeabilitatea membranei fibrelor pentru ionii de sodiu și calciu. Astfel, la nivelul nodului sinusal, creșterea permeabilității pentru sodiu determină un potențial de repaus mai puțin negativ, amplifică panta depolarizării diastolice, crescînd frecvența descărcărilor fibrelor sinusale.

La nivelul nodului A-V, creșterea permeabilității pentru sodiu determină creșterea excitabilității sistemului de conducere scurtînd durata conducerii atrioventriculare.

Creșterea permeabilității pentru ionii de calciu este responsabilă, cel puțin parțial, de creșterea contractilității miocardului, știut fiind rolul esențial jucat de acești ioni în declanșarea procesului contractil al miofibrilelor.

REFERINȚE

- Ellis, D.: Na-Ca exchanges in cardiac tissues. *Adv.Myocardol.*, 5:295, 1985
 Fozzard, H.A. et al.: *The Heart and Cardiovascular System*: Scientific Foundations, New York, Raven Press, 1986
 Gravanis, M.B. (ed.): *Cardiovascular pathophysiology*, New York, McGraw Hill, Book Co., 1987
 Guyton, A.C. and Satterfield, J.: Factors concerned in electrical defibrillation of the heart, particularly through unopened chest. *Am.J.Physiol.*, 167:81, 1951
 Josephson, M.E. and Singh, B.N.: Use of calcium antagonists in ventricular dysfunction. *Am.J.Cardiol.*, 55:81 B, 1955.
 Latorre, R. et al.: K⁺ channels gated by voltage and ions. *Annu.Rev. Physiol.*, 46:485, 1984.
 Mazzanti, M. and DeFelice, L.G.: K channel kinetics during the spontaneous heart beat in embryonic chick ventricle cells. *Biophys.J.*, 54:1139, 1988

- Mazzanti, M. and DeFelice, L.G.: Na channel kinetics during the spontaneous heart beat in embryonic chick ventricle cells. *Biophys.J.*, 52:95, 1987
 Mazzanti, M. and DeFelice, L.G.: Regulation of Na-conducting Ca channel during the cardiac action potential. *Biophys.J.* 51:115, 1987
 Meijler, F.L. and Janse, M.J.: Morphology and electrophysiology of the mammalian atrioventricular node. *Physiol.Rev.*, 68:608, 1988.
 Reuter, H.: Ion channels in cardiac cell membrane. *Annu.Rev.Physiol.*, 44:473, 1984.
 Sheridan, D.J. and Atkinson, M.M.: Physiological roles of permeable junctions: Some possibilities. *Annu.Rev.Physiol.*, 47:337, 1985

INTREBĂRI

1. Descrieți sistemul excito-conductor al inimii.
2. Care este mecanismul ritmicității (automatismului) nodului sinusal?
3. Care este cauza întârzierii conducerii la nivelul nodului A-V? Care este importanța acestei întârzieri pentru funcționarea inimii?
4. Descrieți sistemul Purkinje de conducere rapidă a impulsului cardiac, în toate regiunile ventriculare.
5. De ce este importantă excitarea cvasisimultană a tuturor teritoriilor ventriculare?
6. De ce în mod normal nodul sinusal are rol de pacemaker cardiac?
7. În ce condiții rolul de pacemaker poate fi jucat și de structuri diferite de nodul sinusal?
8. Care sînt efectele stimulării vagale asupra ritmicității și conductibilității inimii?
9. Care sînt efectele stimulării simpaticе asupra ritmicității, conductibilității și contractilității inimii?

10

Electrocardiograma și interpretarea electrocardiografică a anomaliilor cardiace

Pe măsură ce impulsul cardiac se propagă prin cord, curenții electrici se răspândesc în țesuturile din jurul inimii, iar o mică parte din aceștia ajung la suprafața corpului. Dacă plasăm niște electrozi pe piele în zone situate de o parte și de alta a cordului, potențialele electrice generate de acești curenți pot fi înregistrate; înregistrarea este cunoscută sub numele de *electrocardiogramă*. Electrocardiograma normală a două cicluri cardiace succesive este ilustrată în fig.10-1.

CARACTERISTICILE ELECTROCARDIOGRAMEI NORMALE

O electrocardiogramă normală (fig.10-1) este formată dintr-o undă P, un "complex QRS" și o undă T. Complexul QRS are, de cele mai multe ori, trei unde diferite, unda Q, unda R și unda S.

Unda P este determinată de potențialele electrice generate de depolarizarea atrială care precede contracția acestuia. Complexul QRS este determinat de potențialele electrice generate de depolarizarea ventriculară, adică de răspîndirea undei de depolarizare în ventriculi care precede contracția miocardului ventricular. De aceea, atât unda P cât și componentele complexului QRS sînt considerate *unde de depolarizare*.

Unda T este determinată de potențialele generate în momentul în care ventriculul se recuperează din starea de depolarizare. Acest proces apare în mușchiul ventricular la 0,25-0,35 sec. după depolarizare; această undă este cunoscută ca o *undă de repolarizare*.

Astfel, electrocardiograma este compusă atît din unde de depolarizare, cît și din unde de repolarizare. Principiile depolarizării și ale repolarizării sînt discutate în capitolul 5. Totuși, diferența dintre undele de depolarizare și undele de repolarizare este atît de importantă în electrocardiografie, încît este nevoie de clarificări suplimentare, după cum urmează.

Undele de depolarizare comparativ cu undele de repolarizare

Fig.10-2 ilustrează o fibră musculară în patru stadii diferite ale procesului de depolarizare și repolarizare. În cursul procesului de depolarizare, potențialul negativ normal din interiorul fibrei se pierde, iar potențialul membranelor se inversează; altfel spus, acesta devine ușor pozitiv în interior și negativ în exterior.

În fig.10-2 A, procesul de depolarizare, ilustrat prin sarcini pozitive în interior și sarcini negative la exterior, se deplasează de la stînga la dreapta, prima jumătate a fibrei fiind deja depolarizată, în timp ce cealaltă jumătate este încă polarizată. Aceasta face ca aparatul să indice potențial pozitiv. În dreapta fibrei musculare este ilustrată o înregistrare a potențialului dintre doi electrozi, în această etapă a depolarizării, realizată cu ajutorul unui aparat cu viteză mare de înregistrare,

În fig.10-2 B, depolarizarea s-a extins la întreaga fibră musculară și pe înregistrarea din partea dreaptă se observă reîntorcerea la linia izoelectrică, deoarece acum ambii electrozi se află în zone de negativitate egală. Unda completă este o *undă de depolarizare*, deoarece rezultă din răspîndirea depolarizării de-a lungul întregii fibre musculare.

Fig.10-2 C ilustrează procesul de repolarizare în fibra musculară, proces care a avansat de la stînga la dreapta și a ajuns la jumătatea fibrei musculare. În acest punct, electrodul situat în partea stîngă se află într-o zonă de pozitivitate, în timp ce electrodul situat în partea dreaptă, într-o zonă de negativitate. Acesta reprezintă opusul polarității din fig.10-2 A. Prin urmare, înregistrarea ilustrată în dreapta devine negativă.

În fig.10-2 D fibra musculară este repolarizată complet, ambii electrozi situîndu-se acum în zone de pozitivitate, astfel încît între ei nu se mai înregistrează potențial. Astfel, în înregistrarea din partea dreaptă, potențialul se reîntoarce încă o dată la nivelul zero. Această undă, complet negativă, este o *undă de repolarizare*, deoarece rezultă din răspîndirea la nivelul fibrei musculare a procesului de repolarizare.

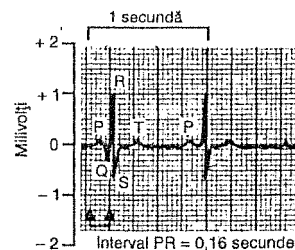


Fig.10-1. EKG normal.

Relația dintre potențialul de acțiune monofazic al mușchiului cardiac și undele QRS și T. Potențialul de acțiune monofazic al miocardului ventricular, discutat în capitolul precedent, durează în mod normal între 0,25 și 0,35 sec. Porțiunea superioară a fig.10-3 ilustrează potențialul de acțiune monofazic înregistrat cu un microelectrod înșertat în interiorul unei fibre musculare ventriculare. Porțiunea ascendentă a potențialului de acțiune este determinată de *depolarizare*, iar revenirea potențialului la valoarea de bază este determinată de *repolarizare*.

Observați în josul figurii înregistrarea simultană a unui traseu electrocardiografic la același ventricul, care demonstrează apariția complexului QRS la începutul potențialului monofazic, și a undei T la sfîrșitul acestuia. Observați îndeosebi că *nu se înregistrează deloc potențiale electrice pe EKG cînd mușchiul ventricular este fie polarizat complet, fie depolarizat complet*.

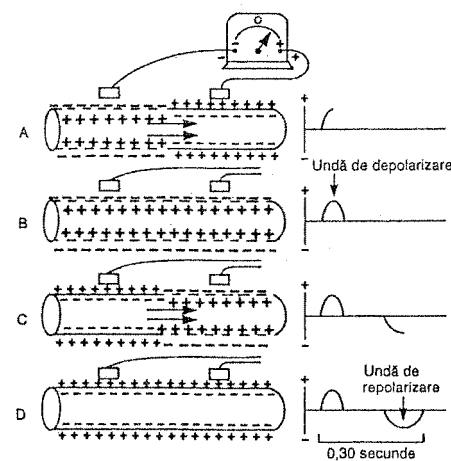


Fig.10-2. Înregistrarea undei de depolarizare și repolarizare într-o fibră musculară cardiacă

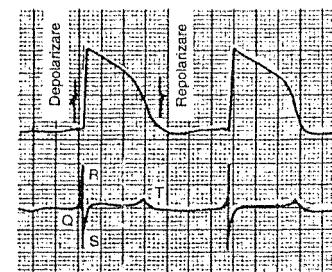


Fig.10-3. Sus: Potențial de acțiune monofazic al unei fibre musculare ventriculare în timpul funcționării normale a cordului; se arată depolarizarea rapidă și apoi repolarizarea ce apare încet în timpul fazei de platou, dar foarte rapid către sfîrșit. Jos: EKG înregistrată simultan.

Relația dintre contracția atrială și ventriculară și undele de pe electrocardiogramă

Înainte de instalarea contracției musculare, depolarizarea trebuie să se răspîndească în mușchiul cardiac, pentru a *iniția procesul chimic al contracției*. De aceea, unda P apare imediat înaintea contracției atriale, iar complexul QRS apare cu puțin timp înaintea *începerii contracției ventriculare*. Ventriculii mai rămîn contractați câteva milisecunde după ce repolarizarea ventriculară a avut loc, deci pînă după sfîrșitul undei T.

Pe electrocardiograma normală, unda de repolarizare ventriculară este unda T. În mod obișnuit, unele fibre ale miocardului ventricular încep să se repolarizeze la aproximativ 0,20 sec. după începutul undei de depolarizare; cele mai multe însă nu se repolarizează înainte de 0,35 sec. Astfel, procesul de repolarizare se întinde pe o perioadă lungă de timp, de aprox. 0,15 sec. Din acest motiv, unda T pe electrocardiograma normală este frecvent o undă cu durată mai lungă, dar voltajul undei T este considerabil mai mic comparativ cu al complexului QRS, în parte din cauza duratei ei mai mari.

Atriale se repolarizează la aproximativ 0,15 - 0,20 sec. după unda P. Totuși, acest proces apare tocmai în momentul în care începe înregistrarea complexului QRS pe electrocardiogramă. De aceea, unda de repolarizare atrială, cunoscută ca *unda T atrială*, este de obicei ascunsă în întregime de complexul QRS, mult mai amplu. Din acest motiv, o undă T atrială este rareori observată pe electrocardiogramă.

Calibrarea de voltaj și de timp a electrocardiogramei

Toate înregistrările electrocardiografice sînt făcute cu marcaje corespunzătoare de calibrare pe hîrtia de înregistrat. Aceste linii de calibrare sînt deja pe hîrtie, în cazul în care se folosește un aparat de înregistrat cu peniță, sau sînt înregistrate pe hîrtie în același timp cu traseul electrocardiografic, în cazul electrocardiogramei fotografice.

Așa cum este ilustrat în fig.10-1, liniile de calibrare orizontale sînt aranjate astfel încît 10 diviziuni mici deasupra sau dedesubtul liniei de zero (izoelectrice) reprezintă 1 mV sau o electrocardiogramă normală (pozitiv în sus și negativ în jos).

Liniile verticale pe electrocardiogramă sînt linii de calibrare a timpului. Fiecare "inch" (25 mm) în direcție orizontală reprezintă o secundă. Fiecare "inch" este, la rîndul lui, împărțit în cinci segmente, de liniile verticale groase; intervalul dintre aceste linii reprezintă 0,20 sec.

Voltajele normale ale electrocardiogramei. Voltajul undelor pe electrocardiograma normală depinde de maniera de aplicare a electrozilor la suprafața corpului. Cînd un electrod este plasat direct pe inimă, iar un altul undeva pe suprafața corpului, voltajul complexului QRS poate fi de 3-4 mV. Chiar și acest voltaj este mic comparativ cu potențialul de acțiune monofazic de 110 mV înregistrat direct pe membrana mușchiului cardiac. Cînd electrocardiograma este înregistrată cu doi electrozi plasați pe cele două brațe, sau pe un braț și un picior, voltajul complexului QRS este de aproximativ 1 mV de la vîrfurile unde R pînă la cel al unde S; voltajul unde P este între 0,1 și 0,3 mV, iar cel al unde T între 0,2 și 0,3 mV.

Intervalul PQ sau PR. Durata între începutul unde P și începutul complexului QRS reprezintă intervalul dintre începutul activării atriale și începutul activării ventriculare. Această perioadă de timp se numește interval PQ. Intervalul PQ normal este de aproximativ 0,16 secunde. Acest interval este uneori denumit interval PR, deoarece deseori unda Q lipsește.

Intervalul Q-T. Con tracția ventriculară durează aproximativ de la începutul unde Q pînă la sfîrșitul unde T. Acest interval de timp se numește interval QT și este de obicei de aproximativ 0,35 secunde.

Frecvența cardiacă determinată pe electrocardiogramă. Frecvența cardiacă poate fi determinată cu ușurință pe electrocardiogramă, deoarece intervalul dintre două bătăi cardiace succesive este inversul frecvenței cardiace. Dacă intervalul dintre două bătăi determinat pe liniile de calibrare a timpului este de 1 secundă, frecvența cardiacă este de 60 bătăi pe minut. Intervalul normal dintre două complexe QRS succesive este de 0,83 secunde. Aceasta înseamnă o frecvență cardiacă de 60/0,83 pe minut, sau 72 bătăi pe minut.

METODE DE INREGISTRARE A ELECTROCARDIOGRAMEI INREGISTRAREA CU AJUTORUL APARATELOR CU PENIȚĂ

Curenții electrici generați de mușchiul cardiac în cursul fiecărui ciclu cardiac schimbă uneori potențialele și polaritatea în mai puțin de 0,01 secunde. De aceea, este esențial ca orice aparat de înregistrare a electrocardiogramei să poată să răspundă rapid la aceste modificări de potențiale electrice.

Majoritatea electrocardiografelor clinice moderne utilizează o peniță inscripitoare ce înscrie direct electrocardiograma pe o hîrtie ce se mișcă. Penița este de cele mai multe ori un tub subțire, conectat la un capăt cu un rezervor de cerneală, iar la celălalt capăt este prevăzut cu un sistem electromagnetic puternic capabil să deplaseze penița în sus

și în jos cu viteză mare. Pe măsură ce hîrtia se derulează, penița înregistrează electrocardiograma. La rîndul ei, mișcarea peniței este controlată de un amplificator electronic, conectat cu electrozii de culegere plasați pe pacient.

Alte sisteme de înregistrare cu penița folosesc hîrtie specială care nu necesită cerneală pentru penița inscripitoare. Această hîrtie devine neagră cînd curenții electrici trec prin vîrfurile acestui tip de peniță. Aceasta lasă o linie neagră acolo unde penița atinge hîrtia.

Fluxul de curenților electrici în jurul inimii, prin torace

Fig.10-4 ilustrează mușchiul ventricular situat în torace. Chiar și plămîinii, deși sînt aproape plini cu aer, conduc electricitatea surprinzător de bine, iar lichidele din țesuturile ce înconjoară cordul conduc electricitatea chiar mai ușor. De aceea, se poate spune că inima este suspendată într-un mediu conductor. Cînd o porțiune din ventricul devine electronegativă în comparație cu restul masei ventriculare, curenții electrici se deplasează din aria depolarizată spre aria polarizată în circuite mari, așa cum se vede din figură.

Ar trebui să ne reamintim din discuția despre sistemul Purkinje, din capitolul 9, că impulsul cardiac ajunge mai întîi în septul ventricular și, la scurt timp după aceasta, ajunge la suprafețele endocardice ale ventriculului ce mai rămăsese încă nedepolarizat, așa cum se vede din ariile colorate și semnele negative din fig.10-4. Acest lucru asigură electronegativitatea în interiorul ventriculilor și electropozitivitatea pe pereții externi ai ventriculilor, iar curenții merg prin lichidele ce înconjoară ventriculii de-a lungul unor căi eliptice, așa cum se observă în figură. Dacă se aproximează algebric toate liniile de curent (liniile eliptice), se observă deplasarea curentului din *zone negative către zone pozitive*, adică de la baza cordului spre apex. În cursul restului depolarizării, curenții continuă să se deplaseze în această direcție, pe măsură ce depolarizarea se propagă de la suprafața endocardică spre suprafața externă a mușchiului ventricular. Totuși, imediat înainte ca depolarizarea ventriculară să fie

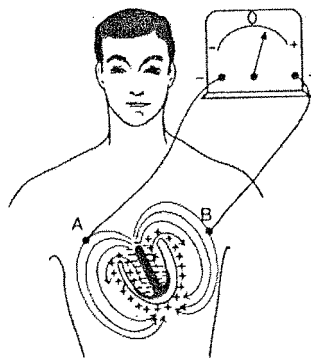


Fig.10-4. Aspectul fluxului curentului în torace, în jurul unei inimii parțial depolarizate.

totală, direcția curenților se schimbă pentru aprox. 1/100 sec., mergînd de la apex spre bază, deoarece ultima zonă de ventricul depolarizată este porțiunea externă a peretelui ventricular bazal.

Astfel, în cordul normal, în cursul întregului ciclu al depolarizării, curenții merg cu direcție de la bază spre apex, cu excepția ultimei părți a depolarizării. De aceea, dacă este conectat un aparat de măsură la suprafața corpului, ca în fig.10-4, electrodul mai apropiat de bază va fi negativ, în timp ce electrodul mai apropiat de apex va fi pozitiv, iar aparatul va înregistra o undă pozitivă pe electrocardiogramă.

DERIVAȚIILE ELECTROCARDIOGRAFICE

Cele trei derivații bipolare ale membrelor

Fig.10-5 ilustrează conexiunile electrice între membre și electrocardiograf, în vederea înregistrării electrocardiogramei, în așa-numitele derivații bipolare ale membrelor. Termenul de "bipolare" înseamnă că electrocardiograma este înregistrată între doi electrozi de pe suprafața corpului, în acest caz membrele. Astfel, o "derivație" nu este un singur fir conectat la suprafața corpului, ci o combinație de două fire și electrozii lor, pentru a face un circuit complet cu electrocardiograf.

În fiecare situație, electrocardiograful este ilustrat în figură prin galvanometre, deși electrocardiograf real este un aparat electronic de înregistrare rapidă pe hîrtie ce se derulează.

Derivația I. În derivația I a membrelor *terminalul negativ al electrocardiografului este conectat la brațul drept, iar terminalul pozitiv la brațul stîng*. De aceea, cînd umărul drept, este electronegativ comparativ cu umărul stîng, electrocardiograf va înregistra deflexiuni pozitive - adică deasupra liniei izoelectrice - pe electrocardiogramă. Cînd se produce inversul acestei situații, electrocardiograf înregistrează deflexiuni dedesubtul liniei izoelectrice.

Derivația II. În derivația a II-a a membrelor, *terminalul negativ al electrocardiografului este conectat cu brațul drept, iar terminalul pozitiv cu piciorul stîng*. De aceea cînd brațul drept este negativ, în raport cu piciorul stîng, electrocardiograf înregistrează deflexiuni pozitive.

Derivația III. În derivația a III-a a membrelor, *terminalul negativ al electrocardiografului este conectat cu brațul stîng, iar terminalul pozitiv cu piciorul stîng*. Aceasta înseamnă că electrocardiograf va înregistra pozitiv cînd brațul stîng este negativ, în raport cu piciorul stîng.

Electrocardiograma normală înregistrată în cele trei derivații bipolare standard ale membrelor. Fig.10-6 ilustrează înregistrarea electrocardiogramei în derivațiile I, II, III. Este evident, din această figură, că electrocardiogramele în aceste trei derivații sînt foarte asemănătoare între ele, deoarece toate înregistrează unde P pozitive și unde T pozitive, și cea mai mare parte a complexului QRS este de asemenea pozitiv în fiecare înregistrare.

Deoarece înregistrările în derivațiile bipolare ale membrelor sînt asemănătoare, nu are prea mare importanță în ce derivație se face înregistrarea cînd se dorește diagnosticul diferitelor aritmii cardiace, deoarece diagnosticul aritmiilor depinde, în special, de relația în timp între diferitele unde ale ciclului cardiac. Pe de altă parte, cînd se dorește diagnosticul afecțiunilor miocardului ventricular sau atrial, sau ale sistemului de conducere, trebuie să ținem cont, în mare

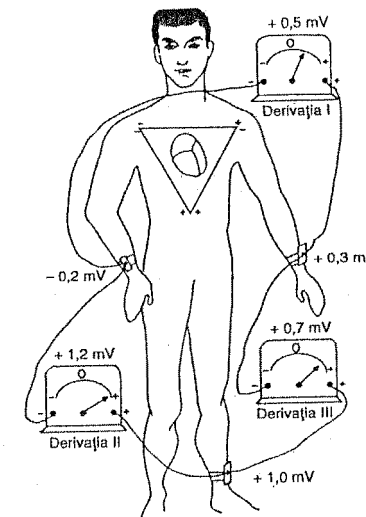


Fig.10-5. Aranjamentul convențional al electrozilor pentru înregistrarea derivațiilor EKG standard. Triunghiul Einthoven este arătat pe torace.

măsură, despre care derivație este vorba, deoarece anomaliile în mușchiul cardiac modifică evident aspectul electrocardiogramei în unele derivații, dar poate să nu modifice aspectul în alte derivații.

Derivațiile toracice (derivațiile precordiale)

Deseori electrocardiogramele sînt înregistrate cu ajutorul unui electrod plasat pe suprafața anterioară a toracelui, deasupra cordului, într-unul din cele șase puncte roșii, ca în fig.10-7. Acest electrod este conectat cu terminalul pozitiv al electrocardiografului, în timp ce terminalul negativ, denumit *electrod indiferent*, este conectat, în mod normal, prin rezistențe electrice, la brațul drept, brațul stîng și piciorul stîng în același timp, așa cum arată și figura. De obicei, pe peretele anterior toracic sînt înregistrate șase derivații precordiale standard, electrodul toracal fiind plasat respectiv în șase puncte ilustrate în diagramă. Înregistrările diferite sînt cunoscute ca derivațiile V1, V2, V3, V4, V5, și V6.

Fig.10-8 ilustrează electrocardiogramele cordului normal înregistrate în cele șase derivații precordiale standard. Deoarece suprafața cordului este situată în apropierea peretelui toracic, fiecare derivație precordială înregistrează în special potențialele electrice ale mușchiului cardiac din imediata apropiere a electrozului. De aceea, anomaliile relativ mici ale mușchiului ventricular, în special ale peretelui anterior ventricular, determină frecvent modificări pe electrocardiogramele derivațiilor precordiale.

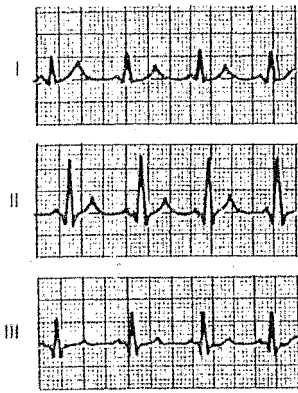


Fig. 10-6. EKG normale înregistrate în cele trei derivații standard.

INTERPRETAREA ELECTROCARDIOGRAFICĂ A ARITMIILOR CARDIACE

Ritmicitatea cordului și controlul normal al acesteia a fost discutată în capitolul 9. Scopul major al acestei secțiuni este de a descrie electrocardiografele înregistrate în câteva condiții cunoscute clinic ca "aritmii cardiace".

BLOCUL ATRIOVENTRICULAR

Singura modalitate prin care impulsurile pot trece în mod normal de la atriile la ventriculi este prin *fasciculul atrio-ventricular*, cunoscut și ca *fascicul His*. Diversele situații care pot scădea viteza de conducere a impulsurilor prin acest fascicol, sau pot bloca total conducerea impulsului sînt:

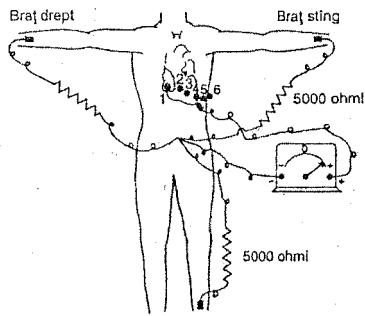


Fig. 10-7. Conexiunile corpului cu electrocardiograful pentru înregistrarea derivațiilor precordiale.

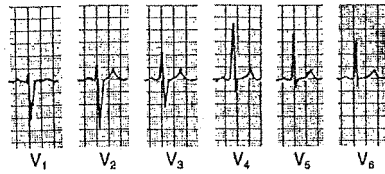


Fig. 10-8. EKG normale înregistrate în 6 derivații standard precordiale.

1. Ischemia fibrelor fascicului atrio-ventricular;
2. Compresia fascicului atrio-ventricular de către țesut cicatricial sau porțiuni calcificate ale cordului;
3. Inflamații ale fascicului A-V sau ale fibrelor joncțiunii A-V;
4. Stimulare vagală puternică a cordului.

Blocul A-V incomplet. Cînd conducerea prin joncțiunea atrioventriculară este prelungită de la valoarea normală de 0,16 sec. la valori mult mai mari de 0,25-0,50 sec., apar situații în care potențialele de acțiune sînt suficient de puternice, putînd străbate nodul atrioventricular, iar altele, nefiînd atît de puternice, sînt blocate. Deseori, o bătaie este condusă la ventriculi, după care urmează două bătaii blocate, în felul acesta ajungîndu-se la o alternanță între bătaii conduse și bătaii blocate. În această situație, se produc bătaii atriale cărora nu le corespund bătaii ventriculare, numite bătaii blocate. Această situație este numită *bloc atrioventricular incomplet*.

Fig. 10-9 ilustrează un interval PR prelungit, de 0,30 sec., observîndu-se și o bătaie blocată ca rezultat al eșurii conducerii de la atriile la ventriculi.

Uneori, fiecare al doilea impuls spre ventriculi este blocat, ducînd la un bloc atrioventricular 2:1, în care atriile bat de două ori, iar ventriculii numai o dată. Mai pot să apară și alte tipuri de blocuri: 3:2, 3:1.

Blocul atrio-ventricular complet. Cînd conducerea prin nodul atrioventricular este compromisă într-un grad extrem, apare un blocaj complet al impulsurilor de la atriile la ventricule. În această situație, undele P devin complet dissociate de complexe QRS-T, așa cum se vede în fig. 10-10. Observați că frecvența ritmului atrial pe electrocardiogramă este de aproximativ 100 bătaii/minut, în timp ce frecvența bătailor ventriculare este sub 40/minut. Mai mult decît altfel, nu există nici un fel de relație între ritmul atrial și cel ventricular, deoarece ventriculele au "scăpat" de sub controlul atrial, și bat după frecvența lor proprie.

Sindromul Stokes-Adams - scăpare ventriculară (ventricular escape). La unii pacienți cu tulburări de conducere atrioventriculară se poate instala un bloc total - adică impulsurile sînt conduse de la atriile la ventriculi pentru o perioadă de timp și apoi, brusc, ele nu se mai transmit. Această situație apare în special la cordurile cu ischemie coronariană de graniță (borderline).

Imediat după blocarea inițială a conducerii atrioventriculare, ventriculii nu se mai contractă pentru o perioadă de aproximativ 5-10 secunde. Apoi, o anumită porțiune a sistemului Purkinje, situată sub bloc, de obicei chiar la nivelul trunchiului comun al fascicului atrioventricular, începe să descarce impulsuri ritmice cu o frecvență de 15-40/minut, acționînd astfel ca un pacemaker ventricular. Acest fenomen este denumit "scăpare ventriculară". Deoarece creierul nu poate rămîne în activitate fără o irigație adecvată mai mult

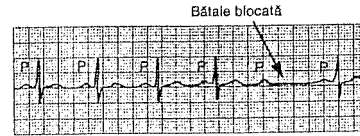


Fig. 10-9. Bloc atrioventricular incomplet gradul doi (derivația V3)

de 3-5 secunde, adeseori pacienții leșină în perioada dintre instalarea blocului și reluarea activității ventriculare. Aceste episoade periodice de pierdere a conștiinței sînt cunoscute ca sindromul Stokes-Adams.

Contracțiile premature

O contracție prematură reprezintă o contracție cardiacă ce survine mai devreme decît momentul normal așteptat. Această situație este frecvent denumită *contracție prematură sau extrasistolă*.

Majoritatea contrațiilor premature sînt rezultatul unor *centri ectopici* cardiaci, care în momentele de pauză ale ciclului cardiac emit impulsuri anormale. Cauzele posibile ale apariției acestor centri ectopici sînt: (1) zone locale de ischemie; (2) plăci mici calcificate în diverse zone cardiace, ce presează mușchiul cardiac adiacent, determinînd iritația fibrelor și (3) iritația toxică a nodului atrioventricular, sistemului Purkinje sau a miocardului, datorită unor droguri, cafeină, nicotină și așa mai departe.

Contrațiile atriale premature. Fig. 10-11 ilustrează o electrocardiogramă care prezintă o contracție atrială prematură. Aceasta este determinată de iritația unui anume punct din atriile, determinînd apariția unui potențial de acțiune anormal în timpul ciclului cardiac. Rezultă scurtarea intervalului dintre bătaia prematură și bătaia precedentă normală. De asemenea, intervalul dintre bătaia prematură și bătaia următoare este ușor prelungit. Aceste modificări de ritm se explică astfel: bătaia prematură are originea într-un punct din miocardul atrial aflat la oarecare distanță față de nodul sinusal, astfel încît impulsul bătaii premature are de străbătut o mică distanță pînă la nodul sinusal pentru a-l descărca. Consecutiv, nodul sinusal descarcă mai tîrziu în timpul ciclului cardiac, și face ca următoarea bătaie să apară mai tîrziu.

Contrațiile ventriculare premature. Electrocardiograma din fig. 10-12 ilustrează o serie de bătaii premature ventriculare (denumite extrasistole ventriculare), care alternează cu bătaii normale. Acestea sînt, de asemenea, produse de un focar iritabil din miocard, dar de această dată cu localizare ventriculară. Extrasistolele ventriculare determină anumite particularități ale electrocardiografele după cum urmează: în primul rînd, complexul QRS este, de obicei, considerabil lărgit. Motivul este acela că impulsul



Fig. 10-10. Bloc atrioventricular complet (D I)

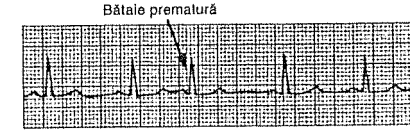


Fig. 10-11. Extrasistolă atrială (D I)

este condus mai degrabă prin mușchiul ventricular decît prin sistemul Purkinje.

În al doilea rînd, complexul QRS este supravoltat din următoarele motive: cînd un impuls normal traversează cordul, el traversează ambii ventriculi aproape simultan; în consecință undele de depolarizare ale celor doi ventriculi se anulează parțial una pe cealaltă. În cazul producerii unei extrasistole ventriculare impulsul traversează doar într-o direcție, astfel încît efectul de anulare dispăre.

În al treilea rînd, după aproape toate extrasistolele ventriculare, unda T are un potențial opus față de complexul QRS, deoarece *conducerea lentă a impulsului* prin mușchiul cardiac permite ca primele teritorii cardiace depolarizate să fie și primele care se repolarizează. Ca urmare, vectorul de depolarizare are sens opus vectorului de repolarizare. Acest lucru nu este valabil pentru unda T normală.

Unele contracții premature ventriculare apar și ca urmare a unor situații obișnuite ca: fumatul, consumul de cafea, scurtarea perioadelor de somn, unele stări toxice ușoare și chiar emoții puternice.

Pe de altă parte, o mare parte a contrațiilor premature ventriculare sînt consecința unor stări patologice. De exemplu: multe contracții premature ventriculare survin după tromboze coronariene și sînt provocate de focare ectopice localizate în jurul zonelor de infarct miocardic.

Tahicardia paroxistică

Termenul de *tahicardie* semnifică frecvența cardiacă crescută. Anomaliile oricărei regiuni a cordului, incluzînd atriile, ventriculele și sistemul Purkinje, pot determina descărcări ritmice rapide de impulsuri care se răspîndesc apoi prin cord, comandînd o frecvență crescută a ritmului cardiac.

Tahicardia paroxistică atrială. Fig. 10-13 ilustrează o creștere bruscă a frecvenței cardiace de la aproximativ 95 bătaii/minut la aproximativ 150 bătaii/minut. Analiza atentă a electrocardiografele arată că înaintea fiecărui complex QRS-T apare o undă P inversată, parțial suprapusă peste unda T normală a bătaii precedente. Acest fapt indică originea atrială

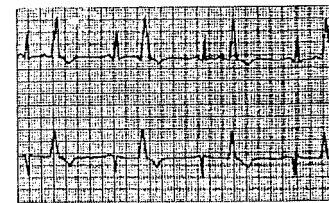


Fig. 10-12. Extrasistolă ventriculară indicată de complexe QRS-T anormale, lărgite. (D I, D III)

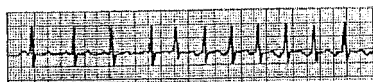


Fig. 10-13. Tahicardie paroxistică atrială — debut la mijlocul înregistrării (D I)

a acestui tip particular de tahicardie paroxistică, dar deoarece unda P este anormală, înseamnă că originea ei nu este în apropierea nodului sino-atrial.

Tahicardia paroxistică ventriculară. Fig. 10-14 ilustrează un scurt episod tipic de tahicardie paroxistică ventriculară. Electrocardiograma tahicardiei paroxistice ventriculare are aspectul unei serii de băți ventriculare premature neîntrerupte de băți ventriculare normale.

De obicei, tahicardia paroxistică ventriculară este o tulburare gravă de ritm, din două motive. Unul este că acest tip de tahicardie de obicei nu apare decât la bolnavii ce prezintă leziuni grave la nivel ventricular. Al doilea motiv este că tahicardia paroxistică ventriculară predispozează la fibrilație ventriculară, care este aproape invariabil fatală, așa cum vom discuta mai departe.

FIBRILAȚIA VENTRICULARĂ

Cea mai gravă dintre aritmiile cardiace este *fibrilația ventriculară*, care dacă nu este tratată imediat, este aproape invariabil fatală.

Fibrilația ventriculară este provocată de impulsuri anormale care se nase haotic în diverse zone miocardice exciindu-le asincron, revenind uneori în teritorii care au mai fost odată excitate, acest proces repetindu-se fără oprire. În cazul acestui tip de aritmie întâlnim la un moment dat teritorii mici ale peretelui ventricular în stare de contracție concomitent cu alte teritorii aflate în stare de relaxare. Astfel, nu există niciodată o contracție coordonată, simultană a mușchiului cardiac, necesară funcției de pompă a acestuia. De aceea, în ciuda stimulării miocardice excesive, camerele ventriculare nici nu se relaxează nici nu se contractă, rămânând parțial contractate, pompând fie cantități neglijabile de sânge, fie deloc. De aceea, după ce a început fibrilația ventriculară, în 4-5 secunde apare pierderea conștienței, datorită lipsei de irigație a creierului și inevitabil moartea (tesuturilor) în câteva minute.

Numeroși factori pot determina instalarea bruscă a fibrilației ventriculare, după o perioadă de băți cardiace normale. Fibrilația ventriculară este inițiată în special de: (1) șoc electric aplicat brusc pe cord sau (2) ischemia mușchiului cardiac, a sistemului de conducere sau ambele. În fiecare din aceste situații poate apare un mecanism de reintrare a



Fig. 10-14. Tahicardie paroxistică ventriculară (D I)

stimulilor, ducând la propagarea neîntreruptă prin miocard a impulsurilor de contracție. Acest fenomen este adeseori denumit "mişcare circulară".

Fenomenul de "reintrare" — mișcarea circulară ca mecanism fundamental al fibrilației ventriculare

După ce impulsul cardiac normal a străbătut întreg miocardul ventricular, el se stinge, deoarece toată masa ventriculară se află în perioadă refractară și nu mai este aptă de a conduce impulsul. De aceea, impulsul moare și cordul așteaptă să primească un nou impuls de la nodul sinoatrial.

Totuși, în anumite situații această secvență normală nu se produce. Este necesar deci să explicăm mai pe larg substratul condițiilor ce pot iniția reintrarea și pot duce la mișcările circulare din fibrilația ventriculară.

Fig. 10-15 ilustrează câteva fișii de fibre musculare cardiace mici, în formă de cerc. Dacă o astfel de fișie este stimulată în poziția de la ora 12 astfel încât impulsul să se deplaseze într-o singură direcție, impulsul se răspândește progresiv de-a lungul circumferinței, reîntorcându-se în poziția de la ora 12. Dacă fibrele musculare sînt încă în perioada refractară, impulsul moare, deoarece mușchiul în această perioadă nu poate transmite un al doilea impuls. Există trei situații diferite ce pot determina impulsul să se deplaseze circular, cu alte cuvinte determină "reintrarea" impulsului în mușchiul care fusese deja excitat.

În primul rînd, dacă *lungimea căii circulare este mare*, în momentul în care impulsul revine în poziția de la ora 12, mușchiul stimulat anterior nu mai este refractar și impulsul va continua fără întrerupere deplasarea sa circulară.

În al doilea rînd, dacă *lungimea căii rămîne constantă*, dar viteza de conducere scade suficient de mult, va trece un interval de timp mai mare înainte ca impulsul să se reîntoarcă în poziția de la ora 12. În acest timp mușchiul stimulat inițial poate fi în afara perioadei refractare și impulsul poate continua să circule fără întrerupere.

În al treilea rînd, *perioada refractară a mușchiului poate fi mult scurtată* și în acest caz, de asemenea, deplasarea circulară a impulsului nu se întrerupe.

Toate aceste situații apar în diverse stări patologice ale cordului.

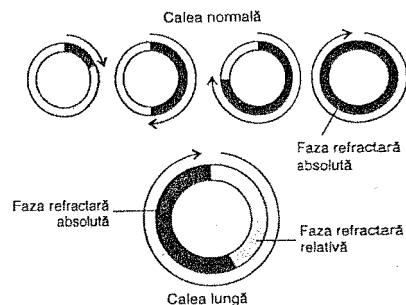


Fig. 10-15. Mișcarea circulară, arătînd anihilarea impulsului pe calea scurtă și propagarea lui continuă pe calea lungă

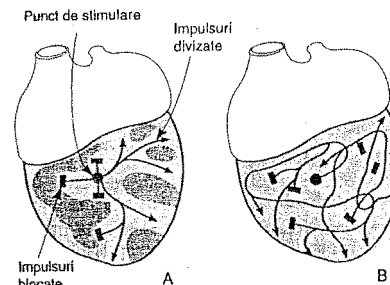


Fig. 10-16. A. Inițierea fibrilației într-un cord cînd sînt prezente zone de musculatură refractare; B. Propagarea continuă a impulsurilor fibrilatorii în ventriculul ce liberează

Mecanismul de "reacție în lanț" al fibrilației

În fibrilația ventriculară pot fi observate multiple unde contractile mici și separate, care se răspîndesc în același timp în mușchii cardiaci, în diverse direcții. Este evident că impulsurile reîntrante din fibrilația ventriculară nu constau dintr-un impuls unic ce se deplasează circular, după cum este ilustrat în fig. 10-15. Dimpotrivă, ele degenerază într-o serie de fronturi multiple de unde, care au aspectul unei "reacții în lanț". Una din cele mai bune modalități de explicare a procesului de fibrilație este descrierea tipului de fibrilație inițiată prin șoc electric cu un curent alternativ de 60 Hz.

Fibrilația ventriculară determinată de un curent alternativ de 60 cikli pe secundă. Într-un punct central al cordului A din fig. 10-16, este aplicat cu ajutorul unui electrod stimulator un stim electric de 60 Hz. Primul ciclu de stimuli electrici determină o undă de depolarizare ce se răspîndește în toate direcțiile, lăsînd mușchiul în perioada refractară. După aprox. 0,25 sec. mușchiul începe să iasă din perioada refractară. Totuși unele porțiuni din mușchi devin excitabile mai devreme decît altele. Această situație este ilustrată în fig. 10-16 A prin pete mai deschise la culoare, ce reprezintă mușchi cardiac excitabil și pete mai închise la culoare, ce reprezintă mușchi aflat încă în perioada refractară. Următorii stimuli descărcați de electrod pot determina acum impulsuri, care de data aceasta nu se vor mai propaga prin miocard în toate direcțiile. Astfel, în cordul A, anumite impulsuri traversează distanțe scurte, pînă cînd ajung în zone cardiace aflate în perioada refractară, unde sînt blocate. Alte impulsuri trec printre teritoriile aflate în perioada refractară și se deplasează în zone excitabile. Acum, o serie de reacții au loc într-o succesiune rapidă, toate apărînd simultan și inițind o stare de fibrilație. Acestea sînt următoarele:

În primul rînd, blocarea impulsurilor într-o direcție și transmiterea cu succes în altele, creează condițiile necesare dezvoltării fenomenului de reintrare, adică *transmiterea unor unde de depolarizare în jurul cordului într-o singură direcție*. În consecință, aceste unde, spre deosebire de cele normale, nu se deplasează în direcții opuse și, de aceea, nu se anulează reciproc, ci continuă mișcarea circulară în jurul ventriculilor.

În al doilea rînd, stimularea rapidă a cordului determină două modificări în mușchii cardiaci, fiecare predispușind la o mișcare circulară: (1) viteza de conducere prin cord scade,

prelungind timpul de circulație a impulsului, (2) *perioada refractară a mușchiului se scurtează*, permițînd reintrarea impulsului în teritoriul anterior excitat.

În al treilea rînd, una din cele mai importante caracteristici ale fibrilației este *multiplicarea impulsurilor*, așa cum se vede în cordul A din fig. 10-16. Cînd o undă de depolarizare ajunge într-un teritoriu refractar, ea se propagă mai departe, ocolindu-l pe ambele laturi. Astfel, dintr-un singur impuls apar două. Apoi cînd fiecare dintre acestea atinge o nouă zonă refractară, se vor divide din nou, generînd fiecare încă două impulsuri. În acest fel, se formează în cord numeroase noi fronturi de unde, printr-o *reacție progresivă în lanț*, pînă cînd în final cordul este invadat concomitent din toate direcțiile de unde mici de depolarizare.

Inima B ilustrează stadiul final din fibrilație. Aici se pot vedea multe impulsuri mergînd în toate direcțiile, unele continuă să se dividă și multiplică numărul impulsurilor, altele blocîndu-se în zonele refractare.

Electrocardiograma din fibrilația ventriculară

În fibrilația ventriculară electrocardiograma este extrem de bizară, așa cum se vede în fig. 10-17 și de obicei nu arată nici o tendință spre un ritm regulat de nici un fel. În fazele timpurii ale fibrilației ventriculare, mase musculare ventriculare relativ mari se activează aproape simultan, determinînd unde puternice, deși neregulate, pe electrocardiogramă. Totuși, după doar câteva secunde, activitatea contractilă amplă a ventriculilor este suprimată, electrocardiograma modificîndu-și aspectul într-un traseu cu unde mici, subvoltage și foarte neregulate. Astfel, pe electrocardiogramă nu apar grupuri de unde repetitive, ci apare doar o activitate electrică dezorganizată, haotică, deoarece curenții electrici se deplasează în toate direcțiile în cord.

Voltajul undelor din fibrilația ventriculară pe electrocardiogramă este de obicei de aproximativ 0,5 milivolți la începutul fibrilației, acesta scăzînd rapid, iar la 20-30 secunde sînt de obicei de 0,2 - 0,3 milivolți.

Defibrilarea ventriculară prin șoc electric

Deși un curent alternativ de frecvență joasă și intensitate slabă aruncă aproape invariabil cordul în fibrilație ventriculară, un curent electric puternic ce trece prin ventriculi pentru un interval scurt de timp poate opri fibrilația provocînd simultan o stare refractară în toată masa ventriculară. Acest fenomen se obține prin trecerea unui curent electric intens — de cîțiva mii de volți pentru o fracțiune de secundă — cu ajutorul unor electrozi plasați pe torace, după cum se vede în fig. 10-18. Curentul electric penetrează simultan majoritatea fibrelor ventriculare, lăsîndu-le în perioada refractară. Toate

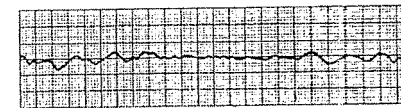


Fig. 10-17. Fibrilație ventriculară (D II)

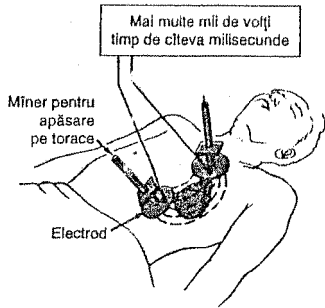


Fig.10-18. Aplicarea pe torace a curentului electric pentru a opri fibrilația ventriculară

impulsurile se opresc și cordul rămâne silențios pentru circa 3-5 secunde, după care reîncepe să bată, de obicei după comanda sinusală sau după alți pacemakeri din alte zone cardiace.

FIBRILAȚIA ATRIALĂ

Amintiți-vă că, excepțind conexiunea prin fasciculul atrioventricular, masa musculară atrială este separată în întregime de masa musculară ventriculară, separarea făcându-se prin benzi de țesut fibros. De aceea, fibrilația ventriculară apare de obicei independent de fibrilația atrială. Tot astfel, fibrilația apare frecvent în atrii independent de fibrilația ventriculară și se numește *fibrilație atrială*.

Mecanismul fibrilației atriale este identic cu cel al fibrilației ventriculare, cu excepția faptului că acest proces apare în masa musculară atrială și nu în cea ventriculară. O cauză frecventă a fibrilației atriale este dilatarea atrială consecutivă leziunilor valvulare ce împiedică golirea adecvată a atrilor în ventriculi, sau este secundară insuficienței ventriculare cu stază excesivă de sânge în atrii. Peretele atrial dilatat reprezintă o condiție ideală pentru o cale de conducere lungă, cât și pentru o conducere încetinită, ambele predispunând la fibrilație atrială.

Caracteristicile pompei atriale în fibrilația atrială. Din aceleași motive pentru care ventriculul nu pompează sângele în fibrilația ventriculară, nici atrilele nu pot pompa sângele în fibrilația atrială. De aceea, atrilele devin nefolositoare ca pompe primare pentru ventriculi. Totuși sângele trece pasiv din atrii în ventriculi, iar eficiența pompei ventriculare este scăzută doar cu 20-30%. De aceea, în contrast cu letalitatea fibrilației ventriculare, o persoană poate trăi luni sau chiar ani de zile cu fibrilație atrială, deși eficiența globală a pompei cardiace este redusă.

Electrocardiograma în fibrilația atrială. Fig.10-19 ilustrează electrocardiograma în fibrilația atrială. În cursul fibrilației atriale, numeroase unde mici de depolarizare se împrăștie în toate direcțiile prin atrii. Deoarece undele sînt slabe și multe dintre ele au polaritate opusă în orice moment, ele se anulează aproape complet unele pe altele. De aceea pe electrocardiogramă nu se pot observa unde P ci unde fine, cu frecvența crescută, slab voltate. Pe de altă parte, complexul QRS-T este normal, în afara situațiilor în care există o afecțiune ventriculară, însă apariția lor este neregulată.

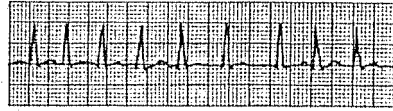


Fig.10-19. Fibrilația atrială (D I)

Neregularitatea ritmului ventricular în fibrilația atrială. Cînd atrilele sînt în fibrilație, impulsurile ajung la nodul atrioventricular rapid, dar neregulat. Deoarece timp de 0,35 secunde nodul atrioventricular nu poate fi străbătut de un nou impuls, trebuie să treacă cel puțin 0,35 secunde între o contracție ventriculară și una următoare. Pe de altă parte impulsurile de fibrilație atrială sosesec la intervale variabile între 0-0,6 sec. la nodul atrioventricular. Astfel, intervalul dintre contracțiile ventriculare succesive variază de la minimum 0,35 secunde la maximum 0,95 secunde, determinînd bătăi cardiace foarte neregulate.

STOPUL CARDIAC

O tulburare finală gravă a sistemului excito-conductor este stopul cardiac. Acesta apare ca urmare a opririi tuturor impulsurilor ritmice ale cordului. Adică nu mai există nici o activitate ritmică spontană.

Stopul cardiac apare în special în cursul anesteziilor profunde, cînd pacienții respectivi dezvoltă o hipoxie severă, datorită respirațiilor inadecvate. Hipoxia împiedică fibrele musculare și de conducere să mențină diferențele de concentrație electrochimică normală de o parte și de alta a membranei și excitabilitatea lor se alterează, dispărînd ritmicitatea automată.

În cazul stopului cardiac temporar, resuscitarea cardio-respiratorie este de obicei încununată de succes în restabilirea ritmului cardiac normal. Totuși, la unii pacienți, boli miocardice severe conduc la oprirea cardiacă definitivă, sau aproape definitivă, care evident va determina moartea. În multe cazuri, impulsurile electrice ritmice de la un pacemaker electronic implantat se folosesc cu succes, menținînd în viață pacientul mai mulți ani.

INTERPRETAREA ELECTROCARDIOGRAMEI ÎN CAZUL BOLILOR CARDIACE NE-ARITMICE

Din discuția din capitolul 9 referitoare la transmiterea impulsurilor prin cord, este evident că multe modificări în conducerea impulsurilor pot determina nu numai ritmuri cardiace modificate, ci și modificarea formei undelor de pe electrocardiogramă. Din acest motiv, majoritatea anomaliilor cardiace severe pot fi depistate analizînd aspectul diferitelor unde în diverse derivații electrocardiografice. Scopul acestui subcapitol este comentarea unor electrocardiograme reprezentative ce se obțin în momentul în care mușchiul cardiac și în special cel ventricular se contractă anormal.

Axa electrică medie a ventriculilor

S-a demonstrat în fig.10-4 că aproape pe toată durata depolarizării ventriculare, polaritatea potențialului electric este orientată de la baza ventriculului spre vîrf (apex), adică baza este negativă, iar apexul pozitiv.

Această direcție preponderentă a potențialului în cursul depolarizării se numește *axa electrică medie a ventriculilor*. Axa electrică normală a ventriculilor este de 59° (0° fiind spre partea stîngă a ventriculilor, axul măsurîndu-se în sensul acelor de ceasornic). Totuși, în anumite situații patologice, direcția potențialului se modifică substanțial, pînă la inversarea polarității.

Hipertrofia unui ventricul

Cînd unul din ventriculi se hipertrofiază, direcția principală a potențialului electric în cord în cursul depolarizării, adică axa cordului, se deplasează spre ventriculul hipertrofiat din două motive. Primul este acela că de partea ventriculului hipertrofiat există o masă musculară mai mare decît de partea cealaltă, aceasta permițînd generarea unui curent electric mai mare de acea parte. Al doilea motiv este că unda necesită un timp mai îndelungat să traverseze ventriculul hipertrofiat, comparativ cu timpul necesar traversării ventriculului normal. Consecutiv, ventriculul normal se depolarizează, devenind negativ înaintea ventriculului hipertrofiat. Apare un potențial electric amplu, orientat dinspre ventriculul normal spre cel hipertrofiat, axa electrică a cordului devînd spre ventriculul hipertrofiat.

Deviația axială stîngă ca urmare a hipertrofiei ventriculului stîng. Fig.10-20 ilustrează trei derivații standard de pe o electrocardiogramă, în care potențialul este puternic pozitiv în derivația I și puternic negativ în derivația III. Aceasta înseamnă că axa principală a ventriculilor este îndreptată în direcția axei derivației I (D I), care este orientată de la brațul drept la brațul stîng; potențialul este în direcție opusă orientării axei derivației III (D III) de la brațul stîng la piciorul stîng. Adică, axa electrică a cordului se îndreaptă în sus spre umărul stîng. Aceasta se numește *deviație axială stîngă*, deoarece este cu mult la stînga axului electric normal al cordului, care se îndreaptă în jos și ușor la stînga.

Electrocardiograma din fig.10-20 este tipică pentru creșterea masei ventriculare stîngi. În acest caz deviația axială este consecința hipertrofiei ventriculului stîng, care a fost obligat să pompeze sângele la o presiune arterială sistemică crescută. Un aspect asemănător de deviație axială stîngă apare atunci cînd ventriculul stîng se hipertrofiază ca urmare a unei stenoze aortice, a unei regurgitații aortice, sau în diverse

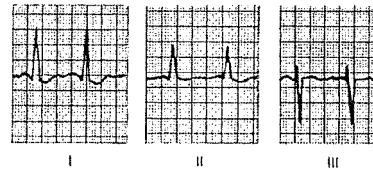


Fig.10-20. Deviație axială stîngă în hipertensiunea arterială. Observați și durata ușor mărită a complexului QRS.

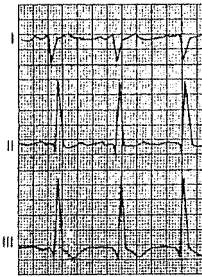


Fig.10-21. Deviație axială dreaptă în bloc de ramură dreaptă. Se observă și durata considerabil mărită a QRS.

maladii cardiace congenitale, care duc la mărirea ventriculului stîng, ventriculul drept rămînd la dimensiuni relativ normale.

Deviația axială dreaptă apare cînd ventriculul drept crește în dimensiuni (se hipertrofiază), potențialul din derivația D I devine negativ, iar în derivația D III devine puternic pozitiv.

Blocul de ramură

În mod normal, pereții laterali ventriculari se depolarizează aproape simultan deoarece atît ramura stîngă cît și ramura dreaptă determină simultan depolarizarea subendocardică. Prin urmare, potențialele electrice de la nivelul pereților celor doi ventriculi se anulează în mare parte unele pe celelalte. Dacă este blocată una cîn ramurile majore ale fasciculului, depolarizarea celor doi ventriculi nu mai are loc simultan, potențialele de depolarizare nu se mai anulează unul pe celălalt. Ca urmare, apare deviație axială în funcție de tipul blocului (de ramură dreaptă sau stîngă). Cînd este blocată ramura dreaptă a fasciculului, depolarizarea ventriculului stîng se face mult mai rapid decît a ventriculului drept (deoarece ramura stîngă normală conduce rapid semnalul spre ventriculul stîng), astfel încît ventriculul stîng devine electro-negativ, în timp ce ventriculul drept rămîne electropozitiv. De aceea, se dezvoltă un potențial foarte puternic cu polul negativ spre ventriculul stîng, iar cel pozitiv spre ventriculul drept. Cu alte cuvinte, apare deviație axială dreaptă puternică, datorită faptului că polul pozitiv al axei este la dreapta față de direcția normală.

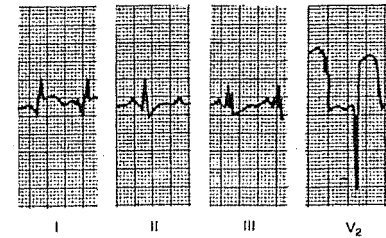


Fig.10-22. Curent de leziune în infarct acut miocardic al peretelui anterior. Observați intensitatea curentului de leziune în derivația V2.

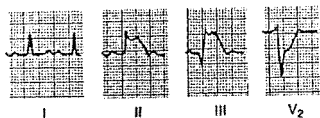


Fig. 10-23. Curenți de leziune în infarct miocardic acut postero-apical.

Deviația axială dreaptă (evidențiată în special prin QRS negativ în derivația D I) determinată de blocul de ramură dreaptă este ilustrată în fig. 10-21, care arată de asemenea complexul QRS lărgit datorită conducerii blocate.

Blocul de ramură stângă determină efecte opuse, respectiv deviație axială stângă, complexul QRS fiind de asemenea lărgit.

Curentul de leziune

Multe anomalii cardiace, în special cele care alterează mușchiul cardiac, fac ca o parte din mușchiul cardiac să rămână depolarizat tot timpul. Când are loc acest fenomen, curenții se scurg între zona depolarizată patologic și zona polarizată în mod normal. Acesta este denumit *curent de leziune*. Cea mai frecventă cauză a curenților de leziune este reprezentată de *ischemia cardiacă secundară ocuziei coronariene*.

Efectul curenților de leziune asupra complexului QRS – denivelarea segmentului ST. Reamintim că la cordul normal nu se înregistrează scurgeri de curenți electrici nici în faza de polarizare de repaus, corespunzătoare intervalului TP, și nici în faza de depolarizare completă corespunzătoare intervalului ST. De aceea, pe electrocardiograma normală, atât segmentul TP cât și ST se înregistrează la același nivel de voltaj. Totuși, atunci când există un curent de leziune, cordul nu se mai poate repolariza complet în cursul segmentului TP. De aceea, nivelul de voltaj al segmentului TP este diferit de cel al segmentului ST. Acest efect este cunoscut ca *denivelarea segmentului ST*, care din nefericire este impropriu denumită astfel, deoarece anomalia este în realitate o denivelare a segmentului TP.

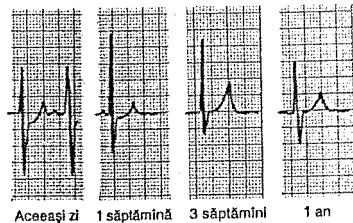


Fig. 10-24. Recuperarea miocardului după un infarct moderat al peretelui posterior, arătându-se dispariția curenților de leziune (V3).

Curentul de leziune determinat de infarctul acut al peretelui miocardic anterior. Fig. 10-22 ilustrează o electrocardiogramă în trei derivații standard și una precordială a unui pacient cu infarct miocardic acut anterior, provocat de o tromboză coronariană. (Infarct miocardic înseamnă oprirea circulației sîngelui la nivelul unei artere coronare). Cel mai important aspect de diagnostic pe electrocardiogramă este curentul de leziune observat în derivațiile precordiale (derivația V2), observat prin supradenivelarea segmentului ST (unda largă la vîrf înregistrată după complexul QRS).

Infarctul peretelui posterior miocardic. Fig. 10-23 ilustrează trei derivații standard și una precordială la un pacient cu infarct miocardic posterior. Criteriul major electrocardiografic de diagnostic este denivelarea segmentului ST în derivațiile precordiale (V2) și D II, D III.

Recuperarea după tromboza coronariană. Fig. 10-24 ilustrează derivațiile precordiale ale unui pacient cu infarct miocardic posterior, arătînd modificările ce apar în aceste derivații din ziua atacului, la o săptămână, la trei săptămîni și la un an. Pe această electrocardiogramă se observă că un curent slab de leziune (subdenivelarea segmentului ST) este prezent imediat după accidentul acut, însă după aproximativ o săptămînă curentul de leziune diminuează considerabil, pentru ca la trei săptămîni deja să dispară. Apoi, electrocardiograma se modifică ușor în cursul următorilor ani, deoarece are loc recuperarea progresivă a mușchiului lezat.

INTREBĂRI

1. Explicați pe electrocardiogramă ce se înțelege prin unda de depolarizare și repolarizare. Care din undele de pe electrocardiograma normală sînt unde de depolarizare și care de repolarizare?
2. În ce moment al potențialului de acțiune monofazic se înregistrează complexul QRS? În ce moment se înregistrează unda T?
3. Explicați marcasele de timp și calibrare ale electrocardiografelei.
4. Care este semnificația intervalului PQ?
5. Desenați diagrama cardiacă arătînd fluxul de curenți din jurul ventriculilor cînd ei sînt aproximativ pe jumătate depolarizați în vederea înregistrării derivațiilor standard ale membrilor.
6. Explicați conexiunile între electrozii de pe suprafața corpului în vederea înregistrării derivațiilor standard ale membrilor.
7. Explicați modalitatea de înregistrare a derivațiilor precordiale.
8. Care sînt caracteristicile electrocardiografice ale unui bloc atrioventricular incomplet și complet?
9. Desenați caracteristicile electrocardiografelei cînd apar contracții premature atriale sau ventriculare. Explicați diferențele dintre aspectele electrocardiografice.
10. Descrieți electrocardiograma în tahicardia paroxistică atrială.
11. Explicați mecanismul undelor circulare.
12. Ce se înțelege prin fibrilația ventriculară?
13. Explicați mecanismul "reacției în lanț" al fibrilației, precum și modalitatea prin care un curent electric alternativ de 60 Hz poate determina fibrilație ventriculară.
14. De ce un șoc electric puternic este capabil să defibrileze cordul, în timp ce unul slab este cauza frecventă de fibrilație?
15. Descrieți aspectul electrocardiografic al fibrilației atriale, precum și al fibrilației ventriculare. Explicați apariția neregulată în timp a bătăilor cardiace din fibrilația atrială.
16. Care sînt cauzele stopului cardiac?
17. Ce se înțelege prin axa electrică principală a ventriculilor?
18. Explicați de ce axa electrică deviază la stînga, atît în hipertrofia ventriculară stîngă cît și în blocul de ramură stîngă?
19. Care este cauza curenților de leziune pe electrocardiogramă? Cum îl putem folosi pentru localizarea infarctului miocardic?

REFERINȚE

- Chung, E.K.: Principles of Cardiac Arrhythmias. 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988
- Guyton, A.C. and Crowell, J.W.: A stereovectorcardiograph. J. Lab. Clin. Med., 40:726, 1952
- Hurst, J.W. et al (eds): The Heart, 7th ed. New York, McGraw-Hill Book Co., 1990
- Johnson, R., and Schwartz, M.H.: A Simplified Approach to Electrocardiography, Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1986.
- Josephson, M.E.: Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations. 2nd Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989
- Kennedy, H.L.: Ambulatory Electrocardiography and Its Technology. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989

- Laiken, N. et al: Interpretation of Electrocardiograms: A Self-Instructional Approach, 2nd ed. New York, Raven Press, 1988.
- Marriot, H.J.L. and Conover, M.B.: Advanced Concepts in Arrhythmias. 2nd ed. St. Louis, C.V. Mosby Co. 1989.
- Marriot, H.J.L. and Wagner, G.: Practical Electrocardiography. 8th ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1988.
- Morganroth, J.: Ambulatory Holter Electrocardiography: Choice of technologies and clinical uses
- Saksena, S., and Goldschlager, N.F. (ed.): Electrical Therapy for Cardiac Arrhythmias. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1989
- Stein, E.: Interpretation of Arrhythmias: A self-study program. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.

IV

Circulația

- 11 Generalități asupra circulației; biofizica presiunii, debitului, rezistenței și complianței vasculare
- 12 Rolurile specifice ale circulației sistemice – artere, vene și capilare
- 13 Schimbările lichidiene de la nivelul capilarelor, dinamica lichidului interstițial și debitul limfatic
- 14 Controlul debitului sangvin local prin țesuturi și reglarea sa umorală
- 15 Reglarea nervoasă a circulației și controlul rapid al tensiunii arteriale
- 16 Rolul rinichilor în reglarea pe termen lung al tensiunii arteriale și în hipertensiune
- 17 Debitul cardiac și șocul circulator
- 18 Debitul sangvin muscular și debitul cardiac în timpul efortului; circulația coronariană; boala cardiacă ischemică
- 19 Zgomotele inimii; valvulopatii și cardiopatii congenitale; insuficiența cardiacă.

11

Generalități asupra circulației; fizica presiunii, debitului, rezistenței și complianței vasculare

Rolul circulației, ilustrat în fig. 11-1, este de a asigura nevoile tisulare – de a transporta substanțele nutritive la țesuturi și de a prelua catabolizii, de a transporta hormonii dintr-o parte a organismului în alta, și în general de a menține homeostazia mediului intern (constanța parametrilor) în toate lichidele tisulare în vederea supraviețuirii și funcționării optime a celulelor.

Circulația este împărțită în *circulație sistemică* și *circulația pulmonară*. Deoarece circulația sistemică irigă toate țesuturile organismului cu excepția plămânilor, ea este frecvent denumită și *circulație periferică*.

Componentele funcționale ale circulației. Înainte de a începe să discutăm detaliile funcționale ale circulației, este important să înțelegem rolul complet al fiecărei componente, după cum urmează:

Rolul *arterelor* este de a transporta *sânge cu presiune crescută* la țesuturi. Din acest motiv, arterele au pereți vasculari groși și sângele circulă rapid prin ele.

Arteriiolele sînt ultimele ramificații ale sistemului arterial și acționează ca *valve de control* prin care sângele este eliberat în capilare. Arteriiolele au pereți musculari puternici capabili să le închidă complet sau să le dilate de câteva ori, modificînd fluxul sangvin în capilare în funcție de necesitățile tisulare.

Rolurile *capilarelor* sînt de a asigura schimbările lichidiene, nutritive, electrolitice, hormonale și a altor substanțe între sânge și lichidele interstițiale. Datorită acestui rol, pereții capilari sînt foarte subțiri și sînt permeabili la substanțe cu molecule mici.

Venulele colectează sângele din capilare, ele confluează gradat în vene din ce în ce mai mari.

Venele au rol de conducte de transport al sîngelui de la țesuturi înapoi la inimă, un rol la fel de important fiind cel de rezervor major de sânge. Deoarece presiunea în sistemul venos este foarte scăzută, pereții venoși sînt subțiri. Chiar și așa, ei au strat muscular, care le permite să se contracte sau să se dilate, acționînd ca rezervor pentru cantități mai mari sau mai mici de sânge, în funcție de nevoile organismului.

Volumul de sânge în diversele teritorii hemodinamice. De departe cea mai mare cantitate de sânge circulant este conținută de venele sistemice. Fig. 11-1 arată aceasta, ilustrînd faptul că aproximativ 84% din volumul total de sânge al organismului se află în circulația sistemică, 64% în vene, 13% în artere, 7% în arteriole și capilare. Cordul conține aproximativ 7%, iar vasele pulmonare aproximativ 9%. Surprinzător este volumul foarte redus de sânge din capilarele circulației sistemice. Totuși aici are loc cea mai importantă funcție a circulației sistemice, difuziunea substanțelor între sânge și țesuturi. Acest rol important este discutat în detaliu în capitolul 13.

Presiunile din diferitele sectoare ale circulației. Deoarece inima pompează continuu sângele în aortă, este evident că presiunea în aortă este mare, avînd o valoare medie de 100 mm Hg. De asemenea, deoarece cordul pompează sângele pulsatil, presiunea arterială fluctuează între un *nivel sistolic* de 120 mm Hg și un *nivel diastolic* de 80 mm Hg, așa cum se vede în fig. 11-2. Sângele trece prin circulația sistemică, presiunea lui scăzînd progresiv aproape de 0 mm Hg, la vărsarea venelor cave în atriu drept.

Presiunea în capilarele sistemice variază între 35 mm Hg în apropierea capetelor arteriolare și 10 mm Hg la capetele venoase ale acestora, dar presiunea medie "funcțională" în majoritatea paturilor vasculare este de aproximativ 17 mm Hg, o presiune cam mică, astfel încît cantități mici de plasmă se filtrează prin porii capilarelor, dar în același timp substanțele nutritive pot difuza cu ușurință spre țesuturi.

Observați în dreapta fig. 11-2 presiunile respective în diversele părți ale circulației pulmonare. În arterele pulmonare, presiunea este pulsatilă, la fel ca în artera aortă, dar nivelul presional este mult mai scăzut, presiunea sistolică fiind de aproximativ 25 mm Hg iar cea diastolică de 8 mm Hg, presiunea medie arterială pulmonară fiind doar de 16 mm Hg. Presiunea medie capilară pulmonară este de aproximativ 7 mm Hg. Totuși debitul sangvin pulmonar total în fiecare minut este egal cu cel din circulația sistemică. Presiunile scăzute din circulația pulmonară concordă cu nevoile

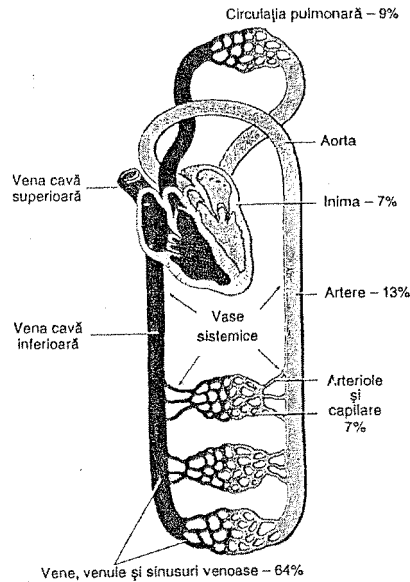


Fig.11-1. Distribuția volumului sanguin în diferite porțiuni ale sistemului circulator.

plămânului, pentru că unicul scop al circulației pulmonare este de a expune sângele de la nivelul capilarelor acestui organ oxigenului și altor gaze din alveolele pulmonare.

TEORIILE FUNDAMENTALE ALE HEMODINAMICII

Deși detaliile funcției circulatorii sînt deseori complexe, trei principii de bază caracterizează toate funcțiile acestui sistem. Acestea sînt următoarele:

Debitul sanguin în fiecare țesut este în concordanță cu nevoile tisulare. Cînd țesuturile sînt în activitate, ele necesită cantități mai mari de sînge decît în repaus, uneori de 20-30 de ori mai mult față de nivelul de repaus. Totuși, în mod normal cordul nu-și poate crește debitul mai mult de 4-7 ori. De aceea nu este posibil ca debitul circulator să crească în tot organismul la cererea unui singur țesut. Microcirculația fiecărui țesut monitorizează continuu nevoile tisulare, precum și disponibilitatea în substanțe nutritive sau acumularea produșilor de catabolism. Acestea la rîndul lor controlează foarte exact fluxul sanguin local la nivelul cerut de activitatea tisulară. În plus, controlul nervos al circulației asigură o serie de caracteristici specifice debitului sanguin tisular.

Debitul cardiac este controlat în special de fluxul tisular local. Cînd sângele circulă printr-un țesut, el se întoarce imediat la cord pe cale venoasă. Din fericire, cordul răspunde la creșterea întoarcerii venoase prin pomparea aproape completă a acestuia în artere, înapoi spre țesuturi. Din acest punct de vedere, cordul funcționează ca un automat, răspunzînd necesităților tisulare. Din păcate totuși, răspunsul cardiac nu este perfect. De aceea este necesară și contribuția stimulilor nervoși care determină inima să pompeze debitul necesar.

Presiunea arterială este controlată în general independent, fie de mecanismul de reglare a microcirculației, fie de mecanismul de reglare a debitului cardiac. Sistemul circulator dispune de un mecanism extensiv de control al presiunii arteriale. De exemplu, dacă la un moment dat presiunea arterială scade semnificativ sub nivelul normal de 100 mm Hg, se declanșează în câteva secunde o serie de reflexe nervoase, determinînd modificări circulatorii pentru a readuce presiunea arterială la normal. Aceste modificări includ: creșterea forței de pompă cardiacă, contracția rezervoarelor venoase în vederea aducerii unor cantități mai mari de sînge la cord, vasoconstricție arteriolară generalizată, astfel încît cantități suplimentare de sînge vor circula în arborile arteriale. După ore sau zile, se produce și intervenția rinichiului, acesta jucînd un rol major în reglarea presiunii arteriale, atît prin secreția unor hormoni presori, cît și prin reglarea volemiei.

Reglarea presiunii arteriale este foarte importantă. Menținerea stabilă a acesteia atunci cînd un anumit țesut necesită un debit sanguin suplimentar previne scăderea semnificativă a

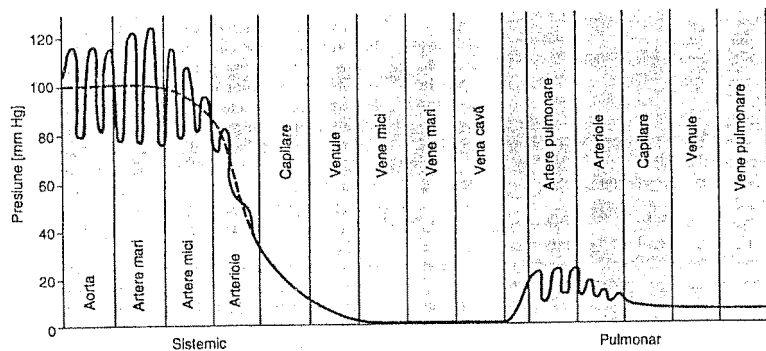


Fig.11-2. Presiunile sanguine în diferite porțiuni ale sistemului circulator

irigației celorlalte țesuturi, deoarece perfuzia tuturor țesuturilor corpului beneficiază de un fond presional comun.

În concluzie, nevoile tisulare locale sînt deservite prin circulația sanguină. În continuarea capitolului vom prezenta aspectele esențiale privind reglarea debitului circulator local, a debitului cardiac și a presiunii arteriale.

INTERRELAȚIILE DINTRE PRESIUNE, DEBIT ȘI REZISTENȚĂ

Debitul sanguin printr-un vas este determinat în întregime de doi factori: ① diferența de presiune dintre cele două capete ale vasului, care reprezintă forța motrice a circulației singelui prin vas și ② impedența la fluxul sanguin prin acel vas, denumită rezistență vasculară. Fig.11-3 ilustrează această relație, arătînd un segment oarecare dintr-un vas sanguin.

P_1 reprezintă presiunea la originea vasului; la celălalt capăt este P_2 . Fluxul din vas poate fi calculat după următoarea formulă, legea lui Ohm:

$$Q = dP/R \quad (1)$$

în care Q este fluxul sanguin, dP reprezintă diferența de presiune ($P_1 - P_2$) între cele două capete ale vasului și R semnifică rezistența. Această formulă stabilește, de fapt, că fluxul sanguin este direct proporțional cu diferența de presiune și invers proporțional cu rezistența.

Ar trebui notat în special că dP între cele două capete ale vasului, și nu presiunea absolută din vas, este cea care determină rata la flux. De exemplu, dacă presiunea la ambele capete ale segmentului este de 100 mm Hg, nu există diferență de presiune și deci nu va fi nici un flux sanguin în ciuda existenței unei presiuni de 100 mm Hg. Legea lui Ohm exprimă cea mai importantă relație pe care cititorul trebuie să o cunoască, pentru a putea înțelege pe deplin hemodinamica circulatorie. Datorită importanței extreme a acestei formule, cititorul trebuie de asemenea să se familiarizeze și cu alte două forme algebrice ale acesteia:

$$dP = Q \times R \quad (2)$$

$$R = dP/Q \quad (3)$$

Debitul sanguin

Debitul sanguin reprezintă cantitatea de sînge ce trece printr-un anumit punct al sistemului circulator într-o perioadă dată de timp. În mod obișnuit, debitul sanguin este exprimat în mililitri sau litri/minut, dar poate fi exprimat și în mililitri/secundă sau în alte unități de măsură a debitului.

Debitul circulator global al unui adult în repaus este de aproximativ 5000 ml/min. Acesta se numește debit cardiac, deoarece este cantitatea de sînge pompată de cord în unitatea de timp.

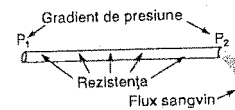


Fig.11-3. Relația între presiune, rezistență și flux sanguin

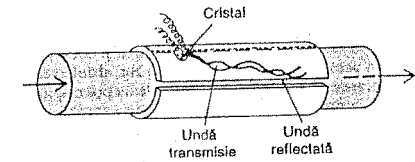


Fig.11-4. Debitmetru ultrasonic Doppler

Metode de măsurare a debitului sanguin. În vederea măsurării debitului sanguin pot fi inserate o serie de dispozitive mecanice sau mecano-electrice, fie în serie cu vasul, fie aplicate la suprafața acestuia. Acestea se numesc simplu debitmetre. Un exemplu tipic de debitmetru este următorul:

Debitmetrul ultrasonic Doppler. Un tip de debitmetru ce poate fi aplicat la suprafața vasului este debitmetrul ultrasonic Doppler, ilustrat în Fig.11-4. În peretele dispozitivului este montat un cristal piezoelectric minuscul. Acesta, în momentul în care este activat de către un aparat electronic adecvat, transmite vibrații sonore cu frecvența de câțiva MHz coloanei de sînge circulat. O parte din aceste sunete sînt reflectate de către eritrocitele circulante, astfel încît undele sonore reflectate se reintorc de la sînge înapoi la cristal.

Undele reflectate au frecvența mai joasă decît undele incidente, deoarece eritrocitele se îndepărtează de cristallul transmisiilor. Acesta este efectul Doppler (este același efect pe care-l sesizăm în cursul semnalizării sonore a unui tren cînd se apropie și se îndepărtează; o dată cu trenul ne depășește, înălțimea semnalului sonor diminuează, față de momentul apropierii trenului). Unda transmisă este intermitent întreruptă, iar unda reflectată este reprimată de cristal și apoi amplificată printr-un aparat electronic. O altă parte a aparatului analizează diferența de frecvență între unda transmisă și cea reflectată, determinînd astfel viteza de curgere a singelui.

Evident, debitmetrul ultrasonic Doppler este capabil să înregistreze foarte rapid modificările pulsatile ale debitului precum și debitului mediu.

Presiunea arterială

Unitățile standard de presiune. Presiunea singelui este aproape întotdeauna măsurată în mm Hg deoarece manometrul cu mercur a fost prima dată folosit pentru măsurătorile de presiune. De fapt, presiunea singelui înseamnă forța exercitată de masa sanguină pe unitatea de suprafață vasculară. Cînd se afirmă că presiunea în vas este de 50 mm Hg înseamnă că forța exercitată este suficientă pentru a împinge o coloană de mercur cu înălțimea de 50 mm. Dacă presiunea este 100 mm Hg va împinge coloana de mercur la 100 mm.

Ocazional, presiunea este măsurată în cm coloană apă. O presiune de 10 cm apă înseamnă o presiune suficient de mare pentru a ridica o coloană de apă la înălțimea de 10 cm. 1 mm Hg = 1,36 cm H₂O deoarece greutatea specifică a mercurului este de 13,6 ori mai mare decît a apei, iar 1 cm este de 10 ori mai mare ca 1 mm Hg; împărțind la 10 se ajunge la factorul de 1,36.

Metode de înaltă fidelitate pentru măsurarea presiunii arteriale. Din păcate mercurul din manometrele cu mercur are o inerție atât de mare încât nu poate urca și coborî atât de rapid. Din acest motiv, manometrele cu Hg, altfel excelente în determinarea presiunii arteriale stabile nu pot răspunde la modificările presiunii ce apar mai repede de aprox. un ciclu la 2-3 secunde.

Ori de câte ori se dorește înregistrarea rapidă a modificărilor presiunilor, sînt necesare alte tipuri de aparate de înregistrare. Fig. 11-5 demonstrează principiul de bază a trei transductori electronici de presiune folosiți în mod obișnuit la convertirea presiunii în semnale electronice și apoi înregistrarea presiunii pe un înscrisor electric de mare viteză. Fiecare din acești transductori folosește o membrană metalică foarte subțire și foarte bine întinsă ce formează unul din pereții unei camere lichidiene. Camera cu lichid la rîndul ei este conectată printr-un ac sau un cateter cu vasul în care se dorește determinarea presiunii. Variațiile de presiune din vas determină modificări presiunale în camera de sub membrană. Cînd presiunea este crescută, membrana se bombează ușor, iar cînd este scăzută se reîntoarce la poziția de repaus.

În fig. 11-5 A, este plasată o placă metalică la cîțiva zeci de micrometri (cîteva mii de "inch") deasupra membranei. Cînd membrana se bombează, capacitanța dintre placă și membrană crește, iar modificările de capacitanță pot fi înregistrate printr-un sistem electronic adecvat.

În fig. 11-5 B, este așezat pe membrană un miez de fier, acesta putînd fi deplasat în interiorul unei bobine de inducție. Mișcarea fierului modifică inducția bobinei; aceasta poate fi de asemenea înregistrată electronic.

În sfîrșit, în fig. 11-5 C un fir de liță întins este conectat cu membrana. Cînd acest fir este foarte întins, rezistența lui crește, iar cînd este mai puțin întins rezistența scade. Aceste modificări de rezistență pot fi de asemenea înregistrate cu ajutorul sistemelor electronice.

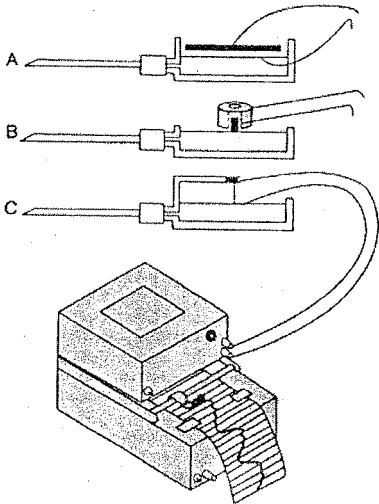


Fig. 11-5. Principiul celor trei tipuri diferite de transductori electronici pentru înregistrarea modificărilor rapide ale presiunii sanguine.

Cu unele dintre aceste tipuri de aparate de înregistrare de înaltă fidelitate, au putut fi înregistrate cu acuratețe cicluri presiunale de pînă la 500 Hz.

Rezistența la fluxul de sînge

Unități de rezistență. Rezistența reprezintă dificultatea împinsă de sînge la curgerea prin vas; ea nu poate fi însă măsurată prin metode directe. Rezistența poate fi calculată indirect prin determinările de debit sangvin și ale diferenței de presiune din vas. Dacă diferența de presiune între două puncte ale unui vas este de 1 mm Hg și debitul este de 1 ml/sec. se spune că rezistența este de 1 unitate de rezistență periferică, de obicei prescurtată URP.

Rezistența periferică totală și rezistența pulmonară totală. Debitul sangvin prin sistemul circulator, la un individ în repaus este de aproape 100 ml/sec., iar diferența de presiune dintre arterele și venele sistemice este de aprox. 100 mm Hg. De aceea, în linia mari, rezistența întregului sistem circulator, denumită *rezistență periferică totală* este de aprox. 100/100 sau 1 URP. În unele condiții cînd vasele de sînge ale organismului sînt puternic contractate, rezistența periferică totală crește pînă la 4 URP, iar cînd are loc o vasodilatație puternică, poate scădea la 0,2 URP.

În sistemul pulmonar, presiunea arterială medie este de aprox. 16 mm Hg; presiunea medie din atrii sîng este de 2 mm Hg, diferența netă de presiune fiind de 14 mm Hg. De aceea în linia mari rezistența pulmonară totală în repaus este de aproape 0,14 URP.

Diametrul vascular influențează enorm rezistența circulatorie - legea lui Poiseuille.

Observați în fig. 11-6 A cum prin creșterea razei unui vas de sînge de la 1 la o rază de patru ori mai mare, fluxul de sînge de la 1 ml/min ajunge la 256 ml/min, o creștere extrem de importantă pentru o creștere relativ mică a razei vasculare. Poiseuille a descoperit că această creștere a fluxului este proporțională cu raza vasului la puterea a patra; adică $4 \times 4 \times 4 \times 4$ este egală cu 256. Astfel, vasele mari au o rezistență mică, în timp ce vasele mici au o rezistență de 256 de ori mai

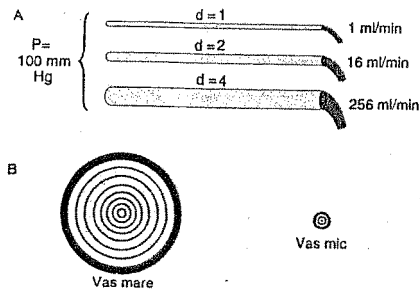


Fig. 11-6. A. Demonstrarea efectului pe care diametrul vasului îl are asupra fluxului sangvin; B. Stratul concentric de sînge curgînd cu viteze diferite; cu cît stratul respectiv este mai departe de perete, cu atît viteza sa de curgere este mai mare.

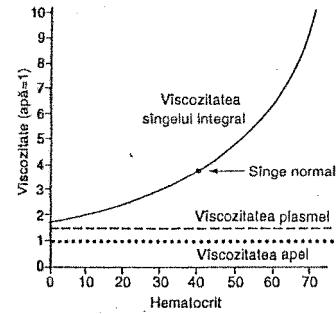


Fig. 11-7. Efectul hematocritului asupra vîscozității.

mare. Motivul este acela că sediul cel mai important al rezistenței este în apropierea peretelui vascular unde sîngele se "freacă" de endoteliu. De aceea, în vasele mari o mare cantitate de sînge se deplasează în axul lumenului, departe de peretele vascular, rezistența la mijlocul vasului fiind foarte mică.

Importanța acestei variații a rezistenței vasculare invers proporțională cu puterea a patra a razei vasului este că rezistența de la nivelul arterelor mici ale organismului este imensă, în timp ce rezistența în aortă și alte vase mari este aproape nulă. În concluzie, fluxul de sînge în fiecare țesut este controlat aproape integral de modificările razei arteriolelor și nu de modificările de rază de la nivelul arterelor mari.

Efectul hematocritului sangvin și al vîscozității asupra rezistenței vasculare și fluxului sangvin

Un alt factor foarte important în determinarea rezistenței vasculare este vîscozitatea sîngelui. Cu cît vîscozitatea este mai mare, cu atît fluxul sangvin în vasul respectiv este mai mic, ceilalți parametri fiind constanți. Mai mult decît atît, vîscozitatea normală a sîngelui este de aprox. trei ori mai mare decît vîscozitatea apei.

Dar ce anume face sîngele atît de vîscos? În special numărul mare de eritrocite suspendate în sînge, fiecare exercitînd forțe de frecțiune față de celelalte celule și față de peretele vascular. Procentul de celule din sînge reprezintă hematocritul. Astfel, dacă o persoană are hematocritul de 40, aceasta înseamnă că 40% din volumul de sînge este reprezentat de celule, restul fiind plasma. Hematocritul normal al unui bărbat este de aprox. 42%, iar cel al unei femei este de aprox. 38%.

Vîscozitatea sîngelui crește drastic pe măsură ce hematocritul crește, așa cum este ilustrat și în fig. 11-7. Dacă considerăm că vîscozitatea sîngelui integral cu hematocrit normal este de aprox. 3, aceasta înseamnă că rezistența la curgerea sîngelui este de aprox. 3 ori mai mare decît a apei și este nevoie de o presiune de 3 ori mai mare pentru a împinge sîngele prin același tub. Observați că atunci cînd crește hematocritul la 60-70, ceea ce se întîmplă des în policitemie, vîscozitatea sîngelui poate deveni de 10 ori mai mare decît a apei, iar curgerea în vas este puternic încetinită.

COMPLIANȚA VASCULARĂ (CAPACITANȚA)

De obicei, în studii hemodinamice deseori este mai important de știut *cantitatea totală de sînge* ce poate fi depozitată într-o anumită parte a circulației pentru fiecare mm Hg de creștere a presiunii, decît să se cunoască distensibilitatea fiecărui vas. Această valoare se numește *complanță sau capacitanța* patului vascular respectiv. Putem scrie:

$$\text{Complanța vasculară} = \frac{\text{creșterea de volum}}{\text{creșterea de presiune}} \quad (4)$$

Complanța și distensibilitatea vasculară sînt total diferite. Un vas foarte distensibil care are un volum foarte mic poate avea o complianță mult mai mică decît un vas mai puțin distensibil, dar avînd un volum mai mare, deoarece *complanța este egală cu distensibilitatea x volumul*.

Complanța unei vene este de 24 de ori mai mare decît a arterei corespunzătoare, deoarece vena este de aprox. 8 ori mai distensibilă și are un volum de aprox. 3 ori mai mare ($8 \times 3 = 24$).

Curbele presiune - volum ale circulației arteriale și venoase

O metodă convenabilă de exprimare a complianței, adică a relației presiune - volum într-un vas sau în porțiuni mari ale circulației, se numește *curba volum - presiune* (denumită și *curba presiune - volum*). În fig. 11-8 sînt reprezentate două curbe cu linie continuă, respectiv, curbele volum-presiune ale sistemului arterial și venos normal, arătînd că, atunci cînd sistemul arterial, incluzînd arterele mari, mici și arteriolele, conține aprox. 750 ml sînge, presiunea arterială medie este de 100 mm Hg, iar cînd conține doar 500 ml sînge presiunea scade la zero.

Pe de altă parte, în întreg sistemul venos, volumul de sînge este în mod normal de aprox. 2500 ml, și sînt necesare modificări majore ale acestui volum pentru a schimba presiunea venoasă cu doar cîțiva mm Hg datorită complianței venoase foarte mari.

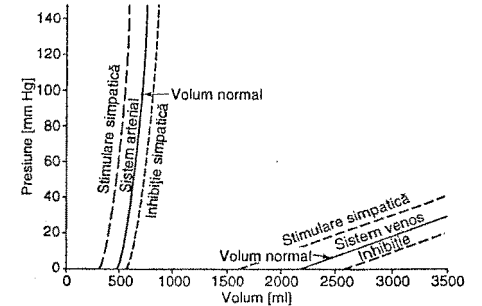


Fig. 11-8. Curbele volum-presiune ale sistemelor arterial și venos, arătîndu-se, de asemenea, efectele stimulării și inhibiției simpatică.

Efectele stimulării sau inhibiției simpatică asupra relațiilor volum – presiune ale sistemelor arterial și venos. De asemenea în fig.11-8 se arată efectul stimulării sau inhibării simpatică asupra curbelor volum – presiune. Este evident că o creștere a tonusului musculaturii netede vasculare determinată de stimularea simpatică crește presiunea arterială sau venoasă la fiecare din volumele de sînge conținut, în timp ce inhibiția simpatică o scade. Evident, acest mod de control al simpaticului asupra vaselor reprezintă o modalitate valoroasă în vederea diminuării volumului de sînge conținut într-un anumit segment circulator, transferind astfel sîngele în alte segmente. De exemplu, o creștere a tonusului vascular în întregul sistem circulator determină desecri deplasări masive de sînge spre cord, reprezentînd o cale majoră prin care este crescută acțiunea de pompă a inimii.

Controlul simpatic al capacității vasculare este de asemenea deosebit de important în timpul hemoragiilor. Creșterea tonusului vascular simpatic, și în special cel venos, reduce dimensiunile sistemului circulator, circulația

continuînd să opereze aproape normal chiar și la pierderi de pînă la 25% din volumul sangvin total.

Importanța complianței venoase foarte mari

Complianța foarte mare a sistemului venos permite stocarea în vene a unui surplus de sînge. Venocunstricția, chiar și ușoară, trimite surplusul de sînge cordului determinînd pomparea de către acesta a unor cantități mai mari de sînge în circulație. De exemplu, stimularea simpatică venoasă poate transloca în cîteva secunde cantități suplimentare, mari, de sînge spre cord; astfel, debitul cardiac crește rapid de cîteva ori. Vom vedea mai tîrziu că aceasta este foarte importantă în anumite stări, ca de exemplu efortul fizic. De aceea venele joacă un rol important atît în depozitarea surplusului de sînge cît și în controlul rapid al debitului cardiac.

REFERINȚE

Vezi referințele cap.12.

ÎNTREBĂRI

- Redați cu aproximație cantitățile de sînge din diversele părți ale circulației.
- Indicați modificările presionale pe măsură ce sîngele trece din artere în arteriole, capilare, venule și venele circulației sistemice.
- Care sînt caracteristicile specifice ale arteriolelor și ale arterelor mici care fac din ele factori principali de control al fluxului tisular local?
- Descrieți legea lui Ohm în toate cele trei forme hemodinamice.
- Care sînt unitățile uzuale de exprimare ale debitului sangvin?
- Explicați cum funcționează debimetrul ultrasonic Doppler.
- Redați unitățile standard de exprimare ale presiunii arteriale.
- Care sînt avantajele relative ale manometrului cu mercur comparativ cu metodele de înaltă fidelitate ale măsurării presiunii arteriale?
- Indicați unitățile standard de exprimare ale rezistenței la fluxul sangvin.
- Cum se poate determina rezistența la fluxul sangvin?
- Care este relația cantitativă între raza vasculară și rezistența vasculară?
- Cum afectează stimularea simpatică rezistența vasculară și debitul local tisular?
- În cadrul mării circulații indicați cît de compliant este sistemul venos față de sistemul arterial?

12

Rolurile specifice ale circulației sistemice – artere, vene și capilare

PULSUL PRESIUNII ARTERIALE (PULSUL ARTERIAL)

Cu fiecare bătaie a cordului, un nou val de sînge pătrunde în artere. Dacă sistemul arterial nu ar poseda elasticitate, sîngele ar curge spre țesuturi numai în timpul sistolei și s-ar opri din curgere în timpul diastolei. Din fericire, distensibilitatea și rezistența arterelor reduc pulsațiile presionale aproape de zero în momentul în care sîngele ajunge în capilare, de aceea, fluxul sanguin tisular nu este afectat prea mult de pulsațiile cordului.

O înregistrare tipică a pulsului presiunii este realizată la rădăcina aortei și ilustrată în fig.12-1. La un adult tînr normal, presiunea maximă la fiecare pulsație (presiunea sistolică) este de aprox. de 120 mm Hg, iar minimă (presiunea diastolică) este de aprox. 80 mm Hg. Diferența dintre aceste două presiuni de aprox. 40 mm Hg se numește presiunea pulsului.

Doi factori importanți afectează presiunea pulsului: (1) debitul sistolic al cordului și (2) complianța (distensibilitatea totală) a arborelui arterial.

În general, cu cît debitul sistolic este mai mare, cu atît solicitarea volumică a arborelui arterial va fi mai mare și, deci, oscilațiile sistolo-diastolice ale presiunii vor fi mai ample, deci presiunea pulsului va crește. Pe de altă parte, cu cît complianța sistemului arterial este mai mică, cu atît mai mare va fi creșterea de presiune pentru un anumit volum sistolic. De exemplu presiunea pulsului crește uneori de aproximativ două ori față de normal la bătrîni, deoarece arterele au devenit mai rigide datorită aterosclerozei și, de aceea, mai necompliante.

În concluzie, presiunea pulsului este determinată, cu aproximație, de raportul dintre debitul sistolic și complianța arborelui arterial. De aceea, orice modificare circulatorie

ce afectează unul dintre acești doi factori va afecta și presiunea pulsului.

Transmiterea presiunii pulsului la arterele periferice

În cursul sistolei, cînd are loc ejecția sîngelui din cord în aortă, se distinde inițial doar porțiunea proximală a aortei, deoarece inerția sîngelui previne deplasarea bruscă a acestuia spre periferie. Totuși presiunea crescînd în aorta centrală învinge rapid această inerție și frontul undei de distensie avansează, mai departe, de-a lungul aortei, așa cum este ilustrată în fig.12-2.

Amortizarea presiunii pulsului în arterele mici, arteriole și capilare. Fig.12-3 arată modificările tipice ale curbei presiunii pulsului în timp ce unda pulsatilă pătrunde în vasele periferice. Observați în special pe ultimele trei curbe inferioare că intensitatea pulsațiilor scade progresiv în arterele mici, arteriole și în special în capilare. De fapt, pulsațiile în capilare pot fi observate doar cînd pulsațiile aortei sînt foarte mari sau cînd arteriolele sînt foarte mult dilatate.

Această diminuare progresivă a pulsațiilor în periferie se numește amortizarea presiunii pulsului. Cauza acestei amortizări este dublă: (1) rezistența la deplasarea sîngelui în vase și (2) complianța vaselor. Propagarea undei pulsatile se însoțește și de deplasarea unor cantități mici de sînge, responsabile de distensia vasculară. Rezistența amortizează pulsațiile, deoarece această mică cantitate de sînge trebuie să curgă în fața undei pulsatile pentru a distinde segmentul vascular următor. Cu cît rezistența este mai mare, cu atît este mai dificil ca acest fenomen să apară. Complianța amortizează pulsațiile, deoarece cu cît un vas este mai compliant, cu atît este nevoie de o cantitate mai mare de sînge la nivelul frontului undei pulsatile pentru a produce creșterea presiunii.

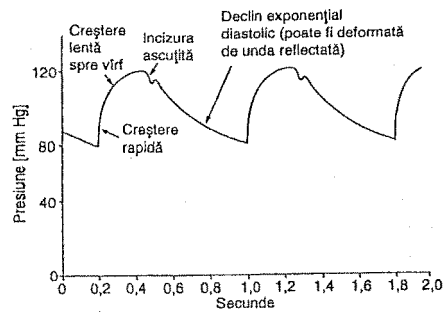


Fig. 12-1. Grafic reprezentând presiunea normală a pulsului înregistrată la nivelul aortei ascendente. (După Opdyke; Fed. Proc., 11:734, 1952)

Metode auscultatorii de determinare a presiunii sistolice și diastolice

Este evident că, în clinică, în vederea determinării de rutină a presiunii arteriale, nu este posibil să folosim diverse aparate de înregistrare care necesită introducerea unui ac sau a unui cateter în arteră; aceste metode sînt folosite doar în vederea unor studii speciale. Clinicienii determină presiunea sistolică și diastolică prin metode indirecte, de obicei prin metoda auscultatorie.

Fig. 12-4 ilustrează modalitatea de determinare a presiunii arteriale sistolice și diastolice prin metoda auscultatorie. Este plasat un stetoscop deasupra arterei antecubitale, în timp ce este umplută cu aer o manșetă pneumatică, plasată în regiunea superioară a brațului. Manșeta va comprima brațul cu o presiune din ce în ce mai mare; în ciuda faptului că în artera antecubitală sîngele arterial pulsează, prin stetoscop nu se aud nici un fel de zgomote. Cînd presiunea din manșetă determină doar o compresie parțială a arterei, în cursul unui ciclu presional, începe să se audă cu fiecare pulsație cite un zgomot. Aceste zgomote se numesc zgomotele lui Korotkoff.

Se presupune ca zgomotele lui Korotkoff sînt determinate de jetul de sînge ce trece prin vasul parțial obstruat. Jetul

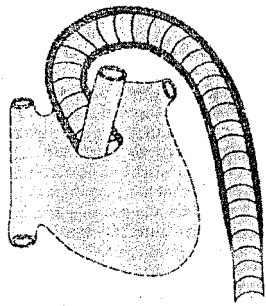


Fig. 12-2. Stadiile succesive ale transmiterii presiunii pulsului de-a lungul aortei.

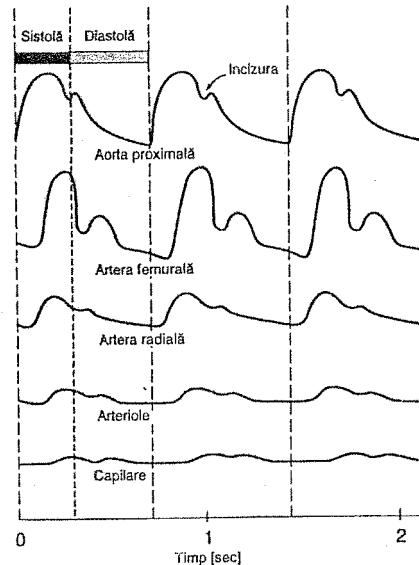


Fig. 12-3. Modificări în aspectul presiunii pulsului pe măsură ce unda pulsului avansează spre vasele mai mici.

determină fenomene de turbulență în vasul deschis de sub manșeta pneumatică, provocînd vibrații audibile prin intermediul stetoscopului.

În determinarea presiunii arteriale prin metoda auscultatorie, presiunea în manșetă este inițial ridicată peste nivelul presiunii arteriale sistolice. Cît timp această presiune este mai mare decît presiunea arterială sistolică, artera brahială rămîne comprimată și sîngele nu mai curge în porțiunile distale ale arterei, în nici una din fazele ciclului presional. De aceea în porțiunile distale ale arterei nu mai sînt auzite nici un fel de zgomote Korotkoff. Presiunea din manșetă este apoi progresiv scăzută. Imediat ce presiunea din manșetă scade sub nivelul presiunii sistolice, sîngele va începe să treacă prin arteră, în timpul vîrfului presional sistolic, începînd să se audă zgomote slabe la nivelul arterei brahiale, sincron cu zgomotele cardiace. Nivelul presional arătat de manometrul conectat cu manșeta pneumatică la apariția acestor zgomote reprezintă nivelul presiunii arteriale sistolice.

Pe măsură ce se coboară și mai mult presiunea în manșetă, zgomotele Korotkoff își schimbă calitatea pierzînd din caracterul fin, aspirativ și devenind mai ritmice și mai rugoase. În final, cînd presiunea din manșetă ajunge la nivelul presiunii diastolice, artera nu se va mai închide în diastolă, aceasta însemnînd că factorii de bază ce determină apariția acestor zgomote (jetul de sînge prin artera îngustată) a dispărut. De aceea, zgomotele se modifică brusc, devenind de o calitate mai ștearsă și dispărînd de obicei după alți 5-10 mm Hg de scădere a presiunii în manșetă. Se citește presiunea pe manometru în momentul în care zgomotele și-au schimbat calitatea, aceasta fiind cu aproximație presiunea diastolică.

Acuratețea de determinare a presiunii sistolice și diastolice prin metoda auscultatorie nu este de 100%, de obicei aflîndu-

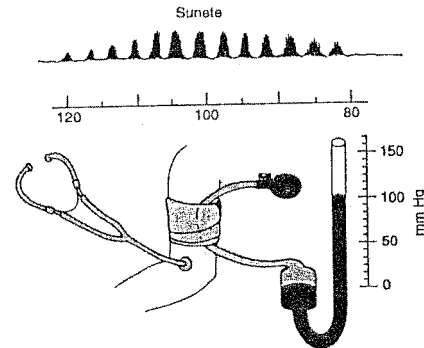


Fig. 12-4. Metoda auscultatorie de măsurare a presiunii sistolice și diastolice

se între limite de $\pm 10\%$ față de valoarea reală, determinată prin metodele directe.

Presiunea arterială normală determinată prin metoda auscultatorie. Fig. 12-5 ilustrează limitele presiunii arteriale normale la diferite vîrste. Creșterea progresivă a presiunii arteriale o dată cu vîrsta apare ca urmare a efectului vîrstei asupra mecanismelor de control pe termen lung ale presiunii arteriale. Vom vedea în cap. 16 că principalul responsabil în reglarea pe termen lung a presiunii arteriale este rinichiul; este știut că rinichiul prezintă modificări ireversibile o dată cu vîrsta, în special după 50 de ani.

Creșterile excepționale ale presiunii arteriale sistolice mai devreme de 60 de ani sînt consecința rigidizării arterelor, aceasta reprezentînd stadiul final al aterosclerozei. Ateroscleroza determină o creștere considerabilă a presiunii arteriale sistolice, precum și a presiunii pulsului.

Presiunea arterială medie. Presiunea arterială medie reprezintă media tuturor presiunilor măsurate milisecundă cu milisecundă într-o perioadă de timp. Ea nu este egală cu media dintre presiunea arterială sistolică și diastolică. Presiunea arterială medie rămîne mai aproape de presiunea arterială diastolică decît de cea sistolică în cea mai mare parte a ciclului cardiac. De aceea, presiunea arterială medie este determinată 60% de presiunea arterială diastolică și respectiv

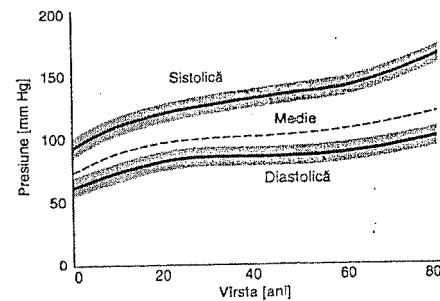


Fig. 12-5. Modificările presiunii arteriale sistolice, diastolice și medii în funcție de vîrstă

40% de presiunea arterială sistolică. Observați în fig. 12-5 semnificația presiunii arteriale medii, ilustrată prin linia punctată. Aceasta se situează la toate vîrstele în apropierea presiunii arteriale diastolice și nu a celei sistolice, în special la vîrstele înaintate.

VEÑELE ȘI ROLURILE LOR

Ani la rînd, venele au fost considerate simple conducte prin care era asigurată întoarcerea sîngelui la cord. Rapid însă, a devenit evident că ele au roluri importante în reglarea circulației. Ele sînt capabile de contracție și dilatare, de depozitare a unor cantități mari de sînge pe care-l pot disponibiliza atunci cînd circulația o cere, determinînd împingerea sîngelui spre cord – pompa venoasă. Ele ajută chiar și la reglarea debitului cardiac, funcție importantă descrisă în cap. 17.

Presiunea venoasă – presiunea din atrul drept (presiunea venoasă centrală) și presiunile în periferie

Sîngele din venele sistemice este condus spre atrul drept; de aceea presiunea de la nivelul atrului drept este frecvent denumită *presiune venoasă centrală*. Evident că orice factor ce afectează presiunea de la nivelul atrului drept va afecta și presiunea venoasă.

Presiunea atrului drept este reglată de echilibrul dintre capacitatea cordului de a pompa sîngele din atrul drept și, în al doilea rînd, de tendința sîngelui de a se deplasa din venele periferice spre atrul drept.

Presiunea normală de la nivelul atrului drept este de aprox. 0 mm Hg, adică este aproximativ egală cu presiunea atmosferică. Totuși, presiunea din atrul drept poate crește la valori de 20-30 mm Hg în diverse situații ca: (1) insuficiența cardiacă severă și (2) după transfuzii masive de sînge, care vor determina cantități mari de sînge să se întoarcă din periferie spre cord.

Limita inferioară a presiunii atrului drept este de obicei de între -3 și -5 mm Hg, reprezentînd presiunea de la nivelul cutiei toracice, în interiorul căreia este conținut cordul. Presiunea din atrul drept se apropie de această valoare cînd pompa cardiacă este foarte vigoasă sau cînd sîngele ce se întoarce la cord din periferie este redus cantitativ, așa cum se poate observa în hemoragii.

Rezistența venoasă și presiunea venoasă periferică

În stare de distensie, venele mari aproape că nu prezintă nici un fel de rezistență. Totuși, așa cum este ilustrat în fig. 12-6, majoritatea venelor ce pătrund în cutia toracică sînt comprimate în mai multe puncte de țesuturile înconjurătoare, împiedicîndu-se astfel curgerea normală a sîngelui. De exemplu, venele de la nivelul brațelor sînt deseori comprimate datorită angulației lor abrupte deasupra coastei întii. În al doilea rînd, presiunea de la nivelul venelor gîtului scade deseori afit de mult, încît presiunea atmosferică din exterior determină colapsul lor. Venele de la nivel abdominal sînt și

ele deseori comprimate de diversele organe intraabdominale, astfel încât, de cele mai multe ori, ele sînt parțial colabate, putînd căpăta, pe secțiune, un aspect ovoid sau de fantă. Acesta este motivul pentru care *venele mari conferă o rezistență considerabilă la flux*, presiunea de la nivelul venelor periferice fiind de obicei cu 4-7 mm Hg mai mare decît presiunea atrului drept.

Efectul creșterii presiunii din atrul drept asupra presiunii venoase periferice. Cînd presiunea din atrul drept crește peste valoarea ei normală de 0 mm Hg, sîngele începe să stagneze în venele mari, deschizîndu-le. Presiunile din venele periferice nu cresc pînă cînd nu au fost deschise toate punctele de colaps dintre venele periferice și venele mari. Acest fenomen are loc, de obicei, în momentul în care presiunea din atrul drept ajunge la valoarea de +4 pînă la 6 mm Hg. Pe măsură ce presiunea de la nivelul atrului drept continuă să crească, creșterile adiționale de presiune se reflectă prin creșterea corespunzătoare a presiunii venoase periferice. Pentru ca presiunea de la nivelul atrului drept să crească la +4 pînă la 6 mm Hg, cordul trebuie să fie extrem de insuficient, de aceea, în stadiile inițiale ale insuficienței cardiace, presiunea în venele periferice nu crește.

Efectul presiunii "hidrostatice" asupra presiunii venoase

În orice vas cu apă, presiunea la suprafața apei este egală cu presiunea atmosferică; aceasta crește însă cu 1 mm Hg pentru fiecare 13,6 mm adîncime (sub nivelul de suprafață). Această presiune este determinată de greutatea apei și, de aceea, se numește *presiune hidrostatică*.

Presiunea hidrostatică apare și în sistemul vascular datorită greutateii sîngelui din vase, așa cum este ilustrat în fig. 12-7. La un individ în ortostatism, presiunea din atrul drept rămîne în jurul valorii de 0 mm Hg, deoarece orice surplus de sînge ce s-ar acumula la acest nivel va fi pompat în artere de către cord. Dacă un individ adult stă nemișcat în poziție ortostatică, presiunea din venele membrilor inferioare este de aprox. 90 mm Hg, datorită greutateii sîngelui în venele situate între cord și membrele inferioare. Presiunea venoasă în venele situate între cord și membrele inferioare este cuprinsă între 0 și 90 mm Hg.

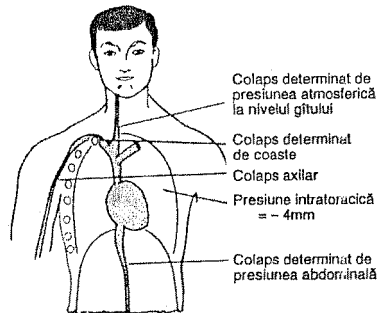


Fig. 12-6. Factorii care sînt cauzele colabării venelor ce intră în torace.

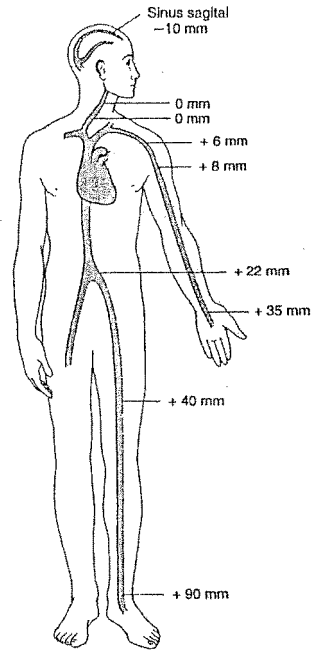


Fig. 12-7. Efectul presiunii hidrostatice asupra presiunii venoase în întregul organism.

Efectul factorului hidrostatic asupra presiunii arteriale și a altor presiuni

Factorul hidrostatic afectează, de asemenea, presiunile din arterele periferice și capilare la fel ca și pe cele venoase. De exemplu, o persoană în ortostatism, a cărei presiune arterială la nivelul cordului este de 100 mm Hg, are la nivelul membrilor inferioare o presiune arterială de 190 mm Hg. De aceea, cînd se afirmă că presiunea arterială este de 100 mm Hg, înseamnă că aceasta reprezintă presiunea la nivelul hidrostatic al cordului.

Valvele venoase, "pompa venoasă" și presiunea venoasă

Cu sau fără valve din vene, presiunea hidrostatică va face ca presiunea venoasă de la nivelul membrilor inferioare ale unui individ în ortostatism să fie mereu de +90 mm Hg. Cu toate acestea, ori de cîte ori are loc mișcarea membrilor inferioare, prin contracția musculară sînt comprimate fie venele mușchilor, fie venele adiacente, determinînd evacuarea sîngelui din interiorul lor. Valvele venoase, ilustrate în fig. 12-8, sînt astfel dispuse încît direcția sîngelui este mereu spre cord. În consecință, ori de cîte ori un individ se deplasează

sau doar își tensionează mușchii, este propulsată spre inimă o cantitate de sînge, diminuîndu-se astfel presiunea din vene. Acest sistem de pompare este cunoscut ca "pompa venoasă" sau "pompa musculară". Sistemul este eficient, astfel că, în condiții normale, presiunea venoasă din membrele inferioare ale unui adult ce se deplasează să nu depășească +25 mm Hg.

Dacă individul respectiv stă nemișcat în ortostatism, pompa venoasă nu mai lucrează, iar presiunea venoasă din venele membrilor inferioare crește, în aproximativ 30 de secunde, pînă la presiunea hidrostatică maximă de +90 mm Hg. De asemenea, presiunile capilare sînt și ele mult crescute, determinînd pierderea de lichide din sistemul circulator în țesuturi. Ca urmare, membrele inferioare "se umflă", iar volumul sîngelui circulant scade. Într-adevăr, s-a observat că în primele 15 minute de ortostatism, la soldații cărora li se ordonă să stea nemișcați, se pierde frecvent 15-20% din volumul sîngelui circulant.

Insuficiența valvelor venoase și varicele venoase. Frecvent, valvele sistemului venos devin "insuficiente", iar uneori sînt distruse. Această situație apare atunci cînd venele au fost supradestinate, săptămîni sau luni de zile, datorită presiunii venoase excesive; se poate observa la femeile gravide precum și la persoanele care prestează o activitate ce necesită perioade mari de ortostatism prelungit. Atunci cînd se dezvoltă insuficiența valvulară, presiunea de la nivelul venelor inferioare crește excesiv, ducînd la insuficiența pompei venoase; aceasta, la rîndul ei, va determina creșterea în continuare a dimensiunilor venelor, pentru ca în final să apară distrugerea valvelor venoase. Astfel, individul respectiv va face "varice venoase", venectaziile mari ale venelor superficiale (de sub tegument) de la nivelul membrilor inferioare, localizate în special la nivelul gambelor. Presiunile venoase și cele capilare cresc foarte mult și pierderea de lichide din capilare determină, în mod constant, apariția edemelor gambiere, ori de cîte ori indivizii respectivi stau în ortostatism mai mult de cîteva minute. La rîndul lor, edemele împiedică difuziunea adecvată a substanțelor nutritive din capilare spre mușchi și spre tegumente astfel încît mușchii

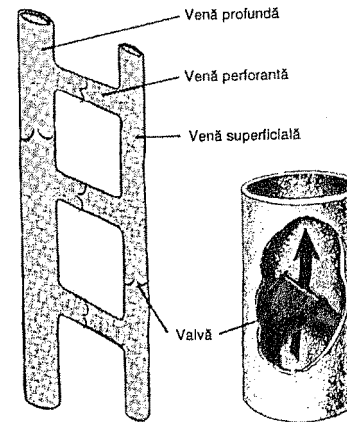


Fig. 12-8. Valvele sistemului venos ale membrului inferior.

devin dureroși și slabi, iar tegumentele devin gangrenoase sau ulcerate. În aceste situații, cel mai bun tratament este ridicarea continuă a piciorului la un nivel cel puțin egal cu cel al cordului, sau folosirea bandajelor elastice, ce ajută considerabil la prevenirea edemelor și a sechelelor acestora.

Estimarea clinică a presiunii venoase

Presiunea venoasă poate fi deseori estimată prin simpla observare a gradului de distensie a venelor periferice – în special a venelor de la nivelul gîtului. De exemplu, la un individ normal, în poziție șezîndă, venele gîtului nu sînt niciodată destinse. Cînd presiunea de la nivelul atrului drept ajunge la +10 mm Hg, venele inferioare ale gîtului încep să apară reliefate, pentru ca la +15 mm Hg toate venele gîtului să fie destinse.

Măsurarea directă a presiunii venoase și a presiunii atrului drept. Presiunea venoasă poate fi măsurată cu ușurință, introducînd un ac de seringă direct într-o venă și conectîndu-l la un aparat de înregistrare.

Singura metodă prin care *presiunea de la nivelul atrului drept* poate fi măsurată cu acuratețe, este cea prin care se introduce printr-o venă un cateter pînă în atrul drept. Măsurarea presiunilor printr-o astfel de "cater venos central" se practică aproape de rutină la pacienții cu afecțiuni cardiace ce sînt spitalizați, în vederea aprecierii performanței pompei cardiace.

Rolul venelor ca rezervor de sînge

În capitolul precedent s-a subliniat că peste 60% din volumul de sînge al organismului se află în venele circulației sistemice. Din acest motiv, precum și datorită complianței venoase mari, se afirmă frecvent că sistemul venos servește ca *rezervor de sînge* pentru circulație.

Cînd din sistemul circulator se pierde sînge și presiunea arterială începe să scadă, sînt declanșate o serie de reflexe preoare de la nivelul sinusului carotidian și de la alte zone barosensibile ale circulației, așa cum este discutat în cap. 15; acestea transmit, la rîndul lor, semnale nervoase simpatice spre vene, determinînd contracția lor, în felul acesta reușindu-se estomparea fenomenelor de încetinire a circulației arteriale sistemice consecutivă pierderii de sînge. Într-adevăr, chiar dacă s-a pierdut 20% din volumul de sînge circulant, sistemul circulator funcționează aproape normal datorită, rezervonului venos variabil.

Rezervoare specifice de sînge. Anumite părți ale sistemului circulator sînt atât de destinse și de compliante, încît au fost denumite specific "rezervoare de sînge". Acestea includ (1) *splina*, care poate uneori să scadă dimensiunile și să elibereze în diverse arii circulatorii pînă la 100 ml sînge; (2) *ficatul*; sinusurile hepatice pot elibera în circulație cîteva sute de mililitri de sînge; (3) *vene abdomenale mari*, ce pot contribui cu pînă la 300 ml și (4) *plexurile venoase subcutanate*, care pot și ele contribui cu cîteva sute de mililitri. Deși nu sînt parte a sistemului venos, *cordul și plămîni* trebuie considerate și ele rezervoare de sînge. De exemplu, în timpul stimulării simpatice cordul își reduce volumul contribuind cu 50-100 ml; plămîni pot și ei contribui cu încă 100-200 ml sînge atunci cînd presiunile pulmonare scad.

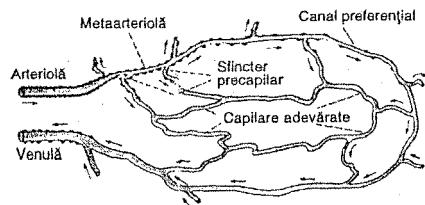


Fig.12-9. Structura patului capilar mezenteric. (După Zweifach: Factors Regulating Blood Pressure, New York, Josiah Macy, Jr., Foundation, 1950)

MICROCIRCULAȚIA

Cea mai importantă funcție a sistemului circulator se desfășoară la nivelul microcirculației, ilustrată în fig.12-9, și anume transportul substanțelor nutritive și preluarea cataboliților celulari. Arteriiolele mici controlează fluxul de sânge în fiecare arie tisulară iar condițiile locale tisulare controlează, la rândul lor, dimensiunea arteriiolelor. Astfel, în majoritatea situațiilor, fiecare țesut controlează fluxul propriu de sânge în raport cu necesitățile sale, subiect discutat în cap. 14.

Structura microcirculației și a sistemului capilar

În fiecare organ, microcirculația este organizată specific pentru a servi nevoilor speciale ale acestuia. În general, fiecare arteră nutritivă ce pătrunde într-un organ se ramifică de 6 pînă la 8 ori înainte ca să devină suficient de mică pentru a fi denumită "arteriolă"; diametrul intern al arteriiolelor este sub 20 microni. Arteriiolele se ramifică apoi de 2 pînă la 5 ori ajungînd la un diametru de 5-9 microni, sângele fiind transmis capilarelor.

Fig.12-9 ilustrează structura unui pat capilar reprezentativ de la nivelul mezenterului, observîndu-se pătrunderea singelui în capilare prin arteriole și părăsirea capilarelor prin venule. Sângele din arteriole trece printr-o serie de metaarteriole, denumite de unii fiziologi arteriole terminale, a căror structură este între arteriolă și capilar. După ce părăsește metaarteriolele, sângele pătrunde în capilare - unele dintre ele sînt mari și se numesc canale preferențiale iar altele sînt mai mici și se numesc capilare adevărate. După ce a traversat capilarul sângele pătrunde în venule și se întoarce în circulația generală.

Arteriiolele au un strat muscular bine reprezentat, diametrul lor putîndu-se modifica de mai multe ori. Metaarteriolele (arteriiolele terminale) nu au strat muscular continuu, fibrele musculare netede înconjurînd vasul în diverse puncte, așa

cum este ilustrat în fig.12-9, prin punctele negre de pe marginea metaarteriiole.

La locul de unde capilarele adevărate pornesc din metaarteriole se află fibre musculare netede care înconjoară capilarul. Acestea formează sfincterul precapilar. Acest sfincter poate deschide sau închide intrarea în capilar.

Venulele sînt considerabil mai mari decît arteriiolele și au un strat muscular mai puțin dezvoltat. Să ne reamintim că presiunea în venule este mult mai mică decît în arteriiole, venulele putîndu-se contracta considerabil mai mult.

Acest aranjament special al patului capilar nu se află peste tot în organism; totuși există unele aranjamente similare care servesc acelorași scopuri. Metaarteriolele (și sfincterele precapilare cînd există) sînt în contact strîns cu țesuturile pe care le deservesc. De aceea, condițiile tisulare locale - concentrația substanțelor nutritive, producții finali de metabolism, ionii de hidrogen ș.a.m.d. - determină efecte directe asupra acestora în timpul reglării fluxului sanguin în fiecare arie tisulară.

Fluxul de sânge în capilare - vasomotricitatea

În mod normal, sângele nu curge continuu prin capilare. El curge cu intermitență, curgînd sau oprindu-se la cîteva secunde sau minute. Cauza acestui fenomen intermitent se numește vasomotricitate, adică vasoconstricția intermitentă a metaarteriiolelor și a sfincterelelor precapilare.

Reglarea vasomotricității. Cel mai important factor descoperit pînă acum care afectează deschiderea și închiderea metaarteriiolelor și a sfincterelelor precapilare este concentrația de O_2 în țesuturi. Cînd consumul de O_2 este mare, perioadele intermitente de curgere a singelui (de deschidere a capilarelor) sînt mult mai frecvente și durata fiecărei perioade de flux este mai mare, permițînd astfel singelui să transporte cantități crescute de O_2 (și substanțe nutritive) la țesuturi. Acest efect, precum și ceilalți factori implicați în controlul fluxului tisular local sînt discutați în capitolul 14.

Funcția capilară medie

În ciuda faptului că fluxul de sânge prin fiecare capilar este intermitent, totdeauna este prezent în țesuturi un număr de capilare deschise, încît funcțiile lor reprezintă o medie. Adică, există o medie a ratei de flux prin fiecare pat capilar tisular, o presiune capilară medie și o rată medie de transfer a substanței între sângele capilar și lichidul interstițial înconjurător. În următorul capitol ne vom ocupa de aceste valori medii. Trebuie să reținem însă că funcțiile medii sînt în realitate funcțiile miliardelor de capilare individuale, fiecare dintre ele operînd intermitent ca răspuns la condițiile tisulare locale.

REFERINȚE

- Chien, S.: Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu.Rev.Physiol.*, 49:177, 1987.
- Chien, S. et al.: Blood flow in small tubes. In Renkin, E.M. and Michel, C.C. (eds): *Handbook of Physiology*, Sec.2, Vol.IV, Bethesda, Md, American Physiological Society, 1984, p.217.
- Froenk, A. (ed.) *Noninvasive diagnosis in cardiovascular disease*. New York, McGraw Hill Book Co., 1989.
- Goerke, J and Mines, A.H.: *Cardiovascular Physiology*. New York, Raven Press, 1988.
- Green, H.D.: *Circulation: Physical principles*. In Glasser, O. (ed.): *Medical Physics*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1944.
- Guyton, A.C.: *Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1980.
- Guyton, A.C. and Jones, C.E.: Central venous pressure: Physiological significance and clinical implications. *Am.Heart.J.*, 86:431, 1973.

- Guyton, A.C. et al: *Cardiac Output and its Regulation*. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1973.
- Guyton, A.C. et al: Pressure-volume curves of the entire arterial and venous system in the living animal. *Am.J.Physiol.*, 184:253, 1956.
- Guyton, J.R.: *Mechanical control of the smooth muscle*. Boca Raton, Fla., CRC Press, 1987, p.121.
- Hochmuth, R.M. and Waugh, R.E.: Erythrocyte membrane elasticity and viscosity. *Annu.Rev.Physiol.*, 49:209, 1987.
- Milnor, W.R.: *Haemodynamics*, 2nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1989.
- Rothe, C.F.: Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol.Rev.*, 63:1281, 1983.
- Vanhoutte, P.M.: *Vasodilation: Vascular Smooth Muscle, Peptides, Autonomic Nervous and Endothelium*. New York, Raven Press, 1988.

INTREBĂRI

1. Desenați conturul normal al presiunii pulsului la nivelul aortei ascendente și numiți presiunea sistolică, presiunea diastolică, incizura și momentul de închidere al valvelor aortice. Care sînt factorii majori ce afectează presiunea pulsului?
2. Explicați modificarea conturului presiunii pulsului pe măsură ce presiunea pulsului este transmisă în arterele periferice.
3. Descrieți metoda auscultatorie pentru măsurarea presiunii arteriale sistolice și a presiunii arteriale diastolice.
4. Descrieți modificările presiunii arteriale sistolice și ale presiunii arteriale diastolice ce apar cu vârsta și cauzele acestor modificări.
5. Discutați factorii care alterează rezistența venoasă.
6. Enumerați factorii ce afectează presiunea venoasă în periferie. Cum afectează factorii "hidrostatici" presiunea venoasă periferică?
7. Discutați și explicați cei mai importanți factori ce determină presiunea din atriu drept.
8. Explicați importanța valvelor venoase și modul lor de funcționare, ca parte a "pompei venoase".
9. De ce venele, mai mult decît alte segmente ale circulației, servesc ca rezervoare de sânge?
10. Descrieți un pat capilar tipic.
11. Ce înțelegeți prin vasomotricitate și cum este fluxul capilar controlat de arteriole, metaarteriole și sfincterul precapilar.

13

Schimburile lichidiene de la nivelul capilarelor, dinamica lichidului interstițial și debitul limfatic

Cele mai importante funcții ale sistemului circulator au loc la nivelul capilarelor și anume: schimburile de substanțe nutritive și de catabolism între țesuturi și sângele circulant. Aprox. 10 miliarde de capilare cu suprafața totală probabilă de 500-700 mp asigură această funcție. Într-adevăr, rareori o celulă funcțională din organism este la o distanță mai mare de 20-30 de micrometri de un capilar.

Scopul acestui capitol este de a discuta transferul substanțelor dintre sânge și lichidele interstițiale. Sînt discutați preponderent factorii ce afectează transferurile lichidiene între sângele circulant și lichidul interstițial precum și reîntoarcerea lichidului interstițial în circulație prin sistemul limfatic.

Structura capilarelor

Capilarele sînt structuri extrem de fine, foarte permeabile, cu pereții formați dintr-un singur strat de celule endoteliale. Aici au loc schimburi de substanțe nutritive și de catabolism între țesuturi și sângele circulant. Aprox. 10 miliarde de capilare cu suprafața totală estimată la 500-700 m² asigură aceste schimburi în tot organismul. Într-adevăr, rareori o celulă funcțională a organismului se află la o distanță mai mare de 20-30 micrometri față de un capilar.

Fig. 13-1 ilustrează structura ultramicroscopică a peretelui capilar tipic, găsită în majoritatea organelor, în special în mușchi și țesutul conjunctiv. Observăm că pereții capilar este format dintr-un singur strat de celule endoteliale situate pe o membrană bazală externă. Grosimea totală a peretelui este de aprox. 0,5 micrometri.

Diametrul capilar este de 4-9 micrometri, suficient de mare pentru ca eritrocitele și celelalte celule sanguine să le străbată. "Porii" membranei capilare. Studiind fig. 13-1 se observă două căi minuscule ce conectează interiorul capilarului cu exteriorul. Una din acestea este "o fantă intercelulară" (intercelular cleft), reprezentînd despăcături fine între celulele endoteliale adiacente. Fiecare dintre "fantele" intercelulare este întreruptă din loc în loc de proeminențe proteice scurte care

mențin celulele endoteliale împreună. Aceste punți proteice sînt, la rîndul lor, întrerupte după o distanță scurtă, astfel încît lichidul poate filtra liber prin "fante". În mod normal fanta este un spațiu foarte uniform cu un diametru de aprox. 6-7 nm, puțin mai mic decît diametrul moleculei de albumină.

Deoarece fantele intercelulare sînt localizate doar la marginea celulei endoteliale, ele reprezintă sub 1/1000 din suprafața totală a capilarului. Cu toate acestea, rata mișcărilor termice ale moleculei de apă, la fel ca și a majorității ionilor hidrosolubili și a moleculelor mici, este atât de rapidă încît toți aceștia vor difuza cu ușurință între interiorul și exteriorul capilarului prin acești "pori-fante" sau clefturi intercelulare.

Deasemenea, în celula endotelială sînt prezente multe vezicule mici plasmalemale. Acestea se formează la una din suprafețele celulei prin absorbția unor mici cantități de plasmă sau lichid extracelular. Ele se pot mișca lent prin celula endotelială și s-a postulat că ele transportă cantități semnificative de substanțe prin pereții capilar.

"Porii" capilarelor din unele organe au caracteristici speciale în vederea satisfacerii nevoilor organului respectiv. Să exemplificăm: la nivelul creierului joncțiunile dintre celulele endoteliale capilare sînt în special joncțiuni strînse, care permit trecerea în țesuturile nervoase doar a moleculelor foarte mici. Aceasta este denumită *bariera hemato-encefalică* și va fi discutată în capitolul 41.

SCHIMBURILE SUBSTANTELOR NUTRITIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE ÎNTRE SÎNGE ȘI LICHIDELE INTERSTIȚIALE

Difuziunea prin membrana capilară

De departe, cel mai important proces prin care substanțele sînt transferate între plasmă și lichidul interstițial este procesul

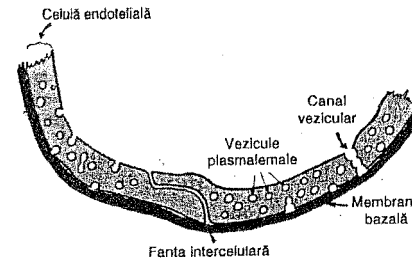


Fig. 13-1. Structura peretelui capilar. Observați, mai ales, fantele intercelulare aflate la joncțiunea dintre celulele endoteliale adiacente; se crede că cea mai mare parte a substanțelor hidrosolubile difuzează la nivelul capilarului prin aceste fante.

de difuziune. Fig. 13-2 ilustrează acest proces arătînd că, pe măsura ce sînt traversează capilarul, un număr uriaș de molecule de apă și de particule dizolvate, difuzează și se reabsorb prin pereții capilar, realizînd un amestec continuu între plasmă și lichidul interstițial. Difuziunea are loc datorită mișcărilor termice ale moleculelor de apă și a substanțelor dizolvate, diversele particule deplasîndu-se la înfrîngere, în toate direcțiile.

Difuziunea substanțelor liposolubile prin membrana capilară. Dacă o substanță este liposolubilă ea poate difuza direct prin membrana celulei capilare fără a trebui să străbată porii acesteia. Astfel de substanțe includ în special O₂ și CO₂. Deoarece ele pot traversa orice porțiune a membranei capilare, rata lor de transport prin membrana capilară este cu mult mai mare decît cea a substanțelor neliposolubile, cum ar fi ionii de sodiu, glucoza, ș.a.m.d.

Difuziunea substanțelor hidrosolubile prin membrana capilară. Multe substanțe necesare țesuturilor sînt hidrosolubile și nu pot traversa membranele lipidice ale celulelor endoteliale capilare; exemple de substanțe hidrosolubile: moleculele de apă, ionii de sodiu, ionii de clor și glucoza. În ciuda faptului că mai puțin de 1/1000 din suprafața totală a capilarului este reprezentată de joncțiunile

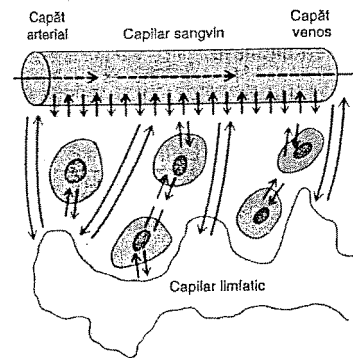


Fig. 13-2. Difuziunea lichidului și a substanțelor dizolvate între capilar și spațiul interstițial.

intercelulare, viteza mișcării termice moleculare este atât de mare, încît chiar și această suprafață mică este suficientă difuziunii uriașe a apei și a substanțelor hidrosolubile prin acești pori. Pentru a avea o idee a extremei rapidități cu care aceste substanțe difuzează, trebuie să știm că *rata de difuziune a moleculelor de apă prin membrana capilară este de aprox. 80 de ori mai mare decît rata de curgere liniară a plasmă de-a lungul capilarului*. Adică, apa plasmatică este schimbată cu apa interstițială de 80 de ori mai repede decît viteza cu care parcurge plasmă întreaga lungime a capilarului.

Efectul dimensiunilor moleculare asupra trecerii prin "pori". Diametrul de 6-7 nanometri al porilor-fantei intercelulare de la nivelul capilarului, este de aprox. 20 de ori mai mare decît diametrul moleculei de apă, acestea reprezentînd cele mai mici molecule ce trec prin porii capilarelor. Pe de altă parte, diametrul moleculelor de proteine plasmatică este puțin mai mare decît diametrul porilor. Alte substanțe, cum ar fi ionii de sodiu, ionii de clor, glucoza și ureea au diametre intermediare. De aceea, este evident că permeabilitatea porilor capilari pentru diferite substanțe variază în funcție de diametrul moleculelor lor.

Tabelul 13-1 redă permeabilitățile relative ale porilor capilarelor din țesutul muscular pentru majoritatea substanțelor ce vin în contact cu membrana capilară, ilustrînd că permeabilitatea pentru moleculele de glucoză reprezintă 0,6 față de cea pentru moleculele de apă, în timp ce permeabilitatea pentru moleculele de albumină este foarte scăzută.

Efectul diferenței de concentrație asupra ratei nete de difuziune prin membrana capilară. Rata netă de difuziune a unei substanțe prin orice membrană este proporțională cu diferența de concentrație de o parte și de alta a membranei. Adică, cu cît diferența de concentrație a unei substanțe de cele două părți ale membranei capilare va fi mai mare cu atît mai mare va fi deplasarea substanței prin membrană. Astfel, concentrația de O₂ în sânge, în mod normal, este mai mare decît în lichidul interstițial. De aceea cantități mari de O₂ se deplasează din sânge spre țesuturi. Invers, concentrația de CO₂ este mai mare în țesuturi decît în sânge, ceea ce evident va determina CO₂ să se deplaseze dinspre țesuturi spre sânge.

INTERSTIȚIUL ȘI LICHIDUL INTERSTIȚIAL

Aproximativ o șesime din organism este reprezentată de spațiul dintre celule, numit în general *spațiu interstițial*. Lichidul din acest spațiu se numește *lichid interstițial*.

Structura interstițialului este ilustrată în fig. 13-3. Acesta este constituit din două tipuri principale de structuri solide: (1) fascicule de fibre de collagen și (2) filamente de proteoglicani. Fasciculele de collagen se întind pe distanțe mari în spațiul interstițial. Ele sînt extrem de puternice și de aceea conferă cea mai mare parte a rezistenței la întindere a țesutului. Filamentele de proteoglicani, pe de altă parte, sînt extrem de subțiri; sînt molecule spiralete ce conțin 98% acid hialuronic și 2% proteine. Aceste molecule sînt atât de subțiri, încît nu pot fi văzute cu microscopul optic și sînt greu de observat chiar și cu microscopul electronic. Ele formează o rețea foarte fină de filamente reticulare.

"Gelu" interstițial. Lichidul interstițial este rezultatul filtrării capilare. El conține aproape aceiași constituenți ca și ai plasmă cu excepția proteinelor care se află în concentrații

TABEL 13-1. PERMEABILITATEA RELATIVĂ A PORILOR CAPILARELOR DIN TESUTUL MUSCULAR FAȚĂ DE MOLECULE DE DIFERITE DIMENSIUNI

Substanța	Greutatea moleculară	Permeabilitatea
Apă	18	1,00
NaCl	58,5	0,96
Uree	60	0,8
Glucoză	180	0,6
Sucroză (Zaharoză)	342	0,4
Inulină	5000	0,2
Miogloblină	17.600	0,03
Hemoglobină	68.000	0,01
Albumină	69.000	0,0001

După Pappenheimer: © Physiol. Rev. 33:389, 1953.

scăzute deoarece proteinele filtrează greu prin capilare. Acest lichid este "încăușat" în special în spațiile minuscule dintre filamentele de proteoglicani. Această combinație de filamente de proteoglicani și lichid încăușat între acestea, are caracteristici de gel și de aceea este frecvent denumită *gel tisular*.

Datorită numărului mare de filamente de proteoglicani, lichidele *curg* foarte greu prin gelul tisular, acestea *difuzând* prin gel. Adică se deplasează moleculă cu moleculă dintr-un loc în altul, mai degrabă printr-un proces de mișcare cinetică decât printr-un proces de deplasare în ansamblu.

Din fericire, difuziunea prin gel se petrece aproximativ la fel ca în lichidul liber, în proporție de 95-99%. Datorită distanțelor mici dintre capilare și celulele tisulare, această difuziune permite transmiterea directă prin interstițiu nu numai a moleculelor de apă ci și a electroliților, substanțelor nutritive, produșilor de catabolism celular, O₂, CO₂, ș.a.m.d.

Lichidul liber interstițial. Deși aproape tot lichidul din interstițiu este încăușat în gelul tisular, ocazional sînt prezente mici "rîulețe" și vezicule de lichid "liber", ceea ce înseamnă lichid ce poate circula liber, nesechestrat între filamentele de proteoglicani. Cînd un colorant este injectat în circulație, deseori în interstițiu pot apărea mici "rîulețe", vizibile de cele mai multe ori la suprafața fibrelor de colagen sau a celulelor.

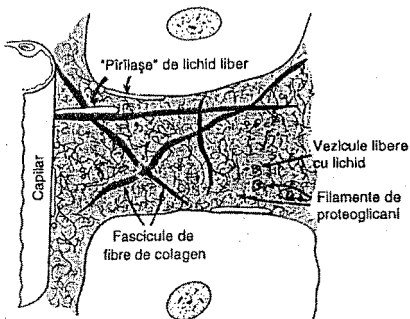


Fig. 13-3. Structura interstițială. Filamentele de proteoglicani umplu spațiile dintre fasciculele de fibre de colagen. Se observă vezicule libere de lichid precum și lichid liber sub formă de "rîulețe".

Cantitățile de lichid "liber" prezente în țesuturile *normale* sînt foarte reduse, de obicei sub 1%. Pe de altă parte, cînd în țesuturi se dezvoltă *edeme*, aceste "rîulețe" mici de lichid liber se *expansiunează*, ajungînd să constituie jumătate din lichidul interstițial, așa cum vom vedea în capitoul de față.

DISTRIBUȚIA VOLUMELOR LICHIDIENE ÎNTRE PLASMĂ ȘI LICHIDUL INTERȘTIAL

Presiunea din capilare tinde să forțeze trecerea prin porii capilarelor în spațiul interstițial, a lichidelor și a substanțelor dizolvate. În schimb, presiunea osmotică determinată de proteinele plasmatică (denumită și presiune *coloid-osmotică*) tinde să determine mișcarea osmotică a lichidului din interstițiu în sînge; presiunea coloid-osmotică este cea care previne pierderile semnificative de lichid din sînge în spațiile interstițiale. Sistemul limfatic este de asemenea important deoarece reîntoarce în circulație cantitățile mici de proteine și lichide ce se pierd în spațiile interstițiale. În următoarele două paragrafe vom discuta factorii ce determină deplasarea într-un sens sau altul a lichidelor prin membrana capilară și în ultimul capitol vom discuta rolul sistemului limfatic în acest mecanism.

Cele patru forțe principale ce determină mișcarea lichidelor prin membrana capilară. Fig. 13-4 ilustrează cele patru forțe ce determină fie deplasarea lichidului din vas în spațiile interstițiale fie în sens opus; acestea se numesc forțele lui Starling, în onoarea primului fiziolog care a demonstrat importanța lor. Acestea sînt:

1. *Presiunea capilară (Pc)* care tinde să deplaseze lichidele afară din vas prin membrana capilară;
2. *Presiunea lichidului interstițial (Pi)* care tinde să deplaseze lichidele în interiorul vasului prin membrana capilară atunci cînd Pi este pozitivă și în afara lui cînd Pi este negativă;
3. *Presiunea coloid osmotică a plasmiei (Πp)* ce tinde să determine osmoza lichidului în vas prin membrană;
4. *Presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial (Πi)* ce tinde să determine osmoza lichidului în afara vasului, prin membrana capilară.

Presiunea capilară

Pentru estimarea presiunii capilare s-au folosit două metode diferite: (1) *canularea directă a capilarului*, prin care

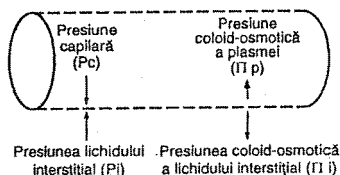


Fig. 13-4. Forțele operaționale la nivelul membranei capilare ce asigură deplasarea lichidului spre exterior sau interior prin membrana capilară.

presiunea capilară medie s-a demonstrat a fi de 25 mm Hg și (2) *măsurarea funcțională indirectă a presiunii capilare*, prin care presiunea capilară medie s-a demonstrat a fi de 17 mm Hg. Aceste metode sînt:

Metoda micropipetării pentru determinarea presiunii capilare. Pentru determinarea presiunii capilare prin canulare, este introdusă o micropipetă din sticlă direct în capilar, presiunea fiind măsurată cu ajutorul unui sistem micromanometric adecvat. Folosind această metodă, s-a măsurat presiunea din capilarele țesuturilor superficiale și din ansele capilare mari din tegumentele de la baza unghiei. Măsurătorile au demonstrat presiuni de 30-40 mm Hg la capătul arterial al capilarelor, de 10-15 mm Hg la capătul venos și de 25 mm Hg la mijlocul capilarelor.

Metoda izogravimetrică de determinare indirectă a presiunii capilare "funcționale". Fig. 13-5 ilustrează o metodă *izogravimetrică*, de estimare a presiunii capilare. Figura arată un fragment intestinal ținut pe unul din brațele balanței gravimetrice. Se perfuzează sînge prin intestin. Cînd presiunea arterială este scăzută, scăderea presiunii în capilar permite ca presiunea osmotică exercitată de proteinele plasmatică să determine absorbția lichidelor din pereții intestinali, greutatea fragmentului de intestin scăzînd. Aceasta va determina imediat deplasarea brațului balanței. Pentru a preveni scăderea în greutate, se crește presiunea venoasă la valori ce vor anula efectul scăderii presiunii arteriale. Cu alte cuvinte, presiunea capilară este menținută la un nivel constant în timp ce presiunea arterială scade și presiunea venoasă crește.

În partea inferioară a figurii sînt ilustrate modificările presiunii arteriale și venoase ce anulează perfect toate modificările de greutate. Graficele liniare ale presiunii arteriale și venoase se întîlnesc unele cu altele la presiunea de 17 mm Hg. De aceea, în cursul acestei determinări, presiunea capilară trebuie să fi fost tot timpul de 17 mm Hg,

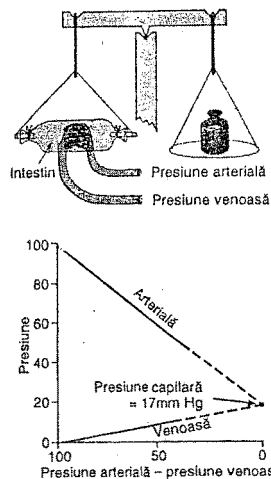


Fig. 13-5. Metoda izogravimetrică de măsurare a presiunii capilare (explicată în text)

altfel ar fi apărut procese de filtrare sau reabsorbție. Deci, presiunea capilară funcțională a fost determinată ca fiind de 17 mm Hg.

Presiunea capilară funcțională. Este clar că cele două metode menționate mai sus nu ajung la aceeași valoare a presiunii capilare. Totuși, metoda izogravimetrică determină presiunea capilară care echilibrează toate forțele ce tind să deplaseze lichidul în interiorul sau în afara capilarului. Așa timp cît această balanță de forțe este echilibrată, presiunea capilară funcțională trebuie să fie mai apropiată de presiunea determinată prin metoda izogravimetrică, motiv pentru care presiunea capilară funcțională se consideră de aprox. 17 mm Hg.

Este foarte ușor să explicăm de ce metodele de canulare dau valori ale presiunii capilare atât de mari. Cel mai important motiv este acela că aceste măsurători sînt de obicei făcute capilarelor al căror capăt arterial este deschis, sîngele curgînd liber prin capilar. Totuși ar trebui să ne reamintim din discuția anterioară despre vasomotricitatea capilară că în cea mai mare parte a ciclului vasomotor metaarteriolele și sfîncerele precapilare sînt, în mod normal, închise. Cînd acestea sînt închise, presiunea capilară dincolo de zonele de închidere trebuie să fie egală cu presiunea de la capetele venoase ale capilarului, adică de 10 mm Hg. De aceea, cînd facem estimări pe o perioadă de timp trebuie să ne așteptăm să găsim o presiune capilară medie funcțională la valori mai apropiate de presiunea de la capetele venoase ale capilarului decât de la cele arteriale.

Mai sînt încă două motive pentru care presiunea capilară este inferioară celei determinate prin canulare. Unul dintre acestea este că sînt mult mai multe capilare venoase decât arteriale, iar alt motiv este permeabilitatea de cîteva ori mai mare a capilarelor venoase decât a celor arteriale. Ambele aceste efecte pledează, de asemenea, în favoarea plasării presiunii capilare la valori mult mai scăzute.

Presiunea lichidului interstițial

Așa cum s-a determinat și presiunea capilară, folosind o altă serie de metode s-a determinat și presiunea din lichidul interstițial, fiecare tehnică dînd valori ușor diferite, dar toate fiind *negative*, adică sub presiunea atmosferică. Cele două metode mai folosite, au fost: (1) *canularea directă* cu micropipete a țesuturilor și (2) *măsurarea presiunii cu ajutorul capsulelor perforate implantate*.

Măsurarea presiunii lichidului interstițial cu ajutorul micropipetelor. Pentru determinarea presiunii lichidului interstițial poate fi folosit același tip de micropipetă ca la determinarea presiunii capilare. Virful acestor micropipete are diametrul de aprox. 1 micron, dar chiar și așa este de 20 de ori mai mare decât dimensiunea spațiului dintre filamentele de proteoglicani din interstițiu. De aceea, presiunea măsurată este probabil presiunea din "pușgile" de lichid liber.

Cele mai recente valori obținute folosind metode de determinare a presiunii prin micropipetări, sînt în jur de -1 mm Hg, cu limite între -4 și +1 mm Hg, dînd o medie a valorii presiunii tisulare ușor inferioară presiunii atmosferice.

Măsurarea presiunii lichidului liber interstițial prin implantarea de capsule perforate. Fig. 13-6 ilustrează o metodă de determinare indirectă a presiunii lichidului interstițial, explicată în continuare: se plantează în țesuturi

o capsulă mică din plastic, perforată cu sute de orificii; leziunea consecutivă implantării se vindecă în timp de aproximativ o lună. La sfârșitul lunii, țesuturile au migrat în interiorul capsulei prin orificiile acesteia. Astfel, cavitatea capsulei se umple cu lichidul ce circulă liber prin perforații, spre și dinspre spațiul interstițial. De aceea, presiunea din capsulă trebuie să fie egală cu presiunea lichidului interstițial. Se introduce prin piele un ac și printr-una din perforațiile capsulei se ajunge în interiorul acesteia, presiunea de la acest nivel fiind măsurată cu ajutorul unui manometru adecvat.

Presiunea lichidului interstițial liber din țesutul subcutanat, determinată prin această metodă, este, în mod normal, aproximativ de -6 mm Hg. Această presiune este inferioară presiunii atmosferice – cu alte cuvinte este un semivacuum sau o forță de sucțiune.

Este presiunea lichidului interstițial din țesutul subcutanat cu adevărat subatmosferică?

Conceptul prin care presiunea din lichidul interstițial este estimată ca fiind subatmosferică, în multe din țesuturile organismului, a început prin observații clinice care n-au putut fi explicate prin conceptele anterioare, care postulau că presiunea lichidului interstițial este întotdeauna pozitivă. Există două observații pertinente, și anume:

1. Când se plasează o grefă de piele pe o suprafață concavă a organismului, cum ar fi la nivelul orbitei, după scoaterea ochiului, lichidele tind inițial să se colecteze sub grefă, înaintea ca pielea să se atașeze de orbită. Într-o fază mai tardivă are loc resorbția lichidului. Fără îndoială că anumite forțe negative subcutanate determină resorbția lichidului de sub grefă, "sucționând" în același timp grefa către cavitatea orbitară.
2. În majoritatea cavităților naturale ale organismului, acolo unde există lichid liber în echilibru dinamic cu lichidul interstițial din jur, presiunile măsurate au fost găsite negative. Dintre acestea cităm:

spațiul intrapleural: -8 mm Hg
 spațiul din articulațiile sinoviale: între -4 și -6 mm Hg
 spațiul epidural: între -4 și -6 mm Hg.

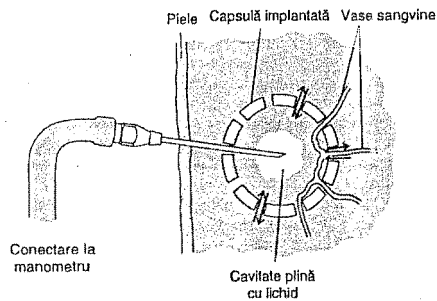


Fig. 13-6. Metoda capsulei perforate pentru măsurarea presiunii lichidului interstițial.

Rezumat. Valoarea medie a presiunii lichidului interstițial în țesutul subcutanat lax. Deși metodele menționate anterior au condus la determinarea unor valori ușor diferite ale presiunii lichidului interstițial, este acum general acceptat, de către majoritatea fiziologilor, că adevărata presiune a lichidului interstițial din țesutul subcutanat lax este ușor inferioară presiunii atmosferice. O valoare a presiunii pe care majoritatea specialiștilor începe să o accepte este de -3 mm Hg. Totuși, în toate țesuturile cu înveliș fibros sau fascial ce mențin laolaltă structurile organului respectiv, presiunea de sub aceste învelișuri constrictive este de obicei mai ridicată.

Cauza principală a presiunii negative este pomparea prin sistemul limfatic

Sistemul limfatic este discutat în ultimul capitol, dar trebuie să înțelegem aici că acesta joacă un rol important în determinarea presiunii lichidului interstițial. Sistemul limfatic este un sistem "de drenaj", ce îndepărtează din spațiile tisulare excesul de lichide, resturile celulare și alte substanțe. Cercetările au arătat că atunci când cantitățile de lichide ce se pierd prin vasele capilare sanguine nu sînt prea mari, cum este de fapt cazul cu majoritatea țesuturilor, capilarele limfatice exercită un efect de pompe intermitente de "vid", responsabil de valoarea negativă medie a presiunii din țesuturile laxte. Detaliile pompei limfatice vor fi discutate ceva mai târziu în cadrul acestui capitol.

Presiunea coloid-osmotică a plasmii

Presiunea coloid-osmotică determinată de proteine. Proteinele sînt singurele substanțe dizolvate în plasmă și lichidul interstițial care practic nu difuzează prin membrana capilară. Mai mult decît atât, cînd cantități mici de proteine difuzează în spațiul interstițial ele sînt rapid îndepărtate de către vasele limfatice. De aceea, concentrația de proteine este de aprox. 2-3 ori mai mare în plasmă decît în lichidul interstițial, adică 7,3 g/dl în plasmă, față de 2-3 g/dl în lichidul interstițial.

În discuția referitoare la presiunea osmotică din cap. 4, s-a subliniat că doar acele substanțe care nu pot trece printr-o membrană semipermeabilă exercită presiune osmotică. Deoarece proteinele sînt singurii constituenți solubili ce nu pot penetra porii membranei capilare, proteinele din plasmă și lichidele interstițiale sînt răspunzătoare de presiunea osmotică de la nivelul membranei capilare. Pentru a deosebi această presiune osmotică de cea care se manifestă la nivelul membranei celulare se folosește termenul de presiune coloid-osmotică sau presiune oncotică. Termenul de presiune "coloid"-osmotică derivă din faptul că o soluție de proteine seamănă cu o soluție coloidală, deși ea este o soluție adevărată (presiunea osmotică ce rezultă la nivelul membranei celulare este deseori denumită și presiune osmotică totală, pentru a o deosebi de presiunea coloid-osmotică, deoarece toate substanțele dizolvate în lichidele organismului exercită presiune osmotică la nivelul membranelor celulare).

Valorile normale ale presiunii coloid osmotice plasmice. Presiunea coloid-osmotică a plasmii umane normale este de aprox. 28 mm Hg. Observăm că această valoare este de numai 1/200 din valoarea presiunii osmotice

totale ce se dezvoltă la nivelul membranei unei celule normale, în condițiile în care de o parte a membranei celulare se află lichid interstițial normal iar de cealaltă apă pură. De aceea presiunea coloid osmotică a plasmii este de fapt o forță osmotică slabă; dar chiar și așa, această presiune joacă un rol deosebit de important în menținerea constantă a volumului singelui și al lichidelor interstițiale.

Efectele diverselor proteine plasmatice asupra presiunii coloid-osmotice. Proteinele plasmatice sînt un amestec de proteine ce conțin albumine cu o greutate moleculară medie de 69.000, globuline - 140.000; și fibrinogen - 400.000. Astfel un gram de globuline conține numai jumătate din numărul de molecule conținute de un gram de albumine, iar un gram de fibrinogen conține doar 1/6 din numărul de molecule ale unui gram de albumine. (Să ne reamintim că presiunea osmotică depinde de numărul de molecule dizolvate în lichid și nu de greutatea lor moleculară, vezi cap. 4). Concentrațiile relative a diverselor tipuri de proteine plasmatice și presiunile coloid osmotice corespunzătoare sînt:

	g/dl	Πp (mm Hg)
Albumine	4,5	21,8
Globuline	2,5	6,0
Fibrinogen	0,3	0,2
Total	7,3	28,0

Ca urmare, aproximativ 75% din presiunea coloid osmotică totală a plasmii este dată de fracțiunea albuminică, 25% de globuline și aproape deloc de fibrinogen. De aceea, din punct de vedere al dinamicii capilare, cele mai importante sînt albuminele.

Presiunea coloid osmotică a lichidului interstițial

Deși dimensiunile porilor capilari sînt mai mici decît dimensiunile moleculelor proteinelor plasmatice, acest lucru nu este adevărat pentru toți porii. De aceea, cantități mici de proteine plasmatice trec prin porii capilari în spațiile interstițiale.

Cantitatea totală de proteine din cei 12 litri de lichid interstițial ai organismului este de fapt mai mare decît cantitatea totală de proteine din plasmă, dar, deoarece acest volum este de 4 ori mai mare decît volumul plasmatic, concentrația medie de proteine din lichidul interstițial este egală cu 40% din cea a plasmii, sau aproximativ 3 g/dl. Presiunea coloid osmotică medie pentru această concentrație de proteine din lichidul interstițial este de aproximativ 8 mm Hg.

Schimburile lichidiene prin membrana capilară

Acum, după discutarea factorilor ce afectează dinamica prin membrana capilară, vom pune toate acestea împreună și vom vedea cum funcționează un capilar normal.

Presiunea capilară la capătul arterial este în medie cu 15 pînă la 25 mm Hg mai mare decît la capătul venos. Datorită

acestei diferențe, lichidul "filtrează" din capilar la capătul arterial și este reabsorbit la capătul venos. Aceasta va determina ca un mic volum de lichid să "curgă" efectiv prin țesuturi, de la capetele arteriale ale capilarelor la cele venoase. Dinamica acestei curgeri este următoarea:

Analiza forțelor ce determină filtrarea la capătul arterial capilar. Forțele medii ce operează la capătul arterial capilar și determină deplasări prin membrana capilară sînt:

	mm Hg
<i>Forțe ce tind să deplaseze lichidul în afară:</i>	
Presiunea capilară	30
Presiunea negativă a lichidului interstițial liber	3
Presiunea coloid osmotică a lichidului interstițial	8
FORȚELE TOTALE DE FILTRARE	41
<i>Forțe ce tind să deplaseze lichidul spre interiorul vasului:</i>	
Presiunea coloid osmotică a plasmii	28
FORȚA TOTALĂ DE REABSORBȚIE	28
<i>Suma forțelor</i>	
Filtrare	41
Resorbție	28
FORȚA NETĂ DE FILTRARE	13

Astfel, suma acestor forțe la capătul arterial capilar arată că presiunea netă de filtrare este de 13 mm Hg, înzind să deplaseze lichidele afară din vas.

Această presiune de 13 mm Hg, determină filtrarea în interstițiu la capătul arterial al capilarului a aproximativ 0,5 % din plasmă.

Analiza reabsorbției la capătul venos al capilarului. Presiunea capilară scăzută la capătul venos schimbă balanța de forțe în favoarea reabsorbției după cum urmează:

	mm Hg
<i>Forțe ce tind să deplaseze lichidele în vas</i>	
Presiunea coloid osmotică a plasmii	28
FORȚELE TOTALE DE REABSORBȚIE	28
<i>Forțe ce tind să scoată lichidele din vas</i>	
Presiunea capilară	10
Presiunea negativă a lichidului interstițial	3
Presiunea coloid osmotică a lichidului interstițial	8
FORȚELE TOTALE DE FILTRARE	21
<i>Suma forțelor</i>	
Reabsorbție	28
Filtrare	21
FORȚA NETĂ DE REABSORBȚIE	7

Astfel, forța ce determină deplasarea lichidelor către interiorul capilarelor, 28 mm Hg, este mai mare decît forța de filtrare, de 21 mm Hg. Diferența de 7 mm Hg, reprezintă presiunea de reabsorbție. Presiunea de filtrare, dar capilarele venoase sînt mult mai numeroase și mai permeabile decît capilarele arteriale, astfel încît este necesară o presiune mult mai mică pentru a determina reabsorbția.

Presiunea de reabsorbție determină ca 9/10 din lichidele filtrate la capătul arterial să se reabsoarbă complet la capătul venos, cealaltă zecime fiind preluată de vasele limfatice.

Echilibrul Starling în schimburile capilare

E.H. Starling a arătat, cu aproape un secol în urmă, că, în condiții normale, la nivelul membranei capilare există o stare aproape de echilibru, unde cantitatea de lichide ce filtrează la un moment dat din unele capilare este aproximativ egală cu cantitatea de lichide ce se reîntoarce în circulație prin absorbția de la nivelul altor capilare. Ușorul dezechilibru ce se produce generează un mic volum de lichid ce se reîntoarce în circulația sanguină pe cale limfatică. Următorul grafic arată dinamica medie normală a sistemului capilar. De data aceasta am introdus noțiunea de presiune capilară funcțională medie având 17,3 mm Hg, valoare puțin mai ridicată comparativ cu cele analizate anterior, tocmai cu scopul de a scoate în evidență faptul că în realitate acel dezechilibru este foarte mic.

	mm Hg
<i>Forțe medii ce tind să deplaseze lichidul în afara vasului:</i>	
Presiunea capilară medie	17,3
Presiunea negativă a lichidului interstițial	3,0
Presiunea coloid osmotică a lichidului interstițial	8,0
FORȚELE TOTALE DE FILTRARE	28,3
<i>Forțe medii ce tind să introducă lichidul în vas:</i>	
Presiunea coloid osmotică a plasmei	28,0
FORȚELE TOTALE DE REABSORBȚIE	28,0
<i>Suma forțelor medii:</i>	
Filtrare	28,3
Reabsorbție	28,0
FORȚA NETĂ DE FILTRARE	0,3

Astfel, constatăm o stare foarte aproape de echilibru, dar persistă o ușoară inegalitate de forțe, de 0,3 mm Hg, ce determină ca o cantitate ușor mai mare de lichid să filtreze în spațiul interstițial față de cel reabsorbit. Acest ușor exces de filtrare se numește *filtrare netă* și este contrabalansat de reîntoarcerea în circulație a lichidului prin sistemul limfatic. Rata normală de filtrare netă în întreg organismul este de numai 2 ml/min.

Efectul creșterii inegalității de forțe la nivelul membranei capilare

Dacă presiunea medie capilară crește peste 17 mm Hg, forța netă de filtrare a lichidelor în spațiile tisulare crește. Astfel o creștere a presiunii medii capilare cu 20 mm Hg determină o creștere a presiunii nete de filtrare de la 0,3 mm Hg la 20,3 mm Hg, ceea ce înseamnă o filtrare netă lichidiană în spațiile interstițiale de 68 de ori mai mare decât cea normală. Aceasta va determina un flux limfatic efectiv de 68 de ori mai mare, cantitate mult prea mare de lichid pentru a fi transportată de sistemul limfatic. Ca urmare, lichidele încep să se acumuleze în spațiile interstițiale, ducând la apariția edemelor.

Invers, dacă presiunea capilară scade foarte mult, în locul filtrării va avea loc reabsorbția netă de lichide, volumul sanguin va crește pe seama lichidului interstițial. Acest efect determinat de inegalitatea forțelor la nivelul membranei capilare este detaliat în capitolul 20, referitor la formarea edemelor.

SISTEMUL LIMFATIC

Sistemul limfatic reprezintă o cale accesorie prin care lichidele pot circula din spațiul interstițial în sânge. Important este faptul că vasele limfatice transportă proteine și particule mari, care nu mai pot fi reabsorbite direct în capilarul sanguin. Îndepărtarea proteinelor din spațiile interstițiale reprezintă o funcție esențială, fără de care nu am putea supraviețui mai mult de 24 ore.

Căile limfatice ale organismului

Aproape toate țesuturile organismului, cu excepția a foarte puține, au capilare limfatice ce drenează excesul de lichide direct din spațiul interstițial. Obligativ, toate limfaticele din regiunea inferioară a corpului – și în special cele de la nivelul membrelor inferioare – colectează în *ductul toracic* care se varsă în sistemul venos la joncțiunea venei jugulare interne *sîngi* cu vena subclavie stîngă, așa cum este ilustrat în fig. 13-7. Limfa din partea stîngă a capului, mîna stîngă și din unele părți ale toracelui intră în ductul toracic înainte ca el să se verse în sistemul venos. Limfa din regiunea dreaptă a capului și gîtului, mîna dreaptă și restul toracelui intră în *ductul limfatic drept*, ce se varsă în sistemul venos de la joncțiunea subclaviei drepte cu vena jugulară internă dreaptă.

Capilarele limfatice și permeabilitatea lor. Majoritatea lichidelor ce filtrează la capătul arterial al capilarul curg printre celule și în final sînt reabsorbite la *capătul venos* al acestor capilare sanguine; aproximativ 1/10 din lichide pătrund în *capilarul limfatic* și se reîntorc în circulație prin sistemul limfatic și nu prin capilarele venoase.

Cantitatea minimă de lichid ce se reîntoarce în circulație pe cale limfatică este extrem de importantă deoarece substanțele cu greutate moleculară mare cum ar fi proteinele, nu pot fi reabsorbite la capătul venos al capilarului. Ele pot însă intra fără prea multă dificultate în capilarele limfatice. Acest fenomen se petrece datorită structurii speciale a capilarului limfatic, ilustrat în fig. 13-8. Această figură arată celulele endoteliale de la nivelul capilarului limfatic, atașate prin *filamente de ancorare* de țesutul conjunctiv înconjurător. La nivelul joncțiunilor dintre celulele endoteliale adiacente, marginile celulelor endoteliale se suprapun de obicei unele peste altele, astfel încît aceste membrane suprapuse se pot deplasa liber spre interior, formînd valve minuscule ce se deschid spre interiorul capilarului. Lichidul interstițial împreună cu particulele sale poate forța deschiderea acestor valve trecînd direct în capilarul limfatic. Lichidul înfrîmîpînă dificultăți la părăsirea capilarului; astfel, o dată intrat, orice încercare de reîntoarcere va încheie valva. Limfaticele prezintă deci valve atît la nivelul capetelor terminale, precum și de-a lungul vaselor mari pînă în locul unde se varsă în circulația sanguină.

Formarea limfei

Limfa este derivată din lichidul interstițial care trece în vasele limfatice. De aceea, limfa, pe măsură ce trece prin fiecare țesut, are aproape aceeași compoziție cu cea a lichidului interstițial.

Concentrația de proteine din majoritatea lichidelor interstițiale tisulare este de aproximativ 2 g/dl, iar concentrația de proteine din limfa ce vine de la aceste țesuturi are aproape

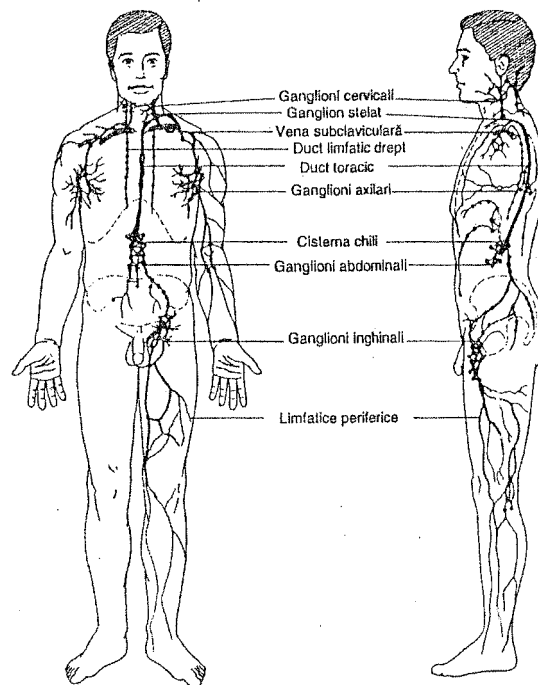


Fig. 13-7. Sistemul limfatic.

aceeași valoare. Pe de altă parte, limfa formată în ficat, are o concentrație de proteine de 6 g/dl, iar cea formată la nivel intestinal de 3-4 g/dl. Deoarece aprox. 2/3 din toată limfa provine de la ficat și intestin, limfa toracică, care este un amestec de limfă din tot organismul, are de obicei o concentrație de proteine de 3-5 g/dl.

Sistemul limfatic este de asemenea una din căile majore de absorbție a substanțelor nutritive din tractul gastro-intestinal, fiind calea principală pentru absorbția grăsimilor,

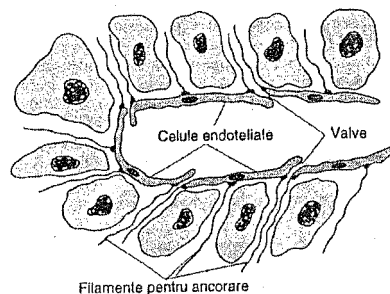


Fig. 13-8. Structura specială a capilarelor limfatice care permite trecerea substanțelor cu greutate moleculară mare înapoi în circulație.

așa cum se va discuta în cap. 44. Într-adevăr, după un prînz bogat în grăsimi, ductul toracic conține 1-2% lipide.

În sfîrșit, chiar și particulele mari cum ar fi bacteriile, se pot infiltra printre celulele endoteliale ale capilarelor limfatice, pătrunzînd astfel în limfă. Pe măsură ce limfa trece prin ganglionii limfatici aceste particule sînt îndepărtate și distruse, așa cum este arătat în cap. 24.

Rata fluxului limfatic

În condiții de repaus, prin *ductul toracic* curg cam 100 ml limfă pe oră, și probabil alți 20 ml intră în circulație în fiecare oră prin alte canale, fluxul limfatic total fiind 120 ml/oră. Aceasta reprezintă doar 1/10 din rata de lichide filtrate la capătul arterial al capilarelor din spațiile tisulare ale organismului. Rata fluxului limfatic este determinată în special de doi factori: (1) presiunea lichidului interstițial și (2) gradul de activitate a pompei limfatice.

Efectul presiunii lichidului interstițial asupra fluxului limfatic. Fig. 13-9 ilustrează efectele diferitelor nivele ale presiunii lichidului interstițial asupra fluxului limfatic, măsurat la membrele cîinelui. Observăm că fluxul limfatic este foarte mic atunci cînd presiunile lichidului interstițial sînt mai negative de -6 mm Hg. Pe măsură ce presiunea crește la valori ușor peste 0 mm Hg (presiunea atmosferică), fluxul crește de peste 20 de ori. De aceea, orice factor ce determină creșterea presiunii lichidului interstițial va determina creșterea fluxului limfatic.

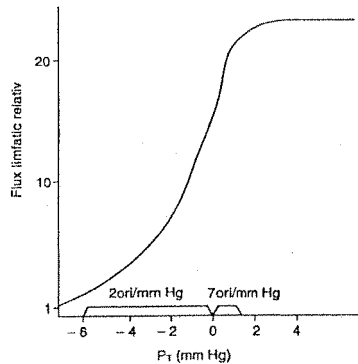


Fig. 13-9. Relația între presiunea lichidului interstițial și fluxul limfatic. Observați că fluxul limfatic atinge un maximum pe măsură ce presiunea interstițială crește ușor peste presiunea atmosferică (0 mmHg) (Cu amabilitatea Dr. Harry Gibson și Aubrey Taylor)

Totuși, observăm că atunci când presiunea lichidului interstițial atinge valori cu 1-2 mm Hg mai mari decât presiunea atmosferică, fluxul limfatic nu mai continuă să crească, chiar dacă presiunea continuă să crească. Aceasta apare probabil datorită faptului că o creștere a presiunii tisulare determină nu numai creșterea lichidelor în capilarele limfatice, dar și compresia extrinsecă a vaselor limfatice mari, îngreunând fluxul limfatic. Acești doi factori par să se contrabalanseze.

Efectul pompei limfatice. Există valve în toate vasele limfatice; valve, tipice aparținând *colectoarelor limfatice* în care se varsă capilarele limfatice, sînt ilustrate în fig. 13-10. În vasele limfatice mari, există valve la fiecare cîteva mm, iar în limfaticele mici, acestea sînt și mai dese.

Imaginile dinamice ale vaselor limfatice expuse, afit la animale cît și la oameni arată că atunci cînd un vas limfatic este destins de limfă, musculatura netedă din pereți se contractă automat. Mai mult decît afit, fiecare segment de vas limfatic situat între valve succesive funcționează ca o pompă automată separată. Adică, umplerea unui segment va determina contractia acestuia, lichidul fiind pompat prin valve în următorul segment limfatic. Acesta se umple și, cîteva secunde mai tîrziu, se contractă și el, procesul continuînd de-a lungul vasului limfatic, pînă la vîrsarea limfei. Intr-un vas limfatic mare, această pompă limfatică generează presiuni de pînă la 25-50 mm Hg, dacă înaintarea limfei este blocată.

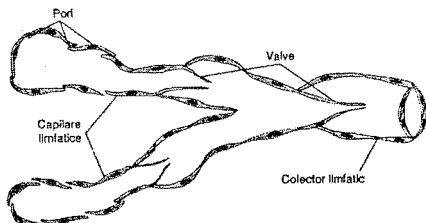


Fig. 13-10. Structura capilarelor limfatice și a limfaticeleor colectoare, observîndu-se și valvele limfaticeleor.

Pomparea determinată de compresia externă a limfaticeleor. În afară de pomparea limfei datorată contracțiilor intrinseci ale vaselor limfatice, orice factor extern ce comprimă vasele limfatice poate determina pomparea limfei. În ordinea importanței lor acești factori sînt:

- Contractia musculară;
- Mișcarea diverselor părți ale organismului;
- Pulsajile arterelor;
- Comprimarea țesuturilor prin obiecte situate în afara corpului.

Evident, pompa limfatică devine foarte activă în efortul fizic, fluxul limfatic crescînd deseori de 10-30 ori. Pe de altă parte, în repaus, fluxul limfatic este foarte încetinit.

Pompa capilarelor limfatice. Celulele limfatice endoteliale de la nivelul capilarelor limfatice conțin filamente de actomiozină. La unele animale s-a observat că acestea determină contracții ritmice ale capilarelor limfatice, în același fel în care vasele mici de sînge se contractă ritmic, de aceea este posibil ca măcar o parte din efectul de pompă limfatică să rezulte din contracțiile capilarelor limfatice, la fel ca și din contracțiile limfaticeleor mari.

Rezumatul factorilor ce determină fluxul limfatic. Din discuția anterioară s-a putut vedea că 2 factori principali determină fluxul limfatic, aceștia fiind presiunea lichidului interstițial și activitatea de pompă a sistemului limfatic. De aceea se poate spune, în general, că *rata fluxului limfatic este determinată de producția de lichid interstițial și de activitatea de pompă a sistemului limfatic.*

Rolul sistemului limfatic în controlul concentrației proteinelor din lichidul interstițial, al volumului lichidului interstițial și al presiunii lichidului interstițial

Este deja clar că sistemul limfatic funcționează ca un "mecanism de prea plin" (sau de inundajie), prin care excesul de proteine și de lichide din spațiile tisulare sînt reintroduse în circulație. De aceea, sistemul limfatic joacă un rol central în controlul: (1) concentrației de proteine din lichidul interstițial, (2) volumului de lichid interstițial și (3) presiunii lichidului interstițial. Să explicăm cum interacționează acești factori.

În primul rînd, să ne reamintim că mici cantități de proteine se pierd continuu din capilarele sanguine în interstițiu. Doar cantități mici din proteinele pierdute se reîntorc în circulație prin capetele venoase ale capilarelor sanguine. Din această cauză, aceste proteine tind să se acumuleze în lichidul interstițial determinînd creșterea presiunii coloid osmotice a acestui lichid.

În al doilea rînd, creșterea presiunii coloid osmotice a lichidului interstițial modifică echilibrul de forțe de la nivelul membranei capilare în favoarea filtrării lichidelor în interstițiu. De aceea, lichidele sînt osmotic atrase în interstițiu determinînd creșterea volumului și a presiunii interstițiale.

În al treilea rînd, creșterea presiunii lichidului interstițial determină o creștere mare a ratei de flux limfatic. Acesta, la rîndul lui, transportă excesul de lichide și proteine ce s-a acumulat în aceste spații.

Astfel, o dată ce concentrația proteinelor din lichidul interstițial ajunge la un anumit nivel, determinînd o creștere comparabilă a volumului și a presiunii lichidului interstițial, reîntoarcerea proteinelor și a lichidelor pe cale limfatică devine suficient de mare pentru a compensa în mod exact rata de pierdere a acestora din capilarele sanguine.

REFERINTE

- Bassinghwaighe, J.B. and Sparks, H.V.: Indicator dilution estimation of capillary endothelial transport, *Annu.Rev.Physiol.*, 48:321, 1986.
- Brace, R.A. and Guyton, A.C.: Interaction of transcapillary Starling forces in the isolated dog forelimb. *Am.J.Physiol.*, 233: H136, 1977.
- Chien, S. (ed.): *Vascular Endothelium in Health and Disease*, New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
- Crone, C.: Modulation of solute permeability in microvascular endothelium. *Fed.Proc.*, 45:77, 1986.
- Folkman, J. and Klagsbrun, M.: *Angiogenic Factors*, Science, 235:442, 1987.
- Guyton, A.C.: Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. *Circ.Res.*, 16:452, 1965.
- Guyton, A.C.: Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ.Res.*, 12:399, 1963.
- Guyton, A.C. et al: *Circulatory physiology II. Dynamics and control of the body fluids*. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1975.
- Guyton, A.C. et al: Interstitial fluid pressure. *Physiol.Rev.*, 51:527, 1971.
- Haraldsson, B.: Physiological studies of macromolecular transport across capillary walls. *Acta Physiol.Scand.*, 128:1, 1986.
- Hoppler, H., and Kaynr, S.R.: Capillary and oxidative capacity of muscles. *News Physiological Sci.*, 3:113, 1988.
- Landis, E.M. and Pappenheimer, J.R.: Exchange of substances through the capillary walls. In Hamilton, W.F. (ed.): *Handbook of Physiology*, Sec.2, Vol.2. Baltimore, Williams and Wilkins, 1963, p.961.
- Marx, J.L.: Angiogenesis research comes of age. *Res.News*, 237:23, 1987.
- Pappenheimer, J.R.: Passage of molecules through capillary walls. *Physiol.Rev.*, 33:387, 1953.
- Rippe, B., and Haraldsson, B.: How are macromolecules transported across the capillary wall? *News.Physiol.Sci.*, 2:155, 1987.
- Taylor, A.E., and Townsley, M.I.: Evaluation of the Starling fluid flux equation. *News Physiol.Sci.*, 2:48, 1987.

INTREBĂRI

1. Descrieți structura unui pat capilar reprezentativ cum ar fi cel mezenteric.
2. Descrieți porii membranei capilare.
3. Explicați cum trec prin difuziune substanțele nutritive și alte substanțe din capilare în țesuturi.
4. Care este permeabilitatea relativă a membranei capilare pentru proteinele plasmatic comparativ cu cea pentru apă și a electroliților plasmatici?
5. Caracterizați interstițiul și lichidul interstițial.
6. Numiți cele patru forțe primare ce determină deplasarea lichidelor prin membrana capilară și explicați de ce fiecare din acestea determină mișcarea lichidelor.
7. Care este presiunea capilară normală? Metode de determinare.
8. Care este presiunea normală a lichidului interstițial? Metode de determinare.
9. Dați cîteva argumente prin care să demonstrați că adevărata presiune a lichidului interstițial în țesuturile moi, ale organismului este subatmosferică.
10. Care este presiunea coloid osmotică normală a plasmiei?
11. Care este presiunea coloid osmotică normală a lichidului interstițial?
12. Stabiliți valorile cantitative pentru cele patru forțe ce determină absorbția lichidelor la capătul arterial al capilarelor.
13. Stabiliți valorile cantitative ale celor patru forțe principale ce determină absorbția lichidelor la capătul venos capilar.
14. Stabiliți valorile cantitative ale echilibrului forțelor medii în întreg patul capilar.
15. Descrieți anatomia sistemului limfatic. Prin ce diferă capilarul limfatic de capilarul sanguin?
16. Care este relația dintre presiunea lichidului interstițial și fluxul limfatic?
17. Descrieți pompa limfatică. Care sînt factorii externi ce determină compresia vaselor limfatice și pomparea limfei?
18. De ce concentrația de proteine este mai mare în limfă decît în lichidele filtrate la capătul arterial capilar?
19. De ce pierderea de proteine din capilare în spațiile interstițiale determină creșterea fluxului limfatic?
20. Explicați mecanismul și importanța fluxului limfatic în reglarea concentrației proteinelor din lichidele tisulare.
21. Cărui factor se datorește presiunea negativă a lichidului interstițial?

14

Controlul debitului sangvin local prin țesuturi și reglarea sa umorală

Aparatul circulator este prevăzut cu un sistem complex de control al debitului sangvin în diversele zone ale organismului uman. În general, sistemele de control sînt de trei feluri:

1. controlul local al fluxului sangvin în fiecare țesut în parte, fluxul fiind controlat în special de necesitățile de perfuzie tisulară;
2. controlul nervos al fluxului sangvin care afectează deseori fluxul sangvin pe segmente mari ale circulației sistemice, cum ar fi transferul sîngelui în cursul efortului fizic, din teritoriile vasculare nemusculare în cele musculare, sau modificările fluxului sangvin cutanat din cursul termoreglării.
3. controlul umoral, în care diversele substanțe dizolvate în sînge cum ar fi hormonii, ionii sau alte substanțe chimice pot determina creșterea sau scăderea locală sau pe suprafețe întinse a fluxului sangvin.

CONTROLUL LOCAL AL IRIGAȚIEI SANGVINE, CA RĂSPUNS LA NEVOILE TISULARE

Una din caracteristicile fundamentale ale circulației este capacitatea fiecărui țesut de a-și controla propriul debit sangvin în raport cu necesitățile. Debitul sangvin se modifică în relație directă cu necesitățile tisulare.

Care sînt nevoile specifice de flux sangvin ale țesuturilor? Răspunsul este multiplu, incluzînd:

1. Furnizarea de O_2 la țesuturi;
2. Aprovizionarea țesuturilor cu substanțe nutritive cum ar fi: glucoza, aminoacizii, acizi grași ș.a.m.d.
3. Îndepărtarea CO_2 de la țesuturi;
4. Îndepărtarea ionilor de hidrogen de la țesuturi.

Variațiile fluxului sangvin în diverse țesuturi și organe, în general, cu cît gradul de metabolism al unui organ este mai intens, cu atît mai mare va fi și fluxul sangvin. Observăm

de exemplu, în tabelul 14-1, fluxuri sanguine foarte mari din diverse organe glandulare de exemplu, cîteva sute de ml/min/100g de țesut tiroidian sau suprarenal și de 95 ml/min/100g de țesut hepatic.

Deasemenea, remarcăm fluxul sangvin foarte mare prin rinichi - 360 ml/min/100 g de țesut. Această cantitate enormă de flux este necesară rinichiului pentru a-și exercita funcția lui de epurare a sîngelui de produșii de metabolism.

Pe de altă parte, surprinzător este fluxul sangvin scăzut în mușchii în repaus, chiar dacă ei reprezintă 30-40% din masa totală a organismului. Totuși, în stare de repaus activitatea metabolică a mușchilor este foarte scăzută, și la fel de scăzut este și fluxul sangvin care este doar de 4 ml/min/100g. Totuși în cursul efortului fizic intens activitatea metabolică poate crește de 50 de ori, iar fluxul sangvin de 20 de ori, ajungînd pînă la 80 ml/min./100g.

Tabel 14-1. FLUXUL SANGVIN IN DIFERITE ORGANE ȘI ȚESUTURI IN CONDIȚII BAZALE

	Procent	ml/min	ml/min/100g
Creier	14	700	50
Inimă	4	200	70
Bronhi	2	100	25
Rinichi	22	1100	360
Ficat	27	1350	95
portal	(21)	(1050)	
arterial	(6)	(300)	
Mușchi (repaus)	15	750	4
Os	5	250	3
Piele (apă rece)	6	300	3
Tiroidă	1	50	160
Suprarenale	0,5	25	300
Alte țesuturi	3,5	175	1,3
TOTAL	100,0	5000	—

Mecanismele de control al fluxului sangvin local

Controlul local al fluxului sangvin poate fi împărțit în două faze: (1) controlul rapid, acut și (2) controlul pe termen lung. Controlul rapid determină modificări rapide ale fluxului sangvin ce apar în cîteva secunde sau minute în vederea menținerii condițiilor tisulare adecvate. Controlul pe termen lung, pe de altă parte, duce la modificări lente ale fluxului după perioade de zile, săptămîni sau chiar luni. În general modificările pe termen lung apar ca rezultat al creșterii sau scăderii numărului și dimensiunilor vaselor sanguine actuale ce deservește țesutul respectiv.

Controlul rapid, acut al fluxului sangvin local

Reglarea fluxului sangvin local cînd se modifică disponibilitatea pentru O_2 . Una dintre cele mai importante substanțe nutritive este O_2 . Ori de cîte ori disponibilitatea tisulară a O_2 scade cum ar fi la altitudinî crescute, pneumonie, intoxicații cu monoxid de carbon (care împiedică hemoglobina să transporte O_2) sau intoxicațiile cu ioni CN^- (cianuri, care blochează capacitatea tisulară de a folosi O_2), fluxul sangvin prin țesuturi crește foarte mult. Fig.14-1 arată că într-un picior izolat, pe măsură ce saturația sîngelui arterial în O_2 scade la 25% față de normal, fluxul sangvin crește aproximativ de trei ori (creștere aproape suficientă), pentru a face față scăderii cantității de O_2 din sînge, menținînd astfel în mod automat un aport aproape constant de O_2 în țesuturi. Intoxicația locală cu cianuri a unor țesuturi poate determina o creștere de 7 ori a fluxului sangvin, iluștrînd astfel efectul maxim al deficitului de O_2 asupra creșterii fluxului sangvin.

Există două teorii de bază care explică reglarea locală a fluxului sangvin, ori de cîte ori rata metabolică tisulară se modifică sau se modifică disponibilitatea pentru O_2 . Acestea sînt: (1) teoria vasodilatatorie și (2) teoria necesarului de O_2 .

Teoria vasodilatatorie pentru reglarea locală a fluxului sangvin. În concordanță cu această teorie, cu cît rata de metabolism este mai mare, sau cu cît fluxul sangvin, disponibilitatea O_2 și a altor substanțe nutritive sînt mai scăzute, cu atît crește rata de formare a substanțelor vasodilatatoare. Se presupune că substanțele vasodilatatoare rețrodifuzează la nivelul sfincterului capilar, al metaar-

teriolelor și al arteriolelor determinînd vasodilatație. Unele substanțe vasodilatatoare care par a fi implicate sînt: adenzina, CO_2 , acidul lactic, compuși adenzin fosfat, histamina, ionii de potasiu și ionii de hidrogen.

Majoritatea teoriilor vasodilatatoare presupun că substanțele vasodilatatoare sînt eliberate din țesuturi, în special ca răspuns la deficitul de O_2 . Mulți fiziologi au sugerat că probabil substanța vasodilatatoare cea mai importantă în reglarea locală a fluxului tisular este adenzina. De exemplu, cantități minime de adenzină sînt eliberate de celulele musculare cardiace, ori de cîte ori vasele coronare se contractă, și se crede că aceasta este cauza vasodilatației locale cardiace și a revenirii fluxului sangvin la nivelul normal. Astfel, ori de cîte ori activitatea și metabolismul cardiac cresc, are loc o utilizare excesivă de O_2 urmată de o scădere a concentrației acestuia în mușchii cardiaci, determinînd degradarea consecutivă a adenzin trifosfatului (ATP) și creșterea formării de adenzină. Se presupune că o parte din adenzină părăsește celula și determină vasodilatația coronariană, crescînd fluxul coronar, în vederea aportului nutritiv adecvat.

Din păcate, a fost greu de dovedit că în țesuturi se formează cantități suficiente dintr-o singură substanță vasodilatatoare, care să răspundă de întreaga creștere a fluxului sangvin, în stările cu metabolism crescut sau în condițiile scăderii O_2 tisular. Probabil că acțiunea concomitentă a tuturor substanțelor vasodilatatoare ar putea determina creșterea adecvată a fluxului sangvin (*recent s-a demonstrat că în hipoxie tisulară, endotelul vaselor eliberează NO, o substanță puternic vasodilatatoare - N. trad.*)

Teoria necesarului de O_2 în controlul fluxului sangvin local. Deși teoria vasodilatatorie este acceptată de majoritatea fiziologilor, unii dintre ei aduc o serie de critici acestei teorii, în favoarea alteia, denumită teoria necesarului de O_2 sau mai exact teoria necesarului nutritiv (deoarece probabil și alte substanțe nutritive alături de O_2 sînt implicate). O_2 (ca și alte substanțe nutritive) este necesar menținerii contractilității mușchiului vascular. De aceea, în absența unui aport adecvat de O_2 și de alte substanțe nutritive, este rezonabil să credem că vasele de sînge, în mod natural, se vor dilata. Astfel, creșterea utilizării O_2 în țesuturi ca rezultat al creșterii metabolice, va diminua teoretic disponibilitatea tisulară locală de O_2 , determinînd vasodilatația locală.

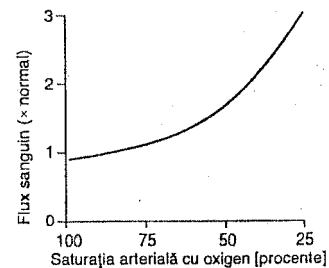


Fig.14-1. Efectul saturației arteriale cu oxigen asupra fluxului sangvin printr-un picior izolat de cîine.

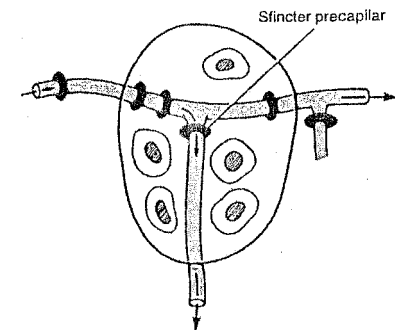


Fig.14-2. Diagrama unei unități de areal tisular utilizată pentru explicarea controlului feedback local al fluxului sangvin.

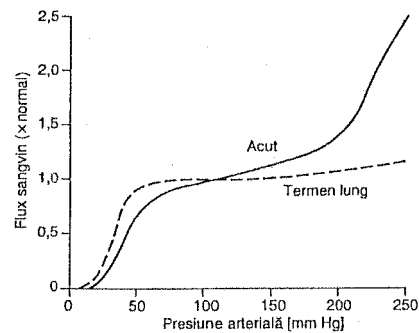


Fig. 14-3. Efectul creșterii presiunii arteriale asupra fluxului sangvin muscular. Curba trasată cu linie întreruptă arată efectul creșterii presiunii arteriale pe parcursul citorva minute. Curba punctată arată efectul creșterii, extern de lente, pe parcursul citorva săptămâni, a presiunii arteriale.

Un mecanism prin care teoria necesarului de O_2 operează este ilustrat în fig. 14-2. Această figură arată c-așa numită "unitate tisulară", constând dintr-o metaarteriolă, un capilar și țesutul înconjurător. La originea capilarului se află un *sfincter precapilar* și în jurul metaarteriolei sînt o serie de fibre musculare netede. Observăm la microscop un țesut subțire, asemănător unei aripi de lilac, la nivelul cărui sfincter precapilar este fie complet deschis, fie complet închis, iar gradul de contracție a metaarteriolei variază în timp. Numărul sfinctrelor precapilare deschise la un moment dat este proporțional cu necesitățile nutritive tisulare.

Acum să explicăm modul în care concentrația tisulară locală de O_2 poate regla fluxul sangvin în zona respectivă. Atît timp cît mușchiul necesită O_2 (și/sau alte substanțe nutritive) pentru a se menține în stare de contracție, se presupune că puterea de contracție a sfinctrelor va crește cu creșterea concentrației de O_2 . Consecutiv, cînd crește concentrația de O_2 în țesuturi peste un anumit nivel, sfincterele precapilare și metaarteriolele se închid sau rămîn închise pînă cînd este consumat excesul de O_2 de către celulă. Cînd concentrația de O_2 scade suficient de mult, sfincterele se deschid din nou și ciclul reîncepe.

Pe baza datelor disponibile, atît teoria vasodilatatorie cît și cea a necesarului de O_2 pot explica reglarea locală a fluxului sangvin ca răspuns la necesitățile metabolice tisulare, probabil prin acțiunea lor combinată.

"Autoreglarea" fluxului sangvin în timpul modificărilor presiunii arteriale – mecanismul "metabolic" comparativ cu cel "miogen"

În majoritatea țesuturilor din organism, o creștere, respectiv diminuare acută a presiunii arteriale va determina o creștere, respectiv scădere imediată a fluxului sangvin. Totuși, în mai puțin de un minut, fluxul sangvin local revine la nivelul normal. De aceea, dacă sînt permise cîteva minute pentru ca mecanismul de control local al fluxului sangvin să-și poată exercita acțiunea, relația dintre debitul local și presiunea arterială se va desfășura conform curbei din fig. 14-3 trasată cu linie întreruptă și notată "acut". Observăm că, la variații mari ale presiunii arteriale, între

70 mm Hg și 175 mm Hg fluxul sangvin crește cu doar 30%. Această stabilitate a fluxului sangvin la nivele relativ normale, în ciuda modificărilor importante ale presiunii arteriale se numește *autoreglarea fluxului sangvin*. De aproape un secol, au fost propuse două ipoteze care să explice mecanismul "acut" al autoreglării. Acestea s-au numit (1) teoria metabolică și (2) teoria miogenă.

Teoria metabolică poate fi ușor înțeleasă prin simpla aplicare a principiilor de baza ale reglării fluxului sangvin local, teorie deja discutată în secțiunile anterioare. Adică, atunci cînd presiunea arterială ajunge la valori mari, fluxul sangvin în exces aduce la țesuturi prea multe substanțe nutritive, îndepărtînd de asemenea substanțele vasodilatatoare din țesuturi; ambele vor determina vasoconstricție, iar fluxul va reveni la normal în ciuda presiunii arteriale crescute.

Teoria miogenă, pe de altă parte, sugerează că un alt mecanism, nelegat de metabolismul tisular, explică fenomenul de autoreglare. Această teorie se bazează pe observația că întinderea bruscă a vaselor sangvine mici va determina contracția mușchilor netezi vasculari. De aceea se crede că atunci cînd crește presiunea arterială, pereții vasculari se întind, producînd la rîndul lor vasoconstricție și readucerea fluxului sangvin aproape la normal. Invers, la presiuni arteriale scăzute, gradul de întindere al pereților vasculari este diminuat astfel încît mușchii netezi se relaxează permițînd creșterea fluxului.

Desigur, unele experiențe sînt dificil de explicat fără a fi invocată teoria miogenă a autoreglării, este însă îndoielnic că autoreglarea miogenă este un mecanism funcțional foarte puternic în organism, din următorul motiv: Un mecanism miogen foarte puternic, oriunde în organism, poate conduce rapid la moarte în următorul mod: o creștere a presiunii arteriale va determina întinderea pereților vasculari, care va duce la vasoconstricție. Vasoconstricția puternică va crește rezistența vasculară periferică și va crește și mai mult presiunea arterială. Această nouă creștere a presiunii arteriale va determina întinderea pereților vasculari urmată de o nouă vasoconstricție și implicit de o nouă creștere a presiunii arteriale. Astfel, se formează un cerc vicios, și dacă se produce în tot organismul, va crește brusc presiunea arterială, atît de mult încît cordul va deveni inefficient (*s-a demonstrat recent că stress-ul mecanic al vaselor microcirculației stimulează eliberarea de NO, care ar putea preveni apariția cercului vicios de creștere exagerată a tensiunii arteriale - N. trad.*).

S-a sugerat că mecanismul miogen protejează în special capilarele de creșterea excesivă a presiunii arteriale. Adică, dacă presiunea în arterele mici și arteriole crește prea mult, acestea se vor contracta și vor preveni transmiterea presiunilor crescute capilarelor care, fiind foarte subțiri, s-ar rupe.

Un mecanism de dilatare secundară a arterelor mari la creșterea fluxului sangvin în microcirculație (factorul de relaxare derivat din endoteliu)

Mecanismele locale ale fluxului sangvin pot dilata doar vasele foarte mici din țesutul respectiv deoarece feedback-ul local determinat de substanțele vasodilatatoare sau de deficitul de O_2 , poate afecta doar vasele mici și nicidecum arterele mari din amonte. Astfel cînd crește fluxul sangvin într-o anumită zonă a microcirculației este antrenat un alt mecanism secundar care dilată și vasele mari. Acest mecanism este următorul:

Celulele endoteliale de la nivelul arteriolelor și arterelor mici sintetizează o serie de substanțe care, atunci cînd sînt eliberate, pot afecta gradul de contracție a peretelui arterial. Cea mai importantă dintre acestea este o substanță vasodilatatoare denumită *factorul de relaxare derivat din endoteliu* (EDRF). Fluxul sangvin rapid prin artere determină un "stress mecanic" asupra celulei endoteliale din pereții arteriali datorită viscozității sîngelui. Acest stress contorsionează suprafața celulelor endoteliale în direcția fluxului determinînd o creștere a eliberării de EDRF. EDRF relaxează apoi perețele vascular determinînd vasodilatație (*în ultimul timp se admite că EDRF este de fapt monoxidul de azot NO - N. trad.*).

Acesta este un mecanism fericit, deoarece el determină o creștere secundară a dimensiunii vaselor sangvine ori de cîte ori fluxul sangvin în microcirculație crește. Fără acest răspuns, eficacitatea fluxului sangvin local ar fi mult compromisă deoarece cea mai mare parte a rezistenței la flux are loc în arterele mici și arteriole.

Vasodilatația pe termen lung a vaselor din amonte. Cînd fluxul sangvin prin arterele mici și arteriole, sau chiar prin arterele mari, prezintă viteze mari, perioade de zile, săptămîni sau luni, dimensiunea vaselor crește nu numai datorită relaxării mușchiiului neted din pereții vasculari. Aceasta este determinată fie de EDRF fie, probabil, datorită unei supradilatări prelungite a peretelui vascular. Dimensiunea diverselor artere din organism este continuu ajustată și reajustată pe tot parcursul vieții, astfel încît viteza fluxului sangvin nu ajunge niciodată atît de mare încît să poată determina rezistențe neobișnuite la flux.

Reglarea fluxului sangvin pe termen lung

Astfel, majoritatea mecanismelor de reglare a fluxului sangvin local, despre care am discutat deja, acționează la cîteva secunde sau minute după modificarea condițiilor locale tisulare. Cu toate acestea, chiar după acțiunea completă a acestor mecanisme acute, fluxul sangvin este ajustat de obicei doar în proporție de 3/4 față de necesitățile tisulare.

Totuși, după o perioadă de ore, zile, săptămîni, se dezvoltă alături de reglarea acută un tip de reglare pe termen lung. Această reglare pe termen lung determină o reglare mult mai completă decît cea prin mecanismul acut. Fig. 14-3 ilustrează prin curba punctată eficacitatea extremă a acestei reglări pe termen lung. Observăm că o dată apărută reglarea pe termen lung, modificarea presiunii arteriale între 50 și 250 mm Hg are un efect minor asupra ratei fluxului sangvin local.

Mecanismul de reglare pe termen lung modificarea vascularizației tisulare

Mecanismul de reglare a fluxului sangvin pe termen lung constă dintr-o modificare a gradului de vascularizație tisulară. Adică, dacă presiunea arterială scade la 60 mm Hg și rămîne la acest nivel pentru mai multe săptămîni dimensiunile fizice vasculare tisulare cresc și în unele condiții crește chiar și numărul vaselor; iar dacă presiunea crește apoi la un nivel mai ridicat, numărul și dimensiunea vaselor se reduc. De asemenea, dacă metabolismul într-un anumit țesut este crescut o perioadă lungă de timp vascularizația acestuia crește; dacă metabolismul este scăzut vascularizația acestuia scade.

Rolul O_2 în reglarea pe termen lung. Unul din stimulii posibili care mărește sau reduce gradul de vascularizație în diverse condiții este reprezentat de necesarul tisular de O_2 . Motivul pentru care se crede acest lucru este că multe animale ce trăiesc la altitudini crescute (unde presiunea O_2 atmosferic este scăzută) prezintă o creștere a vascularizației tisulare. Un alt argument ar fi acela că vascularizația puilor de gîină cloceți în condiții de slabă oxigenare este de două ori mai mare decît se observă în mod normal.

Formarea de vase noi – angiogeneza și factorii angiogenetici

Termenul de angiogeneză reprezintă dezvoltarea de noi vase sangvine. Angiogeneza apare în special ca răspuns la prezența factorilor angiogenetici eliberați din: (1) țesuturile ischemice, (2) țesuturile cu dezvoltare (creștere) rapidă sau (3) țesuturile cu rată metabolică foarte ridicată.

S-au descoperit peste 12 asemenea factori angiogenetici, aproape toți fiind peptide mici. Trei dintre ei au fost bine studiați și anume: *factorul de creștere a celulelor endoteliale* (ECGF = endothelial cell growth factor), *factorul de creștere a fibroblaștilor* (FGF = fibroblast growth factor) și *angiogenina*, fiecare dintre ei fiind izolați fie din tumori, fie din alte țesuturi cu creștere rapidă sau cu aport inadecvat de sînge. Probabil deficitul tisular de O_2 sau de alte substanțe nutritive (sau ambele) determină formarea acestor factori angiogenetici.

În principal toți factorii angiogenetici determină în aceeași manieră creșterea de noi vase sangvine. Ei determină înmugurirea din venulele mici sau ocazional din capilare, de noi vase sangvine. Prima etapă este disoluția membranei bazale a celulelor endoteliale. Aceasta este urmată de proliferarea rapidă de noi celule endoteliale care apoi se dispun în afara pereților vasculari în cordoane lungi, direcționate spre sursa de factor angiogenetic. Celulele fiecărui cordon continuă să se dividă și se înfășoară eventual într-un tub. Apoi, aceste canale (tuburi) se conectează cu altele, ce provin din alte vase donatoare formînd anse capilare prin care sîngele începe să circule. Dacă fluxul sangvin este suficient de mare celulele musculare netede invadează eventual perețele vascular, astfel încît unele din vasele nou formate se transformă în arteriole mici (sau poate în artere mai mari). Astfel acest proces de angiogeneză explică modalitățile prin care factorii metabolici tisulari locali pot determina apariția de noi vase sangvine.

REGLAREA UMORALĂ A CIRCULAȚIEI

Reglarea umorală a circulației semnifică reglarea circulației de către substanțe secrete sau absorbite în lichidele organismului cum ar fi: hormonii, ionii etc. Unele dintre aceste substanțe sînt formate de glande specializate și apoi transportate în sînge, în tot organismul. Altele sînt formate în arii tisulare ca răspuns la condițiile tisulare locale sau sînt eliberate de terminațiile nervoase stimulate. Ele determină efecte locale circulatorii. Printre cei mai importanți factori umorali ce afectează funcțiile circulatorii sînt:

Agenții vasoconstrictori

Noradrenalina și adrenalina (norepinefrina și epinefrina). Noradrenalina este un hormon vasoconstrictor puternic; adrenalina are acțiune vasoconstrictoare redusă, uneori provocând chiar ușoară vasodilatație. Când este stimulat sistemul nervos simpatic în cursul stresului sau al efortului fizic, nervii simpatici eliberează direct noradrenalina, care stimulează cordul, venele și arteriolele. Ei determină de asemenea secreția de noradrenalină și adrenalină de către medulosuprarenală. Acești doi hormoni circulă în sânge și produc aproape același efect stimulând circulația, la fel ca stimularea directă, în felul acesta asigurând un sistem dual de control.

Angiotensina. Angiotensina este una dintre cele mai puternice substanțe vasoconstrictoare cunoscute. Doar 1/1.000.000 dintr-un gram poate crește presiunea arterială la orn cu cel puțin 50 mm Hg.

Angiotensina determină vasoconstricție arterială foarte puternică. Importanța reală a angiotensinei este aceea că acționează în mod normal simultan pe toate arteriolele organismului și determină creșterea rezistenței vasculare periferice, crescând astfel presiunea arterială. Datorită acestui fapt, alături de efectele stimulării renale și adrenocorticale, angiotensina joacă un rol important în reglarea presiunii arteriale așa cum se va discuta în detaliu în următoarele două capitole.

Vasopresina. Vasopresina, numită și *hormonul antidiuretic*, se formează în hipotalamus (vezi cap. 49) și este transportată prin terminații nervoase axonale la nivelul hipofizei posterioare de unde este eventual secretată. Vasopresina are acțiune vasoconstrictoare chiar mai puternică decât angiotensina, datorită acestui fapt fiind probabil cea mai puternică substanță vasoconstrictoare din organism. În mod normal, vasopresina se secretă în cantități minime. Totuși, după hemoragii severe, concentrația de vasopresină poate crește suficient de mult pentru a ridica presiunea arterială cu 60 mm Hg. În multe situații, ea singură poate readuce presiunea arterială aproape de nivelul normal.

Vasopresina are un rol important în controlul reabsorbției apei la nivelul tubilor renali, discutat în cap. 22, și de aceea intervine în controlul volumelor lichidiene. De aceea, acest hormon se mai numește și hormon anti-diuretic.

Agenții vasodilatatori

Bradikina. O serie de substanțe numite *kinine*, formate în sânge sau țesuturi, pot determina vasodilatație puternică. Una dintre acestea este *bradikina*.

Kininele sînt polipeptide mici, care provin din degradarea α_2 -globulinelor sub acțiunea unor enzime proteolitice. O enzimă de importanță deosebită este *kalikreina*, prezentă în sânge, țesuturi sub forma inactivă. Kalikreina este activată de macerarea sîngelui, inflamațiile tisulare și alte efecte asemănătoare, fizice și chimice, asupra sîngelui. Pe măsură ce kalikreina este activată, ea acționează imediat asupra α_2 -globulinei eliberînd o kinină numită *kalidină*, care este convertită ulterior de către enzime tisulare în *bradikinină*. O dată formată, bradikinină persistă doar câteva minute deoarece este degradată de *carboxipeptidaze* sau de o *enzimă de conversie*, enzima ce joacă de asemenea rol în activarea angiotensinei, așa cum este prezentat în cap. 16.

Bradikinină determină *vasodilatație arterială* puternică și *crește permeabilitatea capilară*. De exemplu, injectarea la un individ, a unui microgram de bradikinină în artera brahială determină creșterea fluxului sangvin la nivelul brațului de 6 ori; cantități mici de bradikinină injectate local în țesuturi, pot determina edeme datorită creșterii dimensiunilor porilor capilari.

Există deci motive să credem că kininele joacă un rol în reglarea fluxului sangvin și în extravazarea de lichide din capilare în țesuturile inflamate. Se crede de asemenea că bradikinină joacă rol în reglarea fluxului sangvin cutanat și de asemenea la nivelul glandelor salivare și gastro-intestinale.

Histamina. Histamina este eliberată în țesuturi, atunci cînd acestea sînt lezate, inflamate sau sînt subiectul unor reacții alergice. Majoritatea histaminei derivă din mastocitele tisulare sau din bazofilele sanguine.

Histamina are un efect vasodilatator arterial puternic și, la fel ca și bradikinină, are capacitatea de a crește porozitatea capilară, permițînd extravazarea lichidelor și a proteinelor plasmatice în țesuturi. În multe situații patologice, vasodilatația arterială puternică, precum și creșterea porozității capilare ca efect al acțiunii histaminei, determină ieșirea de cantități mari de lichide din circulație și acumularea lor în țesuturi, ducînd la apariția edemelor. Efectele histaminei de vasodilatație locală și cel de producere a edemelor sînt mai pregnante în reacțiile alergice, discutate în cap. 25.

Prostaglandinele. Aproape orice țesut conține cantități moderate de substanțe chimice numite prostaglandine. Aceste substanțe au probabil efecte intracelulare importante, unele dintre ele fiind eliberate în lichidele tisulare locale sau în sîngele circulant, atît în condiții fiziologice cît și în condiții patologice. Deși unele prostaglandine determină vasoconstricție, majoritatea celor mai importante par a fi în special agenți vasodilatatori. Pînă acum nu s-a descoperit un model specific al funcției prostaglandinelor în reglarea circulației. Totuși, răspîndirea și diversitatea efectelor asupra circulației fac din ele candidații ideali în controlul circulației, în special a arilor vasculare locale. Aceste substanțe sînt supuse în prezent unor investigații amănunțite.

Efectele diferiților ioni și ale altor factori chimici asupra controlului vascular

O serie de ioni și de substanțe chimice pot fie să dilate, fie să contracte local vasele sanguine. Multe dintre ele au un rol minor în *reglarea generală a circulației*; dintre efectele lor specifice reținem:

O creștere a concentrației *ionilor de calciu* determină vasoconstricție. Aceasta rezultă ca urmare a efectului general al ionilor de calciu de a stimula contracția musculaturii netede, așa cum s-a discutat în cap. 7

O creștere a concentrației *ionilor de potasiu* determină vasodilatație. Acest fenomen apare datorită capacității ionilor de potasiu de a inhiba contracția musculaturii netede.

O creștere a *ionilor de magneziu* determină vasodilatație puternică deoarece ionii de magneziu au efect inhibitor asupra mușchilor netezi.

Creșterea concentrației *ionilor de sodiu* determină vasodilatație arterială ușoară, mai degrabă datorită creșterii osmolalității lichidelor decât datorită efectului specific al ionului

de sodiu. *Creșterea osmolalității* sîngelui determinată de creșterea cantității de glucoză sau a altor substanțe nonvasoactive determină de asemenea vasodilatație arterială. Scăderea osmolalității determină vasoconstricție arterială.

Singurii anioni cu efecte semnificative asupra vaselor de sînge sînt *acetatul* și *citratul*, ambii determinînd vasodilatație ușoară.

O creștere a concentrației *ionilor de hidrogen* (scăderea pH-ului) determină vasodilatație arterială.

REFERINȚE

- Banchero, N.: Cardiovascular responses to chronic hypoxia. *Annu. Rev. Physiol.*, 49:465, 1987
Chien, S.: (ed.): *Vascular Endothelium in Health and Disease*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988
Cowley, A.W., Jr. et al.: *Vasopressin: Cellular and Integrative Functions*. New York, Raven Press, 1988
Davies, P.F.: How do vascular endothelial cells respond to flow? *News Physiol. Sci.*, 4:22, 1989.
Folkman, J.: Angiogenesis: What makes the blood vessels grow? *News Physiol. Sci.*, 4:22, 1989.
Fridovich, I. et al.: Endothelium-derived relaxing factor: In search of the endogenous nitroglycerin. *News Physiol. Sci.* 2:61, 1987
Furchgott, R.F., and Vanhoutte, P.M.: Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.*, 3:1007, 1989.
Guyton, A.C. et al.: *Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1973.
Guyton, A.C. et al.: *Circulation: Overall regulation*. *Annu. Rev. Physiol.*, 34:13, 1972

INTREBĂRI

1. Enumerați cîteva din "nevoile" tisulare cu rol important în controlul fluxului sangvin tisular local.
2. Descrieți structura tipică a unui pat vascular aparținînd micro-circulației.
3. Care este anatomia specifică a arterelor mici și a arteriolelor și care sînt conexiunile lor nervoase prin intermediul cărora intervin în controlul fluxului sangvin?
4. Care sînt caracteristicile specifice ale metaarteriolelor și sfincterelor precapilare ce le permit controlul fluxului sangvin local ca răspuns la factorii umorali locali?
5. Care este importanța O_2 în controlul fluxului sangvin local? Explicați atît teoria vasodilatatorie cît și teoria necesarului de O_2 în controlul fluxului sangvin local.
6. Explicați mecanismul hiperemiei reactive și al hiperemiei active.
7. Explicați semnificația autoreglării.
8. Explicați diferența între reglarea fluxului sangvin pe termen lung și pe termen scurt. Care este rolul factorului angiogenetic în reglarea fluxului sangvin pe termen lung.
9. Care sînt rolurile adrenalinei, noradrenalinei, angiotensinei, vasopresinei, bradikininei, serotoninei, histaminei și a prostaglandinelor asupra controlului local al fluxului sangvin.
10. Cum afectează următorii ioni și factori chimici controlul vascular: ionii de calciu, ionii de potasiu, ionii de magneziu, ionii de sodiu, osmolalitatea sîngelui, ionii de hidrogen, concentrația CO_2 ?

15

Reglarea nervoasă a circulației și controlul rapid al presiunii arteriale

REGLAREA NERVOASĂ A CIRCULAȚIEI

Alături de mecanismele, foarte importante, de reglare a fluxului sanguin tisular local, discutat în capitolul precedent, sistemul nervos mai adaugă un puternic mecanism de control al circulației, dar un control oarecum diferit. În mod normal, controlul nervos are puțin de a face cu ajustarea fluxului sanguin tisular – acesta fiind subordonat mecanismelor de control local. În schimb, sistemul nervos afectează în special funcțiile globale, ca de exemplu, redistribuția sanguină în diverse teritorii ale organismului, creșterea activității pompei cardiace și asigură în special un control rapid al presiunii arteriale. Sistemul nervos controlează circulația în întregime prin intermediul sistemului nervos autonom. Rolurile sistemului nervos autonom sînt prezentate în cap. 41. Caracteristicile anatomice și funcționale referite are la controlul circulației necesită o atenție specială.

Sistemul nervos autonom

De departe, cea mai importantă parte a sistemului nervos autonom în reglarea circulației este asigurată de *sistemul nervos simpatic*. Totuși, și *sistemul nervos parasimpatic* este important în reglarea funcțiilor cordului așa cum vom vedea în acest capitol.

Sistemul nervos simpatic. Figura 15-1 ilustrează anatomia controlului nervos simpatic al circulației. Fibrele nervoase vasomotorii simpatice părăsesc măduva spinării prin nervii toracici și primii doi nervi lombari. Aceștia trec în lanțul ganglionar simpatic și de aici ajung la sistemul circulator pe două căi: (1) prin *nervi simpatici* specifici ce inervează mai ales vasele viscerelor interne și ale corcului și (2) prin *nervi spinali* ce inervează în special teritoriile vasculare periferice. Căile exacte ale acestor fibre prin măduva spinării și lanțul simpatic sînt discutate în cap. 41.

Inervația simpatică a vaselor de sînge. Toate vasele sangvine, cu excepția capilarelor, sfincterelor precapilare și a majorității metaarteriolelor sînt inervate simpatic.

Inervația arterelor mici și arteriolelor face ca stimularea simpatică să crească *rezistența* acestora, în felul acesta modificînd rata fluxului sanguin prin țesuturi.

Inervația vaselor mari și în special a venelor face posibil ca stimularea simpatică să modifice volumul vascular și volumul sistemului circulator periferic. Aceasta poate transloca sîngele în cord și, de aceea, joacă un rol important în reglarea activității cardio-vasculare așa cum vom vedea în subcapitolul următor.

Fibrele nervoase simpatice de la nivelul cordului. Alături de fibrele nervoase simpatice vasculare o parte din fibrele simpatice merg la inimă, așa cum am discutat în cap. 8. Să ne reamintim că stimularea simpatică determină o creștere importantă a activității cordului, crescînd frecvența și puterea pompei cardiace.

Controlul parasimpatic al cordului și, în special, al frecvenței cardiace. Deși sistemul nervos parasimpatic este extrem de important în controlul multor funcții vegetative, el joacă un rol minor în reglarea circulației. Singurul lui efect circulant important este controlul frecvenței cardiace prin fibrele parasimpatice ale *nervului vag*, ilustrat în fig. 15-1 prin linia întreruptă care vine de la bulbul rahidian spre măduva spinării. Efectele stimulării parasimpatice asupra cordului sînt discutate detaliat în cap. 8. Stimularea parasimpatice determină în principal, *scăderea* marcată a frecvenței cardiace și o ușoară scădere a contractilității.

Sistemul vasoconstrictor simpatic și controlul lui de către sistemul nervos central

Nervii simpatici conțin un număr impresionant de fibre vasoconstrictoare și doar puține fibre vasodilatatoare. Fibrele

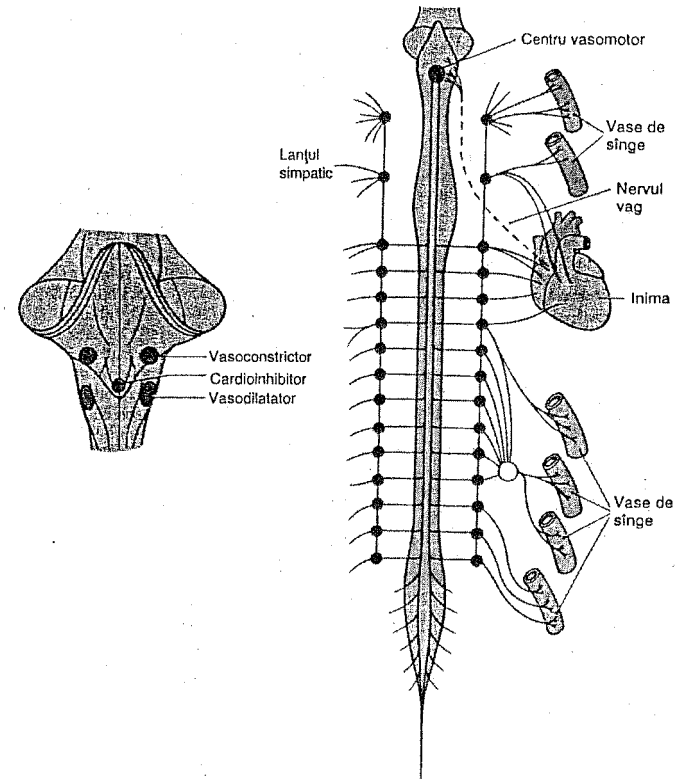


Fig. 15-1. Anatomia inervației simpatice a aparatului circulator.

vasoconstrictoare sînt distribuite tuturor segmentelor aparatului circulator. Distribuția lor este mai mare în unele țesuturi și anume: rinichi, intestin, splină și piele, acestea avînd o inervație simpatică bogată, comparativ cu mușchii scheletici și creierul.

Centrul vasomotor și controlul lui de către sistemul vasoconstrictor. În substanța reticulată bulbară și în treimea caudală a punții, se află o arie denumită *centrul vasomotor*, ilustrat în fig. 15-2. Acest centru transmite impulsuri eferente prin măduva spinării și, de aici, prin fibre simpatice vasoconstrictoare, la aproape toate vasele sangvine.

Deși organizarea centrului vasomotor este încă neclară, o serie de experimente au identificat cîteva zone importante la nivelul acestui centru:

1. *Aria vasoconstrictoare*, denumită și "C-1", localizată în părțile anterolaterale ale bulbului, superior, bilateral. Neuronii acestor arii secretă *noradrenalina*; fibrele lor sînt distribuite în măduva spinării, excitînd neuronii vasoconstrictori ai sistemului nervos simpatic.
2. *Aria vasodilatatoare* denumită și "A-1", localizată în părțile anterolaterale ale jumătății inferioare bulbare, bilateral. Fibrele neuronale se proiectează cranial spre aria

vasoconstrictoare ("C-1"), inhibînd activitatea vasoconstrictoare a acestora și producînd vasodilatație.

3. *Aria senzitivă*, aria "A-2", localizată în *tractul solitar* în părțile posterolaterale bulbare și ale punții inferioare, bilateral. Neuronii acestor arii primesc semnale nervoase senzitive în special de la nervul vag și glosfaringian, emițînd la rîndul lor semnale nervoase ce controlează activitatea ariilor vasoconstrictoare și vasodilatatoare, determinînd un control reflex al multor funcții circulatorii. De exemplu, reflexul baroreceptor de control al presiunii arteriale pe care-l vom descrie mai tîrziu în acest capitol.

Vasoconstricția parțială continuă determinată de tonusul simpatic vasoconstrictor. În condiții normale, aria vasoconstrictoare a centrului vasomotor transmite continuu semnale către fibrele nervoase vasoconstrictoare simpatice, determinînd o descărcare continuă și lentă de impulsuri a acestor fibre, cu o rată de 0,5-2 impulsuri/secundă. Aceste descărcări continuu reprezintă *tonusul simpatic vasoconstrictor*. Aceste impulsuri mențin o stare de vasoconstricție parțială, denumită tonus vasomotor.

Figura 15-3 demonstrează semnificația tonusului vasoconstrictor. În experimentul din această figură, unui animal

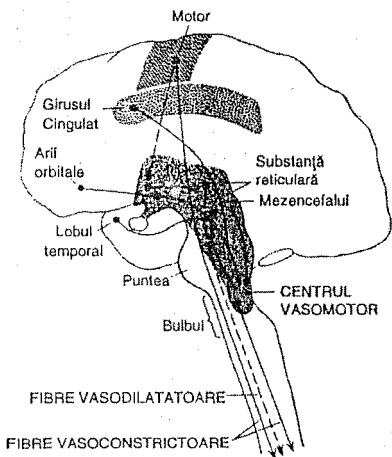


Fig. 15-2. Teritorii cerebrale care joacă roluri importante în reglarea nervoasă a circulației. Linii întrerupte reprezintă căile inhibitorii.

s-a efectuat o anestezie rațională totală, prin care a fost blocată complet orice transmitere de impulsuri nervoase dinspre sistemul nervos central spre periferie. În aceste condiții, presiunea arterială a scăzut de la 100 mm Hg la 50 mm Hg, ilustrând efectul pierderii din organism a tonusului vasoconstrictor. După câteva minute animalului i s-a injectat o cantitate scăzută de noradrenalină. Hormonul transportat prin intermediul sîngelui a determinat vasoconstricție, presiunea arterială crescînd la un nivel superior față de presiunea arterială normală, timp de 1-2 minute, pînă cînd noradrenalina a fost degradată.

Controlul efectuat de către centrul vasomotor asupra activității cardiace. Centrul vasomotor controlează în același timp gradul contracției vasculare precum și activitatea cordului. Porțiunile laterale ale centrului vasomotor transmit prin intermediul fibrelor nervoase simpatice, impulsuri excitatorii cordului, crescînd frecvența și contractilitatea cardiacă. Porțiunile mediale ale centrului vasomotor, situate în apropierea nucleului motor dorsal al vagului, transmit cordului, prin nervii vagi, impulsuri care determină scăderea frecvenței cardiace. În acest mod, centrul vasomotor poate fie să crească, fie să descrească activitatea cordului, aceasta rescînd de obicei concomitent cu vasoconstricția periferică și scăzînd concomitent cu inhibiția vasoconstricției.

Controlul exercitat de către centrul nervos superior asupra centrului vasomotor. Un număr mare de arii din substanța reticulară pontină, mezencefalică și diencefalică pot să stimuleze sau să inhibe centrul vasomotor. Substanța reticulară este ilustrată în figura 15-2, prin zonele întinse. În general, porțiunile laterale și superioare ale substanței reticulate determină stimularea centrului vasomotor în timp ce porțiunile inferioare și mediale determină inhibiția acestuia.

Hipotalamusul joacă un rol special în controlul sistemului vasoconstrictor, deoarece poate exercita efecte stimulatorii sau inhibitorii puternice asupra centrului vasomotor. Regiunile posterolaterale ale hipotalamusului determină în special excitație, în timp ce regiunile anterioare pot determina fie o ușoară excitație fie inhibiție, în funcție de zona stimulată a hipotalamusului anterior.

Diferite regiuni ale cortexului cerebral pot de asemenea excita sau inhiba centrul vasomotor. Stimularea cortexului motor, de exemplu, excită centrul vasomotor ca urmare a impulsurilor transmise spre hipotalamus și, de aici, spre centrul vasomotor.

Astfel, arii corticale întinse pot influența profund funcția aparatului cardiovascular.

Noradrenalina—neurotransmițătorul simpatic vasoconstrictor. Substanța secretată de terminațiile nervilor vasoconstrictori este noradrenalina. Noradrenalina acționează direct asupra așa numiților receptori alfa de la nivelul fibrelor musculare netede vasculare, determinînd vasoconstricție, așa cum se va discuta în capitolul 41.

Medulosuprarenala și relațiile ei cu sistemul simpatic vasoconstrictor. De obicei, impulsurile simpatice se transmit în același timp medulosuprarenalei și vaselor de sînge. Acestea determină secreția de către medulosuprarenală a altor doi hormoni: adrenalina și noradrenalina care trec în sîngele circulant. Acești doi hormoni sînt transportați prin intermediul sîngelui circulant la toate țesuturile organismului determinînd vasoconstricție directă; uneori adrenalina determină vasodilatație deoarece are un efect stimulator asupra receptorilor beta, care dilată vasele, așa cum este discutat în capitolul 41.

ROLUL SISTEMULUI NERVOS ÎN CONTROLUL RAPID AL PRESIUNII ARTERIALE

Unul din cele mai importante roluri ale controlului nervos asupra circulației este reprezentat de capacitatea acestuia de a crește rapid presiunea arterială. Aceasta este motivul pentru care funcțiile vasoconstrictoare și cardioacceleratoare ale sistemului nervos simpatic sînt stimulate ca un tot unitar. În același timp, are loc o inhibiție reciprocă a semnalelor inhibitoare vagale parasimpatice spre cord. În consecință, vor apare simultan trei tipuri de modificări, fiecare ajutînd la creșterea presiunii arteriale. Acestea sînt următoarele:

1. Aproape toate arteriolele din organism sînt contractate.

Aceasta va crește rezistența periferică totală, determinînd creșterea presiunii arteriale.

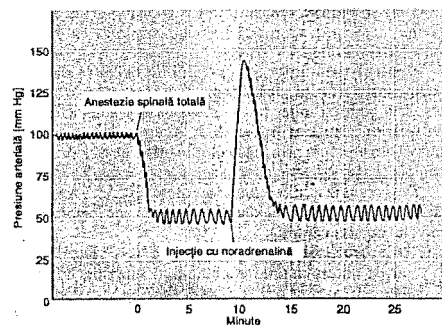


Fig. 15-3. Efectul anesteziei spinale globale asupra tensiunii arteriale, indicînd o cădere importantă a presiunii ca urmare a dispariției tonusului vasomotor.

2. Venele, dar și alte vase mari ale aparatului circulator, sînt de asemenea puternic contractate. Aceasta va deplasa sîngele din circulație către inimă, crescînd volumul sîngelui din camerele acestuia, crescînd astfel presiunea arterială.

3. Sistemul nervos autonom stimulează direct cordul, crescînd în continuare activitatea pompei cardiace. Acest efect se realizează în special prin creșterea frecvenței cardiace, uneori puținindu-se a ajunge la valori de trei ori mai mari decît cele normale. În plus, simpaticul are și un efect direct de creștere a forței de contracție cardiacă, crescînd astfel capacitatea cordului de a pompa volume mai mari de sînge.

Rapiditatea controlului nervos al presiunii arteriale.

O caracteristică importantă a controlului nervos al presiunii arteriale este rapiditatea răspunsului nervos; începe în câteva secunde, iar în 5-15 sec. presiunea arterială crește la dublu. Învers, inhibiția bruscă a stimulării nervoase poate determina o scădere a presiunii arteriale la jumătate din valoarea ei normală în numai 10-40 sec.

Creșterea presiunii arteriale în cursul efortului muscular și a altor tipuri de stress

Un exemplu ce demonstrează capacitatea sistemului nervos de a crește presiunea arterială este cel din timpul efortului muscular. În cursul efortului muscular intens, mușchii necesită creșterea fluxului de sînge. O parte din necesarul sîngelui crescut rezultă din vasodilatația locală a vaselor musculare consecutivă metabolismului celular ridicat, explicat în capitolul anterior. În cursul efortului fizic, are loc și creșterea presiunii arteriale, contribuind și ea la mărirea fluxului sîngelui muscular. În efortul fizic intens presiunea arterială poate crește cu 30-40% ceea ce va determina o creștere de aproximativ două ori a fluxului sîngelui.

Creșterea presiunii arteriale în cursul efortului fizic se produce mai ales ca o consecință a următorului efect:

În același timp cu activarea arilor motorii ale sistemului nervos, o mare parte a sistemului reticular activator este de asemenea activată, ceea ce va determina stimularea arilor vasoconstrictoare și cardioacceleratoare ale centrului vasomotor. Aceasta va determina creșterea instantanee a presiunii arteriale, pentru a ține pasul cu activitatea musculară crescută.

Presiunea arterială crește și în alte tipuri de stress în afara efortului muscular. De exemplu, frica, groaza, pot crește presiunea arterială la valori de două ori mai mari în numai câteva secunde. Aceasta este denumită reacția de alarmă (alertă) și determină un vîrf presional ce poate suplimenta fluxul de sînge în mușchii ce ar dori să răspundă imediat pentru îndepărtarea de pericol.

Mecanismele reflexe de menținere a presiunii arteriale normale

Alături de rolurile sistemului nervos autonom în creșterea presiunii arteriale din efortul fizic sau stress, există și alte mecanisme nervoase inconștiente ce mențin presiunea arterială în limite normale. Aproape toate acestea sînt mecanisme reflexe de feedback negativ, ce vor fi explicate în continuare.

Sistemul de control al baroreceptorilor arteriali—reflexele baroreceptoare

Cel mai bine cunoscut mecanism de control al presiunii arteriale este reflexul baroreceptor (baroreceptor). Acest reflex este inițiat de către receptorii de întindere, denumiți și baroreceptori sau presoreceptori, localizați în pereții arterelor mari ale circulației sistemice. O creștere a presiunii arteriale determină întinderea baroreceptorilor și transmiterea de către aceștia de semnale nervoase sistemului nervos central. De la acest nivel sînt transmise înapoi prin feedback semnale nervoase aparatului circulator prin sistemul nervos autonom, determinînd revenirea presiunii arteriale la nivelul normal.

Anatomia funcțională a baroreceptorilor și inervația lor. Baroreceptorii sînt terminații nervoase de la nivelul pereților arteriali; ei sînt stimulați prin întindere. Așa cum se vede în fig. 15-4, baroreceptorii sînt în număr mare în (1) pereții arterelor carotide interne, puțin deasupra bifurcației carotidiene, arie denumită sinusul carotidian și (2) în pereții arcului aortic.

Fig. 15-4 ilustrează modul cum semnalele nervoase sînt transmise de la fiecare sinus carotidian prin fibrele foarte fine ale nervilor Hering către nervul glosfaringian, și de aici, spre nucleul tractului solitar bulbar. Semnalele nervoase de la nivelul arcului aortic merg prin nervii vagi în aceeași arie bulbară.

Răspunsul baroreceptorilor la modificările de presiune. În mod normal, baroreceptorii sinusului carotidian nu sînt stimulați la presiuni cuprinse între 0 și 60 mm Hg; la creșteri presionale peste 60 mm Hg, ei răspund din ce în ce mai mult, atîngînd un maximum la presiuni de aproximativ 180 mm Hg. Răspunsul baroreceptorilor aortici este similar celor carotidieni cu excepția faptului că ei operează la nivele presionale cu aprox. 30 mm Hg mai mari.

Baroreceptorii răspund extrem de rapid la modificările presiunii arteriale; rata descărcărilor de impulsuri crescînd chiar și în timpul sistolei și scăzînd în timpul diastolei.

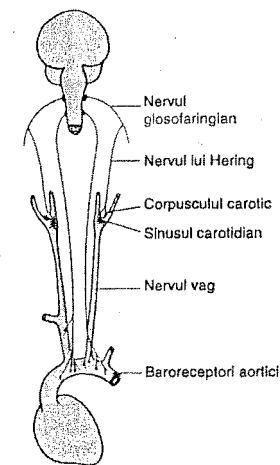


Fig. 15-4. Sistemul baroreceptor.

Reflexul inițiat de baroreceptori. După ce semnalele nervoase de la baroreceptori au ajuns la nivelul tractului solitar bulbar, apar semnale nervoase secundare ce *inhibă* centrul vasoconstrictor bulbar și excită centrul vagal. Efectele sînt următoarele: (1) *vasodilatație* venoasă și arterioară la nivelul sistemului circulator periferic și (2) *scăderea frecvenței cardiace* și a *forței de contracție a cordului*. De aceea, stimularea baroreceptorilor prin presiunile arteriale crescute, *determină scăderea reflexă a presiunii arteriale* datorită scăderii rezistenței vasculare periferice și a debitului cardiac. Presiunile arteriale scăzute au efecte inverse, determinînd creșterea reflexă a presiunii arteriale la valori normale.

Figura 15-5 ilustrează un reflex tipic de modificare a presiunii arteriale secundar ocluziei arterelor carotide comune. Aceasta va reduce presiunea la nivelul sinusului carotidian; baroreceptorii devin inactivi și își vor pierde efectul inhibitor asupra centrului vasomotor. Centrul vasomotor va deveni mult mai activ, determinînd creșterea presiunii arteriale, care rămîne la acest nivel în cursul celor 10 minute în care carotidele sînt ocluzionate. Îndepărtarea ocluziei permite scăderea imediată a presiunii arteriale ușor sub valorile normale, ca o supracompensație momentană, după care presiunea arterială va reveni în următorul minut la normal.

Rolul baroreceptorilor la modificările de poziție. Capacitatea baroreceptorilor de a menține presiunea arterială la valori relativ constante este foarte importantă la modificările de poziție (treccrea din clinostatism în poziție șezîndă sau în ortostatism). Immediat după trecerea din clinostatism în ortostatism, presiunea arterială de la nivelul capului și a regiunilor superioare ale corpului începe să scadă, o scădere importantă a presiunii arteriale putînd duce la pierderea conștienței. Din fericire, totuși, scăderea presiunii arteriale stimulează baroreceptorii, determinînd un reflex imediat, ce constă dintr-o descărcare simpatică puternică, ce anulează scăderile de presiune de la nivelul capului și regiunilor corporale superioare.

Funcția "tampon" a sistemului baroreceptor de control. Deoarece sistemul baroreceptor fie crește, fie descrește presiunea arterială, el este frecvent denumit sistem "tampon" al presiunii, iar nervii de la aceste structuri se numesc *nervi "tampon"*.

Figura 15-6 ilustrează importanța funcției tampon a baroreceptorilor. Traseul de sus arată o înregistrare a presiunii arteriale la un cîine normal pe o perioadă de 2 ore; traseul de

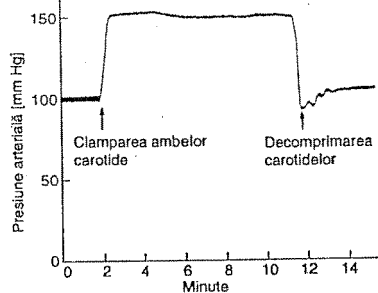


Fig. 15-5. Efectul tipic asupra presiunii arteriale, al reflexului sinocarotidian provocat prin clamparea ambelor carotide comune (după ce au fost secționaj ambii nervi vagi).

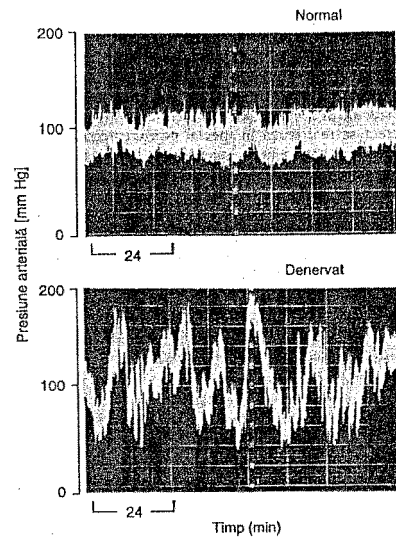


Fig. 15-6. Înregistrarea timp de două ore a tensiunii arteriale la un cîine normal (sus), și la același cîine după câteva săptămîni de la denervarea baroreceptorilor. (După Cowley, Uliard și Guyton; Circ. Res., 32:564, 1973. Cu permisiunea American Heart Association, Inc.)

jos arată o înregistrare a presiunii arteriale la un cîine căruia i s-au îndepărtat nervii de la baroreceptorii sinusului carotidian și arcului aortic. Observați variabilitatea extremă a presiunii arteriale la cîinii denervați, cauzată de evenimente obișnuite din cursul zilei cum ar fi: poziția culcat, în picioare, alimentația, defecația, diferite zgomote și a.m.d.

În concluzie, principalul rol al sistemului baroreceptor este cel de a reduce variațiile zilnice ale presiunii arteriale la 1/2 sau 1/3 din amplitudinea pe care aceste variații ar avea-o în absența sistemului baroreceptor.

Lipsa de importanță a sistemului baroreceptor în controlul pe termen lung al presiunii arteriale – fenomenul de "resetting" (schimbarea nivelului de referință – "reașezare") al baroreceptorilor. Sistemul de control baroreceptor probabil că nu are importanță în reglarea presiunii arteriale pe termen lung deoarece baroreceptorii își pierd capacitatea de a răspunde la stimul în 1-2 zile după ce au fost expuși la presiuni crescute. Cu alte cuvinte, dacă presiunea arterială a crescut de la valoarea ei normală de 100 mm Hg la valori de 200 mm Hg, inițial este transmis un număr mare de impulsuri de la baroreceptori. În următoarele câteva secunde, rata de descărcare scade considerabil; apoi ea scade mult mai lent în cursul următoarelor 1 - 2 zile, pentru ca la sfîrșit, rata de impulsuri descărcate să revină la valoarea de repaus, cu toate că presiunea arterială se menține la valoarea de 200 mm Hg. Invers, cînd presiunea arterială scade foarte mult, baroreceptorii inițial nu mai transmit impulsuri, pentru ca în următoarea zi sau în următoarele zile rata lor de descărcare să revină la nivelul inițial.

Această "reașezare" a baroreceptorilor împiedică în mod evident funcționarea sistemului baroreceptor ca un sistem de control a variațiilor tensiunii arteriale a căror durată este

mai mare de 1-2 zile. De fapt, experiențele pe animale au arătat că valoarea presiunii arteriale medii pe perioade lungi de timp este aceeași ca și în cazul în care sistemul baroreceptor este absent. Aceasta *ilustrează lipsa de importanță a sistemului baroreceptor în reglarea pe termen lung a presiunii arteriale* deși acesta este extrem de puternic și de important în reglările rapide ale presiunii arteriale ce au loc în fiecare moment. Reglarea pe termen lung necesită alte sisteme de control, în principal sistemul rinichi – lichidele corpului – presiune sangvină (alături de mecanismele hormonale), ce vor fi discutate în capitolul următor.

Controlul presiunii arteriale de către chemoreceptorii carotidieni și aortici – efectul lipsei de oxigen asupra presiunii arteriale

Strîns legat de sistemul de control baroreceptor, acționează și sistemul chemoreceptor în același mod cu excepția faptului că nu este inițiat de întinderea receptorilor ci de stimularea chemoreceptorilor.

Chemoreceptorii sînt celule chemosensibile, sensibile la scăderea O_2 , la excesul de CO_2 sau a ionilor H^+ . Ei sînt localizați la nivelul unor organe mici de 1-2 mm: doi corpi carotidieni, situați cîte unul la nivelul bifurcației fiecărei artere carotide comune, și mai mulți corpi aortici adiacenți crosei aortei. Chemoreceptorii stimulează fibre nervoase ce merg alături de fibrele baroreceptoare prin nervii Hering și vagi la centrul vasomotor.

Fiecare corp carotidian sau aortic prezintă un flux sangvin important, fiind irigați de o arteră nutritivă mică, venind astfel în contact strîns cu sîngele arterial. Ori de cîte ori presiunea arterială scade sub un nivel critic, chemoreceptorii sînt stimulați datorită fluxului sangvin scăzut ce îi irigă, scăzînd astfel disponibilitatea de O_2 și crescînd concentrațiile de CO_2 și H^+ , ce nu mai sînt îndepărtați de fluxul sangvin diminuat.

Semnalele nervoase de la chemoreceptorii la centrul vasomotor *stimulează* centrul vasomotor, acesta determinînd creșterea presiunii arteriale. Evident acest reflex ajută la revenirea presiunii arteriale la nivel normal, ori de cîte ori aceasta scade prea mult.

Totuși, reflexul chemoreceptor nu este un sistem puternic de control al presiunii arteriale atunci cînd aceasta variază în limite normale, deoarece chemoreceptorii nu sînt puternic stimulați decît la valori ale presiunii arteriale sub 80 mm Hg. De aceea, acest reflex devine important doar la presiuni scăzute, prevenind scăderile în continuare ale acesteia.

Chemoreceptorii sînt discutați mai detaliat în cap. 29 în relație cu controlul respirației, unde joacă un rol mult mai important decît în controlul presiunii arteriale.

Reflexele atriale și cele de la nivelul arterei pulmonare ce ajută la reglarea presiunii arteriale și alți factori circulatori

Afît atriele cît și arterele pulmonare prezintă în pereții lor receptori de întindere similari cu baroreceptorii din arterele mari ale circulației sistemice, denumiți *receptori pentru presiune joasă*. Acești receptori de presiune joasă joacă un rol important în minimalizarea efectelor modificărilor de

volum asupra presiunii arteriale. De exemplu, dacă sînt administrați 300 ml de sînge unui cîine cu toți receptorii intacti, presiunea arterială va crește cu doar 15 mm Hg. Dacă baroreceptorii sînt distruși, presiunea arterială va crește cu 50 mm Hg, iar dacă sînt distruși și receptorii de joasă presiune, presiunea arterială poate crește cu pînă la 120 mm Hg.

Asfel, putem observa că, deși receptorii din artera pulmonară sau din atrii nu pot detecta presiunea arterială sistemică, aceștia pot detecta creșterile presionale în teritoriile de joasă presiune determinate de creșterea de volum, inițind, alături de baroreceptori, reflexe care potențează activitatea sistemului reflex de control al presiunii arteriale.

Răspunsul la ischemie al sistemului nervos central – controlul presiunii arteriale de către centrul vasomotor ca răspuns la scăderea fluxului sangvin cerebral

În mod normal, cea mai mare parte a controlului nervos este atinsă prin reflexe cu originea la nivelul baro- și a chemoreceptorilor, precum și a receptorilor de joasă presiune, toți fiind localizați la nivelul circulației periferice. Totuși, cînd fluxul de sînge la centrul vasomotor din trunchiul cerebral inferior scade suficient de mult pentru a produce un deficit nutrițional, adică *ischemie cerebrală*, neuronii localizați la nivelul centrului vasomotor răspund direct la acțiunea acesteia, devenind puternic excitați. Cînd are loc un astfel de fenomen, presiunea arterială sistemică crește la nivelul maxim la care pompa cardiacă poate face față. Acest efect este determinat, după unii fiziologi, de intoxicarea centrului vasomotor cu CO_2 , deoarece fluxul de sînge scăzut nu mai are capacitatea de a-l prelua; concentrația de CO_2 crește marcat și are un efect de stimulare puternică a simpaticului. Este posibil ca și alți factori, cum ar fi acumularea de acid lactic sau alte substanțe acide, să contribuie la puternica stimulare a centrului vasomotor și la creșterea presiunii arteriale. Creșterea presiunii arteriale ca răspuns la ischemia cerebrală este cunoscută ca *răspunsul sistemului nervos central la ischemie* sau *răspunsul SNC ischemic*.

Importanța SNC ischemic în reglarea presiunii arteriale. În ciuda răspunsului extrem de puternic al presiunii arteriale la ischemia cerebrală, acest reflex nu devine activ pînă cînd presiunea arterială nu scade sub 60 mm Hg, atîngînd stimularea maximă la valori ale presiunii arteriale de 15-20 mm Hg. De aceea, el nu este unul dintre mecanismele obișnuite de control al presiunii arteriale. În schimb, el operează ca un sistem de urgență în controlul presiunii arteriale fiind extrem de puternic și încearcă împiedicarea scăderii în continuare a presiunii arteriale, ori de cîte ori fluxul cerebral scade periculos de mult ajungînd în apropierea nivelului letal. El este uneori numit "ultimul bastion" al controlului presiunii arteriale.

Reflexul Cushing. Așa-numita reacție Cushing este un tip special de răspuns al SNC ischemic, care apare ca urmare a creșterii presiunii în cutia craniană. De exemplu, cînd presiunea lichidului cefalorahidian crește la valoarea presiunii arteriale, comprimă arterele cerebrale și oprește fluxul sangvin cerebral. Evident că aceasta va iniția un răspuns al SNC la ischemie, ce va determina creșterea presiunii arteriale. Cînd presiunea arterială crește la nivele și mai mari decît ale

lichidului cefalorahidian, sângele începe din nou să curgă prin arterele cerebrale, pentru a înlătura ischemia. De obicei, presiunea sîngelui ajunge la un nivel ușor mai ridicat decît al lichidului cefalorahidian, permițînd astfel menținerea perfuziei cerebrale.

Efectul deprimant al ischemiei prelungite, extreme, asupra centrului vasomotor. Dacă ischemia cerebrală devine aîft de severă încît creșterea maximală a presiunii arteriale medii nu o mai poate îndepărta, apar modificări

metabolice la nivelul celulelor nervoase, acestea devenind total inactice în 3-10 minute. Presiunea arterială scade apoi la 40-50 mm Hg, nivel ce reprezintă presiunea în condițiile în care centrul vasomotor și-a pierdut funcția de control asupra circulației, dispărînd astfel în totalitate activitatea tonică vasoconstrictoare. De aceea, răspunsul ischemic este foarte puternic, astfel încît presiunea arterială poate crește suficient pentru a corecta ischemia cerebrală, înainte să apară tulburările nutriționale și moartea neuronilor.

REFERINȚE

- Buckley, J.P. et al: Brain Peptides and Catecholamines in Cardiovascular Regulation New York, Raven Press, 1987.
 Calaresu, F.R. and Yardley, C.P.: Medullary sympathetic tone. Annu.Rev.Physiol., 50:511, 1988.
 Cushing, H.: Concerning a definite regulatory mechanism on the vasomotor center which controls blood pressure during cerebral compression. Bull.Johns Hopkins Hosp., 12:290, 1901
 Dampney, R.A. et al: Identification of cardiovascular cell groups in the brain stem. Clin.Exp.Hipertens, 6:205, 1984.
 Guyton, A.C.: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1980.
 Guyton, A.C.: Acute hypertension in dogs with cerebral ischemia. Am.J.Physiol., 154: 45, 1948.

- Mathias, C.J., and Frankel, H.L.: Cardiovascular control in spinal man. Annu.Rev.Physiol., 50:577, 1988.
 Persson, P.B. et al: Cardiopulmonary - arterial baroreceptor interaction in control of blood pressure. News Physiol.Sci., 4:56, 1989.
 Regoll, D.: Neurohumoral regulation of precapillary vessels: the kalikerin-kinin system. J.Cardiovasc.Pharmacol., 6:(Suppl.2) S401, 1984
 Reid, J.L. and Rubin, P.C.: Peptides and central neural regulation of the circulation. Physiol.Rev., 67:725, 1987.
 Share, L.: Role of vasopressin in cardiovascular regulation. Physiol.Rev., 68:1246, 1988.
 Vanhoutte, P.M.: Vasodilation: Vascular Smooth Muscle, peptides, Autonomic Nerves and Endothelium, New York, Raven Press, 1988.

INTREBĂRI

1. Descrieți organizarea sistemului nervos autonom și în special a acelei părți a sistemului nervos simpatic implicată în controlul circulației.
2. Ce se înțelege prin tonus vasomotor și care este importanța acestuia?
3. Care este rolul centrilor nervoși superiori în controlul circulației?
4. Descrieți anatomia mecanismului reflex baroreceptor în controlul presiunii arteriale.
5. Care sînt efectele excitării baroreceptorilor asupra sistemului circulator în condițiile creșterii exagerate a presiunii arteriale?
6. Explicați rolul sistemului de control presional baroreceptor în relație cu poziția corpului și explicați funcția tampon a acestuia.
7. De ce sistemul baroreceptor nu are importanță în reglarea pe termen lung a presiunii arteriale?
8. Explicați răspunsul SNC la ischemie și explicați de ce acest mecanism se numește "ultimul bastion" al reglării presiunii arteriale.
9. Care sînt rolurile adrenalinei și noradrenalinei în controlul reflex al presiunii arteriale?
10. Cum contribuie la reglarea presiunii arteriale mecanismul vasoconstrictor al vasopresinei?



Rolul rinichilor în reglarea pe termen lung a presiunii arteriale și în etiopatogenia hipertensiunii

În capitolul anterior s-a arătat că sistemul nervos are o capacitate puternică de reglare promptă, pe termen scurt, a presiunii arteriale. Cînd valorile presiunii arteriale se modifică gradat, de-a lungul mai multor ore sau zile, mecanismele nervoase își pierd treptat capacitatea de a se opune acestor modificări. Astfel, se pune întrebarea: care este, săptămîină de săptămîină și lună de lună, factorul care stabilizează pe termen lung nivelul presiunii arteriale? În acest capitol se va arăta că rinichiul este cel care joacă rolul principal în reglarea pe termen lung a presiunii arteriale.

ROLUL SISTEMULUI RINICHI – LICHIDE EXTRACELULARE ÎN CONTROLUL PRESIUNII ARTERIALE

Acest sistem este foarte simplu: cînd volumul lichidului extracelular al organismului crește, presiunea arterială crește și ea. În schimb, această creștere a presiunii arteriale prin efect direct determină rinichii să excrete excesul de lichid extracelular. Astfel, presiunea revine la normal. Într-adevăr, la om, o creștere a presiunii arteriale cu numai cîțiva mm Hg poate dubla eliminarea de apă, ceea ce poartă numele de *diureză presională* și, de asemenea, dublează eliminarea de sare, ceea ce poartă numele de *natriureză presională*. Acestui sistem i s-au adus multiple îmbunătățiri pentru a-l face cît mai exact în controlul pe care-l exercită. O îmbunătățire extrem de importantă este, după cum se va vedea, participarea sistemului renin-angiotensină la activitatea de reglaj.

Cuantificarea diurezei presionale – principiu fundamental în controlul presiunii arteriale

Figura 16-1 ilustrează efectul obișnuit al diferitelor valori presionale asupra debitului urinar. Se observă o creștere

marcată a debitului urinar pe măsură ce valoarea presiunii arteriale crește, acesta fiind fenomenul de diureză presională.

Curba din aceasta figură poartă numele de *curbă a debitului urinar* sau *curba funcției renale*. La o presiune arterială de 50 mm Hg, diureza este practic zero. La 100 mm Hg ea este normală iar la 200 mm Hg este de aproximativ 6-8 ori mai mare decît normalul. Mai mult, creșterea presiunii arteriale nu determină numai creșterea debitului urinar, ci și un efect aproximativ paralel asupra eliminării sodiului, fenomen denumit *natriureză presională*.

Un experiment care demonstrează eficacitatea sistemului rinichi – fluide extracelulare de control al presiunii arteriale. Figura 16-2 ilustrează rezultatele unui experiment efectuat la un cîine căruia i s-au suprimat toate mecanismele nervoase reflexe care controlează presiunea arterială. Se crește brusc presiunea arterială prin infuzarea a aproximativ 400 ml sânge. Se observă creșterea instantanee a debitului cardiac la aproximativ dublu față de normal și creșterea presiunii arteriale medii la 205 mm Hg, cu 115 mm Hg peste valoarea de repaus. Curba din mijloc arată efectul acestei creșteri de presiune arterială asupra diurezei, care crește de 12 ori. În consecință, prin înlăturarea unei cantități mari de lichid, aîft debitul cardiac cît și presiunea arterială revin la normal în următoarele 2 ore. Astfel se ilustrează marea capacitate a rinichilor de a elimina un surplus de volum lichidian din organism, care reduce la normal presiunea arterială.

Analiza grafică a controlului presional prin mecanismul rinichi – lichide extracelulare și demonstrarea eficienței nelimitate a acestui sistem. Figura 16-3 ilustrează o metodă grafică ce poate fi utilizată pentru analiza controlului presiunii arteriale prin sistemul rinichi – lichide extracelulare. Această analiză este bazată pe 2 curbe separate ce se intersectează: (1) curba debitului renal pentru apă și sare, care este aceeași curbă cu cea ilustrată în figura 16-1, și (2) curba (sau dreapta) ce reprezintă aportul de apă și sare, minus cantitatea de apă și sare pierdute de organism pe alte căi decît cea renală.

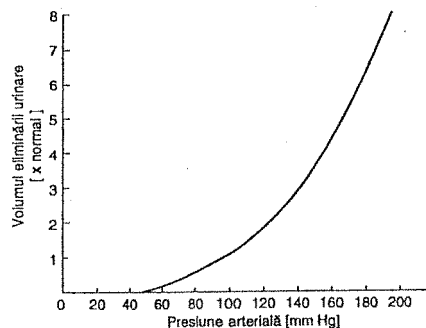


Fig. 16-1. O curbă tipică de eliminare renală, măsurată la un rinichi izolat și perfuzat, arătând diureza presională când presiunea arterială crește peste normal.

Evident, după o perioadă lungă de timp, eliminarea de apă și sare trebuie să egaleze aportul. Mai mult, singurul punct de pe grafic unde eliminarea echivalează aportul este acela în care cele două curbe se intersectează. Acest punct poartă numele de *punct de echilibru*. Să vedem ce se întâmplă dacă valoarea presiunii arteriale este alta decât cea indicată de punctul de echilibru.

Mai întâi, presupunem că presiunea arterială crește la 150 mm Hg. La acest nivel, graficul arată că debitul renal de apă și sare este de aproximativ trei ori mai mare decât aportul. De aceea, organismul pierde lichid, volumul sanguin scade, iar presiunea arterială scade și ea. Mai mult, această "balanță negativă" a lichidelor nu va înceta până ce presiunea arterială nu va reveni exact în punctul de echilibru. Într-adevăr, chiar

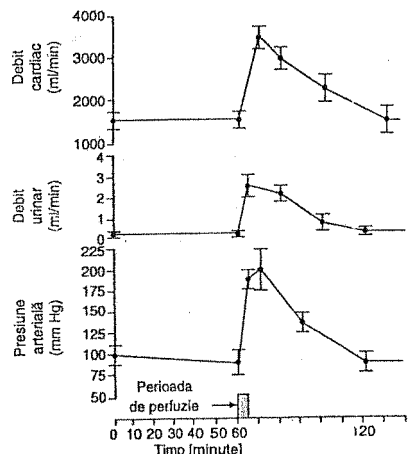


Fig. 16-2. Creșterea debitului cardiac, a presiunii arteriale și a debitului urinar determinată de creșterea volumului sanguin la animalele a căror mecanisme nervoase de control al presiunii au fost blocate. Aceasta figură arată revenirea presiunii arteriale la normal după aproximativ o oră de eliminare renală a lichidelor.

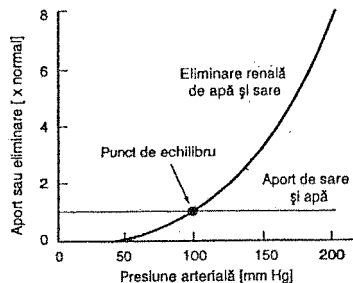


Fig. 16-3. Analiza reglării presiunii arteriale prin corelarea curbei eliminării renale cu curba aportului de sare și apă. Punctul de echilibru descrie nivelul la care va fi stabilizată presiunea arterială. (Cantitatea de sare și apă pierdută de organism pe alte căi extrarenale este ignorată atât în această figură, cât și în figurile similare din acest capitol.)

atunci când presiunea arterială este cu doar 1 mm Hg mai mare decât cea din punctul de echilibru, eliminarea de apă și sare va fi mai mare decât aportul, astfel încât *presiunea arterială va scădea în continuare până se ajunge exact în punctul de echilibru*.

În momentul în care presiunea arterială scade sub punctul de echilibru, aportul de apă și sare va fi mai mare decât eliminarea. Astfel, volumul sanguin crește și presiunea arterială crește și ea până când valoarea sa ajunge exact în punctul de echilibru.

Această revenire a valorii presiunii arteriale întotdeauna exact la valoarea indicată de punctul de echilibru constituie *principiul "eficienței nelimitate"* în controlul presiunii arteriale de către mecanismul rinichi – lichide extracelulare.

Cele două mecanisme de determinare a nivelului presiunii arteriale pe termen lung. Tot în figura 16-3 se poate observa că pe termen lung există doi factori de bază ce reglează presiunea arterială:

1. *Gradul deplasării curbei eliminărilor renale de apă și sare de-a lungul axei valorilor presionale.*
2. *Nivelul curbei aportului de apă și sare.*

Modul în care acești doi determinanți operează în controlul presiunii arteriale este ilustrat în figura 16-4.

În figura 16-4 A o anomalie renală a determinat deplasarea curbei eliminărilor renale în direcția creșterii presiunii arteriale cu 50 mm Hg (deplasare la dreapta). Astfel putem afirma că, dacă aportul de apă și sare rămâne constant, dar curba eliminărilor renale se deplasează către un nou nivel presional, tot astfel se va comporta și presiunea arterială: ea va urma acest nou nivel presional în decurs de câteva zile.

Figura 16-4 B ilustrează felul în care o modificare în nivelul aportului de apă și sare poate modifica presiunea arterială când curba eliminărilor renale rămâne nemodificată. În acest caz, aportul a crescut de 4 ori iar punctul de echilibru s-a deplasat la un nivel presional de 160 mm Hg, deci cu 60 mm Hg peste nivelul normal. De aceea este *imposibilă* modificarea pe termen lung a presiunii arteriale medii fără a schimba tot pe termen lung unul sau ambii determinanți de bază ai nivelului presiunii arteriale: fie nivelul aportului de sare și apă, fie poziția curbei eliminărilor renale de-a lungul axei presiunilor. Dacă unul sau ambii determinanți ai reglării pe termen lung sînt modificați, definind alte curbe, ulterior punctul de echilibru

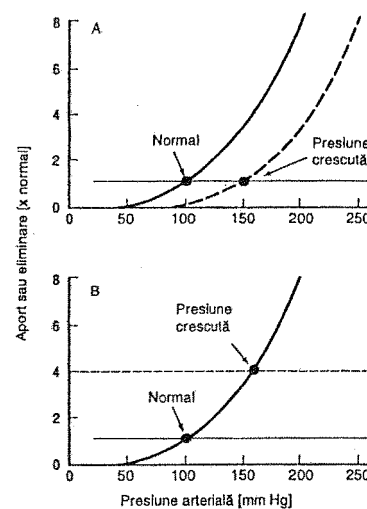


Fig. 16-4. Demonstrarea a două căi prin care presiunea arterială poate fi crescută: A prin deplasarea curbei de eliminare renală spre dreapta, spre un nivel presional mai mare; B prin creșterea nivelului aportului de sare și apă.

presiunea arterială va fi reglată la un nou nivel presional și anume la acel nivel la care aceste două noi curbe se intersectează.

Incapacitatea rezistenței periferice totale crescute de a crește pe termen lung nivelul presiunii arteriale dacă aportul de lichide și funcția renală nu se modifică

Cititorul are acum posibilitatea de a revedea mecanismul rinichi – lichid extracelular de control al presiunii arteriale. Avînd în vedere ecuația fundamentală pentru presiunea arterială și anume: *presiunea arterială este produsul dintre debitul cardiac și rezistența periferică totală* este evident că o creștere a rezistenței periferice totale ar trebui să determine o creștere a presiunii arteriale. Într-adevăr, când rezistența periferică totală crește acut, presiunea arterială crește imediat. Însă, dacă rinichii continuă să funcționeze normal, creșterea acută a presiunii arteriale nu este menținută: ea revine la normal în aproximativ o zi. De ce?

Creșterea rezistenței vasculare oriunde în organism cu excepția rinichitului nu determină modificarea punctului de echilibru (vezi figurile 16-3 și 16-4). Prin urmare, rinichii răspund imediat la valoarea crescută a presiunii arteriale prin diureză și natriureză presională. În decurs de ore sau zile, cantități mari de sare și apă sînt eliminate din organism și aceasta continuă pînă cînd presiunea arterială revine la nivelul punctului de echilibru.

Ca o dovadă a principiului că modificările în rezistența periferică totală nu afectează pe termen lung nivelul presiunii

arteriale, studiați cu atenție figura 16-5. Aceasta ilustrează debitul cardiac și presiunea arterială în condiții clinice diferite, în care rezistența periferică totală pe termen lung este foarte mică, fie foarte mare față de normal, dar excreția renală de apă și sare este normală sau aproape normală. Se mai observă că în toate aceste situații presiunea arterială este, de asemenea, normală.

Notați de asemenea că *scăderea de durată* a rezistenței periferice totale determină *creșterea* debitului cardiac, în timp ce *creșterea de durată* a rezistenței periferice totale determină *scăderea* debitului cardiac. Lăsam cititorul să explice cum sistemul rinichi – lichide extracelulare ajustează debitul cardiac la acel nivel la care vor fi contrabalansate modificările rezistenței periferice totale. Este suficientă aplicarea principiului "eficienței nelimitate" a sistemului rinichi – lichide extracelulare pentru reglarea presiunii arteriale și rezultatul este inevitabil. Dacă aceasta nu este clar, înseamnă că cititorul nu a înțeles încă mecanismul eficienței limitate.

(Atenție! De multe ori, cînd rezistența periferică totală crește, are loc o creștere concomitentă și a rezistenței vasculare intrarenale, ceea ce alterează funcția renală, și poate determina hipertensiune arterială prin deplasarea curbei funcționale renale către un nivel presional mai ridicat, în maniera ilustrată în figura 16-4 A. Un asemenea exemplu va fi discutat în legătură cu hipertensiunea arterială determinată de mecanisme vasoconstrictoare. Dar în acest caz creșterea rezistenței vasculare renale este "vinovată", și nu creșterea rezistenței periferice totale – o diferențiere foarte importantă.)

Modul în care creșterea volumului lichidian determină creșterea presiunii arteriale – rolul autoreglării

Mecanismul global prin care volumul extracelular crescut determină mărirea presiunii arteriale este redat în schema din figura 16-6. Secvențial, evenimentele sînt: (1) creșterea volumului lichidului extracelular determină (2) creșterea

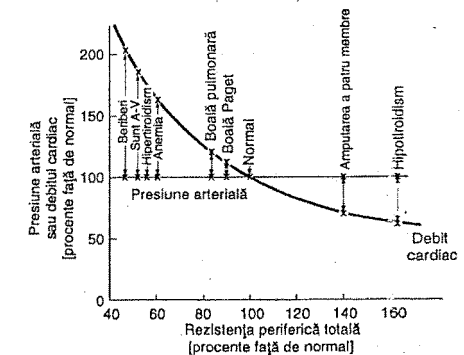


Fig. 16-5. Relațiile între rezistența periferică totală și nivelul pe termen lung al presiunii arteriale și debitului cardiac în diferite stări patologice. În aceste condiții rinichii funcționează normal. Se observă că modificările rezistenței periferice totale determină modificări egale dar de sens opus ale debitului cardiac și nu au efect asupra presiunii arteriale. (După Guyton: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1980)

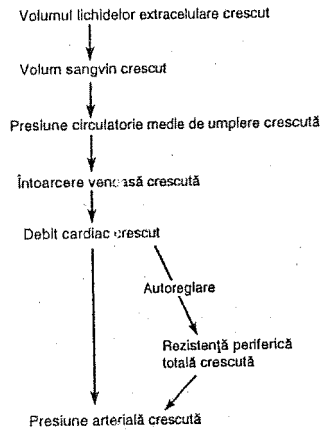


Fig. 16-6. Etapele succesive prin care volumul crescut al lichidelor extracelulare determină creșterea presiunii arteriale. Se observă că debitul cardiac crescut are atât un efect direct asupra presiunii arteriale, cât și unul indirect, prin creșterea rezistenței periferice totale.

volumului sanguin, care determină (3) creșterea presiunii circulatorie medie de umplere, care (4) crește întoarcerea venoasă către inimă, care determină (5) creșterea debitului cardiac, care va determina (6) creșterea presiunii arteriale.

De remarcat, în mod special, în această schemă, cele două căi diferite prin care un debit cardiac crescut poate crește presiunea arterială. Una dintre acestea este (1) efectul direct al debitului cardiac crescut în creșterea presiunii arteriale, iar cea de-a doua este (2) un efect indirect ce rezultă din autoreglarea locală tisulară a debitului sanguin. Acest efect poate fi explicat astfel: în capitolul 14 am arătat că ori de câte ori există un debit sanguin excesiv, rețeaua vasculară locală suferă vasoconstricție și astfel debitul sanguin scade către valoarea normală. Acest fenomen este denumit "autoreglare" și înseamnă simpla reglare a fluxului sanguin de către țesutul însuși. Când creșterea volumului sanguin crește debitul cardiac, fluxul sanguin crește în toate țesuturile organismului, deci mecanismul autoreglării va determina vasoconstricția vaselor din întregul organism. Aceasta va determina creșterea rezistenței periferice totale.

Având în vedere că presiunea arterială este produsul dintre debitul cardiac și rezistența periferică totală, aceasta din urmă crescută secundar mecanismului autoreglării determină creșterea presiunii arteriale și adesea este responsabilă de 80-90% din valoarea creșterii presiunii.

Importanța clorurii de sodiu în mecanismul rinichi – lichide extracelulare de reglare a presiunii arteriale

Deși discuțiile anterioare au subliniat importanța volumului lichidelor în reglarea presiunii arteriale, studii experimentale au arătat că o creștere a aportului de sare este mult mai eficientă în a ridica presiunea arterială decât o creștere a aportului de apă. Motivul acestui fapt este acela

că, în mod normal, excreția renală de apă este aproape la fel de rapidă ca și ingestia, dar sarea adesea nu poate fi excretată atât de ușor.

Prin acumulare în organism, sarea crește indirect volumul lichidului extracelular din două motive:

1. Când există sare în exces, osmolalitatea lichidelor organismului crește, aceasta stimulează centrul setei, ceea ce determină individul să ingere cantități suplimentare de apă pentru a dilua clorura de sodiu extracelulară până la concentrația normală. Acest fapt determină creșterea volumului lichidului extracelular.
2. Creșterea osmolalității lichidului extracelular stimulează sistemul secretor hipotalamo-retrohipofizar, ceea ce are ca rezultat creșterea cantității de ADH (discutat pe larg în capitolul 22). ADH determină reabsorbția unor mari cantități de apă din lichidul tubular renal, ceea ce determină scăderea debitului urinar și creșterea volumului lichidului extracelular.

Astfel, datorită acestor două motive importante, concentrația clorurii de sodiu ce se acumulează în organism este determinantul principal al volumului lichidului extracelular. Având în vedere că creșteri foarte mici ale volumului lichidului extracelular pot determina creșteri importante ale presiunii arteriale, acumularea unor cantități suplimentare, chiar mici, de clorură de sodiu poate duce la o creștere considerabilă a presiunii arteriale.

Hipertensiunea arterială cauzată de creșterea volumului lichidului extracelular

Pentru ca o persoană să fie etichetată ca hipertensivă, trebuie ca valoarea presiunii sale arteriale medii să fie mai mare decât limita superioară considerată normală. De obicei, o presiune arterială medie de peste 110 mm Hg în condiții de repaus permite etichetarea individului ca hipertensiv. Această valoare apare dacă presiunea arterială diastolică depășește 90 mm Hg iar presiunea arterială sistolică este de aproximativ 135-140 mm Hg. În hipertensiunea arterială foarte severă, presiunea arterială medie poate crește la 150-170 mm Hg, cu o presiune diastolică de 130 mm Hg și presiunea sistolică, ocazional, de 250 mm Hg.

Chiar o creștere moderată a presiunii arteriale determină scurtarea speranței de viață; la valori foarte mari ale presiunii arteriale – presiunea arterială medie cu 50% sau mai mult peste normal – speranța de viață se reduce la cel mult câțiva ani. Efectele letale ale hipertensiunii arteriale sînt determinate în principal în trei moduri: (1) Suprasolicitarea cardiacă duce la dezvoltarea precoce a insuficienței cardiace congestive, bolii coronariene sau ambelor, adesea ducând în infarct miocardic. (2) Presiunea arterială ridicată determină frecvent ruperea unui vas cerebral major, urmată de coagularea singelui, cu afectarea unor părți importante ale creierului; acesta este infarctul cerebral. Clinic, este denumit accident vascular cerebral. În funcție de zonele cerebrale afectate, un accident vascular cerebral poate determina paralizie, demență, amauroză sau o multitudine de alte afectări cerebrale importante. (3) Valorile foarte ridicate ale presiunii arteriale determină, aproape întotdeauna, hemoragii multiple în rinichi, rezultând zone mari de necroză și în cele din urmă insuficiență renală, uremie și moarte.

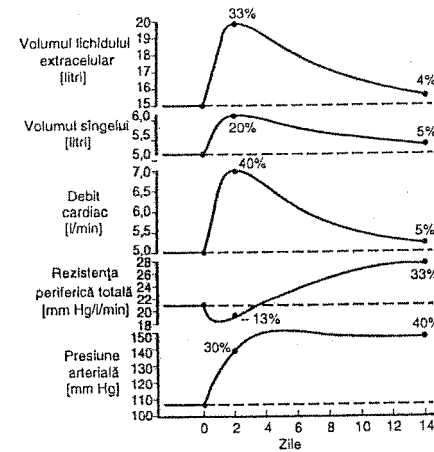


Fig. 16-7. Modificările progresive ale principalelor parametri hemodinamici în timpul primelor săptămâni ale unei hipertensiunii arteriale prin încărcare volumică. Se observă creșterea inițială a debitului cardiac cauză de bază a acestui tip de hipertensiune arterială. Ulterior, mecanismul de autoreglare readuce debitul cardiac la valori aproape normale, concomitent cauzând creșterea secundară a rezistenței periferice totale. (După Guyton: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1980)

Hipertensiunea arterială prin încărcare volumică înseamnă hipertensiunea arterială determinată de acumularea unui exces de lichid extracelular în organism, ca în exemplele ce urmează.

Modificările secvențiale ale funcției circulatorii în timpul dezvoltării hipertensiunii arteriale prin încărcare volumică. Figura 16-7 ilustrează aceste modificări. Cu aproximativ o săptămână înaintea punctului marcat cu zero (zile), masa renală a cînilor a fost micșorată la aproximativ 30% din normal. Apoi, în acest punct, aportul de apă și sare a fost crescut de 6 ori față de normal. Efectul acut a fost creșterea volumului lichidului extracelular, a volumului sanguin și a debitului cardiac cu 20-40% peste valorile normale. La început, presiunea arterială începe să crească concomitent, dar nu atât de mult ca lichidele organismului și debitul cardiac, deoarece inițial există o scădere în rezistența periferică totală, după cum se observă pe curba rezistenței periferice totale. Această scădere este cauzată de mecanismul baroreceptor (discutat în capitolul anterior) care încearcă să prevină creșterile presiunii. După câteva zile, baroreceptorii se adaptează și nu se mai opun creșterii presiunii arteriale. Pînă în acest moment, presiunea arterială s-a ridicat pînă la cota maximă datorită creșterii debitului cardiac, chiar dacă rezistența periferică totală se află, încă, aproape de valorile normale.

După ce aceste modificări acute ale variabilelor hemodinamice au apărut, în zilele și săptămânile următoare apar modificări secundare, de lungă durată. Extrem de importantă este creșterea progresivă a rezistenței periferice totale concomitent cu scăderea debitului cardiac aproape la valorile normale. Experiențe multiple au arătat că aceste modificări sînt determinate, aproape cu certitudine, în

principal de mecanismul autoreglării pe termen lung (discutat în capitolul 14). Aceasta înseamnă că după ce debitul cardiac a crescut la un nivel înalt și a inițiat hipertensiunea arterială, fluxul sanguin tisular în exces determină vasoconstricție progresivă a arteriolelor locale, ceea ce restabilește debitul cardiac aproape de nivelul normal, determinînd simultan creșterea secundară a rezistenței periferice totale.

Paralel cu scăderea debitului cardiac, volumul lichidului extracelular și volumul sanguin revin aproape la valorile normale deoarece: (1) creșterea rezistenței arteriolelor scade presiunea capilară ceea ce permite lichidelor tisulare să revină în vase, și (2) presiunea arterială crescută determină rinichi să excrete volumul în exces, acumulat inițial.

La cîteva săptămîni după debutul încărcării volumice se observă următoarele efecte:

1. Hipertensiunea arterială;
2. Creștere marcată a rezistenței periferice totale;
3. Revenirea aproape de valorile normale a volumului lichidului extracelular, volumului sanguin și a debitului cardiac.

De aceea, constituirea hipertensiunii arteriale prin încărcare volumică poate fi împărțită în două stadii succesive: primul rezultă din creșterea volumului și a debitului cardiac. Această creștere a debitului cardiac determină hipertensiunea arterială. Al doilea stadiu este caracterizat prin presiune arterială ridicată și rezistența periferică totală ridicată, dar cu valorile debitului cardiac atât de apropiate de normal, încît tehnicile uzuale nu detectează nici o creștere a debitului cardiac.

Trebuie subliniat în mod special că în hipertensiunea prin încărcare volumică, creșterea rezistenței periferice totale apare după ce hipertensiunea arterială s-a instalat și, de aceea, este mai curînd secundară hipertensiunii arteriale decît cauză a ei.

SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ; ROLUL SĂU ÎN CONTROLUL PRESIUNII ARTERIALE ȘI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Alături de capacitatea de a controla presiunea arterială prin modificarea volumului extracelular, rinichi posedă și un alt mecanism puternic de reglare a presiunii arteriale – sistemul renină-angiotensină. Renina este o protein-enzimă cu greutate moleculară mică, eliberată de rinichi cînd presiunea arterială scade prea mult. În schimb, ea crește presiunea arterială prin mai multe modalități diferite, ajutînd la corectarea scăderii inițiale a presiunii arteriale.

Componentele sistemului renină-angiotensină.

Figura 16-8 ilustrează etapele prin care sistemul renină-angiotensină intervine în reglarea presiunii arteriale. Renina este sintetizată și stocată în forma inactivă prorenină în celule juxtaglomerulare renale, care sînt celule musculare netede modificate, localizate în pereții arteriolelor aferente imediat proximal de glomeruli. Cînd presiunea arterială scade, reacții intrinseci în rinichi determină ca multe dintre moleculele de prorenină să se scindeze și să elibereze renina. Cea mai mare

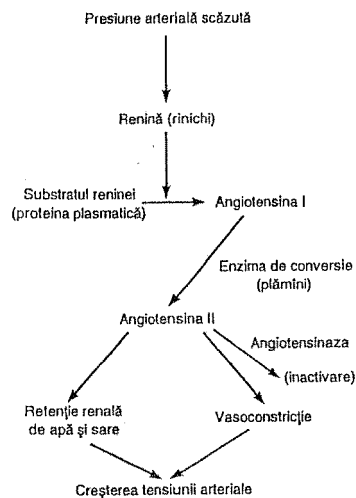


Fig. 16-8. Mecanismul vasoconstrictor renină-angiotensină de control al presiunii arteriale.

parte din renina eliberată intră în circulația sanguină, iar mici cantități rămân în fluidele locale renale și exercită mai multe funcții intrarenale.

Renina este o enzimă, nu o substanță activă ea însăși. Ea acționează (după cum este ilustrat în figura 16-8) enzimatic asupra unei alte proteine plasmatică, o globulină denumită *angiotensinogen* (substratul reninic), eliberând un peptid alcătuit din zece aminoacizi: *angiotensina I*, care are proprietăți vasoconstrictoare ușoare, insuficiente pentru a determina modificări funcționale evidente a 3 funcții circulatorii.

În câteva secunde după formarea angiotensinei I, alți doi aminoacizi sînt îndepărtați din aceasta, rezultînd un peptid cu opt aminoacizi, *angiotensina II*. Această conversie are loc aproape integral în vasele mici pulmonare, catalizată de *enzima de conversie* care este prezentă în endoteliul vaselor pulmonare. Angiotensina II este un agent vasoconstrictor extrem de puternic și are și alte efecte ce afectează circulația. Ea persistă în circulație doar 1-2 minute datorită inactivării ei rapide de către enzime tisulare și sanguine multiple, denumite generic *angiotensinaze*.

În timpul persistenței ei în sînge, angiotensina II are două efecte principale ce pot crește tensiunea arterială: primul, *vasoconstrictor*, apare foarte rapid, în câteva secunde. Vasoconstricția apare foarte intens în arteriole și în măsură mult mai mică în vene. Constricția arteriolelor crește rezistența periferică, determinînd revenirea presiunii arteriale către valori normale, după cum se poate observa în partea inferioară a schemei din figura 16-8. De asemenea, vasoconstricția ușoară a venelor determină creșterea întoarcerii venoase, ajutînd astfel inima să pompeze împotriva unei presiuni crescînde.

Al doilea mijloc important prin care angiotensina II crește presiunea arterială este acțiunea la nivelul rinichilor al cărei rezultat este *scăderea eliminării de apă și sare*. Aceasta crește

volumul lichidului extracelular care determină creșterea lentă a presiunii arteriale în decurs de ore sau zile. Acest efect pe termen lung, acționînd prin mecanismul volumului de lichide extracelulare este mai puternic decît mecanismul vasoconstrictor acut, în menținerea valorii presiunii arteriale.

Retenția de apă și sare de către angiotensină – un mijloc foarte important în controlul pe termen lung al presiunii arteriale

Angiotensina determină retenția renală de apă și sare prin două modalități diferite:

- 1 Acționează direct asupra rinichiului și acesta reține apă și sare
- 2 Determină glandele suprarenale să secrete aldosteron care, la rîndul său, crește reabsorbția tubulară de apă și sare

Evident, pentru a echilibra balanța dintre aportul și eliminarea de lichide, presiunea arterială trebuie să atingă un nivel considerabil crescut pentru a depăși aceste două efecte ale angiotensinei cu consecințele lor. Din acest motiv, ori de cîte ori cantități excesive de angiotensină se află în circulație, întregul mecanism rinichi – lichide extracelulare de reglare pe termen lung a presiunii arteriale, în mod automat, se va "reașeza" la un nivel presional mai mare decît cel normal.

Mecanismele efectelor directe ale angiotensinei de retenție a apei și sării la nivel renal. Angiotensina are mai multe efecte intrarenale care determină retenția renală de apă și sare. Cel mai important pare a fi cel prin care determină vasoconstricția vaselor renale care este urmată de scăderea fluxului sanguin renal. În consecință, cantitatea de lichid filtrat glomerular scade. De asemenea, fluxul lent al sîngelui în capilarele peritubulare reduce presiunea la acest nivel, ceea ce permite reabsorbția osmotică rapidă a lichidului din tubii renali. Consecința acestor două fapte este o excreție redusă de urină. În plus, angiotensina are un efect slab chiar asupra celulelor tubulare, prin care reabsorbția tubulară de sodiu și apă este crescută. Rezultatul total al tuturor acestor efecte este foarte important, uneori debitul urinar scăzînd de 4-6 ori.

Stimularea secreției de aldosteron de către angiotensină și efectul aldosteronului în creșterea retenției renale de sare și apă. Angiotensina este unul dintre cei mai importanți "controlori" ai secreției de aldosteron (așa cum s-a aratat în capitolul 22). Astfel, cînd sistemul renină-angiotensină este activat, rata secreției aldosteronice crește concomitent. Unul dintre cele mai importante efecte ale aldosteronului este creșterea marcată a reabsorbției tubulare a sodiului, ceea ce determină creșterea conținutului în sodiu al lichidelor extracelulare. Aceasta determină retenție de apă, ceea ce, după cum deja s-a explicat, este urmată de creșterea volumului lichidelor extracelulare și de creșterea pe termen lung a presiunii arteriale.

Analiza cantitativă a variațiilor presiunii arteriale determinate de angiotensină. Figura 16-9 ilustrează analiza cantitativă a efectului angiotensinei în controlul presiunii arteriale. Acest grafic arată două curbe diferite de eliminare renală și de asemenea arată nivelul normal al aportului de sodiu. Curba de eliminare renală din partea stîngă a graficului este înregistrată la cîini, al căror sistem renină-angiotensină este blocat cu captopril (care blochează conversia angiotensinei I în angiotensina II). Curba din partea dreaptă

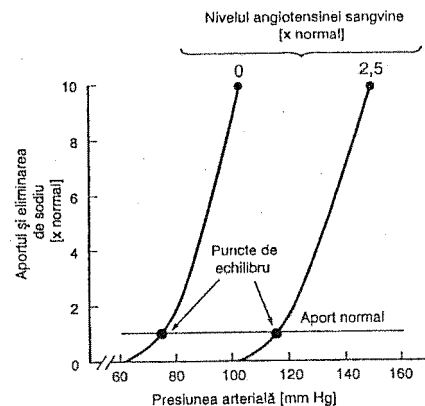


Fig. 16-9. Efectul a două nivele diferite de angiotensină pe curba eliminării renale, arătînd reglarea presiunii arteriale la un punct de echilibru de 75 mm Hg dacă nivelul de angiotensină este scăzut și de 115 mm Hg dacă nivelul de angiotensină este crescut.

a graficului este înregistrată la cîini cărora li se administrează permanent angiotensină II la un nivel de 2,5 ori mai mare decît cel existent prin formarea angiotensinei în sînge. Se observă devierea evidentă a acestei curbe de eliminare renală către nivele presionale mai mari, sub influența angiotensinei. Această deplasare este determinată atît de efectul renal direct al angiotensinei, cît și de cel indirect, prin intermediul secreției de aldosteron. În final, se remarcă cele două puncte de echilibru separate: primul la un nivel al presiunii arteriale de 75 mm Hg (cînd angiotensina este 0) și unul la 115 mm Hg (angiotensina în cantitate crescută).

Chiar dacă efectul vasoconstrictor al angiotensinei pe vasele extrarenale ale organismului nu poate determina o creștere pe termen lung a presiunii arteriale, efectele renale ale angiotensinei, soldate cu retenție de apă și sare sînt determinante în creșterea cronică a presiunii arteriale.

Rolul sistemului renină – angiotensină în menținerea valorii normale a presiunii în pofida variațiilor mari ale aportului de sare

Probabil cea mai importantă funcție a sistemului renină angiotensină este de a permite aporturi variabile de sare (foarte mari sau foarte mici) fără modificări însemnate ale volumului lichidului extracelular sau ale presiunii arteriale. Această funcție este explicată prin analiza ilustrată în figura 16-10, care reprezintă analiza grafică a mecanismului feedback automat renină-angiotensină pentru prevenirea creșterii presiunii arteriale cînd aportul de sare crește. Sînt reprezentate patru nivele diferite ale aportului de sare: cele patru linii orizontale. În dreapta fiecărei linii orizontale este notat nivelul aproximativ al angiotensinei circulante, corespunzător celui aport de sare. Se observă că la un aport de sare foarte scăzut, concentrația sanguină a angiotensinei crește de 2,5 ori față de normal. Pe de altă parte, la un aport

de sare de 50 de ori mai mare, nivelul angiotensinei circulante devine zero. Să observăm acum cele patru curbe de eliminare renală (curbele paralele). Acestea sînt determinate de cele patru nivele diferite ale concentrației de angiotensină dictate de valorile diferite ale aportului de sare. Astfel, cînd nivelul sanguin al angiotensinei este mare, relația dintre presiunea arterială și eliminarea sodiului este descrisă de curba din extrema dreaptă. Invers, cînd nivelul sanguin al angiotensinei este zero, relația este descrisă de curba din extrema stîngă.

În final, intersectînd curbele ce reprezintă aportul de sodiu cu cele corespunzătoare ce ilustrează eliminările renale pentru niveluri diferite ale angiotensinei, se determină punctul de echilibru pentru fiecare pereche de curbe obținute în cele patru situații diferite. În final, se unesc cu o linie cele patru puncte de echilibru obținute anterior. Această linie reprezintă relația dintre aportul de sodiu pe termen lung și nivelul pe termen lung al presiunii arteriale, așa-numita curbă a funcției renale la încărcarea cu sare. Cu alte cuvinte, această curbă arată relația presiune arterială – eliminare renală de sodiu înregistrată atunci cînd factorul ce se modifică inițial este aportul de sare. Se observă că în pofida unei variații foarte mari (de 50 de ori) a aportului de sare, presiunea arterială se modifică doar cu 4 mm Hg. Acestea sînt rezultatele observate la animale atunci cînd aportul de sodiu variază foarte mult (de 50 ori față de aportul inițial). Mai mult, același experiment efectuat la oameni arată că o variație de la 1/15 din normal la de 10 ori normalul (deci de 150 de ori) a aportului de sare modifică presiunea arterială doar cu aproximativ 7 mm Hg.

Hipertensiunea Goldblatt – o hipertensiune ce implică atît sistemul renină-angiotensină, cît și retenția de lichide

Cînd unul dintre rinichi este îndepărtat iar celui restant i se clamează artera renală (figura 16-11) efectul imediat este reducerea masivă a presiunii arteriale în artera renală distal

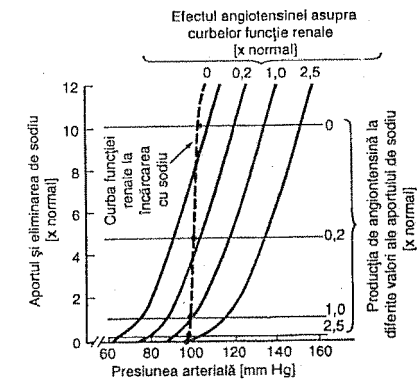


Fig. 16-10. Efectul diferitelor nivele ale aportului de sare asupra presiunii arteriale. Curbele inclinate reprezintă valorile eliminării renale. Curba aproape verticală reprezintă curba funcției renale la încărcarea cu sodiu la o persoană cu rinichi normali. Vezi textul pentru explicații.

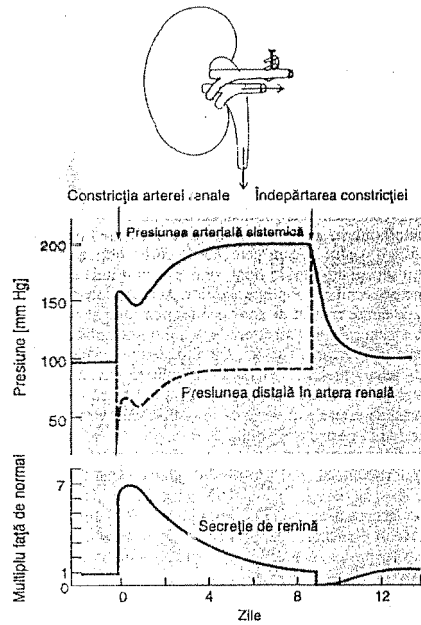


Fig. 16-11. Efectul clampării arterei renale a unui rinichi, după ce s'elălăit rinichi a fost îndepărtat. Observați modificările presiunii arteriale sistemice, presiunea arterei renale distal de clampare și ata secreției de angiotensină. Hipertensiunea rezultantă este numită Hipertensiunea Goldblatt pe rinichi unic*

le locul de clampare (linia întreruptă din figură). Apoi, în lecur de câteva minute presiunea arterială sistemică reprezentată prin linia continuă din partea superioară a figurii) începe să crească și va crește continuu timp de mai multe zile. De obicei, presiunea crește rapid în prima oră, pentru ca ulterior ea să atingă lent, pe parcursul câtorva zile, în nivel și mai ridicat. Când presiunea arterială sistemică atinge noul său nivel stabil, presiunea în artera renală a revenit aproximativ la valoarea normală. Hipertensiunea produsă în acest mod se numește hipertensiune Goldblatt pe rinichi unic, în onoarea lui Goldblatt, primul care a studiat hipertensiunea provocată de clamparea arterei renale.

Creșterea precoce a presiunii arteriale în hipertensiunea Goldblatt este determinată de mecanismul vasoconstrictor renin-angiotensină. Datorită fluxului sanguin renal scăzut după reducerea acută a presiunii în artera renală, rinichii secretă cantități mari de renină (curba din josul figurii 16-11) care determină formarea în sânge a angiotensinei, după cum s-a arătat mai devreme în acest capitol. În schimb, angiotensina determină creșterea acută a presiunii arteriale. Secreția de renină atinge un maximum în câteva ore, dar revine a normal în 5-7 zile, deoarece, între timp și presiunea în artera renală a revenit către normal, astfel încât rinichiul nu năi este ischemic.

A doua creștere a presiunii arteriale este cauzată de retenția le lichid determinată de presiunea inițială scăzută în artera

renală; în 5-7 zile volumul de lichid a crescut suficient pentru a ridica și menține presiunea arterială la noul său nivel. Valoarea cantitativă a acestui nou nivel presional este determinată de gradul de obstrucție a arterei renale. Presiunea în aortă trebuie să crească la un nivel mult mai înalt decât cel normal pentru a determina o creștere suficientă a presiunii în artera renală distal de obstrucție, astfel încât debitul urinar să fie menținut normal. Se observă, în mod special, că hipertensiunea Goldblatt are două faze: prima, tranzitorie, este o hipertensiune de tip vasoconstrictor, cauzată de angiotensină. A doua fază este o hipertensiune prin încărcare volumică. Adesea însă, este greu de afirmat că această a doua fază este hipertensiune prin încărcare volumică adevărată, deoarece nici volumul sanguin și nici debitul cardiac nu sînt semnificativ crescute. În schimb, rezistența periferică totală este crescută semnificativ. Pentru a înțelege aceasta, să ne reamintim că în hipertensiunea prin încărcare volumică pură, volumul sanguin și debitul cardiac sînt crescute doar în primele câteva zile; după aceea, hipertensiunea prin încărcare volumică este o hipertensiune cu rezistența crescută exact ca cea observată în faza a doua a hipertensiunii Goldblatt. Creșterea pasageră a volumului sanguin și a debitului cardiac observată în mod normal în formele pure de hipertensiune arterială prin încărcare volumică este mascată de vasoconstricția determinată de angiotensină și care apare în hipertensiunea Goldblatt în cursul primelor zile.

Hipertensiunea esențială

90% din persoanele hipertensive au ceea ce se numește hipertensiune esențială, ceea ce înseamnă hipertensiune de origine necunoscută.

Unele dintre caracteristicile hipertensiunii esențiale severe sînt:

1. Presiunea arterială medie crescută cu 40-60%
2. Fluxul sanguin renal scăzut în stadiile avansate la aproximativ 1/2 din normal.
3. Rezistența la flux în vasele renale este crescută de 2-4 ori.
4. În pofida scăderii fluxului sanguin renal, rata filtrării glomerulare este adesea aproape normală, deoarece presiunea arterială crescută determină încă, o filtrare glomerulară adecvată.
5. Debitul cardiac aproximativ normal.
6. Rezistența periferică totală este crescută cu 40-60% (aproximativ aceeași creștere ca a presiunii arteriale).

Cea mai importantă caracteristică a persoanelor cu hipertensiune esențială este:

7. Rinichii nu excretă cantități adecvate de sare și apă decât dacă presiunea arterială este crescută. Cu alte cuvinte, dacă presiunea arterială medie a persoanei cu hipertensiune arterială esențială este 150 mm Hg și ea este redusă artificial la 100 mm Hg (în absența oricărei afectări renale) se instalează anuria și persoana va reține sare și apă pînă ce presiunea revine la valoarea de 150 mm Hg.

Motivul exact al acestei incapacități a rinichilor persoanelor cu hipertensiune arterială esențială de a excreta sare și apă la nivel presional normal, este necunoscut. Modificările vasculare renale arătate anterior sugerează că scăderea fluxului sanguin renal ar fi acest motiv.

Analiza grafică a controlului presiunii arteriale în hipertensiunea arterială esențială. Figura 16-12 este o analiză grafică a hipertensiunii arteriale esențiale. Curbele

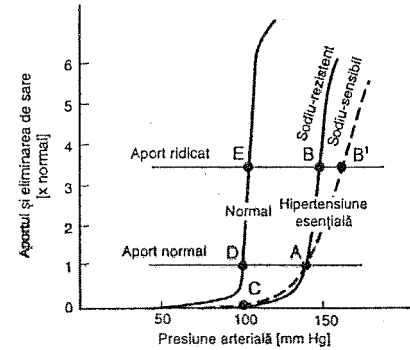


Fig. 16-12. Analiza reglării presiunii arteriale în hipertensiunea esențială "sodiu-rezistentă" și "sodiu-sensibilă". Explicații în text. (După Guyton și colab.: Annu.Rev.Med. 31:15, 1980)

din aceasta figură nu sînt aceleași curbe ale excreției renale folosite în explicațiile de la începutul acestui capitol, ci sînt curbe ale funcției renale la încărcarea cu sare ca cele arătate în figura 16-10 pentru un rinichi normal. Motivul utilizării acestor curbe este următorul: este foarte ușor de determinat acest tip de curbă prin simpla creștere a nivelului aportului de sare la un nou nivel, la fiecare câteva zile, apoi se așteaptă eliminarea renală de sodiu pentru a se echilibra balanța cu aportul și, în final, se înregistrează modificările presiunii arteriale. Când acest procedeu se aplică pacienților cu hipertensiune arterială esențială, se înregistrează două tipuri de curbe (în partea dreaptă a graficului 16-12) corespunzătoare la două categorii de pacienți cu hipertensiune arterială esențială: (1) pacienți sodiu-rezistenți (insensibili) și (2) pacienți sodiu-sensibili. În ambele situații se observă că cele două curbe sînt deplasate la un nivel presional mult mai mare decât la persoanele normale. Pe acest grafic adăugăm două linii orizontale: (1) reprezintă nivelul normal al aportului de sare și (2) un aport de sare crescut de 3,5 ori față de normal.

În cazul persoanelor cu hipertensiune arterială esențială sodiu-rezistenți, presiunea arterială nu crește semnificativ cînd aportul de sare crește. În schimb, la pacienții cu hipertensiune arterială sodiu-sensibilă, un aport crescut de sare exacerbează hipertensiunea. Motivul presupus al diferențierii acestor două grupe de hipertensiune arterială esențială este diferența structurală sau funcțională renală a acestor două tipuri de pacienți.

REZUMATUL SISTEMULUI INTEGRAT, MULTIFACTORIAL DE REGLARE A PRESIUNII ARTERIALE

Din cele arătate pînă acum reiese clar că presiunea arterială nu este reglată de un singur sistem de control ci de mai multe sisteme interconectate, fiecare avînd un rol specific. De exemplu, cînd o persoană singerează acut și masiv, astfel încît presiunea arterială scade brusc, sistemul de control al presiunii arteriale se confruntă cu două probleme. Prima este supraviețuirea redresarea imediată a presiunii arteriale către un nivel suficient de ridicat, care să permită persoanei să

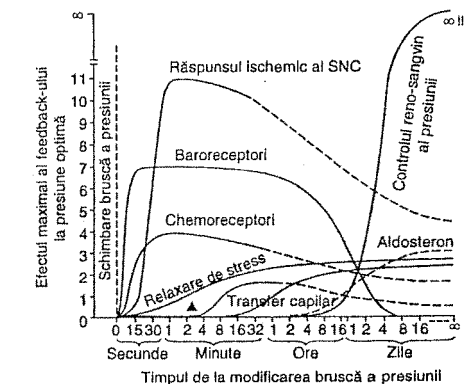
treacă de episodul acut. A doua este de a restabili volumul sanguin, eventual la nivelul său normal, astfel încît sistemul circulator să poată funcționa normal, inclusiv revenirea presiunii arteriale către valorile normale, nu numai realizarea unui nivel presional care să permită supraviețuirea.

În capitolul anterior s-a arătat că prima linie de apărare împotriva modificărilor acute ale presiunii arteriale este sistemul de control nervos.

În capitolul prezent s-a subliniat rolul rinichilor în reglarea pe termen lung a presiunii arteriale.

Figura 16-13 ilustrează răspunsurile sistemelor de reglaj, exprimate ca eficiență ("feedback gain"), a opt mecanisme diferite de control al presiunii arteriale. Aceste mecanisme pot fi grupate în trei categorii: (1) cele ce acționează foarte rapid, în secunde sau în minute; (2) cele ce răspund într-un interval mediu de timp, în minute sau ore; (3) cele ce reglează pe termen lung presiunea arterială: zile, luni, ani. Să vedem cum toate aceste mecanisme acționează ca un sistem concertat pentru a controla presiunea arterială.

Mecanismele de reglare ce acționează rapid: în secunde sau minute. Aceste mecanisme sînt, aproape în întregime, reflexe nervoase acute sau alte răspunsuri nervoase. Din figura 16-13 se observă că există trei mecanisme ce răspund în câteva secunde: (1) mecanismul feedback baroreceptor; (2) mecanismul ischemic al sistemului nervos central; și (3) mecanismul chemoreceptor. Acestea nu numai că încep să reacționeze în câteva secunde, dar sînt și foarte puternice. După o prăbușire acută a presiunii arteriale (exemplu în hemoragie severă) mecanismele nervoase se combină pentru a determina venoconstricție, ce are ca urmare creșterea întoarcerii venoase, creșterea frecvenței și a contractilității cardiace și arterioloconstricție pentru a împiedica scurgerea sîngelui din artere; toate aceste efecte apar aproape instantaneu pentru a susține presiunea arterială la un nivel compatibil cu viața.



▲ Vasoconstricție renin-angiotensină

Fig. 16-13. Capacitatea aproximativă a diferitelor mecanisme de control al presiunii arteriale la diferite intervale de timp de la debutul unei modificări a presiunii arteriale. Observați în special eficiența infinită a sistemului de control rinichi-lichid extracelular care se produce în decurs de câteva zile. (După Guyton: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1980).

Mecanismele de reglare pe termen mediu a presiunii arteriale. Există mai multe mecanisme de control al presiunii arteriale ce intervin semnificativ doar la câteva minute după o modificare acută a presiunii arteriale. Trei dintre acestea, ilustrate în figura 16-13, sînt: (1) mecanismul vasoconstrictor renină-angiotensină; (2) stress-relaxarea vaselor sangvine și (3) transferul bidirecțional de lichid prin peretele capilar în și dinspre arborile circulatoare pentru reajustarea volumului sanguin în funcție de nevoi.

Aceste trei mecanisme devin operative total în aproximativ 30 minute pînă la câteva ore. Efectul lor poate dura mai mult, zile dacă este necesar. Concomitent, mecanismele nervoase se epuizează și devin din ce în ce mai puțin efective, ceea ce explică importanța acestor mecanisme de control pe termen mediu al presiunii arteriale.

Mecanismele de reglare pe termen lung a presiunii arteriale. Scopul prezentului capitol a fost să explice rolul rinichilor în reglarea pe termen lung a presiunii arteriale. În extrema dreaptă a figurii 16-13 este arătat mecanismul de control rinichi-volum sanguin (care este același cu mecanismul de control rinichi-lichide extracelulare). Acest mecanism necesită câteva ore pentru a deveni evident. El

dezvoltă un mecanism de control feedback cu o eficiență și putere infinită. Aceasta înseamnă că acest mecanism poate, eventual, restabili în întregime presiunea arterială la acel nivel presional care asigură o excreție normală renală de apă și sare. Acum cititorul este pe deplin familiarizat cu acest concept care a fost preocuparea majoră a acestui capitol.

Trebuie amintit că există mulți factori diferiți ce pot afecta activitatea acestui mecanism. Unul dintre ei este aldosteronul (figura 16-13), iar un altul este interacțiunea dintre sistemul renină-angiotensină-aldosteron și mecanismul rinichi-lichidele extracelulare.

Deci, controlul presiunii arteriale începe cu măsurile vitale luate de mecanismele nervoase, apoi continuă cu cele caracteristice sistemelor de control pe termen mediu și în final presiunea arterială este stabilizată pe termen lung, la un anumit nivel de către mecanismul rinichi-lichidele extracelulare. În schimb, acest mecanism pe termen lung are interacțiuni multiple cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cu sistemul nervos și cu o multitudine de alți factori care prezintă posibilități particulare de control în scopuri speciale.

REFERINȚE

- Bohr, D.F.: Cell membrane in hypertension. *News Physiol.Sci.*, 4:85, 1989.
- Coleman, T.G. and Guyton, A.C.: Hypertension caused by salt loading in the dog. III. Onset transients of cardiac output and other circulatory variables. *Circ.Res.*, 25:153, 1989.
- Cowley, A.W.Jr. et al.: Vasopressin: Cellular and Integrative functions. New York, Raven Press, 1988.
- Folkman, J.: Angiogenesis: What make blood vessels grow? *News. Physiol.Sci.*, 1:199, 1986.
- Glorioso, N. et al.: Renovascular Hypertension. New York, Raven Press, 1987.
- Guyton, A.C.: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1980.
- Guyton, A.C. and Coleman, T.G.: Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *Circ.Res.*, 24:1,1969.

- Guyton, A.C. et al: A system analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. *Circ.Res.* 35:159, 1974.
- Kaplan, N.M. et al: The Kidney and the Hypertension. New York, Raven Press, 1987.
- Laragh, J.H. et al: Endocrine Mechanism in Hypertension (Perspectives in Hypertension, vol.2), New York, Raven Press, 1989.
- Meyer, P. and Marche, P.: Blood Cells and Arteries in Hypertension and Arteriosclerosis (Arteriosclerosis Reviews, vol. 19). New York, Raven Press, 1989.
- Reid, J.L. and Rubin, P.C.: Peptides and central neural regulation of the circulation. *Physiol.Rev.*, 67:725, 1987.
- Vanhoutte, P.M.: Calcium-entry blockers, vascular smooth muscle and systemic hypertension. *Am.J.Cardiol.*, 55:17B, 1985.

INTREBĂRI

1. Descrieți mecanismul global al sistemului rinichi-lichide extracelulare pentru controlul presiunii arteriale.
2. Descrieți curba funcției renale.
3. Descrieți analiza grafică a controlului presiunii arteriale prin mecanismul rinichi-lichide extracelulare, folosind curba funcției renale și curba (linia) ce reprezintă nivelul aportului de sare și apă.
4. Ce se înțelege prin principiul "eficienței nelimitate" ("infinite feedback gain") în controlul presiunii arteriale prin mecanismul rinichi-lichide extracelulare?
5. Care sînt cei doi determinanți ai nivelului pe termen lung al presiunii arteriale?
6. Explicați rolul autoreglării în creșterea rezistenței totale periferice în hipertensiunea arterială prin încărcare volumică.
7. De ce mecanismul de autoreglare reduce la o cantitate foarte mică acumularea de volum necesară pentru a determina hipertensiunea arterială?
8. Explicați cum modifică angiotensina curba funcției renale și de ce aceasta determină o creștere pe termen lung a presiunii arteriale.
9. Explicați cum modifică aldosteronul curba funcției renale și de ce acesta determină o creștere pe termen lung a presiunii arteriale.
10. Care sînt diferențele de bază între hipertensiunea arterială prin încărcare volumică și hipertensiunea arterială prin vasoconstricție?
11. Explicați de ce mecanismul de control rinichi-lichide extracelulare joacă un rol esențial în determinarea pe termen lung a nivelului presiunii arteriale chiar și în hipertensiunea arterială prin vasoconstricție.
12. Descrieți hipertensiunea arterială Goldblatt.
13. Care sînt caracteristicile hipertensiunii arteriale esențiale?
14. Cum este alterată funcția renală în hipertensiunea arterială esențială?

17

Debitul cardiac și șocul circulator

Debitul cardiac este cantitatea de sînge pompată de ventriculul stîng în aortă în fiecare minut. Este probabil singurul și cel mai important parametru hemodinamic pe care trebuie să-l luăm în considerare, pentru că debitul cardiac asigură în fapt transportul substanțelor către și de la țesuturi.

Valorile normale ale debitului cardiac

Debitul cardiac normal pentru bărbatul tînr, sănătos, este, în medie, aproximativ 5,6 litri pe minut. Totuși, dacă luăm în considerare toți adulții, inclusiv bătrîni și femeile, debitul cardiac mediu este foarte aproape de 5 litri pe minut. În general, debitul cardiac al femeii este cu aproximativ 10% mai mic decît al bărbatului de aceeași talie.

Debitul cardiac crește aproximativ proporțional cu suprafața corporală. De aceea, debitul cardiac este frecvent exprimat ca *index cardiac*, care este *debitul cardiac pe metru pătrat de suprafață corporală*. Un om normal cîntărind 70 kg are o suprafață de aproximativ 1,7 metri pătrați, ceea ce înseamnă că indexul cardiac mediu pentru adulți, indiferent de vîrstă, este de aproximativ 3,0 l/min/m².

CONTROLUL DEBITULUI CARDIAC PRIN VOLUMUL INTOARCERII VENOASE – ROLUL MECANISMULUI FRANK-STARLING AL CORDULUI

Cînd afirmăm că debitul cardiac este controlat de întoarcerea venoasă, înseamnă că nu inima este cea care controlează în primul rînd debitul cardiac, ci diferiți factori ai circulației periferice care influențează aflusul venos către inimă, denumiți împreună *întoarcere venoasă* și care reprezintă factorii primari de control.

Principalul motiv pentru care factorii periferici sînt mai importanți în controlul debitului cardiac este acela că inima posedă un mecanism intrinsec, care-i permite să pompeze automat orice cantitate de sînge care se întoarce din sistemul venos în atrul drept. Acest mecanism, numit *legea Frank-Starling a inimii* a fost discutat în capitolul 8. În esență, cînd crește cantitatea de sînge care se întoarce la inimă, crește volumul de umplere diastolică și aceasta întinde pereții camerelor cordului. Ca rezultat al alungirii, mușchiul cardiac se contractă cu o forță crescută și cavitățile ventriculare se golesc mai bine ca în sistola precedentă. De aceea, orice cantitate suplimentară de sînge venită la inimă este automat pompată fără întîrziere în aortă și apoi în circulația sistemică.

Așa se face că, în majoritatea condițiilor obișnuite de solicitare, debitul cardiac este controlat în principal de factorii periferici care determină întoarcerea venoasă. Vom vedea mai departe în acest capitol că atunci cînd întoarcerea venoasă este mai mare decît capacitatea inimii de a pompa, inima devine principalul factor al reglării debitului cardiac.

Reglarea debitului cardiac este suma tuturor reglărilor debitelor locale – rolul metabolismului organismului

Întoarcerea venoasă către inimă este suma tuturor fluxurilor de sînge din toate sectoarele circulației periferice. De aici se înțelege că reglarea debitului cardiac este suma tuturor reglărilor fluxurilor locale de sînge. În capitolul 14 sînt discutate mecanismele de reglare a debitelor sangvine locale. În majoritatea țesuturilor, debitul sanguin crește, în special, proporțional cu metabolismul țesutului respectiv. De exemplu, fluxul de sînge crește aproape întotdeauna cînd crește consumul tisular de oxigen, așa cum este ilustrat în fig.17-1 în timpul efortului fizic de diferite intensități. Notați că pe măsură ce crește intensitatea efortului fizic, atît consumul de oxigen cît și debitul cardiac cresc în paralel.

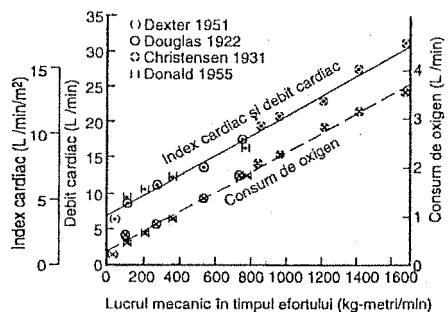


Fig. 17-1. Relația dintre debitul cardiac și lucrul mecanic (curba continuă) și dintre consumul de oxigen și lucrul mecanic (curba punctată) în timpul efortului de intensitate variată. (După Guyton, Jones și Coleman: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1973.)

De aceea, în mod normal, debitul cardiac este determinat, în principal, de suma diferiților factori din organism care controlează fluxul local de sânge. Toate debitele locale de sânge însumate formează întoarcerea venoasă, iar inima în mod automat pompează sângele de întoarcere venoasă înapoi în sistemul arterial, asigurând curgerea sa circulară.

Inima are o limită de pompare – plafonul curbei debitului cardiac

Ceea ce am spus despre controlul debitului cardiac ne-a dus la concluzia că inima are puterea de a face față oricărei cantități de sânge care se întoarce de la periferie, și poate transfera tot acest sânge din sectorul venos în cel arterial. Totuși, există limite ale cantității de sânge pe care inima o poate pompa, care sînt exprimate cel mai bine sub forma curbelor de debit cardiac.

Figura 17-2 ilustrează prin curba centrală îngroșată, *curba normală de debit cardiac*, indicînd debitul cardiac la fiecare nivel al presiunii din atriu drept. Aceasta este un exemplu de curba a funcției cardiace, care a fost discutată în capitolul 8. De notat că nivelul plafonului acestei curbe normale de debit cardiac este de 13 litri pe minut, de două ori și jumătate debitul normal cardiac, de 5 litri pe minut. Aceasta înseamnă că inima normală, funcționînd fără nici o stimulare nervoasă suplimentară, poate pompa un volum de sânge echivalent cu de 2,5 ori întoarcerea venoasă normală, plafon peste care inima devine un factor limitator în controlul debitului cardiac.

În figura 17-2 sînt tratate punctat alte câteva curbe de debit cardiac pentru inimă care nu pompează normal. Curbele de deasupra sînt pentru inimă *hiperkinetice* care pompează mai bine decît normal. Curbele de dedesubt sînt pentru inimă *hipokinetică* care pompează sub nivelul normal.

Inima hiperkinetică și factorii care pot cauza stările hiperkinetice.

Doar două tipuri de factori pot crește activitatea de pompă a inimii peste normal. Aceștia sînt (1) stimularea nervoasă și (2) hipertrofia mușchiului cardiac.

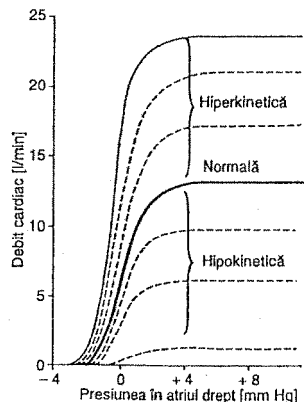


Fig. 17-2. Curbele debitului cardiac pentru inima normală, inima hiperkinetică și inima hipokinetică. (După Guyton, Jones și Coleman: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1973.)

Efectul excitării nervoase în creșterea activității de pompă a inimii. În capitolul 8 am văzut că o combinație a *stimulării simpatice* cu *inhibarea parasimpatică* conduc spre două consecințe care cresc eficacitatea inimii ca pompă: (1) o creștere mare a frecvenței cordului – uneori pînă la 180-200 bătăi pe minut – și (2) creșterea forței de contracție a cordului, numită "contractilitate" crescută de pînă la două ori valoarea normală. Prin combinarea acestor două efecte, excitarea nervoasă maximă a inimii poate ridica nivelul plafonului curbei normale, așa cum este ilustrat prin nivelul de 25 litri/minut al curbei celei mai de sus.

Creșterea eficacității de pompă determinată de hipertrofia cardiacă. O inimă care este supusă unei sarcini crescute, sarcină care să nu fie prea mare ca să lezeze inima, va cauza creșterea masei musculare a cordului și a forței contractile la fel cum un exercițiu greu produce hipertrofia mușchilor scheletici. De exemplu, la inimile alergătorilor de maraton masa miocardică este crescută cu 50-75%. Aceasta crește nivelul plafonului curbei de debit cardiac, uneori cu 50-100%, și astfel permite inimii să pompeze mult mai mult decît debitul cardiac obișnuit.

Cînd se combină excitarea nervoasă cu hipertrofia, așa cum apare la alergătorii de maraton, efectul combinat permite inimii să pompeze pînă la 30-35 litri pe minut; acest nivel crescut de pompare este unul dintre cei mai importanți factori ai performanței alergătorului.

Factorii care determină starea hipokinetică a cordului

Evident, orice factor care scade capacitatea de pompă a inimii va determina o hipokinzie. Cîțiva dintre numeroșii factori sînt:

1. Inhibiția excitării nervoase a inimii.
2. Factori patologici care determină anomalii de ritm și de frecvență cardiacă.
3. Valvulopatii.

4. Creșterea presiunii arteriale împotriva căreia inima trebuie să pompeze, cum ar fi hipertensiunea.
5. Afecțiuni congenitale ale cordului.
6. Miocardite.
7. Anoxie cardiacă.
8. Afectare miocardică diferită, toxică sau de alte cauze.

CARE ESTE ROLUL SISTEMULUI NERVOS ÎN CONTROLUL DEBITULUI CARDIAC?

Importanța sistemului nervos în menținerea presiunii arteriale cînd crește fluxul de sânge tisular

Figura 17-3 ilustrează o importantă diferență între controlul debitului cardiac cu și fără funcționarea sistemului nervos autonom. Curbele cu linie continuă arată efectul, la animalul normal, al vasodilatației intense a vaselor de sânge periferice după administrarea de dinitrofenol, care crește de patru ori metabolismul tuturor țesuturilor din organism. De notat că, sub control nervos, vasodilatația periferică nu determină aproape deloc modificări ale presiunii arteriale, dar crește debitul cardiac de patru ori. După ce controlul nervos autonom a fost total blocat, nici unul din reflexele de menținere a presiunii arteriale nu va mai funcționa și vasodilatația cu dinitrofenol (linia punctată) va determina o profundă scădere a presiunii arteriale la jumătate din normal, în timp ce debitul cardiac crește numai de 1,6 ori în loc de 4 ori.

Prin urmare, menținerea unei presiuni arteriale normale prin reflexe nervoase, prin mecanismul explicat în capitolul 15, este esențială pentru obținerea unor debite cardiace crescute cînd se produce vasodilatație periferică tisulară pentru a crește debitul sangvin local.

Influența sistemului nervos în creșterea presiunii arteriale și a debitului cardiac în timpul efortului fizic. În timpul efortului fizic, sistemul nervos nu numai că împiedică

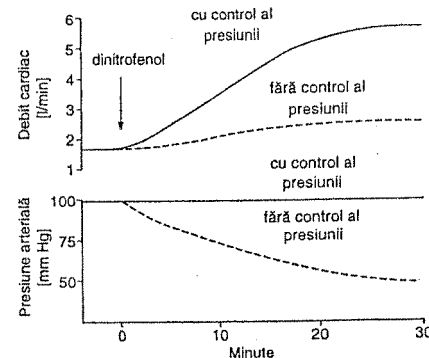


Fig. 17-3. Un experiment pe cîine care demonstrează importanța controlului nervos al presiunii arteriale ca o condiție esențială pentru controlul debitului cardiac. Atunci cînd controlul presiunii este normal, dinitrofenolul – un stimulant metabolic – crește debitul cardiac; fără control al presiunii, presiunea arterială se prăbușește, iar debitul cardiac crește foarte puțin. (După experimentele Dr. M. Banet.)

scăderea presiunii arteriale, dar chiar o crește. Aceasta se explică prin următoarele: aceeași comandă cerebrală care trimite semnale către mușchii periferici pentru a-i pune în mișcare, trimite concomitent semnale către centrii autonomi de excitare a activității circulatorii determinînd venoconstricție, creșterea frecvenței cardiace și creșterea contractilității cordului; toate aceste modificări acționează împreună pentru a crește presiunea arterială peste normal, care la rîndul ei crește debitul de sânge la țesuturile active. Această creștere a presiunii permite creșterea debitului cardiac în timpul efortului fizic cu cel puțin 50% sau mai mult.

Pe scurt, cînd se produce vasodilatație locală la nivel tisular și debitul cardiac tinde să crească peste normal, sistemul nervos joacă un rol foarte important în prevenirea prăbușirii presiunii. De fapt, în timpul efortului fizic, sistemul nervos furnizează semnale suplimentare pentru ridicarea presiunii arteriale peste normal, care determină o creștere suplimentară a debitului cardiac cu 50% sau mai mult.

CREȘTERI ȘI DESCREȘTERI PATOLOGICE ALE DEBITULUI CARDIAC

Debitul cardiac al fiecărui individ este surprinzător de constant. Totuși, multiple anomalii clinice pot determina creșterea sau scăderea debitului cardiac. Cîteva din acestea sînt ilustrate în fig. 17-4.

Stări cu debit cardiac crescut (practic totdeauna înfrînte în cazul scăderii rezistenței totale periferice)

În partea stîngă a fig. 17-4 sînt redată condițiile patologice care cauzează frecvent debite cardiace mai mari decît normalul. Una din trăsăturile caracteristice ale acestora este că *toate sînt consecința scăderii cronice a rezistenței totale periferice*, nici una dintre ele nu rezultă din hiperexcitația cordului, așa cum vom explica în continuare. Deocamdată vom arăta cîțiva factori periferici care pot crește debitul cardiac peste normal:

1. **Beri-beri.** Este o boală cauzată de cantitatea insuficientă de *tiamină* în dietă. Lipsa acestei vitamine diminuează capacitatea țesuturilor de a utiliza substanțele nutritive. Concomitent, se produce o vasodilatație periferică marcată. Rezistența totală periferică scade uneori sub jumătate din normal. În consecință, debitul cardiac este crescut cronic de două ori peste normal.
2. **Fistula arterio-venoasă (șunt).** Ori de cîte ori apare o fistulă (numită șunt) între o arteră importantă și o venă importantă, cantități mari de sânge vor trece direct din arteră în venă. Acest defect reprezintă o scădere marcată a rezistenței totale periferice care duce la creșterea întoarcerii venoase și a debitului cardiac.
3. **Hipertiroidismul.** În hipertiroidie metabolismul tisular crește mult. Crește utilizarea oxigenului și sînt eliberați produși vasodilatatori de la nivelul țesuturilor. De aceea, rezistența totală periferică scade mult. Debitul cardiac crește cu 40-80% peste normal.
4. **Anemia.** În anemie, două efecte periferice scad mult rezistența totală periferică. Unul din acestea este reducerea vîscozității sîngelui, rezultată din scăderea concentrației

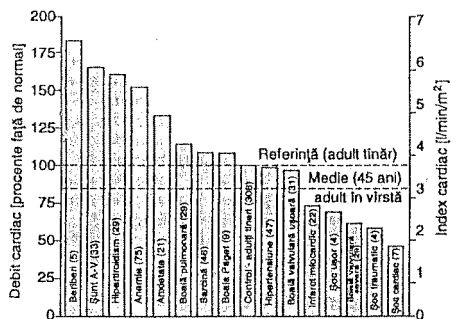


Fig. 17-4. Debitul cardiac în diverse stări patologice. Numărul dintre paranteze indică numărul de pacienți studiați în fiecare caz. (După Guyton, Jones și Coleman: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1973.)

hematiilor. Celălalt este scăderea eliberării de oxigen la nivelul țesuturilor datorită scăderii cantității de hemoglobină, ceea ce determină vasodilatație locală. În consecință, debitul cardiac crește mult.

Orice alt factor care scade rezistența totală periferică pe termen lung va crește debitul cardiac.

Incapacitatea inimii hiperkinetice de a menține timp îndelungat un debit cardiac crescut. Dacă inima este puternic stimulată în mod brusc, debitul cardiac crește cu maximum 20-30%. Această creștere moderată de debit este menținută doar câteva minute, chiar dacă stimularea puternică a inimii se menține. Acest fenomen are două explicații: (1) Excesul de irigare sanguină a țesuturilor determină vasoconstricția automată datorită mecanismelor de autoreglare discutate în capitolele anterioare, vasoconstricția determină o scădere a întoarcerii venoase și o revenire a debitului cardiac la normal. (2) Ușoara creștere a presiunii arteriale care rezultă în urma stimulării acute a cordului crește presiunea capilară și lichidul este filtrat din capilare către țesuturi, prin aceasta scăzând volumul de sânge și, de asemenea, scăzând întoarcerea venoasă la valorile normale. După o perioadă de ore și chiar zile, presiunea crescută stimulează pierderea de lichid prin rinichi, până când presiunea arterială și debitul cardiac revin la normal.

Astfel, toate condițiile care determină creșterea debitului cardiac pe lungă durată se datorează scăderii rezistenței totale periferice și nu excesului de stimulare cardiacă.

Stări cu debit cardiac scăzut

Figura 17-4 ilustrează la extrema dreaptă condițiile care determină un debit cardiac anormal de scăzut. Acestea se împart în două categorii: (1) anomalii care determină scăderi foarte mari ale activității de pompă a inimii și (2) anomalii care determină diminuări foarte mari ale întoarcerii venoase.

Scăderea debitului cardiac de cauză cardiogenă. Ori de câte ori inima este serios afectată, din diverse cauze, nivelul său limitat de pompare poate să scadă sub nivelul cerut de o irigare adecvată cu sânge a țesuturilor. Câteva exemple în legătură cu cele menționate sînt: *infarctul miocardic sever, valvulopatie severă, miocardită, tamponadă cardiacă* și

anumite *perturbări metabolice cardiace*. Efectul citorva dintre acestea este ilustrat în dreapta fig.17-4, arătînd debitul cardiac scăzut care rezultă.

Scăderea debitului cardiac determinată de factori periferici – diminuarea întoarcerii venoase. Orice factor care interferează cu întoarcerea venoasă poate duce, de asemenea, la scăderea debitului cardiac. Doi dintre cei mai importanți sînt: (1) *scăderea volumului sanguin* și (2) *dilatația venoasă acută*. Aceștia vor fi discutați mai aprofundat în capitolul legat de șocul circulator, care se produce atunci cînd debitul cardiac scade atât de mult, încît țesuturile încep să sufere și chiar să moară din lipsa unei nutriții adecvate.

METODE DE MĂSURARE A DEBITULUI CARDIAC

În experimentele pe animale poate fi canulată aorta, artera pulmonară sau marile vene care se varsă în inimă și poate fi măsurat debitul cardiac folosind orice tip de debitmetru. De exemplu, poate fi plasat un debitmetru electromagnetic sau ultrasonic la nivelul aortei sau al arterei pulmonare pentru măsurarea debitului cardiac. Totuși, cu rare excepții, la om debitul cardiac este măsurat prin metode indirecte care nu necesită intervenție chirurgicală. Două dintre metodele uzuale sînt *metoda Fick cu oxigen* și *metoda diluției indicatorului*.

Măsurarea debitului cardiac prin metoda Fick cu oxigen

Procedul Fick este explicat în fig.17-5. Această figură arată că 200 mililitri de oxigen sînt absorbiți de plămîni în singele pulmonar în fiecare minut. Este de asemenea ilustrat faptul că singele care intră în cordul drept are o cantitate de oxigen de 160 ml per litru de sânge, în timp ce singele care părăsește cordul stîng are o cantitate de oxigen de 200 ml per litru de sânge. Pornind de la aceste date se poate calcula că fiecare litru de sânge care trece prin plămîni se încarcă cu o porție de 40 ml de oxigen. Deoarece într-un minut sînt preluați la nivelul plămînilor 200 ml de oxigen, înseamnă că într-un minut, prin circulația pulmonară trebuie să treacă un volum de sânge care să poată prelua 5 asemenea porții de oxigen. De aceea, cantitatea de sânge care trece prin plămîni este de 5 litri/minut, care este și o măsură a debitului cardiac. Prin aceasta debitul cardiac poate fi calculat folosind formula:

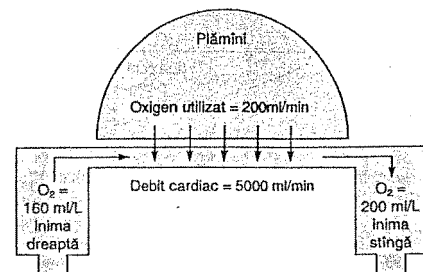


Fig. 17-5. Principiul Fick pentru determinarea debitului cardiac

$$\text{Debit cardiac (litri/min)} = \frac{\text{O}_2 \text{ absorbit de plămîni pe minut (ml/min)}}{\text{Diferența arteriovenoasă de O}_2 \text{ (ml/litru de sânge)}}$$

Pentru a folosi procedul Fick, este nevoie de sânge venos amestecat recoltat printr-un cateter introdus prin vena brahială a antebrațului către vena subclavie pînă la atrium drept și în final în ventriculul drept sau artera pulmonară. Singele arterial poate fi obținut din orice arteră a corpului, iar rata fixării oxigenului la plămîni se determină pe baza consumului de oxigen din aerul respirat, utilizînd orice tip de dozator de oxigen.

Metoda diluției indicatorului

La măsurarea debitului cardiac prin metoda diluției indicatorului, o cantitate mică de indicator, de exemplu un colorant, este injectat într-o venă mare sau chiar în cordul drept. Acesta trece rapid prin cordul drept, plămîni, cordul stîng și în final în sistemul arterial. Apoi se înregistrează concentrația colorantului în timp ce parcurge una din arterele periferice, obținîndu-se o curbă similară uneia dintre cele două curbe ilustrate în fig.17-6. În fiecare din aceste cazuri, au fost injectate la momentul zero 5 mg de colorant Cardio-Green. Urmărind graficul de sus, după aproximativ 3 secunde de la injectare colorantul încă nu a trecut în arterele arteriale, apoi concentrația arterială a colorantului crește rapid, în aproximativ 6-7 secunde, pînă la un maximum. După aceasta, concentrația scade rapid. Totuși, înainte ca această curbă să atingă punctul zero, o parte din colorant a circulat deja prin unele vase periferice și s-a reîntors la inimă pentru a doua oară. În consecință, concentrația arterială a substanței începe să crească din nou. Pentru a efectua calculul corect, este necesar să extrapolăm către punctul zero panta descrescătoare a curbei, fapt ce apare figurat prin linie punctată. În acest fel, *curba concentrație-timp* a colorantului în arteră poate fi măsurată în prima sa porțiune și estimată cu o acuratețe rezonabilă în ultima sa porțiune.

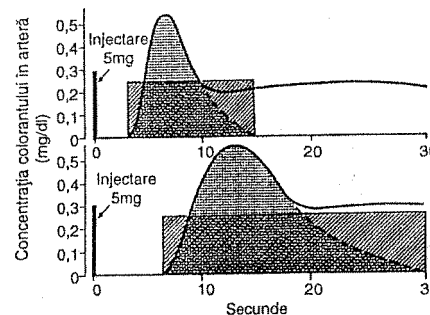


Fig. 17-6. Curbele de concentrație ale colorantului utilizate pentru calcularea debitului cardiac prin metoda diluției. (Ariile dreptunghiulare reprezintă concentrațiile medii ale colorantului în singele arteriale pentru duratele curbelor respective.)

O dată determinată curba concentrație-timp, se poate calcula concentrația medie a colorantului în singele arteriale pentru durata întregii curbe. În fig.17-6, aceasta s-a făcut prin măsurarea suprafeței circumscrise de întreaga curbă și apoi prin aproximarea concentrației medii a colorantului pe durata curbei; se poate vedea urmărind dreptunghiul hașurat din partea de sus a figurii că media concentrației colorantului a fost de aproximativ 0,25 mg/dl de sânge și că durata cît s-a menținut această medie a fost de 12 secunde. La începutul experimentului au fost injectate 5 mg de colorant. Pentru ca singele să transporte întreaga cantitate de 5 mg de colorant prin inimă și plămîni în 12 secunde, în ritmul de 0,25 mg de colorant/decilitru, ar fi necesare un total de 20 de eşantioane a cîte un decilitru de sânge care să treacă prin inimă în acest timp, ceea ce ar însemna un debit cardiac de 2 litri/12 sec., sau 10 litri/min.

Lăsăm cititorul să calculeze debitul cardiac corespunzător curbei de jos din fig.17-6.

Pentru a rezuma, debitul cardiac poate fi determinat folosind următoarea formulă:

$$\text{Debit cardiac (ml/min)} = \frac{\text{mg colorant injectat} \times 60}{\left(\frac{\text{Media concentrației de colorant pe ml de sânge pe}}{\text{durata curbei}} \right) \times \left(\frac{\text{durata curbei}}{\text{în secunde}} \right)}$$

ȘOCUL CIRCULATOR

Șocul circulator reprezintă o scădere extremă a debitului circulator generalizată în tot organismul, care determină suferință tisulară din cauza perfuziei prea mici și în special unei scăderi exagerate a aportului de oxigen și de alte substanțe nutritive către celule. Sistemul cardiovascular însuși – musculatura cardiacă, pereții vaselor, sistemul vasomotor și alte părți ale sistemului circulator – încep să se deterioreze, astfel încît șocul se agravează progresiv.

Șocul circulator produs prin scăderea debitului cardiac

Șocul rezultă de obicei dintr-un debit cardiac scăzut. Astfel, orice factor care reduce debitul cardiac va duce, cu mare probabilitate, la șoc circulator.

În principiu, sînt două tipuri de factori care pot reduce sever debitul cardiac; aceștia sînt:

1. **Afecțiuni cardiace care scad capacitatea inimii de a pompa singele.** Acestea includ, în special, infarctul miocardic, stări toxice ale inimii, valvulopatii severe, aritmii cardiace și altele. Șocul circulator ce apare în urma scăderii capacității de pompă a inimii se numește *șoc cardiogen*. Acesta este discutat de asemenea în capitolul 19, în care se subliniază faptul că acest tip de șoc dă o mortalitate de aproximativ 85%.
2. **Factori care scad întoarcerea venoasă.** Cea mai frecventă cauză este *scăderea volumului sanguin*, dar întoarcerea venoasă poate fi scăzută și prin scăderea tonusului vasomotor, dar și în urma unui *obstacol în curgerea singelui*, în special în circulația venoasă de întoarcere a singelui spre inimă.

Ce se întâmplă cu tensiunea arterială în șocul circulator?

Mulți medici consideră că presiunea arterială este principalul factor de apreciere a eficienței funcției circulatorii. Totuși, presiunea arterială poate să ne înșele, deoarece de multe ori pacientul poate fi în șoc sever dar poate avea încă o presiune arterială aproape normală, datorită unei puternice vasoconstricții reflexe ce împiedică prăbușirea presiunii arteriale.

Alteori, presiunea arterială poate să scadă la jumătatea valorii normale, dar pacientul să-și păstreze perfuzia tisulară normală, nefiind în șoc circulator.

În același timp, este adevărat, în majoritatea tipurilor de șoc, în special cele determinate de mari pierderi de sânge, are loc o scădere concomitentă a presiunii și debitului sanguin, totuși presiunea arterială nu scade atât de mult în comparație cu scăderea debitului cardiac.

Stadiile finale ale șocului circulator indiferent de cauză

Șocul circulator ajuns în stadiul critic, indiferent de cauza care l-a generat, se *autoamplifică*. Adică, debitul inadecvat de sânge produce deteriorarea sistemului circulator însuși. Aceasta, la rândul său, determină o și mai mare scădere a debitului cardiac și urmează un cerc vicios, o creștere progresivă a șocului circulator, o scădere și mai mare a perfuziei tisulare, o creștere a intensității șocului și așa mai departe, până la moarte. Ne vom ocupa în mod special de acest stadiu final al șocului circulator, deoarece o terapie fiziopatologică corespunzătoare poate desori opri trecerea rapidă spre comă.

Stadiile șocului. În funcție de severitatea șocului circulator, acesta se împarte în general în trei stadii majore:

1. *Stadiul neevolutiv* (numit uneori *stadiu compensat*), în care mecanismele compensării normale vor determina o revenire totală fără ajutorul unei terapii externe.
2. *Stadiul evolutiv*, în care șocul se agravează până la moarte.
3. *Stadiul ireversibil*, în care șocul a evoluat până la un asemenea nivel, încât orice formă de terapie cunoscută va fi incapabilă pentru a salva viața unei persoane, chiar dacă pacientul este încă în viață.

Și acum să discutăm diferențele stadii ale șocului circulator produs prin scăderea volumului de sânge, care va ilustra principiile de bază. Apoi vom lua în considerare caracteristicile speciale, ale altor cauze inițiatore de șoc.

ȘOCUL HIPOVOLEMIC—ȘOCUL HEMORAGIC

Hipovolemie înseamnă volum scăzut de sânge, iar hemoragia este cea mai frecventă cauză a șocului hipovolemic.

Hemoragia scade gradul de umplere a tuturor vaselor de sânge din corp și, ca o consecință, scade întoarcerea venoasă. Drept rezultat, debitul cardiac scade sub normal și se instalează șocul. Evident, hemoragia poate determina toate gradele șocului, de la cea mai ușoară scădere a debitului cardiac până aproape de sistarea completă a acestuia.

Relația dintre volumul de sânge pierdut, debitul cardiac și presiunea arterială

Figura 17-7 ilustrează cu aproximație efectul sîngerării timp de o jumătate de oră, asupra debitului cardiac și asupra presiunii arteriale.

Pierderi de aproximativ 10% din volumul total de sânge nu au efect semnificativ asupra debitului cardiac și asupra presiunii arteriale. Pierderile de sânge scad mai întâi debitul cardiac și, mai târziu, presiunea arterială, amîndouă ajungînd la zero la o pierdere de sânge de 35-45% din volumul sanguin.

Reflexul simpatic compensator în șoc. Din fericire, scăderea presiunii arteriale, dar mai ales scăderea posthemoragică a presiunii, în zonele de joasă presiune ale toracelui, inițiază puternice reflexe simpaticе (declanșate în special de baroreceptori și de receptori de joasă presiune). Aceste reflexe stimulează sistemul simpatic vasoconstrictor din întregul organism, determinînd trei efecte importante: (1) se produce vasoconstricție arterială, care determină creșterea rezistenței totale periferice; (2) se produce venoconstricție, ceea ce determină menținerea unei întoarceri venoase bune în pofida scăderii volumului de sânge; (3) crește activitatea cordului; frecvența cardiacă crește uneori de la valorile normale de 72 bătăi/minut la 170-200 bătăi/minut.

Importanța reflexelor. În absența reflexelor simpaticе, o pierdere de numai 15-20% din volumul de sânge timp de o jumătate de oră determină moartea persoanei respective; în schimb, pierderi de 30-40% din volemie pot fi suportate de o persoană atunci cînd reflexele sînt intacte. Astfel, existența reflexelor permite pierderi de sânge de două ori mai mari față de situația în care ele nu ar exista, fără să determine moartea.

Efectul protector al reflexelor asupra debitului coronarian și cerebral. O valoare deosebită în menținerea presiunii arteriale normale, în situația scăderii debitului cardiac, o are protejarea debitului coronarian și a debitului cerebral. Stimularea simpatică nu determină vasoconstricție semnificativă pe vasele cerebrale și coronare. În plus, în ambele paturi vasculare autoreglarea locală este excelentă, împiedicînd afectarea debitelor locale de sânge în scăderile moderate ale presiunii arteriale. De aceea, debitul de sânge prin inimă și creier este menținut (în principiu) la valori normale atîta timp cît presiunea arterială nu scade sub 70 mm Hg, în ciuda faptului că în multe alte zone ale organismului debitul sîngelui poate să scadă în valoare normală datorită vasospasmului.

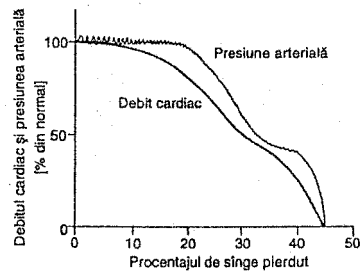


Fig. 17-7. Efectul hemoragiei asupra debitului cardiac și presiunii arteriale.

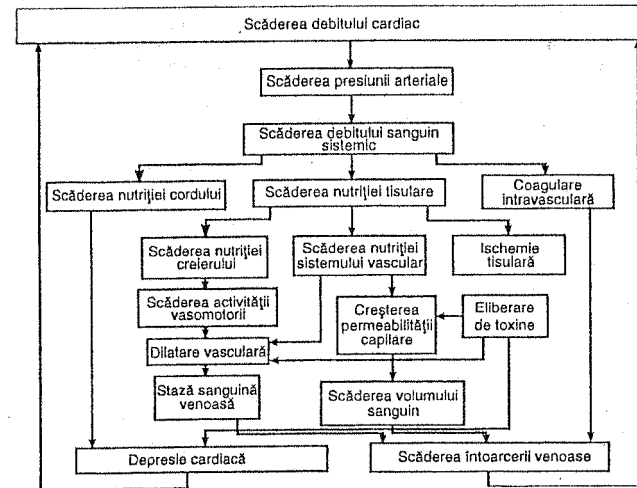


Fig. 17-8. Diferite tipuri de feedback care pot determina progresia șocului.

Șocul neevolutiv—șocul compensat

Dacă șocul nu este prea sever, individul respectiv poate fi salvat. De aceea, acest grad de șoc se numește *șoc neevolutiv*. Este frecvent numit și *șoc compensat*, aceasta însemnînd că reflexele sistemului simpatic și alți factori au exercitat o acțiune compensatorie suficientă pentru a împiedica deteriorarea circulației.

Factorii care determină revenirea dintr-o formă moderată de șoc sînt toate mecanismele de control prin feedback negativ ale sistemului circulator care încearcă să readucă debitul cardiac și presiunea arterială la valori normale. Acestea sînt:

1. *Reflexele baroreceptoare* care exercită o puternică stimulare simpatică asupra circulației.
2. *Răspunsul sistemului nervos central la ischemie* care exercită o și mai puternică stimulare simpatică în întregul organism, dar care are acțiune semnificativă la scăderi ale presiunii arteriale sub 50 mm Hg.
3. *Formarea angiotensinei*, care produce vasoconstricția arteriolelor periferice precum și reducerea eliminărilor de apă și săruri la nivelul rinichilor; aceste fenomene previn progresia șocului.
4. *Formarea vasopresinei (hormon antidiuretic)* care produce vasoconstricția arterelor periferice și a venelor și de asemenea crește puternic retenția de apă la nivel renal.
5. *Mecanisme compensatoare care readuc volemia la normal*, cum sînt absorbția de mari cantități de lichide la nivelul tractului intestinal, retenția de apă și săruri la nivel renal, creșterea senzației de sete și a apetitului pentru sare, care va determina individul respectiv să bea apă și să mănînce sărat – dacă este capabil.

Șocul evolutiv – cercul vicios al deteriorării cardiovasculare

O dată ce șocul a ajuns în stare severă, încep să se deterioreze chiar structurile sistemului circulator, apărînd diverse tipuri de feedback pozitiv care determină un cerc vicios al scăderilor progresive a debitului cardiac. Fig. 17-8 ilustrează cîteva din aceste reacții de feedback pozitiv care vor duce la scăderea debitului cardiac în șoc. Cele mai importante dintre acestea sînt următoarele:

Deprimarea cardiacă. Cînd *presiunea arterială se prăbușește, debitul coronarian scade sub necesarul unei nutriții adecvate a miocardului*. Acesta slăbește forța inimii și astfel debitul cardiac va scădea și mai mult. Astfel, se dezvoltă un feedback pozitiv prin care șocul se agravează progresiv.

Insuficiența vasomotorie. În stadiile inițiale ale șocului, reflexe circulatorii multiple produc o intensă activare a sistemului nervos simpatic. Acesta, așa cum am discutat anterior, înfrînză deprimarea cardiacă, dar mai ales ajută la menținerea presiunii arteriale. Totuși, se ajunge la un punct la care scăderea debitului de sânge la centrul vasomotor deprimă progresiv acest centru, pentru ca în final să devină total inactiv. De exemplu, oprirea completă a circulației la nivelul creierului produce în primele 4-8 minute cele mai intense descărcări simpaticе dar, după 10-15 minute, centrul vasomotor devine inactiv și nu se mai evidențiază nici o descărcare simpatică. Din fericire, centrul vasomotor nu se deprimă în stadiile inițiale ale șocului, ci în stadiile finale.

Eliberarea de toxine din țesuturile ischemice. Studii asupra stării de șoc au sugerat încă de mult timp că, în șoc, țesuturile eliberează substanțe cum sînt histamina, serotonina, enzime tisulare etc., care determină deteriorarea sistemului circulator. Studii cantitative au demonstrat implicarea cel puțin a unei toxine, *endotoxina*, în multe tipuri de șoc.

Endotoxina. Endotoxina este o toxină eliberată prin distrugerea bacteriilor Gram-negative din intestin. Scăderea irigației sanguine la nivel intestinal sporește formarea și absorbția acestei substanțe toxice, care apoi va produce vasodilatație și intensificarea metabolismului celular în pofida proastei irigații celulare și a deprimirii cardiace. Această toxină poate juca un rol important în anumite tipuri de șoc, în special în șocul septic, pe care-l vom discuta mai târziu.

Deteriorarea celulară difuză. Cu cât șocul devine mai grav, apar semne de deteriorare celulară generalizată. Unul dintre organele afectate în mod special este ficatul, în primul rând datorită substanțelor nutritive insuficiente pentru a susține ritmul înalt al metabolismului celulelor hepatice, dar și datorită mării expunerii a celulelor hepatice la toxine sau alți metaboliți anormali apăruiți în șoc.

Iată câteva din efectele ce apar în urma deteriorării celulare:

1. Transportul activ al sodiului și potasiului prin membrana celulară este mult diminuat. Rezultă acumularea intracelulară de sodiu și clor și o pierdere celulară de potasiu. Ca urmare, celulele încep să se umfle.
2. Activitatea mitocondriilor din celulele hepatice, ca și din alte țesuturi, este puternic deprimată.
3. Pe zone întinse de țesut, lizozomii eliberează intracelular hidrolaze, care vor produce deteriorări intracelulare.
4. Substanțele nutritive necesare metabolismului celular, așa cum este glucoza, scad foarte mult în ultimele stadii ale șocului.

Este evident că toate aceste efecte vor contribui la deteriorarea în continuare a diferitelor organe, în special (1) ficatul, cu deprimarea funcțiilor sale metabolice și antitoxice, (2) plămîni, cu apariția edemului pulmonar și scăderea capacității de oxigenare a sîngelui, și (3) cordul, urmat de scăderea contractilității.

Șocul ireversibil

Intr-un anumit stadiu de evoluție a șocului, orice atitudine terapeutică devine incapabilă de a salva viața persoanei respective. De aceea se numește *stadiul ireversibil al șocului*. Chiar și în acest stadiu ireversibil, terapia poate uneori să readucă presiunea arterială și chiar debitul cardiac la normal pentru scurte perioade de timp, totuși sistemul circulator continuă să se deterioreze și decesul apare după câteva minute sau ore. Motivul pentru care se întâmplă acest lucru este că s-au produs prea multe leziuni tisulare, au fost eliberate prea multe enzime distructive în lichidele organismului și acțiunea prea mulți factori distructivi, încît chiar și revenirea la normal a debitului cardiac nu poate împiedica continuarea deteriorării. Așadar, în șocul sever se ajunge la stadiul în care pacientul va muri chiar dacă prin diverse metode terapeutice debitul cardiac este readus la normal pentru scurte perioade de timp.

Șocul hipovolemic produs prin pierderi de plasmă

Pierderea de plasmă din sistemul circulator, chiar fără pierderea de sînge integral, poate fi uneori destul de severă pentru a reduce substanțial volumul de sînge total, în acest fel determinînd un șoc hipovolemic tipic, similar aproape în toate detaliile cu cel produs prin hemoragie. Pierderi grave de plasmă pot apărea în special în următoarele condiții:

1. *Ocluzia intestinală*, în care distensia intestinului produce deplasarea lichidului din capilarele intestinale în pereții intestinului și apoi în lumenul intestinal.
2. *Arsurile severe* sau alte situații de denudare a pielii; pe aceste suprafețe expuse se pierde atît de multă plasmă încît volumul plasmatic se reduce foarte mult.

ȘOCUL SEPTIC

Este cunoscut popular sub numele de "otrăvirea sîngelui"; clinicienii îl numesc *șoc septic*. Simplist vorbind, înseamnă diseminarea infecției pe suprafețe întinse ale organismului, sîngele fiind cel care poartă infecția de la un țesut la altul, ducînd la extinderea leziunilor.

Intr-adevăr, există multe varietăți de șoc septic din cauza existenței a diferite tipuri de infecții bacteriene, iar același tip de infecție poate produce efecte variate în raport cu sediul infecției respective.

În afară de șocul cardiogen, dintre toate celelalte tipuri de șoc, cele mai frecvente decese se petrec în cadrul șocului septic. Cîteva din cauzele tipice, producătoare de șoc septic sînt:

1. Peritonită produsă prin extinderea infecției de la nivelul uterului și trompelor uterine, frecvent în urma avortului provocat.
2. Peritonită rezultată prin ruptură de intestin apărută în diferite afecțiuni sau posttraumatic.
3. Infecția sistemică cu punct de plecare o infecție streptococică sau stafilococică a pielii.
4. Infecție sistemică cu bacilul gangrenei gazoase, cu afectarea tuturor țesuturilor și organelor, în special a ficatului.
5. Infecție cu punct de plecare rinichiul sau tractul urinar, frecvent produsă de bacili de la nivelul colonului.

Caracteristici ale șocului septic. Definirea acestor caracteristici este dificilă din cauza numeroaselor tipuri de șoc septic. Totuși, cîteva din aceste trăsături sînt:

1. Febra mare.
2. Vasodilatație generalizată, în special în țesuturile infectate.
3. Debit cardiac crescut la aproape jumătate din pacienți, datorat vasodilatației în țesuturile infectate și, de asemenea, creșterii metabolismului celular în urma stimulării prin toxinele microbiene și prin creșterea temperaturii corpului.
4. *Apariția coagulării intravasculare diseminată.* Aceasta consumă factorii coagulării avînd drept rezultat sîngerări la nivelul țesuturilor, în special la nivelul tractului intestinal.

În primele stadii ale șocului septic, pacientul nu prezintă de obicei semne de colaps circulator, ci doar semne de infecție bacteriană. Totuși, deoarece infecția devine mai severă, sistemul circulator este de obicei implicat ori direct, ori ca efect secundar toxinelor bacteriene, și se ajunge în final la un punct în care deteriorarea circulației devine progresivă, ca în toate celelalte tipuri de șoc.

De aceea, stadiile finale ale șocului septic nu sînt mult diferite de stadiile finale ale șocului hemoragic, chiar dacă factorii care inițiază stări de șoc sînt total diferiți.

Șocul endotoxinic. Un tip special de șoc septic este șocul endotoxinic. Apare în ocluzia intestinală prin strangularea

unei mari porțiuni de intestin care, neirigat de sînge, se gangrenează, iar bacteriile din intestin se multiplică rapid. Multe din aceste bacterii sînt bacili Gram-negativi, ce se găsesc în colon și care conțin o toxină numită *endotoxină*.

Trecînd în circulație, endotoxina produce vasodilatație severă generalizată, rezultînd șocul sever. De asemenea, deprimarea circulației este efectul acțiunii directe a endotoxinei asupra cordului, determinînd scăderea contractilității miocardului.

EFFECTUL ȘOCULUI ASUPRA INTREGULUI ORGANISM

În toate tipurile de șoc, aportul de oxigen și substanțe nutritive la țesuturi este insuficient. În urma acestui fapt se reduce metabolismul celular, cu (1) scăderea capacității mitocondriilor de a sintetiza ATP, (2) scăderea capacității pompelor de la nivelul membranei de a menține o concentrație mică de sodiu și o concentrație mare de potasiu intracelular, (3) scăderea preluării metabolice la nivel celular a substanțelor nutritive, (4) ruptura lizozomilor cu eliberarea de enzime intracelulare, ceea ce va duce la leziuni sau chiar moartea celulelor. Este evident că toate aceste efecte duc la deteriorări celulare și în final la scăderea metabolismului general. În mod normal o persoană poate trăi doar cîteva ore dacă debitul cardiac scade la 40% din valoarea normală.

Cîteva din efectele generale produse în organism sînt: (1) slăbiciune musculară, (2) scăderea temperaturii corpului, cu excepția șocului septic, (3) deprimarea activității cerebrale cu apariția stării de stupor, cîteodată apariția comei, (4) scăderea excreției renale, ca și eventuala distrugere sau autodistrugere a țesutului renal.

REFERINȚE

Debitul cardiac

- Coleman, T.G. et al: Control of cardiac output of regional blood flow distribution. *Ann. Biomed. Eng.* 2:149, 1974.
- Donald, D.E., and Shepherd, J.T.: Response to exercise in dogs with cardiac denervation. *Am. J. Physiol.* 205:392, 1963.
- Grodins, F.S.: Interactive cardiovascular physiology: A mathematical synthesis of cardiac and blood vessels hemodynamics. *Q. Rev. Biol.* 34:93, 1959.
- Guyton, A.C.: Essential cardiovascular regulation - the control linkages between bodily needs and circulatory function. In Dickinson, C.J., and Marks, J. (eds.): *Development in cardiovascular medicine*. Lanaster, E.W. Langland, MTP Press, 1978 p.265.
- Guyton, A.C.: Venous return. In Hamilton, W.F. (ed.): *Handbook of Physiology*, Sec. 2, Vol. 2, Baltimore, Williams & Wilkins, 1963. p.1099.
- Guyton, A.C.: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol. Rev.* 35:123, 1955.
- Guyton A.C. et al: *Cardiac Output and its Regulation*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1973.
- Lyons, K.P. *Cardiovascular Nuclear Medicine*. East Norwalk, Conn., Appleton & Lange, 1988.
- Rothe, C.H.: Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol. Rev.* 63:1281, 1983.

STOPUL CIRCULATOR

O stare strîns legată de șocul circulator este stopul circulator care constă din oprirea completă a circulației sîngelui. Stopul circulator apare frecvent în timpul intervențiilor chirurgicale soldate cu *stop cardiac* sau cu *fibrilație ventriculară*.

Fibrilația ventriculară poate fi oprită prin electrostimularea cordului; principiile de bază ale electroșocului au fost descrise în capitolul 9.

Stopul cardiac rezultă frecvent din cantitatea mică de oxigen conținută în amestecul de gaze anestezice sau datorită efectului deprimant al anesteziei însăși. Ritmul cardiac poate fi reluat prin întreruperea anestezicului, apoi prin aplicarea procedeelor de resuscitare cardiopulmonară pentru cîteva minute, prin care se asigură în același timp ventilația pulmonară cu o cantitate adecvată de oxigen.

Efectul stopului circulator asupra creierului

O problemă în stopul circulator este prevenirea efectului distructiv asupra creierului. În general, 4-5 minute de stop circulator produc leziuni definitive la jumătate din pacienți. Stopul circulator pe o durată de 10 minute distruge aproape întotdeauna multe, dacă nu chiar toate capacitățile mentale.

Mulți ani s-a crezut că efectul distructiv asupra creierului este produs prin hipoxia cerebrală ce apare în timpul stopului circulator. Totuși, studii experimentale au arătat că, dacă se folosesc medicamente anticoagulante se întîzie rapidă deteriorarea a creierului în timpul stopului circulator. De aceea, probabil că leziunile severe cerebrale care apar în urma stopului circulator rezultă în principal din obstrucția permanentă a vaselor mici și probabil și a vaselor mari prin cheaguri de sînge, acest fapt producînd ischemie prelungită și eventual distrugerea neuronilor.

Sarnoff, S. and Mitchell, J.H.: The Regulation of the performance of the heart. *Am. J. Med.*, 30:747, 1961.

Șocul circulator

- Achauer, B.M.: *Management of the Burned Patient*. East Norwalk, Conn., Appleton & Lange, 1987.
- Braunwald, E. (ed.): *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1988.
- Heffernan, J.J. et al: *Clinical Problems in Acute Care Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1989.
- Jones, C.E. et al: A cause-effect relationship between oxygen deficit and irreversible haemorrhagic shock. *surgery*, 127:93, 1968.
- Luce, J.M. and Pierson, D.J.: *Critical Care Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1988.
- Shoemaker, W.C. et al (eds.): *Society of Critical Care Medicine, The Textbook of Critical Care*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1988.
- Sibbald, W.J. (ed.): *Synopsis of Critical Care*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988.
- Tintinalli, J.E.: *Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide*, 2nd ed., New York, McGraw-Hill Book Co., 1988.

INTREBĂRI

1. Care sînt, cu aproximație, valorile debitului cardiac de repaus și în timpul efortului fizic intens?
2. Explicați de ce creșterea metabolismului tisular în oricare parte a corpului determină o creștere a debitului circulator local concomitent cu o creștere în aceeași măsură a debitului cardiac?
3. Enumerați și comentați diverșii factori care determină creșterea maximă a debitului cardiac din timpul efortului fizic extrem.
4. Expuneți diversele condiții generatoare de stări hipokineticе.
5. Discutați diversele condiții generatoare de stări hiperkineticе.
6. De ce intensificarea activității de pompă a inimii nu poate susține o creștere durabilă a debitului cardiac?
7. Care este debitul cardiac dacă volumul de oxigen fixat la plămîni este de 150 ml/minut, iar diferența arterio-venoasă în oxigen este de 60 ml pentru un litru de sînge?
8. Explicați cum se determină debitul cardiac prin metoda diluției unui indicator.
9. Definiți "șocul circulator".
10. Ce relații sînt între șocul circulator, debitul cardiac și tensiunea arterială?
11. Enumerați și explicați diferitele mecanisme de feedback negativ ce ajută la compensarea șocului circulator.
12. Enumerați și explicați principalele mecanisme de feedback pozitiv ce se manifestă în timpul șocului circulator și care pot conduce la șocul progresiv.
13. Citați cîteva dintre leziunile celulare survenite în timpul șocului circulator și care pot conduce la o deteriorare celulară generalizată.
14. Care sînt factorii ce determină ireversibilitatea stărilor avansate de șoc circulator?
15. Explicați cauzele și aspectele particulare ale șocului septic.
16. Care sînt principalele consecințe ale șocului circulator asupra funcțiilor organismului?

18

Fluxul sangvin muscular și debitul cardiac în timpul efortului fizic; circulația coronariană; boala cardiacă ischemică

În acest capitol ne vom ocupa de fluxul sangvin al musculaturii scheletice și fluxul coronarian. Reglarea acestor fluxuri se face în special prin controlul local al rezistenței vasculare de către nevoile metabolice tisulare. În plus vom discuta despre reglarea debitului cardiac în timpul efortului fizic, caracteristicile crizelor cardiace și durerea din angina pectorală.

FLUXUL SANGVIN AL MUSCULATURII SCHELETICE ȘI REGLAREA SA ÎN TIMPUL EFORTULUI FIZIC

Efortul fizic susținut este situația cea mai stresantă căreia trebuie să-i facă față sistemul circulator. Aceasta deoarece fluxul sangvin muscular poate crește de peste 20 de ori (o creștere mai mare decît în orice alt țesut al organismului) și deoarece masa musculară scheletică este foarte mare. Produsul celor doi factori poate crește debitul cardiac de cinci ori față de normal, iar la sportivii antrenati chiar de șase sau șapte ori față de normal.

Debitul sangvin muscular

În repaus, fluxul sangvin al mușchilor scheletici este în jur de 3-4 ml/min pentru 100 grame de mușchi. În timpul efortului fizic intens, acesta poate crește de 15-25 de ori, ajungînd la 50-80 ml/min pentru 100 de grame de mușchi. Efortul fizic moderat crește fluxul de 8-10 ori, așa cum se vede în figura 18-1.

Deschiderea capilarelor musculare în timpul efortului fizic. În repaus doar 20-25% din capilarele musculare sînt irigate. Dar în timpul efortului fizic intens toate capilarele sînt deschise. Această deschidere a capilarelor scade de asemenea distanța pe care oxigenul și substanțele nutritive

trebuie să o parcurgă de la capilare pînă la fibrele musculare și crește suprafața de difuziune a substanțelor nutritive din sînge spre țesuturi.

Controlul debitului sangvin prin mușchii scheletici

Reglarea locală. Creșterea imensă a fluxului sangvin din timpul efortului fizic intens este determinată în special de efectele locale de la nivelul mușchilor care acționează direct asupra arteriolelor, producînd vasodilatație.

Această creștere locală a fluxului sangvin în timpul contracției musculare este probabil determinată de cîțiva factori diferiți care acționează simultan. Unul din cei mai importanți factori este scăderea oxigenului în țesutul muscular. Deci, în timpul efortului fizic, mușchii consumă oxigenul foarte rapid, scăzînd astfel concentrația oxigenului în lichidul tisular. Aceasta va determina vasodilatație fie din cauză că pereții cardiovasculari nu pot menține starea de vasoconstricție în absența oxigenului, fie din cauză că deficitul de oxigen produce eliberarea de substanțe vasodilatatoare. Substanța vasodilatoare cel mai frecvent incriminată în ultimii ani este *adenozina*, dar unele experimente au arătat că injectarea unor cantități mari de adenzină direct în artera musculară nu poate produce o vasodilatație de lungă durată în mușchii scheletici. În plus, chiar și după ce vasele musculare au devenit insensibile la efectul vasodilator al adenzinei, aceleași vase se vor dilata și mai mult ca răspuns la activitatea musculară.

Alte substanțe vasodilatatoare eliberate în timpul contracției sînt ionii de potasiu, acetilcolina, ATP, acidul lactic și dioxidul de carbon. Din păcate, încă nu se cunosc cu exactitate efectele cantitative ale fiecăreia din aceste substanțe în creșterea fluxului sangvin în timpul activității musculare; acest subiect l-am discutat în detaliu în capitolul 14.

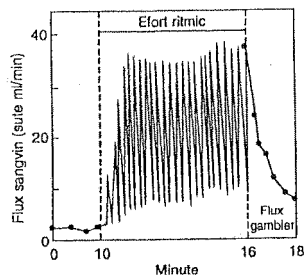


Fig 18-1. Efectele efortului muscular asupra fluxului sanguin într-o gambă în timpul contracțiilor ritmice puternice. Fluxul sanguin a fost mult mai redus în timpul contracțiilor decât între contracții. (Din Barcroft și Dornhorst: J. Physiol., 109:402, 1949)

Controlul nervos al debitului sanguin muscular. În afara mecanismului local de reglare, mușchii scheletici sînt prevăzuți cu nervi simpatici cu rol vasoconstrictor și, la unele specii, și nervi simpatici cu rol vasodilatator.

Nervi simpatici vasoconstrictori. Fibrele nervoase simpactice vasoconstrictoare secretă noradrenalină și, atunci cînd sînt stimulate maximal, pot reduce fluxul sanguin muscular la jumătate și chiar pînă la un sfert față de normal. Aceasta este mai degrabă o vasoconstricție redusă, comparativ cu cea determinată de nervii simpatici din alte teritorii ale organismului, în care fluxul sanguin poate fi întrerupt aproape complet. Totuși, chiar și acest grad de vasoconstricție este important în șocul circulator și în alte tipuri de stress cînd este necesară reducerea fluxului sanguin la nivelul majorității mușchilor corpului.

Suplimentar față de noradrenalină secretată de terminațiile nervoase simpactice vasoconstrictoare, în timpul efortului fizic intens, în singele circulante există mari cantități de noradrenalină și adrenalină secretate de medulosuprarenală. Noradrenalină circulantă produce vasoconstricție a vaselor musculare similară cu cea produsă de stimularea nervoasă simpatică directă. Pe de altă parte, adrenalina are adeseori un efect ușor vasodilatator deoarece adrenalina excită receptorii beta vasculari care sînt receptori vasodilatatori, spre deosebire de receptorii alfa vasoconstrictori stimulați de noradrenalină. Acești receptori sînt discutați în capitolul 41.

Adaptarea circulației în timpul efortului fizic

În timpul efortului fizic se produc trei efecte majore, esențiale pentru ca sistemul circulator să asigure fluxul sanguin enorm necesar mușchilor. Aceste efecte sînt: (1) descărcarea generalizată a sistemului nervos simpatic din întregul organism cu efect stimulator asupra circulației, (2) creșterea presiunii arteriale și (3) creșterea debitului cardiac.

Descărcarea simpatică generalizată

La începutul efortului fizic, sînt transmise semnale de la creier către centrul vasomotor pentru a declanșa descărcarea simpatică. Simultan, semnalele parasimpatică către inimă diminuează. Astfel rezultă trei efecte circulatorii majore.

Mai întii, inima este stimulată și crește foarte mult frecvența cardiacă și forța de contracție ca răspuns la stimularea simpatică, precum și ca urmare a eliberării inimii de sub efectul inhibitor normal parasimpatic.

În al doilea rînd, multe din arteriolele din circulația periferică sînt puternic contractate, cu excepția celor din mușchii în activitate, care sînt dilatate sub acțiunea efectului vasodilatator local. Astfel, inima este stimulată pentru a asigura fluxul sanguin crescut necesar activității musculare, iar fluxul sanguin prin majoritatea zonelor nemusculare ale organismului este mult redus, producîndu-se o redistribuire temporară a sîngelui spre mușchi.

În al treilea rînd, pereții musculari ai venelor și ai altor arii de capacitate se contractă puternic, ceea ce crește mult întoarcerea venoasă către inimă. Așa cum am învățat în capitolul precedent, acesta este unul din cei mai importanți factori care cresc puterea contractilă a inimii, crescînd astfel debitul cardiac.

Creșterea presiunii arteriale—un efect important al creșterii activității simpactice

Unul dintre cele mai importante efecte ale stimulării simpactice în timpul efortului fizic este creșterea presiunii arteriale. Aceasta se produce ca urmare a mai multor efecte stimulatorii, cum ar fi: (1) vasoconstricția arteriolelor și a arterelor mici din majoritatea tesuturilor din organism, cu excepția mușchilor activi, (2) creșterea activității de pompă a inimii și (3) venoconstricție importantă. Aceste efecte împreună determină creșterea presiunii arteriale în timpul efortului fizic. Această creștere poate varia de la doar 20 mmHg pînă la 80 mmHg, în funcție de condițiile în care se desfășoară efortul. Dacă un individ face un efort fizic în condiții de încordare intensă, dar folosînd doar cîteva grupe musculare, răspunsul simpatic apare în întregul organism, iar vasodilatația doar în cîțiva mușchi. De aceea, efectul net este cel al vasoconstricției care crește presiunea arterială medie pînă la 170 mmHg. Aceasta se împlințe la un individ care stă pe o scară și bate cuie cu un ciocan în tavan. Încordarea în această situație este evidentă și cu toate acestea vasodilatația musculară este relativ redusă.

Pe de altă parte, în timpul unui efort fizic al întregului organism, cum ar fi alergarea sau înotul, creșterea presiunii arteriale este de numai 20-40 mmHg. Această mică ascensiune tensională este determinată de vasodilatația extremă din masele musculare active.

Rareori, există unii indivizi la care sistemul simpatic este absent, congenital sau îndepărtat chirurgical. Cînd un astfel de individ face efort, presiunea arterială în loc să crească, scade uneori pînă la jumătate față de normal, iar debitul cardiac crește cu numai o treime față de normal. Aceasta explică importanța deosebită a creșterii activității simpactice în timpul efortului fizic.

Importanța creșterii presiunii arteriale în timpul efortului fizic. Cînd mușchii sînt stimulați maximal într-un experiment de laborator, fără creșterea presiunii arteriale, fluxul sanguin crește rareori mai mult de opt ori. Totuși din studii efectuate asupra alergătorilor de maraton, știm că fluxul sanguin muscular poate crește de la 1 l/min pentru întreaga musculatură la cel puțin 20 l/min în timpul efortului maxim. Deci, este evident că fluxul sanguin poate crește mult mai mult decît în cadrul experimentului de laborator. În ce constă

diferența? Diferența este că în timpul efortului fizic fiziologic presiunea arterială crește în același timp. Să presupunem că presiunea arterială crește cu 30%, creștere obișnuită în timpul efortului. Această creștere de 30% determină o forță de pompă a sîngelui prin vase cu 30% mai mare. Totuși, acesta nu este singurul efect al creșterii presiunale, deoarece presiunea produce și o distensie vasculară care permite o creștere de încă 100% a fluxului sanguin. Astfel, o creștere de 30% a fluxului sanguin deja amplificat de 8 ori va produce o creștere a fluxului de 10,4 ori, iar dublarea acestuia va duce la o mărire a fluxului sanguin de peste 20 de ori.

Creșterea debitului cardiac în timpul efortului fizic

Multiple efecte fiziologice ce se produc în timpul efortului fizic determină creșterea debitului cardiac aproape proporțional cu nivelul efortului. Această creștere a debitului este esențială pentru a asigura oxigenul și substanțele nutritive necesare mușchilor pentru a susține efortul. De fapt, capacitatea sistemului circulator de a realiza creșterea debitului cardiac în eforturile fizice mari este la fel de importantă ca și forța musculară în stabilirea limitelor performanței musculare. De exemplu, acei alergători de maraton la care are loc o creștere mai importantă a debitului cardiac, sînt în general cei care doboară recordurile.

CIRCULAȚIA CORONARIANĂ

Aproximativ o treime din decesele înregistrate în țările dezvoltate se datorează boilor arterelor coronare și aproape toate persoanele vîrstnice acuză cel puțin tulburări ale circulației arteriale coronariene. Din acest motiv, fiziologia normală și patologică a circulației coronare este unul din cele mai importante subiecte ale medicinei și fiziologiei.

Anatomia funcțională a circulației coronariene

Figura 18-2 ilustrează inima și patul său vascular coronarian. Observați că arterele coronare principale sînt dispuse pe suprafața inimii, iar arterele mici intră în masa

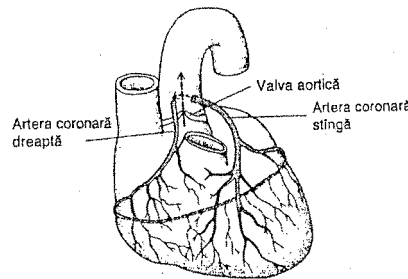


Fig. 18-2. Vasele coronare.

musculară a inimii. Inima primește aproape întreaga cantitate de sînge prin aceste artere. Doar 75-100 micrometri din miocardul subendocardic poate primi cantități suficiente de substanță nutritivă direct din singele din cavitatea inimii.

Artera coronară stîngă irigă în principal pereții anterior și lateral ai ventriculului stîng, în timpul efortului coronară dreaptă irigă cea mai mare parte a ventriculului drept, precum și peretele posterior al ventriculului stîng la 80-90% din populație.

Cea mai mare parte a sîngelui venos din ventriculul stîng este colectat în *sinusul coronar* care reprezintă 75% din debitul coronarian total — iar cea mai mare parte a sîngelui venos din ventriculul drept este colectat de *venețele mici cardiace anterioare* care se varsă direct în atriul drept, nefiind conectate cu sinusul coronar.

FLUXUL SANGVIN CORONARIAN NORMAL

Fluxul sanguin coronarian în repaus la om este în jur de 225 ml/min, ceea ce reprezintă aprox. 80 ml/100 g miocard sau 4-5% din debitul cardiac total.

În efortul fizic intens, inima își crește debitul de patru pînă la șapte ori și pompează acest sînge împotriva unei presiuni arteriale mai mari decît normal. Prin urmare, travaliul inimii în astfel de situații poate crește de șase pînă la opt ori. Fluxul sanguin coronarian crește de trei pînă la patru ori pentru a asigura suplimentul de substanțe nutritive necesare. Evident, această creștere nu este la fel de mare ca cea a travaliului miocardului, ceea ce înseamnă că raportul dintre fluxul sanguin coronarian și consumul energetic al inimii scade. Crește în schimb eficiența consumului miocardic de energie pentru a face față acestui deficit relativ de aport sanguin.

Modificările fizice ale fluxului sanguin coronarian — efectul de compresie exercitat de miocard. Figura 18-3 ilustrează valorile (în mililitri pe minut) ale fluxului sanguin prin *capilarele sistemului coronar ce asigură nutriția ventriculului stîng*, în diastolă și în sistolă, valori extrapolate la om pe baza datelor *experimentale* obținute la animale inferioare. Observați în această diagramă că fluxul sanguin în ventriculul stîng scade la o valoare mică în timpul *sistolei* invers decît fluxul prin patul vascular al altor organe. Explicația este compresia puternică exercitată de miocardul ventriculului stîng asupra vaselor intramusculare în timpul sistolei.

În timpul *diastolei*, miocardul se relaxează complet și nu mai împiedică curgerea sîngelui prin capilarele ventriculului stîng, astfel încît singele curge rapid în timpul întregii diastole.

Fluxul sanguin prin capilarele coronare ale ventriculului drept prezintă de asemenea modificări fizice în timpul ciclului cardiac, dar, deoarece forța de contracție a ventriculului drept este mult mai mică decît a ventriculului stîng, nu sînt rareori se observă modificările fizice inverse.

Controlul debitului sanguin coronarian

Metabolismul local ca factor primar de control al debitului coronarian

Fluxul sanguin prin sistemul coronar este reglat aproape în întregime prin răspunsul vascular la nevoile locale de nutriție a miocardului. Acest mecanism funcționează

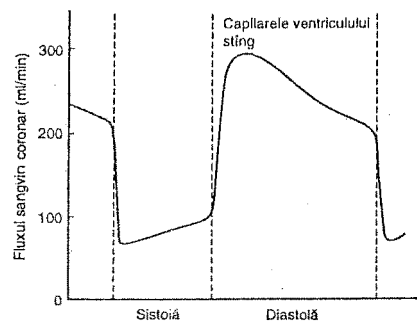


Fig. 18-3. Fluxul sanguin prin capilarele coronare ale ventriculului stâng (prin extrapolare din studii pe câini).

indiferent dacă fibrele nervoase cardiace sînt intacte sau îndepărtate. Alfel spus, cînd crește forța de contracție, crește și rata fluxului coronar, indiferent care este cauza creșterii forței sistolice, și invers, scăderea activității este însoțită de reducerea fluxului sanguin coronar. Este evident că această reglare locală a fluxului coronar este aproape identică cu cea care se produce la nivelul altor țesuturi, în special în mușchii scheletici.

Cererea de oxigen ca factor major de reglare locală a debitului sanguin. Fluxul sanguin coronarian este reglat aproape exact în funcție de necesarul miocardic de oxigen. Chiar la individul normal în repaus, miocardul extrage cam 70% din oxigenul existent în sîngele arterial, și deoarece rămîne puțin oxigen, un aport suplimentar de oxigen poate fi asigurat numai prin creșterea fluxului sanguin. Din fericire, fluxul sanguin crește direct proporțional cu consumul metabolic de oxigen de către miocard.

Totuși, mecanismul exact prin care consumul crescut de oxigen produce vasodilatație coronariană nu este cunoscut. Se crede că o reducere a concentrației oxigenului la nivelul miocardului determină eliberarea de substanțe vasodilatatoare de către celulele musculare, cu dilatația consecutivă a arteriolelor. Substanța cu cea mai puternică acțiune vasodilatatoare este *adenozina*. În prezența unei concentrații scăzute de oxigen în celulele miocardice, un mare procent de adenzin-trifosfat (ATP) celular este degradat pînă la adenzin-monofosfat; apoi mici cantități din acesta sînt degradate pînă la adenzină care este eliberată în lichidele tisulare ale miocardului. După ce adenzina a produs vasodilatație, cea mai mare parte este reabsorbită de celulele cardiace pentru a fi refolosită.

Adenzina nu este singurul produs vasodilatator identificat. Alte substanțe vasodilatatoare sînt compușii adenzin-fosfat, ionii de potasiu, protonii, dioxidul de carbon, bradikina și, posibil, prostaglandinele.

Totuși, există îndoieli cu privire la cauzele vasodilatației. Mai înții, deoarece agenții care blochează total sau parțial efectul vasodilatator al adenzinei, nu previn vasodilatația determinată de activitatea musculară crescută. În al doilea rînd, studii făcute pe mușchii scheletici au arătat că adenzina menține vasodilatația timp de 1-3 ore, și totuși activitatea musculară va determina vasodilatație în continuare, chiar și atunci cînd adenzina nu mai poate produce vasodilatație.

De aceea, vom aminti o altă teorie care explică vasodilatația coronariană, cel puțin pînă ce se va dovedi a fi falsă: În absența unei cantități suficiente de oxigen la nivelul miocardului, suferă nu numai celulele miocardice propriu-zise, ci și celulele musculare din pereții arteriolarilor. Acestea ar putea produce vasodilatație locală datorită deficitului de energie necesară menținerii unei vasoconstricției coronare împotriva presiunii arteriale ridicate. Dar și această teorie este criticabilă, deoarece coronarele au nevoie de cantități foarte mici de oxigen pentru a-și menține contracția completă. (În ultimii ani s-au adus dovezi că principalul agent vasodilatator este EDRF-NO. (Vezi capitolul 14 n.trad.)

Controlul nervos al debitului sanguin coronarian

Stimularea nervilor autonomi ai inimii poate afecta fluxul coronar în două modalități: direct și indirect. Efectul direct rezultă din acțiunea directă a neurotransmițătorilor (acetilcolina pentru nervii vagi și noradrenalina pentru nervii simpatici) asupra vaselor coronare. Efectul indirect rezultă din modificările secundare ale fluxului coronarian produse de creșterea sau reducerea activității cardiace.

Efectele indirecte, care sînt în cea mai mare măsură opuse celor directe, au rol cu mult mai important în controlul obișnuit al fluxului coronarian. Astfel, stimularea simpatică eliberează noradrenalina care crește atât frecvența cardiacă cît și contractilitatea și rata metabolismului. Ca urmare, intensificarea activității cardiace declanșează mecanismele locale de dilatare a vaselor coronare, iar fluxul sanguin crește aproximativ proporțional cu necesarul metabolic al miocardului. Dimpotrivă, stimularea vagală eliberează acetilcolină care scade frecvența cardiacă și reduce contractilitatea miocardului. Aceste efecte scad consumul miocardic de oxigen și, astfel, produc vasoconstricție coronariană indirectă.

Efectele directe ale stimulării nervoase asupra vaselor coronare. Distribuția fibrelor nervoase parasimpatice (vagale) la nivelul sistemului vascular coronar este atât de redusă încît stimularea parasimpatică are un *efect foarte slab de vasodilatație* coronariană.

Pe de altă parte, există o inervație simpatică foarte bogată. În capitolul 41 vom vedea că neurotransmițătorii simpatici, noradrenalina și adrenalina au efect atât vasodilatator cît și vasoconstrictor, în funcție de prezența sau absența receptorilor specifici în pereții vasculari. Receptorii constrictori sînt denumiți *receptori alfa*, iar cei dilatatori sînt numiți *receptori beta*. În vasele coronare există atât receptori alfa cît și receptori beta. În general coronarele epicardice au o preponderență a receptorilor alfa și de aceea se contractă mai mult, iar arterele intramusculare au o preponderență a receptorilor beta și de aceea se dilată mai mult.

Trebuie să subliniem totuși că factorii metabolici – în special consumul miocardic de oxigen – au rol major în controlul fluxului sanguin miocardic. De aceea, ori de cîte ori efectele directe ale stimulării nervoase alterează fluxul coronarian, factorul metabolic de obicei depășește în intensitate efectele nervoase directe asupra coronarelor și restabilește fluxul sanguin la nivelul normal în cîteva secunde.

Cardiopatia ischemică

Cea mai frecventă cauză de deces în țările occidentale este cardiopatia ischemică, ce se produce datorită unui flux sanguin coronarian insuficient. În Statele Unite aproximativ 35% din decese provin din această cauză. Uneori se produce moartea subită datorită unei ocluzii coronare acute sau unei fibrilații ventriculare, iar alții decesul se produce după o perioadă de săptămîni sau ani de evoluție în care are loc o reducere a capacității de pompă a inimii. În acest capitol vom discuta despre ischemia coronariană în sine ca și despre ocluzia coronariană acută și infarctul miocardic. În capitolul următor vom discuta despre insuficiența cardiacă, cea mai frecventă cauză a acesteia fiind ischemia coronariană progresivă.

Ateroscleroza ca cea mai frecventă cauză a cardiopatiei ischemice. Cea mai frecventă cauză de scădere a fluxului coronarian este ateroscleroza. Procesul de ateroscleroză este tratat în capitolul 46, în legătură cu metabolismul lipidelor. Pe scurt, acest proces este următorul: la anumite persoane care au o predispoziție genetică pentru ateroscleroză sau la cei care ingeră cantități excesive de colesterol și alte lipide, sub intima arterelor se depun progresiv mări cantități de colesterol. Mai tîrziu, aceste depozite sînt invadate de țesut fibros și, de asemenea, deseori se calcifică. Prin urmare se produc plăcile aterosclerotice care proemină în lumenul vascular și blochează total sau parțial curgerea sîngelui prin aceste artere.

O zonă foarte frecvent afectată de dezvoltarea plăcilor de aterom este la nivelul primilor cîțiva centimetri ai arterelor coronare.

Ocluzia coronariană acută

Ocluzia acută a unei artere coronare se produce frecvent la persoanele care au deja o boală ischemică coronară, dar aproape niciodată la persoanele cu circulația coronariană normală. Foarte important este faptul că placa de aterom poate cauza formarea unui cheag sanguin local, numit *trombus*, care ocluzionează artera. Trombusul apare de obicei acolo unde placa a rupt intima vasculară, venind astfel în contact cu sîngele circulant. Deoarece placa de aterom are suprafața rugoasă, trombocitele aderă la suprafața ei, începe să se depoziteze fibrina, iar celulele sangvine sînt înglobate în rețeaua de fibrină, formînd un cheag care crește pînă cînd obstruează vasul. Uneori, cheagul se desprinde de pe placa de aterom și se deplasează spre o ramură periferică a arborelui coronar unde blochează artera respectivă. Un astfel de trombus care se deplasează de-a lungul arterei în acest fel și obstruează vasul într-o poziție distală se numește *embolus*.

Importanța vitală a circulației colaterale în inimă. Gradul de afectare a inimii produsă de obstrucția aterosclerotică a coronarelor dezvoltată lent sau de obstrucția acută coronariană este determinat într-o foarte mare măsură de nivelul circulației colaterale care există deja sau se poate dezvolta în scurt timp după ocluzie.

Din păcate, în inima normală nu există comunicări între arterele coronare mari. Există însă multiple anastomoze între arterele mici, cu dimensiuni de 20-250 microni diametru, așa cum se vede în figura 18-4.

Cînd se produce o obstrucție bruscă a unei artere mari, aceste anastomoze mici se dilată în cîteva secunde. Fluxul sanguin prin aceste colaterale mici este de obicei mai mic de

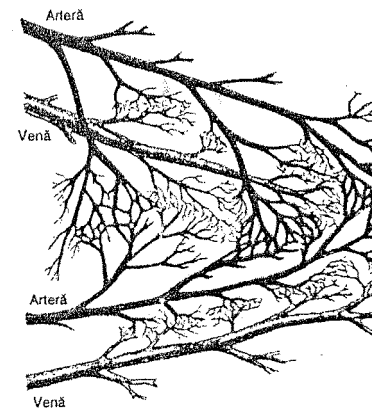


Fig. 18-4. Anastomozele vaselor mici ale sistemului arterial coronarian.

jumătate din fluxul necesar pentru a menține miocardul în stare de viabilitate; din păcate, diametrul vaselor colaterale nu crește în următoarele 8-24 de ore. Mai tîrziu însă, fluxul prin colaterale începe să crească, dublîndu-se în a doua sau a treia zi și atîngînd o valoare normală sau aproape normală în circa o lună prin miocardul anterior ischemic. Aceasta se întîmplă deoarece se dezvoltă o rețea de colaterale care reface fluxul coronarian prin zona de miocard afectată, dacă aceasta nu e prea mare.

Cînd procesul de ateroscleroză stenozează foarte lent arterele coronare, în timp de cîteva ani, vasele colaterale se pot dezvolta simultan cu producerea stenozărilor aterosclerotice. Din acest motiv, aceste persoane pot să nu sufere niciodată un accident coronar acut. Totuși, uneori procesul sclerotic se dezvoltă în măsură mai mare decît colateralele, care nu mai reușesc să asigure fluxul sanguin necesar, sau pot să dezvolte chiar ele plăci de aterom. În aceste condiții, travaliul miocardului este extrem de limitat, uneori într-o asemenea măsură încît inima nu poate asigura debitul cardiac normal. Aceasta este cea mai frecventă cauză de insuficiență cardiacă și se produce la numeroși vîrstnici.

Infarctul miocardic

Imediat după o ocluzie coronariană acută, fluxul sanguin se oprește prin vasele coronare din aval de obstrucție, cu excepția unor mici cantități de sînge care ajung prin vasele colaterale. Aria miocardică în care fluxul sanguin este zero sau alt de mic încît nu poate susține funcția miocardului este *infarctizată*. Procesul în ansamblu sîu se numește *infarct miocardic*.

Miocardul are nevoie de aproximativ 1,3 ml oxigen pentru 100 grame de mușchi pe minut doar pentru a fi viabil, în comparație cu cei aproximativ 8 ml de oxigen pentru 100 de grame de miocard al ventriculului stîng normal în repaus, pe minut. De aceea, dacă aportul sanguin este cel puțin 15-30% din fluxul coronarian normal de repaus, mușchii nu va muri. În porțiunea centrală a unui infarct întins, totuși, fluxul sanguin este de obicei mai mic decît această valoare, astfel că mușchii se necrozează.

Cauzele de deces după ocluzia coronariană acută

Cele patru cauze importante de deces după un infarct miocardic acut sînt: debitul cardiac scăzut; staza sangvină în venele sistemice sau pulmonare, moartea producîndu-se prin edem, în special edem pulmonar; fibrilația ventriculară; uneori ruptura inimii.

Scăderea debitului cardiac – șocul cardiogen. Cînd unele fibre miocardice nu funcționează deloc, iar altele au o forță contractilă foarte redusă, inotropismul întregului ventricul afectat scade proporțional.

Cînd inima este incapabilă să se contracte cu o forță suficientă pentru a asigura un debit cardiac satisfăcător în arborele arterial, se produce insuficiența cardiacă și moartea țesuturilor periferice ca rezultat al ischemiei periferice. Această situație este denumită *șoc coronarian, șoc cardiogen, șoc cardiac sau insuficiență cardiacă cu debit scăzut*. Șocul cardiogen se produce aproape întotdeauna cînd mai mult de 40% din ventriculul stîng este infarctizat. În jur de 85% din pacienții care fac șoc cardiogen decedează.

Staza sangvină venoasă. Cînd inima nu pompează sîngele în artere, acesta stagnează în venele din plămîni sau din circulația sistemică. Evident, va crește presiunea în atriile drept și stîng, va crește și presiunea capilară, în special în capilarele pulmonare. Mulți dintre pacienții care par a evolua favorabil, fac edem pulmonar acut sever după un infarct de miocard și deseori mor în câteva ore de la apariția primelor simptome de edem.

Ruptura zonei infarctizate. În prima zi după producerea unui infarct miocardic acut, pericolul de ruptură a zonei ischemice este redus, dar după cîteva zile de la producerea unui infarct întins, fibrele musculare necrozate încep să degereze, iar țesutul necrozat se subțiază foarte mult. Dacă se produce acest lucru, în timpul contracției ventriculare mușchiul necrozat are o mișcare de expansiune în exterior, iar întinderea din timpul sistolei devine din ce în ce mai mare pînă cînd, în final, inima se rupe. De fapt, una din metodele folosite pentru aprecierea evoluției unui infarct miocardic sever este de a urmări radiologic dacă expansiunea sistolică a țesutului necrozat este din ce în ce mai mare.

Cînd un ventricul se rupe, pierderea de sînge în cavitatea pericardică determină apariția rapidă a *tamponadei cardiace* adică compresia asupra inimii din exterior de către sîngele acumulat în cavitatea pericardică. Deoarece inima este comprimată, sîngele venos nu se poate reîntoarce în atriu drept, iar pacientul moare datorită scăderii bruste a debitului cardiac.

Fibrilația ventriculară după infarctul de miocard. Mulți pacienți care mor prin ocluzie coronariană, mor de fapt în fibrilație ventriculară. Există două perioade extrem de periculoase (critice) în care poate să se producă fibrilația ventriculară. Prima este în timpul primelor 10 minute după producerea infarctului. Apoi există o scurtă perioadă de securitate relativă, urmată de o a doua perioadă de iritabilitate cardiacă, începînd după o oră și avînd o durată de încă cîteva ore. Totuși, fibrilația ventriculară poate să apară și după multe zile de la un infarct.

Ischemia produce un curent de leziune în miocardul afectat. Aceasta înseamnă că miocardul ischemic nu-și poate reface potențialul de membrană, astfel că suprafața sa externă rămîne negativă, spre deosebire de membrana fibrei miocardice normale din restul inimii. Din acest motiv,

curentul electric se propagă de la aceste zone ischemice ale inimii către zonele normale și poate genera impulsuri anormale generatoare de fibrilație ventriculară.

Fazele refacerii după infarctul miocardic acut

În partea superioară a figurii 18-5 sînt ilustrate efectele ocluziei coronare acute; în partea stîngă, la un pacient cu o zonă mică de ischemie musculară, iar în dreapta, la un pacient cu o zonă mare de ischemie. Cînd zona ischemică este redusă, este posibil să nu moară celule miocardice sau să moară foarte puține, dar o parte din fibrele miocardice devin nefuncționale temporar, datorită nutriției insuficiente pentru a susține o contracție musculară.

Cînd zona ischemică este întinsă, unele celule din centrul zonei mor imediat, în 1-3 ore în aria cu întrerupere completă a fluxului sangvin. În jurul celulelor moarte există o zonă nefuncțională datorită scăderii inotropismului și deseori și datorită scăderii conductibilității. Apoi în jurul zonei nefuncționale este o zonă care se contractă, dar slab, datorită unei ischemii mai ușoare.

Înlocuirea mușchiului necrozat prin țesut cicatricial. În partea de jos a figurii 18-5, sînt ilustrate fazele stadiilor ale refacerii după infarct miocardic. Imediat după ocluzie, fibrele musculare din centrul zonei ischemice mor. Apoi, în zilele următoare, această zonă de necroză se mărește deoarece multe din fibrele marginale mor în final din cauza ischemiei prelungite. În același timp, datorită creșterii ramurilor arteriale colaterale, care se dezvoltă în zona externă a ariei infarctizate, suprafața de mușchi nefuncțional devine din ce în ce mai mică. După cîteva zile, în următoarele trei săptămîni, țesutul devine fie din nou funcțional, fie necrozat. În același timp, între fibrele necrozate începe să se dezvolte țesut fibros, deoarece ischemia stimulează creșterea fibroblastilor și dezvoltarea excesivă a țesutului fibros. De aceea, țesutul necrozat este treptat înlocuit prin țesut fibros. Apoi, datorită proprietății țesutului fibros de a suferi progresiv un proces de contracție elastomerică și de rezorbție, cicatricea fibroasă se micșorează în cîteva luni pînă la un an de zile.

În final, zonele cardiace normale se hipertrofiază progresiv, pentru a compensa cel puțin parțial pierderea de miocard. Prin aceste modificări inima se reface.

Funcția inimii în urma refacerii după infarctul miocardic

Uneori inima care se reface după un infarct miocardic întins își redobîndește contractilitatea, dar de cele mai multe ori forța contractilă este mai mică decît normal. Aceasta nu înseamnă neapărat că individul respectiv este un invalid cardiac sau că debitul cardiac de repaus este mai mic decît normal, deoarece o inimă normală este aptă să pompeze de patru ori mai mult sînge decît necesarul organismului în repaus.

Durerea în boala coronariană

În mod normal, un individ sănătos nu-și simte inima, dar miocardul ischemic produce o senzație dureroasă. Se crede

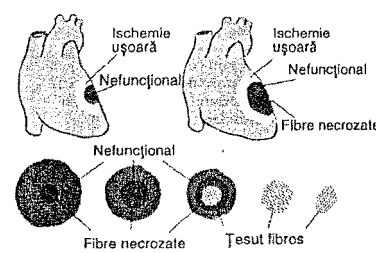


Fig. 18-5. Sus: zone mici și întinse de ischemie coronariană. Jos: stadiile refacerii după infarctul miocardic.

că mușchiul ischemic eliberează niște substanțe acide, cum ar fi acidul lactic sau alte substanțe care produc durere, cum e histamina, kininele, sau enzime proteolitice celulare care nu sînt îndepărtate suficient de rapid din țesuturi datorită circulației sanguine lente. Concentrațiile crescute ale acestor substanțe stimulează terminațiile nervoase ale durerii din miocard, iar impulsurile dureroase sînt transmise prin fibrele aferente simpatică pînă la sistemul nervos central.

Angina pectorală

La majoritatea persoanelor care au o constricție progresivă a coronarelor, durerea cardiacă, numită și *angină pectorală*, apare ori de cîte ori munea inimii devine mai mare decît fluxul sanguin coronarian. Această durere este de obicei resimțită retrosternal, în partea superioară și deseori iradiază pe brațul stîng sau în umărul stîng și uneori la baza gîtului sau la nivelul feței sau chiar în umărul și brațul drept. Explicația acestei distribuții a durerii este faptul că inima are originea embriologică la nivelul gîtului, la fel ca și brațele. De aceea, aceste structuri primesc fibrele nervoase din aceleași segmente medulare.

În general, cele mai multe persoane care au angină pectorală cronică, resimt durerea în timpul efortului fizic sau al emoțiilor puternice, cînd crește metabolismul inimii sau impulsurile nervoase simpatică produc vasoconstricție coronariană temporară. De obicei durerea persistă numai cîteva minute. Totuși, unii pacienți au o ischemie severă și

de lungă durată, astfel că durerea este prezentă în permanență. Durerea este frecvent descrisă ca o senzație de căldură, de presiune sau compresie; are o asemenea intensitate încît îl determină pe bolnav să își întrerupă activitatea și să stea în repaus complet.

Cînd un individ are atacuri frecvente de angină, există o mare probabilitate de a se produce o ocluzie coronariană acută.

Tratamentul medicamentos. Există cîteva medicamente vasodilatatoare care, administrate în timpul unei crize anginoase, vor determina dispariția imediată a durerii. Medicamentele vasodilatatoare cel mai frecvent folosite sînt *nitroglicerina și alți nitrați*.

O a doua clasă de medicamente folosite în tratamentul de lungă durată al anginei pectorale este reprezentată de beta-blocante, cum este propranololul. Acestea blochează receptorii beta adrenergici, prevenind efectele stimulatorii ale simpaticului asupra frecvenței și metabolismului cardiac, din timpul efortului fizic sau al emoțiilor. Terapia cu beta-blocante reduce necesarul miocardic de oxigen în timpul diferitelor forme de stress. Astfel, aceste medicamente diminuează în mod evident frecvența și intensitatea crizelor anginoase.

Tratamentul chirurgical al bolii coronariene

Bypass-ul chirurgical aorto-coronarian. La mulți bolnavi cu ischemie coronariană, zonele de stenoză sînt localizate în cîteva puncte distincte, iar vasele coronare după aceste puncte sînt normale sau aproape normale. În ultimii 25 de ani s-a pus la punct un procedeu chirurgical, numit *bypass aorto-coronarian*, prin care se fac anastomoză între aortă și vasele coronare distal de stenoză, folosind grefe venoase. De obicei, în timpul operației se fac una pînă la cinci astfel de grefe, fiecare din ele înlocuind o arteră coronară periferică distal de blocaj.

Rezultatele imediate ale acestui tip de intervenție chirurgicală sînt extrem de bune, ceea ce face ca acest tip de operație să fie cel mai frecvent folosit. La cei mai mulți pacienți durerea anginoasă dispăre. De asemenea, dacă miocardul acestor pacienți nu a suferit prea mult înainte de operație, bypass-ul coronarian poate asigura pacientului o speranță de supraviețuire normală.

REFERINȚE

- Braunwald, E.: Heart Disease./ Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1988.
 Chapman, W.M., and Marcus, M.L.: Coronary vascular adaptation to myocardial hypertrophy. *Annu.Rev.Physiol.*, 49, 477, 1987.
 Feigl, E.O.: Coronary Physiology. *Physiol.rev.*, 63:1, 1983.
 Gregg, D.E.: Coronary Circulation in Health and Disease. Philadelphia, Lea and Febiger, 1950.
 Guyton, A.C. et al: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1973.
 Guyton, R.A. and Dagget, W.M.: The evolution of myocardial infarction: Physiological basis for clinical intervention. *Int.Rev.Physiol.*, 9:305, 1976.

- Lawrie: Coronary Artery Bypass surgery. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1985.
 Miller, A.J.: Diagnosis of Chest Pain. New York, Raven Press, 1988.
 Roberts, A.J.: Study bolsters case against cholesterol. *Science*, 237:28, 1987.
 Virmani, R. and Forman, M.B.: Nonatherosclerotic Ischaemic Heart Disease. New York, Raven Press, 1989.
 Vogel, J.H.K. and King, S.B.III: Interventional Cardiology: Future Directions. St.Louis, C.V.Mosby Co., 1989.

INTREBĂRI

1. Cam de câte ori poate crește debitul circulator în mușchii activi, comparativ cu debitul lor normal de repaus?
2. Ce proporție din capilarele mușchiului sînt deschise în repaus? Ce se întîmplă cu debitul sangvin capilar în timpul efortului?
3. Ce factori produc dilatarea vaselor musculare în timpul efortului?
4. În afara vasodilatației locale musculare, ce alte ajustări circulatorii trebuie să aibă loc, pentru ca sistemul circulator să poată face față creșterii fluxului sangvin prin mușchi?
5. Comentați rolul sistemului nervos simpatic în timpul exercițiului.
6. Care este debitul coronarian normal, și cît de mult trebuie el să crească în timpul exercițiului?
7. De ce debitul sangvin prin coronarele ventriculului stîng este mai mare în timpul diastolei decît în timpul sistolei?
8. Ce factori controlează debitul sangvin coronarian?
9. Care sînt cauzele aterosclerozei?
10. Descrieți ce se întîmplă în cazul ocluziei acute de arteră coronară? Descrieți recuperarea după ocluzie, prin dezvoltarea vaselor colaterale.
11. Care dintre variatele consecințe ale ocluziei coronarelor pot conduce frecvent la deces?
12. Care sînt cauzele anginei pectorale?
13. Descrieți tratamentul chirurgical al bolii coronariene prin operația de bypass aorto-coronarian.

19

Zgomotele inimii; valvulopatii și cardiopatii congenitale; insuficiența cardiacă

ZGOMOTELE INIMII

Funcționarea valvelor inimii a fost discutată în capitolul 8. S-a subliniat atunci că închiderea valvelor produce zgomote care se pot auzi. Pe de altă parte, nu se produc zgomote atunci cînd valvele se deschid. Scopul acestei secțiuni a capitolului este să discutăm despre factorii care produc zgomotele cardiace în condiții normale și patologice.

Zgomotele cardiace normale

Ascultînd cu un stetoscop o inimă normală, se pot auzi niște zgomote care sînt de obicei descrise ca "lub, dub; lub, dub..." "Lub" este asociat cu închiderea valvelor atrioventriculare la începutul sistolei, iar "dub" cu închiderea valvelor semilunare la sfîrșitul sistolei. Zgomotul "lub" este numit *zgomotul I cardiac*, iar "dub" este *zgomotul II cardiac*, deoarece se consideră că ciclul cardiac normal începe cu sistola.

Cauzele zgomotelor cardiace I și II. Prima opinie despre cauzele zgomotelor cardiace a fost că alipirea cuspidelor valvulare produce vibrații, dar s-a demonstrat că aceasta nu produce deloc sau foarte puțin zgomot datorită efectului de amortizare a singelui. Cauza este *vibrația valvelor întinse imediat după închidere împreună cu vibrația singelui din vecinătate, a pereților inimii și a vaselor mari ale inimii*. Aceasta înseamnă că atunci cînd se produce primul zgomot, contracția ventriculară determină izbirea singelui de valvele atrioventriculare (mitrala și tricuspida), proiectîndu-le spre atrii pînă cînd cordajele tendinoase opresc brusc prolabarea acestora în atrii. Tensiunea elastică a valvelor produce apoi reîntoarcerea în ventricul a singelui care avea tendința de refluxare în atrii. Aceasta determină vibrații ale singelui, valvelor și pereților ventriculari, cu producere de turbulență a singelui. Vibrațiile se transmit prin țesuturile învecinate la

peretele toracic, unde pot fi auzite cu stetoscopul, ca un zgomot cu durata de aproximativ 0,10 secunde.

Al doilea zgomot se produce prin închiderea bruscă a valvelor semilunare (aortice și pulmonare). Cînd se închid valvele semilunare, ele bombează în ventricul și întinderea lor elastică împinge singele înapoi în artere, ceea ce produce o scurtă perioadă de reverberații ale singelui înainte și înapoi între pereții arteriali și valve precum și între valve și pereții ventriculari.

Al treilea zgomot cardiac. Uneori se poate auzi un al treilea zgomot cardiac, foarte slab, ca o bufnitură, la începutul *treimii medii a diastolei*. O explicație logică, dar încă nedovedită a acestui zgomot, este vibrația singelui între pereții ventriculari cînd acesta ajunge cu viteză mare din atrii. Motivul pentru care acest al treilea zgomot nu apare înainte de treimea medie a diastolei este probabil că în prima parte a diastolei în ventricul nu există suficient singe pentru a crea o tensiune elastică în pereții ventriculari necesară pentru a apărea reverberațiile. Frecvența acestui sunet este de obicei atît de joasă încît urechea nu-l poate auzi; totuși poate fi deseori înregistrat pe fonocardiogramă.

Zgomotul cardiac atrial (al patrulea zgomot cardiac). Pe fonocardiogramă se poate înregistra la mulți indivizi un al patrulea zgomot, dar aproape niciodată nu poate fi auzit cu stetoscopul datorită frecvenței sale scăzute — de obicei 20 cicluri pe secundă sau mai puțin. Acest zgomot se produce cînd se contractă atriiile, și probabil este produs de pătrunderea bruscă a singelui în ventricul, ceea ce determină apariția unor vibrații similare celor produse în cazul zgomotului al treilea.

Fonocardiograma

Dacă pe torace se plasează un microfon special care să detecteze sunetele cu frecvență joasă, zgomotele cardiace pot fi amplificate și înregistrate de un inscripitor. Înregistrarea

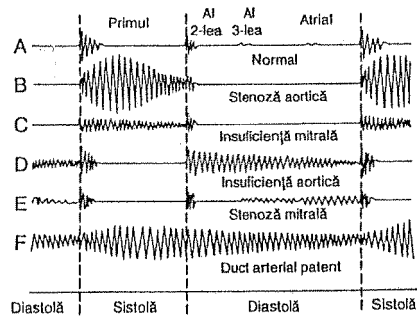


Fig. 19-1. Fonocardiograma zgomotelor normale și patologice ale inimii.

este numită *fonocardiogramă*, iar zgomotele cardiace apar ca niște unde, așa cum sînt ilustrate schematic în figura 19-1. Înregistrarea A reprezintă zgomotele normale ale inimii, arătînd zgomotele unu, doi, trei și eventual al patrulea. Remarcați în mod special că zgomotele trei și patru au fiecare frecvență foarte joasă. Zgomotul al treilea se înregistrează la o treime pînă la jumătate din indivizi, iar zgomotul al patrulea se înregistrează la un sfert din indivizi.

LEZIUNILE VALVULARE

Leziunile valvulare reumatismale

De departe, cele mai multe leziuni valvulare se produc în urma febrei reumatismale. Febra reumatismală este o boală autoimună în care valvele cardiace sînt lezate și distruse. Este inițiată de toxina streptococică în modul următor:

Secvența evenimentelor începe aproape întotdeauna cu o infecție streptococică produsă în mod specific de streptococul hemolitic de grup A, cum ar fi amigdalită, scarlatină sau o infecție a urechii medii. Streptococii eliberează câteva proteine diferite care determină producția de anticorpi specifici, cea mai importantă fiind proteina numită antigenul "M". Anticorpii reacționează apoi nu numai cu acest antigen M, dar din păcate și cu diferite țesuturi ale organismului, inclusiv cu aparatul valvular cardiac, deseori producînd leziuni severe. Aceste reacții au loc atît timp cît în sînge există acești anticorpi – 6 luni sau mai mult. Gradul afectării valvulare este direct corelat cu titrul și persistența acestor anticorpi.

În febra reumatismală, de-a lungul marginilor inflamate ale valvelor apar leziuni mari hemoragice, fibrinoase, granuloase. Deoarece valva mitrală este cea mai traumatizată în timpul activității cardiace dintre toate valvele, ea este cel mai frecvent și mai grav lezată, iar valva aortică este a doua ca frecvență de interesare.

Sechelele valvulare. Leziunile în febra reumatismală acută se produc frecvent simultan pe cuspele adiacente, astfel încît marginile cuspeilor devin aderențe. Apoi, după săptămîni, luni, ani de zile, aceste leziuni devin cicatriciale, determinînd fuziunea permanentă a porțiunilor de cuspe. De asemenea, marginile libere ale cuspeilor, care în mod normal sînt subțiri și suple, devin mase solide, cicatriciale.

O valvă ale cărei cuspe aderă atît de mult încît sîngele nu poate curge cu ușurință prin ea este *stenozată*. Pe de altă parte, cînd marginile valvelor sînt atît de distruse de țesutul cicatricial încît nu se pot închide cînd ventriculii se contractă, se produce *regurgitația* sîngelui atunci cînd valva ar trebui să fie închisă (valvă insuficientă – n.trad.).

Alte cauze de leziuni valvulare. Stenoza sau insuficiența uneia sau a mai multor cuspe ale unei valve apare deseori ca un defect congenital. Absența completă a cuspeilor este rară, totuși stenoza congenitală este frecventă.

Sufluri cardiace produse de leziuni valvulare

Așa cum se vede în fonocardiogramele din figura 19-1, cînd există anomalii valvulare se produc zgomote cardiace anormale, cunoscute sub numele de "sufluri cardiace", după cum urmează:

Suflul din stenoza aortică. În stenoza aortică ventriculul stîng ejectează sîngele printr-un orificiu aortic îngustat. Din cauza rezistenței în calea ejecției, presiunea în ventriculul stîng poate să crească uneori pînă la 300 mm Hg, în timp ce presiunea din aortă este normală. Astfel, în timpul sistolei sîngele este împins cu o viteză foarte mare prin valva puțin deschisă, ceea ce determină producerea unei *curgeri turbulente* a sîngelui prin porțiunea ascendentă a aortei, cu apariția unui suflu intens, rugos, transmis către aorta superioară și chiar pe vasele mari de la baza gîtului.

Suflul din insuficiența aortică. În insuficiența aortică nu se aude nimic în sistolă, în schimb în timpul diastolei sîngele regurgitează din aortă înapoi în ventricul producînd un suflu aspirativ cu tonalitate relativ înaltă, auzit cel mai bine deasupra proiecției ventriculului stîng. Acest suflu se produce datorită *curgerii turbulente* a sîngelui în ventriculul stîng în care există deja sînge.

Suflul din insuficiența mitrală. În insuficiența mitrală sîngele curge în timpul sistolei înapoi din ventriculul stîng în atrul stîng. Această regurgitare a sîngelui produce de asemenea un suflu "șuierător" asemănător celui din insuficiența aortică, transmis cel mai intens către atrul stîng. Totuși, deoarece atrul stîng este situat profund în cavitatea toracică, este dificil să auzim acest suflu chiar deasupra atrului, dar se aude cel mai bine la virful inimii, transmis prin ventriculul stîng.

Suflul din stenoza mitrală. În stenoza mitrală, sîngele curge cu dificultate din atrul în ventriculul stîng. Deoarece presiunea din atrul stîng nu crește decît arareori peste 35 mm Hg, și chiar și atunci pentru scurt timp, între atrul stîng și ventriculul stîng nu se creează un gradient de presiune foarte mare care să împingă cu zgomot sîngele prin orificiul mitral stenozat. De aceea, sunetele anormale auzite în stenoza mitrală au intensitate mică și frecvență joasă, astfel încît cea mai mare parte a spectrului acestor sunete este sub pragul de audibilitate a urechii umane.

Fonocardiogramele suflurilor valvulare. Fonocardiogramele B, C, D și E din figura 19-1 reprezintă, fiecare, înregistrări perfecte, ideale, obținute de la pacienți cu stenoză aortică, insuficiență mitrală, insuficiență aortică, și stenoză mitrală. Din aceste înregistrări este evident că leziunile din stenoza aortică produc suflul cel mai intens, iar stenoza mitrală pe cel mai slab. Fonocardiogramele ilustrează de asemenea variația intensității suflurilor în diferitele momente

ale sistolei și diastolei, precum și durata lor relativă. Remarcați că suflurile de stenoză aortică și de insuficiență mitrală se produc numai în sistolă, în timp ce suflurile de insuficiență aortică și de stenoză mitrală apar numai în diastolă. Dacă cititorul nu a înțeles încă această localizare a suflurilor în sistolă și diastolă, recomandăm o scurtă pauză urmată de reluarea raționamentului pînă ce totul va fi clar.

ANOMALIILE HEMODINAMICE ÎN BOLILE VALVULARE CARDIACE

În general, este ușor să înțelegem tulburările de hemodinamică produse datorită leziunilor valvulare. Dacă o valvă este stenozată, sîngele va trece cu dificultate prin acea valvă, astfel că sîngele se acumulează în amonte de valvă. În caz de insuficiență, sîngele curge cu ușurință prin valva respectivă, dar apoi se reîntoarce atunci cînd valva ar trebui să fie închisă. Astfel, efectul asupra hemodinamicii este același în fiecare situație, inima pompînd mai puțin sînge decît normal.

Evident, în stenoza aortică sîngele tinde să se acumuleze în ventriculul stîng. Aceasta determină dilatarea ventriculului, tensionarea miocardului și hipertrofia acestuia. Uneori hipertrofia este suficient de mare pentru a suplini parțial defectul hemodinamic datorat leziunii valvulare. Alteori, leziunea este atît de severă, încît nici chiar hipertrofia maximă ventriculară nu asigură un debit cardiac suficient, producîndu-se astfel insuficiență cardiacă.

În cazul leziunilor valvei mitrale, sîngele trece cu dificultate din atrul stîng în ventriculul stîng. De aceea, în atrul stîng și în plămîni se acumulează mari cantități de sînge. Deseori atrul se mărește de cîteva ori. Din acest motiv apar două consecințe majore: În primul rînd, dilatarea peretelui atrial determină alungirea căilor de depolarizare atrială. Dacă ne amintim de fibrilația atrială despre care am discutat în capitolul 10, o cale lungă de transmitere a potențialelor de acțiune determină fibrilație. De aceea, cei mai mulți pacienți cu leziuni grave ale valvei mitrale dezvoltă fibrilație atrială cronică, ceea ce face ca atrile să nu mai aibă funcție de pompă primară pentru ventricul. Aceasta reduce activitatea globală de pompă a inimii. Totuși, datorită rezervelor mari ale capacității de pompă a ventriculului, acești pacienți supraviețuiesc luni și chiar ani de zile fără activitatea de pompă a atrilor. Al doilea efect important al leziunilor valvei mitrale este presiunea extrem de crescută în venele și capilarele pulmonare. Cînd presiunea în capilarele pulmonare crește mai mult de 20-30 mm Hg se produce de obicei edemul pulmonar. Uneori acesta poate determina moartea în numai cîteva ore. Alteori, edemul pulmonar poate persista cîteva luni, în special în regiunile inferioare ale plămînilor, de sub nivelul inimii.

ANOMALII ALE HEMODINAMICII ÎN CARDIOPATII CONGENITALE

Uneori, inima sau vasele mari suferă malformații în timpul vieții fetale; defectul este denumit anomalie congenitală. Să discutăm despre două *cardiopatii congenitale* comune: prima, *ductul arterial patent*, iar a doua, *tetralogia Fallot*.

Ductul arterial patent – șuntul stînga-dreapta

În timpul vieții fetale plămîni sînt colabați, iar factorii elastici care mențin alveolele colabate (în de asemenea colabate și vasele sangvine. De aceea, rezistența la fluxul de sînge prin plămîni este foarte mare, ceea ce face ca și presiunea din artera pulmonară să fie mare în perioada fetală. Pe de altă parte, din cauza rezistenței foarte joase din circulația sistemică și placentară, presiunea aortică este mai mică decît cea pulmonară. În consecință, la făt, aproape tot sîngele arterei pulmonare va trece prin *canalul arterial* (ductus arteriosus) în aortă, scurt-circuitînd plămîni (figura 19-2). Aceasta permite recircularea imediată a sîngelui prin arterele sistemice ale fătului. Bineînțeles, deficitul de debit prin plămîni nu are consecințe detrimentale pentru făt, deoarece oxigenarea sîngelui acestuia o face placenta mamei.

Inchiderea ductului după naștere. Imediat după expulzia fătului, are loc expansiunea plămînilor acestuia. Efectul, în afară de umplerea cu aer a alveolelor, este o scădere bruscă și amplă a rezistenței vasculare și a presiunii din mica circulație. Concomitent, ca urmare a întreruperii circulației placentare, presiunea sîngelui în aortă crește brusc, depășind cu mult presiunea din artera pulmonară. Are loc inversarea sensului de curgere a sîngelui prin canalul arterial. Această nouă stare hemodinamică locală determină închiderea canalului arterial în numai cîteva ore sau zile după naștere. O cauză a închiderii ductului arterial este efectul vasoconstrictor al excesului de oxigen din sîngele aortic. În aceste noi condiții, concentrația în oxigen a sîngelui aortic este dublă comparativ cu artera pulmonară care conține sînge de tip venos, foarte sărac în oxigen, sînge care a circulat prin canalul arterial întreaga perioadă fetală. Din nefericire, la fiecare unul din 5500 nou-născuți, canalul arterial nu se închide niciodată, conducînd la boala "*persistență de canal arterial*" – PCA (canal arterial patent, figura 19-2).

Dinamica ductului arterial patent. La copilul ce prezintă PCA, jumătate pînă la două treimi din debitul aortic trece în circulația pulmonară și revine în atrul stîng și apoi în ventriculul stîng. Astfel, pe unitatea de timp, prin plămîni și inima stîngă trece un volum de sînge de două sau de multe ori mai mare ca prin circulația sistemică. La acești bolnavi nu se constată cianoză decît în cazul instalării insuficienței cardiace sau a apariției hipertensiunii pulmonare. Din cauza recirculării unui volum de sînge pe circuitul ventricul stîng-

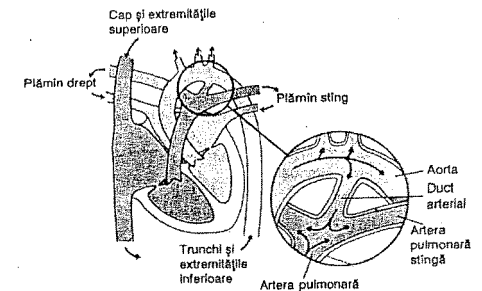


Fig. 19-2. Ductul arterial patent, ilustrînd gradul de oxigenare a sîngelui în diferitele segmente ale sistemului circulator.

plămîn-ventricul stîng, debitul inimii stîngi este de două-trei ori mai mare decît normal. De aceea, atît ca urmare a supraîncercării ventriculului stîng, cît mai ales a hipertensiunii pulmonare secundare, acești pacienți nu trăiesc mai mult de 20-40 de ani.

Tratamentul chirurgical. Canalul arterial patent beneficiază de un tratament chirurgical extrem de simplu, reprezentat de secționarea canalului precedată de ligatura viitoarelor două capete.

Tetralogia lui Fallot – șuntul dreapta-stînga

Tetralogia lui Fallot este schematizată în figura 19-3. Această afecțiune reprezintă cauza cea mai frecventă a "bolii albastre" a nou născutului, la care cea mai mare parte a sîngelui venos scurt-circuitează plămîni, încît aorta conține sînge foarte sărac în oxigen. Acești bolnavi prezintă simultan patru anomalii cardiace.

1. Aorta pornește mai ales din ventriculul drept, sau călărește pe septul interventricular (aortă "călare" – n.trad.), primind sînge de la ambii ventriculi (vezi figura 19-3).
2. Artera pulmonară este stenozată, așa încît din ventriculul drept va trece puțin sînge în artera pulmonară, acesta îndreptîndu-se preferențial spre aortă.
3. Sîngele din ventriculul stîng trece fie mai întîi în ventriculul drept, prin defectul septal ventricular și de aici în aortă, fie direct în aortă, cînd aceasta se află călare pe sept.
4. Hipertrofie ventriculară dreaptă, ca o consecință a efortului cordului drept de a pompa volume importante de sînge împotriva unei presiuni aortice mari.

Anomaliile hemodinamice. Este ușor de observat că cea mai serioasă perturbare în tetralogia lui Fallot constă în șuntarea plămînilor de către sînge fără a fi oxigenat. Aproape 75% din returul sangvin venos trece direct din ventriculul drept în aortă fără să fi fost oxigenat.

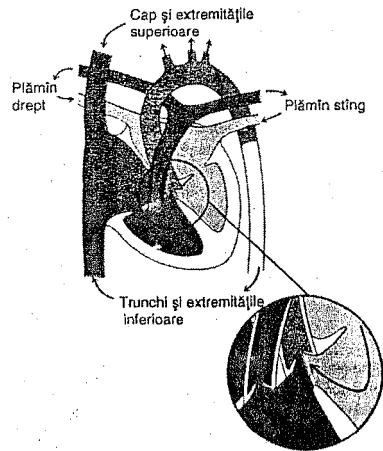


Fig. 19-3. Tetralogia Fallot, ilustrînd gradul de oxigenare a sîngelui în diferitele segmente ale sistemului circulator.

Diagnosticul tetralogiei lui Fallot se bazează pe: (1) culoarea *cianotică* (albastră) a tegumentelor și mucoaselor nou-născutului; (2) înregistrarea prin caterisim a unei presiuni sistolice mari la nivelul ventriculului drept; (3) modificarea radiologică tipică a siluetei cardiace, indicînd un ventricul drept hipertrofiat; (4) angiografia cardiacă la care se constată defectul septal ventricular, aorta călare pe sept, trecerea dificilă a substanței de contrast prin artera pulmonară stenozată.

Tratamentul chirurgical. Tetralogia lui Fallot se tratează chirurgical cu succes. Uzul, se desface stenoza pulmonarei, se repară defectul septal, și se corectează calea de golire a ventriculului stîng spre aortă. Dacă operația reușește, speranța de viață se prelungește de la 3-4 ani la 50 de ani și chiar mai mult.

Cauzele anomaliilor congenitale

Una dintre cele mai frecvente cauze ale malformațiilor cardiace congenitale este infecția virală a mamei în primul trimestru de sarcină, cînd are loc procesul de organogeneză a inimii. Probabilitatea apariției acestor defecte crește, cînd mama contractează virusul rujeolic în această perioadă – astfel că obstetricianul recomandă întreruperea sarcinii dacă rujeola se produce în primul trimestru al sarcinii. Totuși, unele malformații cardiace congenitale sînt ereditare, deoarece același defect a fost găsit la gemeni identici sau la generații succesive.

FOLOSIREA CIRCULAȚIEI EXTRACORPORALE ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ

Este aproape imposibilă refacerea defectelor intracardiace atît timp cît inima se contractă. De aceea, s-au dezvoltat multe tipuri de *aparate cord-pulmon* artificiale care să preia funcțiile plămînilui și ale inimii în timpul intervenției. Un astfel de sistem se numește *circulație extracorporeală*. Sistemul este alcătuit în principal din (1) o pompă și (2) un dispozitiv de oxigenare. Aproape orice tip de pompă care nu produce hemoliză poate fi folosită în acest scop.

Pentru oxigenarea sîngelui s-au folosit mai multe metode: (1) barbotarea oxigenului în sînge și apoi eliminarea bulelor de oxigen înainte ca sîngele să reintre în organismul pacientului, (2) picurarea sîngelui deasupra unor suprafețe mari de folii de plastic în prezența oxigenului, (3) trecerea sîngelui printr-o niște membrane subțiri sau prin niște tuburi subțiri care sînt foarte poroase și permeabile pentru oxigen și dioxid de carbon.

În mîinile specialiștilor, pacienții pot fi menținuți timp de cîteva ore cu sisteme cord-pulmon, timp în care chirurgii intervin pe cordul deschis.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Probabil cea mai importantă boală pe care un medic trebuie să o trateze este insuficiența cardiacă, ce poate fi consecința oricărei afecțiuni cardiace care scade capacitatea inimii de a pompa sîngele. De obicei, cauza este scăderea contractilității

miocardului, ca urmare a reducerii fluxului sangvin coronarian, dar insuficiența de pompă poate fi produsă și de leziunile valvelor cardiace, compresia inimii din exterior, deficite vitaminice, boli primare ale miocardului, sau orice situație care duce la scăderea performanței cardiace.

Definiția insuficienței cardiace. Termenul de "insuficiență cardiacă" înseamnă incapacitatea inimii, de obicei din cauza unor disfuncții ale inimii însăși, de a pompa suficient sînge pentru necesitățile organismului. Insuficiența cardiacă se poate manifesta în două feluri: (1) scăderea debitului cardiac sau (2) acumularea sîngelui în venele aflate în amonte față de inima stîngă sau dreaptă – chiar dacă debitul cardiac este normal sau chiar mai mare decît normal.

HEMODYNAMICA ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Efectele acute ale insuficienței cardiace moderate

Dacă un cord este brusc lezat, cum ar fi infarctul de miocard, capacitatea de pompă a inimii scade imediat. Prin urmare, apar două efecte: (1) scăderea debitului cardiac și (2) stază venoasă, cu creșterea presiunii în sistemul venos. Aceste două efecte sînt ilustrate grafic în figura 19-4. În această figură se vede inițial o curbă normală a debitului cardiac, punctul A fiind punctul normal de lucru, cu un debit cardiac normal în repaus de 5 litri/min și o presiune în atrul drept de 0 mm Hg.

Imediat după lezarea inimii, debitul cardiac scade foarte mult, ajungînd la nivelul curbei din partea inferioară a graficului, trasată cu linie punctată. În cîteva secunde se stabilește o nouă stare a circulației, în punctul B, arătînd că debitul cardiac a scăzut la aproximativ 2 litri/min, în jur de două cincimi din normal, în timp ce presiunea în atrul drept a crescut la 4 mmHg deoarece sîngele care se întoarce în inimă se acumulează în atrul drept. Acest debit cardiac scăzut este suficient pentru a asigura supraviețuirea, dar se însoțește de astenie. Din fericire, acest stadiu acut durează numai cîteva secunde deoarece imediat apar reflexe simpatice care pot compensa într-o mare măsură deficitul inimii, după cum urmează:

Compensarea insuficienței cardiace acute prin reflexele simpatice. Cînd debitul cardiac scade pericolul de mult, se declanșează multiple reflexe, despre care am discutat în capitolul 15. Cel mai bine cunoscut dintre acestea este reflexul baroreceptor, activat de scăderea presiunii arteriale. Este probabil că și reflexul chemoreceptor, răspunsul sistemului nervos central la ischemie, și chiar și reflexele cu punct de plecare în cordul lezat contribuie la răspunsul nervos. Dar oricare ar fi aceste reflexe, simpaticele este puternic stimulat în cîteva secunde iar parasimpaticele este inhibat în același timp.

Stimularea simpatice intensă are două efecte majore asupra circulației: unul asupra inimii însăși, și al doilea asupra vaselor periferice. Dacă tot miocardul este lezat difuz, dar este încă funcțional, stimularea simpatice întărește acest miocard. Dacă o parte a miocardului este complet nefuncțional, iar altă parte este normală, miocardul normal este puternic stimulat de simpatice, compensînd astfel miocardul nefuncțional. Astfel, *inima devine o pompă mai puternică într-un fel sau*

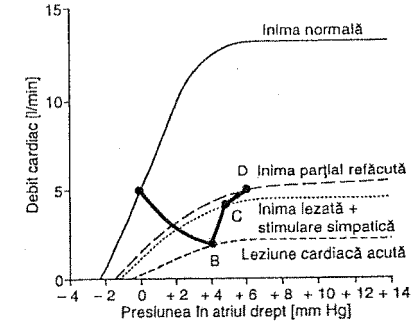


Fig. 19-4. Modificările progresive ale curbei debitului cardiac după infarct miocardic. Debitul cardiac și presiunea în atrul drept se modifică progresiv de la punctul A la punctul D, așa cum este explicat în text.

altul, uneori cu 100% mai puternică, sub influența impulsurilor simpatice. Acest efect este ilustrat în figura 19-4, care arată creșterea debitului cardiac după compensarea simpatice (curba punctată).

Stimularea simpatice crește de asemenea întoarcerea venoasă, deoarece crește tonusul majorității vaselor din organism, în special al venelor, crescînd presiunea venoasă periferică cu aproximativ 100% peste normal. După cum vă reamintiți din capitolul 17, aceasta crește întoarcerea sîngelui la inimă. Astfel, inima lezată primește o cantitate mai mare de sînge decît de obicei, presiunea în atrul drept crește și mai mult, ceea ce contribuie la pomparea de către inimă a unei cantități mai mari de sînge. Astfel, în figura 19-4, noua stare hemodinamică este descrisă de punctul C, cu un debit cardiac de 4,2 litri/min și o presiune în atrul drept de 5 mm Hg.

Reflexele simpatice au o intensitate maximă după circa 30 secunde. De aceea, un individ cu o criză cardiacă bruscă, moderată, poate să aibă doar o durere cardiacă și cîteva secunde de oboseală. Puțin după aceea, cu ajutorul compensării simpatice, debitul cardiac poate să crească la un nivel suficient pentru a întreține viața în repaus, deși durerea poate să se mențină.

Insuficiența cardiacă cronică

După primele cîteva minute ce urmează unui atac cardiac acut, începe o nouă stare hemodinamică, de lungă durată. Aceasta este caracterizată în principal de două evenimente: (1) retenție de lichide de către rinichi, și (2) de obicei refacerea progresivă a inimii într-o perioadă de cîteva săptămîni sau luni, așa cum am văzut în capitolul precedent.

Retenția renală de lichide și creșterea volemiei

Un debit cardiac scăzut are un efect puternic asupra funcției renale, uneori producînd anurie, dacă debitul cardiac scade la jumătate sau cu două treimi față de normal. În

general, debitul urinar rămâne scăzut atât timp cât debitul cardiac este semnificativ redus față de normal, și de obicei nu revine la normal după o criză cardiacă acută decât dacă debitul cardiac crește la valoarea sa normală sau aproape de normal.

Efectele benefice ale retenției moderate de lichide în insuficiența cardiacă. Deși mulți cardiologi considerau mai de mult retenția de lichide ca având un efect negativ în insuficiența cardiacă, este cunoscut că o creștere moderată a volumului de lichide din organism și a volemiei este de fapt un factor foarte important care intervine în compensarea capacității de pompă a inimii. Efectul se bazează pe tendința de creștere a întoarcerii venoase. Deci, creșterea volemiei crește întoarcerea venoasă în două moduri: întâi, crește presiunea în toate vasele periferice, în special în vene, care crește gradientul de presiune ce determină curgerea singelui spre inimă. În al doilea rând, destinde venele, ceea ce reduce rezistența venoasă, ușurând astfel curgerea singelui către inimă.

Dacă inima nu este lezată prea grav, această tendință de creștere a întoarcerii venoase poate compensa în totalitate capacitatea de pompă a inimii – atât de mult înct, dacă activitatea de pompă a inimii a scăzut la 40-50% din normal, numai creșterea întoarcerii venoase poate deseori restabili debitul cardiac normal.

Pe de altă parte, când capacitatea de pompă a inimii a scăzut la mai puțin de 25-45% din normal, fluxul sangvin renal este prea mic pentru ca eliminarea de apă și sare să egaleze aportul. De aceea, retenția de lichide va continua indefinit până când intervenim cu procedee terapeutice majore pentru a împiedica retenția. Mai mult, deoarece inima pompează deja la capacitatea ei maximă, excesul de lichide nu va mai avea efect benefic asupra circulației. În schimb, apar edeme foarte severe în întregul organism, care pot fi foarte periculoase prin ele însele și pot produce moartea.

Efectele dăunătoare ale retenției excesive de lichide în stadiile grave ale insuficienței cardiace. În contrast cu efectele benefice ale retenției moderate de lichide în insuficiența cardiacă, în insuficiența severă a retenției excesive de lichide, acestea vor avea consecințe fiziologice grave, incluzând dilatarea exagerată a inimii, slăbind-o astfel și mai mult; transudarea lichidului în plămâni cu producere de edem pulmonar și edem neoxigenarea singelui; și deseori apariția unor edeme dense în toate țesuturile periferice ale organismului. Aceste efecte dăunătoare ale excesului de lichide sînt tratate în paragrafele următoare ale capitoului.

Refacerea miocardului după infarct miocardic

După o leziune acută a inimii, cum ar fi de exemplu infarctul miocardic, procesul normal de reparare al organismului începe imediat pentru a ajuta refacerea funcției normale cardiace. Astfel, singele ajunge în zonele periferice ale regiunii infarctizate prin colaterale, determinînd adeseori reluarea funcției normale a unei mari părți a miocardului. De asemenea, musculatura îndemnă se hipertrofiază, suplînind astfel în mare măsură disfuncția cardiacă.

Evident, gradul de refacere depinde de tipul leziunii, și variază de la absența totală a refacerii pînă la refacerea aproape totală. De obicei, după infarct miocardic inima se

reface rapid în primele cîteva zile și săptămîni iar starea finală va fi atinsă în 5-7 săptămîni, deși unele procese ale refacerii continuă cîteva luni.

Curba debitului cardiac după refacerea parțială. Curba trasată cu linia întreruptă mai lungi din figura 19-4 ilustrează funcția unei inimi parțial refăcute după o săptămîna de la un infarct miocardic. În acest timp au fost reținute în organism volume considerabile de lichid, concomitent cu o creștere marcată a întoarcerii venoase; în consecință presiunea atrială dreaptă a mai crescut. Ca o consecință, starea actuală a circulației s-a modificat din punctul C în punctul D, care constă dintr-un debit cardiac normal de 5 litri, dar o presiune atrială dreaptă crescută la valoarea de 6 mm Hg. Datorită revenirii la normal a debitului cardiac, se va produce și o normalizare a diurezei, și deci nu va mai avea loc retenție lichidiană. Iată că, exceptînd ușoara creștere a presiunii în atriu drept, asistăm la o revenire la normal a funcției cardiovasculare, în condiții de repaus.

Dacă inima și-a revenit treptat, și dacă a fost reținută o cantitate rezonabilă de lichide, vom asista și la o revenire la normal a stimulării simpatică. Iată de ce: Inima parțial recuperată face față sarcinilor de repaus fără a mai avea nevoie de stimulare simpatică, iar creșterea volemiei compensează efectul venoconstrictor al simpaticului, așa că treptat stimularea simpatică diminuează. La examenul clinic vom constata dispariția gradată a semnelor de hiperexcitație simpatică (tahicardia, paloarea și răceala extremităților, etc.), prezente în faza de insuficiență cardiacă acută.

Rezumatul modificărilor ce survin unei insuficiențe cardiace acute – "Insuficiența cardiacă compensată"

Pentru a rezuma datele prezentate în ultimele cîteva secțiuni, privitoare la variațiile dinamicii circulației consecutive unui atac cardiac acut moderat, este necesară separarea următoarelor stadii: (1) efectul imediat al disfuncției cardiace; (2) compensarea prin sistemul nervos simpatic, ce survine mai ales în primele 30-60 secunde; (3) compensarea cronică datorată recuperării parțiale a inimii și retenției renale de lichide. Aceste schimbări progresive sînt redată grafic prin linia foarte îngroșată din figura 19-4. Evoluția acestei linii indică starea normală a circulației (punctul A), starea primelor cîteva secunde dinaintea intervenției reflexe a simpaticului (punctul B), revenirea debitului cardiac spre valori normale datorită stimulării simpaticului (punctul C), revenirea la normal a debitului cardiac după cîteva zile sau săptămîni ca urmare a recuperării miocardului și a creșterii volemiei (punctul D). Acest stadiu final se numește *insuficiență cardiacă compensată*.

Insuficiența cardiacă compensată. De notat în mod special din figura 19-4 că performanța cardiacă exprimată prin curba debitului cardiac este încă redusă la jumătate din potențialul normal. Aceasta ne arată că ridicarea presiunii atriale drepte (în special ca urmare a creșterii volemiei prin retenție de lichide) poate asigura menținerea debitului cardiac la valori normale, deși inima însăși continuă să slăbească. Oricum, una din consecințele insuficienței cardiace cronice este creșterea presiunii atriale drepte. În figura 19-4 este indicată valoarea de 6 mm Hg. Numeroase persoane, mai ales cele în vîrstă, au debite cardiace de repaus normale, dar prezintă creșteri ușoare ale valorilor presiunii din atriu drept,

din cauza insuficienței cardiace compensate. Acești indivizi pot să ignore afecțiunea lor cardiacă, accidentul acut trecînd neobservat, iar mecanismele de compensare au evoluat concomitent cu deteriorarea treptată a inimii.

Cînd o asemenea persoană încearcă să presteze un efort fizic mai intens, toate simptomele insuficienței cardiace acute se instalează imediat, din cauză că inima pur și simplu nu este capabilă să pompeze debitul suplimentar necesar susținerii efortului. Se spune că în cazul insuficienței cardiace cronice compensate "rezerva cardiacă este scăzută".

Dinamica insuficienței cardiace severe – insuficiența cardiacă decompensată

Dacă inima este afectată mai sever, nici unul din mecanismele compensatorii, nici stimularea simpatică, nici retenția de lichide, oricît de ample ar fi ele, nu mai pot menține debitul cardiac la valori normale. În aceste condiții debitul cardiac nu mai poate crește suficient pentru a asigura revenirea la normal a funcției renale. Retenția de lichide va continua, apar edeme tot mai mari și urmează sfîrșitul letal. Aceasta este *insuficiența cardiacă decompensată*.

Deci elementul fundamental al insuficienței cardiace decompensate este *incapacitatea inimii de a pompa suficient sînge pentru a determina rinichiul să funcționeze în mod adecvat*.

Analiza insuficienței cardiace decompensate. Figura 19-5 ilustrează o curbă a debitului cardiac la o inimă decompensată, descriind o inimă care a devenit extrem de slăbită și nu mai poate fi forțată. Punctul A de pe această curbă reprezintă cu aproximație starea circulației dinaintea oricărei compensări, iar punctul B starea circulației după primele cîteva minute de compensare acută prin intervenția simpaticului, așa cum am amintit mai înainte. În punctul B debitul cardiac a atins 4 l/min., iar presiunea în atriu drept 5 mm Hg. Individul pare a fi în stare normală, dar această stare nu se poate menține din cauză că debitul cardiac este prea mic pentru a determina rinichiul să înceteze retenția de lichide. Din această cauză retenția renală de lichide va continua, ducînd în mod fatal la moarte. Iată o explicație cantitativă a acestor evenimente:

Rețineți că linia întreruptă reprezintă valoarea debitului cardiac normal de 5 l/min. Acesta este un nivel critic al debitului cardiac necesar pentru ca rinichiul să poată restabili echilibrul hidric normal, adică să asigure eliminări de apă și

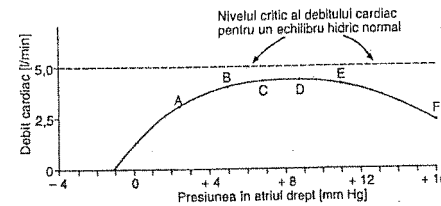


Fig. 19-5. Curba unui debit cardiac mult scăzut care indică o inimă decompensată. Retenția progresivă de lichid crește presiunea în atriu drept, iar debitul cardiac evoluează de la punctul A la F, așa cum este explicat în text.

sare egale cu ingestia acestora. La orice alt nivel al debitului cardiac sub această valoare, mecanismul de retenție renală de lichide funcționează, iar volumul total de lichid din organism crește progresiv. Din acest motiv starea hemodinamică se modifică din punctul B în punctul C (în figura 19-5) – presiunea în atriu drept crește la 7 mm Hg iar debitul cardiac la 4,2 litri/min. Totuși, observați că debitul cardiac nu este încă suficient de mare pentru a asigura eliminările renale normale de lichide; de aceea, lichidele continuă să fie reținute în organism, presiunea din atriu drept crește în următoarea zi la 9 mm Hg, iar starea hemodinamică este descrisă de punctul D. Totuși debitul cardiac tot nu este suficient pentru a restabili echilibrul hidric.

După alte cîteva zile de retenție hidrică, presiunea în atriu drept crește și mai mult, dar curba debitului cardiac începe să coboare spre un nivel mai scăzut. Această cădere este determinată de dilatarea inimii, edemul miocardului și alți factori care scad performanța cardiacă. Este evident că retenția de lichide în continuare este mai mult dăunătoare decât benefică pentru hemodinamică. Mai mult, debitul cardiac nu este suficient de mare pentru a aduce la normal funcția renală, iar retenția de lichide devine din ce în ce mai importantă din cauza scăderii debitului cardiac. Prin urmare, în cîteva zile starea circulației a ajuns în punctul F de pe curbă, cu debitul cardiac mai mic de 2,5 litri/min și presiunea în atriu drept de 16 mm Hg. Această stare este incompatibilă cu viața și pacientul moare. Forma de insuficiență cardiacă în care deficitul de pompă se agravează continuu se numește *insuficiență cardiacă decompensată*.

Astfel, se poate observa din analiza de mai sus că incapacitatea debitului cardiac de a crește pînă la nivelul critic necesar pentru o funcție renală normală produce (1) retenția progresivă de lichide care determină (2) creșterea progresivă a presiunii în atriu drept pînă ce în final inima este atât de dilatăată și atât de edemațiată încît devine incapabilă să pompeze chiar și cantități moderate de sînge, și deci inima cedează complet. Clinic, această decompensare gravă se detectează prin edemele progresive, în special edemul pulmonar care produce raluri crepitante și dispnee (foame de aer). Toți clinicienii știu că în acest stadiu, în absența tratamentului se produce moartea.

Tratamentul decompensării. Decompensarea poate fi oprită prin două modalități terapeutice: (1) creșterea puterii contractile a inimii, printr-unul din cele cîteva moduri cunoscute, în special administrarea unui tonic cardiac, cum ar fi digitala, astfel că inima poate pompa cantități suficiente de sînge pentru ca rinichiul să funcționeze din nou normal, sau (2) administrarea de diuretice și scăderea aportului de apă și sare, ceea ce restabilește cu aproximație echilibrul între aport și eliminare, în pofida unui debit cardiac scăzut.

Ambel procedee terapeutice opresc decompensarea prin restabilirea echilibrului hidric normal, astfel că se elimină cel puțin tot atita lichid cît intră în organism.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ STINGĂ IZOLATĂ

Pînă acum am discutat despre insuficiența cardiacă considerînd inima ca un întreg. Totuși, foarte mulți pacienți, în special cei cu insuficiență cardiacă acută inițial, au o predominanță a insuficienței cardiace stîngi față de insuficiența inimii drepte, și numai foarte rar există o

insuficiență a inimii drepte fără o insuficiență a inimii stângi. De aceea, vom discuta în mod special despre insuficiența cardiacă stângă izolată.

Când există o insuficiență cardiacă stângă fără insuficiență cardiacă dreaptă, sângele este pompat în plămâni normal de către inima dreaptă, în timp ce sângele din plămâni nu este pompat eficient în circulația sistemică. Prin urmare, presiunile din toate vasele pulmonare cresc din cauza trecerii unor mari cantități de sânge din circulația sistemică în circulația pulmonară.

Pe măsură ce volumul de sânge din plămâni crește, crește și presiunea din capilarele pulmonare, și atunci când atinge o valoare aproximativ egală cu presiunea coloid-osmotică plasmatică, de 28 mm Hg, lichidul începe să se filtreze afară din capilare în spațiile interstițiale și alveole, producând edem pulmonar.

Astfel, una din cele mai importante probleme ale insuficienței cardiace stângi este *congestia vaselor pulmonare și edemul pulmonar*. În insuficiența cardiacă stângă acută gravă, edemul pulmonar se poate instala atât de rapid încât poate provoca moartea prin sufocare în 20-30 minute.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU DEBIT MIC – "ȘOCUL CARDIOGEN"

În multe situații, după o criză cardiacă acută și uneori după perioade prelungite de deteriorare progresivă a funcției cardiace, inima devine incapabilă să pompeze sânge, chiar în cantități minime necesare pentru a menține organismul în viață. Prin urmare, toate țesuturile organismului încep să sufere și chiar să fie lezate, de cele mai multe ori conducând la moarte în câteva ore sau zile. Tabloul clinic este de șoc circulator, așa cum am explicat în capitolul 17. Suferă inclusiv sistemul cardiovascular din cauza deficitului de nutriție și se deteriorează împreună cu restul organismului, grăbind astfel moartea. Acest sindrom circulator determinat de insuficiența de pompă cardiacă se numește *șoc cardiogen* sau, simplu, *șoc cardiac*. O dată instalat șocul cardiogen, rata de supraviețuire chiar cu cea mai bună terapie este de obicei mai mică de 15%.

Cercul vicios al deteriorării cardiace în șocul cardiogen. Din discuția asupra șocului circulator din capitolul 17 a reieșit tendința inimii de a se deteriora progresiv în timpul șocului. Astfel, presiunea arterială scăzută din timpul șocului reduce aportul sanguin coronarian, ceea ce afectează și mai mult inima, agravând astfel șocul, acest proces devenind eventual un cerc vicios de deteriorare a inimii. În șocul cardiogen determinat de infarctul miocardic apar complicații mai mari deoarece există deja tromboza coronariană. De exemplu, pentru o inimă normală, presiunea arterială trebuie să scadă sub 45 mm Hg pentru ca să apară lezarea miocardului. Însă, într-o inimă care are deja o ocluzie pe vasele coronare mari, leziunea miocardului se produce când presiunea arterială scade la 80-90 mm Hg. Altfel spus, chiar o scădere mică a presiunii arteriale poate determina apariția cercului vicios al deteriorării inimii după infarct miocardic. Din acest motiv, în tratamentul infarctului miocardic este extrem de importantă prevenirea hipotensiunii, chiar dacă aceasta survine pe perioade scurte.

Fiziologia tratamentului. Deseori pacientul moare în șoc cardiac înainte ca diferitele procese compensatorii să poată aduce debitul cardiac la un nivel care să asigure

supraviețuirea. De aceea, tratamentul acestei situații hemodinamice este una din cele mai desortante probleme ce se pun în timpul crizei cardiace acute. Deseori este necesară digitalizarea cardiacă pentru a întări inima, dacă miocardul ventricular funcțional rămasă dă semne de deteriorare. De asemenea, se folosesc transfuzii de sânge integral, de plasmă sau medicamente antihipertensive care să mențină presiunea arterială. Dacă presiunea arterială poate fi crescută suficient de mult, fluxul sanguin coronarian poate fi suficient pentru a preveni instalarea cercului vicios de deteriorare cardiacă, până când mecanismele compensatorii ale organismului corectează șocul. Chiar și cu cel mai bun tratament, totuși, o dată șocul instalat, dacă presiunea arterială rămâne scăzută cu 20 mm Hg față de normal timp de câteva ore, 85% din pacienți mor.

EDEMUL LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ – ROLUL RINICHILOR

Când se instalează insuficiența cardiacă acută, formarea urinei de către rinichi scade foarte mult aproape întotdeauna, ceea ce determină acumularea în organism a apei și sării ingerate. Există trei cauze ale scăderii diurezei, fiecare având probabil aceeași importanță, deși acționează diferit.

1. **Scăderea filtrării glomerulare.** Scăderea debitului cardiac tinde să reducă presiunea glomerulară în rinichi deoarece (1) scade presiunea arterială și (2) se produce o constricție intensă simpatică a arteriolelor aferente din rinichi. În consecință, cu excepția cazurilor ușoare de insuficiență cardiacă, rata filtrării glomerulare scade sub valoarea normală. După cum vom vedea în capitolul 21 și 22, o scădere chiar foarte mică a filtrării glomerulare reduce foarte mult debitul urinar. Când debitul cardiac scade la jumătate față de normal, acest factor poate determina singur anurie.

2. **Activitatea sistemului renin-angiotensin și creșterea reabsorbției de apă și sare la nivelul tubulilor uriniferi.** Scăderea fluxului sanguin renal determină creșterea secreției de renină, care produce simeza de angiotensină prin mecanismul descris în capitolul 16. Angiotensina are un efect direct asupra arteriolelor renale cu scăderea și mai mare a fluxului sanguin renal. De aceea, eliminările nete de apă și sare prin urină sînt foarte mult scăzute, iar cantitatea de apă și sare din organism crește.

3. **Creșterea secreției de aldosteron.** În stadiile cronice ale insuficienței cardiace, corticosuprenalna secretă cantități mari de aldosteron, în principal ca efect al angiotensinei. Creșterea nivelului aldosteronului stimulează reabsorbția de sodiu și apă la nivelul tubulilor uriniferi.

Edemul pulmonar acut în insuficiența cardiacă cronică – cercul vicios letal

O cauză frecventă de deces este edemul pulmonar acut care apare la pacienții care suferă de multă vreme de insuficiență cardiacă cronică. Când acesta se produce la pacienți fără o leziune cardiacă recentă, de obicei este inițiat de o suprasolicitare temporară a inimii, cum ar fi un efort fizic mai intens, emoții sau chiar frigul puternic. Edemul pulmonar acut pare să rezulte din următorul cerc vicios:

1. O creștere temporară a sarcinii ventriculului stîng de-a slăbit se produce datorită unei creșteri a întoarcerii

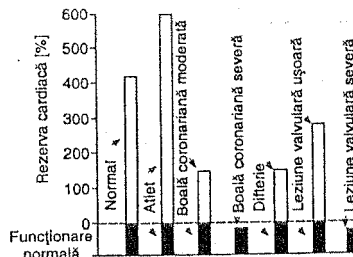


Fig. 19-6. Rezerva cardiacă în diferite situații.

venoase din circulația periferică. Din cauza capacității limitate de pompă a inimii stîngi, sângele începe să se acumuleze în plămîni.

2. Creșterea cantității de sânge din plămîni determină creșterea presiunii în capilarele pulmonare, iar lichidul începe să transudeze în țesuturile pulmonare și în alveole.
3. Creșterea lichidelor din plămîni scade gradul de oxigenare a sîngelui.
4. Oxigenul sanguin scăzut slăbește și mai mult miocardul și de asemenea provoacă vasodilatație periferică.
5. Vasodilatația periferică crește întoarcerea venoasă din circulația periferică.
6. Întoarcerea venoasă crescută va crește și mai mult staza pulmonară, amplificînd transudația de lichide, agravînd desaturarea cu oxigen a sîngelui arterial, crescînd și mai mult întoarcerea venoasă. Astfel s-a stabilit un cerc vicios.

O dată apărut cercul vicios, dacă trece de un anumit punct critic, va continua pînă la decesul pacientului, dacă nu se iau măsuri terapeutice eroice. Aceste măsuri terapeutice care pot face procesul reversibil și salva viața pacientului sînt:

1. Se pun garouri la rădăcinile celor patru membre pentru a sechestră cît mai mult sânge în vene și astfel scade travaliul inimii.
2. Sîngerarea pacientului.
3. Administrarea unui diuretic cu acțiune rapidă, cum ar fi furosemidul, pentru a se elimina rapid cît mai mult lichid.
4. Administrarea de oxigen pur pentru a îmbunătăți saturația cu oxigen a sîngelui, pentru a preveni deteriorarea în continuare a inimii și vasodilatația periferică.

REFERINȚE

Zgomotele inimii și defecte congenitale cardiace

- Dunn, J.M.: Cardiac Valve Disease in Children. New York, Elsevier Science Publishing Co., 1988.
- Hallman, G.L. et al: Surgical Treatment of congenital Heart Disease. 3rd ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1987.
- Montgomery, W.H. and Atkins, J.A.: Decision Making in Emergency Cardiology. St.Louis, C.V.Mosby Co., 1989.
- Rutherford, R.B.: Vascular Surgery. 3rd ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1989.
- Shields, T.W. (ed.): General Thoracic Surgery. 3rd ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.
- Simpson, P.C.: Proto-oncogenes and cardiac hypertrophy. Annu.Rev.Physiol., 51:189, 1989.
- Waymann, A.E.: Principles and Practice of Echocardiography. 2nd ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.

5. Administrarea unui tonicardiac cu acțiune rapidă, cum este ouabaina, pentru a întări inima.

Din nefericire, cercul vicios al edemului pulmonar acut poate acționa atât de rapid încît moartea poate să se producă în 20 de minute pînă la o oră. De aceea, orice intervenție, pentru a reuși, trebuie făcută imediat.

REZERVA CARDIACĂ

Rezerva cardiacă reprezintă creșterea maximă a debitului cardiac pe care o poate asigura inima, exprimată în procente față de normal. Astfel, la un adult tînar normal, rezerva cardiacă este de 300-400%. La persoanele antrenate fizic, rezerva este uneori de 500-600%, în timp ce la vîrstnici și la astenici poate să fie de doar 200%. În insuficiența cardiacă rezerva cardiacă lipsește.

Orice factor care determină o scădere a activității de pompă a inimii scade rezerva cardiacă. Aceasta se poate întîmpla în cardiopatia ischemică, boli miocardice primare, deficite vitaminice, lezarea miocardului, leziuni valvulare și mulți alți factori, unii dintre ei fiind ilustrați în figura 19-6.

Diagnosticul rezervei cardiace scăzute – testul de efort. Aftî timp cît indivizii cu rezervă cardiacă scăzută sînt în repaus, de obicei nu știu că au o boală cardiacă. Totuși, diagnosticul de rezervă cardiacă redusă poate fi pus cu ușurință dacă pacientul este supus unui test de efort pe covorul rulant sau să urce și să coboare niște trepte. Creșterea sarcinii inimii folosește rapid rezerva cardiacă redusă de care dispune, iar debitul cardiac nu mai poate crește astfel ca să susțină efortul fizic respectiv. Efectele acute sînt:

1. Scurtarea imediată și uneori extremă a respirațiilor (dispnee) deoarece inima nu pompează suficient sânge în periferie, producînd ischemie tisulară și creînd senzația de sete de aer.
2. Oboseală musculară extremă din cauza ischemiei musculare, limitînd capacitatea individului respectiv de a-și continua efortul fizic.
3. Creșterea excesivă a frecvenței cardiace, deoarece reflexele nervoase sînt exagerate încercînd să învingă debitul cardiac insuficient.

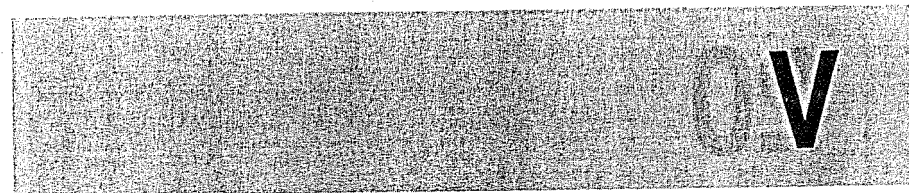
Astfel, testele de efort sînt o parte din metodele pe care le folosește cardiologul. Aceste teste înlocuiesc măsurarea debitului cardiac, care din păcate nu poate fi efectuată cu ușurință în clinică.

Insuficiența cardiacă

- Braunwald, E.: Heart Disease. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1988.
- Francis, G.S.: Neurohumoral mechanisms involved in congestive heart failure. Am.J.Cardiol., 55:15A, 1985.
- Goldberger, E.: Treatment of Cardiac Emergencies. St.Louis, C.V.Mosby Co., 1989.
- Guyton, A.C. et al: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1973.
- Miller, A.J.: Diagnosis of Chest Pain. New York, Raven Press, 1988.
- Shoemaker, W.C. et al: Society of Critical Care Medicine. The Textbook of Critical Care, 2nd ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1988.
- Tintinalli, J.E. et al: Emergency Medicine: A comprehensive study Guide. 2nd ed., New York, McGraw-Hill Book Co., 1988.
- Wasserman, K. et al: Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia, Lea & Febiger 1987.
- Weisfeldt, M.L.: The aging heart. Hosp.Pract., 20:1 15, 1985.

INTREBĂRI

1. Care sînt cauzele zgomotelor cardiace fiziologice unu și doi ?
2. Care este cauza afecțiunilor valvulare reumatismale? Care este diferența dintre o stenoză valvulară și o insuficiență (regurgitare) valvulară?
3. Descrieți suflurile cardiace cauzate de diferite leziuni valvulare.
4. Descrieți dinamica circulației în: stenoză aortică, regurgitarea aortică, stenoză mitrală și regurgitarea mitrală.
5. De ce în timpul efortului fizic la pacienții cu leziuni valvulare cardiace, apare adesea oboseala sau chiar edemul pulmonar acut?
6. Descrieți cauzele și consecințele circulației ale persistenței canalului arterial.
7. Descrieți anomalia cardiacă congenitală denumită tetralogia lui Fallot. Explicați de ce ea se mai numește boală cu șunt dreapta-sînga, și de ce perturbă atât de mult sistemul circulator.
8. Descrieți schimbările secvențiale care se produc în funcția circulatorie, după un infarct miocardic acut și instalarea insuficienței cardiace acute, urmată de recuperarea funcției circulatorii.
9. Explicați de ce o retenție lichidiană moderată poate fi benefică, ajutînd sistemul circulator să compenseze o insuficiență cardiacă moderată, în timp ce o retenție lichidiană severă, într-o insuficiență cardiacă severă, poate fi letală.
10. Care sînt caracteristicile insuficienței cardiace unilaterale stîngi? Explicați de ce în mod obișnuit, edemul pulmonar acut este mult mai grav în caz de insuficiență cardiacă unilaterală stîngă decît în caz de insuficiență cardiacă globală.
11. Ce se înțelege prin șoc cardiogen? De ce în aceste situații este favorizată apariția unui cerc vicios ce deteriorează cordul?
12. Ce se înțelege prin rezerva cardiacă? Care sînt cîteva din cauzele unei rezerve cardiace foarte scăzute?



Lichidele organismului și rinichii

- 20 Compartimentele lichidelor corpului: lichidele extracelular și intracelular; edemul
- 21 Formarea urinei de către rinichi
- 22 Mecanismele renale și extrarenale de control al lichidelor organismului și constituenților lor
- 23 Reglarea echilibrului acido-bazic; bolile renale; micțiunea

20

Compartimentele lichidelor corpului; lichidele extracelular și intracelular; edemul

Lichidele corpului prezintă o atât de mare importanță pentru mecanismele funcționale fundamentale ale organismului, încât în acest manual le tratăm în mai multe capitole, dar de fiecare dată în alt context. În acest capitol și în capitolele următoare referitoare la rinichi, vom proceda la tratarea globală a lichidelor organismului, incluzând reglarea echilibrului acido-bazic și factorii care guvernează schimbul global de lichide dintre compartimentele extracelular și intracelular.

Apa totală din organism

Cantitatea totală din organismul unui bărbat cu greutatea medie 70 de kg este de aproximativ 40 litri (fig. 20-1), reprezentând circa 57% din greutatea sa corporală.

Aportul zilnic de apă. Cea mai mare parte din aportul nostru zilnic de apă ajunge în organism pe cale orală. Aproximativ 2/3 din aceasta este sub formă de apă ca atare sau alte băuturi, iar restul este în alimentele ingerate. O cantitate mică de apă este sintetizată în organism ca rezultat al oxidării hidrogenului din alimente; această cantitate variază între 150 și 250 ml/zi, depinzând de intensitatea metabolismului. Aportul normal de lichide, inclusiv cele sintetizate, este de aproximativ 2300 ml/zi.

Pierderile zilnice de apă din organism. Tabelul 20-1 ilustrează căile prin care se pierde apa din organism, în diferite situații. În mod normal, la o temperatură a aerului de aproximativ 20°C, cam 1400 ml din aportul de 2300 ml apă sînt pierduți prin urină, 100 ml se pierd prin *transpirație*, iar 100 ml prin fecale. Restul de 700 ml se pierd prin *evaporare prin tractul respirator sau prin difuziune la nivelul pielii*.

Pierderile de apă la temperaturi ridicate și în timpul efortului fizic. Pe vreme foarte caldă, pierderile de apă prin transpirație pot crește pînă la 1,5-2 litri pe oră, ceea ce, evident, poate epuiza rapid lichidele organismului.

Transpirația este tratată în capitolul 47 în legătură cu mecanismele termoreglării.

Efortul fizic crește pierderile de apă în două modalități. În primul rînd, efortul fizic crește frecvența respiratorie, care produce creșterea evaporării de apă prin tractul respirator, proporțional cu creșterea frecvenței respiratorii. În al doilea rînd și mult mai important, efortul fizic crește producția de căldură a organismului și, ca urmare, transpirațiile vor fi mai abundente pentru a scădea temperatura organismului.

COMPARTIMENTELE LICHIDIENE DIN ORGANISM

Compartimentul intracelular

Aproximativ 25 din cei 40 de litri de apă din organism se află în cele aproximativ 100 trilioane de celule ale organismului și, în ansamblu, se numește *lichid intracelular*. Lichidul din fiecare celulă are o compoziție proprie, dar pe ansamblu, concentrația diferiților constituenți este similară la toate celulele. Din acest motiv lichidul intracelular al tuturor celulelor, împreună, este considerat un singur compartiment lichidian.

Compartimentul extracelular

Toate lichidele din exteriorul celulelor sînt denumite *lichid extracelular*, iar aceste lichide sînt într-o dinamică permanentă, așa cum a fost deja explicat în capitolul 1. Cantitatea totală de apă din compartimentul extracelular este de aproximativ 15 litri la un adult de 70 kg.

Lichidul extracelular poate fi împărțit în *lichid interstițial, plasmă, lichid cefalorahidian, lichid intraocular, și lichidele spațiilor virtuale*.

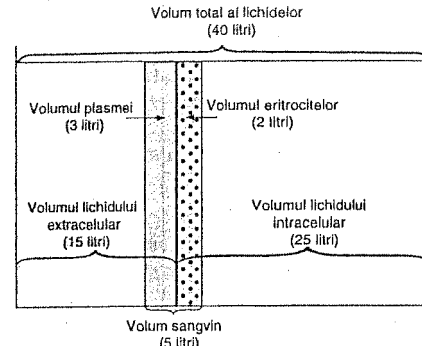


Fig. 20-1. Lichidele organismului, incluzând lichidul extracelular, lichidul intracelular, volumul sanguin și lichidele totale ale organismului.

Plasma. Plasma este partea necelulară a sîngelui. Ea este o parte a lichidului extracelular și este în continuă comunicare cu lichidul interstițial prin porii capilarelor. Volumul de plasmă atinge 3 litri la adultul normal.

Volumul sanguin (Volemia)

Sîngele conține lichid extracelular (lichidul plasmatic), cât și lichid intracelular (lichidul din eritrocite). Oricum, deoarece sîngele se găsește în întregime într-un sistem vascular închis —sistemul circulator—volumul său și dinamica sa specifică sînt extrem de importante.

Volumul mediu de sînge al adultului normal este de circa 5000 ml. În medie aproximativ 3000 ml din acesta este plasmă, iar restul, 2000 ml, sînt eritrocitele. Oricum, aceste valori prezintă variații mari de la individ la individ; de asemenea, sexul, greutatea corporală și mulți alți factori influențează volemia.

Hematocritul. Hematocritul reprezintă procentul de eritrocite din sînge, determinat prin centrifugarea sîngelui într-un tub denumit hematocrit pînă cînd celulele se sedimentează strîns la baza tubului. La adultul sănătos, hematocritul reprezintă aproximativ 42% la bărbat și 38% la femeie.

În anemii severe, hematocritul scade pînă la 10%, dar totuși acest număr mic de eritrocite este suficient pentru a întreține viața. Pe de altă parte, în unele situații se poate produce o eritropoieză exagerată, avînd ca rezultat policitemia. În aceste condiții hematocritul poate să crească pînă la 65%. Evident, există o limită superioară a valorii hematocritului în

policitemii, deoarece un hematocrit excesiv de mare poate determina creșterea marcată a viscozității sîngelui, astfel încît moartea poate surveni datorită multiplelor tromboze în arborele vascular periferic.

Măsurarea volumelor lichidelor organismului

Principiul diluției în măsurarea volumelor lichidelor

Volumul oricărui compartiment lichidian al organismului poate fi măsurat introducînd o substanță în compartimentul respectiv, așteptînd ca substanța să difuzeze în întregul volum de lichid și apoi determinînd diluția substanței. Figura 20-2 ilustrează acest principiu al diluției pentru măsurarea volumului oricărui compartiment lichidian al organismului. În acest exemplu, o cantitate mică de colorant sau altă substanță străină organismului este introdusă în vasul A cu lichid, substanța indicator este lăsată să difuzeze în întregul vas pînă cînd concentrația ei este aceeași în tot vasul, așa cum este ilustrat în vasul B. Apoi se recoltează un eșantion din lichidul ce conține substanța indicator și se determină concentrația acesteia prin metode chimice, fotoelectrice sau alte metode. Volumul vasului poate fi apoi determinat prin următoarea formulă:

$$\text{Volumul (ml)} = \frac{\text{Cantitatea de substanță indicator introdusă}}{\text{Concentrația per ml a substanței dispersate în lichid}}$$

Rețineți că tot ce trebuie să știți este (1) *cantitatea totală de substanță indicator introdusă în vas* și (2) *concentrația ei în lichid după dispersie*. De exemplu, dacă 10 miligrame de colorant se dispersează într-un vas, iar concentrația finală a colorantului este de 0,01 miligrame pe mililitru, atunci volumul se calculează împărțind 10 la 0,01, deci 1000 de mililitri.

Determinarea volumelor diferitelor compartimente lichidiene ale organismului

Unele substanțe rămîn în anumite compartimente lichidiene fără să difuzeze în celelalte compartimente. De aceea, alegînd substanța marker (indicator) potrivită, volumul de lichid al aproape tuturor compartimentelor organismului poate fi măsurat folosind principiul diluției. Unele din substanțele folosite în acest scop sînt redată mai jos:

Apa totală din organism. Apa radioactivă sau apa grea conține *tritium* radioactiv (H^3) sau *deuteriu* (H^2). După injectarea intravenoasă, acestea se amestecă cu apa totală din organism în cîteva ore, iar pentru calculul apei totale din organism poate fi folosit principiul diluției.

Volumul lichidului extracelular. Multe substanțe difuzează în cea mai mare parte în lichidul extracelular și doar în foarte mică măsură intră în celule; aceste substanțe sînt *sodiul radioactiv, clorul radioactiv, bromul radioactiv, ionul tiosulfat, ionul tiocianat, inulina și zaharoza*. După injectarea uneia din aceste substanțe, aceasta se amestecă în aproximativ 30-60 minute cu lichidul extracelular, iar pentru calcularea volumului acestuia se folosește principiul diluției.

Tabelul 20-1. PIERDERILE ZILNICE DE APĂ

	Temperatură normală	Temperatură ridicată	Efort fizic prelungit
Pierderi insensibile			
- piele	350	350	350
- arbore respirator	350	250	650
Urină	1400	1200	500
Transpirație	100	1400	5000
Fecale	100	100	100
TOTAL	2300	3300	6600

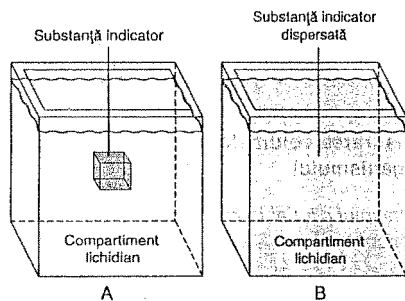


Fig. 20-2. Principiul metodei diluției pentru măsurarea volumelor de lichid (vezi explicațiile în text).

Calculul volumului intracelular. Este evident că prin diferența dintre apa totală din organism și lichidul extracelular se poate calcula volumul lichidului intracelular.

Măsurarea volumului plasmatic. Orice substanță care se atașează puternic de proteinele plasmatică va difuza foarte puțin prin pereții capilarelor în spațiul interstițial. Astfel, pentru măsurarea volumului plasmatic pot fi folosite proteine plasmatică radioactive, cum ar fi proteine marcate cu 131 I sau proteine plasmatică de care au fost legați coloranții vitali. Un colorant vital des folosit este *T-1824* numit și *albastru Evans*.

Calculul volumului lichidului interstițial. Pentru a calcula volumul interstițial se scade din volumul de lichid extracelular volumul plasmatic.

Măsurarea volumului sanguin. De obicei, volumia se măsoară injectând *eritrocite marcate radioactive*. După ce acestea se distribuie în circulație, se măsoară radioactivitatea unui eșantion de sânge integral și se determină volemia folosind principiul diluției. Substanța cea mai folosită pentru a marca eritrocitele este *chromul radioactiv* (^{51}Cr), care se leagă strâns de eritrocite.

COMPOZIȚIA LICHIDELOR EXTRACELULAR ȘI INTRACELULAR

Compoziția lichidelor intracelular și extracelular este ilustrată schematic și cantitativ în figurile 20-3 și 20-4 și în tabelul 20-2. Figura 20-3 ne dă compoziția plasmă, a lichidului interstițial și a lichidului intracelular, în mEq/l. Figura 20-4 redă concentrația substanțelor neelectrolitice din plasmă, exprimată în mg/dl plasmă. În fine, în tabelul 20-2 sînt date concentrațiile plasmă, lichidului interstițial și lichidului intracelular în mOsm/l.

Constituenții esențiali ai lichidului extracelular. Introrîndu-ne la figura 20-3, putem observa că lichidul extracelular, atît plasma sanguină cît și lichidul interstițial, conține cantități mari de ioni de sodiu și de clor, cantități relativ mari de ioni de bicarbonat, dar cantități mici de ioni de potasiu, calciu, magneziu, fosfat, sulfat și acizi organici. În plus, plasma conține cantități mari de proteine, în timp ce în lichidul interstițial proteinele sînt în cantități mult mai mici. În capitolul 1 am arătat că lichidul extracelular este denumit *mediul intern* al organismului, iar compoziția sa este strict reglată în special de către rinichi, astfel încît celulele sînt

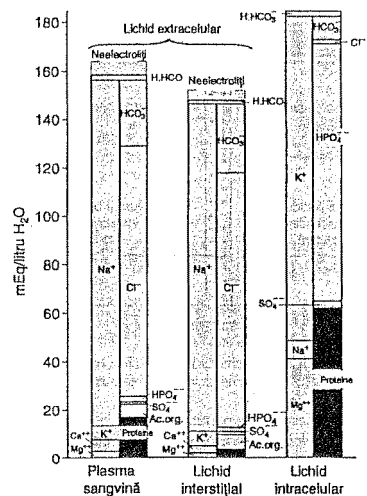


Fig. 20-3. Compoziția plasmă, a lichidului interstițial și a lichidului intracelular.

scăldate în permanență într-un lichid ce conține electroliți și substanțe nutritive în proporții optime pentru menținerea funcției celulare. Reglarea majorității acestor constituenți este prezentată în capitolul 22.

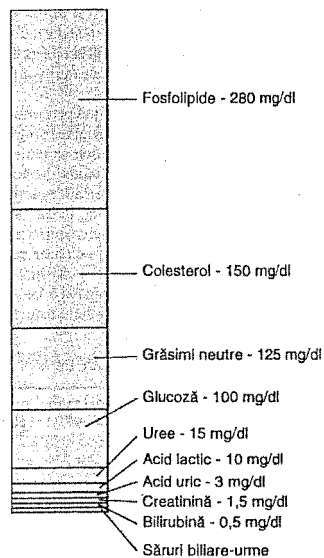


Fig. 20-4. Substanțele neelectrolitice din plasmă.

Constituenții esențiali ai lichidului intracelular. Din figura 20-3 reiese clar, de asemenea, că lichidul intracelular conține cantități mici de ioni de sodiu și clor și aproape deloc ioni de calciu; în schimb conține cantități mari de ioni de potasiu și fosfat și cantități relativ mari de magneziu și sulfat, toți aceștia fiind prezenți în cantități mici în lichidul extracelular. În plus, celulele conțin cantități foarte mari de proteine, aproximativ de patru ori mai mult decît în plasmă.

ECHILIBRUL OSMOTIC ȘI TRANSFERUL DE LICHIDE ÎNTE COMPARTIMENTELE INTRACELULAR ȘI EXTRACELULAR

Una dintre cele mai dificile probleme ale medicinei clinice este menținerea compoziției normale a lichidelor organismului și a unui echilibru între volumul lichidului intracelular și volumul lichidului extracelular la anumiți bolnavi grav. Scopul expunerii următoare constă în a explica interrelațiile dintre volumele lichidului intracelular și extracelular și factorii osmotici care produc schimbările de lichide dintre compartimentele intracelular și extracelular.

Principiile fundamentale ale osmozei. Presiunea osmotică

Principiile fundamentale ale osmozei și presiunea osmotică sînt prezentate în capitolul 4. Vom relua în acest capitol pe scurt, datele esențiale în legătură cu acestea.

Ori de cîte ori două compartimente lichidiene sînt separate de o membrană permeabilă pentru apă, dar impermeabilă pentru anumite substanțe dizolvate, iar concentrația soluțiilor este diferită în cele două compartimente lichidiene separate de membrană, apa traversează membrana spre compartimentul în care concentrația soluțiilor este mai mare. O membrană ce prezintă proprietățile arătate mai sus se numește membrană *selectiv permeabilă* (semipermeabilă) iar fenomenul deplasării apei prin membrana selectiv permeabilă se numește *osmoză*.

Osmoza se produce ca urmare a mișcării cinetice permanente a particulelor – atît molecule cît și ioni – în soluțiile aflate de o parte și de alta a membranei. Acest fapt poate fi explicat astfel: cînd temperatura este aceeași în ambele soluții, particulele aflate de cele două părți ale membranei au aceeași energie cinetică medie de mișcare. Particulele pentru care membrana este impermeabilă în cele două soluții dislocă unele dintre moleculele de apă. Astfel, așa numitul *potențial* al apei scade de fiecare parte a membranei proporțional cu concentrația particulelor pentru care membrana nu este permeabilă. De aceea, în compartimentul în care concentrația acestor particule este mai mică, concentrația moleculelor de apă este mai mare; deci potențialul chimic al apei este mai mare. Asta înseamnă că în fiecare secundă fiecare por al membranei va fi "bombardat" de mai multe molecule de apă din compartimentul cu concentrație scăzută de particule pentru care membrana nu este permeabilă. Prin urmare difuzia netă a moleculelor de apă se va produce dinspre acest compartiment spre soluția de partea opusă a membranei, unde concentrația particulelor pentru care membrana este impermeabilă este mai mare. Această rată netă de difuzie este denumită *rata osmozei*.

Tabelul 20-2. SUBSTANȚE OSMOTIC ACTIVE DIN LICHIDELE EXTRACELULARE ȘI INTRACELULARE

	Plasmă (mOsm/l apă)	Interstițial (mOsm/l apă)	Intracelular (mOsm/l apă)
Na ⁺	143	140	14
K ⁺	4,2	4,0	140
Ca ⁺⁺	1,3	1,2	0
Mg ⁺⁺	0,8	0,7	20
Cl ⁻	108	108	4
HCO ₃ ⁻	24	28,3	10
HPO ₄ ²⁻ , H ₂ PO ₄ ⁻	2	2	11
SO ₄ ²⁻	0,5	0,5	1
Fosfocreatină			45
Carnozină			14
Aminoacizi	2	2	8
Creatină	0,2	0,2	9
Lactat	1,2	1,2	1,5
ATP			5
Hexozomonofosfat			3,7
Glucoză	5,6	5,6	
Proteine	1,2	0,2	4
Uree	4	4	4
Altele	4,8	3,9	11
TOTAL (mOsm/l)	302,8	301,8	302,2
Activitate osmolară corectată (mOsm/l)	282,5	281,3	281,3
Presiunea osmotică totală la 37°C (mm Hg)	5450	5430	5430

Presiunea osmotică. Osmoza moleculelor de apă poate fi oprită aplicind o presiune transmembranară avind sens opus procesului de osmoză. Presiunea necesară pentru a împiedica osmoza este denumită *presiunea osmotică*.

Efectul osmotic al ionilor. Ionii care nu trec prin membrană realizează osmoza și presiunea osmotică în mod similar cu moleculele (vezi paragraful anterior). Mai mult, dacă o moleculă disociază în doi sau mai mulți ioni, fiecare ion realizează o presiune osmotică. De aceea, pentru a determina efectul osmotic, trebuie să se facă suma ionilor și a moleculelor ce nu traversează membrana (nepermeante); dar trebuie subliniat faptul că un ion bivalent, cum ar fi calciul, nu exercită o presiune osmotică mai mare decât un ion monovalent, așa cum este sodiul.

Osmolul. Capacitatea soluțiilor de a realiza osmoza și de a produce presiune osmotică este măsurată în osmoli; osmolul este o măsură a numărului total de particule. *Un mol de substanță neionizabilă și nepermeantă este egal cu 1 osmol*. Pe de altă parte; dacă o substanță se disociază în doi ioni (clorura de sodiu în ionii de sodiu și clor, de exemplu) atunci 1 osmol corespunde la 0,5 moli. Motivul pentru care se folosește termenul de osmol este că presiunea osmotică este dată de numărul de particule și nu de cantitatea de substanță dizolvată.

În general, osmolul este o unitate de măsură prea mare pentru a exprima activitatea osmotică a soluțiilor din organism. Din acest motiv, în mod curent, se folosește termenul de *miliosmol*, care este egal cu 1/1000 osmol.

Osmolalitatea și relația ei cu presiunea osmotică. Concentrația osmolală a unei soluții se numește *osmolalitate* atunci când această concentrație este exprimată în Osm/kg apă. Presiunea osmotică a unei soluții la *temperatura organismului de 37°C* poate fi determinată după următoarea formulă:

$$\begin{aligned} \text{Presiunea osmotică (mm Hg)} &= \\ &= 19,3 \times \text{osmolalitate (mOsm/kg apă)}. \end{aligned}$$

N.trad. Atunci când activitatea osmotică este exprimată în miliosmoli pe litru de soluție se folosește termenul de osmolaritate.

Osmolalitatea lichidelor corpului

Tabelul 20-2 arată substanțele osmotice active din plasmă, lichidul interstițial și lichidul intracelular. Este dată și concentrația medie în miliosmoli pe litru de apă a fiecăreia din aceste substanțe. De remarcat că aproximativ *patru cincimi* din osmolalitatea totală a lichidului interstițial și a plasmii se datorează ionilor de sodiu și clor, în timp ce aproape *jumătate* din osmolalitatea intracelulară este produsă de celelalte substanțe intracelulare.

Așa cum am notat în partea de jos a tabelului 20-2, osmolalitatea totală a fiecăreia din cele trei compartimente este de aproximativ 300 mOsm/litru, osmolalitatea plasmii fiind cu 1,3 miliosmoli mai mare decât în lichidul interstițial și intracelular. Această mică diferență între plasmă și lichidul interstițial este produsă de efectul osmotic al proteinelor plasmatică care creează în capilare o presiune cu aproximativ 20 mm Hg mai mare decât în lichidul interstițial, așa cum am arătat în capitolul 13.

Menținerea echilibrului osmotic între lichidele extracelulare și intracelulare

Presiunea osmotică enormă care s-ar exercita transversal pe membrana celulară atunci când de o parte a acesteia este apă pură – mai mult de 5400 mm Hg – arată forța imensă care poate determina deplasarea moleculelor de apă prin membrană atunci când soluțiile de o parte și de cealaltă a membranei nu sînt în echilibru osmotic. De exemplu, în figura 20-5 A, o celulă este plasată într-un mediu cu osmolalitate mult mai mică decât cea a lichidului intracelular. Ca urmare, imediat începe osmoza apei în celulă, aceasta se umflă și în câteva secunde lichidul intracelular se diluează iar lichidul extracelular se concentrează. Când lichidul intracelular s-a diluat suficient astfel încît concentrația sa osmotică este egală cu cea a lichidului extracelular, așa cum se arată în figura 20-5 B, osmoza încetează.

În figura 20-5 C, o celulă este plasată într-o soluție cu osmolalitatea mult mai mare decât cea intracelulară. De această dată, apa trece prin osmoză spre exterior, concentrînd lichidul intracelular și diluînd lichidul extracelular. Astfel celula se micșorează pînă cînd cele două concentrații devin egale, așa cum se arată în figura 20-5 D.

Izotonicitatea, hipotonicitatea și hipertonicitatea. Un lichid în care putem plasa celule normale fără ca acestea să se umfle sau să se micșoreze este denumit *izoton* cu celulele. O soluție 0,9% de clorură de sodiu sau o soluție de 5% de glucoză sînt aproximativ izotone. Soluțiile izotone sînt foarte importante în medicina clinică deoarece pot fi introduse în organism fără pericolul de a perturba echilibrul osmotic dintre lichidele intracelulare și extracelulare.

O soluție care produce umflarea celulelor este numită *hipotonă*; soluțiile de clorură de sodiu cu concentrația mai mică de 0,9% sînt hipotone.

O soluție care produce micșorarea celulei este denumită *hipertonă*; soluțiile de clorură de sodiu cu concentrația mai mare de 0,9% sînt hipertone.

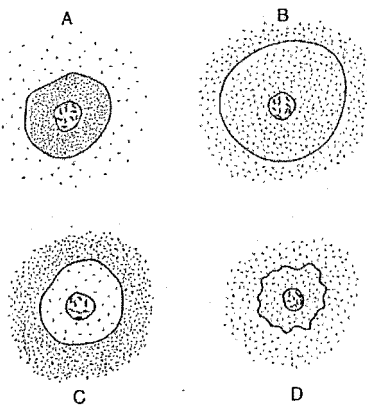


Fig. 20-5. Stabilirea echilibrului osmotic atunci cînd celulele sînt plasate în mediu hipoton sau hipertonic.

Glucoza și alte soluții administrate în scop nutritiv

Desori se administrează intravenos multe tipuri de soluții nutritive bolnavilor care nu se pot alimenta natural. Cele mai folosite sînt *soluțiile de glucoză* și în măsură mai mică soluțiile de *aminoacizi*. Sînt utilizate și *soluțiile de lipide omogenizate*. Atunci cînd se administrează aceste soluții este necesară fie aducerea la izotonicitate a concentrației substanțelor osmotice active necesare, fie administrarea acestor soluții suficient de lent pentru a nu perturba echilibrul osmotic al lichidelor organismului. Totuși, după ce glucoza sau alte substanțe nutritive sînt metabolizate, desori rămîne un exces de apă. De obicei, rinichii excretă această apă sub forma unei urini foarte diluate. Astfel, rezultatul net al acestor perfuzii este doar administrarea substanțelor nutritive.

EDEMUL

Edemul reprezintă prezența în țesuturile organismului a unui exces de lichid. În multe cazuri, edemul apare în special în compartimentul lichidului extracelular, dar poate implica și lichidul intracelular. Edemul intracelular apare în două situații.

Prima este reprezentată de *deprimarea sistemelor metabolice tisulare sau o nutriție inadecvată a celulelor*, care pot produce edem intracelular sever. Acesta apare de obicei în orice zonă a organismului în care fluxul sangvin local este prea scăzut iar aportul de oxigen și alte substanțe nutritive este prea mic pentru a putea menține un metabolism tisular normal. Aceasta deprimă activitatea pompelor ionice membranare, în special pompa care scoate sodiul din celulă. Astfel, cînd sodiul intră în celulă pompa nu-l mai poate scoate în exterior; astfel, sodiul produce osmoza apei în celulă în mod corespunzător. Acest fapt poate crește volumul intracelular al unei zone tisulare, de exemplu chiar un membru inferior ischemic în întregime, cu de două ori și chiar mai mult decât normal. De obicei acesta este un preludeu al necrozei tisulare.

O a doua situație – *edemul intracelular se produce în zone tisulare inflamate*. Inflamația are de obicei un efect direct asupra membranelor celulare, permeabilizîndu-le, astfel că sodiul și alți ioni intră în celulă, cu osmoza consecutivă a apei în celulă.

Edemul lichidului extracelular

În afară de situațiile în care se produce un edem intracelular, un mare număr de cauze pot produce edem extracelular. Acestea pot fi clasificate în două tipuri: (1) edem produs de extravazarea exagerată de lichid din singele capilare sau insuficiența sistemului limfatic de a drenea lichidul din interstiții, și (2) edem produs de retenția renală de apă și sare.

Edemul produs de extravazarea exagerată de lichid din capilare sau de obstrucția limfatică

Evident, lichidul interstițial se va acumula în exces și va produce edem extracelular dacă din capilare filtrează lichid în exces în interstiții sau un blocaj limfatic împiedică

întoarcerea lichidului interstițial și a proteinelor în circulație. În continuare este prezentată o listă parțială a diferitelor situații care pot produce edem extracelular prin unul din cele două mecanisme.

- I. Presiune capilară crescută
 - A. Retenție renală excesivă de apă și sare
 - B. Presiune venoasă ridicată
 1. Insuficiență cardiacă
 2. Stază venoasă localizată
 3. Insuficiența pompelor venoase
 - (a) Paralizie musculară
 - (b) Părți imobilizate ale organismului
 - (c) Insuficiența valvelor venoase

- II. Scăderea proteinelor plasmatic
 - A. Pierderi de proteine prin urină (nefroză)
 - B. Pierderi de proteine prin lipsă tegumentară
 1. Arsuri
 2. Răni
 - C. Sinteză proteică insuficientă
 1. Boli hepatice
 2. Malnutriție gravă proteică și calorică

- III. Permeabilitate capilară crescută
 - A. Reacții imune care produc eliberarea de histamină sau alte substanțe imune
 - B. Toxine
 - C. Infecții bacteriene
- IV. Blocajul drenajului limfatic
 - A. Blocajul ganglionilor limfatici în cancer
 - B. Blocajul ganglionilor limfatici în infecții în special în filarioză.

Una din cele mai frecvente cauze de edem în organism este *insuficiența cardiacă*, producînd edem prin mai multe mecanisme. În primul rînd, inima nu poate pompa sîngele din vene în artere în mod normal; astfel presiunea crește în vene și în capilare. În al doilea rînd presiunea arterială tinde să scadă; aceasta scade eliminările urinare de apă și sare de către rinichi.

La pacienții cu insuficiență cardiacă predominant stîngă fără o insuficiență cardiacă dreaptă semnificativă, inima dreaptă pompează sîngele în mod normal în plămîni, dar acesta nu poate trece mai departe din venele pulmonare în inima stîngă. Prin urmare, toate presiunile pulmonare, inclusiv presiunea capilară pulmonară, cresc mult peste normal și produc edemul pulmonar grav. Acesta este discutat în capitolul 27.

Edemul produs de retenția renală de apă și sare

În prezentările anterioare din acest capitol, am arătat că, în mod normal, clorura de sodiu rămîne aproape în totalitate în compartimentul lichidului extracelular; doar mici cantități intră în celule. De asemenea, în capitolele următoare vom vedea că cele mai multe boli care compromit funcția renală au o tendință marcată de a reduce excreția de apă și sare prin urină. De aceea, de cele mai multe ori în lichidul extracelular crește foarte mult cantitatea de clorură de sodiu și de apă. Aceasta are două consecințe: (1) edem extracelular întins și (2) hipertensiune datorată creșterii volemiei (dacă toate celelalte funcții circulatorii sînt normale), așa cum am arătat în capitolul 16. De exemplu, la copiii cu glomerulonefrită acută, cînd glomerulii renali sînt blocați prin inflamație și

astfel nu filtrează cantitățile necesare de lichid, dezvoltă edeme extracelulare în întregul organism și o dată cu acestea și hipertensiune.

Relația dintre presiunea lichidului interstițial și volumul lichidului interstițial

În capitolul 13 am arătat că presiunea lichidului interstițial în cele mai multe țesuturi subcutanate libere este ușor mai mică decât presiunea atmosferică — aceasta înseamnă că o ușoară *sucțiune* în țesuturi de aproximativ -3 mm Hg menține țesuturile strâns alipite. Figura 20-6 ilustrează cu aproximație efectul diferitelor valori ale presiunii lichidului interstițial asupra volumului lichidului interstițial, prin extrapolare la organismul uman din studiile pe animale. De remarcat că la -3 mm Hg, volumul lichidului interstițial este de aproximativ 12 litri. Mai mult, în mod virtual acest lichid este sub formă de gel. Aceasta înseamnă că lichidul este *legat într-o țesătură de filamente de proteoglicani*, astfel încât nu există spații de lichid "liber" mai mari de câteva sutimi de micron diametru. Importanța gelului este că acesta previne curgerea cu prea mare ușurință a lichidului printre țesuturi din cauza trilioanelor de filamente de proteoglicani care acționează ca un "burete". De asemenea, când presiunea lichidului interstițial scade la valori foarte negative, lichidul din gel nu

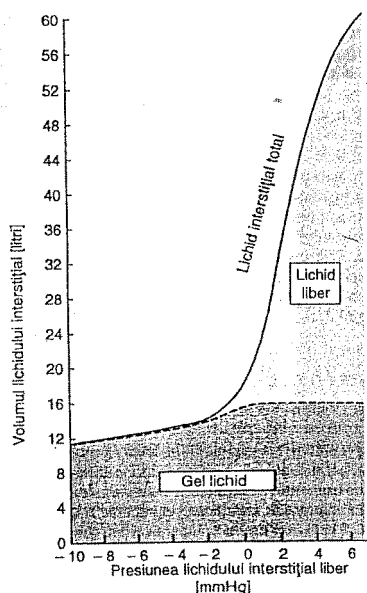


Fig. 20-6. Efectul creșterii presiunii lichidului interstițial asupra volumelor de lichid interstițial total, lichid sub formă de gel și lichid liber. Observați că lichidul liber apare în cantități semnificativ crescute doar după ce presiunea lichidului liber interstițial devine pozitivă. (Modificat după Guyton, Granger și Taylor: *Physiol.Rev.*, 51:527, 1971)

se contractă foarte mult deoarece rețeaua de filamente de proteoglicani conferă o rezistență elastică la compresie. Astfel că, deși presiunea negativă interstițială are un anumit domeniu de variație, volumul lichidului interstițial nu variază foarte mult, chiar dacă gradul de sucțiune variază de la -1 mm Hg până la -10 mm Hg sau chiar -20 mm Hg.

Efectul presiunii pozitive asupra volumului interstițial — "lichidul liber" și edemele care lasă godeu. Observați în partea dreaptă a figurii 20-6 creșterea bruscă a volumului interstițial atunci când presiunea lichidului interstițial crește peste nivelul presiunii atmosferice (devine presiune pozitivă). Deoarece țesuturile laxo subcutanate ale organismului sînt foarte distensibile, o presiune pozitivă de numai 2, 3 sau 4 mm Hg poate crește volumul lichidului interstițial de la valoarea normală de 12 litri la de 2 sau de 3 ori față de normal. Mai mult, cea mai mare parte a excesului de lichid este "lichid liber" care formează spații mari de lichid în țesuturi care nu mai sînt menținute strîns într-o țesătură de gel tisular. Astfel, lichidul se poate deplasa ușor prin spațiile tisulare. Cînd se împlințe acest lucru, se spune că edemul "lasă godeu" deoarece prin digitopresiune lichidul din acea zonă este împins în zonele învecinate. Apoi, cînd ridicăm degetul, în țesut rămîne un godeu timp de cîteva secunde sau uneori chiar minute, pînă cînd godeul se umple din nou cu lichidul care vine din țesuturile învecinate.

Conceptul de "factor de siguranță antiedem"

S-a constatat că pentru a produce edem, anomalia respectivă trebuie să fie suficient de severă. Motivul este existența așa-numitului factor de siguranță antiedem. Acest factor constă din trei mecanisme distincte:

1. Figura 20-6 ilustrează că edemul nu apare decît atunci cînd presiunea lichidului interstițial devine mai mare decît presiunea atmosferică. De aceea, trebuie ca mai întîi *presiunea negativă a lichidului interstițial să fie anulată și să devină pozitivă* pentru a apărea edemele. Evident că datorită acestui factor de siguranță, poate preexista o oarecare disfuncție a filtrării capilare, sau chiar un grad de obstrucție limfatică înainte ca edemele să se producă.
2. *Fluxul limfatic poate crește de 10 pînă la 50 de ori*, aceasta constituind un alt factor de siguranță, deoarece vasele limfatice pot transporta cantități mari de lichid pe măsură ce acesta se formează și previne creșterea presiunii lichidului interstițial la valori pozitive.
3. Prin creșterea fluxului limfatic, crește și cantitatea de proteine transportate din interstiții, astfel scăzînd presiunea coloidosmotică a lichidului interstițial. Aceasta este denumită "*spălarea proteinelor din lichidul interstițial*". Pe măsură ce proteinele sînt îndepărtate din interstiții, crește diferența dintre presiunea coloidosmotică a plasmei și presiunea coloidosmotică interstițială, crescînd astfel absorbția osmotică a lichidului din interstiții în capilare. Aceasta, de asemenea, amplifică efectul de siguranță antiedem.

Dacă punem împreună toți acești factori, constatăm că presiunea capilară în țesuturi periferice poate crește teoretic la un adult normal pînă la 34 mm Hg, deci aproximativ dublu față de valoarea normală de 17 mmHg, fără ca edemele să apară.

Astfel, conceptul de factor de siguranță antiedem explică de ce nu avem edeme în permanență.

REFERINȚE

- Gilmore, J.P.: *Neural control of extracellular volume in the human and nonhuman primate*. In Shepherd, J.T. and Abboud, F.M. (eds.): *Handbook of Physiology*, Sec.2, vol.III. Bethesda, Md., Am.Physiol.Society 1983, p.885.
- Guyton, A.C. et al: *Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of Body Lichids*. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1975.
- Guyton, A.C. et al: *Interstitial liquid pressure: Physiol.Rev.*, 51:527, 1971.
- Haas, M.: *Properties and diversity of Na-K-Cl cotransporters*. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:443, 1989.

- Kokko, J.P. and Tannen, R.L.: *Lichids and electrolytes*. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1986.
- Lebenthal, E.: *Total Parenteral Nutrition: Indications, Utilization, Complications and Pathophysiological Considerations*. New York, Raven Press, 1986.
- Maxwell, M.H. et al (eds.): *Clinical disorders of Lichid and Electrolyte Metabolism*. 4th ed., New York, McGraw-Hill Book Co., 1987.
- Post, R.L.: *Seeds of sodium, potassium ATPase*. *Annu.Rev.Physiol.* 51:1, 1989.
- Rose, B.D. (ed.): *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 3rd ed. New York, McGraw-Hill Book Co., 1989.

INTREBĂRI

1. Ce procentaj din organism este reprezentat de apă, și cum este aceasta repartizată între compartimentele lichidiene intracelulare și extracelulare?
2. Enumerați componentele lichidului extracelular.
3. Cît este volumul sanguin, cît din acesta este volumul plasmatic și cît volumul eritrocitar. Explicați noțiunea de hematocrit.
4. Explicați principiul diluției, de măsurare a volumului lichidelor corpului. Dați un exemplu, utilizînd formula de calcul a volumului.
5. Care sînt conștenții cei mai importanți ai lichidului intracelular?
6. Care sînt conștenții cei mai importanți ai lichidului extracelular?
7. Care este, cu aproximație, presiunea osmotică a lichidelor corpului? Cît de mare este contribuția ionilor de sodiu și de clor la presiunea osmotică a lichidului extracelular?
8. Explicați ce se înțelege prin izotonicitate, hipotonicitate și hipertonicitate.
9. De ce inflamația sau deprimarea proceselor metabolice tisulare provoacă edem celular?
10. Enumerați anomaliile capilare și limfatice care pot produce edeme și explicați în fiecare din cazuri cum se produc aceste edeme.
11. Ce legătură există între presiunea pozitivă tisulară și edem?
12. Explicați rolul împleturit din filamente de proteoglicani existentă în spațiile interstițiale.
13. Ce se înțelege prin "factor de siguranță împotriva edemului"? Prin ce mecanisme se generează acest factor?

21

Formarea urinei de către rinichi

Rinichi au două funcții majore. Prima este de a excreta cea mai mare parte a produșilor finali de metabolism ai organismului, iar cea de-a doua este de a controla concentrațiile majorității constituenților organismului. În acest capitol ne propunem să tratăm mecanismele de bază ale formării urinei. Apoi, în capitolele următoare, vom prezenta în detaliu mecanismele de excreție și de control ale diferiților constituenți urinari.

Anatomia funcțională a rinichiului

Cei doi rinichi conțin împreună aproximativ 2.000.000 de nefroni, fiecare nefron fiind apt să producă urină. Din acest motiv nu este necesar să discutăm despre rinichi în ansablu, ci mai degrabă despre funcția unui nefron pentru a explica funcția rinichiului. Nefronul este alcătuit, în principal, din (1) un *glomerul* prin care se realizează filtrarea plasmiei sanguine, și (2) un *tub lung* în care lichidul filtrat, în drumul său către *pelvisul renal*, este transformat în urină.

Figura 21-1 arată planul general de organizare a rinichiului și a tractului urinar, punând accent pe diferența dintre *cortexul* și *medulara* renală. Fig. 21-2 A ilustrează anatomia nefronului, care poate fi descrisă astfel: sîngele intră în *glomerul* prin *arteriola aferentă* și iese din acesta prin *arteriola eferentă*. *Glomerulul* este o rețea de pînă la 50 de ramuri capilare, paralele, anastomozate între ele, acoperite de celule epiteliale și învelite în *capsula Bowman*. Presiunea sîngelui din *glomerul* produce filtrarea plasmiei în *capsula Bowman* și, de aici, lichidul ajunge în *tubul proximal* care se găsește în *cortexul renal* împreună cu *glomerulii*.

Din *tubul proximal* lichidul ajunge în *ansa Henle*, care coboară adînc în parenchimul rinichiului, unele anse ajungînd pînă la vîrfurile medularei renale. Fiecare ansă este alcătuită dintr-o porțiune *descendentă* și una *ascendentă*. Pereții porțiunii descendente și a jumătății inferioare a celei

ascendente sînt foarte subțiri și din acest motiv acest segment se numește *segmentul subțire* al ansei Henle. Restul porțiunii ascendente a ansei Henle care se îndreaptă din nou spre *cortexul renal* are pereții la fel de groși ca și celelalte porțiuni ale tubului urinar; această parte a ansei Henle este denumită *segmentul îngroșat* al porțiunii ascendente.

După ce trece prin *ansa Henle*, lichidul ajunge în *tubul distal*, care, la fel ca și *tubul proximal*, se găsește în *cortexul renal*. Apoi, încă de la nivelul *cortexului*, mai mulți tubi distali (maximum opt) confluează și formează *tubul colector cortical*, care se întoarce din nou dinspre *cortexul renal* spre *medulara*, pe care o străbate descendent, devenind *tub colector medular*, numit mai simplu *tub colector*. Mai multe tuburi colectoare confluează și formează tuburi din ce în ce mai mari care străbat *medulara* paralel cu *ansele Henle*. Cele mai mari tuburi colectoare se varsă în *pelvisul renal* prin vîrfurile *papilelor renale*. *Papilele* sînt proeminențe conice ale *medularei* care proemină în *calicele renale*, care sînt niște recesuri ale *pelvisului renal*. În fiecare rinichi sînt aproximativ 250 de astfel de tuburi colectoare mari, fiecare adunînd urina de la cca 4000 de nefroni.

Pe măsură ce filtratul *glomerular* trece prin tubi, peste 99% din apă și cantități variabile din diferitele substanțe dizolvate se reabsorb în sistemul vascular, iar mici cantități din unele substanțe sînt secretate în interiorul tubilor, prin celulele epiteliale tubulare. Apa și substanțele dizolvate care rămîn în tubi formează urina.

Rețeaua capilară peritubulară și vasa recta. În jurul întregului sistem tubular al rinichiului există o rețea bogată de capilare, numită *rețea capilară peritubulară*. Această rețea primește sînge din *arteriolele eferente*, sînge care a trecut deja prin *glomerul*. Cea mai mare parte a rețelei de capilare peritubulare se găsește în *cortexul renal* de-a lungul tubilor proximali, tubilor distali și tubilor colectori corticali. Din porțiunile mai profunde ale acestei rețele peritubulare se desprind ramuri capilare lungi, care formează anse, numite *vasa recta*, ce intră adînc în *medulara* însoțind *ansele Henle*

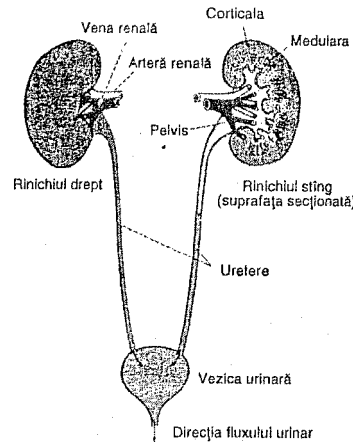


Fig. 21-1. Planul general de organizare a sistemului urinar.

pînă la papilele renale. Apoi, la fel ca și *ansele Henle*, se reîntorc în *cortex* și se varsă în *vene* corticale.

Diagrama funcției nefronului. Figura 21-3 ilustrează o diagramă simplificată a nefronului "fiziologic". Această schemă conține cea mai mare parte a structurilor funcționale ale nefronului și este folosită pentru a explica multe aspecte ale funcției renale.

Fundamentele teoretice ale funcției nefronului

Funcția de bază a nefronului este de a curăța sau de a "epura" plasma sanguină de substanțe nefolositoare pe măsură ce sîngele trece prin rinichi. Substanțele care trebuie eliminate sînt în principiu produșii finali de metabolism, cum ar fi ureea, creatinina, acidul uric și urații. În plus, multe alte substanțe, precum ionii de sodiu, clor și hidrogen, au tendința de a se acumula în organism în exces; nefronul este cel care are rolul de a curăța plasma de acest exces.

Mecanismul principal prin care nefronul "curăță" plasma de substanțe nefolositoare este: (1) un mare procent din plasma sanguină ce trece prin *glomerul* este filtrată prin membrana capilară *glomerulară* în sistemul tubular al nefronului (în fiecare minut se filtrează aproximativ o cincime din plasmă). (2) Apoi, pe măsură ce lichidul filtrat trece prin tubi, *substanțele nedorite (nefolositoare) nu se reabsorb*, în timp ce *substanțele folositoare, în special cea mai mare parte din apă și mulți electroliți, sînt reabsorbite* în plasma capilarelor peritubulare. Altfel spus, substanțele folositoare din lichidul din tubi se reîntorc în sînge, iar cele nefolositoare trec în urină.

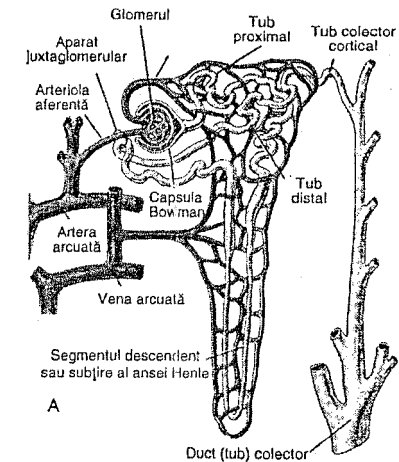
Un al doilea mecanism prin care nefronul curăță plasma de alte substanțe nefolositoare este *secreția*. Prin acest mecanism, substanțele sînt secretate din plasmă direct prin celulele epiteliale tubulare în lichidul din tubi. Astfel, urina formată este compusă în principal din substanțe filtrate, dar și din mici cantități de substanțe secretate.

FLUXUL ȘI PRESIUNILE SÂNGELUI ÎN RINICHI

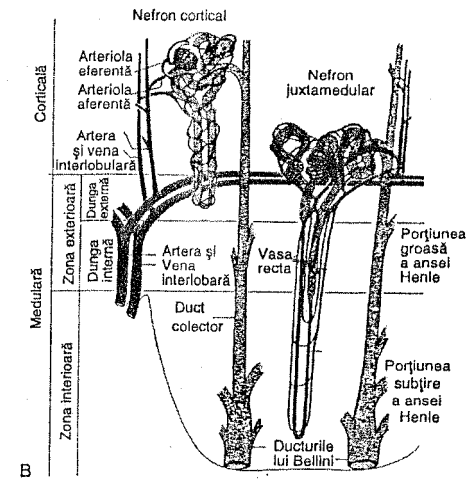
Fluxul sangvin renal

Debitul de sînge prin ambii rinichi ai unui bărbat de 70 de kilograme este de cca 1.200 ml/min.

Din debitul cardiac total, 21% trece prin rinichi. Acesta poate să varieze între 12% și 30% la adultul normal în repaus.



A



B

Fig. 21-2.A. Nefronul (După Smith: The Kidney: Structure and Functions in Health and Disease. New York, Oxford University Press, 1951.) B. Diferențele dintre nefronul cortical și juxtamedular (După Pitts: Physiology of the Kidney and Body Fluids. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1974.)

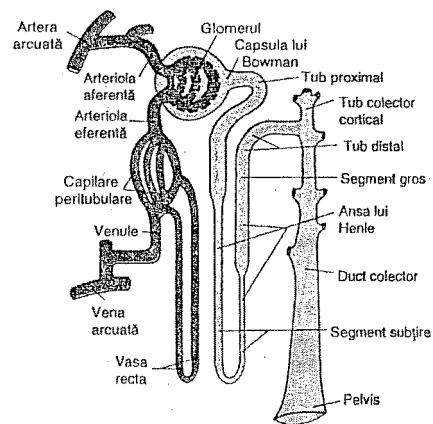


Fig.21-3. Nefronul funcțional.

Aspecte particulare ale fluxului sanguin renal. Observați în fig. 21-3 că există două paturi capilare asociate nefronului: (1) *glomerulul* și (2) *capilarele peritubulare*. Patul capilar glomerular primește sânge din *arteriola aferentă*, iar din această rețea capilară sângele ajunge în patul capilar peritubular prin *arteriola eferentă*, care opune o rezistență considerabilă la fluxul de sânge. Prin urmare, patul capilar glomerular este un *pat capilar de înaltă presiune*, în timp ce capilarele peritubulare sînt un *pat capilar de joasă presiune*. Datorită presiunii ridicate din glomerul, acesta funcționează într-un mod similar cu capătul arterial al capilarelor tisulare, lichidul filtrînd în permanență din glomerul în capsula Bowman. Pe de altă parte, presiunea scăzută din capilarele peritubulare face ca acestea să funcționeze în același mod ca și capătul venos al capilarelor tisulare, lichidul fiind absorbit continuu în capilare.

Fluxul sanguin în vasa recta. Un segment particular al sistemului capilar peritubular îl reprezintă vasa recta, care este o rețea de capilare care coboară în medulară în jurul ansei Henle. Aceste capilare formează anse în medulara renală și apoi se reintorc în corticală, înainte să se verse în vene. Vasa recta joacă un rol deosebit în procesul de concentrare a urinei, așa cum vom arăta în capitolul 22.

Doar un mic procent din fluxul sanguin renal total (cca 1-2%) curge prin vasa recta. Altfel spus, fluxul sanguin prin medulara renală este derizoriu, comparativ cu fluxul sanguin rapid din corticală.

Presiunile în circulația renală

Figura 21-4 ilustrează presiunile aproximative în diferitele segmente ale tubilor, și anume o presiune inițială de aproximativ 100 mm Hg în arterele arcuate mari și de aproximativ 8 mm Hg în venele care drenează sângele în final. Zonele principale de rezistență la fluxul sanguin prin nefron sînt: (1) *arterele renale mici și arteriola aferentă*, și (2) *arteriola eferentă*. În arterele renale mici și arteriola aferentă, presiunea scade de la 100 mm Hg (la capătul arterial) la o presiune estimată aproximativ la 60 mm Hg în glomerul. Pe măsură ce sângele

curge din glomerul prin arteriola eferentă spre capilarele peritubulare, presiunea scade cu încă 47 mm Hg pînă la o presiune medie în capilarele peritubulare de 13 mm Hg. Astfel, patul capilar de mare presiune din glomerul funcționează la o presiune medie de cca 60 mm Hg și determină filtrarea rapidă a lichidului, în timp ce patul capilar peritubular, de joasă presiune, funcționează la o presiune capilară medie de cca 13 mm Hg, permițînd reabsorbția rapidă a apei, datorită presiunii osmotice plasmatice ridicate.

Funcția capilarelor peritubulare

Cantități enorme de lichid, aproximativ 180 litri, filtrează în fiecare zi prin glomeruli; cu excepția a 1 pînă la 1,5 litri care formează urina, restul este reabsorbit din tubi în spațiile interstițiale renale și de aici în capilarele peritubulare. Această cantitate este de aproximativ patru ori mai mare decît cantitatea totală de lichid reabsorbit la capătul venos al tuturor capilarelor din organism.

FILTRAREA GLOMERULARĂ ȘI FILTRATUL GLOMERULAR

Membrana glomerulară și permeabilitatea glomerulară. Lichidul care filtrează prin glomerul în capsula Bowman este numit *filtrat glomerular*, iar membrana capilarelor glomeru-

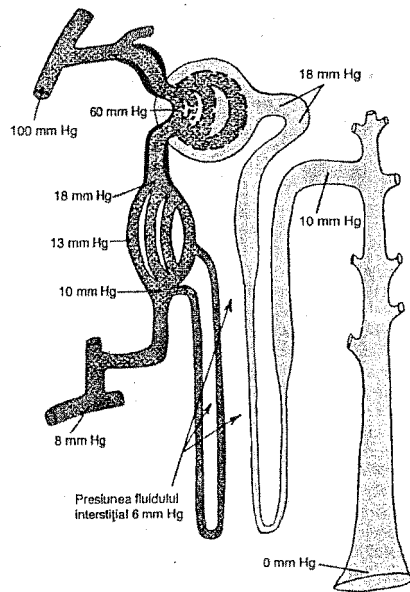


Fig.21-4. Valorile aproximative ale presiunilor în diferitele puncte ale vaselor și tubilor nefronului funcțional și în fluidul interstițial.

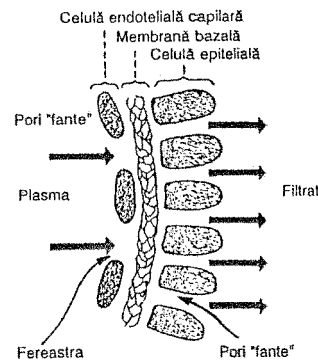


Fig.21-5. Structura funcțională a membranei glomerulare.

lare este numită *membrană glomerulară*. Deși, în general, această membrană este asemănătoare cu celelalte membrane capilare din organism, ea are câteva particularități, așa cum se poate vedea în fig.21-5. În primul rînd, ea are trei straturi importante: (1) *stratul endotelial capilar*, (2) o membrană bazală, și (3) un strat de celule epiteliale care în figură sînt reprezentate pe suprafața externă a capilarului glomerular. Cu toate acestea, în pofida numărului de straturi, permeabilitatea membranei glomerulare este de 100-500 ori mai mare decît a capilarelor obișnuite.

Permeabilitatea foarte mare a membranei glomerulare este dată de structura ei particulară. *Celulele endoteliale* ale capilarelor glomerulare sînt străbătute de mii de pori mici numiți *fenestre*. Apoi, în exteriorul celulelor endoteliale există o *membrană bazală*, alcătuită în special dintr-o țesătură de fibrele de colagen și proteoglicani care are de asemenea spații largi prin care lichidul filtrează ușor. Al treilea strat al membranei glomerulare este cel al *celulelor epiteliale* de la suprafața glomerulului. Aceste celule nu sînt continue, ci sînt, de fapt, niște prelungiri, denumite *pedicele*, care acoperă membrana bazală. Fig.21-6 este obținută prin microscopia electronică de baleiaj și reprezintă suprafața externă a capilarului glomerular, evidențiind miile și milioanele de minuscule pedicele ale celulelor epiteliale, dispuse paralel. Aceste pedicele delimitează niște fante înguste numite "*fante-pori*" prin care trece filtratul glomerular.

Astfel filtratul glomerular trece prin trei straturi diferite pînă să ajungă în capsula Bowman, dar fiecare din cele trei straturi este de cîteva sute de ori mai permeabil decît membrana capilară obișnuită, ceea ce explică volumul foarte mare pe minut al filtratului glomerular. Totuși, în pofida permeabilității foarte mari, membrana glomerulară are o foarte mare selectivitate în privința mărimii moleculelor care trec prin ea.

Pe ansamblu, permeabilitatea membranei glomerulare pentru substanțe cu masa moleculară diferită (exprimată prin raportul dintre concentrația substanței dizolvate în filtratul glomerular și concentrația ei în plasmă) este aproximativ următoarea:

Masă moleculară	Permeabilitate	Exemplu de substanță
5.200	1.00	Inulina
30.000	0.5	Proteine foarte mici
69.000	0.005	Albumina

Aceasta înseamnă că substanțele cu masa moleculară de 5200 filtrează la fel de ușor ca apa, dar din proteinele cu masă moleculară de 69.000 filtrează doar 0,5 % din numărul de molecule. De notat că masa moleculară a celei mai mici proteine plasmatice, albumina, este de 69.000. Din acest motiv, practic, putem considera că membrana glomerulară este aproape impermeabilă pentru proteinele plasmatice, dar are o permeabilitate foarte mare pentru toate celelalte substanțe dizolvate în plasma normală.

Există două explicații fundamentale pentru marea selectivitate moleculară a membranei glomerulare. Prima este mărirea porilor membranari. Astfel, porii sînt suficient de mari pentru a permite trecerea moleculelor cu diametrul de pînă la 8 nanometri. Totuși, diametrul moleculei de albumină plasmatică este de doar 6 nanometri, deci este mai mic decît diametrul porilor. Atunci, de ce nu trec moleculele proteice decît în cantități reduse? Răspunsul la această întrebare este cel de-al doilea factor care determină permeabilitatea membranei: *membrana bazală a porilor glomerulari este căptușită cu un complex de proteoglicani care au o încărcătură electrică negativă foarte puternică*. Proteinele plasmatice au de asemenea o mare încărcătură electrică negativă. Din acest motiv, respingerea electrostatică a moleculelor de către pereții porilor împiedică practic trecerea oricărei molecule proteice a cărei masă moleculară a depășit 69.000.

Compoziția filtratului glomerular. Filtratul glomerular are aproape aceeași compoziție ca și lichidul care filtrează în interstiții la capătul arterial al capilarelor. Nu are deloc eritrocite și conține cam 0,03 procente proteine, adică aproximativ 1/240 din proteinele plasmatice.

Se consideră că, practic, *filtratul glomerular este o plasmă care nu conține proteine în cantități semnificative*.

Debitul filtrării glomerulare

Cantitatea de filtrat glomerular care se formează în fiecare minut prin toți nefronii ambilor rinichi se numește *debitul*



Fig.21-6. Imagine microscopică de scanning a unui glomerul din rinichiul normal de șobolan. Celulele epiteliale viscerale sau podocitele (P), trimis multiple prelungiri în exteriorul corpului celular, care înfășoară ansele capilare izolate. Observați că pedicelele alăturate provin de la podocite diferite. (Mărire x 3300.) (După Brenner și Rector: The Kidney, Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1986.)

filtrării glomerulare. Normal, acesta este de aproximativ 125 ml/min. Altfel spus, cantitatea totală de filtrat glomerular care se formează zilnic este de cca 180 litri, sau mai mult decât de două ori greutatea corporală. Peste 99% din filtrat este reabsorbit în mod normal în tubii uriniferi, restul trecând în urină.

Fracția de filtrare. Fracția de filtrare este procentul din fluxul plasmatic renal care devine filtrat glomerular. Dacă fluxul plasmatic normal prin ambii rinichi este de 650 ml/min, iar debitul normal al filtrării glomerulare este de 125 ml/min, fracția de filtrare este de aproximativ 1/5 sau 20%.

Dinamica filtrării prin membrana glomerulară

Aceleași forțe care realizează filtrarea lichidelor din segmentul cu înaltă presiune al oricărui capilar, realizează și filtrarea la nivelul glomerulului în capsula Bowman. Aceste forțe sînt:

1. **Presiunea din capilarele glomerulare**, care determină filtrarea prin membrana glomerulară.
2. **Presiunea din capsula Bowman**, în exteriorul capilarelor, care se opune filtrării.
3. **Presiunea coloidosmotică a proteinelor plasmatice din capilare**, care se opune de asemenea filtrării.
4. **Presiunea coloidosmotică a proteinelor din capsula Bowman** favorizează filtrarea; în mod normal filtrează foarte puține proteine, astfel că acest factor este neglijabil și este considerat a fi zero.

Presiunea glomerulară. Presiunea glomerulară este presiunea medie în capilarele glomerulare. Din păcate, aceasta a fost măsurată direct doar la un singur mamifer, la șobolan, la care valoarea ei medie este de 45 mm Hg. Totuși, din măsurători indirecte multiple s-a calculat a fi 60 mm Hg la cîine. Deoarece omul este considerat un mamifer mare, se poate considera că valoarea medie a presiunii glomerulare este de 60 mm Hg, deși, așa cum vom vedea mai tîrziu, poate crește sau scădea foarte mult în anumite situații.

Presiunea în capsula Bowman. În prezent s-au făcut măsurători ale presiunii în capsula Bowman la animale mici, și măsurători ale presiunii în diferite puncte ale tubilor uriniferi, inserînd micropipete în lumenul acestora. Pe baza acestor studii, *presiunea capsulară la om este estimată la aproximativ 18 mm Hg.*

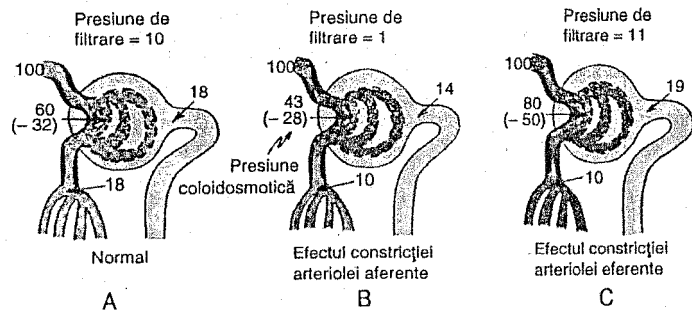


Fig. 21-7. A. Presiunile normale în diferitele puncte ale nefronului și presiunea normală de filtrare. B. Efectul constricției arteriolei aferente asupra presiunilor din nefron și asupra presiunii de filtrare. C. Efectul constricției arteriolei eferente asupra presiunilor din nefron și asupra presiunii de filtrare.

Presiunea coloidosmotică în capilarele glomerulare. Deoarece aproximativ o cincime din plasma din capilare filtrează în capsula Bowman, concentrația proteinelor crește cu 20% pe măsură ce sîngele curge de la capătul arterial la cel venos al capilarului glomerular. În mod normal, presiunea coloidosmotică este de 28 mm Hg la intrarea în capilarele glomerulare, ea crește pînă la 36 mm Hg la ieșirea din aceste capilare, iar presiunea coloidosmotică medie este de 32 mm Hg.

Factorii care influențează filtrarea glomerulară

Influența debitului sangvin renal asupra debitului filtrării glomerulare. O creștere a fluxului sangvin prin nefron crește mult debitul filtrării glomerulare. Unul din motivele pentru care se întâmplă acest lucru este că fluxul crescut crește presiunea glomerulară, ceea ce evident mărește filtrarea. Un al doilea motiv, care însă nu este încă pe deplin înțeles este următorul: La un flux sangvin renal normal, cca 20% din plasmă este filtrată prin membrana glomerulară; de aceea concentrația proteinelor plasmatice crește foarte mult în sîngele care iese din glomerul și deci crește și presiunea coloidosmotică. Această presiune coloidosmotică crescută are un puternic efect de reducere a filtrării. Să vedem în continuare ce efect va avea fluxul sangvin crescut asupra acesteia. Pe măsură ce crește fluxul sangvin renal, cantități din ce în ce mai mari din plasmă intră în glomeruli, astfel încît filtrarea lichidului din plasmă produce o creștere mică a concentrației proteinelor și a presiunii coloidosmotice. De aceea, presiunea coloidosmotică crește mult mai puțin și deci va exercita un efect inhibitor mult mai redus asupra filtrării glomerulare. Prin urmare, chiar dacă presiunea glomerulară rămîne constantă, cu cît e mai mare debitul sangvin prin glomerul, cu atît e mai mare debitul filtrării glomerulare.

Influența constricției arteriolei aferente asupra debitului filtrării glomerulare. Constricția arteriolei aferente scade debitul sangvin prin glomerul și de asemenea și presiunea glomerulară; ambele efecte scad debitul filtrării. Acest efect este ilustrat în fig. 21-7 B. Invers, dilatarea arteriolei aferente crește debitul filtrării glomerulare.

Influența constricției arteriolei eferente asupra debitului filtrării glomerulare. Constricția arteriolei eferente creează un baraj la ieșirea sîngelui din glomerul. Ca urmare,

presiunea glomerulară va crește și creșteri mici ale rezistenței arteriolei eferente produc o ușoară creștere a debitului filtrării glomerulare, așa cum se arată în fig. 21-7 C. Totuși, în același timp scade fluxul sangvin, iar dacă constricția arteriolei eferente este moderată sau mare, plasma va rămîne un timp mai îndelungat în glomerul, și cantități suplimentare de lichid vor filtra din capilare. Aceasta va duce la o creștere excesivă a presiunii coloidosmotice, ceea ce va determina o scădere paradoxală a debitului filtrării glomerulare, în pofida presiunii glomerulare crescute.

CONTROLUL DEBITULUI FILTRĂRII GLOMERULARE ȘI AL FLUXULUI SANGVIN RENAL

În cea mai mare parte, fluxul sangvin renal și debitul filtrării glomerulare sînt reglate împreună prin mecanisme locale de control prin feedback, cu ajutorul cărora, fluxul și debitul filtrării sînt menținute la nivele constante. De aceea se spune că filtrarea glomerulară și fluxul sangvin sînt "autoreglate". Mecanismele acestor procese de autoreglare sînt următoarele:

Autoreglarea filtrării glomerulare

Debitul filtrării glomerulare rămîne în mod normal constant, avînd variații foarte mici în plus sau în minus față de valoarea normală de 125 ml/min pentru cei doi rinichi. Chiar și în cazul unor variații ale presiunii arteriale sistemice de la valori mici, de 75 mm Hg, la valori mult mai mari, de 160 mm Hg, debitul filtrării glomerulare se modifică foarte puțin. Acest efect este ilustrat în fig. 21-8 și este numit *autoreglarea debitului filtrării glomerulare.*

Importanța autoreglării debitului filtrării glomerulare. Pentru a înțelege importanța menținerii constante a debitului filtrării glomerulare, să vedem ce s-ar întâmpla dacă debitul filtrării glomerulare ar scădea, și apoi ar crește foarte mult.

La un debit de filtrare foarte scăzut, lichidul tubular va trece prin tubii uriniferi atît de lent încît practic se va reabsorbi în totalitate. Astfel, rinichiul nu va mai putea elimina substanțele reziduale.

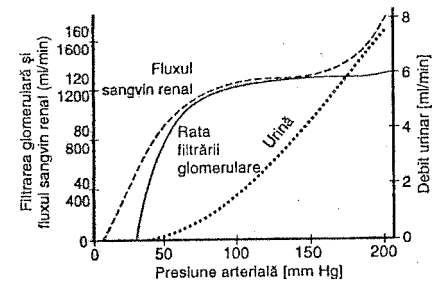


Fig. 21-8. Autoreglarea ratei de filtrare glomerulară (RFG) și fluxul sangvin renal (FSR) cînd presiunea arterială este crescută, dar lipsește autoreglarea fluxului urinar (a diurezei).

La extrema cealaltă, la un debit de filtrare glomerulară mult prea mare, fluidul va trece atît de rapid prin tubi încît nu se vor putea reabsorbi substanțele ce trebuie conservate în organism.

Astfel, se poate vedea cu ușurință că filtrarea glomerulară trebuie să aibă un anumit debit (1) pentru a asigura eliminarea prin urină a substanțelor nefolosite și (2) reabsorbția substanțelor necesare. Totuși, nu se știe bine cît de îngust trebuie să fie intervalul de variație a debitului de filtrare glomerulară pentru ca funcția sistemului de tubi să fie optimă. Pentru a sublinia cît de îngust este acest interval, analizele funcției tubulare au arătat că o creștere sau o scădere de doar 5% a debitului de filtrare are un efect considerabil, producînd fie o pierdere excesivă prin urină, de apă și substanțe dizolvate, fie o excreție insuficientă a produșilor de catabolism.

Mecanismul autoreglării filtrării glomerulare – feedback-ul tubuloglomerular

Precizia cu care trebuie să se autoregleze debitul filtrării glomerulare face necesară existența unui sistem foarte eficient care să controleze debitul filtrării. Fiecare nefron este prevăzut cu două mecanisme speciale de feedback de la tubul distal la arteriolele periglomerulare; acestea conlucrează pentru a îmbunătăți autoreglarea filtrării glomerulare. Cele două mecanisme sînt (1) un mecanism de feedback vasodilatator al arteriolei aferente și (2) un mecanism de feedback vasoconstrictor al arteriolei eferente. Combinația celor două este numită *feedback tubuloglomerular.* Procesul de feedback se desfășoară în întregime sau aproape în întregime la nivelul complexului juxtaglomerular care are următoarele caracteristici:

Complexul juxtaglomerular. Figura 21-9 ilustrează complexul juxtaglomerular, arătînd că porțiunea inițială a tubului distal, imediat după capătul segmentului îngroșat al porțiunii ascendente a ansei Henle, trece în unghiul dintre arteriolele aferentă și eferentă, practic învecinîndu-se cu fiecare din cele două arteriole. Mai mult, celulele epiteliale ale tubilor care vin în contact cu arteriolele sînt mult mai dense decât celelalte celule tubulare și sînt numite *macula densa.* Celulele maculei densa par a secreta anumite substanțe în arteriole, deoarece aparatul Golgi, organit secretor intracelular, este plasat spre arteriole și nu spre lumenul tubular, așa cum este la celelalte celule epiteliale tubulare. Observați de asemenea în fig. 21-9 că celulele musculare netede din arteriolele aferentă și eferentă sînt mai umflate, și acolo unde vin în contact cu macula densa conțin granule închise la culoare. Aceste celule sînt numite *celule juxtaglomerulare*, iar granulele sînt alcătuite în special din *renină* inactivă. Întregul complex format de macula densa și celulele juxtaglomerulare se numește *complex juxtaglomerular.*

Astfel, structura anatomică a aparatului juxtaglomerular sugerează că lichidul din tubul distal joacă un rol important în controlul funcției nefronului, furnizînd semnale de feedback atît arteriolei aferente, cît și celei eferente.

Mecanismul de feedback vasodilatator al arteriolei aferente

Un debit redus al fluxului tubular produce reabsorbția exagerată a ionilor de sodiu și clor în porțiunea ascendentă a

ansei Henle și astfel scade concentrația ionilor la nivelul maculei densa. Această scădere a concentrației ionilor inițiază un semnal dilatator al arteriolei aferente, având ca punct de plecare macula densa. Ca urmare, va crește fluxul sangvin prin glomerul, ceea ce va reduce debitul filtrării glomerulare la nivelul optim.

Astfel, se instituie un mecanism tipic de feedback negativ care controlează debitul filtrării glomerulare la un nivel stabil. Prin acest mecanism se realizează, în același timp, și *autoreglarea fluxului sangvin renal*.

Mecanismul de feedback vasoconstrictor al arteriolei eferente

O concentrație redusă a ionilor de sodiu și clor la nivelul maculei densa determină eliberarea de renină activă de către celulele glomerulare, iar aceasta, la rândul ei, determină formarea angiotensinei. Angiotensina produce vasoconstricția în special a arteriolei eferente, deoarece aceasta este foarte sensibilă la angiotensina II, mult mai sensibilă decât arteriola aferentă.

Putem descrie mecanismul vasoconstricției arteriolei eferente, care ajută la menținerea unui debit constant al filtrării glomerulare, astfel:

1. Un debit prea scăzut al filtrării glomerulare determină o reabsorbție excesivă a ionilor de sodiu și clor în porțiunea ascendentă a ansei Henle, reducând concentrația ionică la nivelul maculei densa.
2. Concentrația scăzută a ionilor determină eliberarea reninei din granulele celulelor juxtaglomerulare.
3. Renina determină formarea angiotensinei II.

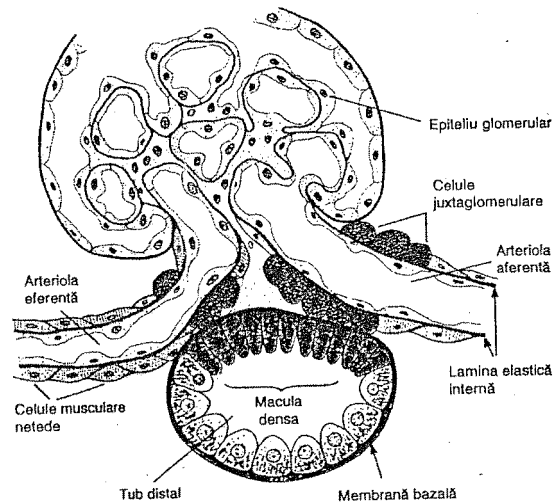


Fig.21-9. Structura aparatului juxtaglomerular, ilustrând rolul său posibil în controlul prin feedback al funcției nefronului (Modificat după Ham: Histology, Philadelphia, J.B.Lippincott Company, 1971.)

4. Angiotensina II produce constricția arteriolei eferente, ceea ce determină creșterea presiunii în glomerul și revenirea la normal a debitului filtrării glomerulare.

Astfel, se instituie un alt mecanism de feedback negativ care intervine în menținerea constantă a debitului de filtrare. Când cele două mecanisme acționează împreună, debitul filtrării glomerulare crește doar puțin, așa cum se arată în fig.21-8, deși presiunea arterială crește de la 75 la 160 mm Hg.

Influența presiunii arteriale asupra debitului urinar—fenomenul de “diureză presională”

Datorită fenomenului de autoreglare, creșterea presiunii arteriale între 75 și 160 mm Hg are un efect redus asupra fluxului sangvin renal și debitului de filtrare glomerulară. Creșterea mică a debitului de filtrare care are loc este totuși suficientă pentru a produce o creștere marcată a diurezei, efect ce este ilustrat în fig.21-8, curba cu linie punctată. Acest grafic arată că o scădere a presiunii arteriale medii de la valoarea normală de aproximativ 100 mm Hg la 50 mm Hg determină oprirea completă a debitului urinar, în timp ce dublarea valorii normale a presiunii arteriale medii (până la 200 mm Hg) determină creșterea de șapte până la opt ori a debitului urinar. Din studiul mecanismelor reabsorbției tubulare rezultă clar că reabsorbția tubulară nu crește în mod obligatoriu, atunci când crește presiunea arterială. De aceea, orice creștere a filtrării glomerulare determină automat creșterea debitului urinar. Acest efect pronunțat al presiunii arteriale asupra debitului urinar este denumit “*diureză presională*”.

Efectul stimulării simpaticului asupra fluxului sangvin renal și asupra debitului filtrării glomerulare

Nervii simpatici inervează atât arteriola aferentă, cât și arteriola eferentă precum și, parțial, tubii uriniferi. Totuși, stimularea simpatică ușoară sau moderată are un efect redus asupra fluxului sangvin renal și asupra filtrării glomerulare. Explicația este probabil aceea că mecanismele de autoreglare sînt mai eficiente decât stimularea nervoasă.

Pe de altă parte, stimularea simpatică puternică, bruscă, poate produce o vasoconstricție puternică a arteriolelor renale astfel încît debitul urinar poate scădea pînă la zero pentru cîteva minute. Apoi, după intervale prelungite de stimulare simpatică, fluxul urinar poate rămîne redus timp de mai multe ore, pînă ce presiunea arterială crește suficient de mult pentru a contracara efectele vasoconstricției simpatică continue.

REABSORBȚIA LICHIDULUI ÎN CAPILARELE PERITUBULARE

Pe măsură ce filtratul glomerular trece prin sistemul tubular renal, epiteliul tubular reabsoarbe peste 99% din apa din filtrat, precum și cantități mari de electroliți și alte substanțe. Acest lichid reabsorbit trece inițial în interstițiu și de aici în capilarele peritubulare, astfel reîntorcîndu-se în sînge, așa cum se vede în fig. 21-10.

Observați în figură că presiunea capilară peritubulară normală este de cca 13 mm Hg, în timp ce presiunea interstițială renală este în jur de 6 mm Hg. Astfel, între capilarele peritubulare și lichidul interstițial, există un gradient de presiune pozitiv de 7 mm Hg care se opune reabsorbției lichidului. Cu toate acestea, acest gradient este învins de presiunea coloid-osmotică, care este de -32 mm Hg în plasmă și de -15 mm Hg în interstițiu, deci o presiune netă de -17 mm Hg de reabsorbție osmotică a lichidului în sîngele capilar. Prin suma algebrică a gradientului presional de 7 mm Hg și a gradientului presiunii coloid-osmotice de -17 mm Hg, rezultă o presiune netă de reabsorbție de -10 mm Hg. Această presiune mare de reabsorbție determină reabsorbția continuă în capilarele peritubulare a unor mari cantități de lichid care ajung în interstițiu din tubii uriniferi.

Reabsorbția și secreția tubulară

Filtratul glomerular care intră în tubii uriniferi curge prin (1) *tubul proximal*, (2) *ansa Henle*, (3) *nibul distal*, (4) *tubul colector cortical* și apoi prin *nibul colector* pînă în *pelvisul renal*. Pe tot acest parcurs, substanțele sînt reabsorbite sau secretate selectiv de către epiteliul tubular, iar lichidul care rezultă în urma acestor procese intră în pelvisul renal sub formă de *urină*. Reabsorbția are un rol mult mai important decît secreția în formarea urinei, dar secreția are o importanță deosebită în stabilirea cantităților de ioni de potasiu, de hidrogen și a altor cîteva substanțe în urină, așa cum vom vedea mai tîrziu.

În mare, peste 99% din apa filtratului glomerular este reabsorbită în tubi. Deci, dacă unele substanțe dizolvate din filtratul glomerular nu se reabsorb deloc în tubi, în mod evident reabsorbția apei concentrează aceste substanțe de mai mult de 99 de ori.

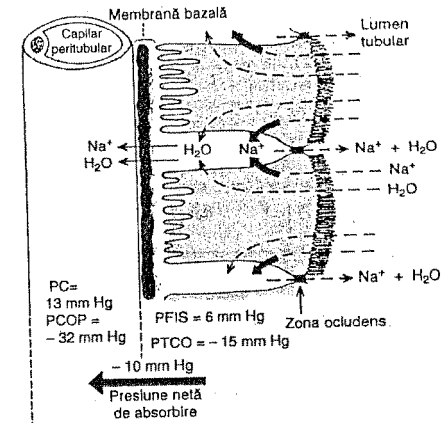


Fig.21-10. Absorbția fluidului la nivelul membranei capilarului peritubular și efectul acestuia asupra absorbției apei și sodiului prin epiteliul tubular.

Transportul activ prin membrana tubulară

Așa cum am explicat în capitolul 4, există două mecanisme principale de transport activ, *transportul activ primar* și *transportul activ secundar*. Aceste două tipuri pot fi cel mai bine explicate prin următoarele exemple.

Transportul activ primar al ionilor de sodiu prin membrana tubulară – funcția ATP-azei Na^+/K^+

Mecanismul principal de transport al ionilor de sodiu prin membrana tubulară, care se produce întotdeauna dinspre lumenul tubular spre interstițiu, este ilustrat în fig.21-11 A. Pe suprafața bazală și laterală a celulei epiteliale tubulare, membrana celulară conține un sistem bogat de ATP-aze Na^+/K^+ care scindează adenozintrifosfatul (ATP) și folosește energia eliberată pentru a scoate ionii de sodiu din celulă în interstițiu și în același timp, transportă ionii de potasiu în celulă. Totuși, fețele laterobazale ale celulei epiteliale tubulare sînt atât de permeabile pentru potasiu, încît teoretic tot potasiul difuzează imediat înapoi din celulă în interstițiu. Astfel, efectul net, ilustrat în fig. 21-11 A, este de a scoate atât de mult sodiu din celulă, încît concentrația lui intracelulară scade foarte mult. De asemenea, deoarece din celulă sînt scoase trei sarcini electrice pozitive prin ionii de sodiu, și sînt repompate numai două sarcini pozitive ca ioni de potasiu, interiorul celulei va avea un potențial foarte negativ, de -70 mV. Astfel, sînt doi factori care produc *difuziunea* ionilor de sodiu prin membrana *luminală* din lumenul tubular în interiorul celulei: (1) gradientul de concentrație a sodiului foarte mare de o parte și de alta a membranei, cu concentrație mare a sodiului în lumenul tubular și concentrație scăzută

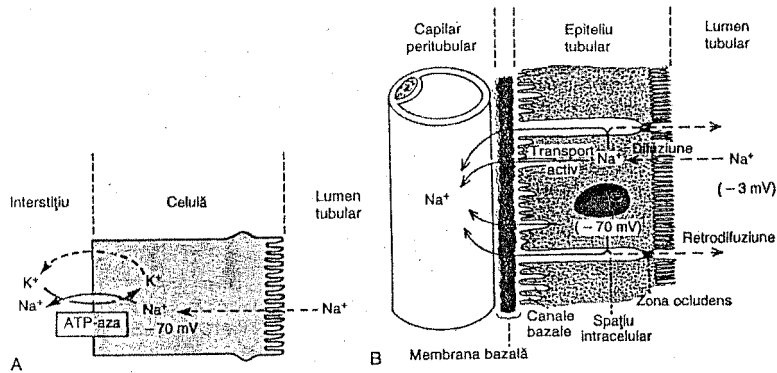


Fig.21-11. A. Mecanismul de bază al transportului activ al sodiului prin celulele epitelului tubular. Această figură ilustrează transportul activ prin pompa sodiu-potasiu, care scoate sodiul din celulă pe la polul ei laterobazal, cu scăderea concentrației intracelulare a sodiului și producerea unui potențial negativ intracelular. Acestea determină difuziunea sodiului din lumenul tubular în celula epitelială prin marginea în perie. B. Mecanismul net de transport activ al sodiului din lumenul tubular în capilarul peritubular.

intracelular, și (2) atracția ionilor pozitivi de sodiu din lumenul tubular în interiorul celei de către potențialul intracelular de -70 mV.

Absorbția activă secundară din lumenul tubular

În transportul activ secundar nu este folosită energie direct din ATP sau din altă sursă de legături fosfat macroergice. Însăși mișcarea ionilor de sodiu din lumenul tubular în interiorul celulelor activează cea mai mare parte a transportului secundar al altor substanțe. Acesta se realizează prin intermediul multor tipuri de proteine transportoare de sodiu localizate în marginea în perie a celulelor epiteliale. De exemplu, în fig.21-12 sus este ilustrat transportul activ secundar al aminoacizilor. În fiecare situație, proteina transportoare din marginea în perie se combină atât cu substanța ce urmează a fi transportată, cât și cu ionii de sodiu. Pe măsură ce sodiul intră în celulă pe seama gradientului său electrochimic, acesta trage după el glucoza sau aminoacidul. De obicei, fiecare tip de proteină transportoare este specifică pentru o anumită substanță sau pentru o clasă de substanțe. Acest tip de transport activ secundar, prin care un ion de sodiu trage o substanță atunci când trece prin membrana celulară, se numește *co-transport*.

Glucoza, aminoacizii și alți cțiva compuși organici sînt reabsorbite din tubul proximal prin co-transport cu sodiul. Ionii de clor sînt resorbiți prin co-transport în special în porțiunea îngroșată a segmentului ascendent al ansei Henle. Alte substanțe care sînt reabsorbite prin co-transport la diferite niveluri ale sistemului tubular sînt ionii de calciu, magneziu, fosfat și hidrogen.

Pe măsură ce glucoza, aminoacizii sau alte substanțe au trecut prin co-transport din lumenul tubular în celula epitelială, acestea de obicei străbat membrana bazolaterală a celei prin difuziune facilitată cu ajutorul altei proteine transportoare.

Secreția activă secundară în tubi

Cîteva substanțe sînt secretate în tubi prin mecanism activ secundar. În general, procesul este invers celui discutat în paragrafele anterioare despre absorbția secundară. Cîteva dintre substanțele importante care sînt secretate în diferitele segmente tubulare prin acest mecanism sînt ionii de hidrogen, potasiu și urat. Ca un exemplu, în fig.21-12 jos este arătată secreția activă secundară a ionilor de hidrogen în tubul proximal.

Reabsorbția pasivă a apei: osmoza prin epitelium tubular

Prin transportul activ primar sau secundar al diferiților solviți din tubi în celulele epiteliale, concentrația lor scade în lumenul tubular și crește în interstițiu. Evident, aceasta creează o diferență de concentrație care va determina osmoza apei în același sens cu sensul în care au fost transportați solviții.

O mare parte a acestui proces de osmoză se produce prin așa numitele joncțiuni strînse dintre celule. Motivul este că așa-numitele joncțiuni strînse nu sînt chiar atât de ferme pe cît ne-ar face să credem numele lor și, în plus, permit difuziunea rapidă a apei, precum și a unor ioni de dimensiuni mici. Acest lucru este valabil, în special, în tubii proximali în care aceste joncțiuni sînt foarte laxe. Pe măsură ce solviții se reabsorb prin celulele epitelului tubului proximal, crește osmolaritatea interstițiului, ceea ce determină aproape instantaneu osmoza unei mari cantități de apă.

În segmentele mai distale ale sistemului tubular, începînd de la ansa Henle, joncțiunile strînse sînt mult mai ferme, ceea ce reduce din suprafața liberă a membranelor celulelor epiteliale. De aceea, în general, porțiunile distale ale sistemului tubular sînt mult mai puțin permeabile pentru apă decît tubul proximal.

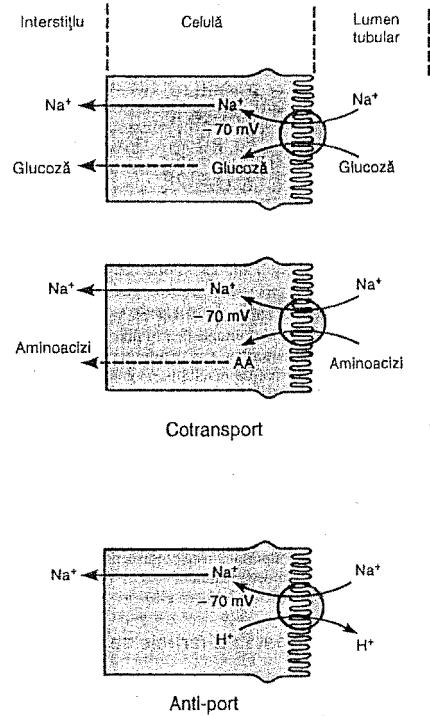


Fig.21-12. Mecanismul transportului activ secundar. Cele două celule de sus arată co-transportul glucozei și al aminoacizilor prin marginea în perie a celulelor epiteliale împreună cu ionii de sodiu, urmat de difuziunea facilitată prin membranele bazolaterale. A treia celulă arată co-transportul hidrogenului prin membrana în perie către lumenul tubular; mișcarea spre interior a ionilor de sodiu asigură energia pentru mișcarea spre exterior a ionilor de hidrogen.

Reabsorbția prin difuziune pasivă a ionilor de clor, uree și alți solviți

Cînd ionii de sodiu sînt transportați prin celulele epitelului tubular, cîte un ion negativ, cum ar fi *clorul*, este transportat împreună cu cîte un ion de sodiu pentru a menține neutralitatea electrică. Acest transport se produce în special prin joncțiunile strînse ale tubului proximal, dar într-o măsură mai mică și prin joncțiunile strînse din porțiunile distale ale sistemului tubular.

Ureea este o altă substanță care se reabsoarbe pasiv, dar într-o măsură mai mică decît clorul. De fapt, una din funcțiile de bază ale rinichiului este *nu* de reabsorbție a ureei, ci de a elimina prin urină cît mai mulți dintre produșii de catabolism. Din păcate, ureea este o moleculă mică, iar tubii sînt parțial permeabili pentru uree. Din acest motiv, pe măsură ce apa se reabsoarbe din tubi, aproximativ jumătate din ureea din

filtratul glomerular se reabsoarbe pasiv prin difuziune împreună cu apa, în timp ce cealaltă jumătate trece în urină.

Un alt produs nefolosit de catabolism este *creatinina*. Molecula acesteia este mai mare decît a ureei, astfel încît teoretic nu se reabsoarbe deloc; astfel că în principiu, toată creatinina din filtratul glomerular trece prin sistemul tubular și este excretată prin urină.

Capacitățile de absorbție ale diferitelor segmente tubulare

În capitolele următoare vom discuta despre absorbția și secreția anumitor substanțe în diferitele segmente ale sistemului tubular. Este important să subliniem diferențele esențiale dintre proprietățile absorbitive și secretorii ale diferitelor segmente ale tubilor uriniferi.

Epiteliul tubului proximal. Figura 21-13 ilustrează caracteristicile membranelor celulelor tubulare în (1) tubul proximal, (2) segmentul subțire al ansei Henle, (3) tubul distal și (4) tubul colector. Celulele tubului proximal par a fi celule cu metabolism intens, avînd un număr mare de mitocondrii care asigură procesele extrem de intense de transport activ; într-adevăr, cam 65% din filtratul glomerular este reabsorbit în mod normal înainte de a ajunge în ansa Henle.

Suprafața foarte mare a membranelor apicale ale celulelor epiteliale cu margine în perie ale tubului proximal este prevăzută cu molecule de proteine transportoare care realizează atât *co-transportul* substanțelor absorbite din lumenul tubular în interstițiu, cît și *antiportul* pentru substanțele secretate în tubi. Cele mai importante substanțe absorbite prin transport activ secundar în tubul proximal sînt *glucoza și aminoacizii*. Cea mai importantă substanță secretată prin transport activ secundar este hidrogenul.

Segmentul subțire al ansei Henle. Epiteliul segmentului subțire al ansei Henle, așa cum arată și numele, este foarte subțire. Celulele nu au margine în perie și au doar cîteva mitocondrii, ceea ce indică o activitate metabolică redusă. **Porțiunea descendentă** a segmentului subțire a ansei Henle este foarte permeabilă pentru apă și are o permeabilitate moderată pentru uree, sodiu și mulți alți ioni. Astfel pare să fie adaptată în primul rînd pentru difuziunea substanțelor prin pereții săi.

Porțiunea ascendentă a segmentului subțire însă pare a fi diferită; este mult mai puțin permeabilă pentru apă decît porțiunea descendentă. Această diferență este importantă pentru a explica mecanismul concentrării urinei, așa cum vom vedea mai tîrziu.

Segmentul îngroșat al ansei Henle. Segmentul îngroșat al ansei Henle începe la jumătatea ascendentă a ansei, unde epitelium devine mult mai înalt, așa cum se vede în fig. 21-2. Acest segment urcă pînă în vecinătatea aceleiași glomerul din care se desprinde tubul respectiv, și trece prin unghiul dintre arteriolele aferentă și eferentă, formînd împreună cu aceste arteriole *complexul juxtaglomerular*. După acest punct, tubul devine tub distal.

Celulele epiteliale ale segmentului îngroșat al ansei Henle sînt similare celor din tubii proximali. Ele sînt adaptate în mod deosebit pentru transportul activ intens al sodiului și clorului din lumenul tubular în interstițiu.

Pe de altă parte, segmentul gros este practic impermeabil pentru apă și uree. De aceea, deși mai mult de trei sferturi din ionii existenți în lichidul tubular sînt transportați afară,

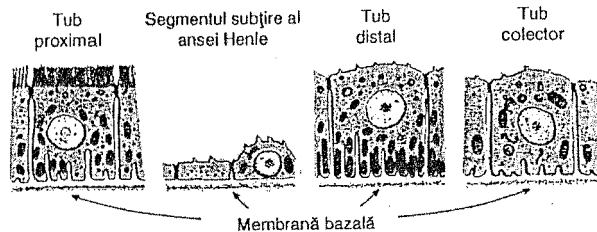


Fig. 21-13. Caracteristicile celulelor epiteliale în diferitele segmente tubulare.

în interstițiu, aproape toată apa și ureea rămân în tubi. Astfel, lichidul tubular din porțiunea ascendentă a ansei este foarte diluat, cu excepția situației în care concentrația ureei este ridicată. Acest segment gros joacă un rol extrem de important în diferite situații, în mecanismul renal de diluție sau concentrație a urinei.

Tubul distal. Tubul distal este împărțit în două segmente funcționale importante, *segmentul de diluție* și porțiunea terminală a *tubului distal*.

Segmentul de diluție. Prima jumătate a tubului distal are aproape aceleași caracteristici ca și segmentul gros al ansei Henle. Aici se reabsoarbe foarte ușor o mare cantitate de ioni, dar tubul este impermeabil pentru apă și uree. De aceea, acest segment de diluție contribuie la diluarea lichidului tubular în același mod ca și segmentul gros al ansei Henle.

Porțiunea terminală a tubului distal și tubul colector. Caracteristicile funcționale ale porțiunii terminale a tubului distal și ale tubului colector sînt identice, avînd și celule epiteliale asemănătoare. Cîteva din caracteristicile importante ale acestor segmente tubulare sînt:

- Epiteliul este impermeabil pentru uree, la fel ca și segmentul de diluție, astfel încît practic toată ureea trece în tubul colector pentru a fi excretată prin urină.
- Aceste două segmente reabsorb *sodiul* masiv, dar rata acestei reabsorbții este într-o foarte mare măsură controlată de aldosteron, așa cum vom arăta mai tîrziu. Concomitent cu transportul sodiului din lumenul tubular în interstițiu, are loc transportul ionilor de potasiu spre lumenul tubular; acest transport este de asemenea controlat de aldosteron, dar și de alți factori, inclusiv de concentrația potasiului în lichidele organismului. Astfel, ionii de potasiu sînt secretați activ în lumenul tubular, și aceasta deoarece prin acest mecanism *concentrația ionilor de potasiu din lichidele organismului este strict controlată*.
- Porțiunea terminală a tubului distal și tubul colector conțin și niște celule epiteliale de un tip special, numite *celule intercalate* sau *celule brune*, care secretă ioni de hidrogen prin mecanism activ primar. Aceste celule pot secreta ioni de hidrogen împotriva unui gradient de concentrație de o mie la unu. Astfel, celulele intercalate joacă un rol deosebit de important în stabilirea acidității finale a urinei.
- Porțiunea terminală a tubului distal și tubul colector diferă de segmentul de diluție printr-un alt aspect deosebit de important, fiind *permeabile pentru apă în prezența hormonului antiuretetic*, și *impermeabile în absența acestui hormon*, fiind astfel o metodă de control al gradului de diluție a urinei, subiect pe care îl vom discuta în detaliu mai tîrziu. Tubul colector răspunde de asemenea la acțiunea hormonului antiuretetic.

Tubul colector. Celulele epiteliale ale tubului colector au două caracteristici importante pentru funcția renală:

- Permeabilitatea pentru apă a tubului colector este controlată în special de nivelul hormonului antiuretetic în sînge. Cînd crește cantitatea de hormon antiuretetic din sînge, apa se reabsoarbe în cantități foarte mari spre interstițiul medular, astfel reducînd mult volumul de urină și concentrînd solviții din urină.
- A doua caracteristică importantă a epitelului tubului colector este că poate secreta ioni de hidrogen împotriva unui gradient de concentrație foarte mare. De aceea, porțiunea terminală a tubului distal și tubul colector au un rol extrem de important în controlul echilibrului acidobazic al lichidelor organismului.

Reabsorbția apei în diferitele segmente ale tubilor

Transportul apei se produce în întregime prin difuziune. Ori de cîte ori se reabsoarbe un solvit din filtratul glomerular, scăderea concentrației acestuia determină osmoza apei în afara tubilor. Din acest motiv, volumul urinei primare scade progresiv de-a lungul sistemului tubular.

În tabelul următor sînt arătate volumele lichidului ce curge în fiecare minut prin diferite segmente ale sistemului tubular.

	ml/min
Filtratul glomerular	125
Fluxul în ansa Henle	45
Fluxul în tubii distali	25
Fluxul în tubii colector	12
Fluxul urinar	1

Din acest tabel se poate determina procentul aproximativ în care se reabsoarbe apa în diferitele segmente ale tubilor:

	%
Tubi proximali	65
Ansa Henle	15
Tubi distali	10
Tubi colectori	9,3
Debit urinar	0,7

Vom vedea mai departe în capitolele următoare că aceste valori suferă variații foarte mari în diferite circumstanțe, mai ales atunci cînd rinichiul produce urină foarte diluată sau foarte concentrată.

Reabsorbția unor substanțe în diferitele segmente ale sistemului tubular

Reabsorbția substanțelor cu valoare nutritivă – glucoză, proteine, aminoacizi, ioni acetoacetat și vitamine. În filtratul glomerular sînt cinci substanțe cu importanță nutritivă deosebită pentru organism, și anume *glucoza*, *proteinele*, *aminoacizii*, *ionii acetoacetat* și *vitaminele*. În mod normal, toate aceste substanțe sînt reabsorbite complet sau aproape complet prin transport activ în tubii proximali. Astfel, fig. 21-14 arată scăderea concentrației glucozei, proteinelor și aminoacizilor, pînă la dispariția completă a lor în tubul proximal. Astfel, nici una din aceste substanțe nu rămîne în lichidul care intră în ansa Henle.

Reabsorbția redusă a produșilor de catabolism: ureea și creatinina. Figura 21-14 arată de asemenea concentrațiile celor doi produși mai importanți ai catabolismului, ureea și creatinina, în diferitele segmente ale sistemului tubular. De-a lungul sistemului tubular se reabsoarbe doar o mică porțiune de *uree*. Totuși, aproape 99,3% din apă este reabsorbită. Reabsorbția acestei cantități de apă produce concentrarea ureei de 65 de ori.

Creatinina nu se reabsoarbe deloc în tubi; mai mult, mici cantități de creatinină sînt secretate în tubul proximal, astfel încît concentrația creatininei crește de 140 de ori.

Reabsorbția inulinei și a acidului paraaminohipuric de către tubi. Observați în fig. 21-14 că *inulina*, un polizaharid cu moleculă mare, administrată intravenos, este filtrată la nivel glomerular, iar cînd ajunge în urină concentrația ei crește de 125 de ori. Explicația acestui fapt este că inulina nu este nici reabsorbită și nici secretată în tubi, în timp ce din 125 ml de filtrat, doar 1 ml de apă nu se reabsoarbe.

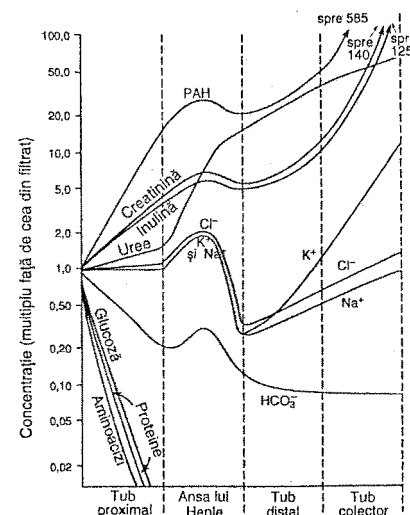


Fig. 21-14. Figură complexă care ilustrează concentrațiile diferitelor substanțe în diferitele puncte ale sistemului tubular.

De asemenea în fig. 21-14 se observă că *acidul paraaminohipuric* (PAH) injectat intravenos și apoi eliminat de rinichi are o concentrație urinară de 585 de ori mai mare decît concentrația pe care o are în filtratul glomerular. Aceasta se datorește faptului că PAH este *secretat* în cantități mari de celulele epiteliale ale tubului proximal și nu se reabsoarbe deloc în sistemul tubular.

Aceste două substanțe au rol foarte important în studiile experimentale asupra funcției tubulare, așa cum vom vedea mai tîrziu în acest capitol.

Reabsorbția diferiților ioni în tubi – sodiu, potasiu, clor, bicarbonat și alții. Observați în fig. 21-14 modificările concentrațiilor unor ioni importanți: sodiu, potasiu, clor și bicarbonat. Concentrația unora din aceste substanțe crește peste 1,0, ceea ce înseamnă concentrație finală mai mare decît în filtratul glomerular, în timp ce la altele scade sub 1,0. Gradul de concentrare sau de diluție depinde de numeroasele mecanisme care cresc sau scad reabsorbția diferiților ioni în scopul de a controla concentrațiile acestora în lichidul extracelular. În capitolele următoare ne vom ocupa îndeaproape de unele din aceste mecanisme de control.

Excreția ațit a ionilor de potasiu cît și a ionilor de hidrogen se face prin mecanism de secreție activă în sistemul tubular; cantitatea secretată este foarte precis determinată de concentrațiile ionilor de potasiu și de hidrogen în lichidul extracelular.

Reabsorbția bicarbonatului se realizează într-un mod particular, transformînd bicarbonatul în dioxid de carbon și apoi acesta difuzează pasiv prin peretele tubular în lichidul interstițial. Transformarea bicarbonatului în dioxid de carbon se face prin secreția unui ion de hidrogen în tub; apoi acesta se leagă de bicarbonat și formează H_2CO_3 . Apoi H_2CO_3 disociază în apă și dioxid de carbon. După ce dioxidul de carbon a difuzat prin membrana tubulară, pe partea cealaltă se combină cu apa și formează din nou bicarbonat.

În sfîrșit, ionii de calciu și de magneziu se reabsorb activ în unele segmente, iar mulți dintre ionii negativi, în special ionii de clor, se reabsorb în special prin difuziune pasivă ca rezultat al gradientului electric care rezultă prin reabsorbția ionilor pozitivi. În plus, unii ioni negativi se reabsorb prin transport activ care are intensitatea maximă în tubul proximal: urat, fosfat, sulfat și nitrat.

CONCEPTUL DE "CLEARANCE PLASMATIC" – UTILITATEA ACESTUIA ÎN APRECIEREA FUNCȚIEI RENALE

Termenul de "clearance plasmatic" este folosit pentru a exprima capacitatea rinichiului de epură sau de a "limpezi" plasma de diferite substanțe. Astfel, dacă plasma care trece prin rinichi conține 0,1 gram de substanță pe decilitru, și în fiecare minut 0,1 gram de substanță trece prin urină, atunci în fiecare minut 1 decilitru de plasmă este epurat de acea substanță.

De exemplu, concentrația normală a ureei în plasmă și în filtratul glomerular este de 0,26 mg/ml, iar cantitatea de uree care trece în urină în fiecare minut este de aproximativ 18,2 mg. Astfel, cantitatea echivalentă de plasmă epurată complet de uree în fiecare minut poate fi calculată împărțind cantitatea de uree din urină în fiecare minut la cantitatea de uree din fiecare mililitru de plasmă. Astfel, $18,2 : 0,26 = 70$; deci, 70 de mililitri de plasmă sînt *curățai (cleared)* complet

de uree în fiecare minut. Această cantitate de plasmă care este curățată în fiecare minut este cunoscută sub numele de *clearance plasmatic al ureei*. Evident, clearance-ul plasmatic al unei substanțe este o măsură a capacității rinichiului de a elimina acea substanță din lichidul extracelular.

Clearance-ul plasmatic al oricărei substanțe poate fi calculat prin formula:

Clearance plasmatic (ml/min) =

$$\frac{\text{Debit urinar (ml/min)} \times \text{Concentrație urinară}}{\text{Concentrația plasmatică}}$$

Clearance-ul inulinei ca o măsură a debitului filtrării glomerulare

Inulina este un polizaharid care în mod caracteristic nu se reabsoarbe în tubii uriniferi și are o moleculă suficient de mică (cam 5.200) pentru a trece prin membrana glomerulară la fel de ușor ca și apa și ionii din plasmă. De asemenea, inulina nu este secretată în tubi. Prin urmare, filtratul glomerular conține inulină în aceeași concentrație ca și plasma, și pe măsură ce filtratul glomerular trece prin tubi, toată inulina filtrată trece în urină. Astfel, *toată cantitatea de inulină din filtratul glomerular format se regăsește în urină*. De aceea, *clearance-ul plasmatic al inulinei este egal cu debitul filtrării glomerulare*.

De exemplu, să presupunem că prin analiză chimică găsim o concentrație plasmatică a inulinei de 0,001 gram pe mililitru și că 0,125 grame de inulină trec în fiecare minut în urină. Împărțind 0,001 la 0,125, găsim că în fiecare minut trebuie să se formeze 125 ml filtrat glomerular pentru a elimina prin

urină cantitatea de inulină din plasmă. Altfel spus, măsurând clearance-ul plasmatic al inulinei, am determinat filtratul glomerular care este de 125 ml/min.

Clearance-ul acidului paraaminohipuric (PAH) ca o măsură a fluxului plasmatic prin rinichi

PAH, ca și inulina, trece foarte ușor prin membrana glomerulară. Totuși, diferă de inulină pentru că aproape tot PAH rămas în plasmă după filtrarea glomerulară este secretat din capilarele peritubulare în tubii uriniferi de către epitelul tubului proximal (dacă concentrația plasmatică a PAH este foarte redusă). Într-adevăr, doar aproximativ o zecime din PAH rămâne în sângele care părăsește rinichii.

Clearance-ul PAH poate fi folosit pentru a estima *fluxul plasmatic renal*. De exemplu, să presupunem că în fiecare minut 585 ml de plasmă sînt curățati de PAH de către rinichi. Evident, dacă atîta plasmă este curățată în fiecare minut de PAH, *cel puțin tot atîta plasmă a trecut prin rinichi* în aceeași perioadă de timp. Pentru a fi și mai exact, putem corecta această valoare cu cantitatea de PAH care mai rămîne în sânge după ce trece prin rinichi. În diverse experimente, clearance-ul PAH a fost cam 91% din cantitatea totală de PAH din plasma care ajunge la rinichi; astfel, împărțind 585 la 0,91, găsim că fluxul plasmatic pe minut este de aproximativ 650 ml.

Apoi se poate calcula fluxul sanguin renal total folosind fluxul plasmatic și hematocritul (procentul elementelor figurate din sânge). Dacă hematocritul este 45% iar fluxul plasmatic este 650 ml/min, fluxul sanguin renal total este $650 \times 100/(100-45)$, sau 1182 ml/min.

REFERINȚE

- Aronson, P.S.: The renal proximal tubule: A model for diversity of anion exchanges and stilbene-sensitive anion transporters. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:419, 1989.
- Brenner, B.M. and Rector, F.C., Jr.: *The Kidney*. 3rd ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1986.
- Edwards, R.M.: Direct assessment of glomerular arteriole reactivity. *News Physiol.Sci.*, 3:216, 1988.
- Greger, R.: Chloride transport in thick ascending limb, distal convoluted, and collecting duct. *Annu.Rev.Physiol.*, *Annu.Rev.Physiol.*, 50:111, 1988.
- Guyton, A.C. et al: *Dynamics and Control of the Body Fluids*. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1975.

ÎNTREBĂRI

1. Descrieți anatomia funcțională a rinichiului, acordînd atenție specială modului de aranjare a fiecărui segment de nefron în parte.
2. Descrieți relațiile dintre vasa recta și ansa Henle.
3. Redați cu aproximație, valorile normale la om, ale debitului sanguin renal, debitului de filtrare glomerulară, și debitului excreției urinare.
4. Ce proporție din filtratul glomerular este reabsorbită în timpul formării urinei?
5. Explicați efectele constricției arteriolei aferente și eferente, asupra filtrării glomerulare.
6. Descrieți caracteristicile membranei glomerulare și permeabilitatea acesteia pentru diferite substanțe.
7. Faceți o comparație între compoziția filtratului glomerular și compoziția plasmăi.
8. Redați cu aproximație, valorile forțelor ce asigură filtrarea la nivelul membranei glomerulare.
9. Descrieți evenimentele chimice și fizice ce asigură transportul activ al ionilor de sodiu prin epitelul tubular.
10. De ce absorbția tubulară a substanțelor osmotice, determină și osmoza apei la nivelul epitelului tubular?

11. Explicați fenomenul de concentrare a ureei și a altor cataboliți pe măsură ce aceștia străbat tubul urinifer.
12. Care sînt particularitățile absorbției tubulare a următoarelor substanțe: glucoză, aminoacizi, proteine, precum și ale ionilor de sodiu, clor, bicarbonat, și potasiu.
13. Ce ioni mai importanți sînt secretați de către nefrocite în fluidul tubular?
14. Explicați relația dintre presiunea arterială și diureză. De ce această relație este atât de importantă pentru controlul general al hemodinamicii?
15. Descrieți aparatul juxtaglomerular și rolul său în autoreglarea filtrării glomerulare.
16. Explicați diferența dintre mecanismele de feedback ale arteriolelor aferente și eferente în controlul filtrării glomerulare.
17. Comentați rolul sistemului renin-angiotensin în conservarea apei și electroliților în condiții de hipotensiune, concomitent cu menținerea funcției de excreție a produșilor de catabolism.
18. Explicați conceptul de clearance plasmatic.
19. Calculați debitul filtrării glomerulare, al unei persoane a cărui inulină plasmatică se află în concentrație de 0,05 g/100 ml, și care elimină în urină, în fiecare minut, 0,02 g inulină.

22

Mecanismele renale și extrarenale de control al lichidelor organismului și constituenților lor

Funcția principală a rinichiului este de a controla aproape toate caracteristicile lichidelor organismului, cum ar fi volumul, compoziția și osmolalitatea. În acest capitol vom discuta despre lichidele corpului și rolurile rinichiului și al mecanismului setei în controlul acestora.

MECANISMUL DE EXCREȚIE A EXCESULUI DE APĂ: EXCREȚIA UNEI URINI DILUATE

Una dintre funcțiile cele mai importante ale rinichiului este controlul osmolalității lichidelor organismului. Când osmolalitatea scade prea mult, sau când lichidele devin prea diluate, mecanismele nervoase și umorale determină excreția în exces a apei de către rinichi. Evident, aceasta înseamnă eliminarea unei urini foarte diluate, iar astfel se elimină mari cantități de apă din organism, readucând la normal osmolalitatea mediului intern. Invers, când osmolalitatea lichidelor organismului crește foarte mult, rinichiul secretă solviți în exces, astfel readucând osmolalitatea lichidelor organismului la normal, excretând în același timp o urină concentrată.

Rolul hormonului antidiuretic în controlul concentrației urinare. Semnalul care informează rinichiul asupra necesității excreției unei urini diluate sau concentrate este *hormonul antidiuretic* (ADH) (denumit și vasopresină) secretat de glanda hipofiză posterioară. Când lichidele organismului sînt prea concentrate, hipofiza posterioară secretă cantități mari de ADH care permit rinichiului să elimine în continuare mari cantități de solviți, conservînd în același timp apa în organism. Invers, în absența ADH, rinichiul excretă o urină diluată, astfel eliminînd excesul de apă din organism. Mecanismul de feedback care controlează acest sistem este descris mai tîrziu în acest capitol; deocamdată vom discuta despre mecanismele renale de excreție a unei urini diluate sau concentrate.

Mecanismul renal de excreție a urinii diluate. Figura 22-1 ilustrează mecanismul de diluție a urinii. Filtratul glomerular are aceeași osmolalitate cu a plasmei, de aproximativ 300 mOsm/litru. Pentru a excreta excesul de apă, este necesară diluarea filtratului pe măsură ce acesta trece prin tubi. Aceasta se realizează prin reabsorbția mai intensă a solviților și mai puțin a apei.

Segmentele distale ale sistemului tubular sînt descrise în fig.22-1, avînd pereții desenați cu linie groasă și mai neagră pentru a arăta că epitelile lor sînt aproape impermeabile pentru apă, în timp ce porțiunea terminală a tubului distal, porțiunile corticale ale tuburilor colectori și restul tuburilor colectori, devin de asemenea complet impermeabili la apă numai în absența ADH din lichidele circulante.

Reabsorbția solviților în aceste segmente distale ale sistemului tubular este intensă și activă. În porțiunea groasă a segmentului ascendent al ansei Henle are loc reabsorbția extrem de intensă a ionilor de sodiu, potasiu, clor și se poate observa din multiplele exemple numerice, scăderea osmolalității lichidului tubular în porțiunea ascendentă a ansei Henle pînă la circa 100 mOsm/litru la ieșirea din aceasta. Asta înseamnă că cea mai mare parte a solviților, mai puțin producții de catabolism, se reabsorb, iar apa rămîne în tubi. Apoi, pe măsură ce lichidul curge mai departe prin tubi, reabsorbția suplimentară a unor solviți, în special ioni de sodiu, determină diluția și mai mare a lichidului tubular, osmolalitatea lui scăzînd deseori pînă la 65 mOsm/litru și uneori chiar sub 50 mOsm/litru la ieșirea din tubul colector în cecilele mici.

Pentru a sintetiza, procesul de excreție al urinii diluate este foarte simplu; are loc o absorbție a solviților din segmentele distale ale sistemului tubular cu păstrare apei în tubi. Oricum, lipsa reabsorbției apei din tubii distali apare numai în absența ADH.

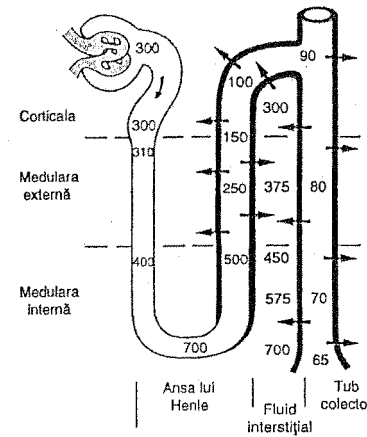


Fig.22-1. Mecanismul renal de formare a urinii diluate. Linile groase ilustrează faptul că aceste porțiuni ale tubului distal sînt relativ impermeabile pentru apă, în absența hormonului antidiuretic. Săgețile pline indică procesul activ de reabsorbție a majorității substanțelor dizolvate, mai puțin producții de metabolism. (Valorile sînt în mOsm/litru).

MECANISMUL DE EXCREȚIE A EXCESULUI DE SOLVIȚI: MECANISMUL DE CONTRACURRENT PENTRU EXCREȚIA URINII CONCENTRATE

Procesul de concentrare a urinii nu este al fel de simplu ca cel de diluție. Totuși, uneori este extrem de importantă concentrarea urinii cît mai mult posibil, astfel ca solviții în exces să fie eliminați cu pierdere minimă de apă – de exemplu, în condiții de deșert fără un aport corespunzător de apă. Rinichiul au dezvoltat un mecanism foarte complex, special, de concentrare a urinii, numit *mecanismul de contracurent*.

Mecanismul de contracurent depinde de poziția anatomică specială a ansei Henle și a vasa recta în medulara renală, așa cum este arătat în fig.22-2. La om, o treime pînă la o cincime din nefroni pîtrund adînc în medulară și apoi se reîntorc în corticală. În paralel cu ansele Henle sînt ansele capilarelor peritubulare numite *vasa recta*; acestea fac și ele o ansă în medulară pornind din corticală și reîntorcîndu-se în corticală.

Hiperosmolalitatea lichidului interstițial medular și mecanismul de producere a acesteia

Primul pas în excreția excesului de solviți prin urină – sau de a excreta o urină concentrată – este de a crea o presiune osmotică foarte mare (hiperosmolalitate) în lichidul interstițial medular.

Osmolalitatea normală a lichidelor în cele mai multe părți ale organismului este de 300 mOsm/litru. Totuși, așa cum este ilustrat în fig.22-2, osmolalitatea lichidului interstițial

în medulara renală este mult mai mare decît cea normală, fiind cu atît mai mare cu cît coborîm mai adînc în medulară, crescînd de la 300 mOsm/litru în corticală pînă la 1200 mOsm/litru (uneori chiar pînă la 1400 mOsm/litru) în papila renală.

Cauza principală a creșterii foarte mari a osmolalității în medulară este transportul activ în interstițiu al ionilor de sodiu (împreună cu co-transportul ionilor de potasiu, clor și alții) afară din porțiunea groasă a segmentului ascendent al ansei Henle și din tubul colector. Săgețile groase din fig.22-2 ilustrează acest transport în lichidul interstițial medular. Sodiul și ionii săi asociați se concentrează în acest lichid. De asemenea, ei sînt transportați în medulara profundă de către fluxul sanguin descendent din ansele descendente ale vasa recta și prin difuziunea spre porțiunea subțire descendentă a ansei Henle, așa cum vom vedea pe scurt.

Mecanismul prin care hormonul antidiuretic crește reabsorbția de apă. ADH acționează asupra membranei laterobazale a celulelor epiteliale din porțiunea terminală a tubului distal, tubului colector cortical și tubului colector medular. ADH activează *adenilciclaza* din membrane cu formare consecutivă de *adenozin-monofosfat ciclic* (AMPC) în citoplasma celulară. Acesta difuzează la polul luminal al celulei și, în cîteva minute, determină apariția în citoplasmă a unor structuri veziculare alungite care fuzionează cu membrana de la polul luminal al celulei. În acest fel membranele acestor vezicule devin parte integrantă a membranei celulare luminale, căreia îi adaugă niște agregate de particule proteice care au canale pentru apă cu diametrul foarte mare. Astfel, membrana luminală devine foarte permeabilă pentru apă, în contrast cu starea ei normală, de impermeabilitate aproape absolută pentru apă.

Cînd ADH lipsește, structurile veziculare se detașează de membrana luminală în 10-15 minute și se reîntorc în citoplasmă; tubii devin astfel impermeabili pentru apă.

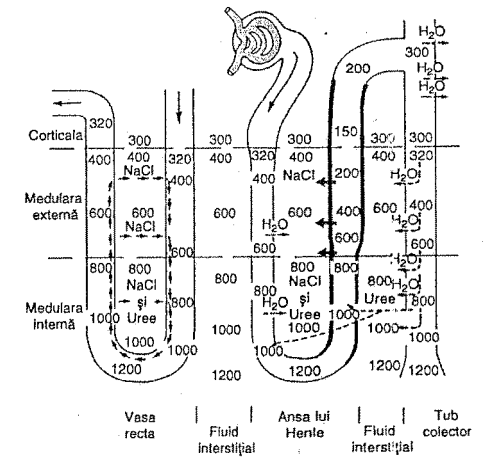


Fig.22-2. Mecanismul de contracurent pentru concentrarea urinii.

Mecanismul de contracurent de schimb din vasa recta – un mecanism pentru menținerea solvițiilor în medulară

Am discutat mecanismele prin care se obțin concentrații mari ale solvițiilor în medulară. Totuși, fără un sistem vascular medular corespunzător, fluxul de sânge prin interstițiu ar îndepărta rapid excesul de solviții și ar împiedica creșterea excesivă a concentrației. Într-adevăr, fluxul sanguin medular are două caracteristici extrem de importante care ajută la menținerea unei concentrații ridicate a solvițiilor în lichidul interstițial medular. Acestea sînt:

Prima, fluxul sanguin din medulara profundă este foarte redus, fiind de doar 1-2% din fluxul sanguin renal total. Datorită acestui flux sanguin extrem de lent, îndepărtarea solvițiilor este minimă.

A doua, capilarele vasa recta funcționează ca un *mechanism de schimb prin contracurent* care diminuează de asemenea spălarea solvițiilor din medulară. Acesta poate fi explicată astfel: un mecanism de schimb prin contracurent de lichid este unul în care lichidul curge printr-un tub lung, foarte permeabil în formă de U, avînd cele două ramuri ale tubului foarte apropiate, astfel că lichidul și solviții trec cu ușurință dintr-un ram în celălalt ram. Deoarece lichidul și solviții celor doi curenți paraleli străbat membrana capilară extrem de rapid, este posibilă menținerea unor concentrații foarte mari ale solvițiilor la vârful ansei în condițiile unei îndepărtări reduse a solvițiilor din interstițiu.

Astfel, în fig. 22-2, pe măsură ce sîngele curge pe ramura descendentă a anselor capilare peritubulare, clorura de sodiu și ureea difuzează din interstițiu în sânge, în timp ce apa iese în interstițiu. Aceste schimburi de apă și sare determină creșterea progresivă a osmolalității singelui capilar pînă la concentrația maximă din vârful ansei vasa recta, de 1200 mOsm/litru. Apoi, pe măsură ce sîngele se întoarce pe ramura ascendentă a capilarului, aproape tot excesul de sare și uree difuzează în lichidul interstițial, datorită permeabilității mari a membranei capilare, în timp ce apa trece în sânge. De aceea, cînd sîngele iese din medulară, osmolalitatea sa este doar puțin mai mare decît cea pe care a avut-o sîngele cînd a intrat în vasa recta. Deci, sîngele care trece prin vasa recta îndepărtează doar o mică parte din solviții medulare.

Mecanismul excreției unei urini concentrate – rolul hormonului antidiuretic

După ce am explicat modul în care rinichii creează hiperosmolalitate în interstițiu medular, este foarte simplu să explicăm mecanismul de concentrare a urinii.

Cînd nivelul ADH în sânge este mare, epiteliul tubului colector cortical, al restului tubului colector și, la unele specii, și porțiunea terminală a tubului distal devine foarte permeabil pentru apă. Acest lucru este ilustrat în fig. 22-2, prin liniile subțiri care trasează pereții acestor segmente tubulare. Pe măsură ce lichidul curge prin tubul colector, apa trece prin osmoză în lichidul cu concentrație extrem de mare din interstițiu medular.

Această pierdere de apă din tubi determină concentrarea lichidului tubular, astfel încît atunci cînd ajunge în pelvisul renal, urina are o concentrație de circa 1200 mOsm/litru, aproape egală cu concentrația solvițiilor din interstițiu medulară din vecinătatea papilei renale.

CONTROLUL OSMOLALITĂȚII LICHIDULUI EXTRACELULAR ȘI A CONCENTRAȚIEI SODIULUI

După ce am discutat despre mecanismele excreției unor urini concentrate sau diluate, vom explica modul în care aceste mecanisme controlează osmolalitatea lichidului extracelular și concentrația sodiului. Osmolalitatea lichidului extracelular este de 300 mOsm/litru, iar concentrația sodiului este de 142 mEq/litru. Rareori, acestea se modifică cu mai mult de $\pm 3\%$ pe zi, ceea ce ne demonstrează cît de strict sînt controlate aceste concentrații.

Relația dintre osmolalitatea lichidului extracelular și concentrația sodiului. Osmolalitatea lichidului extracelular este determinată aproape în întregime de concentrația sodiului din acesta. Motivul este că sodiul este cel mai abundent ion pozitiv din lichidul extracelular, reprezentînd peste 90% din toți ionii. Mai mult, ori de cîte ori se reabsorb un ion pozitiv din tubii uriniferi, se reabsorb și un ion negativ. Astfel, de fapt ionii pozitivi controlează și concentrația ionică totală. Pe de altă parte, glucoza și ureea, care sînt cel mai bine reprezentate substanțe neionice osmotice active în lichidele extracelulare, reprezintă în mod normal doar 3% din osmolalitatea totală; mai mult, ureea are un efect osmotic efectiv foarte redus deoarece părăsesc în celule prea ușor pentru a avea o activitate osmotică semnificativă.

De aceea, **ionii de sodiu din lichidul extracelular, determină direct sau indirect peste 90% din presiunea osmotică a acestui compartiment lichidian.** Prin urmare, putem vorbi de controlul osmolalității și controlul concentrației ionilor de sodiu în același timp.

Pentru reglarea osmolalității lichidului extracelular și a concentrației sodiului, acționează trei sisteme de control, interdependente. Acestea sînt: (1) sistemul osmoreceptor – hormon antidiuretic, (2) mecanismul setei și (3) mecanismul apetitului pentru sare.

Sistemul de control prin feedback osmoreceptori – hormon antidiuretic

Figura 22-3 ilustrează sistemul osmoreceptor – ADH care acționează pentru controlul concentrației sodiului extracelular și a osmolalității. Acesta este un mecanism tipic de feedback care acționează astfel:

1. O creștere a osmolalității (în special excesul de sodiu și de ioni negativi care îl însoțesc) excită *osmoreceptorii* din hipotalamusul anterior, lîngă nucleii supraoptici.
2. Excitarea osmoreceptorilor stimulează apoi nucleii supraoptici care determină eliberarea de ADH din hipofiza posterioară.
3. ADH crește permeabilitatea porțiunii terminale a tubului distal, a porțiunii corticale a tubului colector, și a tubului colector, așa cum am explicat mai devreme, *creștînd reabsorbția apei la nivelul renal.*
4. Conservarea apei și *eliminarea sodiului și a altor substanțe osmotice active prin urină* produce diluarea sodiului și a celorlalte substanțe în lichidul extracelular, corectînd astfel concentrația inițial crescută a lichidului extracelular.

Invers, cînd lichidul extracelular devine prea diluat, (hiposmotic), se formează mai puțin ADH și se elimină apă în exces față de solviții, astfel readucînd concentrația lichidului extracelular la valoarea normală.

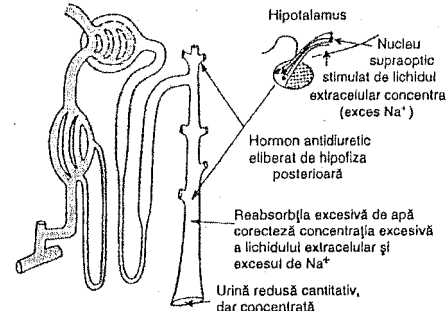


Fig. 22-3. Controlul osmolalității lichidului extracelular și al concentrației sodiului de către sistemul de control prin feedback osmoreceptor pentru sodiu – hormon antidiuretic.

Osmoreceptorii (sau receptorii osmosodiu) – regiunea anteroventrală a ventriculului 3 din creier. Figura 22-4 arată hipotalamusul și glanda hipofiză. Hipotalamusul are două arii foarte importante pentru controlul secreției ADH și pentru controlul setei. Una dintre acestea este reprezentată de *nucleii supraoptici*. Aici, în corpul celular al neuronilor mari (magnocelulari) se formează 5/6 din ADH; restul de 1/6 se formează în vecinătate, în *nucleii paraventriculari*. Acest hormon este transportat prin axonii neuronilor pînă la ramificațiile terminale, care se află în hipofiza posterioară. Cînd nucleii supraoptici și paraventriculari sînt stimulați, impulsurile nervoase transmise prin axoni determină eliberare de ADH în sîngele capilar al hipofizei posterioare.

O a doua arie neuronală importantă pentru controlul osmolalității este o zonă întinsă de-a lungul marginii antero-ventrale a ventriculului al treilea, numită regiunea AV a V3, și care este ilustrată de asemenea în figura 22-4. Afi în regiunea AV a V3, cît și în vecinătatea ei, există neuroni care sînt stimulați de creșteri minime ale osmolalității lichidului extracelular și inhibați de scăderea osmolalității. Acești neuroni se numesc *osmoreceptori*. Ei transmit impulsuri nervoase nucleilor supraoptici pentru a controla secreția de ADH. Se pare că induc și apariția senzației de sete.

Rezumatul mecanismului de control al osmolalității lichidului extracelular și a concentrației extracelulare a sodiului de către hormonul antidiuretic. Din aceste date putem sublinia încă o dată importanța ADH în controlul afei a osmolalității cît și al concentrației sodiului din lichidul extracelular. Deci, o creștere a concentrației sodiului determină aproape întotdeauna o creștere similară a osmolalității, care excită osmoreceptorii hipotalamici. Acești receptori determină secreția de ADH, ceea ce produce o reabsorbție masivă a apei din tubii uriniferi. Prin urmare se pierde foarte puțină apă prin urină, în timp ce solviții sînt eliminați. Astfel crește proporția de apă din lichidul extracelular concomitent cu scăderea proporției de solviții. În acest mod, concentrația ionilor de sodiu extracelular și osmolalitatea scad pînă la nivelul normal. Acesta este un mecanism extrem de eficient de control al osmolalității lichidului extracelular cît și al concentrației ionilor de sodiu.

Setea și rolul ei în controlul osmolalității lichidului extracelular și al concentrației sodiului

Fenomenul de sete este la fel de important pentru reglarea apei din organism, a osmolalității și a concentrației sodiului, ca și mecanismul osmoreceptor – rinichi, deoarece cantitatea de apă din organism este în orice moment reglată de echilibrul dintre *aportul și pierderile* de apă.

Integrarea nervoasă a setei – centrul "setei"

Observați în fig. 22-4, că aceleași zone de-a lungul peretelui anteroventral al ventriculului al treilea produc afei antidiureză, cît și sete. Mai există și alte arii mai mici, localizate în zona preoptică hipotalamică a căror stimulare determină apariția setei. Toate aceste zone sînt denumite *centrul setei*.

Injectarea de soluție salină hipertonică în regiunea acestui centru produce osmoza apei din neuroni și astfel apare dorința de a bea.

Stimulul de bază pentru apariția setei – deshidratarea intracelulară. Orice factor care determină *deshidratarea intracelulară* va produce apariția senzației de sete. Cea mai frecventă cauză a deshidratării intracelulare este creșterea osmolalității lichidului extracelular, în special creșterea concentrației sodiului, care determină osmoza lichidului în afara neuronilor din centrul setei. De asemenea, o altă cauză importantă este deplețiția organismului de potasiu, care va determina scăderea concentrației potasiului din celulele centrului setei și astfel, volumul acestora se va micșora.

Rolul setei în controlul osmolalității lichidului extracelular și al concentrației sodiului

Pragul setei – mecanismul de declanșare. Rinichii excretă în permanență lichid; de asemenea se pierde apă prin evaporare la nivelul pielii și al plămînilor. De aceea, un individ se deshidratează în mod continuu, fiind amenințat cu scăderea volumului lichidului extracelular și creșterea concentrației sodiului și a altor elemente osmotice active.

Cînd concentrația sodiului crește cu 2 mEq/litru față de normal (sau osmolalitatea crește cu 4 mOsm/litru), este amorsat mecanismul de ingestie a apei; aceasta înseamnă că

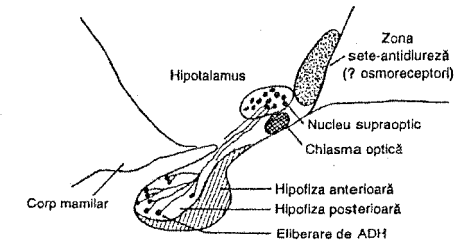


Fig. 22-4. Sistemul antidiuretic supraoptico-hipofizar și relația sa cu centrul setei din hipotalamus.

acea persoană a atins un nivel de sete suficient de important pentru a activa efortul motor necesar pentru a bea. Aceasta este denumit *pragul setei*. Individul de obicei bea apă lichidă cât este necesar pentru a aduce la normal osmolalitatea lichidului extracelular – adică până la starea de *sățietate*. Apoi procesul de deshidratare și de concentrație a sodiului reîncepe și, după un timp, actul de a bea este declanșat din nou, procesul continuând la nesfârșit.

Astfel, atât osmolalitatea cât și concentrația sodiului extracelular sînt foarte precis reglate.

Efectul reflexelor cardio-vasculare asupra sistemelor de control ADH – sete

Două reflexe cardio-vasculare au influențe foarte puternice asupra mecanismului ADH – sete: (1) *reflexul arterial baroreceptor* și (2) *reflexul volum-receptor*, activat de modificarea solicitării de volum al atriilor; acestea sînt tratate în capitolul 15. O scădere a volemiei determină scăderea presiunii arteriale și inițierea reflexului baroreceptor. Activarea reflexului volum – receptor se realizează atunci cînd presiunea din cele două atrii, din artera pulmonară și din alte teritorii de joasă presiune din mica circulație scade sub cea normală, ca rezultat al scăderii volemiei.

Rezultatul este activarea sistemului ADH – sete și astfel se reface volumul lichidelor organismului.

EXCREȚIA SODIULUI ȘI CONTROLUL ACESTEIA DE CĂTRE ALDOSTERON

Zilnic se filtrează la nivelul glomerulilor cam 2600 mEq de sodiu, deși aportul zilnic de sodiu este de numai 150 mEq. De aceea, rinichilor nu le este permis să excrete în urină mai mult de 150 mEq din cei 2600; altfel, organismul ar fi golit de sodiu. Prin urmare, rolul principal al sistemului tubular este de a reabsorbi sodiu și nu de a-l excreta.

Reabsorbția celei mai mari părți a sodiului are loc în tubul proximal și în ansa Henle. Cînd lichidul ajunge în tubul distal, 92% din sodiu este deja reabsorbit. Aproximativ 65% este reabsorbit în tubul proximal prin transport activ prin celulele epiteliului tubular.

În porțiunea groasă a ramurii ascendente a ansei Henle se reabsorb încă aproximativ 27% din sodiu, rămînd doar circa 8% la intrarea în tubul distal.

Reabsorbția variabilă a sodiului în porțiunile terminale ale tubilor distali și tubilor colectori corticali – rolul aldosteronului

Reabsorbția sodiului în porțiunea terminală a tubului distal și în tubul colector cortical este foarte variabilă. Rata reabsorbției este controlată, în special, prin nivelul sanguin al *aldosteronului*, hormon secretat de cortexul suprarenalei. În prezența unor cantități mari de aldosteron, aproape tot sodiul care a mai rămas în tubi este reabsorbit, astfel încît, practic, în urină vor ajunge cantități nesemnificative de sodiu. Pe de altă parte, în absența aldosteronului, aproape tot sodiul care ajunge în tubii distali, cam 800 mEq/zi, trece în urină,

nefiind reabsorbit. Astfel, excreția de sodiu poate varia de la numai 0,1 grame/zi la 20 grame/zi, fiind invers proporțională cu cantitatea de aldosteron secretată.

Mecanismul de acțiune al aldosteronului. Pătrunzînd în interiorul celulelor epiteliului tubular renal, aldosteronul se combină cu *oproteină receptor*; această combinație pătrunde în câteva minute în nucleu, unde activează moleculele de ADN cu formarea unuia sau mai multor tipuri de ARN messenger. Apoi, ARN formează proteine enzime sau proteine transportoare necesare pentru transportul sodiului.

De obicei, în primele 45 de minute după administrare, aldosteronul nu are nici un efect asupra transportului sodiului; după acest interval de timp încep să se formeze proteinele implicate în transportul sodiului; urmează creșterea progresivă a reabsorbției acestuia pentru o durată de câteva ore.

Controlul secreției de aldosteron. Aldosteronul este secretat de celulele din zona glomerulară localizată în partea externă a corticosuprarenalei, așa cum vom studia pe larg în capitolul 51. Se cunosc trei factori stimulatori ai secreției de aldosteron. Aceștia sînt (1) creșterea angiotensinei II sanguine, (2) creșterea concentrației de potasiu în lichidul extracelular și (3) scăderea concentrației de sodiu în lichidul extracelular. Dintre aceștia, al doilea factor este important în controlul concentrației potasiului, așa cum vom vedea mai tîrziu. Primul și al treilea factor sînt importanți pentru controlul atât al excreției renale de sodiu de către rinichi, cât și al volumului lichidului extracelular.

Scăderea importantă a volumului lichidului extracelular are ca efect asupra sistemului circulator scăderea presiunii arteriale, urmată de stimularea reflexă a sistemului nervos simpatic. Aceste efecte duc la scăderea fluxului sanguin renal și stimularea secreției de renină, așa cum am discutat în capitolul 16. Renina determină formarea de angiotensină I, care mai tîrziu este convertită în angiotensină II. În final, angiotensina II stimulează direct celulele din zona glomerulară, cu creșterea secreției de aldosteron.

În plus, o scădere a concentrației sodiului extracelular pare să aibă un efect direct, dar slab, de stimulare a secreției de aldosteron, deși acest efect este mult mai puțin eficient decît efectul angiotensinei II.

Astfel, ori de cîte ori volumul lichidului extracelular sau concentrația sodiului din lichidul extracelular scad sub normal, se secretă aldosteron urmat de creșterea reabsorbției de apă și sodiu la nivelul tubilor uriniferi, readucînd la normal atât volumul, cât și concentrația sodiului extracelular.

Relativa lipsă de importanță a mecanismului de feedback aldosteronic pentru controlul concentrației sodiului în condiții normale. Deși aldosteronul crește cantitatea de sodiu extracelular, creșterea concomitentă a reabsorbției de apă face ca efectul principal al aldosteronului să fie creșterea volumului total de lichid extracelular.

Această lipsă de importanță a controlului prin feedback aldosteronic al concentrației sodiului pare un paradox, dar aceasta se produce datorită următorului fapt: cînd aldosteronul determină creșterea reabsorbției de sodiu din tubi, se produce și o reabsorbție paralelă de apă și o creștere a volumului de lichid extracelular. O creștere de doar câteva procente a volumului lichidului extracelular determină o creștere a tensiunii arteriale, ceea ce produce o creștere a excreției atât a apei cât și a sodiului, astfel încît concentrația acestuia cațion se modifică foarte puțin.

Într-adevăr, chiar și pacienții cu *hiperaldosteronism primar*, (secreție exagerată de aldosteron) au o concentrație a sodiului mai mare doar cu 2 până la 3 mEq/litru decît normal.

CONTROLUL APORTULUI DE SODIU PRIN MECANISMUL APETITULUI PENTRU SARE

Menținerea sodiului extracelular la valori normale necesită nu numai un control al excreției, ci și al aportului de sodiu. Organismul utilizează mecanismul apetitului pentru sare pentru a controla aportul de sodiu, similar mecanismului setei în controlul aportului de apă.

Într-un mod asemănător celui prin care doi stimuli majori determină apariția setei, doi stimuli majori determină apetitul pentru sodiu: (1) scăderea concentrației sodiului în lichidul extracelular și (2) insuficiența circulatorie, determinată cel mai adesea de hipovolemie. Totuși, între sete și apetitul pentru sare există o diferență majoră și anume: setea apare aproape imediat, în timp ce dorința pentru sare apare de obicei după câteva ore și crește progresiv.

Mecanismul nervos al apetitului pentru sare este de asemenea similar celui pentru sete. Se pare că sînt implicați unii centri nervoși din regiunea AV a V 3 din creier, deoarece leziuni ale acestei regiuni afectează atât setea cât și apetitul pentru sare.

Importanța apetitului pentru sare este demonstrată în special la bolnavii cu boala Addison. Acești bolnavi nu au secreție de aldosteron, ceea ce determină pierderi excesive de sare prin urină, cu scăderea concentrației sodiului extracelular și a volemiei; acestea stimulează mult dorința de sare. De altfel, este binecunoscut faptul că animalele sălbatice care se hrănesc cu alimente ce conțin puțină sare vor căuta și vor ingera depozite minerale de sare concentrată.

CONTROLUL VOLEMIEI

Reglarea volemiei și a volumului de lichid extracelular se realizează prin mai multe mecanisme, dintre care unul este de departe cel mai important. Acesta constă din efectul volemiei asupra tensiunii arteriale, și apoi al tensiunii arteriale asupra excreției urinare de sodiu și apă. Această interacțiune dintre rinichi și sistemul circulator este atât de importantă în controlul volemiei și a volumului de lichid extracelular, încît este dominantă față de celelalte mecanisme care intervin în controlul aportului și al excreției de sare și apă.

Natriureza și diureza determinate de presiunea arterială ca elemente de bază ale controlului volemiei

Mecanismul de ansamblu care controlează volemia este același cu mecanismul de bază care controlează tensiunea arterială, așa cum am arătat în capitolul 16. Atunci am subliniat că volumul de lichid extracelular, volemia, debitul cardiac, presiunea arterială și debitul urinar sînt controlate în același timp ca părți separate ale unui mecanism comun de feedback. Pentru a rezuma, să urmărim ce se întîmplă atunci cînd volemia devine normală.

Cînd volemia crește prea mult, debitul cardiac crește de asemenea și astfel crește și presiunea arterială.

Presiunea arterială mare are un efect foarte puternic asupra rinichilor, producînd pierdere de lichid și readucînd volemia la

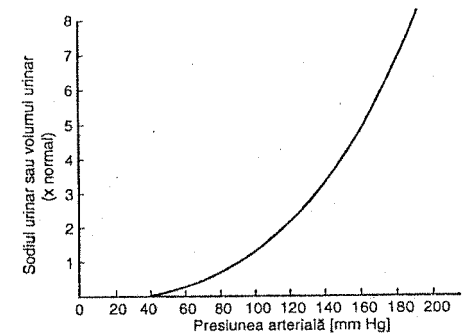


Fig. 22-5. Efectul modificării presiunii asupra debitului urinar.

valori normale. Acest efect deosebit de puternic al creșterii presiunii arteriale asupra debitului urinar este ilustrat în fig. 22-5.

Invers, dacă volemia scade foarte mult, debitul cardiac și presiunea scad, rinichii rețin lichidele, iar acumularea progresivă a lichidelor ingerate readuc la normal valoarea volumului sanguin.

De obicei, au loc și alte procese de restabilire; a masei eritrocitare, a proteinelor plasmactice și altele – dacă acestea au suferit modificări. Oricum, dacă volumul de eritrocite rămîne anormal, volumul de plasmă va reface diferența, volemia fiind normală, în pofida masei eritrocitare scăzute.

Efectul factorilor nervoși și hormonalii asupra controlului volemiei

Din capitolul precedent reiese că factorii atât nervoși, cât și hormonalii pot produce modificări acute ale eliminărilor renale de sare și apă. Aceste efecte acute sînt adeseori dramatice în experimentele pe termen scurt; din acest motiv, cele mai multe tratate de fiziologie apreciază foarte mult aceste mecanisme de control al volemiei. Totuși, după intrarea completă în acțiune a mecanismului fundamental renal de control al volemiei, modificările de lungă durată ale volumului sanguin cauzate de unele boli nervoase sau endocrine nu modifică volemia cu mai mult de 5-10%. Să le discutăm separat pe fiecare în parte.

Reflexul baroreceptor arterial și reflexul receptorilor de întindere din zonele de joasă presiune – "reflexul de volum". Cînd volemia crește mult, presiunea arterială crește și ea; de asemenea, crește și presiunea din artera pulmonară și din alte zone intratoracice de joasă presiune. Tensionarea baroreceptorilor arteriali și a altor receptori de întindere din zone de joasă presiune determină inhibiția reflexă a sistemului nervos simpatic, cu vasodilatația arteriolelor renale și creșterea imediată de câteva ori a debitului urinar. Din acest motiv, aceste reflexe sînt denumite *reflexe de volum*. Totuși, acest reflex modifică volemia doar cu câteva fracțiuni de procent.

Efectul factorului natriuretic atrial (FNA). Distensia pereților celor 2 atrii datorită unei hipervolemii determină eliberarea de FNA în sine. Acesta acționează imediat la nivel renal, prin creșterea excreției de sodiu și apă de 3 până la 10 ori. Totuși, acest efect puternic asupra debitului urinar nu este de lungă durată, astfel că, în condiții cronice, distensia

atrială produce numai o scădere foarte ușoară a volemiei, asociată cu o scădere, de asemenea ușoară, a presiunii arteriale.

Efectul aldosteronului. Aldosteronul produce reabsorbția masivă a sodiului în segmentele distale ale sistemului tubular renal. Prin urmare, volemia crește cu 10-20% în primele 2 zile după ce s-a produs creșterea aldosteronului. Apoi, pe măsură ce presiunea arterială crește, ca răspuns la creșterea volemiei, apare fenomenul "aldosteron escape", adică rinichii încep să excrete o cantitate de sodiu egală cu aportul zilnic, ca răspuns la creșterea presiunii, în pofida prezenței aldosteronului.

După fenomenul "aldosteron escape" volemia revine în câteva zile la valori cu 5-10% mai mari decât normal, concomitent cu o creștere moderată, persistentă a presiunii arteriale.

Efectul hormonului antidiuretic. Administrarea la animale de experiență a unor cantități mari de ADH (denumit și vasopresină) determină retenția renală de apă, astfel încât volemia crește în primele câteva zile cu 15-25%. De asemenea crește și presiunea arterială producând excreția excesului de volum. După câteva săptămâni de administrare continuă volemia este cu doar 5-10% mai mare decât normal, iar presiunea arterială revine la valori cu doar 10 mm Hg mai mari decât normal. Astfel, nu se produce o modificare profundă a volemiei.

La bolnavii cu secreție insuficientă de ADH prin leziuni ale nucleilor supraoptici, debitul urinar poate fi de 5-10 ori mai mare decât normal, dar această pierdere este suplinită de o ingestie corespunzătoare de apă. De aceea, volemia scade rareori cu mai mult de 5%, atât timp cât bolnavul are la dispoziție suficientă apă.

Rezumat

În concluzie, în limitele normale de acțiune a reflexelor nervoase și a diferiților factori hormonal care influențează debitul urinar de sodiu și de lichide, volemia se modifică rareori cu mai mult de 5-10%. Totuși, chiar și aceste modificări foarte mici ale volemiei pot avea uneori efecte majore asupra tensiunii arteriale, așa cum s-a văzut în capitolul 16.

Creșterea volemiei produsă de boli cardiace

Volemia este deseori crescută cu 10-20% ca urmare a unor boli cardiace, și uneori chiar cu 30-40%. Explicația este că o inimă insuficientă nu poate realiza o presiune arterială suficient de mare pentru a produce o eliminare renală corespunzătoare de lichid. De aceea, în insuficiența cardiacă, valvulopatii și boli cardiace congenitale - în toate acestea - unul din mecanismele de compensare circulatorie este creșterea volumului sangvin. Această creștere a volemiei permite chiar și unei inimi foarte slăbite să asigure un debit cardiac suficient pentru supraviețuire.

CONTROLUL VOLUMULUI LICHIDULUI EXTRACELULAR

Dis discuțiile anterioare reiese clar că reglarea volemiei se realizează concomitent cu reglarea volumului de lichid

extracelular. Lichidul intră inițial în sânge, iar apoi se distribuie uniform în plasmă și interstițiu. Din acest motiv este imposibil să controlezi la un moment dat volemia fără a se controla concomitent și volumul lichidului extracelular. Cu toate acestea, volumele de distribuție între spațiul interstițial și sânge pot varia foarte mult, depinzând de caracteristicile fizice ale sistemului circulator și ale spațiului interstițial.

În condiții normale, tot lichidul din interstițiu este legat sub formă de gel, într-un fel de matrice alcătuită din proteoglicani, și nu există lichid liber. În unele situații patologice pot apărea edeme. Aceste situații au fost descrise în capitolul 20. Principali factori care produc edemele sînt (1) presiune capilară crescută, (2) presiune coloidosmotică plasmatică scăzută, (3) presiune coloidosmotică tisulară crescută și (4) permeabilitate capilară crescută. Ori de câte ori există una din condițiile menționate, o mare parte din lichidul extracelular se distribuie în spațiile interstițiale.

Distribuția normală a volumului de lichid între spațiul interstițial și sistemul vascular. Figura 22-6 ilustrează relația normală dintre volumul lichidului extracelular și volumul sangvin. Cînd se acumulează un exces de apă, sau ca urmare a eliminării renale deficitare, cam o treime pînă la o șesime din acest exces de lichid rămîne în sistemul vascular, crescînd volemia. Restul de lichid este distribuit în spațiul interstițial. Totuși, cînd volumul lichidului extracelular crește cu mai mult de 30-50%, așa cum se vede în figură, aproape tot lichidul trece în spațiile interstițiale, foarte puțin din excesul de lichid rămînd în sânge. Aceasta se întîmplă deoarece presiunea interstițială crește de la valorile normale negative la valori pozitive, ceea ce determină umflarea rapidă a țesuturilor moi, permițînd lichidului să se filtreze prin capilare. Astfel, spațiile interstițiale devin un rezervor pentru excesul de lichid, volumul crescînd uneori cu 10 pînă la 30 litri. Acest exces de lichid produce edeme, așa cum am văzut în capitolul 20, dar, în același timp, spațiul interstițial acționează ca o supapă pentru sistemul circulator, un fenomen bine cunoscut, folosit de clinicienii, care pot administra intravenos cantități mari de lichid, fără a se produce insuficiență cardiacă.

Pentru a rezuma, volumul lichidului extracelular este reglat în același timp cu volumul sangvin, dar raportul relativ dintre volumul lichidului extracelular și volumul sangvin depinde de proprietățile fizice ale circulației și ale spațiilor interstițiale.

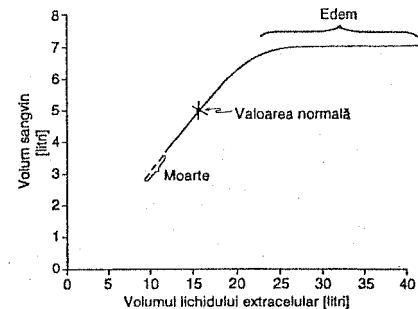


Fig. 22-6. Relația aproximativă dintre volumul lichidului extracelular și volumul sangvin, cu o relație aproape liniară între limitele normale, dar cu volemie constantă cînd volumul fluidului extracelular crește excesiv de mult.

EXCREȚIA UREEI

Organismul sintetizează zilnic o cantitate de aproximativ 25-30 de grame de uree - mai mult la persoanele care au o dietă bogată în proteine și mai puțin la cei care au o dietă proteică săracă. Toată ureea formată trebuie eliminată prin urină; dacă nu, aceasta se acumulează în lichidele organismului. Concentrația normală a ureei plasmatică este de aproximativ de 26 mg/dl, dar la bolnavii cu insuficiență renală poate crește pînă la 200 mg/dl și chiar pînă la 800 mg/dl. Cei 2 factori principali care determină debitul de excreție a ureei sînt (1) concentrația plasmatică a ureei și (2) debitul filtrării glomerulare.

Acești factori cresc excreția de uree, deoarece încărcătura de uree din tubul proximal este egală cu produsul dintre concentrația plasmatică a ureei și debitul filtrării glomerulare. În general, cantitatea de uree care trece din tubi în urină este de 40-60% din cantitatea totală de uree care intră în tubul proximal. Numai atunci cînd funcția renală este alterată acest raport se modifică mult față de normal.

Efectul scăderii filtrării glomerulare asupra excreției de uree și asupra concentrației plasmatică a ureei. În multe afecțiuni renale, debitul filtrării glomerulare a celor doi rinichi scade mult sub valoarea normală. Deoarece excreția de uree depinde direct de filtrarea glomerulară, excreția ureei va fi scăzută atunci cînd scade filtrarea glomerulară. Organismul continuă să producă mari cantități de uree, deci ureea se va acumula progresiv în lichidele organismului, pînă cînd concentrația sa plasmatică va crește foarte mult. În această situație, ureea din filtratul glomerular, care este egală cu produsul dintre concentrația plasmatică a ureei și debitul filtrării glomerulare, va fi suficient de mare pentru a permite excreția ureei pe măsura formării acesteia. Totuși se poate observa că acest lucru se produce atunci cînd concentrația ureei este foarte mare, ceea ce este o stare anormală care poate afecta organismul.

De aceea, probabil cel mai important motiv pentru care se formează zilnic cantități atât de mari de filtrat glomerular este nevoia excreției unor cantități suficiente de uree.

Mulți alți produși de catabolism care trebuie eliminați din organism se supun aceluiași principii de excreție ca și ureea, deci rata lor de eliminare depinde de cantitatea de filtrat glomerular format zilnic. Astfel de substanțe sînt creatinina, acidul uric și mulți alți produși toxici de catabolism.

Mecanismul excreției unor mari cantități de uree cu pierderea unor cantități minime de apă. Dacă tubii uriniferi nu ar avea capacitatea de concentrație, rinichii ar putea excreta cantitățile necesare de uree doar eliminînd prin urină și mari cantități de apă. Cu toate acestea, ureea este concentrată în urină de 50 de ori față de nivelul din filtratul glomerular, iar atunci cînd organismul conservă apa, se elimină o urină concentrată, iar ureea este de câteva sute de ori mai concentrată decât în filtratul glomerular.

EXCREȚIA POTASIULUI

Cantitatea de potasiu care este filtrată zilnic la nivel glomerular este de aproximativ 800 mEq, în timp ce aportul zilnic de potasiu este de doar 100 mEq. De aceea, pentru a se menține echilibrul normal al potasiului, trebuie să se excrete zilnic o optime din cantitatea totală de potasiu tubular. Mai mult, la fel ca și excreția sodiului, rata excreției potasiului trebuie controlată foarte strict în raport cu aportul exogen de potasiu.

Reabsorbția unor mari cantități de potasiu în tubii proximali și în ansa Henle. Cantități mari de potasiu se reabsorb în tubii proximali și în ansa Henle prin co-transport cu sodiul. Prin acest transport activ, celulele epitelialei tubului proximal reabsorb cam 65% din potasiul filtrat. Apoi, aproximativ încă 27% se reabsorb în segmentul gros al porțiunii ascendente a ansei Henle, rămînd cam 8% din potasiul filtrat, care trece în tubul distal. Acesta reprezintă doar 65 mEq de potasiu pe zi, ceea ce este evident mai puțin decît aportul zilnic de 100 mEq de potasiu al majorității oamenilor.

Deci, cînd concentrația potasiului este normală, dar mai ales cînd este crescută în lichidul extracelular, trebuie să se excrete mari cantități de potasiu prin urină, pentru a elimina potasiul ingerat zilnic. Din acest motiv, segmentele tubului distal au dezvoltat un mecanism specific de secreție a potasiului, după cum este prezentat în continuare.

Secreția potasiului în porțiunea terminală a tubului distal și în tubul colector cortical

În porțiunea terminală a tubului distal și chiar mai mult, în tubul colector cortical, așa-numitele celule principale, care reprezintă peste 90% din celulele epiteliale din aceste regiuni, au capacitatea de a secreta mari cantități de potasiu în lumenul tubular. Bineînțeles, această secreție se produce numai atunci cînd concentrația potasiului în lichidul extracelular este mai mare decît un anumit nivel critic. Mecanismul secreției este ilustrat în fig. 22-7. Acesta începe cu ATP-aza Na^+/K^+ din membrana celulară latero-bazală, care pompează sodiul din celulă în interstițiu și în același timp pompează potasiu în interiorul celulei. Spre deosebire de toate celelalte celule epiteliale tubulare renale, polul luminal al celulelor principale este foarte permeabil pentru potasiu. Astfel, creșterea concentrației potasiului în interiorul celulelor principale facilitează difuziunea rapidă a potasiului în lumenul tubular.

Astfel, forța motrice principală a mecanismului de secreție a potasiului este pompa Na^+/K^+ din membrana latero-bazală. Pentru ca această pompă să funcționeze, ionii de sodiu trebuie să difuzeze continuu din lumenul tubular în celulă și apoi să fie schimbați cu ionii de potasiu la nivelul membranei latero-bazale. Deci, cu cît va fi mai mare cantitatea de sodiu din lumenul tubular care să difuzeze în celulă, cu atît va fi mai mare rata secreției potasiului. Acest lucru este uneori

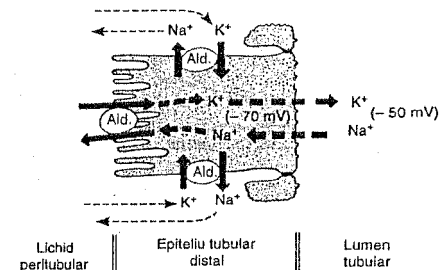


Fig. 22-7. Mecanismul transportului sodiului și potasiului prin epiteliul tubului distal.

important în practica medicală deoarece persoanele cu o dietă salină săracă pot să secrete cantități insuficiente de potasiu și astfel să dezvolte hiperpotasemie.

CONTROLUL EXCREȚIEI DE POTASIU ȘI AL CONCENTRAȚIEI POTASIIULUI ÎN LICHIDUL EXTRACELULAR

Controlul concentrației potasiului în lichidul extracelular este deosebit de important, deoarece modificări foarte mici ale concentrației pot altera funcțiile nervoase și cardiace, așa cum am discutat în capitolul 5 pentru nervi și în capitolul 9 pentru inimă. Concentrația normală a potasiului este de 4,5 mEq.

În controlul concentrației potasiului sunt importanți doi factori: (1) efectul direct al concentrației crescute a potasiului în lichidul extracelular, ce determină creșterea secreției potasiului la nivel tubular, și (2) efectul aldosteronului de creștere a secreției de potasiu.

Efectul direct al concentrației potasiului extracelular asupra secreției potasiului

Rata secreției ionilor de potasiu în porțiunile terminale ale tubilor distali și în tubii colectori corticali este stimulată în mod direct prin creșterea concentrației potasiului în lichidul extracelular (așa cum se vede în fig.22-8) – de fapt, efect mult mai evident dacă concentrația potasiului extracelular este mai mare de 4,1 mEq/litru. Din păcate, mecanismul acestui efect asupra secreției este încă necunoscut. Mai mult, acest efect reprezintă unul din cele două mecanisme foarte importante de feedback pentru controlul concentrației potasiului extracelular.

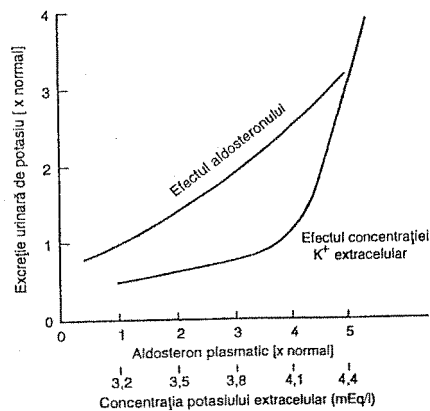


Fig.22-8. Efectul (1) concentrației aldosteronului plasmatic și (2) a concentrației potasiului extracelular asupra ratei de excreție urinară a potasiului. Aceștia sunt cei mai importanți factori care reglează rata excreției urinare a potasiului. (Din Young: Am.J.Physiol., 244:F28, 1983).

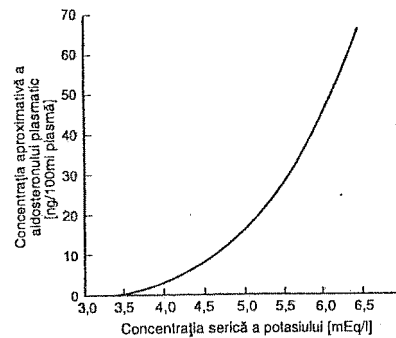


Fig.22-9. Efectul modificărilor concentrației potasiului asupra concentrației aldosteronului în lichidul extracelular. Observați variația foarte mare a concentrației aldosteronului la variații minime ale concentrației potasiului.

Efectul aldosteronului în controlul secreției ionilor de potasiu

Mai înainte în acest capitol am văzut că reabsorbția activă a sodiului în celulele principale ale tubilor distali și colectori este strict controlată de aldosteron. Aldosteronul are și un efect foarte puternic de control al secreției potasiului de către aceleași celule, activând ATP-aza Na⁺/K⁺ care introduce sodiu din lichidul tubular în lichidul interstițial și transportă în aceleași timp potasiu în direcție opusă. În fig.22-8 se observă o creștere de trei ori a excreției urinare de potasiu prin creșterea aldosteronului.

Aldosteronul este cel de-al doilea factor important în controlul excreției de potasiu; astfel, acesta intervine și în controlul concentrației potasiului în lichidul extracelular, așa cum vom vedea mai târziu în acest capitol.

Efectul concentrației potasiului asupra ratei secreției de aldosteron. În orice mecanism de feedback care funcționează normal, factorul controlat prin acest mecanism controlează la rândul său controlorul. În cazul sistemului de feedback potasiu-aldosteron, rata secreției de aldosteron de către celulele zonei glomerulare a corticosuprarenalei este foarte strict controlată de concentrația potasiului din lichidul extracelular. Figura 22-9 ilustrează că o creștere de 3 mEq/litru a concentrației potasiului extracelular poate crește concentrația plasmatică a aldosteronului de la aproape 6 la 60 ng/dl, o concentrație de aproape zece ori mai mare decât cea normală.

Astfel, o creștere a concentrației potasiului determină creșterea concentrației aldosteronului sangvin, care crește substanțial excreția renală a potasiului. Excreția crescută de potasiu va reduce la normal concentrația potasiului în lichidul extracelular.

Efectul hiperaldosteronului primar și al bolii Addison asupra concentrației potasiului extracelular. Hiperaldosteronismul primar este produs de o tumoră a zonei glomerulare a uneia dintre glandele suprarenale, tumoră care secretă cantități uriașe de aldosteron. Unul din efectele majore ale acestei boli este excreția crescută de potasiu indusă de aldosteron; aceasta determină o scădere marcată a concen-

trației potasiului extracelular, astfel încât mulți bolnavi suferă de paralizii datorită opririi transmiterii nervoase, așa cum am văzut în capitolul 5.

Invers, în boala Addison suprarenalele sunt distruse, secreția de aldosteron este aproape zero, excreția renală a potasiului devine extrem de redusă, iar concentrația potasiului extracelular crește la valori de 2 ori mai mari decât normal. Aceasta poate produce moartea pacienților prin stop cardiac.

CONTROLUL CONCENTRAȚIEI EXTRACELULARE A ALTOR IONI

Reglarea concentrației calciului

Rolul calciului în organism și controlul concentrației sale în lichidul extracelular sunt discutate pe larg în capitolul 53 în scrisă legătură cu endocrinologia parathormonului, calcitoninei și osului. Cel mai important mecanism de control este următorul: concentrația calciului este constantă zilnic și are o valoare de 2,4 mEq/litru și este controlată în principal de parathormon care controlează resorbția osoasă. Când concentrația extracelulară a calciului scade prea mult, glandele paratiroidice sunt stimulate și secretă mai mult parathormon. Acesta acționează la nivelul oaselor crescând resorbția sărurilor din oase, eliberând mari cantități de calciu în lichidul extracelular, readucând concentrația acestuia la normal. Pe de altă parte, când concentrația calciului crește prea mult, secreția de parathormon scade la zero, astfel că nu se mai produce resorbție osoasă. Sistemul osteoblastelor, care formează structuri osoase,

depozitează calciu, îndepărtând calciul din lichidul extracelular, scăzându-i astfel concentrația pînă la nivelul normal.

Totuși oasele nu au depozite inepuizabile de calciu și, la un moment dat, ele s-ar putea goli aproape complet de calciu. De aceea, controlul pe termen lung al concentrației de calciu rezultă din alte acțiuni ale parathormonului, care crește reabsorbția calciului la nivel renal și intestinal.

Efectul la nivel renal al parathormonului asupra calciului este similar cu efectul aldosteronului asupra sodiului. Deci, chiar în absența parathormonului, cea mai mare parte a calciului se reabsoarbe din lichidul tubular în tubul proximal, în ansa Henle și în segmentul de diluție al tubului distal, dar în porțiunea terminală a tubului distal mai rămîne aproximativ 10% din calciul filtrat. În prezența parathormonului, aproape tot calciul rămas este absorbit din tubul distal terminal și din tubii colectori corticali, conservînd astfel calciul din organism. Acești factori de control și alții vor fi discutați în detaliu în capitolul 53.

Reglarea concentrației magneziului

Despre reglarea concentrației magneziului se știe mult mai puțin decît despre reglarea concentrației calciului. Ionii de magneziu se reabsoarb în toate segmentele tubilor uriniferi. Creșterea concentrației magneziului determină reducerea reabsorbției acestuia la nivel renal. Astfel, cînd concentrația magneziului în lichidul extracelular este crescută, se excretă cantități mari de magneziu; invers, cînd concentrația magneziului este scăzută, magneziul este conservat în organism.

REFERINȚE

- Briggs, J.P. and Schnermann, J.: The tubuloglomerular feedback mechanism: Functional and biochemical aspects. *Annu.Rev.Physiol.* 49:251, 1987.
- Cowley, A.W., Jr. et al: Vasopressin: Cellular and Integrative Functions. New York, Raven Press, 1988.
- Gash, D.M. and Boer, G.J.: Vasopressin. New York, Plenum Publishing Corp., 1987.
- Greenwald, L. and Stevenson, D.: Urine concentration and the length of the renal papilla. *News Physiol.Sci.*, 3:46, 1988.
- Greger, R. and Valasquez, H.: The cortical thick ascending limb and early distal convoluted tubule in the urinary concentration mechanism. *Kidney Int.*, 31:590, 1987.
- Guyton, A.C. et al: Dynamics and Control of Body Fluids. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1975.
- Guyton, A.C. et al: Theory for renal autoregulation by feedback at the juxtaglomerular apparatus. *Circ.Res.*, 14:187, 1964.

ÎNTREBĂRI

- Explicați mecanismul de diluție a urinei.
- Explicați mecanismul de concentrare a urinei.
- Explicați conceptul de mecanism de contracurent care apare în medulara renală.
- Descrieți mecanismul prin care hormonul antidiuretic determină rinichii să excrete o urină concentrată în locul unei urine diluate.
- Descrieți excreția renală a ureei.
- Explicați controlul general al volemiei.
- Care sînt relațiile dintre volumul lichidului extracelular și volemie?
- Explicați mecanismul de control al concentrației sodiului în lichidul extracelular prin intermediul hormonului antidiuretic și al setei.
- De ce sodiul din lichidul extracelular este responsabil pentru cea mai mare parte a presiunii osmotice a lichidelor corpului?
- Ce se înțelege prin mecanismul de declanșare a setei?
- Explicați mecanismul de feedback pentru controlul concentrației extracelulare a potasiului. De ce aldosteronul este implicat mai ales în controlul concentrației potasiului și mai puțin în controlul concentrației sodiului?

23

Reglarea echilibrului acido-bazic; bolile renale; micțiunea

Cînd vorbim despre reglarea echilibrului acido-bazic, vorbim de fapt despre reglarea concentrației ionilor de hidrogen în lichidele organismului. Modificări mici ale concentrației ionilor de hidrogen produc alterări ale ratei reacțiilor chimice intracelulare, unele fiind încetinite, iar altele accelerate. Din acest motiv, reglarea concentrației ionilor de hidrogen este unul din cele mai importante aspecte ale homeostaziei.

Concentrația normală a ionilor de hidrogen și pH-ul normal al lichidelor organismului – acidoza și alcaloza. Concentrația ionilor de hidrogen în lichidul extracelular este reglată în mod normal la o valoare constantă de 4×10^8 Eq/litru; această valoare poate să varieze între 1×10^8 și $1,6 \times 10^8$ fără să determine moartea.

Din aceste valori se poate vedea foarte clar că exprimarea concentrației ionilor de hidrogen în unități de măsură a concentrației este o metodă foarte greoaie. De aceea, pentru exprimarea concentrației ionilor de hidrogen se folosește termenul de pH care este legat de concentrația reală a ionilor de hidrogen prin următoarea formulă (avînd concentrația ionilor exprimată în echivalenți pe litru):

$$H = \log(1/\text{conc.H}^+) = -\log(\text{conc.H}^+) \quad (1)$$

Observați din această formulă că un pH scăzut înseamnă o concentrație mare a ionilor de hidrogen, care este denumită acidoză; și invers, un pH ridicat corespunde unei concentrații scăzute de hidrogen, care este denumită alcaloză.

pH-ul normal al sîngelui arterial este 7,4 în timp ce pH-ul normal al sîngelui venos și al lichidului interstițial este de 7,35, datorită unui exces de dioxid de carbon, care formează acid carbonic în aceste lichide.

Admițînd că pH-ul normal al sîngelui arterial este 7,4, considerăm că o persoană are acidoză dacă pH-ul este sub această valoare și alcaloză cînd crește peste 7,4. Limita inferioară de pH la care un individ poate supraviețui cîteva ore este 6,8 iar limita superioară este 8,0.

Apărarea împotriva variațiilor concentrației ionilor de hidrogen

Există 3 mecanisme de control care previn instalarea acidozei sau a alcalozei: (1) Toate lichidele organismului conțin *sisteme tampon* (alcătuite din acid + bază) care se combină imediat cu acizi sau cu baze, prevenind modificările mari de concentrație a ionilor de hidrogen. (2) Dacă concentrația ionilor de hidrogen se modifică mult, este *stimulat imediat centrul respirator* care modifică frecvența respiratorie. Aceasta modifică rata eliminării dioxidului de carbon din lichidele organismului, care, așa cum vom explica mai tîrziu, scade concentrația hidrogenului la normal. (3) Cînd concentrația hidrogenului se modifică față de normal, *rinichiul excretă urină acidă sau alcalină*, ajutînd astfel la revenirea la normal a concentrației hidrogenului în lichidele organismului.

Sistemele tampon acționează în cîteva fracțiuni de secundă pentru a preveni schimbările mari de pH. Pe de altă parte, aparatul respirator are nevoie de 1-12 minute pentru a readuce la normal pH-ul modificat. În sfîrșit, rinichiul, deși au cea mai mare capacitate dintre sistemele de control ale echilibrului acido-bazic, au nevoie de cîteva ore pînă la cîteva zile pentru a restabili complet concentrația ionilor de hidrogen.

FUNCȚIONAREA SISTEMELOR TAMPON

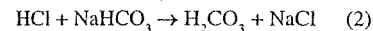
Un sistem tampon este o soluție care conține două sau mai multe substanțe care se opun modificărilor concentrației ionilor de hidrogen la adăugare de acid sau de bază în soluția respectivă. Un acid este o substanță care cedează protoni în soluție. O bază este o substanță care acceptă protoni. Substanțele alcaline sînt tipuri de baze de la care provine termenul *alcaloză*, stare în care în lichidele organismului sînt prea puțini ioni de hidrogen.

Dacă într-un vas cu apă se adaugă chiar și numai cîteva picături de acid clorhidric concentrat, pH-ul poate să scadă pînă la 1,0. Dacă în apă există un sistem tampon, acidul clorhidric se combină cu acesta iar pH-ul scade doar puțin. Cel mai simplu și clar putem explica acțiunea sistemului tampon al bicarbonatului, care este extrem de important în reglarea echilibrului acido-bazic al organismului.

Sistemul tampon al bicarbonatului

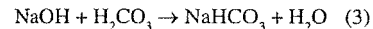
Sistemul tampon tipic al bicarbonatului este un amestec de acid carbonic (H_2CO_3) și bicarbonat de sodiu ($NaHCO_3$) în aceeași soluție. De observat că acidul carbonic este un acid foarte slab, deoarece disociază foarte puțin, comparativ cu mulți alți acizi.

Cînd în soluția ce conține un sistem tampon se adaugă un acid tare, așa cum e acidul clorhidric, au loc următoarele reacții:



Din această ecuație se vede cum un acid tare, acidul clorhidric, este transformat într-un acid slab, acidul carbonic. Astfel, adăugarea HCl scade foarte puțin pH-ul soluției.

Să vedem ce se întîmplă atunci cînd adăugăm o bază tare, cum este hidroxidul de sodiu, într-o soluție ce conține un sistem tampon cu acid carbonic:



Această ecuație arată că ionul hidroxil al hidroxidului de sodiu se combină cu un ion de hidrogen pentru a forma apa, iar celălalt compus rezultat este bicarbonatul de sodiu. Efectul net este transformarea unei baze tari, hidroxidul de sodiu, într-o bază slabă, $NaHCO_3$.

Astfel, amestecul de acid carbonic și bicarbonat de sodiu acționează ca un sistem tampon care previne atât creșterea, cît și scăderea pH-ului. Acest sistem tampon este prezent în toate lichidele organismului, aște cele intracelulare cît și cele extracelulare, și are un rol foarte important în reglarea echilibrului acido-bazic.

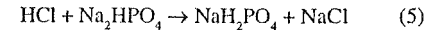
Relația dintre concentrațiile bicarbonatului și dioxidului de carbon și pH – ecuația Henderson-Hasselbalch. Intotdeauna există o relație matematică bine determinată între raportul concentrațiilor elementelor acide și bazeice ale unui sistem tampon, pe de o parte, și pH-ul soluției pe de cealaltă parte. Ecuația de mai jos, numită *ecuația Henderson-Hasselbalch*, redă această relație pentru sistemul tampon al bicarbonatului:

$$pH = 6,1 + \log(HCO_3^-/CO_2) \quad (4)$$

În această ecuație, dioxidul de carbon reprezintă elementul acid – deoarece acesta (CO_2) se combină cu apa și formează acidul carbonic, H_2CO_3 – iar ionul bicarbonat (HCO_3^-) reprezintă elementul bazic. Observați că pH-ul soluției se modifică direct proporțional cu *logaritmul raportului* dintre elementele bazice și acid ale sistemului tampon. Astfel, cînd raportul este în favoarea elementului bazic (HCO_3^-), pH-ul crește, arătînd alcaloză. Cînd raportul este în favoarea elementului acid, (CO_2), pH-ul scade, arătînd acidoză.

Sistemul tampon al fosfaților

Un alt sistem tampon, al fosfaților, funcționează la fel, dar este alcătuit din următoarele componente: $H_2PO_4^-$ și HPO_4^{2-} . Cînd în amestecul format de cele două substanțe adăugăm un acid puternic, cum e acidul clorhidric, se produce următoarea reacție:



Rezultatul net al acestei reacții este îndepărtarea acidului clorhidric, cu formarea a noi cantități de NaH_2PO_4 , NaH_2PO_4 este foarte slab acid, astfel că acidul tare adăugat a fost transformat imediat într-un acid slab, care modifică foarte puțin pH-ul.

Sistemul tampon al proteinelor

Cel mai bine reprezentat sistem tampon din organism este cel al proteinelor din celule și din plasmă, în principal datorită concentrației lor ridicate. Prin membrana celulară are loc un proces de difuziune a ionilor de hidrogen; prin membranele celulare dioxidul de carbon difuzează în cîteva secunde, chiar și anionul bicarbonic poate difuza într-o oarecare măsură. Această difuziune a ionilor de hidrogen și a celor două componente ale sistemului tampon al bicarbonatului, face ca modificarea pH-ului intracelular să se facă în aceeași proporție ca și pH-ul extracelular. Astfel, toate sistemele tampon intracelulare intervin și în tamponarea lichidelor extracelulare, dar cu o perioadă de latență de cîteva ore. Într-adevăr, cercetări experimentale au arătat că aproximativ trei pătrimi din capacitatea totală *chimică* de tamponare a organismului este în interiorul celulelor, și cea mai mare parte este reprezentată de proteinele intracelulare. Totuși, cu excepția eritrocitelor, difuziunea lentă a protonilor și a bicarbonatului prin membrana celulară, capacitatea sistemelor tampon intracelulare de a tampona anomaliile acido-bazice extracelulare, adesea întîrzie cu cîteva ore.

Modalitatea prin care sistemul tampon al proteinelor intervine în reglarea echilibrului acido-bazic este aceeași ca și a sistemului tampon al bicarbonatului. Vom reaminti că proteinele sînt alcătuite din aminoacizi, între care există legături peptidice, dar unii aminoacizi, în special histidina, au radicali acizi liberi care disociază și formează o bază slabă și H^+ care poate acționa la fel ca acidul carbonic din sistemul tampon al bicarbonatului.

ROLUL PLĂMÎNILOR ÎN CONTROLUL CONCENTRAȚIEI IONILOR DE HIDROGEN

În discuția despre ecuația Henderson-Hasselbalch am văzut că o creștere a concentrației dioxidului de carbon în lichidele organismului determină o scădere a pH-ului spre starea acidă, iar scăderea concentrației dioxidului de carbon crește pH-ul spre domeniul alcalin. Pe baza acestui efect, aparatul respirator poate să crească sau să scadă pH-ul sangvin.

Echilibrul dintre producția metabolică de dioxid de carbon și eliminarea sa pulmonară. Dioxidul de carbon este format în permanență în organism în urma proceselor

metabolice intracelulare. Acesta difuzează în lichidul interstițial și apoi în sânge și este transportat la plămâni, unde difuzează în alveole și apoi este eliminat în atmosferă prin ventilație pulmonară. Totuși, pentru transportul dioxidului de carbon de la nivelul celulelor până în atmosferă sînt necesare cîteva minute, astfel că în mod normal există în permanență o cantitate de aproximativ 1,2 mmol/litru de dioxid de carbon dizolvat în lichidul extracelular.

Dacă rata de formare a dioxidului de carbon crește, crește corespunzător și concentrația sa în lichidul extracelular. Invers, dacă producția metabolică a dioxidului de carbon este scăzută, scade și concentrația sa.

Pe de altă parte, dacă rata ventilației pulmonare crește, crește eliminarea de dioxid de carbon și astfel scade cantitatea de dioxid de carbon din lichidul extracelular.

Efectul concentrației protonilor asupra ventilației alveolare

Nu numai rata ventilației alveolare afectează concentrația hidrogenului din lichidele organismului, ci și concentrația hidrogenului influențează rata ventilației alveolare. Aceasta rezultă și datorită *efectului direct al protonilor asupra centrului respirator din bulbul rahidian*, așa cum vom discuta în detaliu în capitolul 29. Figura 23-1 ilustrează modificările ventilației alveolare produse de modificarea pH-ului arterial de la 7,0 la 7,6. Din acest grafic este evident că o scădere a pH-ului de la valoarea sa normală de 7,4 la o valoare intens acidă, 7,0 poate crește de 5 ori rata ventilației alveolare, în timp ce o creștere a pH-ului spre valori alcaline poate scădea rata ventilației la numai o fracțiune din normal.

Controlul prin feedback exercitat de concentrația ionilor de hidrogen asupra aparatului respirator. Deoarece centrul respirator este sensibil la concentrația protonilor și deoarece modificări ale ventilației alveolare modifică concentrația ionilor de hidrogen din lichidele organismului, aparatul respirator acționează ca un sistem tipic de control prin feedback al concentrației ionilor de hidrogen. Astfel, ori de cîte ori concentrația protonilor crește, aparatul respirator devine mai activ și crește rata ventilației alveolare. Prin urmare, concentrația acidului carbonic din lichidele organismului scade, readucînd astfel la normal concentrația protoni-

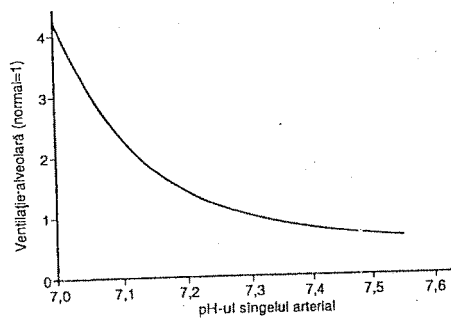


Fig. 23-1. Efectul pH-ului sanguin asupra ratei ventilației alveolare. (După datele obținute de J.S. Gray: Ventilația pulmonară și reglarea ei. Springfield Ill, Charles C. Thomas, 1950).

lor. Invers, cînd concentrația protonilor scade prea mult, centrul respirator este deprimat, ventilația alveolară scade, iar concentrația ionilor de hidrogen crește la valoarea normală.

Eficacitatea controlului respirator asupra concentrației protonilor. Din păcate, controlul respirator nu poate restabili întotdeauna valoarea normală a pH-ului, de 7,4, atunci cînd pH-ul a fost alterat prin mecanisme din afara aparatului respirator. Motivul este că pe măsură ce pH-ul revine la valoarea normală, dispare stimulul care a modificat rata ventilației. În mod obișnuit, mecanismul respirator de control al concentrației ionilor de hidrogen are o eficacitate de 50-70%. Deci, dacă pH-ul scade brusc de la 7,4 la 7,0, aparatul respirator va reduce pH-ul la o valoare de aproximativ 7,2-7,3 în 1 până la 12 minute.

ROLUL RINICHIULUI ÎN CONTROLUL CONCENTRAȚIEI IONILOR DE HIDROGEN

Rinichiul intervine în controlul concentrației extracelulare a ionilor de hidrogen prin excreția unei urini acide sau bazice. Excreția de urină acidă reduce încărcătura acidă a lichidului extracelular, iar excreția de urină alcalină îndepărtează bazele din organism.

Modalitatea prin care organismul "formează" rinichiul dacă să excrete urină acidă sau alcalină este următorul: în filtratul glomerular ajunge în permanență o mare cantitate de bicarbonat, care îndepărtează bazele din organism. Pe de altă parte, în același timp se secretă un mare număr de ioni de hidrogen în lumenul tubular, de către celulele epitelului tubular, astfel eliminîndu-se acizi. Dacă se secretă mai mulți ioni de hidrogen decît anionii bicarbonici filtrați, va fi o pierdere netă de acizi din lichidele extracelulare. Invers, dacă se filtrează mai mult bicarbonat decît hidrogenul secretat, va fi o pierdere netă de baze. În continuare vom descrie diferitele mecanisme renale care însoțesc aceste evenimente.

Secreția tubulară a protonilor

Toate celulele epitelului tubular, cu excepția celor din segmentul subțire al ansei Henle, secretă protoni în lumenul tubular. Totuși, această secreție se realizează prin două modalități diferite în diferitele segmente tubulare, fiecare avînd caracteristici și rezultate diferite.

Transportul activ secundar al protonilor în segmentele tubulare inițiale. Celulele epiteliale ale tubului proximal, ale segmentului gros al ansei Henle, cît și ale tubului distal, toate secretă protoni în lichidul tubular prin transport activ secundar; mecanismul acestuia se ilustrează în figura 23-2. În acest mod, se secretă cantități foarte mari de protoni, cîteva mii de mEq zilnic, dar niciodată împotriva unui gradient foarte mare al ionilor de hidrogen, deoarece lichidul tubular devine foarte acid doar în segmentele terminale ale sistemului tubular.

Figura 23-2 arată că protonii sînt secretați prin mecanism antiport cu sodiu. Deci, cînd sodiul trece din lumenul tubular în interiorul celulei, se combină inițial cu o proteină transportoare de la polul luminal al membranei celulare, și în același timp în interiorul celulei, pe aceeași proteină transportoare se leagă un proton. Apoi, datorită concentrației mult mai mici a sodiului în celulă decît în lumenul tubular, sodiul va trece

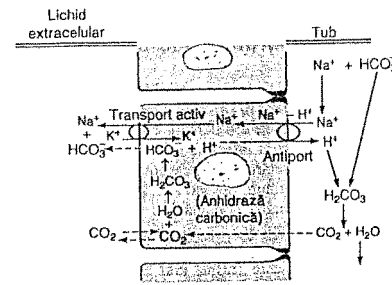


Fig. 23-2. Reacțiile chimice pentru (1) secreția activă secundară de protoni spre interiorul tubului, (2) reabsorbția Na^+ la schimb cu protonul secretat și (3), combinarea protonilor cu ioni bicarbonat în tubuli pentru a forma CO_2 și apă.

în interiorul celulei, furnizînd astfel energia necesară transportului protonului în sens invers, în lumenul tubular.

Transportul activ primar al ionilor de hidrogen în segmentele tubulare terminale. În porțiunea terminală a tubului distal, în tubul colector și pînă în pelvisul renal protonii sînt secretați prin *transport activ primar*. Caracteristicile acestui tip de transport sînt diferite de cele ale transportului activ secundar din porțiunile inițiale ale sistemului tubular. În primul rînd reprezintă mai puțin de 5% din cantitatea totală de protoni excretați. Pe de altă parte, prin acest mecanism rinichiul poate concentra de 900 de ori protonii din lumenul tubular, față de doar 3-4 ori în tubii proximali și de 10-15 ori în porțiunile inițiale ale tubului distal, teritoriile care folosesc mecanism activ secundar. Concentrarea de 900 de ori a hidrogenului poate scădea pH-ul lichidului tubular pînă la 4,5 care este din acest motiv limita inferioară a pH-ului urinar.

Mecanismul transportului activ primar este ilustrat în figura 23-3. El se desfășoară la polul luminal al membranei celulei tubulare, unde protonii sînt transportați direct, de către o proteină transportoare activă, o adenozin trifosfatază transportoare de protoni (ATP-ază).

Reglarea secreției protonilor prin concentrarea hidrogenului în lichidul extracelular

Rata secreției protonilor în tubi crește foarte mult ca răspuns la o creștere ușoară a concentrației ionilor de hidrogen din lichidul extracelular. Controlul ratei secreției protonilor se face astfel:

În acidoză, *raportul* dintre dioxidul de carbon și bicarbonat în lichidul extracelular este mai mare decît normal, așa cum se poate vedea și din ecuația Henderson-Hasselbalch. De asemenea un raport asemănător este și în interiorul celulelor epiteliale secretoare, cu un nivel ridicat al protonilor și o rată corespunzător ridicată a secreției hidrogen-ionilor în lumenul tubular. În alcaloză, procesul este invers, cu o scădere a secreției de protoni.

La un pH normal al lichidului extracelular, rata secreției protonilor este de aproximativ 3,5 mmoli/min, dar aceasta crește sau scade proporțional cu modificarea concentrației protonilor în lichidul extracelular.

Titrarea cu bicarbonat a ionilor de hidrogen la nivelul tuburilor urineri

În condiții normale, *rata secreției de protoni este în jur de 3,5 mmol/min*, iar *rata filtrării bicarbonatului este în jur de 3,46 mmol/min*. Astfel, cei doi ioni intră în tubi în cantități aproape egale și se combină unul cu celălalt, anihilîndu-se reciproc, rezultînd dioxid de carbon și apă. Din acest motiv se spune că bicarbonatul titrează ionii de hidrogen în tubi.

Totuși, acest proces de titrare nu este perfect, deoarece de obicei rămîne în tubi un mic exces de protoni care se excretă prin urină (3,5 - 3,46 = 0,04 mmol/min). Explicația este că, în condiții normale, din procesele metabolice rezultă permanent o anumită cantitate de acid în exces (cam 60 mEq/z) care explică excesul de protoni față de bicarbonat din tubi.

Foarte rar se întîmplă ca bicarbonatul să fie în exces față de protoni, așa cum vom vedea în discuțiile următoare. În aceste situații procesul de titrare este din nou incomplet, rămînînd un exces de bicarbonat care se va elimina prin urină.

Astfel, mecanismul principal prin care rinichiul corectează afit acidoza cît și alcaloza este titrare incompletă a protonilor cu bicarbonat, eliminînd prin urină fie protoni, fie bicarbonat, îndepărtaîndu-i din lichidul extracelular.

Rolul rinichiului în corectarea acidozei

După ce am descris mecanismul de titrare a protonilor cu bicarbonat în tubii urineri, putem explica modul în care rinichiul menține în limite normale pH-ul lichidului extracelular.

Mai întîi să vedem intervenția rinichiului în *acidoză*, raportul dintre *dioxid de carbon și bicarbonat* în lichidul extracelular crește. Prin urmare, *rata secreției protonilor* este mai mare decît *rata filtrării bicarbonatului* în tubi. Deci, în tubi se secretă un exces de protoni, în timp ce în filtratul glomerular ajunge o cantitate mică de bicarbonat, astfel încît vor fi mai puțini ioni de bicarbonat decît protoni. Excesul de protoni se combină în lichidul tubular cu sisteme tampon și se elimină prin urină.

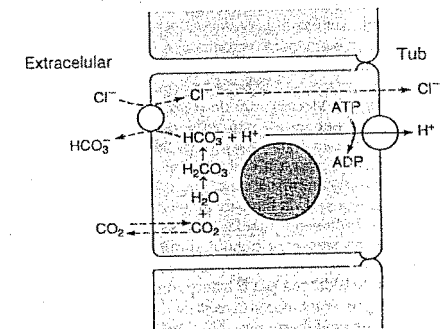


Fig. 23-3. Transportul activ primar al protonilor prin membrana luminală a celulei epiteliale tubulare. Observați că un ion bicarbonat este absorbit pentru fiecare proton secretat, și un ion de clor este secretat pasiv o dată cu protonul.

Rolul rinichiului în corectarea alcalozei

În *alcaloză*, raportul dintre bicarbonat și dioxidul de carbon dizolvat în lichidul extracelular crește. Ca urmare, rește filtrarea bicarbonatului și scade secreția protonilor în ubii uriniferi. Deci, în tubi vor ajunge cantități mai mari de bicarbonat decât de protoni. După filtrare, întregul exces de bicarbonat trece în urină și atrage după sine ioni de sodiu sau alți ioni pozitivi. Astfel, bicarbonatul de sodiu este îndepărtat din lichidul extracelular. Îndepărtarea bicarbonatului din lichidul extracelular scade componenta bazică a sistemului tampon al bicarbonatului și, în conformitate cu ecuația Henderson-Hasselbalch, pH-ul lichidelor organismului se deplasează către domeniul acid.

Combinarea excesului de protoni cu sisteme tampon tubulare și eliminarea prin urină

Cînd se secretă un exces de protoni în tubii uriniferi, doar o mică porție din aceștia pot fi eliminați ca atare, liberi în urină, deoarece concentrația maximă a hidrogen-ionilor pe care o poate realiza epitelul tubular corespunde unui pH de 4,5. La fluxul urinar zilnic normal, doar 1% din excreția zilnică de protoni poate fi transportată în urină în această formă.

Din acest motiv, transportul protonilor în urină trebuie să se facă în alt mod decât sub formă liberă. Deci protonii se combină inițial cu sisteme tampon tubulare și sînt transportați sub această formă.

În lichidul tubular există două sisteme tampon importante care asigură transportul excesului de protoni: (1) sistemul tampon al fosfaților și (2) ionul amoniu.

Sistemul tampon al fosfaților este alcătuit din $H_2PO_4^{--}$ și $H_2PO_4^-$. Este foarte bine reprezentat cantitativ în tubi deoarece ambii ioni se reabsorb foarte puțin. Întrucît apa se reabsoarbe masiv din tubi, concentrația sistemului tampon al fosfaților este mult mai mare decât în sînge, avînd și o mult mai mare putere de tamponare.

Sistemul tampon al amoniului este format din amoniac (NH_3) și ionul amoniu (NH_4^+). Celulele epiteliale din întregul sistem tubular, cu excepția segmentului subțire al ansei Henle, sintetizează în permanență amoniac care difuzează în lumenul tubular. Amoniacul se combină cu protonii și formează ioni de amoniu, care sînt excretați prin urină împreună și cu alți anioni tubulari. Mecanismul de transport al protonilor sub formă de amoniu este foarte important din două motive: (1) Prin combinarea amoniului cu un proton și formarea de amoniu, concentrația amoniului din lichidul tubular scade, ceea ce determină creșterea difuziunii amoniului din celulele epiteliale în lumenul tubular. Astfel, rata secreției de amoniac în lumenul tubular este controlată de cantitatea de protoni în exces care trebuie eliminată. (2) Majoritatea ionilor negativi din lichidul tubular sînt ioni de clor. Foarte puțini ioni de hidrogen pot fi transportați sub formă de acid clorhidric, prin combinarea directă cu ionii de clor, deoarece acesta este un acid foarte puternic și pH-ul tubular ar scădea rapid la valoarea critică de 4,5, la care secreția de protoni încetează. Prin combinarea protonilor cu amoniac și a amoniului rezultat cu clorul, pH-ul nu scade semnificativ, deoarece clorura de amoniu este un acid foarte slab.

Promptitudinea intervenției renale în reglarea echilibrului acido-bazic

Mecanismul renal de reglare a echilibrului acido-bazic nu poate interveni și restabilii pH-ul în cîteva secunde, așa cum o fac sistemele tampon din lichidul extracelular, și nici în cîteva minute, așa cum intervine mecanismul compensator respirator. Spre deosebire de primele două, mecanismul renal poate funcționa continuu, ore sau zile, pînă cînd pH-ul este readus exact la valoarea normală. Cu alte cuvinte, deși în intervenția sa rinichiul are o perioadă de latență mai mare decât a sistemelor tampon sau a mecanismului respirator, mecanismul renal este infinit mai eficient în reglarea echilibrului acido-bazic decât celelalte două.

ANOMALII CLINICE ALE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Acidoza și alcaloza respiratorie

Din discuțiile anterioare reiese că orice factor care reduce rata ventilației pulmonare, crește concentrația dioxidului de carbon dizolvat în lichidele extracelulare, ceea ce va determina creșterea acidului carbonic și a protonilor, producînd astfel acidoză. Deoarece această acidoză este determinată de o anomalie a respirației, este denumită *acidoză respiratorie*.

Pe de altă parte, o ventilație pulmonară excesivă are efect invers, de scădere a concentrației hidrogen-ionilor, producînd astfel alcaloză; această stare este denumită *alcaloză respiratorie*.

Un individ poate să producă voluntar acidoză respiratorie ținîndu-și respirația, ceea ce poate să facă pînă cînd pH-ul scade la o valoare probabilă de 7,0. Pe de altă parte, el poate hiperventila voluntar și poate produce alcaloză pînă la un pH de aproximativ 7,9.

Acidoza respiratorie se produce frecvent în diverse situații patologice. De exemplu, lezarea centrului respirator din bulbul rahidian, care determină scăderea respirației, obstrucția căilor respiratorii, pneumonia, scăderea suprafeței respiratorii pulmonare sau orice alt factor care interferă cu schimburile gazoase la nivelul membranei alveolo-capilare, toate pot produce acidoză respiratorie.

Pe de altă parte, foarte puține situații patologice duc la instalarea *alcalozei respiratorii*. Totuși, uneori, o psihonevroză poate introduce hiperventilație care determină instalarea alcalozei. De asemenea, o alcaloză respiratorie fiziologică se poate produce cu ocazia ascensiunilor la *altitudine ridicată*. Concentrația scăzută a oxigenului din aer stimulează respirația, ceea ce determină eliminarea excesivă a dioxidului de carbon și apariția unei ușoare alcaloze respiratorii.

Acidoza și alcaloza metabolică

Termenii de *acidoză metabolică* și *alcaloză metabolică* se referă la toate modificările echilibrului acido-bazic cu excepția celor care sînt produse de dioxidul de carbon în exces sau insuficient în lichidele organismului. Folosirea termenului "metabolic" este incorectă, deoarece dioxidul de carbon este tot un produs de metabolism. Totuși, prin convenție, acidul carbonic rezultat din dioxidul de carbon dizolvat este denumit

acid respirator, în timp ce orice alt acid din organism, fie că rezultă din procesele metabolice, fie că a fost ingerat, este denumit *acid metabolic*.

Cauzele acidozei metabolice

Diareea. Diareea severă este una din cele mai frecvente cauze de acidoză metabolică din următoarele motive: secrețiile gastrointestinale conțin în mod normal cantități mari de bicarbonat de sodiu. De aceea, pierderea excesivă a acestor secreții în timpul unui acces de diaree este similară cu excreția masivă de bicarbonat prin urină. În conformitate cu ecuația Henderson-Hasselbalch, are loc o modificare a sistemului tampon al bicarbonatului spre staturul acid, producîndu-se acidoză metabolică. De fapt, acidoza consecutivă unei diaree severe poate fi atât de gravă încît este una din cele mai frecvente cauze de deces la copiii mici.

Uremia. O altă cauză frecventă de acidoză este cea din uremie, care apare în boli renale grave. Cauza acesteia este incapacitatea rinichiului de a elimina din organism cantitatea de acid formată în mod normal în procesele metabolice.

Diabetul zaharat. O cauză extrem de importantă de acidoză metabolică este diabetul zaharat. În această situație, scăderea secreției de insulină de către pancreas face imposibilă folosirea normală a glucozei. În locul acesteia, pentru producerea energiei necesare, sînt scindate unele lipide pînă la acid acetoacetic, care este folosit apoi ca material energetic. În același timp, acidul acetoacetic din lichidul extracelular crește foarte mult producînd acidoză foarte gravă. De asemenea, acidul acetoacetic este excretat prin urină în cantități mari, uneori pînă la 500 și chiar 1000 mmol/l.

Cauzele alcalozei metabolice

Alcaloza metabolică apare mult mai rar decât acidoza metabolică. Există totuși cîteva situații în care se produce alcaloză metabolică.

Îngestie excesivă de droguri alcaline. Una din cele mai frecvente cauze de alcaloză metabolică este ingestia excesivă de droguri alcaline, cum e bicarbonatul de sodiu pentru tratarea gastritei sau a ulcerului peptic.

Alcaloza produsă de pierderea de clor. Vărsăturile incoercibile cu eliminarea conținutului gastric fără eliminarea conținutului intestinal produc pierderea excesivă de acid clorhidric secretat de mucoasa gastrică. Efectul este pierderea de acid din lichidul extracelular și apariția alcalozei metabolice. Acest tip de alcaloză se instalează la nou-născuții care au obstrucția orificiului piloric datorită unei hipertrofii a musculaturii sfincterului piloric.

Alcaloza produsă de excesul de aldosteron. Secreția crescută de aldosteron de către suprarenale produce o ușoară alcaloză a lichidului extracelular, prin următorul mecanism: aldosteronul determină o reabsorbție intensă a sodiului din segmentele distale ale sistemului tubular, paralel cu secreția crescută de protoni, ceea ce determină instalarea alcalozei.

Efectele acidozei și ale alcalozei asupra organismului

Acidoza. Efectul clinic major al acidozei este *depresia sistemului nervos central*. Cînd pH-ul scade sub 7,0, pacientul

este inițial dezorientat, iar apoi intră în comă. De aceea, pacienții care mor prin acidoză diabetică, acidoză uremică sau alt tip de acidoză, de obicei mor în comă.

În *acidoza metabolică*, concentrația crescută a ionilor de hidrogen produce creșterea ratei și amplitudinii respirațiilor. Deci, unul din semnele de diagnostic al acidozei metabolice este creșterea ventilației pulmonare. Pe de altă parte, în *acidoza respiratorie*, cauza acidozei este *deprimarea respirației*, care este opusă efectului acidozei metabolice.

Alcaloza. Efectul clinic major al alcalozei este *hiperexcitabilitatea sistemului nervos*. Aceasta apare atît la nivelul sistemului nervos central, cît și la nivelul nervilor periferici, dar de obicei nervii periferici sînt afectați înaintea sistemului nervos central. Uneori, nervii devin atît de excitabili încît descarcă impulsuri automat și repetat în absența unui stimul normal. Prin urmare, mușchii intră în stare de *tetanie*, adică o stare de spasm tonic. Tetania apare de obicei inițial la musculatura antebrațului și apoi se răspîndește la musculatura feței și în final a întregului organism. Pacienții cu alcaloză gravă pot deceda prin tetania musculaturii respiratorii.

Uneori, pacienții alcalotici pot avea simptome severe de hiperexcitabilitate a sistemului nervos central. Acestea pot fi nervozitate extremă sau, la persoanele susceptibile, convulsii. De exemplu, persoanele predispușe la crize epileptice pot face o criză prin hiperventilație. Într-adevăr, aceasta este una din metodele clinice folosite pentru aprecierea gradului de predispoziție pentru epilepsie a unui individ.

Bazele fiziopatologice ale tratamentului acidozei sau alcalozei

Evident, cel mai bun tratament al acidozei sau al alcalozei este îndepărtarea cauzei ce a determinat instalarea acestei modificări, dar dacă nu este posibil acest lucru, se pot folosi diferite medicamente pentru a neutraliza excesul de acizi sau de baze.

Pentru a neutraliza excesul de acizi, se pot ingera (pe cale orală) cantități mari de *bicarbonat de sodiu*. Acesta se absoarbe în sînge și crește componenta alcalină a sistemului tampon al bicarbonatului, modificînd astfel pH-ul spre domeniul alcalin. Uneori bicarbonatul de sodiu se folosește și în tratamentul intravenos, dar acesta are un efect atît de puternic și deseori periculos încît se folosesc alte substanțe, cum ar fi *lactatul de sodiu sau gluconatul de sodiu*. Lactatul și gluconatul sînt metabolizați în organism, lăsînd sîndul în lichidul extracelular sub forma bicarbonatului de sodiu, modificînd astfel pH-ul spre nivel alcalin.

Pentru tratamentul alcalozei, se administrează oral *clorură de amoniu*. Cînd se absoarbe în sînge, amoniul este transformat în uree de către ficat; această reacție eliberează acid clorhidric care reacționează imediat cu sistemele tampon ale organismului și deplasează pH-ul spre direcția acidă.

BOLI RENALE

Va fi imposibil să discutăm aici despre toate bolile renale. Totuși, o mare importanță fiziologică o au (1) insuficiența renală și (2) sindromul nefrotic.

Insuficiența renală

Insuficiența renală determinată de glomerulonefrita acută. Glomerulonefrita acută este o boală produsă de o reacție imună anormală. La 95% din bolnavi apare la 1-3 săptămâni după o infecție cu anumite tipuri de streptococ β -hemolitic de grup A. Infecția poate fi o angină streptococică, o amigdalită streptococică sau chiar o infecție streptococică cutanată. Rinichii nu sînt afectați de infecția în sine. Pe măsură ce se produc anticorpi împotriva antigenelor streptococice, în următoarele săptămâni de la producerea infecției se formează complexe insolubile antigen-anticorp care se fixează în glomerul, în special în regiunea membranei bazale glomerulare.

Ca urmare a depunerii complexelor imune în glomeruli, celulele glomerulare încep să prolifereze, în special celulele epiteliale și celulele mezangiale dintre endoteliu și epiteliu. Mai mult, în glomeruli se depun și numeroase leucocite. Prin această reacție inflamatorie sînt blocați mulți glomeruli, iar cei care nu sînt blocați devin de obicei hiperpermeabili, lăsînd să treacă în filtratul glomerular afit proteine cît și eritrocite. În unele dintre cele mai grave cazuri, se poate instala insuficiența renală acută.

Inflamația acută a glomerulilor se menține de obicei 10-14 zile după care funcția rinichiului se restabilește complet în următoarele cîteva săptămîni sau luni, la majoritatea pacienților. Uneori însă, refacerea glomerulilor se face incomplet și funcția renală se deteriorează lent, ca în glomerulonefrita cronică, descrisă mai jos.

Glomerulonefrita cronică. Glomerulonefrita cronică este produsă de oricare din multiplele afecțiuni care distrug în special glomerulii, dar și tubii uriniferi. Leziunea glomerulară principială este adeseori asemănătoare cu cea produsă în glomerulonefrita acută. Membrana glomerulară se îngroașă progresiv și uneori este invadată și de țesut fibros. În stadiile avansate ale bolii, filtrarea glomerulară este foarte redusă, deoarece scade foarte mult numărul capilarelor filtrante glomerulare și datorită grosimii mari a membranei filtrante. În stadiile finale ale bolii, majoritatea glomerulilor sînt înlocuiți de țesut fibros.

Pielonefrita. Pielonefrita este un proces infecțios și inflamator care începe, de obicei, cu o infecție bacteriană a pelvisului renal și se extinde apoi progresiv spre parenchimul renal. Infecția poate fi produsă de multe bacterii, dar, de obicei, agentul patogen este colibacilul – un microorganism din flora ce populează colonul și care ajunge în tractul urinar. Invazia rinichilor de către aceste bacterii produce distrucția progresivă a tuburilor uriniferi, a glomerulilor și a oricărei alte structuri infectate. Prin urmare se pierde o mare parte de țesut funcțional.

O formă particulară, interesantă, de pielonefrită este cea în care medulara este mult mai afectată decît corticala renală. Deoarece funcția principală a medularii este de a concentra urina prin mecanismul de contracurent, pacienții cu pielonefrită pot să aibă uneori funcția renală relativ normală, cu excepția unei scăderi a capacității de concentrare a urinei.

Efectul insuficienței renale asupra lichidelor organismului – uremie

Efectul insuficienței renale asupra lichidelor organismului depinde în mare măsură de aportul de apă și alimente. Presupunînd că pacientul continuă să ingere cantități

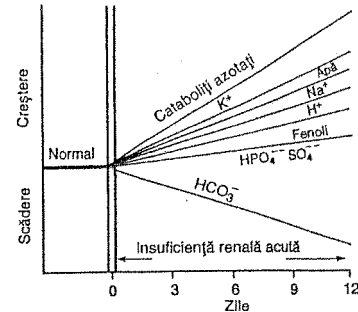


Fig. 23-4. Efectul blocajului renal asupra componentelor lichidului extracelular

moderate de apă și alimente după instalarea insuficienței renale, modificările concentrațiilor diferitelor substanțe din lichidul extracelular sînt aproximativ cele arătate în figura 23-4. Cele mai importante efecte sînt (1) *edemul generalizat* prin rețenția de sare și apă; (2) *acidoza* determinată de incapacitatea rinichiului de a elimina din organism produșii acizi ce apar în mod normal; (3) *concentrații ridicate ale compușilor azotați neproteici*, în special *ureea*, *creatinina*, *acidul uric*, datorită incapacității rinichiului de a excreta produșii rezultăți din catabolismul proteinelor; (4) *concentrații crescute ale altor produși de rețenție renală*, cum ar fi *fenolii*, *baze guanidinice*, *sulfaiți*, *fosfați* și *potasiu*. Această situație este denumită *uremie*, datorită concentrației mari de uree din lichidele organismului.

Acidoza în insuficiența renală. Zilnic, din procesele metabolice rezultă cu 50-80 milimoli mai mult acid decît baze, în mod normal. Din acest motiv, ori de cîte ori apare o disfuncție renală, acizii încep să se acumuleze în organism. În mod normal, sistemele tampon pot neutraliza pînă la 500-1000 mmoli de acid fără ca pH-ul să scadă la valori periculoase, iar compușii fosfați din oase pot să neutralizeze încă alte cîteva mii de milimoli, dar tratat această putere de tamponare este epuizată, astfel că pH-ul scade foarte mult. În acest moment pacientul intră în *comă*, în special datorită acidozei.

Creșterea ureei și a altor compuși azotați neproteici (azotemia) în uremie. Compușii azotați neproteici sînt ureea, creatinina, acidul uric și alte cîteva substanțe mai puțin importante. Aceștia sînt, în general, produși finali ai catabolismului proteinelor și trebuie eliminați în permanență din organism pentru a asigura continuitatea metabolismului proteinelor în celule. Concentrația acestora, în special a ureei, poate crește de zece ori față de normal în 12 săptămîni de insuficiență renală. Totuși, aceste valori foarte ridicate par să nu afecteze prea mult funcțiile organismului așa cum o fac concentrațiile crescute de hidrogen-ioni și alte cîteva substanțe, ca bazele guanidinice, amoniul și altele. Totuși, una din cele mai importante modalități de apreciere a funcției renale este măsurarea concentrației ureei și creatininei.

Coma uremică. După o săptămîni sau mai mult de insuficiență renală, senzoriul este deprimat și pacientul intră în stare de *comă*. Se crede că acidoza este principalul factor responsabil, deoarece acidoza produsă în alte situații, cum ar fi diabetul zaharat decompensat, determină de asemenea instalarea *comei*.

De obicei în *comă* respirația este adîncă și rapidă, ceea ce reprezintă o încercare a aparatului respirator de a compensa acidoza metabolică. În plus, în ultima zi sau înainte de deces, tensiunea arterială începe să scadă progresiv și apoi rapid în ultimele ore. Moartea se produce de obicei cînd pH-ul sanguin scade în jur de 6,8.

Dializa bolnavilor folosind rinichiul artificial

Rinichiul artificial este folosit de peste 40 de ani pentru tratamentul pacienților cu insuficiență renală severă. De exemplu, în insuficiența renală acută din intoxicația saturnină sau după un șoc circulator, rinichiul artificial se folosește doar pentru cîteva săptămîni pentru a asigura supraviețuirea pacientului pînă cînd rinichiul se vindecă și își poate relua funcțiile. În prezent, rinichiul artificial a fost perfecționat, astfel încît mii de pacienți cu insuficiență renală cronică sau chiar fără rinichi sînt menținuți în viață ani de zile, depinzînd în totalitate de rinichiul artificial.

Principiul de bază al rinichiului artificial este de a trece sîngele prin niște canale foarte mici prevăzute cu o membrană subțire, timp de cîteva ore în fiecare săptămîni. De cealaltă parte a membranei este un *lichid de dializă* în care trec prin difuziune toate substanțele nefolositoare din sînge.

Figura 23-5 ilustrează componentele unui rinichi artificial în care sîngele curge continuu între două membrane subțiri de celofan; în exteriorul membranei este lichidul de dializă. Celofanul este suficient de poros pentru a permite trecerea

tuturor constituenților plasmatici cu excepția proteinelor, în ambele direcții – din plasmă în lichidul de dializă și înapoi în plasmă. Dacă concentrația unei substanțe este mai mare în plasmă decît în lichidul de dializă, va fi un transfer net de substanță din plasmă în lichid. Cantitatea de substanță care este transferată depinde de (1) permeabilitatea și suprafața membranei; (2) diferența de concentrație de o parte și de alta a membranei; (3) mărimea moleculei, moleculele mai mici trecînd mai ușor decît cele mai mari; (4) timpul cît sîngele și lichidul rămîn în contact cu membrana.

În funcționarea normală a rinichiului artificial, sîngele curge continuu sau intermitent înapoi într-o venă. Cantitatea totală de sînge care se găsește în orice moment în rinichiul artificial nu este mai mare de 500 de mililitri. Pentru a preveni coagularea sîngelui în rinichiul artificial, înainte ca acesta să intre în aparat se injectează o cantitate mică de heparină.

Lichidul de dializă. Tabelul 23-1 arată prin comparație compoziția unui lichid tipic de dializă, a plasmăi normale și a celei uremice. Observați că există diferențe ale concentrațiilor substanțelor în lichidul de dializă, în plasma normală și în plasma uremică. Concentrațiile substanțelor în lichidul de dializă sînt astfel calculate încît să determine transferul de apă și substanțe prin membrană în timpul perioadei de dializă, pînă cînd se ajunge la concentrații normale ale diferitelor substanțe în plasmă.

Observați, de asemenea, că în lichidul de dializă nu există fosfat, uree, urat, sulfat sau creatinină, dar acești compuși există în cantități mari în plasma uremică. De aceea, în timpul tratamentului, aceste substanțe se elimină în cantități mari în

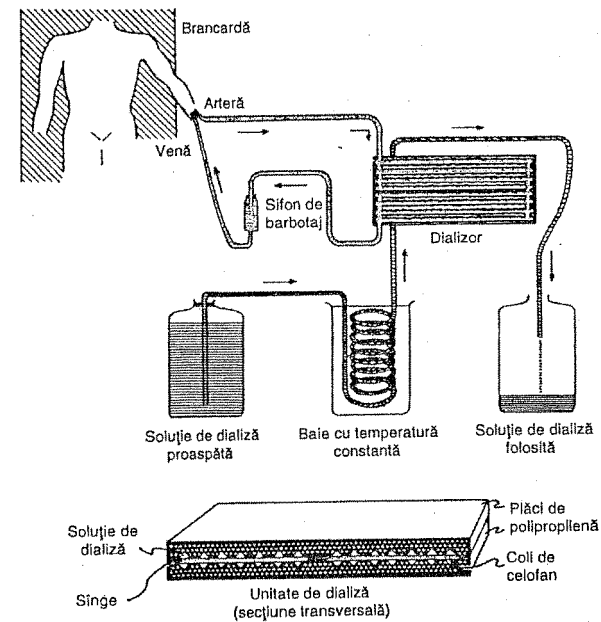


Fig. 23-5. Principiile rinichiului artificial

TABEL 23-1 COMPARAȚIE ÎNTRE LICHIDUL DE DIALIZĂ ȘI PLASMA NORMALĂ ȘI UREMICĂ

Compus	Plasma normală	Lichid de dializă	Plasma uremică
Electroliti (mEq/litru)			
Na ⁺	142	133	142
K ⁺	5	1,0	7
Ca ⁺⁺	3	3,0	2
Mg ⁺⁺	1,5	1,5	1,5
Cl ⁻	107	105	107
HCO ₃ ⁻	27	35,7	14
Lactat	1,2	1,2	1,2
HPO ₄ ²⁻	3	0	9
Urat ⁻	0,3	0	2
SO ₄ ²⁻	0,5	0	3
Nonelectroliti (mg/dl)			
Glucoză	100	125	100
Uree	26	0	200
Creatinină	1	0	6

lichidul de dializă, fiind îndepărtat în procent mare din plasmă. Cu toate acestea, clearance-ul plasmatic este încă mult scăzut în cazul folosirii rinichiului artificial în locul rinichiului normal.

Sindromul nefrotic – permeabilitatea glomerulară crescută

Un mare număr de pacienți renali prezintă așa numitul *sindrom nefrotic*, caracterizat prin pierderea unor mari cantități de proteine plasmatice prin urină. Uneori, acest sindrom se produce în absența unor anomalii ale funcției renale, dar mai frecvent este asociat cu un oarecare grad de insuficiență renală.

Cauza pierderii de proteine prin urină este permeabilitatea crescută a membranei glomerulare. De aceea, orice situație patologică ce duce la creșterea permeabilității membranei glomerulare poate produce un sindrom nefrotic. Astfel de boli sînt *glomerulonefrita cronică* (mai devreme am arătat că această boală afectează inițial glomerulii și determină creșterea permeabilității membranei glomerulare); *amiloidoza*, care constă în depunerea unor substanțe anormale de natură proteică în pereții vasculari cu lezarea gravă a membranelor bazale glomerulare, și *sindromul nefrotic cu leziuni minime*, o boală a copiilor mici.

Sindromul nefrotic "cu leziuni minime". În acest tip de sindrom nefrotic, la microscopul optic nu se văd decât rareori modificări ale membranei glomerulare. Totuși, prin tehnici speciale s-a observat că încărcătura electrică negativă care există în mod normal la suprafața membranei glomerulare este foarte redusă sau lipsește. De asemenea, prin studii imunologice s-au observat, în unele cazuri, reacții imune anormale care, probabil, au determinat pierderea încărcăturii negative prin acțiunea anticorpilor asupra membranei.

Pierderea sarcinilor negative permite trecerea proteinelor, mai ales a albuminelor, prin membrana glomerulară (reamintim că încărcătura negativă respinge proteinele

plasmatice încărcate de asemenea negativ, fiind modalitatea principală de împiedicare a pierderilor urinare de proteine). Sindromul nefrotic cu leziuni minime apare de obicei la copiii între 2 și 6 ani, dar uneori apare și la adulți.

Permeabilitatea extrem de mare a membranei glomerulare face ca, uneori, să se piardă prin urină pînă la 40 de grame de proteine plasmatice zilnic, ceea ce pentru un copil mic este o cantitate foarte mare. Din acest motiv, proteinemia poate să scadă chiar sub 2 g/dl, iar presiunea coloidosmotică scade de la 28 mm Hg (valoarea normală) pînă la 6-8 mm Hg. Consecința este extravazarea unui volum mare de lichid din capilarele întregului organism, producîndu-se *edeme hipoproteice* extrem de mari. Chiar și la copiii mici se pot găsi 10 litri de lichid de edem în țesuturi, precum și 10 litri de lichid de ascită în cavitatea abdominală. De asemenea, poate exista lichid în cavitățile articulare, în pleură și pericard.

Aproximativ 90% din acești copii răspund foarte bine la tratamentul cu hormoni glucocorticoizi, care interferă cu anumite tipuri de reacții imune anormale. Totuși, mecanismul celular al efectului glucocorticoizilor nu este încă cunoscut.

În toate tipurile de sindroame nefrotice, în care proteinemia scade foarte mult, apar mari cantități de lipide plasmatice, cu creșterea în special a colesterolului. Se pare că acest efect este determinat direct de hipalbuminemie asupra ficatului, prin creșterea sintezei hepatice de lipoproteine.

MICȚIUNEA

Micțiunea este procesul de golire a vezicii urinare atunci cînd este plină. În esență, vezica urinară (1) se umple progresiv pînă ce tensiunea intraparietală atinge o anumită valoare prag, moment în care (2) se declanșează un reflex nervos numit "reflex de micțiune" care fie determină micțiunea, fie, dacă nu este posibil, produce o dorință conștientă de a urina.

Anatomia funcțională și conexiunile nervoase ale vezicii urinare

Vezica urinară, ilustrată în figura 23-6, este o cavitate cu pereți alcătuiți din musculatură netedă, formată din două părți: (1) corpul, care este cea mai mare parte a vezicii, în care se acumulează urina, și (2) colul, care este o prelungire sub formă de pilnie a corpului, continuîndu-se în jos cu uretra.

Mușchiul neted vezical este cunoscut sub numele de *detrusor*. Fibrele sale musculare se orientează în toate direcțiile și, atunci cînd se contractă, poate crește presiunea intravezicală pînă la 40-60 mm Hg. Un potențial de acțiune se poate răspîndi în întregul detrusor și determină contracția sincronizată a întregii vezicii urinare.

Pe peretele posterior al vezicii urinare, imediat deasupra colului vezical, intră cele două uretere. La locul de intrare a ureterelor, acestea trec oblic prin detrusor și apoi încă 1-2 cm pe sub mucoasa vezicală, înainte de a se deschide în vezica urinară.

Mușchiul colului vezical este denumit adeseori și *sfincter intern*. Tonusul său natural împiedică în mod normal pătrunderea urinei la nivelul colului vezical și a uretrei posterioare, împiedicînd astfel golirea vezicii, înainte ca presiunea să atingă pragul critic.

Uretra posterioară străbate *diafragma urogenitală*, care conține un strat muscular numit *sfincterul extern* al vezicii

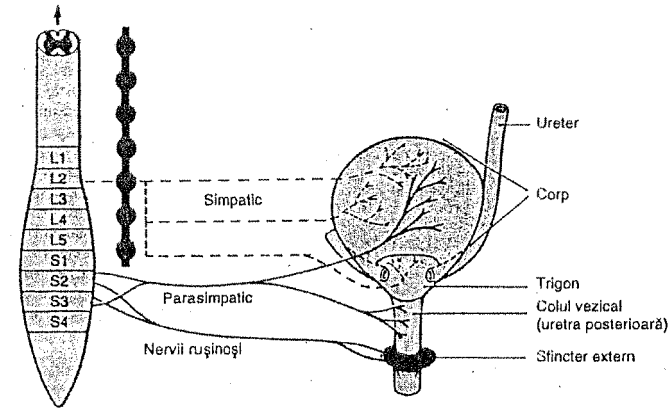


Fig.23-6. Vezica urinară și inervația ei

urinare. Acest mușchi este un mușchi scheletic, controlat voluntar, spre deosebire de sfincterul intern care este în întregime mușchi neted. Sfincterul extern este controlat de către sistemul nervos și poate preveni micțiunea, chiar și atunci cînd controlul involuntar tinde să o inițieze.

Inervația vezicii urinare. Inervația principală a vezicii urinare provine de la *nervii pelvici*, care transmit impulsuri de la măduva spinării, prin intermediul plexului sacrat, în special de la nivelul segmentelor S2-S3 medulare. Nervii pelvici sînt nervi mișci, conținînd atât *fibre senzitive* cît și *fibre motorii*. Fibrele senzitive sesizează în special gradul de tensionare a peretelui vezical. Semnalele de întîndere de la uretra posterioară sînt deosebit de intense și sînt responsabile de inițierea reflexelor care determină golirea vezicii urinare.

Fibrele motorii din nervii pelvici sînt *fibre parasimpatice*. Acestea se termină în ganglionii din peretele vezical. Apoi *detrusorul* este inervat de fibre nervoase postganglionare scurte.

În afară de nervii pelvici mai există fibrele motorii către musculatură scheletică, transmise pe calea *nervilor rușinoși* pînă la nivelul *sfincterului vezical extern*. Aceste fibre *somatice* inervează și controlează voluntar mușchiul striat al sfincterului extern.

Transportul urinei prin uretere

Ureterele sînt mici tuburi musculare netede care încep în pelvisul fiecărui rinichi și coboară pînă la vezica urinară. Pe măsură ce urina colectează în pelvis, presiunea din pelvis crește și inițiază o contracție peristaltică ce se răspîndește de-a lungul ureterului pînă la vezica urinară. Unda peristaltică poate deplasa urina împotriva unui obstacol cu o presiune de pînă la 50-100 mm Hg. Transmiterea undei peristaltice se produce probabil datorită unui potențial de acțiune care se propagă de-a lungul mușchiului neted sincinjal al peretelui ureteral. Stimularea parasimpatică poate crește, iar stimularea simpatică poate scădea frecvența undelor peristaltice și probabil pot afecta și intensitatea contracției.

În porțiunea inferioară, ureterul penetrează oblic vezica urinară așa cum se vede în figura 23-6. Ureterul trece cîțiva centimetri sub epiteliul vezical, astfel că presiunea intravezicală comprimă ureterul, prevenind refluxul urinei în ureter în timpul micțiunii, cînd presiunea din vezica urinară crește foarte mult.

Tonusul intraparietal vezical și cistometrograma în timpul umplerii vezicale

Curba continuă din figura 23-7 este o *cistometrogramă* a vezicii urinare. Ea arată variațiile presiunii intravezicale pe măsură ce aceasta se umple cu urină. Cînd în vezică s-au adunat cam 30-50 mililitri de urină presiunea crește la 5-10 centimetri H₂O. Acumularea în vezica urinară a 200-300 mililitri de urină determină o creștere de numai cîțiva centimetri H₂O a presiunii intravezicale; acest nivel aproape constant al presiunii este rezultatul *tonusului intrinsec* al peretelui vezical. Dacă volumul de urină din vezica urinară depășește 300-400 mililitri presiunea crește foarte mult și rapid.

Peste curba modificării tonusului în timpul umplerii vezicale din cistometrogramă sînt suprapuse *undele contracțiilor de micțiune* determinate de reflexul de micțiune, ce va fi discutat în continuare.

Reflexul de micțiune

Dacă ne referim din nou la figura 23-7, se observă că, pe măsură ce vezica urinară se umple, încep să apară multiple *contracții de micțiune* suprapuse peste tonusul de fond, ilustrate prin linia punctată. Acestea sînt rezultatul unui reflex de distensie inițiat de presoreceptorii din peretele vezical, în special de receptorii din uretra posterioară, stimulați atunci cînd vezica se umple cu urină la presiuni intravezicale mari. *Stimulii* de la acești receptori sînt conduși pe căile aferente

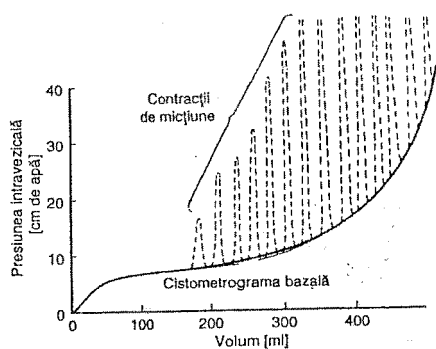


Fig. 23-7. Cistometrograma normală ilustrând de asemenea și undele creșterilor de presiune (spike-urile - cu linie punctată) determinate de reflexele de micțiune.

ale *nervilor pelvici*, pînă la segmentele sacrate medulare și de aici pe calea eferentă a *fibrelor parasimpatice* din cadrul aceluiași nervi înapoi la vezică.

Reflexul de micțiune o dată inițiat, se autoamplifică. Astfel, contracția inițială a vezicii crește descărcarea de impulsuri de la receptorii vezicali și ai uretrei posterioare, ceea ce va duce la accentuarea contracției reflexe, acest ciclu repetîndu-se pînă cînd detrusorul ajunge la o contracție puternică. Apoi, după cîteva secunde sau chiar un minut, reflexul începe să se stingă, ciclul reflex se întrerupe și detrusorul se relaxează. Dacă reflexul de micțiune declanșat nu reușește să golească vezica urinară, elementele nervoase ale acestui reflex rămîn înhibate timp de cîteva minute sau uneori chiar o oră sau mai mult, înainte ca un alt reflex să fie inițiat. Totuși, pe măsură ce vezica se umple cu urină, reflexele de micțiune se produc din ce în ce mai des și sînt din ce în ce mai intense, pînă ce apare un alt reflex care este transmis pe calea *nervilor rușinoși* pînă la *sfincterul vezical extern* pentru a-l inhiba. Dacă această inhibiție este mai puternică decît comanda voluntară constrictoare venită de la scoarța cerebrală, se va declanșa micțiunea (chiar și involuntar - n. trad.). Dacă nu, micțiunea nu se va produce pînă cînd umplerea vezicii urinare este suficientă pentru a declanșa un reflex mai puternic.

Controlul micțiunii de către creier. Reflexul de micțiune este un reflex controlat în întregime de măduva spinării, dar

poate fi stimulat sau inhat de centri nervoși superiori din creier. Aceștia sînt (1) centri puternic *stimulatori sau inhibitori din trunchiul cerebral*, situați probabil în punte, și (2) cîteva *centri situați în cortexul cerebral* care sînt în special inhibitori dar care pot deveni în unele situații stimulatori.

Reflexul de micțiune este determinantul principal al micțiunii, dar centrii superiori exercită controlul final al micțiunii după cum urmează:

1. Centrii superiori mențin reflexul de micțiune parțial inhat atunci cînd micțiunea nu este dorită.
2. Centrii superiori previn micțiunea, chiar și atunci cînd apare reflexul de micțiune, prin contracții tonice continue ale sfincterului vezical extern, pînă cînd micțiunea este posibilă.
3. Cînd micțiunea este posibilă, centrii corticali (a) ajută centrii sacrați ai micțiunii să inițieze reflexul de micțiune, și (b) inhiba sfincterul vezical extern astfel că micțiunea se poate produce.

Anomalii ale micțiunii

Vezica urinară atonă. Distrugerea fibrelor nervoase senzitive care transmit impulsuri de la vezica urinară pînă la măduva spinării face imposibilă transmiterea impulsurilor de la receptorii vezicali și deci împiedică apariția contracțiilor reflexe de micțiune. De aceea, persoana respectivă pierde întregul control asupra vezicii, deși fibrele eferente de la măduva spinării precum și conexiunile nervoase cu creierul sînt intacte. În loc ca vezica urinară să se golească periodic, ea se umple complet și apoi în uretră se scurg cîteva picături de urină. Aceasta se numește *incontinență urinară prin prea plin*.

Vezica urinară automată. Dacă măduva spinării este lezată deasupra regiunii sacrale, dar segmentele sacrate sînt intacte, reflexele tipice de micțiune apar încă. Totuși ele nu mai sînt controlate de creier. În primele zile sau chiar săptămîni de la producerea leziunii spinale, reflexele de micțiune sînt complet inhibate datorită șocului spinal produs de pierderea bruscă a controlului facilitator exercitat de trunchiul cerebral și scoarța cerebrală. Totuși, dacă vezica urinară este golită periodic printr-un cateter pentru a se evita lezarea ei fizică, excitabilitatea reflexului de micțiune crește progresiv pînă cînd apar reflexe tipice de micțiune.

Este deosebit de interesant faptul că stimularea pielii în regiunea genitală poate uneori să crească reflexul de micțiune în aceste situații, aceasta este o modalitate de control al micțiunii de către acești pacienți.

INTREBĂRI

1. Care este legătura dintre concentrația ionilor de hidrogen și pH-ul unui lichid?
2. Explicați modul în care sistemul tampon al bicarbonatului neutralizează concentrația ionilor de hidrogen.
3. Scrieți ecuația Henderson-Hasselbalch pentru relația dintre pH și cele două componente ale sistemului tampon al bicarbonatului.
4. Explicați modul de acțiune al sistemelor tampon ale fosfatului și proteinelor.
5. Care este mecanismul de feedback de control al respirației ce intervine în reglarea concentrației hidrogenului în lichidele extracelulare?
6. Explicați mecanismul de secreție a protonilor de către epiteliul tubului renal.
7. Explicați "itrarea" ionilor de hidrogen de către bicarbonat în tubii uriniferi ca modalitate de control al concentrației ionilor de hidrogen în lichidul extracelular.
8. De ce sistemul tampon al fosfaților este deosebit de important în transportul protonilor din tubi în urină?
9. Prin ce modalitate crește amoniacul de zece ori transportul ionilor de hidrogen din tubi în urină?
10. Care este diferența între acidoza metabolică și cea respiratorie?
11. Explicați diferitele cauze de acidoză și alcaloză respiratorie și de acidoză și alcaloză metabolică.
12. De ce sînt fatale atât alcaloza cît și acidoza?
13. Descrieți secvențial dezvoltarea unei insuficiențe renale acute determinată de o glomerulonefrită.
14. În ce constă diferența afectării funcției renale în pielonefrită și în glomerulonefrită?
15. Care sînt efectele uremiei asupra organismului?
16. Explicați cum elimină rinichiul artificial substanțele nefolosite din organism.
17. Ce este sindromul nefrotic cu "leziuni minime" și cum alterează funcția renală?
18. Explicați mecanismul prin care ureterele transportă urina de la rinichi la vezica urinară.
19. Descrieți anatomia și funcția reflexului de micțiune.
20. Cum este controlată micțiunea?

REFERINȚE

- de Rouffignac, C. and Ealouf, J.-M.: Hormonal regulation of chloride transport in the proximal and distal nephron. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:123, 1988.
- Dirks, J.H. and Sunon, R.A.: Diuretics: Physiology, pharmacology and Clinical Use. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1986.
- DuBose, T.D. Jr., and bidani, A.: Kinetics of CO₂ exchange in the kidney. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:623, 1988.
- Galla, J.H., and Luke, R.G.: Chloride transport and disorders of acid-base balance. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:141, 1988.
- Halperin, M.L. and Goldstein, M.B.: Fluid, Electrolyte and Acid-Base emergencies. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1988.
- Knepper, M.A. et al: Ammonium transport in the kidney. *Physiol.Rev.*, 69:179, 1989.

- Massey, S.G. and Glascock, R.J.: *Textbook of Nephrology*. 2nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1988.
- Maren, T.H.: The kinetics of HCO₃⁻ synthesis related to fluid secretion, pH control and CO₂ elimination. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:695, 1988.
- Murer, H. and Malmstrom, K.: How renal phosphate transport is regulated. *News Physiol.Sci.*, 2:45, 1987.
- Rose, B.D. (ed.): *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte disorders*. 3rd ed., New York, McGraw Hill Book Co., 1989.
- Seldin, D.W. and Giebisch, G.: *The Regulation of Acid-Base Balance*. New York, Raven Press, 1989.
- Shah, S.V.: Oxidant mechanisms in glomerular injury. *News Physiol.Sci.*, 3:254, 1988.

Celulele sangvine, imunitatea și coagularea sîngelui

- 24 Eritrocitele, leucocitele și rezistența organismului la infecții
- 25 Imunitatea, alergia, grupele sanguine și transfuzia
- 26 Hemostaza și coagularea sîngelui

Eritrocitele, leucocitele și rezistența organismului la infecții

Cu acest capitol începem analiza celulelor din sînge și a altor celule legate strîns funcțional de acestea: celulele sistemului macrofagic și cele ale sistemului limfatic.

ERITROCITELE

Funcția principală a eritrocitelor este de a transporta hemoglobina, care la rîndul ei transportă oxigenul de la plămîni la țesuturi. Forma hematiei este de disc biconcav, avînd un diametru de aproximativ 8 microni și o grosime ce variază de la 1 micron în centru la 2 microni în porțiunea periferică. Forma eritrocitelor se schimbă considerabil la trecerea lor prin capilare. De fapt hematia este un "sac" ce poate fi deformat în fel și chip. Mai mult, deoarece hematia posedă exces de membrană în raport cu cantitatea de material conținut, toate aceste deformări nu generează tensiuni și nu provoacă rupturi ale membranei așa cum se întîmplă cu multe alte celule. La adulți, un milimetru cub de sînge conține 5.200.000 de hematii la bărbat și 4.700.000 la femeie. Altitudinea la care trăiește individul influențează numărul eritrocitelor, după cum se va vedea mai departe.

Cantitatea de hemoglobină din hematii și transportul oxigenului. Dacă ați hematocritul (definit ca procente din sînge reprezentate de hematii – normal are valoarea de 40 pînă la 45), cit și încărcarea cu hemoglobină a fiecărei hematii sînt normale, atunci 100 ml sînge conțin în medie 15 g hemoglobină. Așa cum vom discuta la transportul oxigenului (capitolul 28), fiecare gram de hemoglobină pură se poate combina cu 1,39 ml oxigen. De aceea, fiecare decilitru de sînge poate transporta ceva mai mult de 20 ml oxigen în combinație cu hemoglobina.

Hematopoieza

Celulele stem pluripotente, hematopoietice, inductorii de creștere și inductorii de diferențiere. În măduva oaselor

se află celule denumite *celule stem pluripotente hematopoietice* (CSPH), din care provin toate celulele sanguine. Figura 24-1 ilustrează diviziunile succesive ale celulelor pluripotente ce duc în final, la formarea diferitelor celule sanguine periferice. Aceste celule se reproduc pe toată durata vieții individului. O parte dintre ele sînt identice cu celulele stem pluripotente și sînt reținute la nivelul măduvei osoase unde constituie un fond celular care asigură continuitatea hematopoiezei. Numărul celulelor stem scade ușor cu vîrsta. Partea cea mai numeroasă a celulelor stem se diferențiază formînd alte celule, ilustrate în dreapta figurii 24-1. Cele mai tinere dintre ele nu pot fi încă identificate ca tipuri celulare sanguine distincte, cu toate că ele au fost deja orientate spre una din seriile celulare particulare ale sîngelui. Acestea poartă denumirea de *celule stem "comise"*, (sau "orientate", angajate pe una din principalele linii eritropoietice – n.trad.).

Celula stem angajată pe linia formării eritrocitelor, se numește prescurtat CFU-E (*colony-forming unit-erythrocyte*). În mod similar celula stem orientată (angajată), capabilă să formeze granulocite și monocite este denumită CFU-GM, și așa mai departe.

Creșterea și multiplicarea diferitelor celule stem este controlată de numeroase substanțe de natură proteică numite *inductori de creștere*. Pînă în prezent s-au descris patru inductori principali de creștere fiecare dintre ei avînd caracteristici bine definite. Unul dintre aceștia, numit *interleukina-3*, stimulează creșterea și reproducerea, practic, a tuturor tipurilor de celule stem, în timp ce alți factori induc creșterea doar la anumite tipuri specifice de celule stem comise. Inductorii de creștere stimulează creșterea dar nu și diferențierea celulară. S-a mai descris și un alt set de substanțe proteice denumite *inductori de diferențiere* care îndeplinesc această funcție. Fiecare dintre aceștia determină o anumită celulă stem, ca prin una sau mai multe diviziuni succesive, să dea naștere în final la o anumită celulă sanguină adultă.

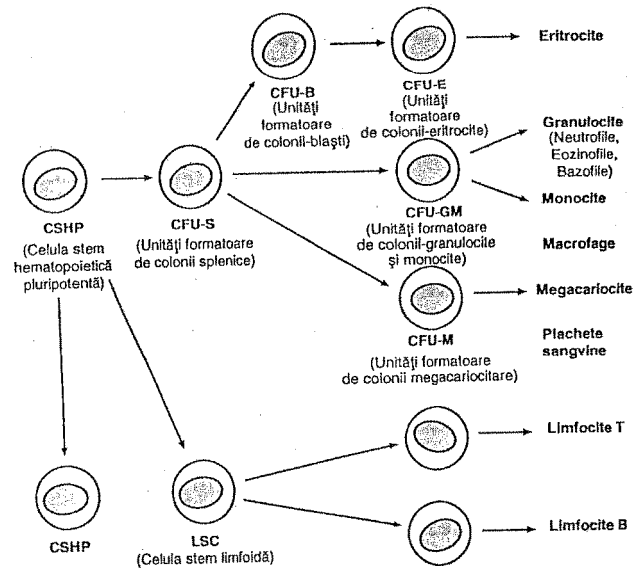


Fig.24-1. Formarea diferitelor tipuri de celule sangvine periferice din celula stem hematopoietică pluripotentă (CSHP), aflată în măduva osoasă.

Sinteza inductorilor de creștere și a inductorilor de diferențiere este la rîndul ei controlată de o serie de factori extramedulari. Spre exemplu, în cazul eritrocitelor, expunerea de lungă durată a organismului la hipoxie induce creșterea, diferențierea și producția unui mare număr de hematii așa cum vom discuta mai departe în acest capitol. În cazul unor leucocite, bolile infecțioase determină creșterea, diferențierea și eventual formarea unor tipuri specifice de celule albe, care sînt necesare pentru combaterea infecției.

Etapele diferențierii eritrocitelor

Prima celulă care poate fi identificată ca aparținînd seriei roșii este proeritroblastul, ilustrat în fig. 24-2. În condiții de stimulare corespunzătoare, din celulele stem CFU-E, are loc formarea unui mare număr de proeritroblaști. O dată format, proeritroblastul se divide de mai multe ori formînd numeroase eritrocite mature. Celulele din prima generație de după proeritroblaști sînt denumite eritroblaști bazofili, deoarece se colorează cu coloranți bazici; celula, în acest stadiu are foarte puțină hemoglobină. Totuși, în generațiile următoare, așa cum se vede și în figură, celulele se încarcă cu hemoglobină pînă la o concentrație de aproximativ 34%; nucleul se condensează, se micșorează și ce mai rămîne în final, va fi eliminat din celulă. În acest stadiu, celulele trec prin diapedeză în sîngele capilarelor (strecurîndu-se prin porii membranelor).

Reglarea eritropoezei – rolul eritropoietinei

Masa totală de eritrocite din sistemul circulator este menținută în limite foarte strînge. În acest mod, există totdeauna un număr suficient de eritrocite care să asigure oxigenarea țesuturilor. Pe de altă parte numărul lor nu crește peste o anumită limită, înșit concentrația prea mare de celule să împiedice circulația sîngelui. Ceea ce știm la ora actuală despre mecanismul de control este prezentat în fig. 24-3 și comentat în cele ce urmează.

Oxigenarea tisulară ca factor primar al reglării producției de eritrocite. Orice situație care conduce la scăderea cantității de oxigen transportat către țesuturi determină creșterea producției de eritrocite. Astfel, cînd o persoană devine *anemică* în urma unei hemoragii sau în altă situație, măduva hematogenă începe imediat să producă cantități mari de eritrocite. Tot astfel, la *altitudine mare*, cînd cantitatea de oxigen în aer este mult scăzută, la țesuturi ajunge puțin oxigen, iar eritrocitele sînt produse atît de rapid încît numărul lor în sînge crește considerabil. Deci, este evident că nu numărul de eritrocite din sînge este acela care controlează rata producției de eritrocite ci capacitatea funcțională a acestora de a transporta oxigenul la țesuturi în strînsă legătură și cu nevoia acestora pentru oxigen.

Formarea eritropoietinei ca răspuns la hipoxie și rolul ei în reglarea eritropoezei. Eritropoeza este stimulată, în principal, de un hormon circulant denumit *eritropoietina*, o glicoproteină cu o greutate moleculară de 34000 D. Cînd eritropoietina lipsește, hipoxia nu are nici un efect sau doar un efect foarte mic în stimularea eritropoezei. Pe de altă parte, cînd sistemul eritropoietinei este funcțional, hipoxia determină o creștere marcată a producției de eritropoietină iar aceasta la rîndul ei crește producția de eritrocite pînă la înlăturarea hipoxiei.

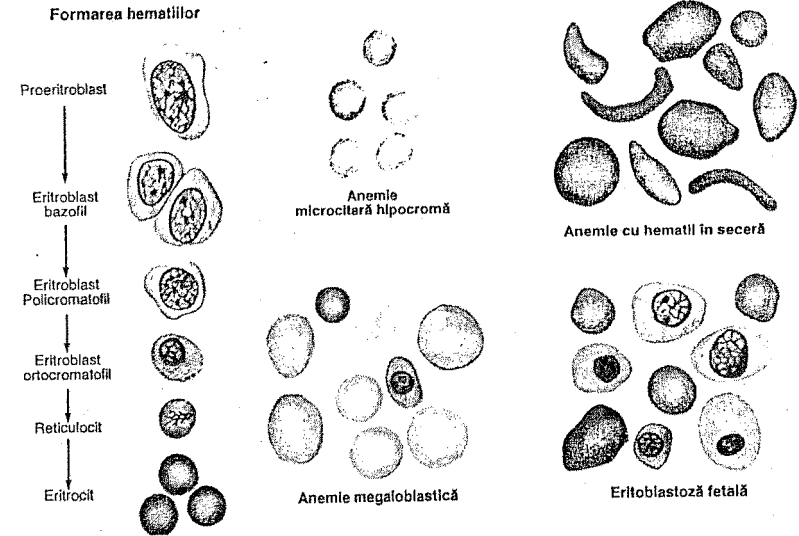


Fig.24-2. Formarea și aspectul hematilor în diferite tipuri de anemii.

Rolul rinichilor în formarea eritropoietinei. La o persoană normală, 80-90% din toată eritropoietina se formează în rinichi; restul este sintetizată în special în ficat. Totuși, încă nu se cunoaște cu precizie în care porțiune a rinichilor se sintetizează eritropoietina. Cînd ambii rinichi sînt excluși funcțional printr-o boală sau accident, persoana respectivă devine foarte anemică deoarece cele 10-20% din cantitatea normală de eritropoietină care se formează în alte țesuturi (în special în ficat), nu poate determina eritropoeza decît pentru 1/3 sau cel mult 1/2 din eritrocitele necesare organismului.

Maturarea eritrocitelor – necesarul de vitamină B₁₂ (cianocobalamina) și de acid folic

Vitamina B₁₂ și acidul folic sînt importante pentru maturarea finală a eritrocitelor. Ele sînt importante pentru sinteza ADN; fiecare, pe cîi diferite este necesară pentru formarea trifosfatului de timidină, la rîndul lui esențial pentru sinteza ADN-ului. Deci, absența vitaminei B₁₂ și acidului folic determină scăderea sintezei de ADN și prin urmare insuficiența maturării nucleare și diviziunii. În plus, celulele eritroblastice ale măduvei hematogene, în loc să prolifereze rapid, devin mai mari decît normal și se transformă în megaloblaști iar eritrocitul adult va avea o membrană subțire și o formă neregulată sau ovală în locul forme de disc biconcav. După ce intră în circulație, megaloblaștii sînt capabili să transporte normal O₂, dar fragilitatea lor le face să aibă o viață scurtă, adică 1/3-1/2 din normal. Astfel se explică *insuficiența de maturare* a eritrocitelor în timpul eritropoezei prin deficit de vitamină B₁₂ și acid folic.

Deficitul de maturare eritropoietică prin scăderea absorbției de vitamină B₁₂ – anemia pernicioasă. Absorbția insuficientă a vitaminei B₁₂ în tractul gastro-intestinal este o cauză frecventă de deficit de maturare pe linia eritropoezei. Ea apare în *atrofia mucoasei gastrice*. Consecința este *anemia pernicioasă*. Celulele parietale din glandele gastrice secretă o glicoproteină numită *factorul intrinsec*, care se combină cu vitamina B₁₂ din alimente și astfel facilitează absorbția ei în intestin. Factorul intrinsec acționează în felul următor: (1) se leagă strîns de vitamina B₁₂, în stare legată vitamina B₁₂ este protejată față de digestia enzimelor gastro-intestinale (2). În ileon, pe suprafața celulelor mucoasei există receptori specifici pe care se fixează factorul intrinsec în formă legată de vitamina B₁₂ (3). Apoi, pe parcursul următoarelor citeva

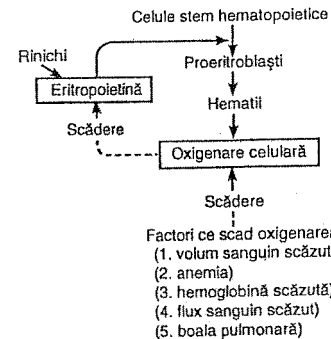


Fig.24-3. Funcționarea mecanismului eritropoietinei pentru creșterea producției de hematii în diferite condiții de hipoxie tisulară.

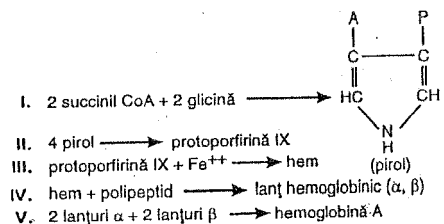


Fig.24-4. Formarea hemoglobinei.

ore, vitamina B₁₂ este transportată spre sînge; Alți vitamina B₁₂ cît și factorul intrinsec trec prin membrană printr-un proces de pinocitoză. Lipsa factorului intrinsec, prin urmare, duce la carența în vitamina B₁₂, afectată a fi de digestia enzimatică cît și de scăderea absorbției.

Sinteza hemoglobinei

Sinteza hemoglobinei începe în proeritroblast și continuă cîteva zile după ce celulele părăsesc măduva și trec în circulația sanguină.

Figura 24-4 arată treptele chimice de bază în formarea hemoglobinei. Un stadiu important este sinteza hemului, care conține un atom de fier. În continuare, fiecare moleculă de hem se combină cu un lanț polipeptidic lung, denumit *globină*. Astfel se formează o subunitate a hemoglobinei care este *lanțul de hemoglobină* (fig. 24-5). Fiecare din aceste lanțuri de hemoglobină are o greutate moleculară de 16.000. Patru lanțuri se leagă unul de celălalt pentru ca să formeze o moleculă mare de hemoglobină. Deoarece fiecare lanț are un grup prostetic, există 4 atomi de fier separați în fiecare moleculă de hemoglobină; fiecare din acești atomi de fier se poate lega de o moleculă de O₂ (deci în total 4 molecule O₂ sau 8 atomi de oxigen) care pot fi transportați de fiecare moleculă de hemoglobină. Hemoglobina are o greutate moleculară de 64.458.

Combinarea hemoglobinei cu oxigenul. Cea mai importantă trăsătură a hemoglobinei este capacitatea sa de a se combina slab și reversibil cu oxigenul. Această proprietate a hemoglobinei este discutată în detaliu în capitolul 28, în legătură cu respirația, deoarece rolul principal al hemoglobinei în organism este de a se combina cu oxigenul în plămîni și apoi de a-l elibera în capilarele tisulare unde pO₂ este mai mică decît în plămîni.

Oxigenul nu se poate combina la cele două valențe pozitive ale fierului din molecula de hemoglobină. În schimb se leagă slab și reversibil la una din cele 6 valențe coordinative ale atomului de fier. Dar aceasta este o legătură foarte slabă, astfel încît combinația este ușor reversibilă. Astfel oxigenul se eliberează în țesuturi în formă moleculară și nu ionică.

Metabolismul fierului

Este important să înțelegem modul de utilizare a fierului în organism deoarece fierul este esențial pentru sinteza și funcția hemoglobinei, mioglobinei și altor substanțe ca citocromii, citocrom-oxidaza, peroxidaza și catalaza.

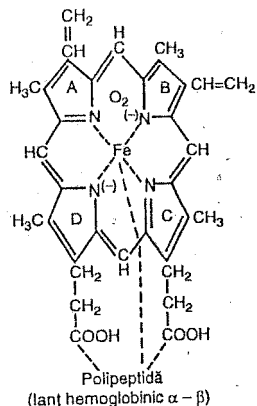


Fig.24-5. Structura de bază a moleculei de hemoglobină, ilustrîndu-se unul dintre cele 4 complexe hem, unita pentru a forma molecula de hemoglobină.

Cantitatea totală de fier din organism este în jur de 4 g., din care aproximativ 65% este prezentă în hemoglobină. În jur de 4% este prezent în mioglobină, 1% sub formă de alți compuși hemici care promovează oxidarea intracelulară; 0,1% este combinat cu transferrina din plasmă iar între 15-30% este stocat, în principal în ficat, sub formă de feritină.

Transportul și stocarea fierului. Transportul, stocarea și metabolismul fierului în organism sînt ilustrate în fig. 24-6, și pot fi explicate în felul următor: După ce fierul este absorbit în intestinul subțire se combină imediat cu *apotransferrina*, o beta-globulină plasmatică și formează *transferrina*, care va fi transportată prin plasmă. În această combinație fierul este slab legat și poate fi furnizat către orice tip de celulă din țesuturi, dar în special celulelor reticulo-endoteliale și hepatocitelor. În citoplasma celulelor se combină cu o *apoferritină* pentru a forma *feritina*. Apoferritina are o greutate moleculară mare (aproximativ 460.000) ceea ce îi permite să lege radicalii de fier "în ciorchine"; deci feritina poate conține cantități mai mici sau mai mari de fier. Astfel se constituie *fierul de rezervă* (rezerva de fier a organismului).

Cînd cantitatea de fier din plasmă scade foarte mult, fierul este eliberat ușor din feritină și este transportat de transferrina plasmatică oriunde este nevoie de fier în organism.

O caracteristică importantă a moleculei de transferrină este aceea că ea se fixează puternic pe receptorii membranei eritroblastilor din măduva roșie hematogenă. Apoi, împreună cu fierul legat, transferrina este ingerată de eritroblaști prin endocitoză. În eritroblaști transferrina eliberează fierul direct mitocondriilor, acolo unde se sintetizează hemul. La persoanele la care în sînge nu există cantități adecvate de transferrină, transportul fierului către eritroblaști este deficitar și, deci, apare anemia hipocromă. Într-o asemenea anemie hipocromă, un număr scăzut de eritrocite conțin cantități foarte mici de hemoglobină.

După ce hematii le și-au încheiat ciclul lor de viață și sînt distruse, hemoglobina eliberată este colectată de celulele sistemului monocito-macrofagic. Aici, ionii de fier sînt

eliberați și pot fi utilizați în două moduri: fie sînt din nou stocați de către feritină, fie sînt reutilizați pentru a forma hemoglobina.

Excreția zilnică de fier. Un organism sănătos excretă zilnic aproximativ 1 mg de fier, mai ales prin fecale. Ori de cîte ori apare o sîngerare se pierd cantități suplimentare de fier. La femeie, pierderea menstruală de sînge aduce nivelul pierderilor de fier din organism la o valoare de aproximativ 2 mg/zi.

Controlul cantității totale de fier din organism prin variația ratei de absorbție. Cînd organismul este saturat cu fier, sau cu alte cuvinte cînd aproape toată apoferritina din regiunile de rezervă ale fierului este combinată cu fier, rata de absorbție a acestuia în tractul gastro-intestinal este mult scăzută. Acest lucru se explică în felul următor: cînd apoferritina este saturată cu fier, devine o problemă pentru transferrina plasmatică să elibereze fier către țesuturi. În consecință, transferrina, care este saturată cu fier în mod normal numai 1/3, acum devine complet saturată. Datorită acestui fapt ea nu mai poate accepta nici cea mai mică cantitate de fier din celulele mucoasei intestinale.

ERITROLIZA

După ce au părăsit măduva roșie hematogenă, durata medie de viață a eritrocitelor circulante este de circa 120 de zile. Eritrocitele nu au nucleu, mitocondrii sau reticul endoplasmic; totuși citoplasma lor conține enzime capabile să metabolizeze glucoza și să formeze mici cantități de adenozin-trifosfat (ATP). ATP-ul, la rîndul lui, ajută la creșterea rezistenței eritrocitelor. Chiar și așa, sistemul metabolic al hematiilor devine cu timpul din ce în ce mai puțin activ iar aceste celule sînt din ce în ce mai friabile. După ce membrana celulară a devenit foarte fragilă, apar rupturi celulare, mai ales în timpul pasajului prin unele locuri mai strîmte ale circulației. Fragmentele de eritrocite care rezultă se aglomerează în pulpa roșie a splinei, printre trabecule. Aceste spații au o lărgime de 3 micrometri în comparație cu diametrul de 8 micrometri al eritrocitelor. Atunci cînd splina este îndepărtată chirurgical, în circulație apar celule anormale sau și îmbătrînite.

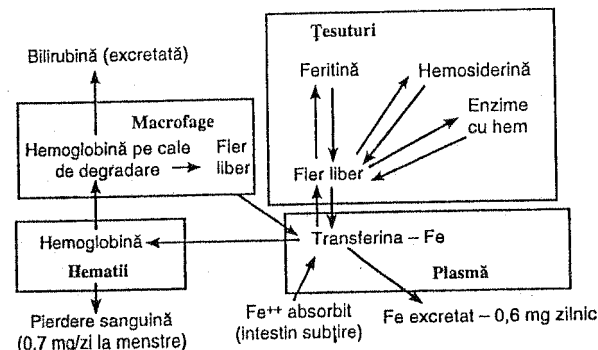


Fig.24-6. Transportul și metabolismul fierului.

Distrucția hemoglobinei. Hemoglobina eliberată prin eritroliză este fagocitată imediat de către macrofagele aflate în multe părți ale organismului dar în special de cele din ficat (celulele Kupffer), splina și măduva osoasă. În timpul următoarelor cîteva ore sau zile, macrofagele eliberează fierul din hemoglobină înapoi în sînge. Acest fier este transportat de către transferrină fie în măduva hematogenă pentru producția de noi eritrocite, fie în ficat și alte țesuturi pentru stocare sub formă de feritină. Porțiunea porfirinică a moleculei de hemoglobină este convertită de către macrofage, prin mai multe stadii în pigmentul biliar, *bilirubina*. Bilirubina ajunge în sînge și apoi este secretată de ficat în bilă. Aceasta se va discuta în detaliu în legătură cu funcția ficatului, în capitolul 43.

ANEMIILE

Anemia se definește drept un defect al eritrocitelor, care constă în pierderea prea rapidă sau producția prea lentă a acestora. Iată, în cele ce urmează, unele tipuri de anemie și mecanismele lor fiziologice:

Anemia posthemoragică. După o hemoragie rapidă plasma pierdută este înlocuită într-un interval de la 1 pînă la 3 zile. Prin urmare aceasta conduce la o scădere a numărului de eritrocite. Dacă nu apare o nouă sîngerare, concentrația normală de eritrocite se reface în 3-4 săptămîni.

Anemia aplastică. *Aplazia măduvei* conduce la scăderea capacității sale funcționale. De exemplu, la o persoană expusă la raze gamma (printr-o explozie nucleară), apare o distrugere completă a măduvei care conduce numai în cîteva săptămîni la o anemie cu caracter letal. Aceiași efect apare după tratamentul excesiv cu raze X ce și după unele substanțe chimice industriale sau chiar medicamente la care o persoană este sensibilă.

Anemia megaloblastică. Din discuția asupra vitaminei B₁₂, acidului folic și factorului intrinsec a reieșit că dacă unul din acești factori este absent din punct de vedere funcțional, are loc o încetinire foarte importantă a reproducerii eritroblastilor din măduva osoasă. În consecință, aceștia devin prea mari, capătă forme anormale, și se numesc *megaloblaști*.

Anemia megaloblastică se produce fie ca urmare a atrofierii mucoasei gastrice, ca în *anemia pernicioasă*, fie după îndepărtarea stomacului prin gastrectomie totală.

Anemia hemolitică. Există mai multe anomalii eritrocitare, majoritatea ereditare, care determină o creștere a fragilității celulare, astfel încît acestea se rup foarte ușor la pasajul prin capilare, mai ales prin cele splenice. Astfel, chiar dacă numărul eritrocitelor formate este absolut normal sau chiar foarte crescut în anumite boli hemolitice, durata de viață a hematiilor este aită de scurtă, încît apare o anemie severă. Un exemplu de astfel de tip de anemie este *anemia falciformă* (cu hematii în formă de seceră), prezentă la 0.3-1% dintre negrii vest africani și americani. Această anemie se caracterizează prin prezența în eritrocit a unui tip anormal de hemoglobină, denumită *hemoglobina S*, în structura căreia se găsesc lanțuri anormale de globină. Cînd aceasta hemoglobină este expusă unor concentrații joase de oxigen, ea precipită, sub forma unor cristale alungite, în interiorul hematiei. Aceste cristale determină alungirea celulei conferindu-i aspectul unei semilune în locul aspectului său biconcav. Hemoglobina precipitată afectează membrana celulară, astfel încît aceste celule devin foarte fragile; astfel apare o anemie severă. Frecvent, astfel de pacienți intră într-un cerc vicios: presiunea tisulară scăzută ale oxigenului determină modificarea formei hematiilor, care îngreunează fluxul sanguin către țesuturi, ceea ce determină o scădere și mai mare a presiunii oxigenului. Această succesiune de evenimente caracterizează "criza" din cadrul anemiei falciforme. Astfel, procesul o dată declanșat, evoluează rapid, ducînd la scăderea marcată a masei eritrocitare în decurs de câteva ore și, adesea, la moarte.

EFFECTELE ANEMIEI ASUPRA SISTEMULUI CIRCULATOR.

Viscozitatea sîngelui, discutată în capitolul 11, depinde, aproape în totalitate, de concentrația hematiilor. În cadrul anemiilor severe viscozitatea poate să scadă doar la de 1,5 ori cea a apei, valoarea normală fiind de aprox. 3. Aceasta scade rezistența la fluxul sanguin în vasele periferice astfel încît cantități mult mai mari decît normal de sînge se reîntorc la cord. În plus, hipoxia datorată transportului scăzut de oxigen de către sînge, determină dilatarea vaselor tisulare, permițînd, în continuare creșterea întoarcerii venoase la cord, debitul cardiac crescînd astfel la un nivel și mai mare. Astfel, unul dintre efectele majore ale anemiei este *creșterea marcată a inimii*. Aceasta poate deveni și mai importantă cînd persoana anemică depune un efort fizic, deoarece inima nu este capabilă să pompeze cantități mult mai mari de sînge decît o face în repaus. În consecință, în timpul efortului fizic, cînd nevoia tisulară de oxigen crește, apare hipoxie tisulară extremă și adeseori insuficiență cardiacă acută.

LEUCOCITELE ȘI REZISTENȚA ORGANISMULUI LA INFECȚIE

Organismul nostru este expus, în mod normal, bacteriilor, virusurilor, fungilor, paraziților aflați, mai ales, la nivelul tegumentului, cavității bucale, căilor respiratorii, tractului intestinal, conjunctivei oculare și chiar tractului urinar. Atunci

cînd acești agenți patogeni invadează țesuturi mai profunde pot apare o serie de boli grave. În plus, intermitent sîntem expuși altor bacterii și virusuri cu infecțiozitate ridicată, pe lângă cele prezente în mod normal în organismele noastre. Acești agenți patogeni pot determina boli letale ca: pneumonie, infecție streptococică sau febră tifoidă. Din fericire, organismul nostru are un sistem special de combatere a diferiților agenți toxici și infecțioși. Acesta este alcătuit din leucocitele sanguine (celulele albe sanguine) și celulele tisulare derivate din leucocite. Aceste celule conlucrează, în două moduri diferite, pentru a preveni îmbolnăvirea: (1) Distrugerea agenților patogeni prin procesul de fagocitoză și (2) Prin formarea anticorpilor și a limfocitelor sensibilizate, care, separat sau împreună pot distruge agentul patogen.

LEUCOCITELE – CELULELE ALBE DIN SÎNGE

Leucocitele sînt *unitățile mobile* ale sistemului de apărare utilizat de organism. O parte din ele sînt formate în măduva roșie hematogenă (*granulocitele, monocitele și unele limfocite*) și parțial în țesutul limfatic (*limfocite și plasmocitele*). Valoarea reală a leucocitelor constă în aceea că, cele mai multe dintre ele sînt transportate specific, prin sînge, către zonele de inflamație importantă, astfel dovedindu-se un apărător rapid și puternic împotriva oricărui agent patogen. Așa cum vom vedea mai tîrziu, granulocitele și monocitele au o capacitate specială de a "căuta și distruge" orice agresor.

Caracteristicile generale ale leucocitelor.

Tipurile de leucocite. În sîngele normal se găsesc șase tipuri diferite de leucocite. Acestea sînt *polimorfonucleare neutrofile, polimorfonucleare eozinofile, polimorfonucleare bazofile, monocite, limfocite și ocazional plasmocite*. În plus, există un număr mare de *plachete* (trombocite), care sînt fragmente din cel de-al șaptelea tip de celulă albă din măduva hematogenă, *megacariocitul*. Cele trei tipuri de polimorfonucleare au un aspect granular, așa cum se vede în fig. 24-7, din care motiv se mai numesc și *granulocite* sau în termeni clinici, *polinucleare*.

Granulocitele și monocitele protejează organismul împotriva microorganismelor patogene prin înghiștia acestora – adică prin *fagocitoză*. Limfocitele și plasmocitele funcționează în principal în conexiune cu sistemul imun (aceasta se va discuta în capitolul următor). Una dintre funcțiile anumitor limfocite este aceea de a se fixa pe agresori specifici și a-i distruge, o acțiune similară celor realizate de granulocite și monocite. Funcția plachetelor este, în principal, de a activa mecanismul coagulării sanguine, care este prezentat în capitolul 26.

Proporția diferitelor tipuri de leucocite din sînge. Individul adult are aproximativ 7000 leucocite/mm³ de sînge. Raporturile procentuale normale ale diferitelor tipuri de leucocite circulante sînt aproximativ următoarele:

Polimorfonucleare neutrofile	62.0%
Polimorfonucleare eozinofile	2.3%
Polimorfonucleare bazofile	0.4%
Monocite	5.3%
Limfocite	30.0%

Numărul de plachete, care sînt de altfel numai fragmente de celule, este în mod normal de 300.000/mm³.

Leucopoieza

Diferențierea timpurie a celulei stem hematopoietice pluripotente, în variate tipuri de celule stem angajate ("comise"), a fost arătată în fig. 24-1, la începutul acestui capitol. Pe lângă celulele stem angajate pe linia eritropoietică, se diferențiază și două linii majore de *leucocite*: linia mielo-poietică și linia limfopoietică. În partea din stînga a fig. 24-7 este ilustrată *linia mielo-poietică* care începe cu *mieloblastul*; în dreapta este ilustrată *linia limfopoietică* care începe cu *limfoblastul*.

Granulocitele și monocitele se formează numai în măduva oaselor. Limfocitele și plasmocitele iau naștere în organe limfopoietice: ganglionii limfatici, splina, timusul, amigdalele, precum și în unele formațiuni limfoide din măduva osoasă și intestin.

Leucocitele formate în măduvă, în special granulocitele, sînt stocate aici pînă cînd este nevoie de ele în sistemul circulator; atunci cînd apare o asemenea necesitate, sînt generați o serie de factori care determină eliberarea lor. Acești factori vor fi discutați ceva mai tîrziu. În mod normal, în măduva osoasă, sînt stocate de trei ori mai multe granulocite decît cele ce se găsesc în tot sîngele circulant, ceea ce reprezintă un supliment de granulocite echivalent cu producția lor pe 6 zile.

Durata de viață a leucocitelor.

Leucocitele se găsesc în sînge numai pentru a fi transportate de la măduvă sau țesutul limfoid către zonele din organism unde prezența lor este necesară. O dată eliberate din măduvă, granulocitele stau 4-8 ore în circulație și alte 4-

5 zile în țesuturi. În momentul unei infecții tisulare grave, durata de viață a leucocitelor este scurtată la numai câteva ore, pentru că granulocitele se îndreaptă rapid către zona infectată și, după ce își îndeplinesc funcțiile, sînt și ele distruse, în cadrul aceluiași proces.

Monocitele au un timp de tranzit prin sînge între 10 și 20 de ore, după care trec prin membrana capilară în țesuturi. O dată ajuns în țesuturi, ele cresc în dimensiuni devenind *macrofage tisulare* și în această formă pot trăi luni sau chiar ani fără a fi distruse. Ele îndeplinesc aici funcții fagocitare.

Limfocitele intră în circulație o dată cu drenajul limfei din ganglionii limfatici. Apoi, după câteva ore, trec în țesuturi prin diapedeză, după care, prin intermediul limfei, reîntrec în torrentul circulator; astfel, există o circulație continuă a limfocitelor prin țesuturi. Limfocitele pot trăi luni sau chiar ani, dar aceasta depinde de necesarul organismului pentru aceste celule.

FUNCȚIA DE APĂRARE A NEUTROFILELOR ȘI A SISTEMULUI MONOCITO-MACROFAGIC

Neutrofilele și monocitele sînt principalele celule care atacă și distrug bacteriile, virusurile și alți agenți patogeni. Neutrofilele sînt celule mature care atacă și distrug bacteriile și virusurile chiar în sîngele circulant. Pe de altă parte, monocitele sanguine sînt încă celule imature, care au o capacitate foarte mică de a se lupta cu agenții infecțioși. Însă, o dată pătrunse în țesuturi, cresc mult în dimensiuni, chiar pînă la de 5 ori ajungînd la un diametru de 80 micrometri, încît pot fi observate chiar și cu ochiul liber. De asemenea, în citoplasma monocitelor apare un număr mai mare de lizozomi, care îi dau aspectul unui sac plin cu granule. Aceste celule sînt acum numite *macrofage* și au o capacitate foarte mare de a distruge agenții patogeni.

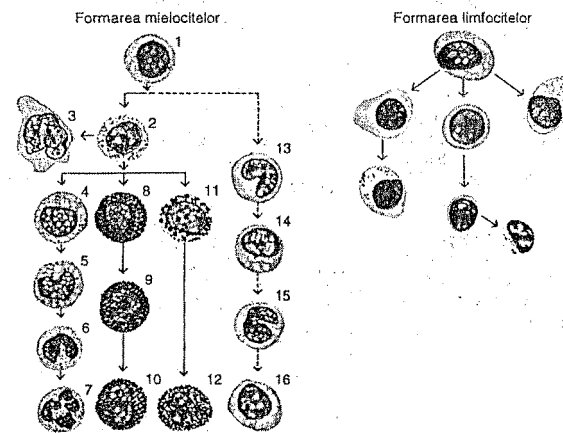


Fig.24-7. Formarea leucocitelor. Diferitele celule ale seriei mieloide sînt: 1. mieloblast, 2. promielocit, 3. megacariocit, 4. mielocit neutrofil, 5. metamielocit neutrofil tînăr, 6. metamielocit neutrofil cu nucleu bilobal, 7. neutrofil polimorfonuclear, 8. mielocit eozinofil, 9. metamielocit eozinofil, 10. eozinofil polimorfonuclear, 11. mielocit bazofil, 12. bazofil polimorfonuclear 13-16. Stadii ale formării mielocitului.

Mișcarea amoeboidă. Atît neutrofilele cît și macrofagele se deplasează în țesuturi prin mișcări amoeboide, așa cum a fost descris în capitolul 2. Unele din aceste celule se pot mișca u o viteză de 40 micrometri/min., adică de mai multe ori înropia lor lungime.

Chemotaxia (chimiotaxia). Neutrofilele și macrofagele pot fi atrase de numeroase substanțe chimice eliberate în țesuturi. Acest fenomen, ilustrat în fig. 24-8, se numește *chemotaxie*. Într-un țesut inflammat apar cel puțin o duzină de produși diferiți care exercită chemotaxie. Acești produși pot fi (1) unele toxine bacteriene, (2) produși de degenereșcență și eliberați de însuși țesutul inflammat sau (3) numeroși produși de reacție ai complexului complement (discutat în capitolul următor).

Fagocitoza

Fagocitoza reprezintă cea mai importantă funcție a neutrofilelor și macrofagelor.

Este evident că fagocitele trebuie să fie selective cu materialul pe care-l fagocitează; altfel ar putea fi ingerate și unele celule normale sau chiar structuri tisulare. Dacă fagocitoza se va produce sau nu, aceasta depinde în special de trei moduri de selectare a materialului ce urmează a fi fagocitat. În primul rînd, dacă suprafața unei particule este rugoasă probabilitatea ca aceasta să fie fagocitată crește. În al doilea rînd, majoritatea substanțelor din corp au învelișuri proteice protectoare care împiedică fagocitoza. În mod frecvent, țesuturile moarte și particulele străine, nu au aceste învelișuri, iar multe dintre ele posedă și o încărcătură electrică puternică, ceea ce le face extrem de atractive pentru fagocitoză. În al treilea rînd, sistemul imun are capacitatea specifică de a recunoaște materialele străine față de organismul propriu. Această funcție importantă a sistemului imun va fi discutată în capitolul următor. Ca urmare, sistemul imun sintetizează anticorpi împotriva agenților infecțioși cîm ar fi bacteriile. O porțiune a anticorpilor aderă de membrana bacteriei ceea ce crește posibilitatea ca aceasta să fie fagocitată.

Funcția fagocitară a neutrofilelor. Neutrofilele care au ajuns în țesuturi sînt deja celule mature care pot imediat să înceapă fagocitoza. Apropiindu-se de particulele de fagocitat,

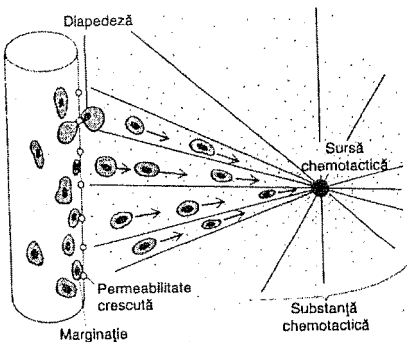


Fig.24-8. Deplasarea neutrofilelor prin procesul de chemotactism către o arie de țesut afectat.

neutrofilele se atașează mai întii de ele, apoi emit în jurul acestora mai multe pseudopode care, după ce au înconjurat particula, se unesc în spatele ei. Prin fuzionarea pseudopodelor se creează o vacuolă în interiorul citoplasmei neutrofilei, care va conține particula fagocitată. Această vacuolă se desprinde de membrana celulară și se îndepărtează spre interiorul citoplasmei. Astfel ia naștere *vezicula fagocitară* (denumită și *fagozom*). Înainte ca neutrofilele însele să fie inactivate și să moară, ele pot fagocita între 5-20 de bacterii.

Funcția fagocitară a macrofagelor. După ce au fost activate de sistemul imun, macrofagele devin fagocite mai puternice decît neutrofilele, adesea fiind capabile să fagociteze pînă la 100 de bacterii. Astfel ele au capacitatea de a înghiți particule mai mari, chiar celule întregi sau paraziți, pe cînd neutrofilele nu sînt capabile să fagociteze particule mai mari decît bacteriile. Mai mult, macrofagele, după ce digeră particulele ingerate, elimină materialul rezidual pînă în să mai trăiască timp de cîteva luni.

Digestia enzimatică a particulelor fagocitate. După ce particula străină a fost fagocitată, lizozomii și alte granule citoplasmice vin în contact cu vezicula fagocitară, membranele lor fuzionează cu cele ale veziculei, după care inundă vezicula cu multe enzime digestive. Astfel, vezicula fagocitară se transformă în *veziculă (vacuolă) digestivă* și imediat particula fagocitată este digerată.

SISTEMUL - MONOCITO-MACROFAGIC "SISTEMUL RETICULO-ENDOTELIAL"

În paragraful precedent a fost descrisă activitatea macrofagelor mobile, capabile să se deplaseze în țesuturi. Cu toate acestea, o mare parte dintre monocite, după ce au devenit macrofage în țesut, se fixează de acesta și rămîn așa mai multe luni sau chiar ani dacă între timp nu sînt chemate să-și desfășoare funcțiile specifice de apărare. Ele au o capacitate, ca și macrofagele mobile, de a fagocita cantități mari de bacterii, virusuri, țesut necrotic sau alte particule străine din organism. Dacă sînt stimulate în mod corespunzător, ele se desprind din locul unde au fost fixate și se transformă în macrofage mobile.

Toate aceste tipuri celulare: monocitele, macrofagele mobile, macrofagele fixate în țesuturi, unele celule endoteliale specializate din măduva oaselor, splină și nodulii limfatici constituie *sistemul monocito-macrofagic*. Acesta mai este cunoscut și sub denumirea de *sistemul reticulo-endotelial* deoarece în trecut se credea că macrofagele provin din celulele endoteliale.

Macrofagele din ganglionii limfatici. Particulele străine care ajung accidental în țesuturi nu pot străbate membrana capilară pentru a pătrunde în sînge. În schimb, dacă particulele nu sînt distruse local în țesut, ele intră în circulația limfatică și ajung la ganglionii limfatici, așezați pe parcursul vaselor limfatici. Particulele străine sînt capturate de o rețea de sinusuri, captușite la rîndul lor cu *macrofage tisulare*.

Figura 24-9 arată organizarea generală a unui ganglion limfatic; se observă cum limfa pătrunde pe calea vaselor *limfatice aferente*, circulă prin *sinusurile medulare*, iar la nivelul *hilului* părăsește ganglionul prin vasele *limfatice eferente*. Există numeroase macrofage care captușesc sinusurile, așa încît orice particulă care trece pe aici este fagocitată. Astfel, este împiedicată diseminarea particulelor străine în tot corpul.

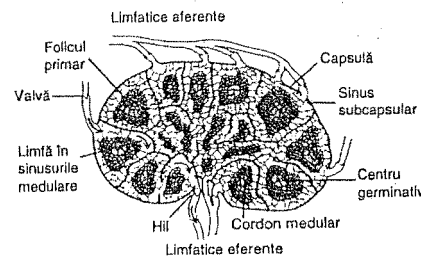


Fig.24-9. Diagrama funcțională a unui ganglion limfatic. (După Ham: Histology, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1971.)

Macrofagele alveolare. Plămîinii reprezintă o cale prin care microorganismele străine pătrund frecvent în corp. Din ferice, un mare număr de macrofage tisulare fac parte chiar din structura pereților alveolari. Acestea fagocitează particule care ajung în alveole, în special bacterii din aerul inspirat.

Macrofagele tisulare din sinusurile ficatului (celulele Kupffer). Tractul gastro-intestinal reprezintă o altă cale prin care bacteriile pătrund în organism. În mod constant, un mare număr de bacterii traversează mucoasa gastro-intestinală și trec în sîngele din vena portă. Înainte ca acesta să intre în circulația generală, el trebuie să treacă prin sinusurile din ficat; acestea la rîndul lor sînt captușite cu macrofage tisulare, numite *celule Kupffer*, care formează un sistem așa de eficient de filtrare a particulelor, încît aproape nici o bacterie din tractul gastro-intestinal nu trece din sîngele port în circulația sistemică.

Macrofagele din splină și măduva osoasă. Dacă un agent invadant reușește să pătrundă în circulația generală mai rămîn să acționeze și alte linii de apărare ale sistemului macrofagelor tisulare, în special macrofagele din splină și măduva oaselor.

Splina este asemănătoare structural cu ganglionii limfatici, cu deosebire că în locul limfei, prin vasele parenchimului splenic circulă sînge. Structura generală a splinei apare în fig. 24-10; aici este prezentat un mic segment periferic. Observați că o arteră mică penetrează dinspre capsula splenică în *pulpă splinei* și se divide în capilare mici. Capilarele sînt foarte poroase, deci multe dintre celulele sanguine vor trece

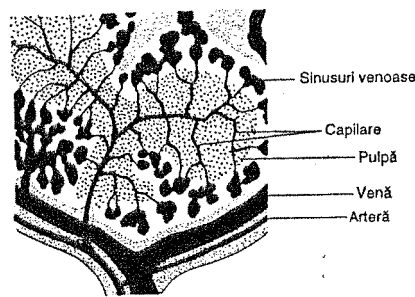


Fig.24-10. Structura funcțională a splinei. (Modificată după Bloom and Fawcett: Textbook of Histology, Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1975.)

din sîngele capilar în *cordoanele pulpei roșii*. Aceste celule se vor *strecura* prin rețeaua trabeculară și eventual se vor reîntoarce în circulație prin pereții endoteliali ai *sinusurilor venoase*. Trabeculele pulpei roșii sînt captușite cu numeroase macrofage, ea și sinusurile venoase de altfel. Acest pasaj particular al sîngelui prin cordoanele pulpei roșii are drept scop fagocitoza unor resturi din sînge, în special eritrocite îmbătrînite sau anormale.

INFLAMAȚIA. FUNCȚIA NEUTROFILELOR ȘI MACROFAGELOR

Procesul inflamației

Atunci cînd țesuturile sînt afectate de un atac bacterian, traumatic, chimic, caloric sau alte agresiuni, acestea eliberează substanțe care determină transformări secundare dramatice. Acest complex întreg de transformări tisulare se numește *inflamație*.

Efectul de barieră al inflamației. Unul din primele rezultate ale inflamației este de a delimita zona inflamată de țesuturile din jur. Spațiile inflamate și limfatice din zona inflamată sînt blocate de cheaguri de fibrinogen; astfel lichidele tisulare circulă cu dificultate prin aceste spații. Acest proces de delimitare împiedică răspîndirea bacteriilor sau a produșilor toxici.

Intensitatea procesului inflamator este de multe ori proporțională cu gradul de afectare tisulară. De exemplu, stafilococii care invadează țesuturile, eliberează toxine celulare extrem de letale. Ca urmare, procesul inflamator se dezvoltă rapid, chiar mai rapid decît pot stafilococii să se multiplieze și să se răspîndească. Deci, infecția stafilococică se caracterizează printr-o delimitare rapidă a zonei de inflamație. Pe de altă parte, streptococii nu pot să determine o distrucție tisulară atît de intensă. Procesul de delimitare se desfășoară încet. Ca urmare, streptococii au o tendință mai mare de a se răspîndi prin organism și să producă moartea decît o au stafilococii chiar dacă aceștia din urmă sînt mult mai distructivi în țesuturi.

Răspunsul macrofagelor și neutrofilelor în inflamație

Macrofagele tisulare și prima linie de apărare. În interval de cîteva minute de la declanșarea procesului inflamator, macrofagele sînt imediat prezente în țesuturi și încep activitatea fagocitară. Ulterior, multe din macrofagele anterior sesizate își pierd legăturile și devin mobile, formînd în circa o oră, prima linie de apărare împotriva infecției.

Invasia neutrofilelor în zona inflamată - a doua linie de apărare. De asemenea, într-o oră de la declanșarea inflamației, un număr mare de neutrofile din sînge încep să invadeze zona respectivă. Acest fenomen este produs prin eliberarea din focalul inflamator, a unor produși care atrag aceste celule și determină chemotaxie către zona inflamată.

Creșterea acută a neutrofilelor în sînge - neutrofilia. În timpul primelor ore după debutul unei inflamații acute, severe, numărul neutrofilelor în sînge crește de 4-5 ori, pînă la 15000-25000/microlitru. Creșterea numărului de neutrofile în sînge poartă numele de *neutrofilie*. Neutrofilia este cauzată

de produși de inflamație care pătrund în torrentul circulator, după care sînt transportați în măduva osoasă, unde acționează pe capilarele medulare și pe rezervele de neutrofile pe care le imobilizează imediat în circulație. Evident că astfel mai multe neutrofile sînt puse la dispoziția țesuturilor.

Invasia de monocite-macrofage în țesutul inflammat – a treia linie de apărare. În paralel cu invazia neutrofilelor, din sînge mai pătrund în țesutul inflammat și monocite. Totuși, numărul monocitelor circulante este mic; de asemenea, rezervele de monocite din măduvă sînt mult mai mici decît cele de neutrofile. De aceea, acumularea monocitelor în zona inflamată se face mai încet decît cea a neutrofilelor, însă după mai multe zile sau săptămîni, în zona inflamată, macrofagele vor domina ca tip celular în raport cu celelalte fagocite și aceasta din cauza creșterii producției medulare de monocite, așa cum vom explica în cele ce urmează.

Creșterea producției de granulocite și monocite în măduva osoasă – a patra linie de apărare. A patra linie de apărare este creșterea producției de granulocite și monocite de către măduva osoasă. Aceasta se produce prin stimularea celulelor cap de serie granulocitară și monocitară. Totuși,

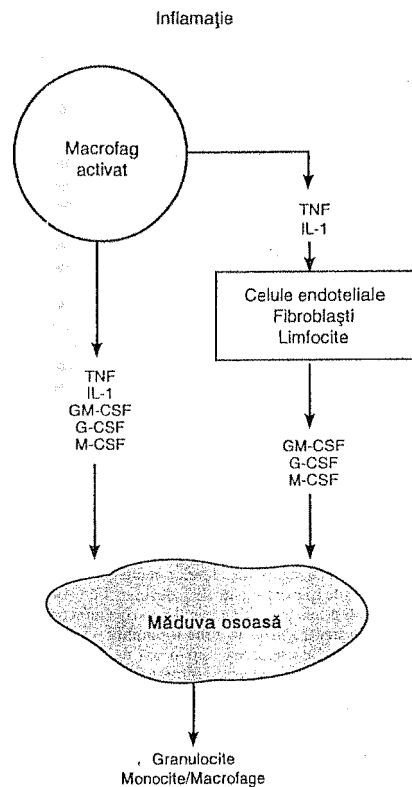


Fig.24-11. Controlul producției de granulocite și monocite-macrofage a măduvei osoase, ca răspuns la mulții factori de creștere eliberați din macrofagele activate la nivelul unui țesut inflammat.

sînt necesare cel puțin 3-4 zile, pînă ce granulocitele și monocitele nou formate pot părăsi măduva osoasă. Dacă stimulii din țesuturile inflamate continuă să acționeze, atunci măduva continuă să producă aceste celule, în special monocite, în cantități enorme, pentru mai multe luni sau chiar ani, uneori la o rată a producției de 50 de ori mai mare decît în mod normal.

Controlul prin feedback al răspunsului prin macrofage și neutrofile

Cu toate că în controlul răspunsului macrofagelor și neutrofilelor la inflamație au fost implicați peste douăzeci și cinci de factori, doar cinci dintre aceștia se pare că au un rol predominant. Aceștia sînt ilustrați în fig. 24-11: (1) **factorul de necroză tumorală** (TNF – Tumor Necrosis Factor), (2) **interleukina 1** (IL-1), (3) **factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-monocite** (GM-CSF – Granulocyte-monocyte colony stimulating factor), (4) **factorul de stimulare a coloniilor de granulocite** (G-CSF – Granulocyte-colony stimulating factor) și (5) **factorul de stimulare a coloniilor de monocite** (M-CSF – Monocyte-colony stimulating factor).

Astfel, un mecanism de feedback puternic începe în țesutul inflammat, apoi continuă cu formarea celulelor albe pentru apărare și în final se termină prin îndepărtarea cauzei inflamației ca urmare a activării sistemului monocite-macrofage.

EOZINOFIILE

Eozinofilele reprezintă, în mod normal, 2-3% din toate leucocitele circulante. Eozinofilele sînt fagocite slabe, manifestă chemotaxie, dar în comparație cu neutrofilele este îndoielnic ca ele să aibă un rol semnificativ în protecția împotriva tipurilor uzuale de infecție.

Pe de altă parte, eozinofilele sînt produse în număr mare la persoanele cu infecție parazitară și migrează în țesuturile atinse de paraziți. Deși majoritatea paraziților sînt prea mari pentru a putea fi fagocitați de către eozinofile sau de către orice altă celulă fagocitară, totuși eozinofilele se atașează de corpul paraziților eliberînd substanțe care omoară pe mulți dintre aceștia.

Eozinofilele au, de asemenea, o capacitate specială de a se aglomera în țesuturile în care au apărut reacții alergice, cum ar fi țesuturile peribronhice pulmonare la persoanele astmatice, în piele după reacții alergice cutanate și așa mai departe. Se crede că eozinofilele detoxifică unele substanțe induse de inflamație prevenind astfel răspîndirea procesului inflamator local.

BAZOFIILE

Bazofilele din sîngele circulant sînt foarte asemănătoare, cu toate că nu identice, cu **mastocitele**, celule mari localizate imediat în apropierea celor mai multe capilare din organism. Amîndouă aceste celule eliberează în circulație **heparina**, o substanță care poate preveni coagularea sanguină și, de asemenea, crește viteza de îndepărtare din sînge a particulelor lipidice după un prînz gras.

LEUCEMIILE

Tipuri de leucemie. Leucemiile sînt împărțite în două tipuri: **leucemiile limfoide** și **leucemiile mieloidale**. Leucemiile limfoide sînt determinate de o producție necontrolată, neoplazică, de celule limfoide, adesea începută în nodulii limfatici și alte țesuturi limfogene și răspîndindu-se ulterior în alte zone ale organismului. Al doilea tip de leucemie, leucemia mieloidă, începe prin producția neoplazică de celule tinere mieloidale în măduva osoasă, care apoi se răspîndesc în tot organismul așa încît, în mai multe organe extramedulare, se vor produce leucocite.

Celulele leucemice sînt adesea nefuncționale, încît ele nu pot desfășura o protecție obișnuită împotriva infecțiilor în asociere cu leucocitele normale.

Primul efect al leucemiei este de obicei creșterea metastatică de celule leucemice în zone atipice pentru așa ceva din organism. Celulele leucemice din măduvă se pot reproduce așa de mult încît invadează țesutul osos din jur, determină durere și eventual tendința de a face cu ușurință fracturi osoase. Aproape toate procesele leucemice se răspîndesc în splină, ganglionii limfatici, ficat și alte regiuni vasculare speciale, indiferent dacă originea leucemiei este în măduva osoasă sau în ganglionii limfatici. În toate aceste zone enumerate, are loc o creștere rapidă de celule care invadează țesuturile înconjurătoare, utilizînd elementele metabolice ale acestora și deci provocîndu-le distrugerea.

Efectele principale ale leucemiei sînt: apariția infecțiilor, anemia severă și tendințele la sîngerare în urma trombocitopeniei (scăderea trombocitelor). Aceste efecte apar în principal din cauza înlocuirii măduvei osoase prin celule leucemice nefuncționale.

În sfîrșit, poate că cel mai important efect al leucemiei asupra organismului este utilizarea excesivă a materialului metabolic de către celulele canceroase în creștere. Țesuturile leucemice produc rapid celule noi care necesită cantități enorme de hrană, în special aminoacizi și vitamine. În consecință, energia pacientului scade mult iar utilizarea excesivă de aminoacizi determină deteriorarea rapidă a proteinelor tisulare normale din organism.

Mastocitele și bazofilele joacă un rol excepțional de important în unele tipuri de reacții alergice, deoarece tipul de anticorpi care determină reacțiile alergice, IgE (vezi capitolul 25), are o tendință specială de a se atașa de mastocite și bazofile. Apoi, cînd antigenul specific reacționează cu anticorpii, mastocitele și bazofilele se rup și eliberează cantități mari de histamină, bradikinină, serotonină, heparină, slow reacting substance of anaphylaxis SRSA (substanță anafilactoidă lent reactivă) și un mare număr de enzime lizozomale. Acestea la rîndul lor, pentru că produc reacții locale vasculare și tisulare, reprezintă cauza manifestărilor alergice; acestea sînt discutate în detaliu în capitolul următor.

LEUCOPENIA

În unele situații clinice apare leucopenie (**agranulocitoză**), în care măduva încetează producția de leucocite, lăsînd organismul neprotejat împotriva bacteriilor și altor agenți care invadează țesuturile.

În mod normal, organismul nostru trăiește în simbioză cu multe bacterii, pentru că toate membranele mucoase din organism sînt în mod constant expuse unui mare număr de bacterii. Cavitatea bucală conține, aproape întotdeauna, **spirochete, pneumococi și streptococi** iar aceleași bacterii, dar în număr mai mic, sînt prezente în întreg tractul respirator. Tractul gastro-intestinal este, în mod special, locuit cu colibacilii. Mai mult, putem descoperi bacterii și în ochi, uretră și vagin. De aceea, orice scădere a numărului leucocitelor circulante permite invazia țesuturilor de către bacteriile totdeauna prezente oriunde în organism. La două zile după ce măduva își încetează producția de leucocite, în cavitatea bucală și colon apar ulcerații, sau persoana respectivă va căpăta o infecție respiratorie severă. Apoi, bacteriile din ulcerații invadează rapid țesuturile înconjurătoare și sîngele. Fără tratament, adesea în 3-6 zile de la debutul leucopeniei acute totale, pacientul poate muri.

Cele mai cunoscute cauze de aplazie medulară sînt: iradierea corpului cu raze gamma (prin explozie nucleară) sau expunerea la medicamente și substanțe chimice care conțin benzen sau nucleii antracenici.

REFERINȚE

Eritrocite

- Barnes, D.M.: Blood-forming stem cells purified. *Science*, 241:24, 1988.
 Bauer, C. and Kurtz, A.: Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:845, 1989.
 Clark, M.R.: Senescence of red blood cells: Progress and problems. *Physiol.Rev.*, 68:503, 1988
 Golde, D.W. and Gasson, J.C.: Hormones that stimulate the growth of blood cells; *Sci.Am.J.*, July 1988, p.62.
 Huebers, H.A. and Finch, C.A.: The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol.Rev.*, 67:520, 1987.
 Lee, G.R. et al: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 9th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.
 Miller, D.R. et al (eds): *Blood Diseases of Infancy and Childhood*. St.Louis, C.V.Mosby Co., 1989.

Leucocite

- Dinarelli, C.A.: *Biology of interleukin-1*. FASEB J., 2:108, 1988.
 Gallin, G.I. et al: *Inflammation: Basic Concepts and Clinical Correlation*. New York, Raven Press, 1988.
 Henderson, E.S. and Lister, T.A.: *Leukaemia*, 5th ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1989.
 Hogg, J.C.: Neurohormonal kinetics and lung injury. *Physiol.Rev.*, 67:1249, 1987.
 Pardoll, D.M. et al: The unfolding story of T-cell receptor c. *FASEB J.*, 1:103, 1987.
 Schmid-Schonbein, G.W.: *Granulocyte: Friend and foe*. *News Physiol.Sci.*, 3:144, 1988.
 Williams, W.J. et al (eds): *Hematology* 4th ed., New York, McGraw Hill Book Co., 1990.
 Young, J.D.: Killing of target cells by lymphocytes: A mechanistic view. *Physiol.Rev.*, 69:250, 1989.

ITREBĂRI

1. Descrieți rolurile eritrocitelor.
2. Unde are loc eritropoieza și care sînt stadiile acesteia?
3. Explicați mecanismul prin care oxigenarea tisulară și eritropoietina intervin în reglarea eritropoiezei?
4. Care sînt vitaminele necesare eritropoiezei și cum acționează?
5. Enumerați caracteristicile importante ale moleculei de hemoglobina și descrieți mecanismul de transport al O_2 în forma legată chimic.
6. Descrieți mecanismul de absorbție a fierului din intestin, transportul său prin sînge și depozitarea în ficat.
7. Cum este controlat fierul total al organismului?
8. Care este durata medie de viață a eritrocitelor și cum sînt distruse eritrocitele îmbătrînite? Ce se întîmplă cu hemoglobina și fierul care rezultă din eritrocitele distruse?
9. Descrieți prin ce se caracterizează din punct de vedere fiziopatologic cele cîteva tipuri de anemie cunoscute.

10. Descrieți diferitele tipuri de leucocite circulante și arătați care este reprezentarea lor procentuală (formula leucocitară).
11. Descrieți leucopoeiza și indicați duratele de viață ale diferitelor tipuri de leucocite.
12. Descrieți mecanismul prin care neutrofilele și macrofagele fagocitează bacteriile și resturile tisulare.
13. Descrieți structura și rolul sistemului monocit-macrofag.
14. Discuțați rolurile neutrofilelor și macrofagelor în inflamație.
15. Cum este controlat numărul neutrofilelor și macrofagelor?
16. Comentați rolul de protecție exercitat de eozinofile împotriva paraziților ca și rolul eozinofilelor în alergii.
17. Comentați rolul bazofililor în coagularea sîngelui și în alergii.
18. Ce tipuri de celule leucemice sînt formate mai frecvent și care sînt efectele leucemiei asupra organismului?

25

Imunitatea, alergii, grupele sangvine și transfuzia

IMUNITATEA INNĂSCUTĂ

Organismul uman are capacitatea să reziste aproape tuturor microorganismelor sau toxinelor care au tendința să-i distrugă țesuturile și organele. Această capacitate se numește *imunitate*. O mare parte din imunitate este determinată de un sistem imun special, care formează anticorpi și limfocite activate care, la rîndul lor, atacă și distrug microorganismele specifice sau toxine. Acest tip de imunitate se numește *imunitate cîștigată*. Totuși, o parte adițională a imunității rezultă, mai curînd, din procese generale, decît din procesele îndreptate împotriva unor agenți patogeni specifici. Aceasta se numește imunitate innăscută și include următoarele:

1. Fagocitarea de către leucocite și celulele sistemului de macrofage tisulare a bacteriilor și a altor agenți patogeni (așa cum s-a descris deja în capitolul precedent).
2. Distrugerea microorganismelor pătrunse în stomac, de către secrețiile acide ale stomacului și de către enzimele digestive.
3. Rolul de barieră antiinfecțioasă al pielii.
4. Prezența în sînge a anumitor compuși chimici, care se atașează de microorganismele străine sau toxine, care sînt distruse.

Această imunitate innăscută dă organismului uman rezistența față de unele infecții virale paratitice ale animalelor, holera porcînă, pesta bovină, și jigodia – boală virală care omoară un mare număr din cîinii afectați. Pe de altă parte, animalele inferioare sînt rezistente sau chiar complet imune la cele mai multe din bolile umane, cum ar fi poliomielita, oreionul, holera, pojarul și sifilisul, care pentru om sînt grave sau chiar letale.

IMUNITATEA CÎȘTIGATĂ

Pe lîngă imunitatea innăscută, organismul uman are capacitatea de a dezvolta mecanisme de apărare puternice

împotriva unor bacterii înalt patogene, virusuri, toxine și chiar țesuturi străine de specie. Aceasta este *imunitatea cîștigată*.

Adesea, imunitatea cîștigată poate să acorde o protecție foarte mare. De exemplu, se poate obține imunitate față de toxina paralizantă botulinică sau față de toxina tetanizantă a tetanosului, chiar și atunci cînd acestea ating nivele de 100.000 de ori nivelul la care ele ar fi letale în absența acestei imunități. Acesta este și motivul pentru care vaccinarea este extrem de importantă pentru protecția organismului uman împotriva bolilor și toxinelor, așa cum vom explica mai departe în acest capitol.

Cele două tipuri fundamentale ale imunității cîștigate

În organism există două tipuri fundamentale, strîns legate funcțional, de imunitate cîștigată. Într-unul din acestea, organismul produce *anticorpi* circulanți, care sînt molecule globulinice, capabile să atace microorganismele patogene. Aceasta este denumită *imunitate imorală sau imunitate cu celule B*. Al doilea tip de imunitate cîștigată constă în formarea unui număr mare de *limfocite activate* și care sînt destinate să distrugă într-un mod specific agenții patogeni străini. Acest tip de imunitate se numește *imunitate mediată de celule sau imunitate cu celule T*.

Vom vedea, pe scurt, că atât anticorpii cît și limfocitele activate sînt formate în țesutul limfoid al organismului. În primul rînd vom discuta inițierea procesului imun de către *antigene*.

Antigenele

Este evident că organismul are un mecanism de recunoaștere a microorganismelor străine sau toxinelor,

deoarece imunitatea câștigată nu apare decât după invazia acestora. Fiecare toxină sau fiecare tip de organism conține aproape întotdeauna unul sau mai mulți compuși chimici specifici în structura lor, care sînt diferiți de toți ceilalți compuși. În general, aceștia sînt proteine sau polizaharide mari și sînt cei care inițiază imunitatea câștigată. Aceste substanțe se numesc *antigene*. Pentru ca o substanță să fie antigenică, ea trebuie să aibă o greutate moleculară mare, adesea 8000 sau mai mult. Mai mult, antigenicitatea depinde de grupuri moleculare care se repetă în mod regulat pe suprafața moleculei mari și care se numesc *epitopi*; astfel, proteinele și polizaharidele mari sînt aproape totdeauna antigenice, întrucît ele au toate aceste caracteristici stereochemice.

Rolul limfocitelor în imunitatea câștigată

Imunitatea câștigată este produsul sistemului limfocitar al organismului. Limfocitele sînt localizate, în principal, în *ganglionii limfatici*, dar se mai întîlnesc și în țesuturi limfoide speciale, cum ar fi *splina*, *regiunea submucoasă a tractului gastro-intestinal* și *măduva osoasă*. Țesutul limfoid este răspîndit foarte avantajos în organism, în așa fel încît să intercepteze microorganismele și toxinele invadatoare, înainte ca acestea să se răspîndească prea mult în profunzime. De exemplu, țesutul limfoid din tractul gastro-intestinal este imediat expus antigenelor care pătrund din intestin. Țesutul limfoid din nazo-faringe și faringe (tonsilele și corpii adenoizi) este foarte bine localizat pentru a intercepta antigenele care pătrund pe calea tractului respirator superior. Țesutul limfoid din ganglionii limfatici vine în contact cu antigenele care pătrund în organism pe calea țesuturilor periferice. În sfîrșit, țesutul limfoid al splinei și măduvei osoase joacă rolul specific de a intercepta antigenele care au ajuns în sîngele circulant.

Limfocitele T și limfocitele B – cele două tipuri de limfocite care promovează imunitatea mediată celular și respectiv, imunitatea umorală. Deși majoritatea limfocitelor din țesutul limfoid normal sînt asemănătoare, atunci cînd sînt studiate la microscop, aceste celule se împart în două grupe majore de populație: una care este responsabilă de formarea limfocitelor activate și care promovează imunitatea mediată celular și alta, care formează anticorpi ce stau la baza imunității umorale. Aceste două tipuri de limfocite provin, la embrion, din *celula stem hematopoietică pluripotentă*, care se diferențiază și devine celula comisă limfoidă. Limfocitele astfel formate ajung eventual în țesutul limfoid, dar, înainte de aceasta, ele se diferențiază mai departe sau sînt "preinstruite" (preprocesate) (așa cum se vede în fig. 25-1), în următoarele moduri:

Acele limfocite eventual destinate să formeze limfocite activate, mai întîi migrează și sînt preprocesate în *timus*, motiv pentru care se numesc *limfocite T*. Ele sînt responsabile de imunitatea mediată celular.

Cealaltă populație de limfocite, cea destinată să formeze anticorpi, este preprocesată în ficat în timpul perioadei mijlocii a vieții fetale și în măduva osoasă în timpul perioadei tîrzii a vieții fetale și după naștere. Această populație celulară a fost prima dată descoperită la păsări, la care instruirea apare în *bursa lui Fabricius*, o structură inexistentă la mamifere. Din acest motiv aceste limfocite se numesc limfocite B (bursodependente), și sînt responsabile de imunitatea umorală.

Instruirea limfocitelor tip T și B

Deși toate limfocitele din corp provin din celula cap de serie limfopoietică a embrionului, aceasta nu este totuși capabilă să formeze nici limfocite activate, nici anticorpi. Din acest motiv, limfocitele trebuie să se diferențieze mai departe în timus sau în zonele specifice de instruire a limfocitelor B.

Rolul timusului în instruirea limfocitelor T. În principal, procesul de instructaj al limfocitelor T în timus apare cu puțin timp înainte de naștere și continuă cîteva luni după aceasta. De aceea, după încheierea acestei perioade de timp, îndepărtarea timusului nu va afecta serios sistemul imun al limfocitelor T, sistem necesar imunității mediate celular. Totuși, îndepărtarea timusului cu cîteva luni înainte de naștere poate împiedica complet dezvoltarea întregii imunități mediate celular.

Hormonul timic. Unii cercetatori cred că, în plus față de instructajul limfocitelor T, timusul secretă unul sau mai mulți factori stimulatori, denumiți împreună *hormonul timic*. Acest hormon, se presupune că se răspîndește prin lichidele din corp și crește activitatea limfocitelor T care au părăsit timusul și au migrat în țesutul limfoid. Mai mult, se crede că acest hormon determină și proliferarea ulterioară, ca și creșterea activității acestor limfocite după ce au părăsit timusul. De altfel, se cunosc încă puține lucruri în legătură cu natura și funcția acestui hormon.

Rolul bursii lui Fabricius în instruirea limfocitelor B la păsări. În timpul ultimei părți a vieții fetale, bursa lui Fabricius instruește limfocitele B și le pregătește pentru producția de anticorpi. Tot aici, procesul de instruire continuă pentru o perioadă și după naștere. La mamifere, se crede că instructajul limfocitelor B are loc în mijlocul perioadei fetale, în ficat și continuă după naștere în măduva osoasă.

Răspîndirea limfocitelor procesate în țesutul limfoid. După formarea limfocitelor procesate în timus și bursă, acestea circulă liber prin sînge, timp de cîteva ore. Apoi sînt sechestrate în țesutul limfoid. Astfel, limfocitele nu-și au originea în țesutul limfoid, ci sînt transportate către acest țesut, după ce au fost supuse unui proces de instructaj în timus și probabil în ficatul fetal și măduva osoasă.

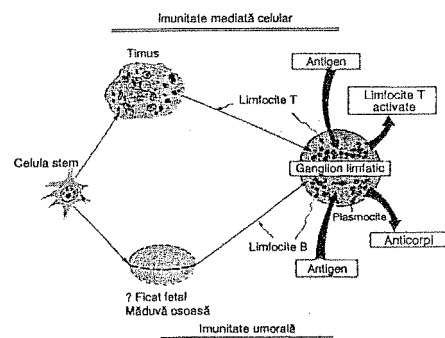


Fig.25-1. Formarea anticorpilor și a limfocitelor sensibilizate într-un ganglion limfatic ca răspuns la antigene. Această figură arată și originea limfocitelor timice și bursale care sînt responsabile de procesele imune mediate celular și umoral ale ganglionilor limfatici.

Specificitatea limfocitelor T și a anticorpilor – rolul clonelor limfocitare

Cînd, în țesutul limfoid, un antigen specific vine în contact cu limfocitele T și B, unele dintre limfocitele T se transformă în "celule T" iar unele dintre limfocitele B formează anticorpi. La rîndul lor, celulele T și anticorpii acționează într-un mod foarte specific împotriva fiecărui tip de antigen care le-a determinat dezvoltarea. Mecanismul acestei specificități este următorul:

Milioane de limfocite specifice sînt preformate în țesutul limfoid. Există, aproximativ în număr egal, cel puțin cîte un milion de tipuri diferite de limfocite B și de limfocite T preformate care, atunci cînd sînt stimulate de un antigen corespunzător, devin capabile, fiecare, să formeze, cu mare specificitate, anticorpi și respectiv celule T. Fiecare din aceste limfocite preformate este capabilă să formeze doar un singur tip de anticorp sau un singur tip de celulă T cu un singur tip de specificitate. În plus, este evident că numai un singur tip de antigen le poate activa, adică doar antigenul cu care reacționează. Totuși, în momentul în care limfocitul specific este activat de antigenul său, el se multiplică cu o rată mare, formînd un număr enorm de limfocite identice. Dacă el este un limfocit B, celulele fiice vor forma anticorpi pe care-i eliberează în circulație; dacă este un limfocit T, vor apare numeroase celule T care, o dată eliberate în limfă, sînt transportate în sînge, apoi circulă prin lichidele tisulare și ajung din nou în limfă, reîntînd astfel mereu acest circuit, luni sau chiar ani. Fiecare grupare de limfocite capabilă să formeze un asemenea anticorp sau o celulă T specifică formează o *clonă limfocitară*. Deci, limfocitele din fiecare clonă sînt similare și provin inițial dintr-una sau cîteva limfocite tinere de un tip specific.

Originea diferitelor clone limfocitare

Sînt suficiente numai aproximativ o mie de gene pentru a codifica diferitele tipuri de anticorpi și celule T. În primul rînd, deoarece se știe că, în mod obișnuit, este necesară o singură genă pentru formarea fiecărui tip de proteină, a rămas un mister cum este posibil ca în țesutul limfoid, atît de puține gene să codifice un milion sau mai mult de molecule specifice de anticorpi sau celule T. Răspunsul la această problemă este acum cunoscut. În timpul desfășurării acestui proces, genele determină formarea unor molecule mari de ARN care conțin multiple segmente funcționale mici, fiecare din acestea codificînd anumite porțiuni ale unui anticorp sau ale unei porțiuni din "markerul" celei T (proteina de pe suprafața celei T care-i dă specificitatea). De menționat că aceste gene nu codifică toată molecula anticorpului sau cea a markerului celei T. Apoi, chiar în nucleu, moleculele de ARN sînt tăiate de către unele enzime în segmente mai mici care se vor îmbina pentru a forma moleculele de ARN mesager. Totuși, în timpul acestui proces de tăiere și îmbinare, segmente individuale din moleculele originare de ARN sînt rearanjate în diferite combinații care vor apare în limfocitele mature. Dacă ne imaginăm că acolo sînt o mie sau chiar mai mult de gene diferite, fiecare codificînd segmente multiple de anticorpi sau markeri celulari, înțelegem cum se poate forma un număr mare de combinații diferite. Acestea dau naștere practic la milioanele de combinații posibile de anticorpi sau celule T specifice.

Mecanismul activării unei clone limfocitare

Fiecare clonă de limfocite este responsabilă pentru un singur tip de antigen (sau antigeni similari, care au aproape exact aceleași caracteristici stereochemice). Explicația pentru acestea este următoarea: Fiecare dintre limfocitele B are pe suprafața membranei sale aproximativ 100.000 de molecule de anticorpi care reacționează fiecare specific doar cu antigenul său. Astfel, cînd antigenul potrivit se apropie, acesta se atașează imediat de membrana celei; aceasta duce la procesul de activare, pe care-l vom descrie ulterior în detaliu. În cazul limfocitelor T, molecule foarte asemănătoare cu anticorpii și care se numesc *proteine receptor de suprafață* (sau markeri ai celei T), situate deci pe suprafața membranei celulare, sînt, la rîndul lor, foarte specifice pentru un singur antigen activant.

Proprietăți specifice ale sistemului limfocitelor B – imunitatea umorală și anticorpii

Formarea de anticorpi de către plasmocite. Înainte de a fi expuse antigenului specific, clonele de limfocite B se găsesc dormante în țesutul limfoid. După ce a pătruns în țesutul limfoid, antigenul străin este fagocitat de către macrofagele tisulare locale și prezentat apoi limfocitelor B adiacente. În plus, antigenul este prezentat în același timp și celulelor T, iar celulele T "helper" activate, contribuie și ele la activarea limfocitelor B, așa cum vom vedea mai departe. Limfocitele B specifice antigenului se măresc și iau aspectul de *limfoblaști*. Unele dintre aceste celule se diferențiază în continuare și formează *plasmocite*. Citoplasma plasmocitelor crește, iar rețiculul endoplasmatic rugos proliferază rapid. Apoi celulele se divid cu o rată de o diviziune la 10 ore, timp de nouă diviziuni, ceea ce dă naștere unei populații de aproximativ 500 de plasmocite în patru zile. Plasmocitele mature produc ulterior anticorpi (gammaglobuline) cu o rată de 2000 de molecule/secundă pentru fiecare plasmocit. Anticorpii sînt transportați în limfă de unde ajung în sîngele circulant. Procesul descris continuă timp de mai multe zile sau săptămîni, pînă la moartea plasmocitelor.

Formarea "celulelor cu memorie" – diferența între răspunsul imun primar și răspunsul imun secundar. Unii din limfoblaștii formați prin activarea unei clone de limfocite B, nu vor forma plasmocite, ci vor forma noi limfocite B, similare cu acelea din clona originară. Cu al.e cuvinte, populația de clone activate specific crește mult, iar noile limfocite se adaugă limfocitelor din clona originară. Ele circulă prin tot organismul pentru a popula țesutul limfoid dar, din punct de vedere imunologic, ele rămîn dormante pînă vor fi activate încă o dată de o nouă cantitate din același antigen. Aceasta se numesc *celule cu memorie*. Este evident că expunerea ulterioară la același antigen determină un răspuns mult mai rapid și mai puternic al producerii de anticorpi, deoarece sînt mult mai multe celule cu memorie decît numărul inițial de limfocite din clona specifică. Puterea și durata crescute, care caracterizează răspunsul secundar, explică de ce adesea *vaccinarea* se realizează, de obicei, prin injectarea repetată a antigenelor în doze multiple la intervale de mai multe săptămîni sau luni.

Natura anticorpilor

Anticorpii sînt gammaglobuline, denumite imunoglobuline, care au greutatea moleculară cuprinsă aproximativ între 150.000 și 900.000. Ei pot reprezenta pînă la 20% din proteinele plasmatiche. Toate imunoglobulinele sînt compuse din lanțuri polipeptidice ușoare ($L = light$) și grele ($H = heavy$); cele mai multe sînt combinații de două lanțuri ușoare și două grele, așa cum se vede în fig. 25-2. Unele imunoglobuline însă, au pînă la zece lanțuri H și L, ceea ce le crește mult greutatea moleculară. În toate clasele de imunoglobuline, un lanț greu are în paralel un lanț ușor la unul din capete, formînd o pereche de lanțuri H-L. Sînt cel puțin două asemenea perechi în fiecare moleculă de imunoglobulină.

Figura 25-2 prezintă, marcate, capetele fiecărui cuplu lanț ușor lanț greu: acestea reprezintă *porțiunea variabilă*; ceea ce rămîne din fiecare lanț se numește *porțiune constantă*. Porțiunea variabilă este diferită de la anticorp la anticorp, în funcție de specificitatea lui, și aceasta este porțiunea ce se atașează specific de un tip particular de antigen. Porțiunea constantă a anticorpului determină celelalte proprietăți ale acestuia, stabilind factorii de difuzibilitate ai anticorpului în țesuturi, aderența față de anumite structuri, ușurința cu care fiecare dintre aceștia trec prin membrane și alte proprietăți biologice ale anticorpilor.

Specificitatea anticorpilor. Fiecare anticorp este specific unui tip particular de antigen; această potrivire este determinată de organizarea structurală a aminoacizilor din porțiunea variabilă a lanțurilor ușoare și grele. Porțiunea variabilă are o anumită configurație sterică pentru fiecare antigen specific, așa încît atunci cînd un antigen vine în contact cu el, grupul prostetic al antigenului se potrivește ca imaginea în oglindă cu cea a anticorpului; aceasta permite legarea rapidă a anticorpului de antigen. Cînd anticorpul este foarte specific, există mai multe situsuri de legare, așa încît cuplajul anticorp-antigen devine extrem de puternic. În fig. 25-2 se observă un anticorp care are două situsuri variabile pentru atașarea antigenelor, ceea ce face ca acest tip de anticorp să fie bivalent. De menționat că, o mică porțiune dintre anticorpi, care constau din pînă la 10 lanțuri ușoare și pînă la 10 lanțuri grele, au zece situsuri de legare.

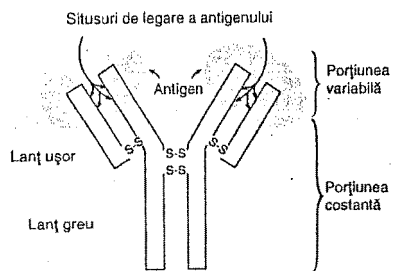


Fig. 25-2. Structura unui anticorp IgG tipic; se observă că este alcătuit din 2 lanțuri polipeptidice grele și din 2 lanțuri polipeptidice ușoare. Antigenul se leagă în două situsuri diferite de pe porțiunea variabilă a lanțurilor.

Mecanismul de acțiune al anticorpilor

Pentru protejarea organismului împotriva agenților străini, anticorpii acționează în principal pe două căi: (1) prin atacul direct asupra agentului străin și (2) prin activarea sistemului complement care, apoi, distruge agentul străin.

Acțiunea directă a anticorpilor asupra agenților străini. Din cauza structurii bivalente a anticorpilor și a locusurilor antigenice multiple ale majorității agenților străini, anticorpii pot inactiva agentul străin printr-una sau mai multe din căile următoare:

1. **Aglutinare**, prin care sînt adunate într-un complex mai multe particule mari cu antigene pe suprafața lor, cum ar fi bacteriile sau eritrocitele.
2. **Precipitare**, în care un complex molecular, format din antigen solubil (de exemplu toxina tetanică) și anticorpi, devine atât de mare, încît va fi insolubil și va precipita.
3. **Neutralizare**, în care anticorpii acoperă locusurile toxice ale agenților antigenici.
4. **Liză**, prin care cîțiva anticorpi foarte activi sînt capabili uneori să atace direct membranele agenților celulari, producînd astfel distrugerea celulelor.

Totuși, în condiții normale, atacul direct al anticorpilor împotriva agenților străini antigenici nu este suficient pentru a juca un rol major în protecția organismului împotriva agenților străini. Cea mai mare parte din protecție este îndeplinită prin efectele de *amplificare* ale sistemului complement, așa cum vom descrie în cele ce urmează.

Sistemul complement și acțiunea anticorpilor

Complementul este un termen colectiv care descrie un sistem de aproximativ 20 de proteine diferite, multe dintre ele fiind precursori enzimatici. Actorii principali în acest sistem sînt 11 proteine, notate cu C1 pînă la C9, B și D, așa cum se vede în fig. 25-3. Toate acestea sînt prezente, în mod normal, printre proteinele plasmatiche, precum și printre proteinele plasmatiche care părăsesc capilarele ajungînd în spațiile tisulare. Precursorii enzimatici sînt în mod normal inactivi, dar ei se pot activa în urma reacției antigen-anticorp. Astfel, cînd un anticorp se fixează de un antigen, un locus reactiv specific din porțiunea constantă a anticorpului se descoperă, sau se activează, și acesta, la rîndul lui, se leagă direct de molecula C1 a sistemului complement; astfel, se decanșează cascada de reacții secvențiale, ilustrată în fig. 25-3, care începe chiar cu activarea a însăși proenzimei C1. Un singur complex antigen-anticorp poate activa mai multe molecule de proenzimă.

De la un început foarte mic, se ajunge la o reacție mult amplificată deoarece, o dată formată, *enzima C1 activează apoi succesiv cantități din ce în ce mai mari de enzime*, în fiecare din treptele succesive ale sistemului complement. Cu această ocazie, se formează mulți produși finali, așa cum se vede și în figură, iar cîțiva dintre aceștia au efecte importante, printre care și împiedicarea acțiunilor distructive ale agenților străini și toxinelor lor. Dintre aceste efecte, iată cîteva mai importante:

1. **Opsionizarea și fagocitoză**. Unul dintre produșii cascadei complementului, C3b, activează puternic fagocitoza efectuată atît de către neutrofile cît și de către macrofage, ceea ce duce la ingestia bacteriilor de care sînt atașate complexe antigen-anticorp. Acest proces se numește

opsionizare. El poate multiplica de sute de ori numărul de bacterii distruse.

2. **Liza**. Unul dintre cele mai importante produse ale cascadei complementului este *complexul litic*, care este o combinație de mai mulți factori ai complementului și este desemnat ca C5b6789. Efectul său direct este cel de a rupe membranele bacteriene și ale altor microorganisme invadatoare.
3. **Aglutinarea**. Producții complementului provoacă modificări ale suprafeței microorganismelor, determinîndu-le astfel să adere unul de celălalt, ceea ce le provoacă aglutinarea.
4. **Neutralizarea virusurilor**. Unele virusuri își pierd virulența în urma atacului enzimelor complementului și a altor produși ai acestuia, deoarece acestea le alterează structura.
5. **Activarea mastocitelor și a bazofilelor**. Fragmentele C3a, C4a și C5a activează mastocitele și bazofilele. Ca urmare, acestea eliberează în lichidele locale histamina și alte substanțe. Aceste substanțe cresc fluxul sangvin local, cresc extravazarea de lichid și proteine plasmatiche în țesuturi și produc o serie de reacții tisulare locale care ajută la inactivarea și imobilizarea agenților antigenici.

Caracteristici speciale ale sistemului limfocitelor T – celulele T activate și "imunitatea mediată celular"

Eliberarea celulelor T activate din țesutul limfoid și formarea celulelor cu memorie. În urma expunerii la antigenul specific, preparat de către macrofagele locale, limfocitele T proliferază și formează un număr mare de celule T activate. Principala diferență este aceea că, în loc să elibereze anticorpi, limfocitele T răspund, în urma expunerii la antigene, prin formarea celulelor T activate pe care le lansează în circulația limfatică. Acestea trec apoi în circulație

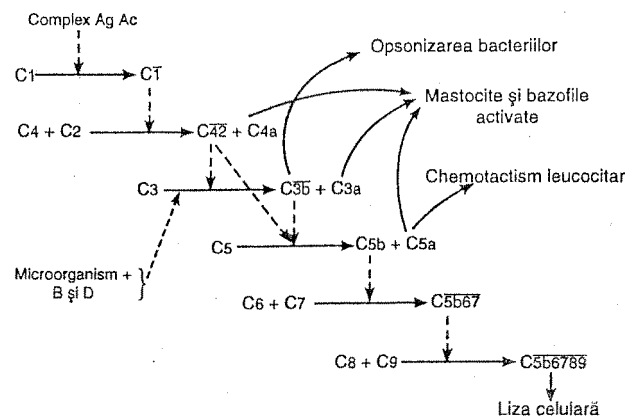


Fig. 25-3. Cascada de reacții în timpul activării complementului pe calea clasică. (Modificată după Alexander and Good: Fundamentals of Clinical Immunology, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1977).

și, străbătînd pereții capilari, ajung în spațiile tisulare și se distribuie întregului organism; apoi trec din nou în limfă și sînge, recirculînd mereu prin organism, uneori luni sau chiar ani.

Celulele T cu memorie se formează într-un mod asemănător cu apariția celulelor cu memorie în sistemul anticorpilor umorali. De aceea, expunerea ulterioară la același antigen determină eliberarea de celule T activate într-un ritm cu mult mai rapid și mai puternic decît cu ocazia primului răspuns.

Receptorii limfocitelor T pentru antigene. Antigenele se leagă de *molecule-receptor* de pe suprafața celulelor T în același mod în care se leagă și de anticorpi. Aceste molecule receptor sînt compuse dintr-o unitate variabilă similară cu porțiunea variabilă a anticorpului umoral, doar că tulpina este adînc implantată în membrana celulară. De aceea, ele nu sînt niciodată secretate în lichidele organismului. Pe suprafața unei singure celule T există cel puțin 100.000 de situsuri receptoare.

Tipurile de celule T și rolurile lor

În ultimii ani a devenit clar că există mai multe tipuri de celule T. Ele se clasifică în trei grupe mari: (1) *celule T helper*, (2) *celule T citotoxice* și (3) *celule T supresoare*. Fiecare din acestea are un rol distinct.

Celulele T helper – rolul lor în procesul general de reglare a imunității

Celulele T helper reprezintă, de departe, grupul cel mai numeros din toată populația celulelor T; astfel, ele reprezintă de regulă mai mult de 3/4 din toată această populație. După cum o arată și numele lor, ele ajută, în mai multe moduri, la funcționarea sistemului imun. De fapt, ele servesc ca regulator

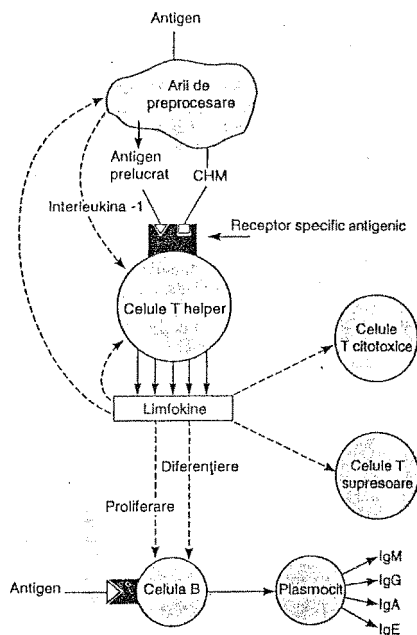


Fig.25-4. Reglarea sistemului imun, subliniindu-se rolul central al celulelor T helper. CHM = complex de histocompatibilitate majoră.

principal al tuturor funcțiilor imune posibile, așa cum este ilustrat și în fig. 25-4. Ele își îndeplinesc rolurile prin intermediul *limfokinelor*, mediatori proteici care acționează asupra altor celule din sistemul imun.

Printre funcțiile celulelor helper se numără: (1) stimularea creșterii și proliferării *celulelor T citotoxice*, (2) stimularea creșterii și proliferării *celulelor T supresoare* și (3) activarea macrofagelor în tot organismul.

Celulele T citotoxice

Celula T citotoxică atacă direct alte celule, fiind capabilă să omoare microorganisme și chiar unele dintre celulele din propriul organism. Din acest motiv, ele au mai fos; denumite și *celule killer*. Proteinele-receptor de pe suprafața celulelor citotoxice se fixează strîns de acele microorganisme sau celule care au pe suprafața lor antigenul specific. După ce se fixează de acestea, celulele T citotoxice eliberează unele proteine, denumite *perforine*, care produc orificii mari și circulare în membrana celulelor atacate. Apoi, aceste limfocite eliberează substanțe citotoxice direct în interiorul celulei atacate. Rezultatul, aproape imediat, este că celula atacată se umflă și, de obicei, se lizează în întregime la scurt timp după aceea.

De asemenea, celulele citotoxice joacă un rol important și în distrugerea celulelor canceroase, celulelor miocardice transplantate sau a oricăror celule străine de propriul organism.

Celulele T supresoare

În legătură cu celulele T supresoare se cunosc mult mai puține lucruri decît despre celelalte; se știe însă că ele sînt capabile să deprime atît funcția celulelor T citotoxice cît și a celulelor T helper. Se crede că acest rol de deprimare servește la reglarea activității celorlalte celule; astfel se evită eventuale reacții imune excesive care ar putea provoca distrugerii severe în organism.

Toleranța sistemului imunității dobîndite față de propriile țesuturi – rolul instructajului din timus și măduva osoasă

Dacă o persoană capătă imunitate față de propriile sale țesuturi, procesul imunității cîștigate va distruge propriul organism. Din fericire, mecanismul imun normal recunoaște țesuturile proprii ale unei persoane ca fiind absolut diferite de cele străine și astfel, sistemul imun nu formează decît cîțiva anticorpi sau celule T activate împotriva propriilor antigene. Acest fenomen este cunoscut ca *toleranță auto-imună* față de țesuturile proprii ale organismului.

Mecanismul selecției clonale implicat în realizarea toleranței auto-imune. Se crede că principalul fenomen al toleranței auto-imune apare în timpul instructajului limfocitelor T în timus și al limfocitelor B în zonele de instructaj al limfocitelor B. S-a demonstrat experimental că, dacă se injectează la făt un antigen puternic, în timpul în care tocmă se desfășoară instruirea limfocitelor în cele două zone, va fi astfel împiedicată dezvoltarea în țesutul limfoid a clonelor de limfocite specifice antigenului injectat. De asemenea, experimentele au arătat că limfocitele specifice imature din timus, care sînt expuse unui antigen puternic, se transformă în limfoblaști, proliferază și mult, după care se combină cu antigenul respectiv și se crede că acest efect determină distrugerea limfocitelor de către celulele epiteliale timice, înainte ca acestea să migreze și să colonizeze țesutul limfoid. De aceea, s-a emis ipoteza că, în timpul procesului de instructaj al limfocitelor T în timus și al limfocitelor B în zonele lor de instruire, toate sau aproape toate clonele de limfocite care sînt specifice pentru țesuturile proprii organismului se autodistrug din cauza expunerii lor continue la antigenele proprii.

Deficitul mecanismului de toleranță auto-imună. Din păcate, unele persoane pierd toleranța față de propriile țesuturi, cu alte cuvinte dezvoltă imunitate împotriva unora din propriile lor structuri. Aceasta se numește *auto-imunitate*. Auto-imunitatea apare cu o frecvență mai mare la persoanele în vîrstă. O înfîlîm, de obicei, după ce s-a produs distrugerea unuia dintre țesuturile din organism, ocazie cu care se eliberează cantități mari de antigene; acestea, la rîndul lor, circulă prin corp și, probabil, determină imunitate cîștigată în ambele forme: cu celule T activate sau cu anticorpi. Bolile care apar în această situație includ: *febra reumatică* în care, după expunerea la o toxină specifică a streptococului, organismul fabrică anticorpi împotriva țesuturilor din articulații și inimă, în special valvulele cardiace; un tip de *glomerulonefrită* în care persoana fabrică anticorpi împotriva membranei bazale glomerulare; *miastenia gravis*, în care imunitatea se dezvoltă împotriva proteinelor-receptor pentru

acetilcolină, situate la nivelul joncțiunii neuro-musculare, ceea ce determină paralizie; *lupus eritematos sistemic*, o boală în care subiectul se imunizează împotriva mai multor țesuturi în același timp, cu distrugerii extinse și adesea, foarte rapidă.

Vaccinarea

Vaccinarea, utilizată de mulți ani, determină imunitate cîștigată împotriva bolilor specifice. Un individ poate fi vaccinat cu microorganisme moarte, care astfel nu pot determina boala respectivă, dar care posedă încă antigenii chimici. Acest tip de vaccinare este utilizată pentru protecția împotriva febrei tifoide, tusei convulsive, difteriei și multor altor tipuri de boli de etiologie bacteriană. De asemenea, imunitatea mai poate fi obținută și împotriva toxinelor, care au fost tratate chimic pentru a li se înlătura toxicitatea, dar care mai păstrează intacte antigenele capabile să determine imunitate. Acest procedeu este utilizat în vaccinarea împotriva tetanosului, botulismului și altor boli similare. În sfîrșit, o persoană poate fi vaccinată prin infectarea cu un microorganism viu, dar care a fost "atenuat". Aceasta înseamnă că microorganismul respectiv a fost crescut în medii de cultură speciale sau a fost injectat succesiv la animale pînă cînd mutațiile produse au îndepărtat capacitatea acestuia de a produce boala dar, în schimb, i-au lăsat nealterați antigenii specifici. Acest procedeu este utilizat pentru protecția împotriva poliomielitei, febrei galbene, pojarului, variolei și a altor multe boli virale.

ALERGIA

Unele persoane au o tendință "alergică"; aceasta se transmite genetic de la părinte la copil și se caracterizează prin prezența unei cantități mari de *anticorpi IgE*. Acești anticorpi se numesc reagine sau anticorpi sensibilizați, pentru a-i diferenția de anticorpii mai comuni, IgG. Cînd un *alergen* (care este un antigen care reacționează specific cu un tip specific de anticorp reagicic IgE) intră în organism, are loc o reacție alergen-reagină, datorită căreia apare reacția alergică.

Proprietatea de a se atașa de mastocite și bazofile este o caracteristică importantă a anticorpilor IgE (reaginele). Într-adevăr, un singur mastocit sau bazofil poate lega aproape jumătate de milion de molecule de anticorpi IgE. Apoi, cînd un antigen (un alergen), care are mai multe situsuri de legare, se leagă de mai mulți anticorpi IgE atașați de un mastocit sau un bazofil, consecința este apariția unor modificări imediate în membrana mastocitară, probabil și ca rezultat al efectului fizic produs de deformarea moleculelor de anticorpi de către antigen. În orice caz, multe mastocite și bazofile se rup; altele eliberează conținutul granulelor fără să se rupă, iar în plus mai secretă și unele substanțe care nu au fost dinainte fabricate în granule. Unele dintre numeroasele substanțe eliberate imediat sau secrete în scurt timp după aceea sînt: *histamina*, *slow-reacting substance of anaphylaxis* (SRSA) substanța anafilactoidă cu reactivitate lentă care reprezintă un amestec de substanțe toxice numite leucotriene), *substanța chemotactică pentru eozinofile*, o *protează*, o *substanță chemotactică pentru neutrofile*, *heparină*, *factori de activare plachetară*. Aceste substanțe determină unele fenomene ca: vasodilatație locală, atragerea neutrofililor și a eozinofililor

către locul de reacție. La acestea se adaugă acțiunea proteazelor de distrugere a țesuturilor locale, creșterea permeabilității capilarelor urmată de extravazarea de lichid în țesuturi și contractia celulelor musculare netede locale. Prin urmare, în funcție de tipul de țesut în care apare reacția alergen-reagină, există numeroase răspunsuri tisulare anormale. Dintre tipurile diferite de reacții alergen-reagină determinate în acest mod iată cîteva:

Anafilaxia. Un alergen specific care ajunge direct în circulație poate să reacționeze, pe arii extinse din organism, cu bazofilele circulante și cu mastocitele localizate imediat în apropierea vaselor sangvine mici. De aceea, în tot sistemul vascular, ca și în țesuturile vecine, apare o reacție alergică extinsă. Aceasta se numește *anafilaxie*. *Histamina* eliberată în circulație produce pe arii extinse vasodilatație periferică, precum și creșterea permeabilității capilare, urmată de extravazare plasmatică apreciabilă. Adesea, ca și cum sînt tratate cu adrenalină, care se opune efectelor histaminei, persoanele expuse unei asemenea reacții mor în cîteva minute, prin șoc circulator.

Urticaria. Dacă un antigen pătrunde în anumite zone cutanate, acesta determină reacții anafilactoide locale. *Histamina* eliberată local determină: (1) vasodilatație care produce imediat un *eritem* și (2) creșterea permeabilității capilare locale care conduce, în cîteva minute, la edemația tegumentului pe arii locale, bine circumscrie. Această tumefacție se numește, în mod curent *erupție cutanată*. Adminis-trarea de medicamente antihistaminice la o persoană cu risc la expunere va preveni urticaria.

Febra finului (hay fever). În febra finului, reacția alergen-reagină apare în cavitatea nazale. *Histamina* eliberată ca răspuns la aceasta determină extravazarea rapidă de lichid în țesuturile nazale, iar mucoasa nazală devine edemațiată și cu secreție bogată. Și aici, utilizarea de medicamente antihistaminice poate preveni această reacție de edemație.

Astmul. În astm, reacția alergen-reagină apare în bronhiiolele pulmonare. Aici, se pare că cel mai important produs eliberat de mastocite este SRSA care determină spasmul musculaturii netede bronhiolare. În consecință, așt timp cît produșii reacției alergice persistă, persoana respectivă are dificultăți în respirație.

GRUPELE SANGVINE ȘI TRANSFUZIA SANGVINĂ

Antigenicitatea și reacțiile imune ale sîngelui

Atunci cînd, pentru prima dată, s-au efectuat transfuzii sangvine de la o persoană la alta, s-a constatat că, dacă în unele situații ele erau urmate de succes, în altele, din contra, provocau, imediat sau tardiv, aglutinare și hemoliza celulelor roșii sangvine. Curînd după aceasta, s-a descoperit că sîngele are unele proprietăți antigenice și imune, așa încît anticorpii din plasma unui sînge reacționează cu antigenele de pe suprafața eritrocitelor din alt sînge. Mai mult, anticorpii și antigenele nu sînt aproape niciodată identice la indivizii diferiți. Din aceste motive, este ușor să se greșească, cu ocazia unei transfuzii, prin amestecarea sîngelui incompatibil al unui donator cu sîngele unui primitor. Din fericire, se iau măsuri de precauție care constau în determinarea precisă, înainte de transfuzie, care sînt anticorpii și antigenii specifici prezenți

în sîngele donatorului și al primitorului; pe de altă parte, năsurile insuficiente în acest sens, produc grade variate de aglutinare și hemoliză care determină ceea ce se numește *reacția posttransfuzională*; uneori aceasta poate determina noartea.

Sistemul de antigene al celulelor sangvine. Cel puțin 30 de antigene apar mai frecvent la celulele sangvine, mai ales pe suprafața membranei celulare și fiecare dintre ele poate determina reacții antigen-anticorp. Două sisteme particulare de antigene sînt mai frecvent înțelinite în raport cu celelalte și pot determina reacții posttransfuzionale. Acestea aparțin sistemului de antigene ABO și sistemului Rh. Astfel, sîngele este împărțit în diferite *grupe și tipuri*, în corordanță cu ipurile de antigene prezente în celule.

GRUPELE SANGVINE ABO

Antigenele A și B, numite aglutinogene

Într-o proporție mare din populație apar două tipuri de antigene, antigenele A și B care se găsesc pe suprafața eritrocitelor. Deoarece aceste antigene sînt moștenite, ele pot să lipsească de pe eritrocite, poate apare numai una sau pot coexista amîndouă. În plasma persoanelor care nu au antigene A sau B pe eritrocite apar anticorpi specifici *uternici care reacționează specific cu fiecare din aceste antigene*. Dacă acești anticorpi se leagă de antigenele eritrocitelor, se produce aglutinarea. De aceea, tipurile A și B de antigene sînt denumite aglutinogene, iar anticorpii din plasmă care determină aglutinarea se numesc aglutinine. Sîngele se poate clasifica, în vederea transfuziei, pe baza antigenelor prezente pe suprafața eritrocitelor.

Cele patru grupe sangvine majore din sistemul ABO. Pentru transfuzia sîngelui de la o persoană la alta, sîngele donatorului și al primitorului este clasificat în patru grupe mari după sistemul ABO, așa cum se vede și în tabelul 25-1, în funcție de prezența sau absența celor două aglutinogene. Cînd nu sînt prezente nici aglutinogenul A și nici aglutinogenul B, grupul sangvin respectiv este (0). Cînd doar aglutinogenul A este prezent, sîngele este de grup A. Cînd doar aglutinogenul B este prezent, sîngele este de grup B. Cînd sînt prezente ambele aglutinogene, A și B, sîngele este din grupul AB.

Aglutininele

În plasma unei persoane se găsesc anticorpi anti-A (aglutinina alfa) doar dacă eritrocitele acelei persoane nu conțin aglutinogenul tip A și se găsesc anticorpi anti-B (aglutinina beta) dacă eritrocitele nu conțin aglutinogenul tip B. Astfel, privind din nou cu atenție tabelul 25-1, observăm că sîngele din grupul O, care nu conține aglutinogene, are în plasmă atât *aglutinine anti-A cît și aglutinine anti-B*; grupa de sînge A conține aglutinogenul tip A și *aglutininele anti-B și grupa de sînge B conține aglutinogenul B și aglutininele anti-A*. În sfîrșit, grupa de sînge AB conține aglutinogenele A și B și, ca urmare, nu are nici o aglutinină.

Originea aglutininelor plasmatiche. La fel ca toți ceilalți anticorpi, aglutininile sînt și ele *gamma globuline*, produse de aceleași celule care produc anticorpi împotriva oricărui antigen. Multe dintre ele sînt molecule de imunoglobuline IgM și IgG.

Tabel 25-1. GRUPELE SANGVINE CU GENOTIPURILE LOR ȘI AGLUTINOGENELE ȘI AGLUTININELE LOR CONSTITUENTE

Genotip	Tip sangvin	Aglutinogene	Aglutinine
OO	O	—	anti-A și anti-B
OA sau AA	A	A	anti-B
OB sau BB	B	B	anti-A
AB	AB	A și B	—

Dar ne întrebăm de ce sînt produse aceste aglutinine la persoane care nu au, în eritrocite, substanțe antigenice? Răspunsul la această întrebare se pare că este următorul: Un număr mic de antigene din grupul A și B pîtrund în organism o dată cu alimentele, bacteriile sau în alte moduri, și inițiază dezvoltarea de aglutinine anti-A și anti-B. Aceasta este demonstrată de faptul că, dacă introducem la un primitor antigene din grupul A și B, primitorul avînd un alt tip de grup sangvin, apare un răspuns imun tipic, cu un mare număr de aglutinine, mai mare decît oricînd. De asemenea, nou-născutul nu are deloc aceste aglutinine, ceea ce arată că formarea lor se desfășoară aproape în întregime după naștere.

Procesul de aglutinare din cadrul reacțiilor posttransfuzionale

Atunci cînd probele de sînge care conțin în plasmă aglutinine anti-A sau anti-B sînt amestecate cu eritrocite care conțin aglutinogene A sau respectiv B, aceste eritrocite aglutinează prin atașarea aglutininelor de eritrocite. Deoarece aglutininele posedă două situsuri de legătură (tipul IgG) sau ~~un singur situsuri (tipul IgM), o singură aglutinină se poate atașa de două sau mai multe eritrocite diferite în același timp, ceea ce face ca celulele să adere una de cealaltă. Aceasta produce aglomerarea celulelor. Apoi, ele astupă, ca niște dopuri, vasele sangvine mici din sistemul circulator. În timpul următoarelor ore, fagocitele circulante și celulele din sistemul țesuturo-endotelial distrug celulele aglutinate, eliberînd hemoglobina în plasmă.~~

Hemoliza din reacțiile posttransfuzionale. Uneori, atunci cînd se face transfuzie de sînge incompatibil, apare imediat hemoliza eritrocitelor din sîngele circulant. În această situație, anticorpii produc liza eritrocitelor prin activarea sistemului complement. Acesta, la rîndul lui, eliberează enzime proteolitice (*complexul litic*), care rupe membranele celulare, așa cum a fost descris mai devreme în acest capitol.

Totuși, hemoliza intravasculară *imediată* este mult mai puțin înfîlînită decît aglutinarea urmată de hemoliză *întîrziată*, deoarece se pare că prima necesită, pe lingă un titru foarte mare de anticorpi, și un tip diferit de anticorp, în principal din clasa IgM; acești anticorpi se numesc *hemolizine*.

Blocajul acut renal după reacțiile posttransfuzionale. Unul dintre efectele cele mai grave, chiar letal, al reacțiilor posttransfuzionale este blocajul renal, care poate începe la cîteva minute pînă la cîteva ore și continuă pînă cînd persoana moare prin insuficiență renală.

Blocajul renal apare în urma mai multor cauze, iar unul dintre acestea este următorul: atunci cînd nivelul total de hemoglobină liberă din sînge crește mult peste nivelul critic, o mare parte din această cantitate suplimentară traversează

membrana glomerulară și trece în tubii renali; dacă, la rîndul ei, această cantitate nu este mare, ea poate traversa prin reabsorbție epitelul tubular și ajunge din nou în sînge fără să cauzeze nici o neplăcere; dar dacă este mare, doar un mic procent este reabsorbit. În plus, apa continuă să fie reabsorbită, ceea ce determină concentrarea hemoglobinei așa de mult încît precipită și blochează cei mai mulți din tubii renali. Dacă blocajul renal este complet sau rinichiul nu este ajutat să-și revină, pacientul moare în decurs de o săptămîină pînă la 12 zile.

SISTEMUL Rh

Alături de sistemul de grupe sangvine ABO, alt sistem important este sistemul Rh. O diferență majoră între cele două sisteme este următoarea: în sistemul ABO, aglutininile responsabile de apariția reacțiilor posttransfuzionale apar spontan, pe cînd în sistemul Rh, niciodată nu apar spontan aglutinine. Pentru a se produce o reacție de anti Rh semnificativă este necesară expunerea individului la doze mari de antigen Rh, fie prin transfuzie, fie prin sarcini cu făt purtător de antigene. Numai în aceste condiții pot apărea în organism aglutinine antiRh.

Antigenele Rh – persoanele Rh “pozitive” și Rh “negative”. Există șase tipuri uzuale de antigene Rh, dar numai un tip, denumit *tip D*, are o prevalență mare în populație și este considerat mai antigenic decît celelalte antigene Rh. Fiecare persoană care posedă acest antigen se numește *Rh pozitivă* pe cînd, dacă nu-l are, se numește *Rh negativă*. Totuși, trebuie să spunem că, indiferent de persoană, și ceilalți antigeni Rh pot declanșa reacții posttransfuzionale, deși mult mai slabe.

Aproximativ 85% din persoanele din rasa albă sînt Rh pozitive și 15% Rh negative. La negrii americani, 95% sînt Rh pozitivi în timp ce negrii africani sînt aproape 100% Rh pozitivi.

Răspunsul imun Rh

Formarea de aglutinine anti-Rh. Dacă eritrocite care conțin factor Rh sînt injectate la o persoană care nu are acest factor, adică este Rh negativă, în sîngele primitorului apar, foarte încet, aglutinine anti-Rh, cu o concentrație maximă 2 pînă la 3 luni mai tîrziu. Dar acest răspuns imun apare la unele persoane mult mai intens decît la altele. Pe de altă parte, o persoană Rh negativă devine puternic sensibilizată la factor Rh după mai multe expuneri repetate.

Caracteristici ale reacțiilor posttransfuzionale de tip Rh. Dacă o persoană Rh negativă nu a fost niciodată în contact cu sînge Rh pozitiv, transfuzia de sînge Rh pozitiv la aceasta nu va determina nici o reacție imediată. Totuși, apar anticorpi anti-Rh în cantități suficiente, chiar după 2 sau 4 săptămîni, pentru a determina aglutinarea eritrocitelor care au mai rămas încă în circulație. La rîndul lor, aceste celule sînt ulterior

hemolizate de sistemul macrofagic tisular. Astfel, deși slabă, apare o reacție posttransfuzională *întîrziată*. Dar, dacă la aceeași persoană, care acum este imunizată împotriva factorului Rh, se transfuzează ulterior sînge Rh pozitiv, de data aceasta poate apare o reacție posttransfuzională ce poate fi la fel de severă ca cea care apare în cazul incompatibilității de tip sangvin în sistemul ABO.

Eritroblastoză fetală

Eritroblastoză fetală este o boală a fătului și a copilului nou născut caracterizată prin aglutinarea progresivă și, ulterior, fagocitoza eritrocitelor. În cele mai multe cazuri de eritroblastoză fetală mama este Rh negativă iar tatăl este Rh pozitiv. Copilul moștenește antigenele Rh pozitive de la tată, iar mama produce aglutinine anti-Rh care difuzează prin placenta la făt, unde determină aglutinarea eritrocitelor.

Efectul anticorpiilor materni asupra fătului. După ce anticorpii anti-Rh au fost produși de mamă, ei traversează încet placenta și ajung în sîngele fătului. Aici determină aglutinarea sîngelui fetal. Eritrocitele aglutinate hemolizează ulterior, eliberînd hemoglobină în sînge. Apoi, macrofagele convertesc hemoglobina în bilirubină care, la rîndul ei, determină îngălbenirea tegumentelor (icterul). Se pare că anticorpii atacă și unele dintre celulele organismului, pe care le distrug.

Aspectul clinic al eritroblastozei. Nou-născutul icteric, eritroblastotic, este adesea și anemic, iar în plus, aglutininele anti-Rh materne circula prin sîngele copilului pentru încă 1-2 luni după naștere, distrugînd din ce în ce mai multe eritrocite. Tesuturile hematopoietice ale copilului încearcă să înlocuiască eritrocitele hemolizate. Ficatul și splina cresc mult în dimensiuni și încep să producă eritrocite în același mod cum o fac normal în timpul perioadei mijlocii a gestației. Din cauza producției rapide apar multe forme celulare tinere, nucleoblastice, care sînt aruncate în circulație; aici, prezența lor determină boala care se numește eritroblastoză fetală.

De altfel, anemia severă din eritroblastoză fetală este cauză frecventă de moarte; mulți copii care supraviețuiesc anemiei au o capacitate mentală scăzută sau prezintă distrugerii ale arilor motorii cerebrale din cauza precipitării bilirubinei în celulele neuronale, care sînt distruse.

Tratamentul eritroblastozei la nou-născut. Tratamentul obișnuit pentru eritroblastoză fetală este înlocuirea sîngelui nou-născutului cu sînge Rh negativ. Aproximativ 400 ml sînge Rh negativ este perfuzat lent, în timp de 1 1/2 ore sau mai mult, în timp ce sîngele Rh pozitiv al sugarului este îndepărtat. Acest procedeu poate fi repetat de mai multe ori, pe durata primelor cîteva săptămîni de viață, în special pentru a păstra cît mai scăzut nivelul bilirubinei și a preveni astfel distrugerile neuronale. În timpul în care celulele Rh negative transfuzate sînt înlocuite cu celule Rh pozitive proprii – un proces care necesită 6 sau mai multe săptămîni – aglutininile anti-Rh provenite de la mamă vor fi fost distruse.

REFERINȚE

Bierman, C.W., and Pearlman, D.S.: Allergic Diseases from Infancy to Adulthood. 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1988.
 Blalock, J.E.: A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.*, 69:1, 1989.
 Evans, A.S. (ed.) *Viral Infections of Humans*. 3rd ed. New York, Plenum Publishing Corp., 1989.
 Graziano, F.M. and Lemanske, R.F., Jr. (eds.): *Clinical Immunology*, Baltimore, Williams and Wilkins, 1988.
 Lessof, M.H. et al: *Allergy: Immunological and Clinical Aspects*. 2nd ed, Baltimore, Williams and Wilkins, 1988.
 Lockey, R.F., and Butkantz, S.C.: *Principles of Immunology and Allergy*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1987.
 Marx, J.L.: What T cells see and how they see it. *Science*, 242:863, 1988.

Metzger, H. and Kinet, J.P.: How antibodies work: Focus on Fc receptors. *FASEB J.*, 2:3, 1988.
 Miller, D.R. et al (eds.): *Blood Diseases of Infancy and Childhood*. St. Louis, C.V. Mosby Co., 1989.
 Miyajima, A. et al: Coordinate regulation of immune and inflammatory responses by T-cell derived lymphokines. *FASEB J.*, 2:2462, 1988.
 Nossal, G.J.V.: Immunologic tolerance: Collaboration between antigen and lymphokines. *Science*, 245:147, 1989.
 Paige, C.J. and Wu, G.E.: The B-cell repertoire. *FASEB J.*, 3: 1818, 1989.
 Smith, K.A.: Interleukin-2; Inception, impact and implications. *Science*, 240:1169, 1988.
 Williams, W.J. et al (eds.): *Hematology*, 4th ed., New York, McGraw-Hill Book Co., 1990.

INTREBĂRI

- Precizați care este diferența dintre imunitatea înăscută și imunitatea cîștigată?
- Caracterizați cele două tipuri de imunitate cîștigată.
- Ce este un antigen și care sînt caracteristicile lui?
- Care sînt rolurile jucate de țesutul limfoid în imunitatea cîștigată?
- Care sînt diferențele dintre limfocitele T și limfocitele B?
- Explicați procesul de instructaj al limfocitelor T în timus.
- Explicați procesul de instructaj al limfocitelor B care se desfășoară în alte țesuturi din organism, probabil ficatul și măduva osoasă.
- Ce se înțelege printr-o clonă limfocitară?
- Explicați cum este activată o clonă limfocitară. Care este rolul jucat de macrofage în acest proces?
- Descrieți anticorpii. Ce sînt lanțurile polipeptidice ușoare și grele? De asemenea, ce se înțelege prin porțiunea variabilă și porțiunea constantă a lanțurilor polipeptidice ușoare și grele?
- Cum acționează anticorpii?
- Explicați cum participă sistemul complement la acțiunile anticorpiilor.
- Care sînt cele trei tipuri diferite de celule T?
- Explicați mecanismul prin care celulele T citotoxice omoară microorganismele.
- Explicați cum participă celulele T helper la activarea celorlalte elemente ale sistemului imun.
- Care sînt rolurile reglatorii posibile ale celulelor T supresoare?
- Ce este mecanismul de toleranță imună?
- Explicați cum apare o boală autoimună.
- Care tip de anticorpi produce frecvent alergii și care este relația acestor anticorpi cu mastocitele și bazofilele?
- Enumerați cîteva afecțiuni alergice de care suferă unele persoane.
- Caracterizați sistemul de grupe sangvine ABO.
- Ce sînt aglutinogenele și aglutininele?
- Explicați cum apare reacția posttransfuzională.
- Explicați diferențele dintre reacția posttransfuzională determinată de tipurile sangvine Rh și cea determinată de tipurile sangvine ABO.
- Explicați mecanismul eritroblastozei fetale.
- Explicați cum poate reacția posttransfuzională să determine blocaj renal.

26

Hemostaza și coagularea sîngelui

ETAPELE HEMOSTAZEI

Termenul de *hemostază* semnifică împiedicarea pierderii de sînge. Atunci cînd un vas de sînge este lezat sau se rupe, se declanșează anumite mecanisme ale hemostazei cum ar fi (1) spasmul vascular, (2) formarea trombului plachetar, (3) coagularea sîngelui și (4) eventual, creșterea de țesut fibros în cheagul de sînge pentru a închide definitiv soluția de continuitate din peretele vascular.

Vasoconstricția

Imediat după ce s-a produs tăierea sau ruperea unui vas de sînge, stimularea vasului traumatizat determină constricția peretelui vascular; acest fenomen este urmat instantaneu de scăderea fluxului de sînge prin ruptura vasculară. Vasoconstricția se produce prin intermediul reflexelor nervoase, spasmului musculaturii locale și factorilor umorali locali eliberați de țesuturile traumatizate ca și de trombocitele circulante.

Formarea trombului plachetar

Dacă fisura vasului de sînge este foarte mică, și aceasta se întîmplă în fiecare zi cu multe vase de sînge mici, închiderea acestor fisuri se face mai degrabă printr-un *tromb plachetar* decît printr-un cheag de sînge. Pentru a înțelege acest fenomen este important să discutăm mai întîi despre trombocite.

Caracteristicile fizice și chimice ale trombocitelor

Trombocitele sînt mici discuri rotunde sau ovale cu diametrul între 2 și 4 microni. Ele se formează în măduva

osoasă din *megakariocite*, care sînt celule extrem de mari ale seriei hematopoietice. Acestea se fragmentează în trombocite (plachete) încă din măduvă cu sau imediat după ce au pătruns în circulația sangvină. Concentrația normală de trombocite din sînge este între 150.000 și 300.000/mm³.

În citoplasma trombocitelor există factori activi ca (1) *molecule de actină și miozină*, similare cu cele care se găsesc în celulele musculare; acestea produc contracția trombo-citelor; (2) resturi de *reticul endoplasmatic și de aparat Golgi*, care sintetizează enzime diverse și depozitează cantități mari de calciu ionic; (3) mitocondrii și sisteme enzimatic capabile să sintetizeze *adenozintrifosfat (ATP) și adenozindifosfat (ADP)*; (4) sisteme enzimatic care sintetizează *prostaglandine*, care sînt hormoni locali ce produc diferite tipuri de reacții vasculare și țesuturile locale; și (5) o proteină importantă denumită *factorul de stabilizare al fibrinei*, care va fi discutat în detaliu în capitolul referitor la coagularea sîngelui.

Astfel, trombocitele sînt structuri foarte active. Ele au un timp de înjumătățire în sînge de la 8 pînă la 12 zile; spre sfîrșitul acestei perioade, procesele sale vitale încetează. Mai mult de jumătate dintre ele sînt îndepărtate din circulație de către macrofagele splenice unde sîngele trece printr-o rețea trabeculară foarte fină.

Mecanismul de formare a trombului plachetar

Cînd trombocitele vin în contact cu o suprafață vasculară lezată, mai precis cu fibrele de colagen din peretele vascular sau chiar cu celulele endoteliale lezate, ele imediat își schimbă radical aspectul. Încep să se umfle; capătă forme neregulate cu numeroase prelungiri care proemină la nivelul suprafețelor lor; în plus, se contractă puternic prin activarea proteinelor contractile și eliberează astfel, din granule, factorii activi pe

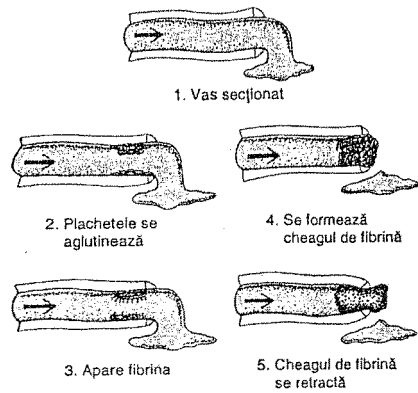


Fig.26-1. Procesul de coagulare în vasul sangvin traumatizat. (Modificat după W.H.Seegers: Hemostatic Agents, Springfield, Ill, Charles. C Thomas. 1948)

care-i conțin; ele devin adezive și se lipesc de fibrele de colagen; secretă cantități mari de ADP iar enzimele lor formează tromboxan A_2 , care este secretat în sânge. ADP-ul și tromboxanul, la rândul lor, activează trombocitele învecinate; acestea, căpătînd adezivitate, aderă la trombocitele activate inițial. Prin urmare, la locul de fisurare al oricărui vas, peretele vascular distrus sau țesuturile extravasculare declanșează un cerc vicios de activare succesivă a unui număr din ce în ce mai mare de trombocite care, la rândul lor, atrag și mai multe trombocite pentru a forma astfel, *cheagul plachetar*.

Importanța intervenției trombocitelor pentru închiderea unei rupturi vasculare. Dacă ruptura vasculară este mică, cheagul trombocitar poate el însuși să oprească complet pierderea de sânge, dar, dacă ruptura este mare, este necesar ca la trombul inițial să se adauge un cheag de sânge pentru oprirea definitivă a sîngerării. La persoanele care au puține trombocite circulante, sub piele și în țesuturile interne apar sute de zone hemoragice, pe cînd la o persoană sănătoasă acestea nu apar.

Coagularea sîngelui consecutivă ruperii vasculare

Al treilea mecanism al hemostazei este formarea cheagului de sânge. Cheagul sangvin începe să se formeze la 15-20 de secunde după ce peretele vascular a fost traumatizat sever și la 1-2 minute dacă traumatismul a fost minor. Procesul de coagulare este inițiat de către substanțe activatoare eliberate din peretele vascular traumatizat și de către trombocite ca și de proteine sangvine care aderă de peretele vascular astfel lezată. Etapele fizice ale acestui proces sînt ilustrate în fig. 26-1 iar etapele chimice vor fi discutate în detaliu ulterior, în acest capitol.

În decurs de 3-6 minute după ce vasul s-a rupt, dacă deschiderea nu este prea mare, orificiul sau chiar tot capătul vascular lezată este umplut cu un cheag de sânge. Între 20 de

minute și o oră, cheagul se retractă; acesta va menține vasul închis mai departe. Așa cum va fi discutat în continuare, trombocitele joacă un rol important în retecția cheagului.

MECANISMUL COAGULĂRII SANGVINE

Teoria de bază. În sânge și în țesuturi au fost descoperite peste 50 de substanțe importante care afectează coagularea sîngelui, unele promovînd coagularea, numite *procoagulante*; altele inhibînd coagularea, numite *anticoagulante*. Dacă apare sau nu coagularea la un moment dat, aceasta depinde de echilibrul dintre cele două grupe de substanțe.

Mecanismul general. Toți cercetătorii care se ocupă de coagularea sangvină sînt de acord că aceasta are trei faze esențiale: (1) mai întîi, ca răspuns la ruptura vasculară sau chiar la alterarea sîngelui însuși, se formează un complex de substanțe numite *activatorul protrombinei*, (2) activatorul protrombinei catalizează conversia *protrombinei în trombină*. (3) Trombina acționează ca o enzimă ce convertește *fibrinogenul în filamente de fibrină*, care, prin înglobarea trombocitelor, a celulelor sangvine și a plasmei, formează cheagul propriu-zis.

Să discutăm mai întîi mecanismul prin care se formează însuși cheagul de sânge, începînd cu conversia protrombinei în trombină; apoi ne vom întoarce la stadiile inițiale ale coagulării pentru a discuta formarea activatorului protrombinei.

Conversia protrombinei în trombină

După ce, ca rezultat al rupturii vasculare sau ca rezultat al alterărilor unor substanțe activatoare speciale din sânge, se formează activatorul protrombinei, acesta, la rândul lui, determină conversia protrombinei în trombină (fig. 26-2); trombina produce polimerizarea moleculelor de fibrinogen în filamente de fibrină care, în interval de 10-15 secunde formează cheagul propriu-zis.

Protrombina și trombina. Protrombina este o proteină plasmatică, o α_2 -globulină, avînd o greutate moleculară de 68.700. Ea este o proteină instabilă care se rupe ușor în componente mai mici, dintre care una este *trombina*, care are o greutate moleculară de 33.700, adică jumătate din cea a protrombinei. Protrombina se formează continuu în ficat și este permanent utilizată în tot organismul în procesul coagulării. Dacă ficatul încetează sinteza protrombinei, atunci concentrația plasmatică a acesteia scade la valori foarte joase în următoarele 24 ore și nu mai poate asigura necesarul normal pentru coagulare. Pentru sinteza hepatică de protrombină este

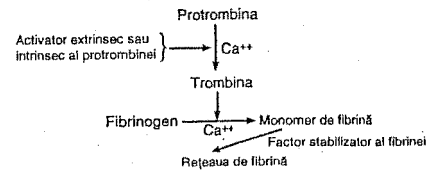


Fig.26-2. Schema de conversie a protrombinei în trombină și polimerizarea fibrinogenului pentru a forma cordoane de fibrină.

necesară vitamina K, la fel ca și pentru sinteza hepatică a altor trei factori ai coagulării, pe care-i vom discuta ulterior. Prin urmare, în deficitul de vitamina K sau în bolile hepatice care au ca rezultat scăderea formării protrombinei, nivelul acesteia în plasmă ajunge la un prag atât de coborît, încît apare tendința la sîngerare.

Conversia fibrinogenului în fibrină. Formarea cheagului

Fibrinogenul. Fibrinogenul este o proteină cu o greutate moleculară mare (340.000) și o concentrație plasmatică între 100 și 700 mg/dl. Fibrinogenul se sintetizează în ficat, astfel încît bolile hepatice se însoțesc de scăderea nivelului de fibrinogen circulant, așa cum se întîmplă și cu concentrația de protrombină (după cum reiese din cele discutate anterior).

Din cauza dimensiunilor moleculare mari în mod normal, cantități foarte mici de fibrinogen străbat porii capilarelor pentru a ajunge în lichidul interstițial și, deoarece el este unul din factorii esențiali ai procesului coagulării, lichidele interstițiale coagulează foarte puțin. Cînd permeabilitatea capilarelor este crescută patologic, fibrinogenul părăsește capilarele și ajunge în lichidul intercelular în cantități suficiente pentru a permite coagularea în același mod ca și a plasmei sau sîngelui.

Activarea fibrinogenului de către trombină și formarea fibrinei. Trombina este o protein-enzimă cu capacitate proteolitică. Ea acționează pe molecula de fibrinogen, din care îndepărtează patru peptide cu greutate moleculară mică, formînd un *monomer de fibrină*; în mod automat aceștia polimerizează cu alte molecule de monomeri de fibrină. Deci, în cîteva secunde, multe molecule de monomeri de fibrină polimerizează, formînd *filamente lungi de fibrină*, care construiesc *rețeaua* cheagului.

Apoi, în următoarele cîteva minute, se desfășoară un alt proces care va întări acest rețicul de fibrină. Acesta implică o substanță numită *factorul stabilizator al cheagului de fibrină*, prezent în mod normal în cantități mici printre globulinele plasmactice, dar care este eliberat și de trombocitele reținute în cheag. Această substanță acționează ca o enzimă, încît determină formarea de legături covalente între moleculele monomerilor de fibrină, ca și multiple legături transversale între filamentele vecine de fibrină; în felul acesta, forța rețelei de fibrină tridimensională crește extrem de mult.

Cheagul de sânge. Cheagul este format dintr-o rețea de filamente de fibrină care sînt orientate în toate direcțiile și înglobează celule sangvine, trombocite și plasmă. Filamentele de fibrină aderă de orice suprafață lezată a vaselor sangvine; prin urmare, cheagurile de sânge aderă de orice soluție de continuitate vasculară și, astfel, previn pierderile de sânge.

Retracția cheagului. La cîteva minute după ce cheagul s-a format, acesta începe să se contracte și să elimine, timp de 20-60 de minute, cea mai mare parte din lichidul pe care-l conține. Pentru ca retracția cheagului să se producă, sînt necesare trombocitele. Astfel, retracția insuficientă a cheagului este un indiciu al unui număr scăzut de trombocite circulante. Electronomicrografia trombocitelor din interiorul cheagului a arătat că ele sînt atașate de filamentele de fibrină în așa fel, încît pot contribui la legarea filamentelor între ele. Mai mult, trombocitele înglobate în cheag continuă să elibereze substanțe procoagulante, printre care și factorul

stabilizator al fibrinei care, la rândul lui, determină legarea a din ce în ce mai multe filamente de fibrină între ele. Pe măsura retracției cheagului, sînt atrase marginile vasului lezată și astfel se mai aduce o contribuție finală la hemostază.

Declanșarea coagulării; formarea complexului activator al protrombinei

Dacă pînă acum am discutat procesul de coagulare inițiat de formarea trombinei din protrombină, în cele ce urmează ne vom ocupa de unele mecanisme mai complexe cum sînt cele de activare a protrombinei și formare a trombinei. Aceste mecanisme pot fi declanșate de traumatizarea peretelui vascular și a țesuturilor adiacente, alterarea sîngelui, sau contactul sîngelui cu celule țesuturile lezate. În oricare din aceste situații, ia naștere *complexul activator al protrombinei*, care determină conversia protrombinei în trombină.

Se consideră că activatorul protrombinei se formează pe două căi separate deși, în realitate, acestea interacționează permanent: (1) *pe calea extrinsecă*, declanșată de traumatismul peretelui vascular și al țesuturilor învecinate, și (2) *pe calea intrinsecă*, declanșată chiar în sânge.

În ambele căi, unele proteine plasmactice, în special β -globuline, joacă roluri majore. Acestea, împreună cu alți factori deja discutați și care iau parte la procesul coagulării, sînt numiți *factorii de coagulare sangvină*. Cei mai mulți sînt forme inactive de enzime proteolitice. După ce au fost convertite în forme active, acțiunea lor enzimatică produce reacțiile în cascadă ale procesului coagulării.

Factorii importanți ai coagulării sînt enumerați în Tabelul 26-1. Cei mai mulți dintre ei sînt desemnați cu cifre romane.

Mecanismul extrinsec de declanșare a coagulării

Mecanismul extrinsec de inițiere a formării activatorului protrombinei începe cu un perete vascular traumatizat sau

TABEL 26-1. FACTORII SANGVINI AI COAGULĂRII ȘI SINONIMELE LOR.

Factorul coagulării	Sinonim
Factor I	Fibrinogen
Factor II	Protrombină
Factor III, factor tisular	Tromboplastină tisulară
Factor IV	Calciu
Factor V	Proaccelerină; Ac-globulină (Ac-G)
Factor VII	Activator al conversiei protrombinei serice (SPCA); proconvertină
Factor VIII	Factor antihemofilic A
Factor IX	Factor antihemofilic B; factor Christmas
Factor X	Factor Stuart; factor Stuart-Prower
Factor XI	Factor antihemofilic C
Factor XII	Factor Hageman
Factor XIII	Factor stabilizator al fibrinei
Prekallikreină	Factor Fletcher
Kininogen cu greutate moleculară mare	Factor Fitzgerald, KGMM (engl. HMWK)
Trombocite	

din țesuturile extravasculare și se desfășoară în trei etape fundamentale, așa cum este ilustrat în fig. 26-3.

1. **Eliberarea tromboplastinei tisulare.** Țesutul traumatizat eliberează un complex de mai mulți factori denumiți *tromboplastina tisulară*. Aceasta include în special fosfolipide din membranele tisulare și un complex lipoproteic care conține o glicoproteină importantă ce funcționează ca o enzimă proteolitică.
2. **Activarea factorului X și formarea factorului X activat – rolul factorului VII și al tromboplastinei tisulare.** Complexul lipoproteic al tromboplastinei tisulare se combină în continuare cu factorul VII și, în prezența fosfolipidelor tisulare și a ionilor de calciu, acționează enzimatic asupra factorului X, transformându-l în *factorul X activat*.
3. **Rolul factorului X activat de formare a activatorului protrombinei – rolul factorului V.** Factorul X activat formează un complex cu fosfolipide tisulare eliberate ca parte a tromboplastinei tisulare și, de asemenea, cu factorul V, pentru a forma un complex numit *activatorul protrombinei*. În câteva secunde acesta desface protrombina și formează trombina, după care procesul coagulării continuă așa cum a fost deja explicat. Astfel, factorul X activat este proteaza propriu-zisă care determină scindarea protrombinei în trombină.

Mecanismul intrinsec de declanșare a coagulării

Al doilea mecanism ce declanșează formarea de activator al protrombinei, și deci de inițiere a coagulării, începe prin

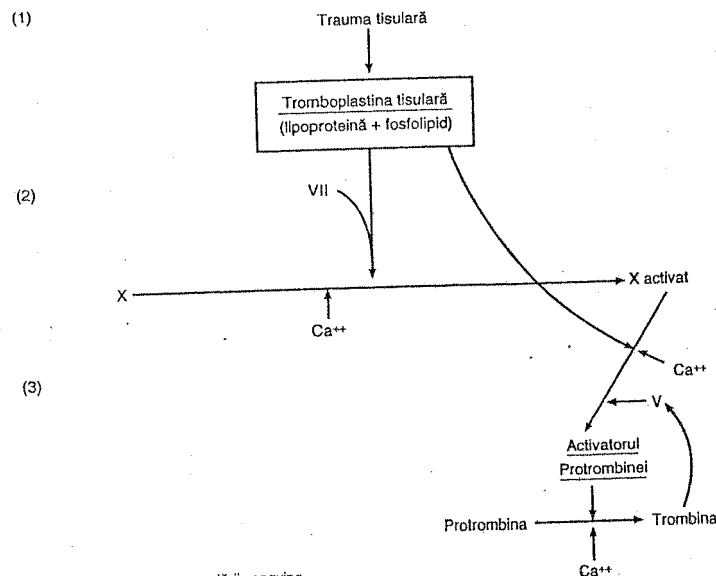


Fig.26-3. Calea extrinsecă de inițiere a coagulării sangvine.

“traumatizarea” singelui însuși sau expunerea singelui la colagenul din peretele vascular lezat. Apoi, procesul continuă printr-o serie de reacții în cascadă, așa cum se vede în fig. 26-4:

1. **Activarea factorului XII și eliberarea fosfolipidelor trombocitare.** O afecțiune sanguină sau contactul singelui cu colagenul din peretele vascular modifică doi factori de coagulare importanți din sânge – factorul XII și trombocitele. Când factorul XII este afectat, el capătă o nouă configurație care-l convertește într-o enzimă proteolitică, numită “*factorul XII activat*”. Simultan, alterarea singelui este urmată de distrugerea trombocitelor, fie din cauza aderenței la colagen fie de o suprafață umectabilă (sau pe alte căi), ceea ce duce la eliberarea de către acestea de fosfolipide plachetare care conțin o lipoproteină, numită *factorul 3 plachetar*, care joacă un rol important în celelalte reacții ale cascadei coagulării.
2. **Activarea factorului XI.** Factorul XII activat acționează enzimatic asupra factorului XI pe care-l activează; aceasta este a doua treaptă a căii intrinseci.
3. **Activarea factorului IX de către factorul XI activat.** Factorul XI activat acționează enzimatic asupra factorului IX, pe care-l activează de asemenea.
4. **Activarea factorului X – rolul factorului VIII.** Factorul IX activat, acționând împreună cu factorul VIII, cu fosfolipidele plachetare și cu factorul 3 eliberat din trombocitele lezate, activează factorul X. Este evident că un deficit fie în factor VIII, fie în trombocite, va duce la tulburarea acestei trepte a coagulării. Factorul VIII lipsește la persoanele cu *hemofilie* clasică, motiv pentru care se numește *factorul antihemofilic*. Trombocitele sînt factorul de coagulare lipsă în boala hemoragică numită *trombocitopenie*.

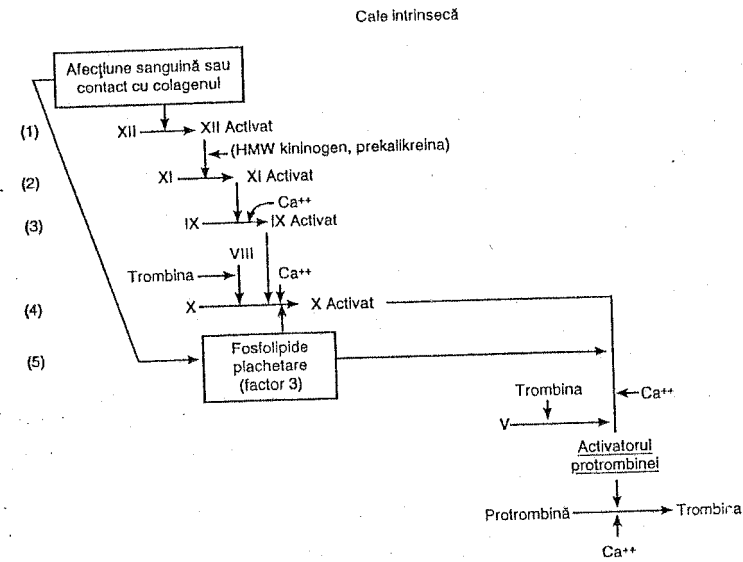


Fig.26-4. Calea intrinsecă de inițiere a coagulării sangvine.

5. **Formarea activatorului protrombinei sub acțiunea factorului X activat – rolul factorului V.** Această etapă în calea intrinsecă a coagulării este comună cu ultima etapă a căii extrinseci. Astfel, factorul X activat se combină cu factorul V și fosfolipidele tisulare sau plachetare pentru a forma complexul numit *activatorul protrombinei*. Activatorul protrombinei, la rîndul său, inițiază în câteva secunde clivarea protrombinei, cu formarea trombinei, în felul acesta punînd în mișcare procesul final de coagulare, așa cum am descris mai devreme.

Rolul ionilor de calciu în căile intrinsecă și extrinsecă

Ionii de calciu sînt necesari pentru promovarea tuturor reacțiilor cu excepția primelor două trepte ale căii intrinseci. De aceea, în absența ionilor de calciu, coagularea singelui nu se produce.

Din fericire, în organismul viu, concentrația ionilor de calciu coboară extrem de rar atît de mult încît să afecteze semnificativ cinetica coagulării singelui. Pe de altă parte, coagularea singelui prelevat de la o persoană poate fi împiedicată prin reducerea concentrației ionilor de calciu sub nivelul prag la care se produce coagularea; aceasta se poate realiza prin blocarea ionilor de calciu cu substanțe ca ionul citrat, sau prin precipitarea acestora cu substanțe ca ionul oxalat.

Cale intrinsecă

Interacțiunea între căile extrinsecă și intrinsecă – rezumatul inițierii coagulării singelui

Este clar, din schemele de mai sus ale coagulării intrinseci și extrinseci, că, după ruptura unui vas de sânge, ambele căi ale coagulării se declanșează simultan. Tromboplastina tisulară declanșează calea extrinsecă, în timp ce contactul factorului XII și trombocitelor cu colagenul din peretele vascular declanșează calea intrinsecă.

Cînd sângele este îndepărtat din organism și este păstrat într-un tub test, coagularea este declanșată numai pe cale intrinsecă. Aceasta se întîmplă în mod obișnuit, dar în proporții foarte mici, în patul circulator cînd factorul XII și trombocitele iau contact cu pereții vaselor, se activează și inițiază mecanismul intrinsec. Dacă suprafața vasului în care se păstrează sângele este foarte netedă, așa cum sînt suprafețele siliconate, coagularea singelui este înfrizată pentru o oră sau mai mult.

O diferență importantă între cele două căi ale coagulării este aceea că mecanismul extrinsec poate avea un caracter exploziv; o dată declanșat, viteza de desfășurare a sa este limitată doar de cantitatea de tromboplastină tisulară eliberată de țesutul traumatizat și de cantitățile de factori X, VII, și V din sânge. Cînd traumatismul tisular este sever, coagularea singelui poate apare în doar 15 secunde. Pe de altă parte, calea intrinsecă are o declanșare mult mai lentă, adesea fiind necesare 1 – 6 minute pînă la apariția coagulării.

Prevenirea coagulării sîngelui în sistemul vascular normal – anticoagulantele intravasculare

Factorii suprafeței endoteliale. Probabil că factorii cei mai importanți de prevenire a coagulării în sistemul vascular normal sînt netezimea suprafeței endotelului și numeroase proteine legate de suprafața celulelor endoteliale care previn activarea coagulării pe cale intrinsecă. Astfel, în urma lezării endotelului vascular, dispar atît netezimea, cît și proteinele atașate de suprafață, ceea ce activează atît factorul XII, cît și trombocitele și, deci, declanșarea căii intrinseci a coagulării.

Acțiunea antitrombinică a fibrinei și a antitrombinei III. Unele dintre cele mai importante anticoagulante intravasculare sînt acelea care îndepărtează trombina din sînge. Cele mai puternice dintre ele sînt chiar filamentele de fibrină care se formează în timpul procesului de coagulare și o α -globulină numită *antitrombina III sau cofactorul heparinic antitrombinic*.

În timpul formării cheagului, aproximativ 85-90% din trombina formată din protrombină se adsorbă fizic pe filamentele de fibrină, pe măsură ce acestea se formează. Astfel, aceasta împiedică răspîndirea trombinei în circulație și, de asemenea, extinderea excesivă a cheagului. Trombina care nu a fost adsorbită pe filamentele de fibrină, se combină imediat cu antitrombina III, care inativează trombina, în următoarele 12-20 de minute.

Heparina. Heparina este un alt anticoagulant puternic. Dar concentrația sa în sînge este, în mod normal, foarte mică, astfel încît doar în unele situații fiziologice ea are un efect anticoagulant semnificativ. Pe de altă parte, ea este foarte mult utilizată în practica medicală pentru prevenirea coagulării intravasculare a sîngelui.

Molecula de heparină este un polizaharid conjugat, puternic încărcat electronegativ. Ea se combină cu antitrombina III și astfel crește de la 100 pînă la 1000 de ori capacitatea antitrombinei III de a îndepărta trombina, acționînd astfel ca un anticoagulant efectiv. De aceea, în prezența unui exces de heparină, îndepărtarea trombinei din sînge circulant se face aproape instantaneu.

Heparina este produsă de multe celule diferite din organismul uman, dar ea se formează în cantitate mai mare în mastocitele bazofile din țesutul conjunctiv al întregului organism. Aceste celule secretă continuu mici cantități de heparină care difuzează în circulație. Și bazofilele circulante, care sînt funcțional aproape identice cu mastocitele, liberează mici cantități de heparină direct în plasmă.

Mastocitele sînt extrem de abundente în țesutul care înconjură capilarele plămînilor și într-o mică măsură capilarele hepatice. Este ușor de înțeles de ce în aceste zone sînt eciesare cantități mai mari de heparină: capilarele din plămîni și ficat primesc multe cheaguri embolice formate în circulația enoasă lentă; doar formarea în cantități suficiente de eparină poate preveni creșterea în continuare a cheagurilor.

iza cheagurilor de sînge – plasmîna

Proteinele plasmatice conțin o euglobulină numită *lasminogen sau profibrinolizina*, care, atunci cînd este tivată, se transformă în plasmînă sau fibrinolizînă. Plasmîna ste o enzimă proteolitică ce seamănă cu tripsina, cea mai

importantă enzimă digestivă a secreției pancreatice. Ea digeră filamentele de fibrină, ca și alți factori ai coagulării.

Atunci cînd se formează un cheag, o cantitate mare de plasminogen este atras în acest cheag împreună cu alte proteine plasmatice. Totuși, acesta nu se transformă în plasmină și nu determină liza cheagurilor pînă cînd nu se activează. Din fericire, țesuturile traumatizate ca și endotelul vascular eliberează un activator numit *activatorul plasminogenului* care după o zi sau mai mult, după ce cheagul a oprit sîngerarea, convertește plasminogenul în plasmină și îndepărtează cheagul. De fapt, multe vase de sînge mici, în care circulația sîngelui a fost stopată prin microcoaguli, sînt redeschise prin acest mecanism.

SITUAȚIILE ÎN CARE APARE SÎNGERARE EXCESIVĂ LA OM

Sîngerarea excesivă poate apărea în urma deficienței unuia sau a mai multor factori ai coagulării. Au fost studiate în special trei tipuri particulare de tendință la sîngerare, care vor fi prezentate în continuare: (1) sîngerare prin deficiență de vitamină K, (2) hemofilia, și (3) trombocitopenia (deficiența plachetară).

Deficitul de protrombină, de factor VII, de factor IX și de factor X, determinate de carența de vitamină K

Aproape toți factorii coagulării sangvine, cu cîteva excepții, sînt sintetizați în ficat. Astfel, boli ale ficatului ca: *hepatite, ciroze și atrofia galbenă acută* pot afecta așa de mult sistemul coagulării, încît pacientul dezvoltă o tendință severă la sîngerare. O altă cauză de deprimare a sintezei hepatice de factori de coagulare este deficitul de vitamină K. Vitamina K este necesară pentru promovarea sintezei a patru din cei mai importanți factori de coagulare, *protrombina, factorul VII, factorul IX, și factorul X*. De aceea, în absența vitaminei K, insuficiența acestor factori de coagulare poate conduce la o tendință marcată de sîngerare.

Din fericire, vitamina K este sintetizată continuu de către bacteriile din tractul intestinal, așa încît deficitul de vitamină K apare foarte rar, și apare datorită lipsei din dietă la copiii nou-născuți, și care nu au încă flora bacteriană capabilă de a sintetiza vitamina. Deficiența de vitamină K poate apare mai frecvent în urma malabsorbției lipidelor din tractul gastro-intestinal, deoarece vitamina K este liposolubilă și este absorbită în sînge împreună cu acestea.

Hemofilia

Hemofilia este o tendință la sîngerare, care apare exclusiv la bărbați. În 85% din cazuri este determinată de *deficitul de factor VIII*: acest tip de hemofilie se numește hemofilia A sau hemofilia clasică. În Statele Unite aproape 1 din 10000 de bărbați are *hemofilie clasică*. La restul de 15% din pacienți, tendința la sîngerare este determinată de deficitul de factor IX. Ambii acești factori au o transmitere genetică recesivă, pe calea cromozomului sexual feminin. De aceea, aproape niciodată o femeie nu va avea hemofilia, deoarece cel puțin

unul din cei doi cromozomi X ai ei va avea genele respective normale. Pe de altă parte, dacă unul din cromozomii X este deficitar, ea va fi o purtătoare a genei hemofilice, transmișînd boala la jumătate din descendenții masculini, iar starea de purtător la jumătate din descendenții feminini. De obicei, în hemofilie, sîngerarea nu va apărea decît în caz de traumatism, dar intensitatea traumatismului necesară pentru a produce o sîngerare severă și prelungită poate fi atît de redusă încît deseori trauma trece neobservată de bolnavi. Astfel, o sîngerare poate dura efectiv cîteva săptămîni după o simplă extracție dentară. Atunci cînd o persoană suferă de hemofilia clasică ea prezintă o sîngerare severă și prelungită, singurul tratament cu adevărat eficient este administrarea injectabilă de factor VIII purificat.

Trombocitopenia

Trombocitopenia semnifică prezența unui număr foarte scăzut de trombocite circulante. Persoanele cu trombocitopenie au tendință la sîngerare, ca și hemofilicii, cu excepția faptului că sîngerarea se produce mai ales la nivelul capilarelor și venulelor foarte mici și mai puțin din vasele mari, așa cum se întîmplă în hemofilie. Ca rezultat, apar hemoragii mici, punctiforme, în toate țesuturile din organism. Tegumentul unei asemenea persoane arată multe pete mici, purpurii, ceea ce dă bolii numele de *purpură trombocitopenică*. Cu această ocazie trebuie să ne reamintim că trombocitele sînt în mod special importante pentru repararea rupturilor mici din capilare și alte vase mici.

În mod obișnuit, sîngerarea nu va apărea decît dacă numărul trombocitelor din sînge va scădea sub aproximativ 50.000/mm³, față de valorile normale între 150.000 și 300.000. Scăderea sub 10.000/mm³ a numărului de trombocite poate duce adesea la moarte.

Cele mai multe dintre persoanele cu trombocitopenie au boala cunoscută ca *trombocitopenia idiopatică*, care înseamnă de fapt "trombocitopenia de cauză necunoscută". Totuși, în ultimii ani s-a descoperit că cele mai multe dintre aceste persoane au anticorpi specifici care distrug trombocitele. De obicei aceștia apar în urma dezvoltării unei autoimunități față de propriile trombocite, fenomen a cărui cauză nu este cunoscută încă.

STĂRILE TROMBOEMBOLICE LA OM

Trombi și embolus-uri. Un cheag anormal care apare într-un vas de sînge se numește *trombus*. O dată cheagul format, circulația continuă a sîngelui poate conduce la ruperea și dezlipirea lui de la locul său; un asemenea cheag liber în circulație, este cunoscut sub numele de *embolus*. Evident, oricare dintre aceștia poate bloca un vas ca: o arteră coronară, o arteră cerebrală sau altele.

De obicei, două sînt cauzele care explică stările tromboembolice: Prima, existența unei *suprafețe endoteliale rugoase* care poate fi produsă de ateroscleroză, infecție sau traumatism, și care poate iniția procesul coagulării; a doua, deplasarea foarte lentă a sîngelui prin vasele mici favorizează, adesea, coagularea acestuia, deoarece în sînge se formează în permanență cantități mici de trombină și alți procoagulanți.

Tromboza venoasă femurală și embolia pulmonară masivă

Coagularea apare aproape întotdeauna cînd sîngele este împiedicat să circule pentru mai multe ore în oricare vas din corp; așa se întîmplă la pacienții imobilizați la pat sau în cazul sprijinirii genunchilor pe perne așezate dedesubt; la aceștia apare coagulare intravasculară, din cauza stazei sangvine în una sau mai multe vene ale membrului inferior. Apoi, cheagul crește, în principal în direcția de curgere lentă a sîngelui, crescînd uneori pe întreaga lungime a venelor membrului inferior, ajungînd uneori pînă în abdomen. Apoi, o mare parte din cheag se poate detașa de peretele vascular și circula liber o dată cu sîngele venos, pînă la inima dreaptă, de unde este împins în arterele pulmonare și determină embolia pulmonară masivă. Dacă cheagul este suficient de mare ca să ocuzioneze ambele artere pulmonare, moartea se produce imediat. Dacă este blocată numai o arteră pulmonară sau numai o ramură mică, pacientul nu moare imediat, dar embolia poate conduce la moarte în cîteva ore sau în zilele următoare, deoarece cheagul continuă să crească în interiorul vaselor pulmonare.

ANTICOAGULANTELE DE UZ CLINIC

În unele afecțiuni tromboembolice, cum ar fi tromboza coronariană sau embolia pulmonară, este de dorit să întîrziem procesul de coagulare. De aceea, în aceste situații, se aplică tratamente cu diverse anticoagulante. Unele dintre cele mai eficiente clinic sînt heparina și cumarinale.

Heparina ca anticoagulant intravenos

Injectarea intravenoasă a unei cantități relativ mici de heparină, aproximativ 0,5 pînă la 1 mg/kg corp, determină creșterea timpului de coagulare de la o valoare normală de aproximativ 6 minute pînă la 30 de minute sau mai mult. În plus, această alungire a timpului de coagulare apare instantaneu, astfel încît este împiedicată imediat dezvoltarea unor noi tromboembolusuri. Acțiunea heparinei durează cel puțin 3-4 ore. Heparina injectată intravenos este distrusă de *heparinază*, o enzimă din sînge.

Anticoagulantele cumarinice

Dacă unui pacient i se administrează *warfarina*, un derivat de cumarină, se observă scăderea nivelului plasmatic al protrombinei și factorilor VIII, IX și X, toți sintetizați în ficat, ceea ce înseamnă că *warfarina* este un inhibitor puternic al sintezei hepatice a acestor factori. Warfarina acționează prin competiție cu vitamina K pentru situsurile reactive în procesele enzimatice de formare ale protrombinei și a celorlalți trei factori amintiți mai sus; astfel este blocată acțiunea vitaminei K.

După administrarea unei doze terapeutice de warfarină, activitatea coagulantă a sîngelui scade cu 50% din normal la sfîrșitul primelor 12 ore și cu 20% din normal la sfîrșitul a 24 de ore. Cu alte cuvinte, procesul de coagulare nu este blocat imediat, deoarece trebuie așteptată distrugerea naturală a protrombinei și a celorlalți factori deja prezenți în plasmă. Coagularea normală reapeare după 1-2 zile de la întreruperea tratamentului.

REFERINȚE

Coller, B.S. (ed.): Progress in Hemostasis and Thrombosis. Vol.9. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1989.
 Esmon, C.T.: The regulation of natural coagulation pathways. Science, 235:138, 1987.
 Heber, E. et al: Innovative approaches to plasminogen activator therapy. Science, 243:51, 1989.
 Hilgartner, M.W. and Pochedly, C.: Hemophilia in Child and Adult. 3d. ed. New York, Raven Press, 1989.
 Miller, D.R. et al (eds.): Blood Diseases of Infancy and Childhood. St.Louis, C.V.Mosby Co., 1989.

Renck, H.: Bleeding and Thrombotic Disorders in Surgical Patients. East Norwalk, Conn., Apleton & Lange, 1988.
 Rodgers, G.M.: Hemostatic properties of normal and perturbed vascular cells. FASEB J., 2:116, 1988.
 Siess, W.: Molecular mechanisms of platelet activation. Physiol.Rev., 69-58, 1989.
 Williams, W. J. et al: Hematology, 4th ed., New York, McGraw-Hill Book Co., 1990.
 Zwaal, R.F.A.: Scrambling membrane phospholipides and local control of blood clotting. News Physiol. Sci., 3:57, 1988.

INTREBĂRI

1. Explicați rolul spasmului vascular în hemostază.
2. Cum contribuie trombul plachetar la hemostază?
3. Enumerați cele trei etape principale ale mecanismului coagulării.
4. Indicați care este sursa de protrombină și cine determină transformarea protrombinei în trombină?
5. Cum produce trombina conversia fibrinogenului în fibrină?
6. Care este rolul trombocitelor în rețracția cheagului?
7. Indicați principalele diferențe dintre mecanismele extrinsec și cel intrinsec de formare a activatorului protrombinei.
8. Care sînt rolurile speciale ale factorului XII și ale trombocitelor în cadrul mecanismului intrinsec de inițiere a coagulării?
9. Care este relația dintre factorul VIII și hemofilia?
10. Explicați mecanismul prin care un traumatism tisular poate conduce la coagulare sangvină.
11. Explicați cum poate fiecare dintre factorii de mai jos, într-un sistem vascular normal, să ajute la prevenirea coagulării: factorii endoteliali, antitrombina III și heparina.
12. Explicați rolul plasminei în liza cheagurilor de sînge.
13. Explicați pentru fiecare din următoarele situații care este mecanismul sîngerării: carența de vitamină K, hemofilia și trombocitopenia.
14. Indicați principalele cauze ale tromemboliei.
15. Explicați mecanismul de producere a emboliei pulmonare și a coagulării intravasculare diseminate.

VII

Respirația

- 27 Ventilația pulmonară și circulația pulmonară
- 28 Transportul oxigenului și dioxidului de carbon între alveole și țesuturi
- 29 Reglarea respirației și insuficiența respiratorie

27

Ventilația pulmonară și circulația pulmonară

Din punct de vedere funcțional, respirația poate fi împărțită în patru etape: (1) ventilația pulmonară, adică deplasarea aerului în ambele sensuri între alveolele pulmonare și atmosferă, (2) difuziunea O_2 și CO_2 între alveolele pulmonare și sânge, (3) transportul O_2 și CO_2 prin sânge și lichidele organismului către și de la celule și (4) reglarea ventilației și alte aspecte ale funcției respiratorii. În capitolul de față vom discuta despre ventilația pulmonară, iar următoarele două capitole acoperă celelalte funcții respiratorii, ca și unele probleme speciale ale respirației.

MECANICA VENTILAȚIEI PULMONARE

Mușchii care produc expansiunea și retracția plămînilor

Dimensiunile plămînilor pot varia prin distensie și retracție în două moduri: (1) prin mișcările de ridicare și coborîre ale diafragmului care alungesc și scurtează cavitatea toracică și (2) prin ridicarea și coborîrea coasteilor, care determină creșterea și descreșterea diametrului antero-posterior al cavității toracice. Fig. 27-1 ilustrează aceste două feluri de mișcări. Respirația normală, de repaus, se realizează aproape în întregime prin mișcările din prima categorie, adică în urma mișcărilor diafragmului. În timpul inspirației, contracția diafragmului trage în jos suprafața inferioară a plămînilor. Apoi, în timpul expirației liniștite, diafragmul se relaxează, iar retracția elastică a plămînilor, a peretelui toracic și structurilor abdominale comprimă plămîinii. Deoarece forțele toraco-pulmonare sînt insuficiente, producerea expirației forțate necesită o forță suplimentară. Aceasta este obținută prin contracția mușchilor abdominali, care împing conținutul abdominal către diafragm.

A doua cale de expansiune a plămînilor o reprezintă ridicarea grilajului costal. În poziția de repaus acesta este

coborît, permițînd sternului să se apropie de coloana vertebrală; cînd grilajul costal se ridică, acesta proiectează înainte sternul, care se îndepărtează de coloana vertebrală, ceea ce mărește diametrul antero-posterior cu aproximativ 20% mai mult în inspirația maximă decît în expirație. Mușchii care ridică cușca toracică pot fi clasificați ca mușchii inspiratori. Mușchii care împing înainte coastele și sternul sînt în special mușchii gîtului. Mușchii care coboară cușca toracică, sînt mușchii expiratori. Acest grup cuprinde în special mm. dreپți abdominali care trag în jos sternul și coastele inferioare.

Deplasarea aerului între plămîni și atmosferă și presiunile care o determină

Dacă nu există nici o forță care să-l mențină plin cu aer, plămînul, care are o structură elastică, se dezumflă ca un balon. Între plămîni și pereții cuștii toracice nu există nici un punct de atașare, ei fiind fixați doar prin hil la nivelul mediastinului. Astfel, plămînul plutește în cavitatea toracică înconjurat de un strat subțire de lichid pleural care reduce frecările generate de mișcările sale în această cavitate. Mai mult, pomparea continuă a acestui lichid în canalele limfatice menține o ușoară succțiune între suprafața pleurei viscerale și cea a pleurei parietale. Astfel, suprafața plămînilor este atașată permanent de fața internă a cuștii toracice. Cînd aceasta se expansionează și revine apoi la poziția inițială, plămîinii urmează aceste mișcări, care, în plus, sînt mult ușurate de suprafețele pleurale bine lubrificate.

Presiunea pleurală și modificările ei în timpul respirației

Presiunea pleurală este presiunea din spațiul îngust cuprins între pleura viscerală și pleura parietală. În mod

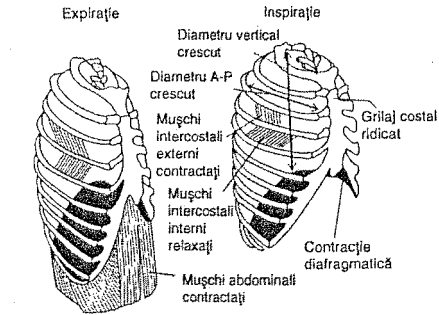


Fig. 27-1. Expansiunea și revenirea cuștii toracice în timpul inspirației și expirației, ilustrîndu-se, mai ales, contracția diafragmului, ridicarea coasteilor și funcția mușchilor intercostali.

normal, există o permanentă succțiune a lichidului pleural din acest spațiu, ceea ce conduce la o mică presiune negativă la acest nivel. Presiunea pleurală normală la începutul inspirației este de aproximativ -5 cm apă. Acesta este nivelul de presiune necesar pentru a menține plămîinii destinși în timpul repausului. Apoi, în timpul inspirației normale, expansiunea cuștii toracice trage suprafața plămînilor cu o forță mai mare, astfel încît creează o presiune negativă intrapleurală de $-7,5$ cm apă. Fig. 27-2 ilustrează relațiile care există între presiunea pleurală și modificările volumului pulmonar.

Presiunea alveolară

Presiunea alveolară este presiunea din interiorul alveolelor pulmonare. În repaus cînd glota este deschisă, aerul

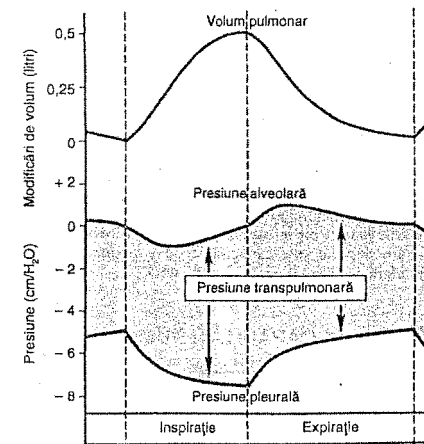


Fig. 27-2. Variațiile volumului pulmonar, ale presiunii alveolare, pleurale și transpulmonare în timpul respirației normale.

nu circulă între plămîni și atmosferă; acum presiunea în orice parte a arborelui respirator, deci și în alveolele pulmonare, este egală cu presiunea atmosferică, considerată la rîndul ei egală cu 0 cm presiune apă. Pentru a permite pătrunderea aerului în plămîni în timpul inspirației, presiunea în alveole trebuie să scadă la o valoare ușor sub presiunea atmosferică. Fig. 27-2 ilustrează cum presiunea alveolară scade la aproximativ -1 cm. apă în timpul unei inspirații normale. Această presiune negativă ușoară este suficientă pentru ca în cele 2 secunde necesare inspirației, în plămîni să pătrundă aproximativ 0,5 litri de aer proaspăt. Variații opuse apar în timpul expirației: presiunea alveolară crește la aproximativ $+1$ cm apă, ceea ce forțează cei 0,5 l de aer inspirat să iasă din plămîni în 2-3 secunde, cît durează expirația.

Complianța pulmonară

Complianța pulmonară este dată de măsura cu care plămîinii cresc în volum pentru fiecare unitate de creștere a presiunii transpulmonare (presiunea pleurală minus presiunea alveolară). Complianța totală normală a ambilor plămîni la omul adult este de aproximativ 200 ml/cm apă, adică la fiecare creștere a presiunii transpulmonare cu 1 cm apă volumul pulmonar crește cu 200 ml.

Diagrama complianței pulmonare. Fig. 27-3 ilustrează relația care există între modificările de volum pulmonar și cele ale presiunii transpulmonare. Se observă diferența care există între curba din inspir și cea din expir. Fiecare curbă este înregistrată prin schimbarea presiunii transpulmonare în trepte mici, ceea ce permite plămînilor să ajungă la o stare de echilibru între două trepte succesive. Cele două curbe sînt denumite *curba complianței inspiratorii* și *curba complianței expiratorii*, iar întreaga diagramă se numește *diagrama complianței pulmonare*. Forțele elastice pulmonare sînt cele care determină aspectul particular al diagramei complianței. Aceste forțe pot fi împărțite în două grupe separate: (1) *forțele elastice ale țesutului pulmonar însuși* și (2) *forțele elastice produse de tensiunea superficială a lichidului care căpnușește la interior pereții alveolari* și alte spații aeriene pulmonare. Fibrele de elastină și de colagen întrepesute prin întreg

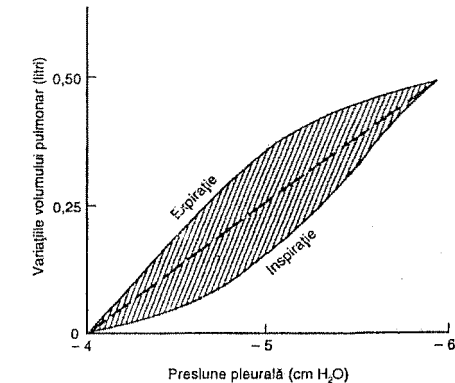


Fig. 27-3. Diagrama complianței la un individ sănătos. Este figurată numai complianța pulmonară.

parenchimul pulmonar sînt cele care determină, în principal, forțele elastice ale țesutului pulmonar. La sfîrșitul expirației, aceste fibre sînt parțial contractate, spiralele, dar, după ce plămîinii se destind, la sfîrșitul inspirației, fibrele devin întinse, tensionate. Forțele elastice determinate de tensiunea superficială sînt mult mai complexe. De altfel, tensiunea superficială reprezintă aproximativ 2/3 din totalul forțelor elastice în plămîinii normali. În plus, forța elastică determinată de tensiunea superficială se modifică foarte mult atunci cînd surfactantul nu este prezent în lichidul alveolar. Să discutăm acum despre surfactant și relația care există între acesta și forțele de tensiune superficială.

Surfactantul, tensiunea superficială și colapsul pulmonar

Definiția tensiunii superficiale. Între moleculele de apă de la nivelul suprafeței de contact dintre apă și aer se manifestă forțe de atracție puternice. Ca urmare, suprafața apei are întotdeauna tendința să se contracte. Acest fenomen se întîlnește și la picăturile de ploaie, fiecare picătură fiind înconjurată de o "membrană" foarte fină de molecule de apă. Haideți acum să mergem cu aceste fenomene la nivelul suprafeței interne a alveolelor pulmonare și ale altor spații aeriene și să vedem ce se întîmplă acolo. Și aici suprafața apei are tendința să se strîngă, dar, în același timp, apa care căpтуșește alveolele înconjoară aerul alveolar; ca urmare, aerul din alveole are tendința de a ieși din alveole și acestea din urmă tind să colabeze. Deoarece acest fenomen apare în toate spațiile aeriene pulmonare, efectul net al însumării lor este o forță rezultantă a întregului plămîni, care este denumită *forța elastică de tensiune superficială*.

Surfactantul și efectul său asupra tensiunii superficiale. Surfactantul este un *agent activ de suprafață*, adică atunci cînd se răspîndește pe toată suprafața unui lichid îi reduce acestuia mult tensiunea superficială. Surfactantul este secretat de celulele epiteliale specializate care ocupă 10% din suprafața alveolelor pulmonare. Aceste celule, granulare ca aspect, conțin incluziuni lipidice și sînt denumite *celule epiteliale alveolare tip II*. Surfactantul este un amestec complex de fosfolipide, proteine și ioni. Componentul important, responsabil de scăderea tensiunii superficiale, este *dipalmitoil-lecitina*. Aceasta nu se dizolvă în lichid, în schimb se răspîndește pe toată suprafața acestuia deoarece o porțiune a fiecărei molecule de fosfolipid este hidrofilă și se dizolvă în apa care căpтуșește alveolele, în timp ce altă porțiune a moleculei este hidrofobă și este orientată spre aerul alveolar, către care formează o față lipidică hidrofobă. Această suprafață are o tensiune superficială egală cu 1/12 pînă la 1/2 din tensiunea superficială a apei pure. Pentru alveolele cu o rază de aproximativ 100 micrometri și căpтуșite cu surfactant pulmonar normal, valoarea presiunii determinată de tensiunea superficială este de 4 cm apă (3 mm Hg) iar aceeași presiune fără surfactant este de 18 cm apă. Astfel se observă cît de important este surfactantul pentru scăderea nivelului presiunii transpulmonare, necesară, la rîndul ei, pentru menținerea în stare expansiionată a plămînilor.

Influența cuștii toracice asupra capacității de expansiune pulmonară

Pînă acum am discutat despre extensibilitatea numai a plămînilor singuri, fără a lua în considerare și cușca toracică.

Cu toate acestea, cușca toracică are propria sa elasticitate și viscozitate, similare cu cele ale plămînilor. Chiar dacă plămîinii nu ar fi în torace, un efort muscular apreciabil tot ar fi necesar pentru a expansiiona cușca toracică.

Complianța toracelui și a plămînilor împreună

Complianța întregului sistem pulmonar (plămîinii și cușca toracică împreună) este măsurată în timpul destinderii pulmonare la o persoană relaxată total sau paralizată. Pentru a realiza aceasta, aerul este forțat să intre în plămîni în timp ce se înregistrează presiunile și volumele pulmonare. S-a demonstrat astfel că este nevoie de o presiune de aproape 2 ori mai mare pentru a vehicula aerul prin sistemul pulmonar total decît pentru a vehicula același volum de aer prin plămîni după ce a fost îndepărtată cușca toracică. Prin urmare, complianța sistemului combinat plămîni-torace este doar cu puțin mai mare de 1/2 din cea a plămînilor singuri – 110 ml volum aer pe cm presiune apă pentru sistemul combinat, comparativ cu 200 ml/cm apă pentru plămîinii singuri.

Lucrul mecanic al respirației

Am arătat mai înainte că, în timpul respirației normale de repaus, contracția muscularii inspiratorii are loc în timpul inspirului, în timp ce expirul este în întregime un proces pasiv, determinat de reculul elastic al pulmonilor și structurilor elastice ale cutiei toracice. Ca urmare, mușchii respiratori efectuează lucru mecanic doar pentru a produce inspirul, și deloc în timpul expirului.

Lucrul mecanic al inspirului poate fi împărțit în trei fracțiuni diferite: (1) cea necesară pentru expansiunea plămînilor contra propriilor lui forțe elastice, numită *travaliu complianț sau lucrul mecanic elastic*; (2) cea necesară pentru depășirea viscozității pulmonare și a structurilor peretelui toracic, numită *lucrul mecanic al rezistenței tisulare*, și (3) cea necesară pentru depășirea rezistenței căilor aeriene în timpul mișcării aerului spre interiorul plămînilor, numită *lucrul mecanic al rezistenței căilor aeriene*.

Energia necesară în respirație. În timpul respirației normale, de repaus, doar 3-5% din energia cheltuită de organism este cerută de necesitățile energetice ale proceselor ventilatorii pulmonare. În schimb, în timpul unor exerciții foarte intense, necesarul de energie poate crește de pînă la 50 ori față de normal, în special dacă subiectul are și un oarecare grad de creștere a rezistenței căilor respiratorii sau o scădere a complianței pulmonare. Ca urmare, una din limitările majore ale intensității efortului pe care o persoană îl poate depune este capacitatea de a asigura energia musculară necesară procesului respirator.

VOLUME ȘI CAPACITĂȚI PULMONARE

Inregistrarea modificărilor volumelor pulmonare – spirometria

O metodă simplă pentru studiul ventilației pulmonare este înregistrarea volumului aerului deplasat spre interiorul și

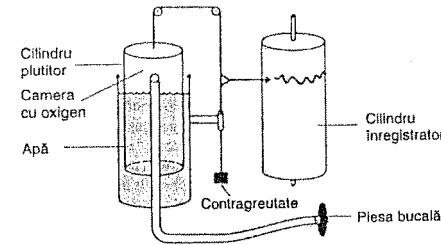


Fig.27-4. Spirometru

respectiv, exteriorul plămînilor, procedeul numit spirometrie. Un spirometru clasic este prezentat în figura 27-4. Acesta este format dintr-un vas introdus într-o cuvă cu apă, vasul fiind contrabalansat de o greutate. În vas se găsește un amestec de gaze respiratorii, de regulă aer sau oxigen. Un tub conectează gura subiectului cu acest clopot. Cînd se inspiră și se expiră din camera cu gaz, vasul se ridică și coboară, permițînd o înregistrare adecvată pe o hîrtie în mișcare.

Figura 27-5 ilustrează o spirogramă care prezintă modificările volumelor pulmonare în diferite condiții de respirație. Pentru a ușura descrierea evenimentelor ventilației pulmonare, aerul pulmonar a fost subîmpărțit în diferite puncte ale acestei diagrame în patru volume diferite și patru capacități diferite, după cum urmează.

Volumele pulmonare

În stînga fig.27-5 sînt enumerate patru volume pulmonare diferite care, adunate, totalizează volumul maxim pe care îl poate atinge expansiunea pulmonară. Semnificația acestor volume este următoarea:

1. **Volumul curent** este volumul de aer inspirat și expirat în timpul respirației normale; atinge în medie 500 ml la bărbatul tînăr.

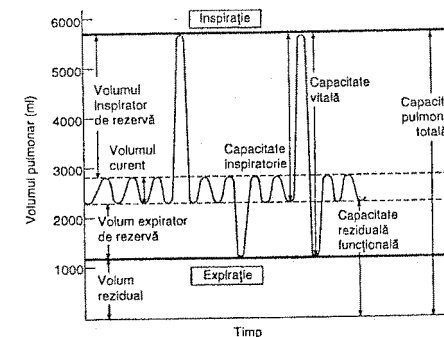


Fig.27-5. Spirogramă indicînd excursiile respiratorii în timpul respirației normale și în timpul inspirului și expirului maximal.

2. **Volumul inspirator de rezervă** este un volum suplimentar de aer care poate fi inspirat peste volumul curent; de regulă atinge 3000 ml.
3. **Volumul expirator de rezervă** reprezintă cantitatea suplimentară de aer care poate fi expirat printr-o expirație forțată după expirarea unui volum curent; reprezintă normal 1100 ml.
4. **Volumul rezidual** este volumul de aer care rămîne în plămîni și după o expirație forțată. Acest volum are în medie 1200 ml.

Capacitățile pulmonare

În descrierea ciclului pulmonar, este uneori de preferat să luăm în considerare două sau mai multe volume împreună. Asemenea combinații se numesc *capacități pulmonare*. În dreapta fig. 27-5 sînt afișate diversele capacități pulmonare și anume:

1. **Capacitatea inspiratorie, egală cu suma dintre volumul curent și volumul inspirator de rezervă**, reprezintă cantitatea de aer (aprox. 3500 ml) pe care o persoană o poate respira, pornind de la nivelul expirator normal pînă la distensia maximă a plămînilor.
2. **Capacitatea reziduală funcțională, egală cu suma dintre volumul expirator de rezervă și volumul rezidual**. Aceasta reprezintă cantitatea de aer ce rămîne în plămîni la sfîrșitul unei expirații normale (aprox. 2300 ml).
3. **Capacitatea vitală egală cu suma dintre volumul inspirator de rezervă, volumul curent și volumul expirator de rezervă**. Aceasta reprezintă volumul maxim de aer pe care o persoană îl poate scoate din plămîni după o inspirație maximă (aprox. 4600 ml).
4. **Capacitatea pulmonară totală** reprezintă volumul maxim pînă la care pot fi expansiionată plămîinii prin efort inspirator maxim (aprox. 5800 ml); este egală cu capacitatea vitală plus volumul rezidual.

Toate volumele și capacitățile pulmonare sînt cu aprox. 20-25% mai mici la femei decît la bărbați, și, evident, sînt mai mari la atleți și mai mici la persoanele astenice.

Determinarea capacității reziduale funcționale. Metoda diluției cu heliu

Capacitatea reziduală funcțională, reprezentînd volumul de aer ce rămîne în mod normal în plămîni între respirații, este foarte importantă în vederea funcționalității pulmonare normale. Valoarea ei se modifică substanțial în diverse afecțiuni pulmonare, de aceea deseori este preferabil să măsurăm această capacitate. Din nefericire, spirometru nu poate fi folosit în mod direct în determinarea capacității reziduale funcționale, deoarece volumul de aer rezidual nu poate fi expirat în spirometru, iar acesta reprezintă aproximativ jumătate din capacitatea reziduală funcțională. De aceea în vederea determinării capacității reziduale funcționale, spirometru trebuie folosit în mod indirect, aplicînd metoda diluției cu heliu după cum urmează:

Un spirometru cu un volum dat este umplut cu un amestec de aer și heliu la o concentrație cunoscută. Înainte de a începe respirația în spirometru, persoana respectivă expiră normal. La sfîrșitul acestei expirații, volumul de aer rămas în plămîni este egal cu capacitatea reziduală funcțională. În acest

moment subiectul începe să respire amestecul de gaz din spirometru, gazele din spirometru amestecându-se cu gazele pulmonare. Ca urmare heliul din spirometru se diluează datorită amestecului cu gazele ce compun capacitatea reziduală funcțională, iar capacitatea reziduală funcțională poate fi calculată în funcție de gradul de diluție a heliului după formula:

$$CRF = (C_{He}/C_{He} - 1) \times V_S$$

Unde:
CRF reprezintă capacitatea reziduală funcțională
 C_{He} reprezintă concentrația inițială de heliu
 C_{He} reprezintă concentrația finală de heliu
 V_S reprezintă volumul inițial al spirometrului

MINUT VOLUMUL RESPIRATOR = FRECVENȚA RESPIRATORIE ÎNMULȚITĂ CU VOLUMUL CURENT

Minut volumul respirator reprezintă cantitatea totală de aer proaspăt deplasată în arborele respirator în fiecare minut; acesta este egal cu produsul dintre volumul curent și frecvența respiratorie. Volumul curent normal al unui bărbat tânăr sănătos este de 500 ml, iar frecvența respiratorie este de 12 respirații/minut. De aceea minut-volumul este de aprox. 6 l/minut. Ocazional, o persoană poate trăi cu un minut volum de până la 1,5 l/minut, și cu o frecvență respiratorie de până la 2-4 respirații/min.

Frecvența respiratorie poate crește uneori până la 40-50/min, iar volumul curent poate ajunge la valori mari, cît cea a capacității vitale, aprox. 4600 ml. Cu toate acestea, la frecvențe respiratorii rapide, de obicei o persoană nu poate susține un volum curent peste jumătate din capacitatea vitală.

VENTILAȚIA ALVEOLARĂ

Rolul cel mai important al aparatului respirator este acela de a reînprospăta continuu aerul din zonele pulmonare de schimb, acolo unde aerul vine în contact intim cu sângele pulmonar. Aceste arii includ: alveolele, sacii alveolari, ductele alveolare și bronhiiolele respiratorii. Debitul de aer atmosferic care ajunge în aceste zone poartă numele de *venilație alveolară*. Un fenomen mai ciudat este acela că în cursul unei respirații liniștite, numai o mică fracție din aerul inspirat ajunge în alveole. Restul umple căile aeriene până la bronhiile terminale. Se pune atunci întrebarea: cum se reînprospătează aerul alveolar? Astfel spus: cum parcurge aerul "proaspăt" distanța dintre bronhiiolele terminale și alveole? Răspunsul este: *prin difuziune*.

Difuziunea este rezultatul cineticii moleculelor de gaz, fiecare moleculă de gaz deplasându-se cu viteză foarte mare printre celelalte. Din fericire, viteza de deplasare a moleculelor în aerul respirat este atât de mare, iar distanțele ce trebuie parcurse atât de mici (de la bronhiiolele terminale la alveole), încît gazele parcurg aceste distanțe în fracțiuni de secundă.

Spațiul mort și efectul acestuia asupra ventilației alveolare

Din nefericire, o parte din aerul respirat nu atinge niciodată ariile de schimb alveolar, el umple numai căile respiratorii, la nivelul cărora nu au loc schimburi gazoase. Acest volum de aer se numește spațiu mort, deoarece el nu este implicat în procesele de schimb; căile respiratorii la nivelul cărora nu au loc schimburi gazoase reprezintă *spațiul mort*.

Volumul spațiului mort normal. Spațiul mort la un adult tânăr este de aprox. 150 ml; acesta crește cu vârsta.

Rata ventilației alveolare

Ventilația alveolară pe minut reprezintă volumul total de aer "proaspăt" ce pătrunde în alveole (și în alte arii de schimb adiacente) în fiecare minut. Rata ventilației alveolare este egală cu produsul dintre frecvența respiratorie și cantitatea de aer "proaspăt" ce pătrunde în alveole cu fiecare respirație.

$$\dot{V}_A = F(V_C - V_M)$$

unde:

\dot{V}_A = ventilația alveolară/min
F = frecvența respiratorie/min
 V_C = volumul curent
 V_M = volumul spațiului mort

Astfel, la un volum curent de 500 ml, un spațiu mort de 150 ml și o frecvență respiratorie de 12 respirații/min, ventilația alveolară este de $12 \times (500 - 150)$, sau 4200 ml/min. Ventilația alveolară reprezintă unul dintre factorii majori ce determină concentrația de oxigen și CO_2 din alveole. De aceea, aproape toate aserțiunile asupra schimburilor gazoase din capitelele următoare se referă la ventilația alveolară.

ROLUL CĂILOR RESPIRATORII

Traheea, bronhiile, bronhiiolele

Fig. 27-6 ilustrează aparatul respirator și în special căile respiratorii. Aerul ajunge în plămîni pe calea traheei, bronhiilor și a bronhiiolelor. Una din problemele cele mai importante ce se ridică în legătură cu căile respiratorii o reprezintă aceea de a le menține deschise în vederea trecerii cu ușurință a aerului spre și de la alveole. Pentru a preveni colapsul traheei, aceasta este înconjurată de multiple inele cartilajinoase, fiecare inel cuprinzînd 5/6 din circumferința ei. În pereții bronhiilor, întinderea plăcilor cartilajinoase este mai redusă, menținînd totuși un oarecare grad de rigiditate, permițînd plămînilor să se expandeze sau să se retracte. Aceste plăci cartilajinoase devin din ce în ce mai reduse, pe măsură ce bronhiile se ramifică, dispărînd complet la nivelul bronhiiolelor, cu diametru de obicei mai mic de 1-1,5 mm.

Musculatura bronhiilor și a bronhiiolelor și controlul ei. În toate porțiunile traheei și ale bronhiilor neocupate de plăcile cartilajinoase, pereții sînt alcătuiți în principal din fibre musculare netede. Deci, pereții bronhiiolelor sînt aproape în întregime formați din fibre musculare netede, cu excepția bronhiiolelor terminale, numite și *bronhiiole respiratorii*, ce

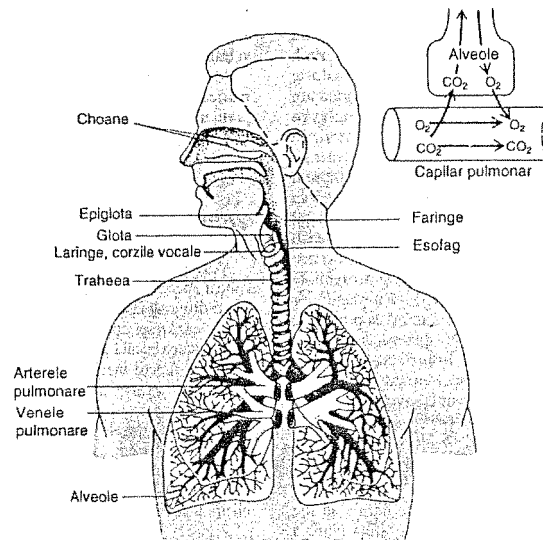


Fig. 27-6. Căile respiratorii.

prezintă puține fibre musculare netede. Multe boli obstructive pulmonare determină îngustarea bronhiilor mici și a bronhiiolelor, cel mai adesea datorită contracției excesive a musculaturii netede.

Controlul nervos și local al musculaturii bronhiolare controlul simpatic. Controlul direct al bronhiiolelor de către fibrele nervoase simpatice este relativ slab, deoarece puține dintre aceste fibre penetrează până în porțiunile periferice pulmonare. Totuși, arborele bronșic este foarte expus noradrenalinei și adrenalinei circulante, eliberate în sânge de medulosuprarenale ca urmare a stimulării simpatice. Ambii hormoni, și în special adrenalina, determină bronhodilatație.

Stimularea parasimpatică. Cîteva fibre nervoase parasimpatice provenind din nervul X penetrează parenchimul pulmonar. Acești nervi eliberează acetilcolina și, cînd sînt stimulați, produc bronhioloconstricție ușoară sau moderată. Cînd un proces patologic - ex. astmul bronșic - a determinat o oarecare bronhoconstricție, stimularea parasimpatică supraadăugată de obicei înfruntăte situația. În această situație, administrarea de substanțe ce blochează efectul acetilcolinei, cum ar fi atropina, poate uneori să relaxeze căile respiratorii, suficient pentru a îndepărta obstrucția.

Factori locali ce afectează bronhoconstricția. O serie de substanțe formate în plămîni sînt de obicei suficient de active pentru a determina bronhoconstricție. Două dintre cele mai importante sînt: *histamina* și *SRSA (Slow Reacting Substance of Anaphylaxis)*. Ambele sînt eliberate în plămîni de către mastocite în cursul reacțiilor alergice. În special în reacțiile alergice determinate de prezența polenului în aerul respirat. De aceea, ele joacă un rol cheie în determinarea obstrucției căilor aeriene ce apare în astmul alergic (în special SRSA).

Invelișul de mucus al căilor respiratorii; acțiunea de clearance a cililor

Toate căile respiratorii, de la cavitatea nazală și pînă la bronhiiolele terminale, sînt menținute umede de către un strat subțire de mucus ce tapetează întreaga suprafață. Acest mucus este secretat parțial de către celulele mucoase individuale din stratul epitelial al căilor respiratorii și parțial de glande mici din submucoasă. În plus, pentru menținerea umedă a suprafețelor, mucusul captează particule mici din aerul inspirat, împiedicîndu-le să mai ajungă în alveole. Mucusul, de asemenea, este continuu reînnoit în maniera următoare: întreaga suprafață a căilor respiratorii, atît la nivelul cavității nazale cît și la nivelul bronhiiolelor terminale, este acoperită cu un epiteliu ciliat, aprox. 200 cili/celulă epitelială. Aceștia se mișcă continuu cu o frecvență de 10-20 ori pe secundă printr-un mecanism explicat în capitolul 2, iar direcția de mișcare este spre faringe. Deci, ciliile din căile respiratorii inferioare "bat" în sus, iar cei de la nivelul cavității nazale, în jos. Această mișcare continuă face ca stratul de mucus să se deplaseze încet, cu o viteză de aprox. 1 cm/min, spre faringe. Apoi, mucusul împreună cu particulele capturate este fie înghițit, fie eliminat la exterior prin reflexul de tuse.

Reflexul de tuse

Bronhiile și traheea sînt foarte sensibile la atingeri extrem de fine, încît prezența substanțelor străine sau a substanțelor iritante determină reflexul de tuse. Laringele și carina (locul în care traheea se divide în bronhii) sînt cele mai sensibile. Impulsurile aferente de la căile respiratorii merg prin nervul X la bulb. La acest nivel sînt declanșate o serie de secvențe

automate de către circuite neuronale bulbare determinând următoarea succesiune de evenimente: în primul rând, un volum de aprox. 2,5 l de aer este inspirat; în al doilea rând, epiglota se înclide și corzile vocale se apropie, lipindu-se strâns și sechestră aerul în plămâni; în al treilea rând are loc contracția puternică a musculaturii abdominale, ce împinge diafragul, în timp ce alți mușchi expiratori, ca mușchii intercostali interni, se contractă de asemenea puternic și consecutiv, presiunea intrapulmonară crește la 100 mm Hg sau mai mult. În al patrulea rând, corzile vocale și epiglota se deschid larg brusc, astfel încât aerul intrapulmonar aflat sub presiune este expulzat brusc cu viteză mare "ca o explozie". Într-adevăr acest aer este uneori expulzat cu viteze de aprox. 120-160 km/h. Mai mult decât atât, și deosebit de important este faptul că compresia puternică a plămînilor comprimă și bronhiile și traheea, determinând ca porțiunile necartilaginoase ale acestora să se invagineze, astfel încât explozia de aer trece prin **fantele bronșice și traheale**. Deplasarea rapidă a aerului de obicei curățată bronhiile și traheea de orice material străin prezent la nivelul lor.

Funcțiile respiratorii ale cavității nazale

Pe măsură ce aerul traversează cavitățile nazale au loc trei procese: (1) *aerul este încălzit* de suprafața mare a cornetelor și septului, aria totală fiind de 160 cm², ilustrată în fig. 27-6; (2) *aerul este aproape complet umidificat* înainte să părăsească nasul; (3) *aerul este filtrat*. Aceste procese constituie funcția de producere a aerului condiționat îndeplinită de căile respiratorii superioare. De obicei, temperatura aerului inspirat crește cu 0,5°C, iar saturația în vapori de apă este doar cu 2-3% mai mică decât saturația completă care se realizează la nivelul traheei.

Rolul de filtru al cavităților nazale. Prezența cililor vibratili la intrarea în narine este importantă în vederea îndepărtării particulelor mari. Totuși, mult mai importantă este îndepărtarea particulelor prin *precipitare turbulentă*. La trecerea prin fosele nazale, aerul întâlnește o serie de obstacole cu efect obstructiv: cometele (numite și "turbine", deoarece determină turbulența aerului), septul și peretele faringian. De fiecare dată când aerul lovește unul din aceste obstacole, el își schimbă direcția de deplasare; particulele suspendate în aer, avînd masă și moment mult mai mari decât ale acestuia, nu își pot schimba direcția de deplasare atât de rapid ca aerul.

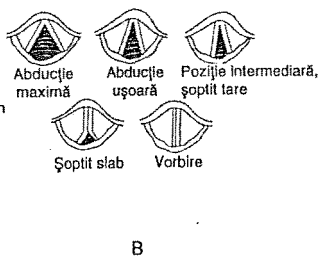
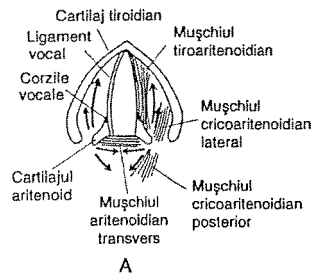


Fig. 27-7. Funcția laringelui în fonație. (Modificat după Greene: The Voice and Its Disorders, 4th ed., Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1980.)

De aceea, ele își continuă deplasarea înaintea, lovindu-se de suprafețele obstacolelor, sînt încorporate în stratul de mucus și transportate de cili către faringe pentru a fi înghițite.

Mecanismul turbulenței nazale pentru îndepărtarea particulelor din aer este atât de eficient, încît aproape nici o particulă cu diametrul mai mare de 4-6 microni (dimensiune mai mică decât a unei hematii) nu poate pătrunde prin cavitatea nazală în plămîni.

Vorbirea articulată

Vorbirea implică nu numai sistemul respirator ci și (1) centrii specifici nervoși ai vorbirii din cortexul cerebral, ce vor fi discutați în capitolul 39; (2) centrii nervoși corticali ce controlează respirația și (3) articulația și rezonanța structurilor din cavitatea bucală și nazală. În esență, vorbirea este formată din două funcții mecanice separate: (1) *fonația*, care este realizată de laringe și (2) *articularea*, care este realizată de structuri ale cavității bucale.

Fonația. Laringele este în special adaptat să funcționeze ca un vibrator. Elementul vibrator este reprezentat de plicile vocale denumite curent corzi vocale. Plicile vocale proemină dinspre pereții laterali ai laringelui spre centrul gotei; ele sînt întinse și poziționate de o către serie de mușchi laringieni intrinseci.

Fig. 27-7 B ilustrează plicile vocale așa cum se văd în grotă cu laringoscopul.

În cursul respirației liniștite, plicile vocale sînt larg deschise, permițînd trecerea cu ușurință a aerului. În cursul fonației, plicile vocale se apropie unele de altele, astfel încît trecerea aerului printre ele va determina vibrații. Înălțimea vibrațiilor este determinată în special de gradul de tensionare a plicilor, de gradul lor de apropiere, precum și de grosimea marginilor lor.

Fig. 27-7 A reprezintă vederea anatomică a corzilor vocale, ilustrînd mușchii, ligamentele și cartilajele responsabile de controlul corzilor vocale.

Articularea și rezonanța. Cele trei organe majore ale articulării cuvintelor sînt: *buzele, limba și palatul moale*. Acestea nu vor fi discutate în detaliu deoarece cu toții sîntem familiarizați cu mișcările lor în timpul vorbitului și a altor manifestări vocale. Rezonanții includ: *cavitatea bucală, cavitatea nazală și sinusurile paranasale, faringele și chiar cutia toracică*. Cu aceste calități rezonatoare ale structurilor menționate sîntem de asemenea familiarizați. De exemplu,

funcția rezonatorului nazal este demonstrată de modificările calității vocii la persoanele suferind de o viroză severă ce blochează trecerea aerului prin acesta.

CIRCULAȚIA PULMONARĂ

Cantitatea de sînge ce irigă plămîni este egală cu cea din circulația sistemică. Totuși, o serie de probleme legate de distribuția fluxului de sînge precum și de hemodinamica acestuia sînt specifice circulației pulmonare și sînt importante în schimburile gazoase ce au loc la acest nivel.

Anatomia funcțională a sistemului circulator pulmonar

Vasele pulmonare. Artera pulmonară se întinde doar 5 cm dincolo de apexul ventriculului drept, apoi se împarte în ramurile principale dreaptă și stîngă și asigură distribuția singelui la cei doi plămîni. Ramurile arteriale pulmonare sînt foarte scurte. Totuși, toate arterele circulației pulmonare, chiar și arterele mici și arteriolele, au un diametru mult mai mare decît correspondentul lor din circulația sistemică. Arbelele vasculare pulmonare, avînd în plus un perete foarte subțire și o mare distensibilitate, prezintă o complianță mare, de aprox. 3ml/mm Hg, în comparație cu cea a arborelui arterial sistemic. Această complianță mare permite arterelor pulmonare să găzduiască aproximativ 2/3 din debitul bătăie al ventriculului drept cu ocazia fiecărui ciclu cardiac.

Venele pulmonare, asemănător arterelor pulmonare, sînt scurte, dar caracteristicile lor de distensibilitate sînt similare venelor din circulația sistemică.

Limfaticele. Limfaticele se întind în toate țesuturile de susținere ale plămînilui, începînd cu spațiile de țesut conjunctiv ce înconjoară bronhiile terminale și terminînd cu hilul pulmonar. Ele sînt colectate de ductul limfatic drept. Anumite substanțe ce pătrund în alveole sînt parțial îndepărtate prin aceste vase, alături de proteinele din interstițiu, în felul acesta ajutînd la prevenirea edemului.

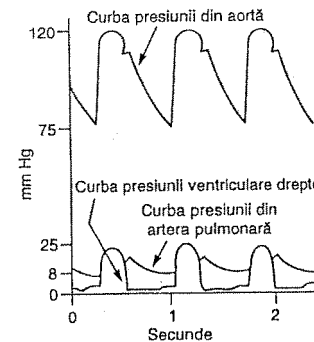


Fig. 27-8. Graficul presiunii pulsului în ventriculul drept, artera pulmonară și aorta.

Presiunile în circulația pulmonară

Curba de presiune în ventriculul drept. Curbele de presiune ale ventriculului drept și ale arterei pulmonare sînt ilustrate în porțiunea inferioară a fig. 27-8. Acestea contrastează cu cea a presiunii aortice, mult mai ridicată, ilustrată deasupra. Valorile normale ale presiunii din ventriculul drept la om sînt de aproximativ 25 mm Hg cea sistolică, și de aproximativ 0-1 mm Hg cea diastolică, valori ce reprezintă 1/5 din cele ale ventriculului stîng.

Presiunile din artera pulmonară. În cursul *sistolei*, presiunea din artera pulmonară este aproximativ egală cu presiunea din ventriculul drept după cum arată și fig. 27-8. Totuși, după închiderea valvei pulmonare, la sfîrșitul sistolei, presiunea ventriculară scade abrupt, pe cîtă vreme presiunea în artera pulmonară scade lent, pe măsură ce singele curge prin capilarele pulmonare.

De asemenea, în fig. 27-8, se observă că, la persoanele normale, *presiunea sistolică în artera pulmonară* este de aprox. 25 mm Hg, *presiunea diastolică în artera pulmonară* este de aprox. 8 mm Hg, iar *presiunea medie în artera pulmonară* este de 15 mm Hg.

Presiunea în capilarele pulmonare. Presiunea medie în capilarele pulmonare a fost apreciată prin metode indirecte ca fiind de aprox. 7 mm Hg. Importanța acestei presiuni capilare scăzute va fi discutată detaliat la sfîrșitul acestui capitol în relație cu schimburile lichidiene de la nivelul capilarului.

Presiunea de la nivelul atrului stîng și al venelor pulmonare. La individul sănătos aflat în decubit dorsal, presiunea medie de la nivelul atrului stîng este de aprox. 2 mm Hg cu variații normale între 1-5 mm Hg.

DEBITUL SANGVIN PRIN PLĂMINI ȘI DISTRIBUȚIA LUI

Debitul sangvin pulmonar are aceeași valoare cu debitul cardiac. De aceea, factorii ce controlează debitul cardiac – în special factorii periferici, așa cum am discutat în capitolul 17 – controlează și debitul sangvin pulmonar. În majoritatea cazurilor, vasele pulmonare se comportă ca niște tuburi distensibile ce se destind pasiv o dată cu creșterea presiunii și se îngustează o dată cu scăderea acesteia. Totuși, este important în vederea oxigenării adecvate a singelui, ca acesta să se distribuie acelor spații pulmonare la nivelul cărora alveolele sînt cel mai bine oxigenate. Acest lucru se realizează prin următorul mecanism:

Efectul scăderii oxigenului alveolar asupra perfuziei locale alveolare – controlul automat al distribuției perfuziei pulmonare. Cînd concentrația oxigenului alveolar scade sub valorile normale, vasele de sînge adiacente se contractă încet în decursul a 3 pînă la 10 minute, rezistența vasculară puțin crește chiar de 5 ori în cazul unor concentrații foarte scăzute de oxigen. Trebuie specificat că acesta este efectul invers observat în mod normal în circulația sistemică, unde vasele se dilată mai degrabă decît se contractă, ca răspuns la hipoxia locală. Se presupune că aceste concentrații scăzute de oxigen determină eliberarea unei substanțe vasoconstrictoare, încă nedescoperită, de către țesutul pulmonar, această substanță determinînd la rîndul ei vasoconstricția arterelor mici. S-a sugerat că acest vasoconstrictor pare a fi secretat de celulele epiteliale alveolare în condiții de hipoxie.

Efectul concentrației scăzute de oxigen asupra rezistenței vasculare pulmonare are un rol important, și anume distribuția mult mai eficientă a perfuziei. Adică, atunci când unele alveole sînt slab ventilate, astfel încît concentrația de oxigen scade, are loc o vasoconstricție locală care determină la rîndul ei distribuția sîngelui spre zonele pulmonare mai bine oxigenate, asigurînd astfel un sistem automat de control al distribuției perfuziei în diverse spații respiratorii, proporțional cu gradul lor de ventilare.

INFLUENȚA GRADIENTULUI DE PRESIUNE HIDROSTATICĂ DIN PLĂMINI ASUPRA PERFUZIEI PULMONARE REGIONALE

În capitolul 12 s-a arătat că presiunea în membrele inferioare la o persoană în ortostatism, poate fi cu pînă la 90 mm Hg mai mare decît presiunea de la nivelul cordului. Aceasta este determinată de *presiunea hidrostatică*, adică de greutatea intrinsecă a sîngelui. Același efect, dar într-un grad mai mic, are loc în plămîni. La un adult normal, în ortostatism, teritoriile pulmonare bazale sînt cu aproximativ 30 cm mai jos decît cele apicale, aceasta reprezentînd o diferență de presiune de 23 mm Hg, din care 15 mm Hg deasupra cordului și 8 mm Hg sub nivelul cordului. Deci, presiunile în artera pulmonară, la un subiect în ortostatism, în porțiunea apicală pulmonară, sînt cu aproximativ 15 mm Hg mai mici decît în artera pulmonară la nivelul cordului, în timp ce presiunea arterială în zonele bazale este cu aproximativ 8 mm Hg mai mare. Aceste diferențe de presiune afectează profund perfuzia diferitelor arii pulmonare. Acest lucru este ilustrat în fig. 27-9 care arată relația dintre fluxul de sînge pe unitatea de țesut pulmonar și nivelul hidrostatic pulmonar. Observați că în repaus, în ortostatism, fluxul de sînge la apex este scăzut, iar în baze este de aproximativ 5 ori mai mare. În cursul efortului fizic, cînd toate presiunile sînt crescute, diferența este mai mică, așa cum se observă pe curba de sus din fig. 27-9.

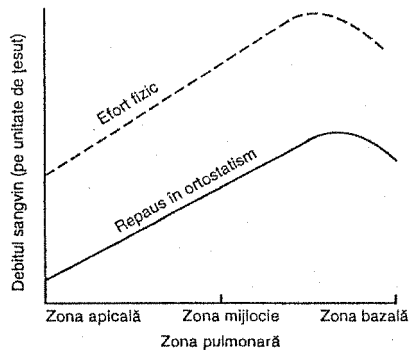


Fig. 27-9. Fluxul sanguin la diferite nivele în plămîni la o persoană în plicioare în repaus, și în timpul efortului. Observați că în timpul repausului, fluxul sanguin este foarte redus în virful plămînilor, iar majoritatea fluxului sanguin circulă prin partea inferioară a plămînilor.

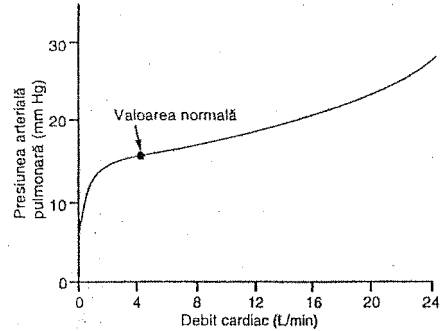


Fig. 27-10. Efectul creșterii debitului cardiac asupra presiunii arteriale pulmonare.

Efectul creșterii debitului cardiac asupra circulației pulmonare în cursul eforturilor fizice intense

În cursul eforturilor fizice intense, fluxul de sînge pulmonar crește de 4-7 ori. Acest surplus de debit este dobîndit pe două căi: (1) prin creșterea numărului de capilare deschise, uneori chiar de trei ori; (2) prin creșterea vitezei de curgere prin fiecare capilar, de obicei de două ori. La individul sănătos, din combinarea acestor doi factori rezultă o scădere aîf de mare a rezistenței vasculare pulmonare, încît presiunea din artera pulmonară crește foarte puțin în efortul fizic maximal; acest efect este ilustrat în fig. 27-10.

Această capacitate de a găzdui un debit de sînge crescut în cursul efortului fizic fără creșteri mari ale presiunii în artera pulmonară, evident conservă energia inimii drepte și de asemenea previne creșterea semnificativă a presiunii în capilarele pulmonare, deci previne apariția edemului pulmonar în cursul creșterii debitului cardiac.

Circulația pulmonară în condițiile creșterii presiunii atriale stîngi din insuficiența cardiacă stîngă

Cînd cordul stîng devine insuficient, sîngele începe să se acumuleze în atriu stîng. Ca urmare, presiunea din atriu stîng poate crește de la valoarea normală de 1-5 mm Hg pînă la 40-50 mm Hg. Creșterea presională inițială pînă la 7 mm Hg, nu are aproape nici un efect asupra circulației pulmonare, deoarece această creștere destinde venulele și deschide noi capilare, astfel încît sîngele continuă să curgă aproape la fel de ușor dinspre arterele pulmonare.

Totuși, cînd presiunea în atriu stîng depășește 7-8 mm Hg, creșterea în continuare a presiunii atriale stîngi determină o creștere a presiunii în artera pulmonară, concomitent cu creșterea sarcinii de lucru a cordului drept.

Dacă o creștere presională inițială în atriu stîng pînă la 7-8 mm Hg nu este urmată de creșteri ale presiunilor capilare pulmonare, orice creștere a presiunii atriale, dincolo de această valoare, determină și o creștere a presiunii capilare

de același ordin de mărime. Cînd presiunea în atriu stîng depășește 25-30 mm Hg provocînd creșteri similare ale presiunii capilare pulmonare, există iminența producerii edemului pulmonar.

DINAMICA ÎN CAPILARELE PULMONARE

Schimburile gazoase ce au loc între aerul alveolar și sîngele capilar pulmonar vor fi discutate în capitolul următor. Totuși, este important de subliniat aici că densitatea rețelei capilare perialveolare este așa de mare încît, în majoritatea teritoriilor, capilarele pulmonare sînt pur și simplu alipite. De aceea, deseori s-a comparat curgerea sîngelui capilar în pereții alveolari mai degrabă cu un "strat" decît cu vase individuale.

Schimburile lichidiene la nivelul capilarelor pulmonare și dinamica lichidului interstițial pulmonar

Dinamica de schimb lichidian capilar este *calitativ* la fel ca și cea a țesuturilor periferice. Totuși, *cantitativ*, există diferențe importante:

1. Presiunea în capilarele pulmonare este foarte scăzută, aprox. 7 mm Hg, comparativ cu presiunea medie capilară din țesuturile periferice, considerabil mai mare - aprox. 17 mm Hg;
2. Presiunea lichidului interstițial în plămîni este ușor mai negativă decît cea din țesutul subcutanat (aceasta a fost măsurată în două feluri: prin inserția de micropipete în interstițiul pulmonar, obținîndu-se o valoare de -5 mm Hg și prin măsurarea presiunii de resorbție a lichidului din alveole, obținîndu-se o presiune de -8 mm Hg);
3. Capilarele pulmonare sînt relativ permeabile pentru proteine, astfel încît presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial pulmonar este probabil de 14 mm Hg, comparativ cu cea din țesuturile periferice a cărei valoare este jumătate din aceasta;

dului interstițial pulmonar este probabil de 14 mm Hg, comparativ cu cea din țesuturile periferice a cărei valoare este jumătate din aceasta;

4. Pereții alveolari sînt extrem de subțiri și epiteliul alveolar ce-i acoperă prezintă o rezistență mecanică aîf de scăzută, încît poate fi distrus de orice presiune pozitivă din spațiul interstițial, superioră celei atmosferice (0 mm Hg), ce ar determina imundarea alveolelor cu lichid interstițial.

Să vedem acum modul în care aceste diferențe cantitative afectează dinamica lichidelor pulmonare.

Relația dintre presiunea din interstițiu și alte presiuni pulmonare. Fig. 27-11 ilustrează un capilar pulmonar, o alveolă pulmonară și un capilar limfatic ce drenează spațiul interstițial dintre capilar și alveolă. Observați echilibrul de forțe la nivelul membranei capilare. Acesta este:

	mm Hg
Forțe ce tind să scoată lichidul afară din capilare în interstițiul pulmonar	
presiunea capilară	7
presiunea coloid-osmotică din interstițiu	14
presiunea negativă interstițială	8
FORȚA TOTALĂ DE FILTRARE	29

Forțe ce tind să determine resorbție în capilar a lichidelor

presiunea coloid-osmotică a plasmiei	28
FORȚA TOTALĂ DE ABSORBȚIE	28

Astfel, forțele de filtrare normale sînt ușor mai ridicate decît cele de absorbție. *Presiunea netă medie* de filtrare la nivelul membranei capilarului se poate calcula astfel:

	mm Hg
Forța totală de filtrare	+29
Forța totală de absorbție	-28
PRESIUNEA MEDIE NETĂ DE FILTRARE	+1

Presiunea netă de filtrare determină un flux continuu redus din capilarele pulmonare în spațiile interstițiale; cu excepția unei cantități mici ce se evaporă în alveole, acest lichid este pompat înapoi în circulație prin sistemul limfatic.

Presiunea interstițială negativă și mecanismul de menținere "uscată" a alveolei. Una din cele mai importante probleme ale fiziologiei plămînilor este înțelegerea mecanismului care împiedică inundarea alveolei cu lichid interstițial. Inițial sîntem tentați să spunem că epiteliul alveolar este cel ce se opune trecerii lichidului din interstițiu în alveole. Totuși, nu este adevărat, deoarece totdeauna există un număr mic de fante între celulele epiteliale alveolare pe care apa, electroliții, chiar proteine cu molecule mari le pot traversa.

Dacă ne reamintim că sistemul limfatic și capilarele pulmonare mențin în mod normal o *presiune negativă* în spațiile interstițiale, atunci este evident că ori de cîte ori lichidele se acumulează în alveole, ele vor fi pur și simplu "supte" mecanic sau se vor deplasa prin difuziune în interstițiul pulmonar prin micile fante dintre celulele epiteliale alveolare.

Apoi, excesul de lichide este fie îndepărtat de limfaticele pulmonare, fie absorbit în capilarele pulmonare. Astfel, în condiții normale, alveola este menținută "uscată" cu excepția unei cantități mici de lichid ce "se prelinge" din epiteliu pe suprafața alveolară pentru a o menține umedă.

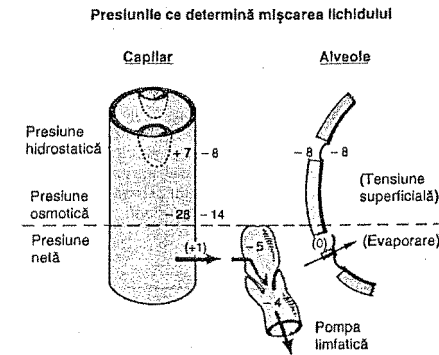


Fig. 27-11. Presiunile osmotice și hidrostatice la nivelul capilarului (stînga) și membranei alveolare (dreapta) în plămîni. Este indicată și o pompă limfatică (centru) care pompează lichidul din spațiile interstițiale pulmonare. (Modificat după Guyton, Taylor și Granger: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1975.)

EDEMUL PULMONAR

Edemul pulmonar apare în același mod în care apare oriunde în organism. Orice factor ce determină creșterea presiunii în interstițiul pulmonar, din domeniul negativ în cel pozitiv, va determina o umplere bruscă a spațiului interstițial pulmonar și, în cazurile mai severe, chiar și umplerea alveolelor cu cantități mari de lichid.

Cauzele cele mai frecvente de edem pulmonar sînt:

1. Insuficiența ventriculară stîngă sau valvulopatiile mitrale, cu creșterea consecutivă a presiunii capilare pulmonare și inundarea spațiilor interstițiale;
2. Alterarea membranei capilare ca urmare a infecțiilor, cum ar fi pneumonia, sau a respirației de substanțe nocive cum ar fi gazele cu clor sau dioxid de sulf, determinînd rapid o pierdere atît de proteine plasmatiche cît și de lichide din capilare.

Edemul interstițial comparativ cu edemul alveolar. Volumul interstițial pulmonar nu poate crește peste 50% (reprezîndînd mai puțin de 100 ml lichid) deoarece acesta produce ruptura membranei epiteliale alveolare urmată de inundarea alveolelor cu lichid interstițial. Cauza acestui fenomen rezidă din rezistența mecanică foarte mică a epitelului alveolar, adică orice presiune pozitivă din spațiile interstițiale provoacă imediat ruptura acestui epiteliu. De aceea, cu excepția cazurilor de edem pulmonar ușor, lichidul pătrunde întotdeauna în alveole, puțin determinînd moartea prin sufocare dacă edemul devine suficient de sever.

Rapiditatea cu care survine moartea în edemul pulmonar acut. Cînd presiunea în capilarele pulmonare crește ușor peste nivelul critic necesar menținerii presiunii interstițiale negative, edemul pulmonar letal poate apare în cîteva ore; mai mult decît atît, poate să apară și în 20-30 de minute dacă presiunea din capilarul pulmonar crește cu 25-30 mm Hg peste nivelul de siguranță. Astfel, în insuficiența ventriculară stîngă acută, în care presiunea din capilarul pulmonar crește pînă la 50 mm Hg, moartea se instalează de cele mai multe ori în mai puțin de o jumătate de oră de la declanșarea edemului pulmonar acut.

Lichidele din cavitatea pleurală

Cînd plămîinii se destind și se retractă în cursul respirației, ei alunecă încoace și încolo în cavitatea pleurală. Pentru a facilita acest fenomen, un strat foarte subțire de lichid se întinde între pleura parietală și cea viscerală.

Fig. 27-12 ilustrează dinamica schimbului lichidieni în spațiul pleural. Fiecare din cele două pleure reprezintă o membrană seroasă mezenchimală foarte poroasă prin care cantități mici de lichid interstițial transudează continuu în

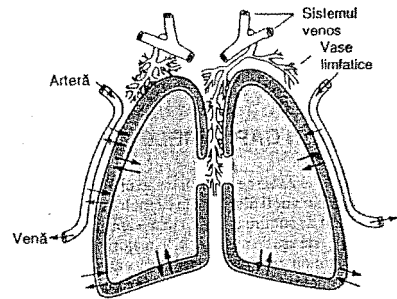


Fig.27-12. Dinamica schimbului lichidian în spațiile intrapleurale.

spațiul pleural. Aceste lichide transportă proteine tisulare, dînd lichidului pleural un caracter mucoid, ceea ce permite alunecarea extrem de ușoară a plămînilor. Cantitatea totală de lichid din fiecare cavitate pleurală este foarte mică, de cîteva mililitri doar. Ori de cîte ori cantitatea de lichid devine mai mare decît cea necesară umezării celor două pleure, excesul este pompat prin vasele limfatice ce pornesc din cavitatea pleurală și se deschid direct în: (1) mediastin, (2) porțiunea superioară a diafragmului și (3) suprafețele laterale ale pleurei parietale. De aceea, *spațiul pleural* – între pleura viscerală și cea parietală – este numit *spațiu virtual*, deoarece în mod normal este atît de îngust încît nu este un spațiu fizic evident.

Presiunea negativă din lichidul pleural. Datorită reculului elastic pulmonar ce tinde să colabeze plămîinii, este necesară întotdeauna prezența unei forțe negative pe suprafața externă a plămînilor în vederea menținerii acestora destinși. Aceasta este asigurată de presiunea negativă din spațiul pleural. Mecanismul fundamental al acestei presiuni negative este reprezentat de pomparea lichidelor din spațiul pleural prin vasele limfatice. Acest mecanism este identic cu cel de menținere a presiunii negative din majoritatea spațiilor tisulare din organism. Datorită faptului că forța normală de colabare a plămîinului este de aproximativ -4 mm Hg (-5 sau -6 cm H₂O), presiunea lichidului pleural trebuie să fie întotdeauna cel puțin de -4 mm Hg pentru a menține plămîinii destinși. Măsurătorile actuale au arătat că ea este de obicei de -7 mm Hg, deci cu cîteva mm Hg mai negativă decît presiunea de colaps pulmonar. Astfel, negativitatea lichidului pleural menține plămîinii strîns lipiți de pleura parietală a cutiei toracice de care o separă numai stratul extrem de subțire de lichid mucoid ce acționează ca un lubrifiant.

REFERINȚE

- Bourbon, J.R., and Rieutort, M.: Pulmonary surfactant: Biochemistry, physiology and pathology. *News Physiol.Sci.*, 2:129, 1987
- Deslauriers, J and Lacourt, L.K.: The pleural space; Vol 6 in Delarue, N.C. and Eschapaspe, H. (eds.): *International Trends in General Thoracic Surgery Series*. St.Louis, C.V.Mosby Co., 1989.
- Effros, R.M.: Pulmonary microcirculation and exchange. In Renkin, E.M. and Michel, C.C. (eds.): *Handbook of Physiology*, Sec. 2, Vol.IV. Bethesda, Md., American Physiological Society, 1984, p.865
- Fujimura, O.: *Vocal Physiology: Voice Production, Mechanisms and Functions (Vocal Fold Physiology)*, vol.2. New York, Raven Press, 1988.

- Gabella, G.: Innervation of airway smooth muscle. *Fine structure*. *Annu.Rev.Physiol.*, 49:583, 1987
- Guyton, A.C. and Lindsay, A.W.: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ.Res.* 7: 649: 1959.
- Guyton, A.C. et al: Forces governing water moving in the lung. In *Pulmonary Edema*, Washington D.C., American Physiological Society, 1979, p.65.
- Newman, J.D. (ed.): *The Physiological Control of Mammalian Vocalisation*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.

Staub, N.C.: Pulmonary edema. *Physiol.Rev.*, 54:678, 1974

Taylor, A.E. et al: *Clinical Respiratory Physiology*. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1989

Van Gold, L.M.G. et al: The pulmonary surfactant system: Biochemical aspects and clinical significance. *Physiol.Rev.*, 68:374, 1988.

West, J.B.: *Pulmonary Pathophysiology - The Essentials*, 3rd ed., Baltimore, William & Wilkins, 1987.

INTREBĂRI

1. Explicați rolurile diafragmului și ale elasticității cutiei toracice în expansiunea și contracția pulmonilor.
2. Explicați rolul mușchilor gîtului și dreptilor abdominali în determinarea contracției și expansiunii pulmonilor.
3. Cu cît se modifică presiunea intraalveolară în timpul expirului și inspirului normal?
4. Care sînt cei doi factori care determină colabarea pulmonilor atunci cînd este deschisă cutia toracică?
5. Explicați rolul surfactantului în reducerea tendinței pulmonilor la colabare.
6. Ce se înțelege prin complianța pulmonară? Cu cît este mai mare complianța pulmonilor singură, față de complianța pulmonilor plus complianța toracică?
7. Definiți și dați valorile normale pentru: volum curent, volum inspirator de rezervă, volum expirator de rezervă, volum rezidual.
8. Definiți și dați valorile cantitative normale pentru capacitate inspiratorie, capacitate reziduală funcțională, capacitate vitală și capacitate pulmonară totală.
9. Care este semnificația funcțională a volumului rezidual?
10. Dați valorile normale pentru frecvența respiratorie, minut-volumul respirator, ventilația alveolară.
11. Explicați diferența cantitativă dintre minut-volumul respirator și ventilația alveolară.
12. Care sînt funcțiile nasului în condiționarea aerului?
13. Explicați diferenții factori nervoși și umorali care controlează bronhiiolele.
14. Care sînt rolurile mucusului și cililor în căile respiratorii?
15. Explicați mecanismul reflexului de tuse.
16. Cum sînt controlate corzile vocale în scopul modificării frecvenței și calității sunetelor emise de laringe?
17. Explicați diferențele anatomice importante dintre circulația pulmonară și cea sistemică.
18. Care sînt diferențele cantitative dintre presiunile vasculare pulmonare și cele sistemice?
19. Care este importanța presiunii capilare foarte scăzute?
20. Descrieți mecanismul prin care concentrația redusă de oxigen în alveole controlează fluxul sangvin pulmonar local și explicați importanța acestui fenomen pentru funcția pulmonară.
21. Explicați efectele gradientilor presiunii hidrostatice asupra funcției vasculare, atît în condiții normale, cît și în condiții patologice.
22. De ce tensiunea arterială pulmonară nu crește marcat la subiectul normal în condiții de exercițiu fizic intens?
23. Descrieți diferențele cantitative dintre dinamica lichidelor interstițiale pulmonare și respectiv, periferice, începînd cu diferența dintre forțele active la nivelul membranei capilare.
24. Care este mecanismul care menține în mod normal alveolele "uscate"?
25. De ce presiunea pozitivă în interstițiul pulmonar determină inundarea alveolelor cu lichid?

28

Transportul oxigenului și al dioxidului de carbon între plămîni și țesuturi

DIFUZIUNEA OXIGENULUI ȘI A DIOXIDULUI DE CARBON

După ventilația cu aer proaspăt a alveolelor urmează o nouă etapă a procesului respirator; aceasta este *difuziunea* oxigenului din alveole în sângele capilar și difuziunea în sens invers a dioxidului de carbon.

Toate gazele implicate în fiziologia respirației sînt molecule simple, libere să se miște unele printre altele, proces denumit difuziune. Afirmatia este valabilă și pentru gazele dizolvate în lichidele și țesuturile organismului.

Pentru ca difuziunea să poată avea loc este necesară o sursă de energie. Această energie rezultă din însăși mișcarea cinetică a moleculelor. Se știe că toate moleculele întregii materii se află într-o continuă mișcare, ce nu încetează decît la temperatura de zero absolut. Moleculele libere neașate fizic unele de altele, se deplasează în linie dreaptă cu o viteză foarte mare, pînă ce se lovesc de o altă moleculă. Apoi, ele se resping reciproc, luînd alte direcții de mișcare pe care le continuă pînă la o nouă coliziune. În acest mod moleculele se mișcă rapid unele printre altele.

Presiunea gazelor dintr-un amestec gazos – presiunea parțială a gazelor

Cauza presiunii este impactul constant al moleculelor cu o suprafață, în timpul agitației lor cinetice. Așadar, presiunea exercitată de gazele respiratorii pe suprafețele căilor respiratorii și ale alveolelor este proporțională, în orice moment, cu suma forțelor de impact dintre moleculele gazului și aceste suprafețe.

În fiziologia respirației avem de-a face cu un amestec gazos, conținînd mai ales oxigen, azot și dioxid de carbon. Rata difuziunii acestora va fi direct proporțională cu presiunea

exercitată de către fiecare gaz în parte, denumită *presiunea parțială* a gazelor. Să explicăm acest concept.

Considerăm că aerul este compus din 21% oxigen și 79% azot. Presiunea totală a acestui amestec este de 760 mm Hg. Este clar din cele afirmate anterior că fiecare gaz contribuie la presiunea totală direct proporțional cu concentrația sa din amestec. Mai concret, presiunea parțială a azotului reprezintă 79% din 760 (aproximativ 600 mm Hg), iar cea a oxigenului 21% (aproximativ 160 mm Hg). Se spune că în acest amestec, "presiunea parțială" a azotului este de 600 mm Hg, iar "presiunea parțială" a oxigenului este de 160 mm Hg, suma presiunilor individuale fiind egală cu 760 mm Hg.

Presiunile parțiale ale gazelor dintr-un amestec sînt notate cu simbolurile PO_2 , PCO_2 , PH_2O , PN_2 , PH_2 , ș.a.m.d.

Presiunile gazelor în apă și în țesuturi

Gazele dizolvate în apă sau în țesuturi dezvoltă de asemenea presiuni, deoarece moleculele acestora se mișcă dezordonat, posedînd energie cinetică la fel ca și în stare gazoasă. Mai mult, cînd o moleculă de gaz dizolvat într-un lichid întîlnește o suprafață precum cea a membranei celulare, aceasta va exercita asupra membranei presiunea sa proprie egală cu presiunea pe care ar exercita-o dacă s-ar afla în fază gazoasă. Presiunile individuale ale gazelor dizolvate într-un lichid se notează la fel ca presiunile parțiale ale gazelor dintr-un amestec gazos, ex. PO_2 , PCO_2 , PN_2 .

Presiunea vaporilor de apă

Imediat ce aerul a pătruns în căile respiratorii, apa de la suprafața acestora se evaporă, umezindu-l. Aceasta se datorează faptului că moleculele de apă, asemănător

moleculelor de gaze dizolvate, părăsesc permanent suprafața apei trecînd în faza gazoasă. Presiunea exercitată de către moleculele de apă spre a se desprinde de suprafața apei, se numește *presiunea vaporilor* de apă. La temperatura normală a corpului, 37°C, valoarea presiunii vaporilor de apă este de 47 mm Hg. De aici rezultă că în momentul saturării aerului cu vapori de apă – adică a echilibrării aerului cu apa din jur valoarea presiunii parțiale a vaporilor de apă în amestecul gazos este de asemenea 47 mm Hg. Această presiune parțială se notează la fel cu celelalte, PH₂O.

Valoarea presiunii vaporilor de apă depinde în întregime de temperatura apei. La temperatura normală a camerei presiunea vaporilor este de aproximativ 20 mm Hg. Dar valoarea cea mai importantă și care trebuie reținută este 47 mm Hg; cu această valoare ne vom reîntîlni mereu în discuțiile noastre ulterioare.

Difuziunea gazelor în lichide – diferența de presiune necesară difuziunii

Să ne reîntoarcem acum la difuziune. Este deja limpede din discuțiile anterioare că atunci cînd concentrația, sau presiunea unui gaz este mai mare într-un teritoriu decît în altul, va exista o difuziune netă dinspre zona cu presiune mare înspre zona cu presiune mai mică. Din exemplul prezentat în fig. 28-1, se poate lesne constata că moleculele din partea stîngă a camerei, datorită numărului lor mare, au o șansă statistică mai mare de a se deplasa la întîmplare spre zona cu presiune mai mică, în comparație cu șansa moleculelor aflate în partea dreaptă. Bineînțeles că vor exista și molecule de gaz care se vor deplasa întîmplător către partea cu presiune mai mare. Difuziunea netă, ce reprezintă diferența dintre numărul de molecule ce se deplasează aleator dinspre zona cu presiune mare către zona cu presiune mică, și numărul de molecule care, în același interval de timp, se deplasează de asemenea la întîmplare în sens invers, este proporțională cu diferențele de presiune ale gazului din cele două zone. Aceasta se numește *diferența (gradientul) de presiune necesară difuziunii*.

Calculul ratei nete de difuziune în lichide. Pe lîngă diferența de presiune, mai sînt și alți factori care influențează rata difuziunii gazelor într-un lichid. Aceștia sînt: (1) solubilitatea gazului în lichidul respectiv, (2) suprafața de secțiune a lichidului, (3) distanța parcursă de gazul care difuzează, (4) greutatea moleculară a gazului, (5) temperatura lichidului. În cazul organismului, ultimul factor, temperatura, este cvasiconstant și se poate omite din ecuație. Toți ceilalți pot fi corelați în ecuația de mai jos:

$$D = \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{GM}}$$

în care D este rata difuziunii, P diferența de presiune dintre cele două capete ale traseului difuziunii, A reprezintă aria (suprafața de secțiune), S solubilitatea gazului, d este distanța difuziunii, iar GM reprezintă greutatea moleculară a gazului.

Se vede clar din formulă că doi dintre factori aparțin gazului însuși: solubilitatea și greutatea moleculară. Împreună aceștia reprezintă coeficientul de difuziune al gazului.

Rata relativă a difuziunii diferitelor gaze pentru aceleași presiuni este proporțională cu acest coeficient de difuziune,

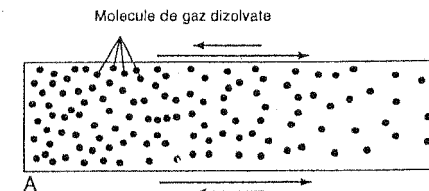


Fig. 28-1. Difuziunea netă a oxigenului de la o extremitate a unei încăperi către cealaltă

propriu fiecărui gaz. Considerînd coeficientul de difuziune al oxigenului egal cu 1, valorile relative ale coeficienților de difuziune în lichidele corpului, ai principalelor gaze implicate în respirație vor fi:

Oxigen	1.0
Dioxid de carbon	20.3
Azot	0.53

Difuziunea gazelor prin țesuturi

Gazele respiratorii sînt foarte solubile în lipide și, în consecință, difuzează cu ușurință prin membranele celulare. Gazele respiratorii întîmpină dificultatea cea mai mare la difuziunea prin lichidele corpului și nu la trecerea prin membranele celulare. De aceea, difuziunea gazelor prin țesuturi este caracterizată de valorile pentru apă redată mai sus. De notat în special că dioxidul de carbon este de 20 de ori mai difuzibil ca oxigenul datorită mării lui solubilități în lichidele țesuturilor.

COMPOZIȚIA AERULUI ALVEOLAR. RELAȚIILE ACESTUIA CU AERUL ATMOSFERIC

Concentrația gazelor în aerul alveolar este foarte diferită de cea din aerul atmosferic, fapt ce se poate ușor constata comparînd compoziția aerului alveolar din coloana a 5-a, tabelul 28-1, cu cea a aerului atmosferic din coloana 1. Există cîteva cauze ale acestor diferențe. Mai întîi, cu fiecare respirație, aerul alveolar este înlocuit doar parțial cu aer atmosferic. În al doilea rînd, din aerul alveolar este extras permanent oxigenul. În al treilea rînd, aerul alveolar primește permanent dioxid de carbon din sângele pulmonar. Și, în al patrulea rînd, aerul atmosferic uscat care pătrunde în căile respiratorii este umezit, încă înainte de a ajunge la alveole.

Umezirea aerului în momentul pătrunderii acestuia în căile respiratorii. Coloana 1 a tabelului 28-1 evidențiază faptul că aerul atmosferic este compus aproape exclusiv din azot și oxigen; el nu conține aproape deloc dioxid de carbon, și este foarte sărac în vapori de apă. Îndată ce aerul pătrunde în căile aeriene, el este expus lichidelor ce acoperă suprafețele respiratorii, și, chiar înainte de a ajunge la nivelul alveolelor, aerul este saturat complet cu vapori de apă. Presiunea parțială a vaporilor de apă la temperatura normală a corpului de 37°C este de 47 mm Hg, valoare pe care o întîlnim și în aerul alveolar.

Tabel 28-1 PRESIUNILE PARȚIALE ALE GAZELOR RESPIRATORII LA INTRAREA ȘI IEȘIREA DIN PLĂMÎNI (LA NIVELUL MĂRII)

	Aer atmosferic (mm Hg)		Aer umidifiat (mm Hg)		Aer alveolar (mm Hg)		Aer expirat (mm Hg)	
N ₂	597,0	(78,62%)	563,4	(74,09%)	569,0	(74,9%)	566,0	(74,5%)
O ₂	159,0	(20,84%)	149,3	(19,67%)	104,0	(13,6%)	120,0	(15,7%)
CO ₂	0,3	(0,04%)	0,3	(0,04%)	40,0	(5,3%)	27,0	(3,6%)
H ₂ O	3,7	(0,50%)	47,0	(6,20%)	47,0	(6,2%)	47,0	(6,2%)
TOTAL	760,0	(100,00%)	760,0	(100,0%)	760,0	(100,0%)	760,0	(100,0%)

Rata reînnoirii aerului alveolar cu aer atmosferic

În cap. 27 s-a arătat că mărirea *capacității reziduale funcționale* este de 2300 ml. Cu fiecare respirație pătrund în alveole 350 ml aer proaspăt, și același volum de aer alveolar este expirat. Rezultă că numai o șeptime din volumul de aer alveolar este reînnoit cu fiecare respirație, încât sînt necesare mai multe respirații spre a înlocui substanțial volumul de aer alveolar. În cazul unei ventilații alveolare normale, sînt necesare 17 secunde pentru a reînnoi jumătate din volumul de aer alveolar. Aerisirea lentă a aerului alveolar are o deosebită importanță în prevenirea schimbărilor bruște ale concentrației sanguine a gazelor.

Concentrația și presiunea oxigenului în alveole

Oxigenul este absorbit continuu în sînge și tot în mod continuu sînt ventilate în alveole, din atmosferă, noi cantități de oxigen. Cu cît este absorbită în sînge o cantitate mai mare de oxigen, cu atît concentrația oxigenului în alveole va scădea mai mult. Pe de altă parte, cu cît reîmprospătarea cu oxigen a alveolelor are loc mai rapid, cu atît concentrația oxigenului din alveole va fi mai mare. Astfel, concentrația oxigenului, implicat și presiunea sa din alveole sînt controlate, întîi, prin rata absorbției oxigenului în sînge, și în al doilea rînd prin rata ventilației alveolare care asigură pătrunderea de noi cantități de oxigen în plămîni.

Fig. 28-2 ilustrează efectele hiperventilației alveolare și ale ratei preluării oxigenului de către sînge asupra presiunii

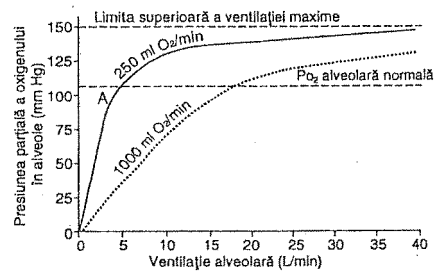


Fig. 28-2. Efectele ventilației alveolare asupra P_{O_2} alveolar, la două rate diferite ale absorbției oxigenului în sînge.

oxigenului alveolar (P_{AO_2}). Curba continuă reprezintă absorbția oxigenului la o rată de 250 ml/min, iar curba întreruptă la o rată de 1.000 ml/min. În cazul unui debit ventilar normal de 4,2 litri/min și la un consum de oxigen de 250 ml/min, presiunea parțială normală a oxigenului (104 mm Hg) în aerul alveolar este atinsă în punctul A. Cînd consumul de oxigen (absorbția de oxigen) crește la 1.000 ml/min, situație înfîntată în cursul efortului fizic moderat, pentru a menține P_{AO_2} la valoarea stabilă de 104 mm Hg, debitul ventilației alveolare trebuie să crească de patru ori.

Un alt aspect ilustrat în fig. 28-2 constă în faptul că prin hiperventilație maximală de aer atmosferic nu se poate crește P_{AO_2} peste valoarea de 149 mm Hg, aceasta reprezentînd valoarea maximă a P_{O_2} în aerul atmosferic umed (saturat cu vapori de apă). Dacă individul respiră un amestec gazos avînd valori ale presiunii oxigenului mai mari de 149 mm Hg, atunci P_{AO_2} poate să atingă aceste valori mai mari.

Concentrația și presiunea CO₂ în aerul alveolar

Dioxidul de carbon se formează permanent în organism și se degajă în alveole, de unde este îndepărtat prin ventilație. Fig. 28-3 ilustrează corelația dintre ventilația alveolară, excreția CO₂ din sînge în alveole (egală cu producția de dioxid de carbon) și P_{ACO_2} . Curba continuă reprezintă excreția (producția) normală de CO₂, de 200 ml/min. La o ventilație normală de 4,2 litri/min, presiunea parțială normală a CO₂ în aerul alveolar (40 mm Hg) este atinsă în punctul A din fig. 28-3.

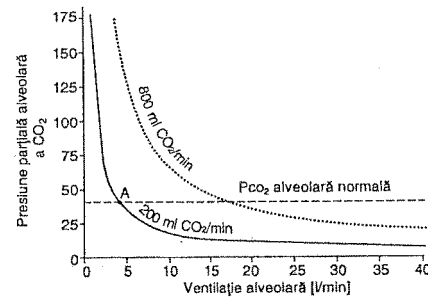


Fig. 28-3. Efectul ventilației alveolare și al ratei excreției CO₂ din sînge asupra P_{CO_2} alveolar.

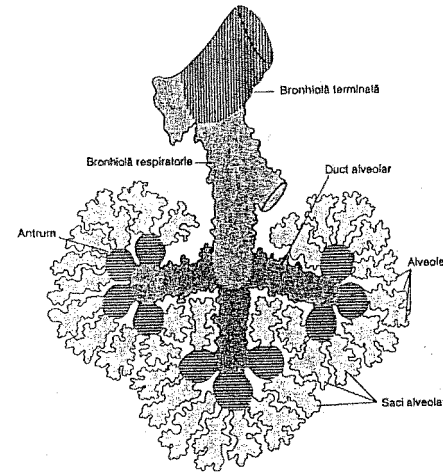


Fig. 28-4. Acinul respirator (După W. S. Miller: The Lung, Springfield, Ill, Charles Thomas, 1947)

Din fig. 28-3 mai rezultă încă două aspecte: Primul, *evidențiază că P_{CO_2} alveolar crește direct proporțional cu rata excreției alveolare a CO₂*, așa cum indică panta ascendentă a curbei punctate ce se înscrie în cazul unei excreții de 800 ml CO₂/min. Al doilea evidențiază faptul că *P_{CO_2} alveolar descreește invers proporțional cu ventilația alveolară*. Așadar, concentrațiile și presiunile parțiale ale ambelor gaze respiratorii din aerul alveolar sînt determinate de rata absorbției sau secreției acestor gaze și de ventilația alveolară.

DIFUZIUNEA GAZELOR PRIN MEMBRANA RESPIRATORIE

Unitatea respiratorie. Fig. 28-4 ilustrează o unitate respiratorie. Aceasta se compune dintr-o *bronhiolă respiratorie*, *ducturi alveolare*, *antriumuri* și *alveole*. Există aproximativ 300 milioane alveole pentru ambii plămîni, fiecare avînd un diametru de aprox. 0,2 mm. Pereții alveolelor sînt extrem de subțiri, iar între ei se află o rețea destul de solidă de capilare bogat anastomozate între ele, ilustrată în fig. 28-5. Datorită acestor plexuri capilare extrem de extinse, schimbul de gaze dintre aerul alveolar și sîngele capilar, devine posibil. Acest schimb are loc prin membranele tuturor porțiunilor terminale ale plămînilor. Aceste membrane sînt denumite, generic, *membrane respiratorii sau membranele pulmonare*.

Membrana respiratorie. În partea stîngă a fig. 28-6 este ilustrată, în secțiune transversală, ultrastructura membranei respiratorii, iar în partea dreaptă, este figurată o hematie. Se sugerează, de asemenea, difuziunea oxigenului dinspre alveolă spre eritrocit, precum și difuziunea în sens invers a dioxidului de carbon. De notat, în special, faptul că membrana respiratorie are mai multe straturi diferite,

Cu toate că are un număr mare de straturi, grosimea medie a membranei respiratorii este de 0,6 microni, puțînd atinge în anumite locuri numai 0,2 microni.

Prin studii histologice, se estimează că suprafața totală a membranei respiratorii la adultul sănătos este de 50-100 metri pătrați. (Aceasta echivalează aproximativ cu suprafața podelei unei camere de 8x10 m). Cantitatea de sînge existent la un moment dat în capilarele pulmonare este de 60 pînă la 140 mililitri. Imaginați-vă acum acest volum înfîm de sînge întins pe întreaga suprafață de 8x10 m a podelei și veți înțelege cu ușurință rapiditatea schimburilor gazoase respiratorii.

Factorii de care depinde rata difuziunii gazelor prin membrana respiratorie

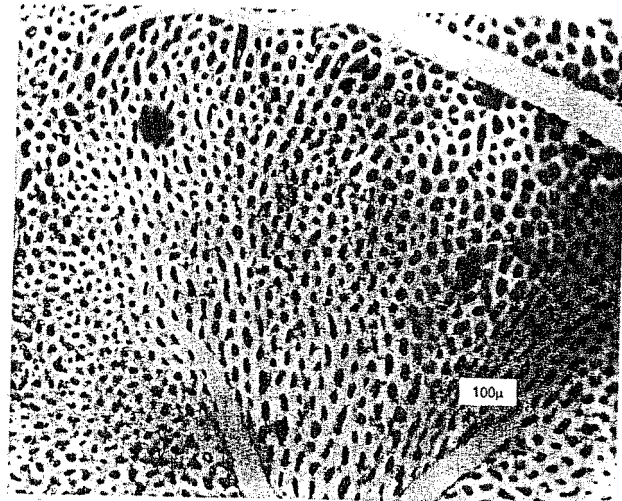
Revenind la discuțiile anterioare cu privire la difuziunea într-un mediu apos, putem folosi același raționament și aplica aceeași formulă și în cazul difuziunii gazelor prin membrana respiratorie. Astfel, factorii de care depinde rapiditatea traversării membranei de către un gaz sînt: (1) *grosimea membranei*, (2) *mărirea suprafeței membranei*; (3) *coeficientul de difuziune al gazului prin substanța membranei* adică prin apa membranei; (4) *diferența de presiune de o parte și de alta a membranei*.

Grosimea membranei respiratorii poate crește, cel mai frecvent în caz de edem interstițial sau alveolar, astfel că gazele au de traversat în plus grosimea lichidului de edem. De asemenea în bolile pulmonare ce duc la fibroză, se produc îngroșări ale unor porțiuni din membrana respiratorie. Deoarece rata difuziunii este invers proporțională cu grosimea membranei, orice factor care determină creșterea grosimii membranei cu mai mult de două-trei ori față de normal, poate afecta semnificativ schimbul normal de gaze respiratorii.

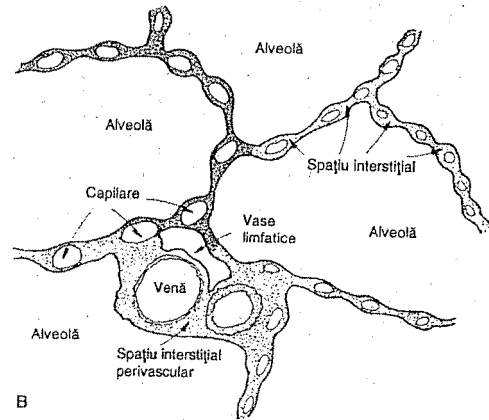
Mărirea suprafeței membranei respiratorii poate fi redusă mult în numeroase condiții patologice. De exemplu, în urma extirpării unui plămîni, suprafața membranei respiratorii se reduce la jumătate. De asemenea în caz de *emfizem*, ca urmare a coalescenței pereților alveolari urmată de rezorbția acestora, dimensiunile alveolei cresc, dar suprafața totală respiratorie scade considerabil, din cauza dispariției pereților alveolari. Atunci cînd suprafața totală se reduce la o treime sau la o pătrime din normal, apar tulburări ale schimburilor de gaze prin membrană, chiar și în *condiții de repaus*. În cazul sportului de performanță, sau al altor eforturi fizice intense, descreșteri oricît de neînsemnate ale suprafeței plămînilor pot afecta în mod serios schimburile de gaze respiratorii.

Coefficientul de difuziune alveolo-capilar al fiecărui gaz depinde de *solubilitatea* sa în membrană și este invers proporțional cu *rădăcina pătrată a greutatei moleculare* a gazului. Rata difuziunii prin membrana respiratorie este aproape aceeași cu rata difuziunii în apă. Din această cauză la aceeași diferență de presiune, dioxidul de carbon difuzează prin membrană de 20 ori mai rapid decît oxigenul. Oxigenul, la rîndul său, difuzează de 2 ori mai rapid decît azotul.

Diferența de presiune la nivelul membranei respiratorii reprezintă diferența dintre presiunea gazului în alveolă și presiunea gazului în sînge. Presiunea alveolară este o măsură a numărului total de molecule dintr-un gaz oarecare ce percutează pe unitatea de timp unitatea de suprafață a alveolei, iar presiunea gazului din sînge reprezintă numărul de molecule ale acestui gaz care tind să evadeze din sînge în direcție opusă. Așadar, diferența dintre aceste două presiuni reprezintă o măsură a *tendenței nete* a gazului de a se mișca prin membrană. Este evident că atunci cînd presiunea unui gaz este mai mare în alveole decît în sînge, ca în cazul



A



B

Fig. 28-5 A: Vedere de ansamblu a rețelei capilare perialveolare. (După Maloney and Castle: Resp. physiol., 7:150, 1969. B: Secțiune transversală prin pereții alveolari și vascularizația lor.

oxigenului, difuziunea netă are loc din alveole în sânge, iar atunci când presiunea gazului în sânge este mai mare decât presiunea sa parțială din alveole, cum este cazul dioxidului de carbon, are loc difuziunea netă a gazului din sânge în alveole.

Capacitatea de difuziune a membranei respiratorii

Abilitatea membranei respiratorii de a transfera un gaz între alveole și sângele alveolar poate fi exprimată în termeni

cantitativi prin *capacitatea de difuziune* a acestei membrane, care reprezintă volumul unui gaz care difuzează prin membrană în fiecare minut la o diferență de presiune de 1 mm Hg.

Evident că toți factorii, discutați anterior, care afectează difuziunea prin membrana respiratorie, pot afecta și capacitatea de difuziune.

Capacitatea de difuziune pentru oxigen. La bărbatul adult tânăr, *capacitatea de difuziune pentru oxigen*, în condiții de repaus, are valoarea medie de 21 ml/min/mm Hg. Ce reprezintă această valoare din punct de vedere funcțional? În condițiile respirației liniștite de repaus, media diferenței

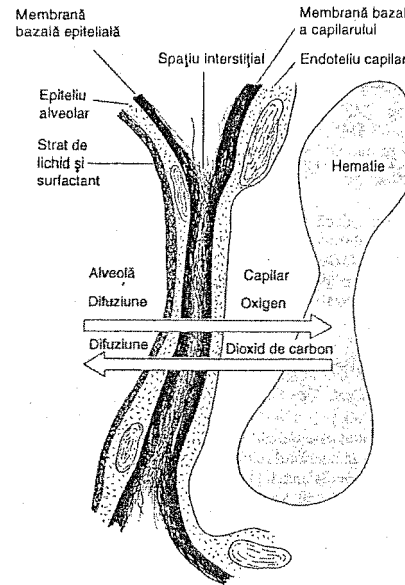


Fig. 28-6. Ultrastructura membranei respiratorii (secțiune transversală).

de presiune a oxigenului de o parte și de alta a membranei respiratorii este de 11 mm Hg. Făcând produsul dintre această presiune și capacitatea de difuziune -- (11 x 21) obținem valoarea de 230 ml oxigen care poate difuza prin membrana respiratorie în fiecare minut. Această cifră reprezintă, de fapt, rata consumului de oxigen a organismului în repaus.

Variația capacității de difuziune pentru oxigen în timpul efortului fizic. În timpul eforturilor fizice foarte intense sau în alte condiții, care măresc mult debitul sanguin pulmonar și ventilația alveolară, capacitatea de difuziune pentru oxigen, la adultul tânăr sănătos, crește la o valoare maximă de 65 ml/min/mm Hg, ceea ce reprezintă o creștere de trei ori față de valorile de repaus. Această creștere se datorește în special deschiderii suplimentare de capilare pulmonare, care erau închise în starea de repaus, crescând astfel suprafața de schimb. Astfel, în timpul efortului fizic, oxigenarea sângelui crește nu numai ca urmare a creșterii ventilației, ci și datorită creșterii capacității membranei respiratorii de a transfera oxigenul în sânge.

Capacitatea de difuziune pentru dioxidul de carbon. Capacitatea de difuziune pentru dioxidul de carbon nu se poate măsura din cauza următoarei dificultăți tehnice: difuziunea dioxidului de carbon are loc atât de rapid, încât presiunea parțială medie a acestui gaz în sânge este aproape la fel cu cea din alveole. Diferența dintre valorile medii este sub 1 mm Hg, prea mică spre a putea fi măsurată cu tehnicile actuale.

Totuși, determinări ale difuziunii altor gaze au evidențiat relația directă dintre coeficientul de difuziune al gazului respectiv și capacitatea de difuziune. Deoarece coeficientul de difuziune al CO₂ este de 20 ori mai mare ca cel al O₂, putem estima la individul adult o capacitate de difuziune pentru CO₂ egală cu 400-450 ml/min/mm Hg, în repaus și de aproximativ 1200-1300 ml/min/mm Hg în condiții de efort fizic.

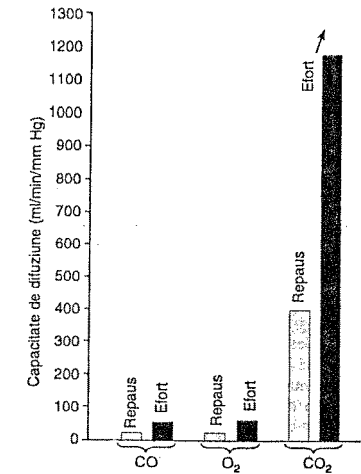


Fig. 28-7. Capacitățile de difuziune pulmonară ale monoxidului de carbon, oxigenului și dioxidului de carbon, în plămâni normale.

Fig. 28-7 redă comparativ valorile măsurate sau calculate ale capacităților de difuziune pentru oxigen, dioxid de carbon și monoxid de carbon, în condiții de repaus și în timpul efortului fizic. Se constată capacitatea de difuziune extrem de mare a dioxidului de carbon, precum și efectul efortului fizic asupra capacității de difuziune a tuturor acestor gaze.

Preluarea oxigenului alveolar de către singele pulmonar

Partea de sus a fig. 28-8, ilustrează o alveolă pulmonară alipită de un capilar pulmonar precum și difuziunea moleculelor de oxigen între aerul alveolar și sângele

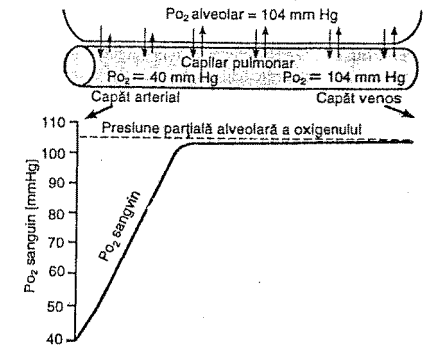


Fig. 28-8. Preluarea oxigenului de către sângele capilar pulmonar. (Curba din această figură a fost realizată după date din Milhorn și Pulley: Biophys. J., 8:337, 1968)

pulmonar. P_{O_2} în aerul alveolar este în medie de 104 mm Hg, în timp ce P_{O_2} în sângele venos capilar este de numai 40 mm Hg din cauză că o mare cantitate de oxigen a fost extrasă din sânge la trecerea acestuia prin țesuturi. Diferența inițială de presiune care determină difuziunea oxigenului este de $104 - 40 = 64$ mm Hg. Curba de sub capilar exprimă creșterea progresivă a P_{O_2} , pe măsură ce sângele străbate capilarul. Se vede că P_{O_2} crește și egalează pe cea din alveolă, atingând valoarea de 104 mm Hg, în timp ce sângele abia a parcurs prima treime a capilarului.

Preluarea oxigenului de către sângele pulmonar în timpul efortului fizic. În timpul eforturilor fizice intense, cerințele de oxigen ale organismului pot crește de 20 de ori față de normal. În plus, din cauza creșterii debitului cardiac, se reduce la mai puțin de jumătate față de normal și timpul de trecere al sângelui prin capilar, cu toate că acum sînt mai multe capilare deschise. Așadar, există două motive care ar putea să conducă la tulburări în oxigenarea sîngelui. Totuși, datorită valorii mari a *factorului de siguranță* al difuziunii oxigenului prin membrana pulmonară, sângele părăsește capilarul pulmonar *saturat aproape complet* cu oxigen. Acest fenomen are două explicații:

În primul rînd, așa cum s-a discutat deja, în timpul efortului fizic are loc o creștere de peste trei ori a capacității de difuziune pentru oxigen; aceasta rezultă mai ales ca urmare a creșterii numărului de capilare participante la difuziune.

În al doilea rînd, așa cum rezultă și din fig. 28-8, durata trecerii sîngelui prin capilarul pulmonar este, în condiții de repaus, de trei ori mai mare decît timpul minim necesar saturației complete cu oxigen a acestuia. De aceea, chiar dacă efortul fizic determină o scurtare a duratei de expunere a sîngelui, mai rămîne timp suficient pentru oxigenarea completă sau aproape completă a sîngelui.

Difuziunea oxigenului din capilare în lichidul interstițial

Sîngele arterial ajunge la țesuturi avînd încă P_{O_2} de 95 mm Hg. Pe de altă parte, p_{O_2} din lichidul interstițial este de numai 40 mm Hg (fig. 28-9). Această diferență inițială foarte mare a presiunilor parțiale determină o difuziune extrem de rapidă a oxigenului din sânge spre țesuturi, încît, după un timp foarte scurt, P_{O_2} sanguin scade la valoarea de 40 mm Hg, existentă în interstițiu. Din această cauză, P_{O_2} în sângele care sosește în vene dinspre capilarele tisulare are de asemenea valoarea de 40 mm Hg.

Influența debitului sanguin și a metabolismului tisular asupra P_{O_2} din lichidul interstițial. Dacă debitul sanguin tisular crește, la țesuturi vor fi transportate cantități mai mari de oxigen și, în consecință, P_{O_2} din lichidul interstițial va crește. Limita superioară de creștere a P_{O_2} , chiar în condițiile unui debit sanguin maxim, este în mod normal de 95 mm Hg, deoarece aceasta este presiunea O_2 arterial.

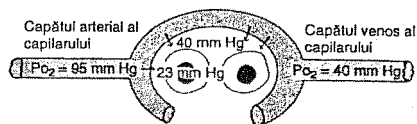


Fig. 28-9. Difuziunea oxigenului din capilarul tisular la celule.

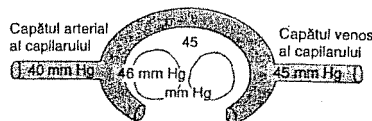


Fig. 28-10. Preluarea dioxidului de carbon de către sângele din capilare.

Invers, dacă țesutul consumă mai mult oxigen pentru nevoile sale metabolice, P_{O_2} din lichidul interstițial va scădea.

În concluzie, P_{O_2} tisular este rezultatul echilibrului dintre: (1) rata transportului oxigenului prin sânge la țesuturi, și (2) rata utilizării oxigenului de către țesuturi.

Difuziunea oxigenului din capilare la celule

Oxigenul este utilizat în permanență de către celule. De aceea P_{O_2} în interiorul celulei este mai scăzut decît în capilare. În funcție de distanța față de capilar, P_{O_2} celular variază între 5 și 40 mm Hg, cu o medie de 23 mm Hg. Dat fiind faptul că P_{O_2} minim necesar pentru satisfacerea deplină a nevoilor metabolice ale celulelor este de numai 1-3 mm Hg, rezultă că valoarea medie de 23 mm Hg este mai mult decît suficientă și reprezintă un considerabil factor de siguranță.

Difuziunea dioxidului de carbon din celule în capilarele tisulare și din capilarele pulmonare în alveole

Cu ocazia utilizării oxigenului de către celule, în țesuturi se formează CO_2 a cărui presiune parțială intracelulară va crește. Aceasta va determina difuziunea dioxidului de carbon din celule spre capilarele tisulare, fiind apoi transportat de către sânge la plămîni, unde el difuzează din capilarele pulmonare în alveole. Se constată că în fiecare punct al lanțului de transport a gazelor, CO_2 difuzează exact în sens opus difuziunii oxigenului. Există totuși o diferență majoră între difuziunea dioxidului de carbon și difuziunea oxigenului: *dioxidul de carbon difuzează de 20 ori mai rapid decît oxigenul*. De aceea și diferențele de presiune care determină difuziunea dioxidului de carbon la toate nivelele sînt cu mult mai mici decît cele care determină difuziunea oxigenului. Aceste presiuni sînt: (fig. 28-10)

1. PCO_2 intracelular, aproximativ 46 mm Hg; PCO_2 interstițial, aprox. 45 mm Hg;
2. PCO_2 în sângele arterial care intră în țesut, 40 mm Hg; PCO_2 în sângele venos care părăsește țesutul, aprox. 45 mm Hg; PCO_2 în sângele capilar tisular care s-a echilibrat cu PCO_2 interstițial, este de asemenea 45 mm Hg.
3. PCO_2 din sângele venos al capilarului pulmonar, 45 mm Hg; PCO_2 din aerul alveolar, 40 mm Hg; Așadar, este suficientă o diferență de numai 5 mm Hg, pentru a produce întregul proces de eliminare prin difuziune a dioxidului de carbon din capilarele pulmonare în alveole. Mai mult, așa cum este ilustrat în fig. 28-11, PCO_2 din sângele capilar pulmonar scade rapid, atingînd valoarea de echilibru cu aerul alveolar (40 mm Hg) înainte ca sângele să fi parcurs

prima treime din lungimea totală a capilarului. Are loc un efect similar cu cel discutat anterior la difuziunea oxigenului.

Influența debitului sanguin și a metabolismului tisular asupra PCO_2 interstițial. Debitul sanguin prin capilarele tisulare ca și metabolismul țesuturilor afectează PCO_2 tisular într-un mod exact opus afectării P_{O_2} tisular. Este de altfel ușor de înțeles că intensificarea metabolismului va crește CO_2 tisular, în timp ce creșterea debitului sanguin va "spăla" CO_2 , diminuînd concentrația acestuia.

FUNCȚIA HEMOGLOBINEI ÎN TRANSPORTUL OXIGENULUI PRIN SINGELE ARTERIAL

În mod normal, aproximativ 97% din oxigen este transportat de la plămîni la țesuturi combinat chimic cu hemoglobina din globulele roșii. Restul de 3% este transportat în stare dizolvată în apa din plămîni și din celulele sanguine. Așadar, în mod normal, aproape tot oxigenul este transportat la țesuturi de către hemoglobină.

Structura chimică a hemoglobinei a fost prezentată la capitolul 24, în care s-a subliniat faptul că molecula de oxigen se combină labil și reversibil cu gruparea hem a moleculei de hemoglobină. Oxigenul se combină cu hemoglobina la nivelul capilarelor pulmonare unde valoarea P_{O_2} este ridicată și este eliberat de către hemoglobină la nivelul capilarelor tisulare, unde presiunea oxigenului este joasă. Această reacție se află la baza transportului celei mai importante cantități de oxigen de la plămîni la țesuturi.

Curba de disociere a oxihemoglobinei. În fig. 28-12 este ilustrată creșterea progresivă a procentului de oxihemoglobină (saturația procentuală a hemoglobinei) pe măsura creșterii P_{O_2} . Din analiza acestei curbe se poate trage concluzia că în sângele arterial unde P_{O_2} este de 95 mm Hg, saturația normală cu oxigen a hemoglobinei reprezintă 97%. Pe de altă parte, în sângele venos normal unde P_{O_2} este 40 mm Hg, saturația cu oxigen a hemoglobinei va fi de numai 75%.

Cantitatea maximă de oxigen care se poate combina cu hemoglobina din sânge. La individul sănătos, fiecare decilitru de sânge conține aproximativ 15 g de hemoglobină.

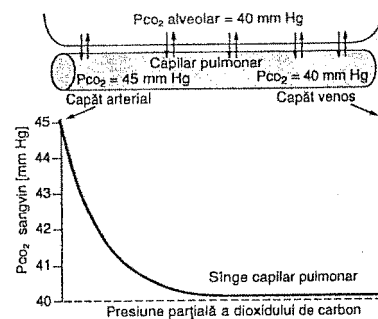


Fig. 28-12. Curba de disociere a oxihemoglobinei.

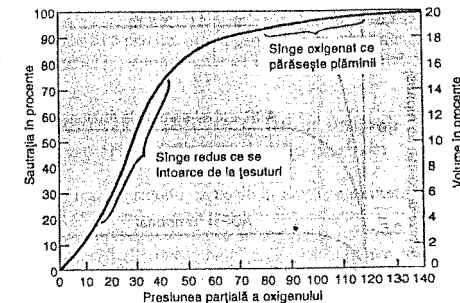


Fig. 28-12. Curba de disociere a oxihemoglobinei.

Fiecare gram de hemoglobină poate fixa 1,34 ml oxigen. De aici rezultă că la o saturație de 100% a Hb fiecare decilitru de sânge arterial poate transporta aproape 20 ml oxigen. Uzual se spune că oxigenul din sângele arterial reprezintă 20 volume la sută.

Cantitatea de oxigen eliberată de hemoglobină la țesuturi. În mod normal, la o saturație a hemoglobinei cu oxigen de 97%, sângele arterial conține aproximativ 19,4 ml oxigen la decilitru. La trecerea prin capilare această cantitate este redusă la 14,4 ml în medie. Rezultă că, în condiții normale fiecare decilitru de sânge cedează la țesuturi aproximativ 5 ml oxigen.

Transportul oxigenului în condiții de efort fizic intens. În cursul eforturilor fizice de mare intensitate, musculatura scheletică utilizează foarte mult oxigen, astfel că P_{O_2} din țesutul muscular scade pînă la valoarea de 15 mm Hg. La această presiune, hemoglobina din fiecare decilitru de sânge mai poate lega doar 4,4 ml oxigen, așa cum de altfel este ilustrat și în fig. 28-12. Rezultă că, în cursul efortului fizic, fiecare decilitru de sânge poate ceda 15 ml oxigen. Aceasta reprezintă o creștere de trei ori față de normai a cantității de oxigen pe care fiecare volum de sânge îl transportă la țesuturi. Dacă ne reamintim că în timpul unei curse de fond, la un alergător antrenat, debitul cardiac poate crește de peste șapte ori față de normal, obîinem prin înmulțirea acestor două cifre o creștere de aproximativ 20 de ori a cantității de oxigen furnizate la țesuturi. De altfel, aceasta reprezintă și limita maximă care poate fi atinsă.

Utilizarea metabolică a oxigenului de către celule

Relația dintre P_{O_2} intracelular și rata utilizării oxigenului. Pentru desfășurarea normală a metabolismului celular este suficientă o presiune destul de redusă a oxigenului. Explicația acestui fapt este dată la capitolul 47. Sistemul enzimelor respiratorii este astfel adaptat încît el funcționează la capacitate maximă la P_{O_2} cuprinse între 1-3 mm Hg. Activitatea enzimatică nu mai crește la P_{O_2} mai mari. Altfel spus, la P_{O_2} mai mari de 3 mm Hg, aprovizionarea cu oxigen a țesuturilor încetează de a mai fi condiție limitatoare de rată a activității enzimelor respiratorii. În schimb, în aceste condiții principalul factor limitativ de rată devine concentrația de adenosin difosfat (ADP) din celule, așa cum a fost explicat în capitolul 3. Acest efect este ilustrat

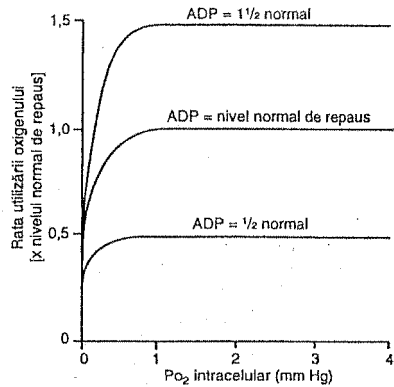


Fig. 28-13. Efectul P_{O_2} intracelular asupra ratei de utilizare a oxigenului de către celule. Se observă că o creștere a concentrației intracelulare de adenozin difosfat (ADP) determină creșterea ratei de utilizare a oxigenului.

În fig. 28-13, în care este reprezentată relația dintre P_{O_2} intracelular și rata utilizării oxigenului. Notați că, ori de câte ori P_{O_2} depășește valoarea de 1-3 mm Hg, rata utilizării oxigenului devine constantă la oricare din concentrațiile de ADP din celulă. Pe de altă parte, atunci când variază concentrația ADP, rata utilizării oxigenului variază proporțional cu variația concentrației ADP.

Reamintim că la capitolul 3 am arătat că, atunci când ATP este utilizat în celulă ca sursă de energie, el este convertit în ADP. Creșterea concentrației de ADP determină, la rândul ei, creșterea utilizării oxigenului și a celorlalți compuși nutritivi care se combină cu oxigenul pentru a elibera energie. Această energie este folosită pentru refacerea ATP. De aceea, în condiții normale, rata utilizării oxigenului la nivel celular este controlată, în final, de rata eliberării de energie în celulă, adică de rata formării ADP din ATP. Disponibilitatea de oxigen devine un factor limitant numai în condiții anormale de hipoxie.

Transportul oxigenului în stare dizolvată

La o P_{O_2} arterială normală de 95 mm Hg, fiecare decilitr de apă sanguină conține aproximativ 0,29 ml oxigen dizolvat fizic. La nivelul capilarelor tisulare unde P_{O_2} sanguin scade la 40 mm Hg, mai rămân dizolvate numai 0,12 ml oxigen. Cu alte cuvinte, fiecare decilitr de sînge cedează din forma dizolvată numai 0,17 ml oxigen, în comparație cu 5 ml cedați din formă de oxihemoglobină. Forma dizolvată reprezintă numai 3%, în comparație cu forma legată chimic ce reprezintă 97% din cantitatea de oxigen transportată de la plămîni la țesuturi. Dacă un individ respiră oxigen la o mare presiune a O_2 , în alveole ponderea oxigenului dizolvat crește foarte mult realizînd un exces important de oxigen tisular ce poate "intoxica țesuturile cu oxigen". Aceste stări se însoțesc adesea de convulsii, urmate uneori de moartea pacientului, așa cum se va vedea la capitolul 30, în legătură cu respirația în condiții de hiperbarism.

Combinarea hemoglobinei cu monoxidul de carbon – dislocarea oxigenului

Monoxidul de carbon se combină cu hemoglobina, fixîndu-se în același punct al Hb unde se fixează și oxigenul, fapt ce duce la dislocarea acestuia. Mai mult, aviditatea monoxidului de carbon pentru molecula de hemoglobină este de 250 ori mai mare comparativ cu cea a oxigenului. De aceea o presiune parțială a monoxidului de carbon în alveole de numai 0,4 mm Hg (reprezentînd 1/250 din valoarea P_{O_2} alveolar) conferă șanse egale cu ale oxigenului de a se lega de hemoglobină, înțit jumătate din hemoglobina din sînge se combină cu monoxidul de carbon în loc de oxigen. Din această cauză, o presiune a monoxidului de carbon puțin mai mare de 0,4 mm Hg (aprox. 0,7 mm Hg) sau o concentrație a monoxidului de carbon în aer de numai 0,1% pot fi letale.

O persoană intoxicată grav cu monoxid de carbon poate fi tratată cu succes dacă i se dă să respire oxigen pur, deoarece la presiuni crescute în aerul alveolar, oxigenul dislocă monoxidul de carbon din combinația sa cu hemoglobina, mult mai rapid decît oxigenul aflat la presiune joasă în aerul atmosferic.

TRANSPORTUL DIOXIDULUI DE CARBON ÎN SÎNGE

Transportul dioxidului de carbon în sînge nu pune atîtea probleme ca transportul oxigenului deoarece, în majoritatea condițiilor anormale dioxidul de carbon poate fi transportat în cantități mult mai mari decît oxigenul. Totuși, cantitatea de dioxid de carbon din sînge se corelează mult cu echilibrul acidobazic al lichidelor corpului, care a fost discutat la cap. 23.

În condiții normale de repaus, fiecare decilitr de sînge transportă de la țesuturi la plămîni aproximativ 4 ml dioxid de carbon.

Formele chimice de transport ale dioxidului de carbon

Procesul de transport al dioxidului de carbon începe cu difuziunea acestuia din celule sub formă de molecule de CO_2 dizolvate fizic. Ajuns în capilare, dioxidul de carbon inițiază

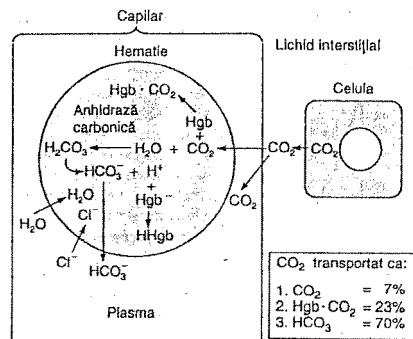


Fig. 28-14. Transportul dioxidului de carbon în sînge.

aproape instantaneu numeroase reacții fizice și chimice, esențiale pentru transportul CO_2 , așa cum este ilustrat în fig. 28-14.

Transportul dioxidului de carbon în stare dizolvată. O mică parte din dioxidul de carbon este transportată la plămîni în stare dizolvată. Reamintim că P_{CO_2} are valoarea de 45 mm Hg în sîngele venos și de 40 mm Hg în sîngele arterial. Cantitatea de dioxid de carbon dizolvată în lichidele corpului la presiunea de 45 mm Hg este de 2,7 ml/dl, iar la presiunea parțială de 40 mm Hg de 2,4 ml/dl. Prin urmare, fiecare decilitr de sînge transportă efectiv numai 0,3 ml CO_2 în stare dizolvată. Aceasta reprezintă aproximativ 7% din cantitatea totală transportată.

Transportul dioxidului de carbon sub formă de ioni de bicarbonat. Reacția dioxidului de carbon cu apa din eritrocite. Rolul anhidrazei carbonice. Dioxidul de carbon dizolvat în plasmă reacționează cu apa formînd acidul carbonic. Aici, reacția se desfășoară lent. Această reacție are loc și în eritrocite, dar cu o viteză mult mai mare datorită prezenței enzimelor *anhidraza carbonică* ce catalizează reacția, accelerînd-o de peste 5000 ori. În loc să dureze secunde sau chiar minute, ca în plasmă, la nivelul eritrocitului această reacție ajunge la echilibru într-o fracțiune de secundă. Aceasta permite unei cantități foarte mari de dioxid de carbon să reacționeze cu apa eritrocitului, înainte ca sîngele să fi părăsit capilarele tisulare.

Disocierea acidului carbonic în ioni bicarbonat și hidrogen. În următoarea fracțiune de secundă, acidul carbonic disociază în ioni de hidrogen și de bicarbonat. Cea mai mare parte din ionii de hidrogen se combină cu hemoglobina, care este un puternic tampon acidobazic. În schimb, cea mai mare parte din ionii de bicarbonat difuzează în plasmă în schimbul ionilor de clor, care difuzează în eritrocit pentru a le lua locul. Din această cauză, conținutul în ioni de clor al eritrocitelor din sîngele venos este mai ridicat față de al eritrocitelor din sîngele arterial. Acesta este fenomenul *migrării clorului*.

Combinația reversibilă dintre dioxidul de carbon și apa eritrocitului, catalizată de anhidraza carbonică asigură transportul de la țesuturi la plămîni a 70% din totalul CO_2 . Aceasta reprezintă modalitatea cea mai importantă de transport al dioxidului de carbon.

Transportul dioxidului de carbon în combinație cu hemoglobina și proteinele plasmatice carbamin-hemoglobina. În afară de combinația cu apa, dioxidul de carbon se mai poate combina direct cu hemoglobina, formînd carbaminhemoglobina ($HbCO_2$). Această combinație este reversibilă, legătura dintre dioxidul de carbon și hemoglobină fiind labilă, așa că CO_2 va fi eliberat cu ușurință în alveole, unde pCO_2 este mai mică decît în țesuturi. O cantitate mică de CO_2 reacționează în același mod și cu proteinele plasmatice, dar aceasta are o semnificație minoră deoarece cantitatea acestor proteine reprezintă o pătrime din cantitatea de hemoglobină. Cantitatea *teoretică* de CO_2 ce poate fi transportată sub formă de carbamați, reprezintă 30% din cantitatea totală, adică 1,5 ml de CO_2 /dl sînge. Oricum, această reacție decurge mult mai lent în comparație cu

formarea acidului carbonic în eritrocit, înțit se poate considera că practic, prin legarea CO_2 la grupările aminice se asigură transportul a numai 15 – 25% din totalul de CO_2 .

Variația acidității sîngelui în timpul transportului dioxidului de carbon

Formarea acidului carbonic în urma pătrunderii CO_2 în sînge determină o scădere a pH-ului sanguin. Din fericire, are loc interacțiunea dintre acest acid și sistemele tampon din sînge, înțit concentrația ionilor de hidrogen nu crește mult. În mod obișnuit pH-ul sîngelui arterial este 7,41, iar după ce sîngele s-a încălțat la țesuturi cu dioxid de carbon, pH-ul sîngelui venos scade la 7,37. Cu alte cuvinte, are loc o scădere a pH-ului cu 0,04 unități. Când CO_2 este eliberat din sînge la nivelul plămînilor, pH-ul crește din nou la valoarea din sîngele arterial. În timpul efortului fizic, sau în alte stări caracterizate printr-o activitate metabolică intensă, ori atunci cînd circulația sîngelui printr-un țesut este încetinită, se produce o descreștere a pH-ului sanguin și tisular cu 0,5 unități, sau chiar mai mult, generînd o acidoză tisulară foarte severă.

COEFICIENTUL RESPIRATOR

Studentul care a citit cu atenție acest capitol a remarcat faptul că fiecare decilitr de sînge transportă 5 ml oxigen de la plămîni la țesuturi și numai aproximativ 4 ml CO_2 de la țesuturi spre plămîni. De aceea, în condiții normale de repaus, dioxidul de carbon expirat reprezintă numai 80% din volumul de oxigen captat la plămîni. Raportul dintre debitul de dioxid de carbon expirat și debitul de oxigen captat la plămîni se numește *coeficientul de schimb respirator (R)*, adică:

$$R = \frac{\text{Debitul de dioxid de carbon expirat}}{\text{Debitul de oxigen consumat (captat)}}$$

Valoarea coeficientului R variază în funcție de condițiile metabolice. Cînd un individ utilizează metabolic exclusiv glucide, valoarea coeficientului respirator este egală cu 1, iar cînd utilizează numai lipide, valoarea acestuia scade la 0,7. Explicația acestei diferențe este următoarea: cînd oxigenul este utilizat pentru metabolizarea glucidelor, pentru fiecare moleculă de oxigen consumată se formează cîte o moleculă de dioxid de carbon. În cazul lipidelor, o parte din oxigen se combină cu ionii de hidrogen din molecula acestora spre a forma apă în loc de dioxid de carbon și de aceea valoarea lui R scade de la 1 cînd sînt metabolizate glucide, la 0,7 cînd sînt metabolizate lipide. Coeficientul respirator tisular va fi discutat la capitolul 47.

În cazul unui individ care metabolizează un amestec de glucide, lipide și proteine, valoarea medie pentru R este considerată a fi 0,825.

CO ₂ transportat ca:	
1.	CO ₂ = 7%
2.	Hgb·CO ₂ = 23%
3.	HCO ₃ = 70%

REFERINȚE

- Bidani, A and Crandall, E.D.: Velocity of CO₂ exchanges in the lungs. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:639, 1988.
- Gonzales, N.C. and Fedde, M.R. (eds.): Oxygen Transfer from Atmosphere to Tissues. New York, Plenum Publishing Corp., 1988
- Guyton, A.C. et al: An arteriovenous oxygen recorder. *J.Appl.Physiol.*, 10:158, 1957.
- Klocke, R.A.: Velocity of CO₂ exchange in the blood. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:625, 1988.
- Konigsberg, W.: Protein structure and molecular dysfunction: Hemoglobin, in Bondy, P.K. and Rosenberg, L.E. (eds.): *Metabolic Control and Disease*, 8th ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1980, p.27.
- Lane, E.E. and Walker, J.F.: *Clinical Arterial Blood Gas Analysis*, St.Louis, C.V.Mosby Co., 1987.

- Mochizuki, M. et al (eds.): *Oxygen Transport to the Tissue X*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
- Paiva, M. and Engel, L.A.: Theoretical studies of gas mixing and ventilation distribution in the lung. *Physiol.Rev.*, 67:750, 1987.
- Perutz, M.F.: hemoglobin structure and respiratory transport. *Sci.Am.*, 269(6):92, 1987.
- Quintanilha, A. (ed.): *Oxygen Radicals in Biological Systems*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
- Riggs, A.F.: The Bohr effect. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:181, 1988.
- Tamoru, M., et al: In vivo study of tissue oxygen metabolism using optical and nuclear magnetic resonance. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:813, 1989.

INTREBĂRI:

- Explicați conceptul de presiune parțială a unui gaz dintr-un amestec de gaze.
- Explicați de ce difuziunea netă a unui gaz are loc întotdeauna de la presiune mare la presiune mică, indiferent dacă gazul se află în stare gazoasă, dizolvat în lichidul tisular sau în sânge.
- Explicați de ce presiunea vaporilor de apă în aerul alveolar se menține constantă la valoarea de 47 mm Hg.
- Redați ecuația ratei nete de difuziune a unui gaz dintr-un lichid sau țesut și explicați fiecare termen al ecuației.
- De câte ori este mai mare difuzibilitatea dioxidului de carbon față de cea a oxigenului?
- În cazul unei respirații liniștite, cât timp trebuie să respire un individ pentru ca jumătate din aerul alveolar să fie înlocuit cu aer atmosferic?
- Dați presiunea parțială a oxigenului în aerul alveolar. Cât de mult va crește aceasta la un individ care hiperventilează maximal la nivelul mării?
- Care este concentrația normală a dioxidului de carbon din alveole și care sînt factorii care determină creșterea sau descreșterea acesteia?
- Descrieți anatomia unității respiratorii.
- Enumerați și comentați factorii care determină viteza de difuziune a unui gaz prin membrana respiratorie.
- Definiți capacitatea de difuziune a membranei respiratorii și redați cu aproximație valorile capacității de difuziune pentru oxigen și pentru dioxid de carbon în repaus și în timpul efortului fizic.
- Dați cu aproximație valorile P_o din: alveole, sîngele arterial sistemic, lichidul interstițial și celule. Dați cu aproximație valorile P_{co}, în ordine inversă, de la celule înapoi la alveole.
- Trasați curba de disociere a oxihemoglobinei, redînd corect valorile scalare pentru abscisă și ordonată.
- Care este concentrația intracelulară minimă de oxigen, necesară pentru a permite desfășurarea cu intensitate maximă a proceselor metabolice oxidative ale celulei? În caz că P_o depășește acest nivel minim, cine determină rata utilizării oxigenului?
- Explicați de ce cantități mici de monoxid de carbon pot împiedica transportul oxigenului la țesuturi.
- Enumerați formele chimice de transport ale dioxidului de carbon de la celule la plămîni și redați proporțiile fiecărei forme.
- Definiți coeficientul respirator și redați valorile acestuia în cazul metabolizării glucidelor și lipidelor.

29

Reglarea respirației și insuficiența respiratorie

Sistemul nervos ajustează aproape perfect rata ventilației alveolare la necesitățile organismului, astfel încît presiunea parțială a oxigenului (P_O) ca și presiunea parțială a dioxidului de carbon (P_{CO}) din sîngele arterial sînt cu greu afectate chiar și în timpul exercițiului fizic extrem de intens ca și în majoritatea celorlalte tipuri de stress. În capitolul prezent este descris mecanismul nervos de reglare a respirației. De asemenea, sînt discutate cauzele diferite de insuficiență respiratorie.

CENTRUL RESPIRATOR

"Centrul respirator" este compus din mai multe grupuri dispersate de neuroni, localizate bilateral în bulbul rahidian și în punte, așa cum se vede și în figura 29-1. El se împarte în 3 grupe mari de neuroni: (1) *grupul respirator dorsal*, localizat în porțiunea dorsală a bulbului rahidian, grup care determină în principal inspirația; (2) *grupul respirator ventral*, localizat în porțiunea ventro-laterală a bulbului rahidian care, în funcție de tipul populației de neuroni care este stimulată, poate comanda atât expirația cît și inspirația și (3) *centrul pneumotaxic*, localizat dorsal, în porțiunea superioară a punții și care ajută la controlul atît al frecvenței, cît și al tipului de mișcări respiratorii. Grupul neuronilor respiratori dorsali joacă rolul fundamental în controlul respirației. În cele ce urmează vom discuta funcțiile acestui grup de neuroni.

Grupul neuronilor respiratori dorsali și rolul lui în inspirație și în determinarea ritmului respirator

Grupul respirator dorsal de neuroni ocupă aproape toată lungimea bulbului rahidian. Majoritatea, dacă nu toți neuronii

săi, sînt localizați în *nucleul tractului solitar*, cu toate că și neuronii adiacenți din substanța reticulată a bulbului joacă roluri importante în controlul respirației. Nucleul tractului solitar este și terminalul senzitiv al nervilor vag și glosfaringian, care, la rîndul lor, transmit semnale senzitive către centrul respirator de la chemoreceptorii și baroreceptorii periferici, ca și de la alte tipuri de receptori din plămîni. Așa cum vom arăta în continuare în acest capitol, toate semnalele din ariile receptorii periferice ajută la controlul respirației.

Descărcările inspiratorii ritmice din grupul respirator dorsal. Ritmul de bază al respirației este generat în principal în grupul neuronilor respiratori dorsali. Chiar atunci cînd nervii periferici aferenți sînt secționați, iar trunchiul cerebral este secționat deasupra și dedesubtul bulbului, grupul neuronilor dorsali încă emite salve repetitive de potențiale de acțiune inspiratorii. Din nefericire, cauza acestor descărcări repetitive este încă necunoscută. La animalele inferioare, în rețeaua neuronală, apare un grup de neuroni care excită un alt grup care la rîndul lui îl inhibă pe primul. Apoi, după o perioadă de timp, mecanismul acesta devine repetitiv continuînd să funcționeze pe toată durata vieții animalului. De aceea, cei mai mulți fiziologi cred că o rețea similară de neuroni localizată în tot bulbul rahidian și care probabil interesează nu numai grupul respirator dorsal, dar și arii nervoase adiacente, poate fi responsabil pentru ritmul respirator de bază.

Panta ("rampa") semnalului inspirator. Semnalul nervos transmis mușchilor inspiratori nu este o salvă instantanee de potențiale de acțiune. Astfel, în respirația normală, semnalul începe foarte slab și crește uniform, în timp de 2 secunde, luînd aspectul unei pante ascendente (rampe). El încetează brusc pentru următoarele aproximativ 3 secunde și apoi se reia un alt ciclu; acest model se repetă la nesfîrșit. Deci, semnalul inspirator se pare că este un *semnal în rampă*. Avantajul evident al acestuia este că el determină o creștere uniformă a volumului plămînilor în timpul inspirației și nu inspirații bruște, suspinoase.

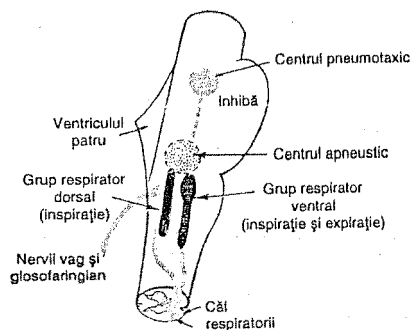


FIG. 29-1. Organizarea anatomică a centrului respirator.

Centrul pneumotaxic – rolul său de limitare a duratei inspirației și de creștere a frecvenței respirației

Centrul pneumotaxic, localizat dorsal, în puntea superioară, transmite continuu impulsuri către aria inspiratorie. Efectul principal al acestora este de a controla punctul de întrerupere al rampei inspiratorii, astfel determinând durata fazei de umplere a ciclului pulmonar. Când semnalele pneumotaxice sînt puternice, inspirația durează doar 0,5 secunde; dar fiind sînt slabe, durează 5 sau mai multe secunde, umplînd astfel plămîinii cu un exces de aer. Prin urmare, rolul centrului pneumotaxic este, în primul rînd, de a limita inspirația. În plus, acțiunea sa are un efect secundar de creștere a frecvenței respirației, deoarece limitarea inspirației scurtează și expirația, deci și întreaga perioadă a ciclului respirator. Astfel, un semnal pneumotaxic puternic poate crește frecvența respirației pînă la 30-40 de respirații/minut.

Grupul neuronilor respiratori ventrali – rolul său în inspirație și expirație

Grupul de neuroni respiratori ventrali se găsește localizat la aproximativ 5 mm anterior și lateral de grupul dorsal de neuroni respiratori. Rolul acestui grup neuronal diferă de cel al grupului respirator dorsal deoarece:

1. Neuronii respiratori ai grupului ventral rămîn aproape total *inactivi* în timpul respirației normale liniștite. Prin urmare, respirația normală de repaus este controlată numai de semnale inspiratorii repetitive din grupul dorsal de neuroni, transmise în principal către diafragm, iar expirația rezultă din reculul elastic al cuștii toracice și al plămînilor.
2. Când semnalele pentru creșterea ventilației pulmonare devin mai mari decît normal, semnalele respiratorii se îndreaptă dinspre mecanismul oscilator de bază al ariei respiratorii dorsale către neuronii respiratori ventrali. În consecință, doar în această situație, aria respiratorie ventrală își aduce contribuția sa la coordonarea respirației.
3. Stimularea electrică a unor neuroni din grupul ventral determină inspirația, în timp ce stimularea altora

determină expirația. Deci, acești neuroni contribuie atât la inspirație cît și la expirație. În plus, ei sînt implicați în elaborarea de semnale expiratorii puternice către mușchii abdominali în timpul expirației forțate. Astfel, această arie operează, mai mult sau mai puțin, ca un mecanism de suprastimulare, cînd sînt necesare nivele înalte de ventilație pulmonară.

Reflexul de limitare a inspirației de către semnalele de inflație pulmonară – reflexul de inflație pulmonară Hering-Breuer

Controlul nervos al respirației, realizat în întregime de către trunchiul cerebral, este ajustat pe baza unor semnale reflexe venite din periferie. Cei mai importanți sînt receptorii de întindere localizați în pereții bronhiilor și bronhiolilor din întregul plămîni. Atunci cînd plămîinii devin supradestîinși, ei transmit semnale prin *nervii vagi* către grupul dorsal de neuroni respiratori. Aceste semnale afectează în mare măsură inspirația, în mod asemănător cu semnalele din centrul pneumotaxic; astfel, cînd plămîinii devin supradestîinși prin hiperinflație, receptorii de întindere activează un tip de răspuns feed-back care oprește rampa inspiratorie și astfel stopează desfășurarea inspirației. Acesta este *reflexul de inflație Hering-Breuer*. La fel ca și semnalele plecate din centrul pneumotaxic, acest reflex poate crește și frecvența respirației.

CONTROLUL CHIMIC AL RESPIRAȚIEI

În ultimă instanță, funcția respirației este de a menține în țesuturi concentrațiile normale de O_2 , CO_2 și ioni de hidrogen. Este cunoscut că funcția respiratorie este în mare măsură responsabilă de schimbările în concentrațiile fiecăruia din acești parametri. În plus, excesul de CO_2 și în special de ioni de hidrogen, stimulează direct centrul respirator, ceea ce duce la creșterea semnalelor inspiratorii și expiratorii către mușchii respiratori. Pe de altă parte, în ceea ce privește controlul respirației, oxigenul nu are efect direct semnificativ asupra centrului respirator. În schimb, el acționează aproape în întregime pe chemoreceptorii periferici localizați în corpul carotidian și aortic. Aceștia la rîndul lor, transmit impulsuri nervoase centrului respirator, pentru controlul respirației. În cele ce urmează vom discuta mai înțil efectul de stimulare de către CO_2 și ionii de hidrogen a centrului respirator.

Controlul chimic direct al activității centrului respirator de către CO_2 și ionii de hidrogen

Aria chemosenzitivă a centrului respirator. Pînă aici am descris activitatea a trei grupe de neuroni din centrul respirator: grupul dorsal, grupul ventral și centrul pneumotaxic. Pînă acum se credea că nici una din aceste zone neuronale nu este afectată direct de variațiile în concentrația sanguină a CO_2 sau a ionilor de hidrogen. Cu toate acestea, există și o asemenea *zonă neuronală chemosenzitivă*, ilustrată în figura 29-2, localizată bilateral și care se întinde pînă la

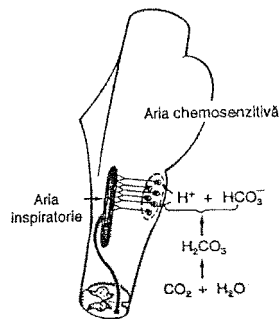


FIG. 29-2. Stimularea ariei inspiratorii de către aria chemosenzitivă, localizată bilateral în bulb, aflată la numai câțiva microni sub suprafața ventral bulbară. Observați, de asemenea, că ionii de hidrogen stimulează aria chemosenzitivă; dioxidul de carbon din lichid generează cei mai mulți ioni de hidrogen.

mai puțin de 1 mm de suprafața ventrală a bulbului rahidian. Această zonă este foarte sensibilă la concentrația ionilor de hidrogen și a PCO_2 din sînge; la rîndul ei, ea excită celelalte porțiuni ale centrului respirator.

Răspunsul neuronilor chemosenzitivi la ionii de hidrogen – stimulul primar

Neuronii senzitivi din zona chemosenzitivă sînt foarte sensibili la concentrațiile ionilor de hidrogen din interstițiul nervos și se pare că ionii de hidrogen sînt singurul stimul direct și important pentru acești neuroni. Din nefericire, ionii de hidrogen nu traversează ușor barierele hematoencefalică și sînge-lichid cefalorahidian. Din aceste motive, schimbările în concentrațiile sanguine ale ionilor de hidrogen au un efect mai mic în stimularea neuronilor chemosenzitivi față de schimbările PCO_2 în sînge, chiar dacă CO_2 sangvin stimulează acești neuroni indirect, așa cum vom explica în continuare.

Efectul de stimulare a zonei chemosenzitive de către CO_2 sangvin

CO_2 sangvin are un efect foarte mic de stimulare directă a neuronilor din zona chemosenzitivă, în schimb efectul său indirect este remarcabil. CO_2 realizează acest efect indirect prin reacția cu apa din țesuturi pentru a forma acidul carbonic. Acesta, la rîndul lui, disociază în ioni de hidrogen și ioni de bicarbonat; apoi ionii de hidrogen au un efect de stimulare directă în zona chemosenzitivă. Aceste reacții sînt ilustrate în figura 29-2.

Se pune întrebarea de ce CO_2 sangvin are un efect stimulator al neuronilor chemosenzitivi mai mare decît al ionilor de hidrogen din sînge? Răspunsul este că barierele hemato-encefalică și sînge-lichid cefalorahidian sînt aproape complet impermeabile la ionii de hidrogen în timp ce CO_2

trece prin aceste bariere ca și cînd ele nici nu ar exista. În consecință, ori de cîte ori PCO_2 în sînge crește, tot așa crește și PCO_2 din lichidul interstițial al trunchiului cerebral ca și din lichidul cefalorahidian. În aceste lichide, CO_2 reacționează imediat cu apa pentru a forma ionii de hidrogen. Astfel, în mod paradoxal, în zona chemosenzitivă apar mai mulți ioni de hidrogen cînd crește PCO_2 sangvin decît atunci cînd în sînge crește concentrația ionilor de hidrogen. Din aceste motive, schimbările în sînge ale concentrației CO_2 afectează considerabil mai mult activitatea centrului respirator decît schimbările în concentrația ionilor de hidrogen din sînge. Aceste efecte vor fi privite cantitativ.

Efectele cantitative exercitate de Pco_2 și concentrația ionilor de hidrogen din sînge asupra ventilației alveolare

Figura 29-3 ilustrează efectele cantitative aproximative ale PCO_2 și pH sangvine (acesta din urmă este logaritmul cu semn schimbat al concentrației ionilor de hidrogen) asupra ventilației alveolare. Se observă creșterea apreciabilă a ventilației alveolare determinată de creșterea PCO_2 , și efectul mult mai mic al creșterii concentrației ionilor de hidrogen (cu alte cuvinte scăderea pH-ului). În final, se observă că schimbările cele mai importante în ventilația alveolară apar la variațiile în limite fiziologice (între 30-60 mmHg) ale PCO_2 sangvine. Acestea demonstrează efectul mare pe care variațiile sanguine ale PCO_2 îl au asupra controlului respirației.

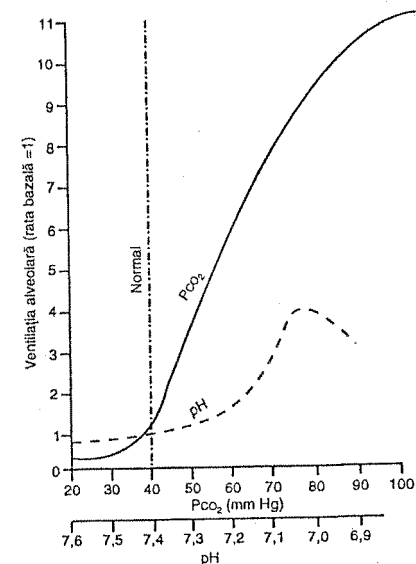


Fig. 29-3. Efectele creșterii Pco_2 arterial și ale scăderii pH-ului arterial asupra ratei ventilației alveolare.

SISTEMUL CHEMORECEPTOR PERIFERIC ȘI CONTROLUL ACTIVITĂȚII RESPIRATORII – ROLUL O₂ ÎN COTROLUL RESPIRAȚIEI

În reglarea respirației, în afara controlului direct asupra activității respiratorii exercitat de către centrul respirator, există și un mecanism accesoriu. Acesta este *sistemul chemoreceptor periferic*, ilustrat în figura 29-4. Receptorii chimici speciali, de natură nervoasă, denumiți *chemoreceptori*, sînt localizați în mai multe zone din afara sistemului nervos central. Ei sînt foarte sensibili la cele mai mici variații ale PO₂ în sânge, deși răspund și la schimbările PCO₂ și ale concentrației ionilor de hidrogen. Chemoreceptorii, la rîndul lor, transmit semnale nervoase la centrul respirator, semnale care participă la reglarea activității respiratorii.

Numărul cel mai mare de chemoreceptori este localizat în *corpuseculii carotidieni*. Un număr destul de important de chemoreceptori se găsesc și în *corpuseculii aortici* (figura 29-4). Corpuseculii carotidieni sînt localizați bilateral, la nivelul bifurcației arterelor carotide comune, iar fibrele nervoase aferente care pleacă de aici trec prin nervii Hering către *nervii glosofaringieni* și apoi în zona respiratorie dorsală din bulbul rahidian. *Corpuseculii aortici* sînt localizați la nivelul arcului aortic; fibrele lor aferente pătrund în *nervii vagi* și apoi ajung în zona respiratorie dorsală. Fiecare dintre aceste zone chemoreceptoare este vascularizată printr-o arteră mică ce pleacă direct din trunchiul arterial adiacent. În plus, debitul circulator sangvin pe minut prin acești corpuseculi este de aproximativ 20 de ori mai mare decât greutatea lor. Astfel, procentul de O₂ extras este practic nul. Aceasta înseamnă că *acești chemoreceptori sînt expuși tot timpul la sânge arterial și nu venos*, iar PO₂ tisular este egal cu PO₂ arterial.

Scăderea oxigenului arterial stimulează chemoreceptorii periferici. Variațiile concentrației O₂ arterial nu au efect stimulator direct asupra centrului respirator. În schimb, dacă concentrația O₂ în sângele arterial scade sub normal, chemoreceptorii periferici devin puternic stimulați. Acest efect apare ilustrat în figura 29-5. În plus, aici se arată efectul unor nivele diferite de PO₂ arterial asupra transmisiei nervoase din corpuseculul carotidian. De notat că fenomenul de generare a impulsurilor nervoase se manifestă cu mai puțin sensibili-

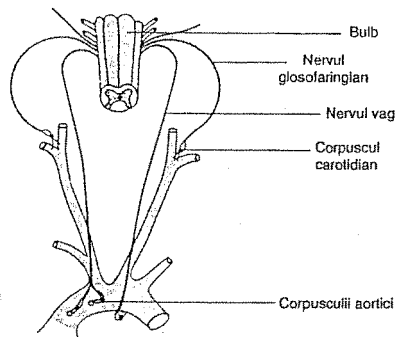


Fig.29-4. Controlul respirației de către corpuseculii carotidieni și aortici.

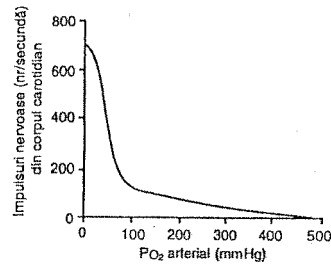


Fig.29-5. Efectul PO₂ arterial asupra ratei impulsurilor provenite din corpuseculul carotidian al pisicilor. (Curba desenată după date din mai multe surse, dar mai ales după Von Euler).

litate la nivele ale PO₂ între 60 și 30 mmHg, interval în care, în sângele arterial, saturația hemoglobinei în O₂ scade rapid.

Efectul CO₂ și al concentrației ionilor de hidrogen asupra activității chemoreceptorilor. O creștere în sânge a concentrației CO₂ și a concentrației ionilor de hidrogen excită chemoreceptorii periferici și pe această cale indirectă crește activitatea respiratorie. Pe de altă parte, efectele directe ale celor doi factori asupra centrului respirator însuși sînt mult mai puternice decât efectele lor mediate prin intermediul chemoreceptorilor (de 7 ori mai puternice), încît pentru scopuri practice, efectele indirecte, prin intermediul chemoreceptorilor, nu trebuie luate în considerare.

Efectele cantitative ale scăderii PO₂ arterial asupra ventilației alveolare

Cînd o persoană respiră aer care are prea puțin oxigen, aceasta va duce la scăderea PO₂ sangvin, ceea ce excită chemoreceptorii carotidieni și aortici; în felul acesta crește frecvența respiratorie. Totuși, efectul este mult mai mic decît ne-am putea aștepta, deoarece, o dată cu creșterea frecvenței respirației, va fi îndepărtat CO₂ din plămîni și vor scădea PCO₂, ca și concentrația ionilor de hidrogen în sânge. Amîndouă aceste transformări vor deprima centrul respirator, astfel încît efectul final al chemoreceptorilor, de creștere a respirației ca răspuns la scăderea PO₂, este aproape complet suprimat.

Și totuși, efectul scăderii PO₂ asupra ventilației alveolare este mult crescut în alte situații, dintre care două sînt: (1) PO₂ scăzută cînd CO₂ arterial și concentrația ionilor de hidrogen rămîn normale, în ciuda intensificării respirației; (2) inhalarea de O₂ cu concentrații scăzute, timp de mai multe zile.

REGLAREA RESPIRAȚIEI ÎN TIMPUL EFORTULUI FIZIC

Exercițiul fizic intens poate crește consumul de O₂ și formarea de CO₂ de aproximativ 20 de ori. Ventilația alveolară crește proporțional cu nivelul metabolismului, așa cum este ilustrat în figura 29-6. În diagramă se observă relația liniară dintre ventilația alveolară și consumul de O₂. Deci PO₂, PCO₂ arteriale și pH-ul rămîn la *valori aproximativ normale*.

Cînd se face analiza factorilor care determină creșterea ventilației în timpul exercițiului fizic există tentația de a-i

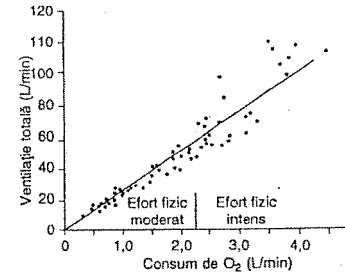


Fig.29-6. Efectul efortului fizic asupra consumului de oxigen și asupra frecvenței ventilației. (După J. S. Gray; Pulmonary ventilation and Its Physiological Regulation, Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1950.)

identifica cu alterările chimice din lichidele corpului, adică creșterea CO₂, creșterea ionilor de hidrogen și scăderea O₂. Totuși, acest raționament nu este valabil, deoarece măsurătorile în sângele arterial ale PCO₂, pH-ului și PO₂ nu au arătat o modificare semnificativă a acestor parametri.

Deci întrebarea trebuie pusă în felul următor: Ce se întîmplă în timpul exercițiului fizic care să ducă la intensificarea ventilației? La această întrebare nu s-a dat încă un răspuns clar, dar se pare că în acest mecanism adaptativ sînt implicate două răspunsuri reflexe care pr predominanță:

1. Creierul, cînd trimite impulsuri contractile către mușchi, se pare că trimite și stimuli excitatori colaterali către centrul respirator din trunchiul cerebral. Acești stimuli sînt analogi cu stimuli trimiși în timpul exercițiului fizic, de centrii superiori către centrul vasomotor din trunchiul cerebral, ceea ce duce la creșterea presiunii arteriale, ca și la creșterea ventilației.
2. În timpul exercițiului, mișcările corpului, în special ale membrilor, se pare că participă la creșterea ventilației pulmonare prin excitarea proprioceptorilor din articulații, care la rîndul lor trimit impulsuri excitatorii către centrul respirator. Motivul care stă la baza acestui raționament este acela că și mișcările pasive ale membrilor pot crește ventilația pulmonară de cîteva ori.

Este posibil ca și alți factori să contribuie la creșterea ventilației pulmonare în timpul exercițiului fizic. De exemplu, unele experimente sugerează că hipoxia, care apare în mușchi în timpul exercițiului fizic, trimite semnale nervoase aferente centrului respirator, determinînd stimularea respirației. Totuși, deoarece intensificarea ventilației se declanșează imediat după începerea exercițiului fizic, cea mai mare parte a creșterii respirației se pare că este produsă reflex de factorii neurogeni amintiți anterior: (1) *impulsurile stimulării din centrii superiori ai creierului* (2) *reflexele stimulării proprioceptive*.

ALȚI FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ RESPIRAȚIA

Anestezia

Supradozajul de anestezice și narcotice reprezintă cauza cea mai frecventă a deprinderii respirației și a stopului respirator. Pentobarbitalul sodic este un anestezic greu de manipulat, deoarece deprimă centrul respirator mai mult decît alte anestezice, cum ar fi halotanul. Pe de altă parte, morfina, care a fost

utilizată ca anestezic, este în prezent folosită doar ca un anestezic adjuvant, pentru că deprimă mult centrul respirator, în timp ce asupra cortexului cerebral are o acțiune anestezică slabă.

Respirația periodică

În unele situații patologice apare o tulburare a respirației denumită *respirație periodică*. Persoana respiră profund pentru un scurt interval de timp, după care respiră mai ușor sau deloc pentru un alt interval de timp (pauză respiratorie), după care ciclul se reia. *Respirația CHEYNE-STOKES* este tipul major de respirație periodică, caracterizat prin salve de creștere progresivă și apoi de scădere a amplitudinii respirațiilor, ciclul care se repetă la fiecare 40-60 de secunde.

Mecanismul de bază al respirației Cheyne-Stokes. Mecanismul de bază al respirației Cheyne-Stokes este următorul: cînd o persoană hiperventilează, astfel încît din sângele pulmonar este îndepărtat CO₂ și crește O₂, sînt necesare cîteva secunde pînă cînd acest sânge pulmonar avînd concentrațiile gazelor modificate să ajungă la creier pentru a inhiba ventilația. În acest timp persoana tocmai a mai hiperventilat cîteva secunde, deci CO₂ scade și mai mult. Urmează o pauză respiratorie în care se acumulează CO₂ și scade O₂, dar centrul respirator fiind deprimat nu răspunde pînă ce sângele pulmonar bogat în CO₂ și sărac în O₂ nu ajunge din nou la creier. Urmează așadar alte cîteva secunde pînă ce creierul să poată răspunde la noile transformări. Cînd creierul răspunde, persoana hiperventilează din nou și ciclul se repetă.

Mecanismul de bază care determină respirația Cheyne-Stokes este prezent la toată lumea; totuși în mod normal, efectele acestui mecanism sînt mult atenuate. Astfel, în sânge și la nivelul centrului respirator există suficient CO₂ și O₂ dizolvate și legate chimic. Pe de altă parte, plămîni nu pot în cîteva secunde să crească CO₂ și să scadă O₂ atît de mult pentru a determina declanșarea respirației periodice.

Respirația Cheyne-Stokes se întîlnește în două situații patologice:

1. Cînd apare o întîrziere în transportul sîngelui de la plămîni la creier, ca în insuficiența cardiacă, transformările gazoase în sânge vor continua pentru mai multe secunde decît normal.
2. O altă cauză de respirație Cheyne-Stokes este amplificarea feed-back-ului negativ în centrul respirator. Aceasta înseamnă că o schimbare a CO₂ sangvin sau a O₂ determină schimbări ale ventilației mai mari decît în mod normal. Acest tip de respirație Cheyne-Stokes apare în special la pacienții cu distrugerii mari ale creierului, care pot uneori să blocheze complet, pentru cîteva secunde, coordonarea respiratorie. Apoi, o creștere foarte ușoară a CO₂ în sânge poate reduce brusc controlul respirator la normal. Respirația Cheyne-Stokes de acest tip este frecvent un prelude al morții.

ASPECTE FIZIOLOGICE ALE UNOR AFECȚIUNI PULMONARE

Emfizemul pulmonar cronic

Termenul de *emfizem pulmonar* înseamnă, în traducere literală, exces de aer în plămîni. Cînd însă spunem emfizem pulmonar cronic, înțelegem un proces obstructiv și distructiv

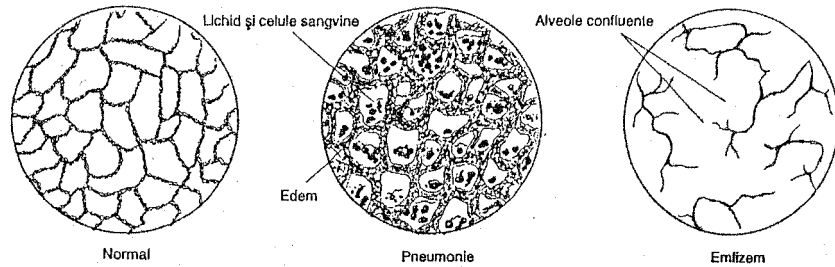


Fig. 29-7. Modificări pulmonare ce apar în pneumonie și emfizem.

complex al plămînilor, proces care de cele mai multe ori este o consecință a fumatului. El apare în urma desfășurării a trei evenimente fiziopatologice majore la nivelul plămînilor:

1. **Inflamația cronică**, prin inhalarea fumului sau altor substanțe care irită bronhiile și bronhiiolele.
2. **Obstrucția cronică** a mai multor căi aeriene mici, determinată de infecție, excesul de mucus și edemul inflamator al epitelului bronhiolar.
3. **Obstrucția căilor aeriene** provoacă dificultăți pentru expirație, urmarea fiind **reținerea aerului în alveole**, cu hiperinflație și distensia pereților alveolari.

Acestea, combinate cu inflamația pulmonară, determină importante distrugerii ale pereților alveolari. Astfel, aspectul final al plămînilor emfizematoase este cel ilustrat în fig. 29-7.

Efectele funcționale ale emfizemului cronic sînt următoarele:

1. **Creșterea rezistenței la flux în căile aeriene** ca urmare a obstrucției bronhiolare, ceea ce duce la creșterea travaliului respirator.
2. **Scăderea capacității de difuziune** a plămînilor prin pierderea masivă de parenchim pulmonar ceea ce duce la scăderea capacității pulmonare de a oxigena sîngele și de a elimina CO_2 .
3. **Scade numărul de capilare pulmonare** prin care sîngele poate trece, ca urmare a pierderii unor mari porțiuni de parenchim pulmonar. Aceasta duce la creșterea rezistenței vasculare pulmonare ceea ce determină hipertensiune pulmonară. Aceasta, la rîndul ei, supraîncarcă inima dreaptă și astfel reprezintă o cauză frecventă de insuficiență a inimii drepte.

Emfizemul cronic, de obicei, progresează încet, timp de mai mulți ani. Din cauza hipoventilației unui număr mare de alveole și în urma pierderii de parenchim pulmonar apar hipoxia și hipercapnia. Rezultatul net al tuturor acestor procese este setea cronică de aer, prelungită pe mai mulți ani, pînă ce hipoxia și hipercapnia vor duce la moarte, o pedeapsă prea grea pentru fumători.

Pneumonia

Termenul de *pneumonie* descrie orice situație inflamatorie în care unele sau toate alveolele pulmonare sînt pline cu lichid și celule sanguine, așa cum se vede în fotografia centrală din fig. 29-7. Un tip de pneumonie mai des întâlnit este *pneumonia bacteriană*, determinată cel mai frecvent de pneumococi. Această boală începe cu infecția în alveole; membrana alveolară devine inflamată și afiș de permeabilă, încît lichid

și chiar celule roșii și albe din sînge extravazează în alveole. Astfel, alveolele infectate devin progresiv pline cu lichid și celule, iar infecția se răspîndește prin extensia bacteriilor de la o alveolă la alta. Porțiuni mari din plămîni, uneori lobi întregi sau chiar un plămîn în întregime devine "condensat", cu alte cuvinte aceste zone de parenchim sînt pline cu lichid inflamator și debrisuri celulare.

Funcția respiratorie a plămînilor cu pneumonie suferă multe modificări. În stadiile timpurii, procesul pneumonic poate fi bine localizat numai la un plămîn și în această situație ventilația alveolară este redusă chiar dacă perfuzia sangvină continuă să fie normală. Toate acestea au două consecințe majore: (1) scăderea suprafeței totale funcționale a membranei respiratorii; (2) neoxigenarea completă a sîngelui care perfuzează zonele de condensare pulmonară. Amîndouă aceste efecte scad capacitatea de difuziune prin membrana respiratorie, ceea ce conduce la *hipoxemie* (O_2 sangvin scăzut) și *hipercapnie* (CO_2 sangvin crescut). Figura 29-8 ilustrează efectul scăderii ventilației în pneumonie, arătînd că sîngele care trece prin plămîn normal aerat devine 97% saturat, în timp ce pasajul prin zonele neaerate scade saturația sîngelui la 60%. Aceasta face ca saturația sîngelui aortic să fie de aproximativ 78%, ceea ce este considerat mult sub normal.

Atelectazia

Atelectazia înseamnă colapsul alveolelor. Ea se poate localiza într-o zonă mai mică din plămîn, într-un lob sau într-un plămîn întreg. Atelectazia apare în urma: (1) obstrucției căilor aeriene (2) lipsei surfactantului în lichidul care captează alveolele.

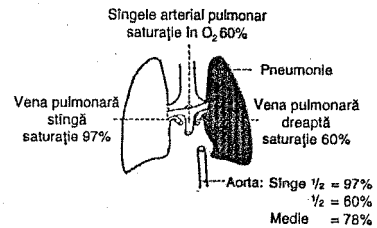


Fig. 29-8. Efectul pneumoniei asupra saturației sîngelui arterial cu oxigen.

Obstrucția căii aeriene. Tipul de obstrucție de cale aeriană din atelectazie este consecința: (1) blocării cu mucus a bronhiilor mici sau (2) obstrucției unei bronhii mari cu un dop de mucus sau un dop solid ca în cancer. Într-un interval de câteva minute pînă la câteva ore, aerul reținut în spatele obstrucției va fi absorbit de sîngele care circulă prin capilarele pulmonare. Dacă țesutul pulmonar este suficient de pliant, în urma dispariției conținutului de aer, alveolele se vor colaba. Totuși, dacă țesutul pulmonar nu poate colaba, absorbtia aerului din alveole poate crea în interiorul acestora o atare presiune negativă, încît lichidul interstițial pulmonar este atras înăuntru, așa apare edemul alveolar. Acest efect este mai evident în *colapsul masiv* al plămînilor, cu alte cuvinte cînd un întreg plămîn devine atelectatic.

Lipsa surfactantului. În capitolul 27 au fost descrise mecanismul de secreție și rolul surfactantului. S-a arătat că surfactantul este secretat de epitelii alveolar și se găsește în lichidul care captează alveolele la interior. Surfactantul scade tensiunea superficială în alveole de două pînă la zece ori și joacă un rol important în prevenirea colapsului alveolar. În unele situații patologice, cum ar fi *boala membranelor hialine (sindromul de detresă respiratorie)* care apare frecvent la nou-născutul prematur, cantitatea de surfactant secretată de alveole este mult scăzută. Ca urmare, tensiunea superficială a lichidului alveolar crește așa de mult, încît plămîni nou-născuților au tendința să colabeze sau să se umple cu lichid de edem; mulți din acești copii mor prin sufocare, deoarece porțiuni mari din plămîni devin atelectatice sau se umplu cu lichid de edem.

Astmul

Astmul este caracterizat de o contracție spastică a mușchiiului neted bronhiolar, care determină o respirație dificilă. El apare cu o frecvență de 3-5% la populația de aceeași vîrstă. Astmul are drept cauză principală sensibilitatea bronhiolilor la substanțe străine din aerul respirat. La pacienții mai tineri, sub 30 de ani, în 70% din cazuri, astmul este cauzat de o hipersensibilitate alergică, în special la polenul plantelor. La persoanele mai în vîrstă, cauza astmului este aproape todeauna hipersensibilitatea la tipuri de iritanți nealergici din aer, cum ar fi iritanții din smog.

Modul de apariție a reacției alergice în astmul alergic este următorul: persoanele alergice au tendința să furnizeze titruri mari de anticorpi IgE care produc manifestări alergice atunci cînd reacționează cu antigenul complementar, așa cum am descris în capitolul 25. În astm, acești anticorpi atacă în special celulele mastocitare din interstițiul pulmonar, aflate în apropierea bronhiolilor și bronhiilor mici. Cînd persoana respiră polen, la care este sensibilă, (la care a sintetizat anticorpi IgE), polenul reacționează cu mastocitele ce au atașat pe suprafața lor anticorpi anti polen. Ca urmare, aceste celule eliberează o serie de substanțe: *histamina*, *SRSA* (care este un amestec de leucotriene), *factorul chemotactic eozinofilic și bradikina*. Impreună, aceste substanțe, au următoarele efecte: (1) edem localizat în pereții bronhiolilor mici și secreție de mucus în pereții bronhiolilor și (2) spasmul muscularului neted bronhiolar.

În felul acesta crește rezistența la flux în căile aeriene. În astm, deoarece presiunea intrapulmonară crește în efortul expirator și comprimă bronhiiolele din afară, diametrul acestora este mai mic în timpul expirației decît în inspirație. Prin urmare, asocierea factorilor interni și externi crește obstrucția bronhiolilor, obstrucție care se manifestă sever mai ales în expirație. Cu alte cuvinte, o persoană astmatică poate inspira normal, dar are o dificultate mare în expirație.

De altfel măsurătorile clinice arată o scădere a volumului expirator maxim pe secundă. Toate acestea conduc la apariția dispneei, sau "setea de aer". Aceasta va fi discutată mai departe în acest capitol.

Tuberculoza

În tuberculoză, bacilii tuberculoși creează în plămîni o reacție tisulară particulară incluzînd: (1) invazia regiunii infectate cu macrofage, (2) formarea de pereți fibroși în jurul leziunii, care dă naștere tuberculomului. Acest proces de fibrozare împiedică transmiterea bacililor tuberculoși în plămîni și în plus face parte din mecanismul de apărare împotriva infecției. Cu toate acestea, la 3% din populația afectată de tuberculoză și netratată, barierele fibroase slăbesc, iar bacilii tuberculoși se răspîndesc în plămîni. Aceasta poate duce la oistnigerea țesutului pulmonar în care apar abcese cavitare mari. Astfel, tuberculoza în stadiile sale avansate produce multe arii de fibroză pulmonară care reduc capacitatea funcțională a plămînilor. Aceste efecte determină: (1) creșterea efortului ventilator al mușchilor respiratorii, cu *scăderea capacității vitale și a capacității respiratorii* și (2) *scăderea suprafeței totale a membranei respiratorii și creșterea grosimii acestuia*, ceea ce scade progresiv capacitatea de difuziune pulmonară.

Hipoxia

Este evident că aproape orice situație patologică din cele discutate pînă acum în acest capitol poate conduce la grade diferite de hipoxie celulară. Dacă în unele din acestea oxigenoterapia este de mare valoare, în unele este de valoare medie iar în altele nu are aproape nici o valoare. Cu alte cuvinte, este important mai întîi să clarificăm care sînt tipurile principale de hipoxie. După aceasta urmează să discutăm principiile fiziologice pe care se bazează oxigenoterapia. Iată în cele ce urmează o clasificare descriptivă a hipoxiei:

1. **Oxigenarea neadecvată a plămînilor datorită unor cauze extrinseci:**
 - a. Cantități mici de oxigen în atmosferă.
 - b. Hipoventilația (boli neuro-musculare).
2. **Boala pulmonară:**
 - a. Hipoventilația pulmonară prin creșterea rezistenței căilor aeriene sau în urma scăderii complianței pulmonare.
 - b. Ventilația alveolară neuniformă.
 - c. Scăderea difuziunii prin membrana respiratorie.
3. **Transportul și eliberarea inadecvată de O_2 :**
 - a. Anemie, hemoglobină anormală.
 - b. Insuficiență circulatorie globală.
 - c. Insuficiență circulatorie localizată (periferică, cerebrală, coronariană).
 - d. Edem tisular.
4. **Capacitate tisulară inadecvată de utilizare a O_2 :**
 - a. Blocajul toxic al enzimelor celulare.
 - b. Scăderea capacității metabolice celulare prin toxicitate, deficiență vitaminică sau alți factori.

Această clasificare a hipoxiei apare cu claritate și din discuțiile anterioare din acest capitol. Totuși, tipul de hipoxie determinată de utilizarea inadecvată a O_2 de către celule necesită o tratare suplimentară.

Capacitatea tisulară inadecvată de utilizare a O_2 . O situație clasică a incapacității țesuturilor de a utiliza O_2 este *intoxicația cu cianură*. Aceasta blochează citocrom-oxidaza,

așa încât celulele nu mai pot utiliza O_2 , chiar dacă acesta din urmă este disponibil în cantitate mare. La acest tip de hipoxie poate conduce și deficiența enzimelor oxidative sau a altor elemente din sistemul oxidativ tisular. Un exemplu special este boala Beri-Beri, în care mai multe trepte de utilizare tisulară a O_2 și producerea de CO_2 sînt alterate de insuficiența de vitamină B.

Efectele hipoxiei în organism. Hipoxia, dacă este severă, poate determina moartea celulelor, iar dacă este mai puțin intensă produce: (1) deprimarea activității mintale uneori culminând cu coma și (2) scăderea capacității de lucru a mușchilor.

Oxigenoterapia în principalele tipuri de hipoxie.

Oxigenul poate fi administrat: (1) plasînd capul pacientului într-un cort care conține aer îmbogățit cu O_2 , (2) permițînd pacientului, cu ajutorul unei măști speciale, să respire O_2 pur sau cu concentrație mare sau (3) administrînd O_2 printr-un tub endonazal. Dacă în unele tipuri de hipoxie oxigenoterapia are o mare valoare, în altele nu are valoare deloc.

Totuși, numai prin reconsiderarea principiilor fiziologice de bază ale diferitelor tipuri de hipoxie putem decide cînd oxigenoterapia este necesară și cît de necesară. Astfel:

Hipoxia atmosferică poate fi corectată complet prin oxigenoterapie. Eficiența terapeutică este de 100%.

Și în **hipoxia prin hipoventilație**, oxigenoterapia poate fi extrem de benefică. Astfel, dacă o persoană din această categorie, respiră O_2 100%, în alveole pătrunde de 5 ori mai mult O_2 decît dacă ar respira aer normal (din păcate, această terapie nu aduce nici un beneficiu și pentru hipercapnia cauzată de hipoventilație).

În **hipoxia datorată scăderii difuziunii** prin membrana respiratorie apar aceleași bune rezultate ca și în hipoxia prin hipoventilație. Oxigenoterapia poate crește pO_2 în alveolele pulmonare de la o valoare normală de 100 mm Hg pînă la 600 mm Hg. Astfel, gradientul de difuziune a O_2 între alveole și singele capilar pulmonar crește de la o valoare normală de 60 mm Hg pînă la 560 mm Hg, ceea ce înseamnă o creștere de 800%. Acest efect benefic al oxigenoterapiei în hipoxia prin difuziune este ilustrat în figura 29-9; se observă că singele pulmonar al pacientului tratat prin oxigenoterapie extrage de 4 ori mai repede O_2 decît dacă nu ar beneficia de această terapie.

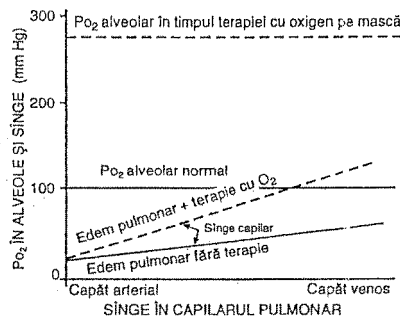


Fig. 29-9. Absorbția oxigenului în singele capilar pulmonar în caz de edem pulmonar cu sau fără terapie cu oxigen.

În **hipoxia prin anemie, hemoglobine anormale sau insuficiența circulatorie**, oxigenoterapia are o valoare mai mică, pentru că alveolele pulmonare sînt umplute normal cu O_2 . Deci cel care suferă în aceste cazuri, este mecanismul de transport al O_2 către țesuturi. Prin oxigenoterapie, cantități suplimentare de O_2 , între 7-30%, pot fi transportate în stare dizolvată în sînge, în condițiile în care cantitatea de O_2 transportată prin hemoglobină este mult scăzută. Cu alte cuvinte, această mică cantitate de O_2 transportată suplimentar, poate fi diferența dintre viață și moarte.

În cazul tipurilor de **hipoxie determinată de utilizarea metabolică inadecvată a O_2** , oxigenoterapia nu aduce nici un beneficiu, pentru că sistemul metabolic celular este incapabil să utilizeze eficient O_2 furnizat în cantități normale de plămîni și sistemul transportor. De aceea, rezultatele oxigenoterapiei în această situație pot fi minime sau nule.

HIPERCAPNIA

Hipercapnia înseamnă excesul de CO_2 în lichidele din corp.

Se poate crede la o primă analiză, că în orice situație în care apare hipoxie vom întîlni și hipercapnie. Dar aceasta nu se întîmplă totdeauna. Pe de altă parte, hipercapnia apare adesea asociată cu hipoxia numai cînd aceasta din urmă este produsă de **hipoventilație sau de insuficiența circulatorie**.

Este evident că hipoxia determinată de **prea puțin O_2 în aer, prea puțină hemoglobină sau prin alterarea enzimelor oxidative** are legătură cu aportul la țesuturi și utilizarea de către acestea numai a O_2 . Hipercapnia nu este concomitentă cu aceste tipuri de hipoxie.

De asemenea, în hipoxia care rezultă din slăbirea difuziunii prin membrana respiratorie, hipercapnia de obicei nu apare, deoarece CO_2 difuzează de 20 de ori mai rapid decît O_2 . În această situație, dacă totuși apare hipercapnie, ea stimulează imediat ventilația pulmonară, care, la rîndul ei, corectează hipercapnia, dar nu neapărat și hipoxia.

În hipoxia determinată de hipoventilație, transferul CO_2 între alveole și atmosferă este afectat la fel de mult ca și transferul O_2 , și, în acest tip de hipoxie, hipercapnia apare întotdeauna. În insuficiența circulatorie, scăderea debitului de sînge prin capilarele tisulare, îngreunează extragerea CO_2 din țesu-

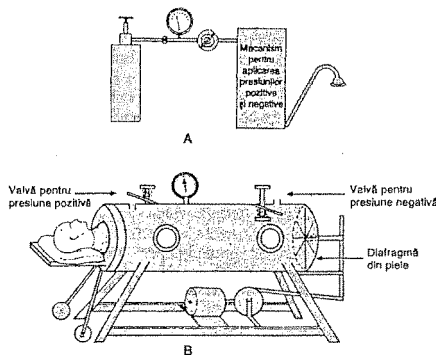


Fig. 29-10. A: Resuscitator. B: Pulmon de oțel.

turi, ceea ce duce la hipercapnie tisulară. Deoarece capacitatea de transport a singelui pentru CO_2 este de aproximativ 3 ori mai mare decît pentru O_2 , chiar și în această situație hipercapnia tisulară este mult mai mică decît hipoxia tisulară.

Cînd pCO_2 alveolar urcă între 60-75 mm Hg, apare setea de aer sau **dispneea**, iar o persoană în această situație, respiră mai repede și mai profund. Dacă pCO_2 urcă între 80-100 mm Hg, pacientul devine letargic și uneori semicomatos, iar cînd pCO_2 urcă între 100-150 mm Hg apare anestezia și moartea.

Dispneea

Dispneea, al cărei termen sinonim este setea de aer, este o senzație de neliniște asociată cu incapacitatea unei persoane de a ventila suficient aer pentru a satisface necesarul organismului. La apariția dispneei, cel puțin 3 factori au o contribuție determinantă: (1) anomaliile ale gazelor respiratorii în lichidele corpului, în special hipercapnie (care tocmai a fost discutată) și mult mai puțin hipoxia, (2) nivelul travaliului muscularii respiratorii necesar unei ventilații normale și (3) starea psihică.

O persoană devine dispneică în special prin creșterea CO_2 în lichidele corpului. Uneori, cu toate că în lichidele corpului nivelele de CO_2 și O_2 sînt normale, pentru a atinge această stare de normalitate, o persoană trebuie să respire cu putere. În aceste condiții, activitatea puternică a muscularii respiratorii dă persoanei o senzație de dispnee severă. În sfîrșit, deși funcțiile respiratorii ale unei persoane pot fi complet normale, dispneea poate să apară ca o consecință a unei stări psihice anormale. Aceasta se numește **dispnee neurogenică** sau, uneori, **dispnee emoțională**.

De exemplu, dacă o persoană își concentrează atenția asupra respirației, se poate observa că aceasta din urmă începe brusc să devină mai profundă. Această senzație este și mai puternică la persoane care trăiesc cu teama permanentă că nu au aer destul, mai ales cînd pătrund într-o cameră mică sau una aglomerată.

REFERINȚE

Reglarea respirației

- Acker, H.: PO, chemoreception in arterial chemoreceptors. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:835, 1989.
- Feldman, J.L. and Ellenberger, H.H.: Central coordination of respiratory and cardiovascular control in mammals. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:593, 1989.
- Guyton, A.C. et al.: Basic oscillating mechanism of Cheyene-Stokes breathing. *Am.J.Physiol.*, 187:395, 1957.
- Karczewski, W.A. et al.: Control of Breathing During Sleep and Anesthesia. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
- Milhorn, H.T. Jr. and Guyton, A.C.: An analog computer analysis of Cheyene-Stokes breathing. *J.Appl.Physiol.*, 20:328, 1965.
- Richter, D.W. et al.: How is the respiratory rhythm generated? A model. *News Physiol.Sci.*, 1:109, 1986.
- Sinclair, J.D.: Respiratory drive in hypoxia: Carotid body and other mechanisms compared. *News Physiol.Sci.*, 2:57, 1987.
- Von Euler, C. and LAngercrantz, H.: Neurobiology of the Control of Breathing. New York, Raven Press, 1987.

RESPIRAȚIA ARTIFICIALĂ

Resuscitatorul. Există mai multe tipuri de resuscitatoare și fiecare are principiul său propriu de funcționare. În principal, resuscitatorul ilustrat în figura 29-10 A constă dintr-o sursă de O_2 sau aer; un mecanism prin care se creează presiune pozitivă intermitentă sau o presiune negativă intermitentă; o mască care se fixează pe figura pacientului sau o instalație de conectare a echipamentului la un tub endotracheal. Acest aparat forțează aerul să intre prin mască în plămîni pacientului în timpul presiunii pozitive și apoi permite ieșirea pasivă a acestuia.

Prevenirea distrugerii plămînilor prin hiperinflație se face prin limitarea presiunii pozitive la 12-15 cm H_2O pentru plămîni normali și, uneori, mai mult pentru plămîni necomplianți.

Tancul respirator (plămîni de oțel). Figura 29-10 B, ilustrează plămîni de oțel, în care se introduce corpul pacientului, iar capul acestuia iese în afară printr-un colier flexibil, impermeabil la aer. La capătul opus al tancului se găsește un diafragm mobil, deplasat de un motor, care se mișcă în sus și în jos, ridicînd și coborînd presiunea din interior. Cînd diafragmul pătrunde în interiorul tancului, se creează o presiune pozitivă în jurul corpului pacientului, care determină expirația; dacă diafragmul se mișcă înafară, apare o presiune negativă care facilitează inspirația. Jocul de presiuni este coordonat de valve care ajustează presiunea negativă între -10 și -20 cm H_2O , iar presiunea pozitivă urcă pînă la +5 cm H_2O .

Efectul resuscitatorului și al tancului respirator asupra întoarcerii venoase. Cînd aerul este forțat să intre în plămîni sub o presiune pozitivă sau cînd presiunea în jurul corpului pacientului este mult redusă, dar cu traheea expusă la presiune atmosferică, așa cum este cazul plămînilor de oțel, presiunea în torace este mai mare decît în restul corpului. În această situație, circulația singelui din venele periferice către inima dreaptă este mult îngreunată. Deci, ca rezultat al utilizării de presiuni excesiv de mari cu resuscitatorul sau tancul respirator, poate apare o scădere a debitului cardiac, pînă la valori letale.

Insuficiența respiratorie

- Bates, D.V.: Respiratory function in disease. 3ra ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1989.
- Fishman, A.P. (ed.): Pulmonary Disease and Dis. 2nd ed., New York, McGraw-hill Book Co., 1989.
- Green, J.F.: Fundamental Cardiovascular and Pulmonary Physiology. 2nd ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1987.
- Inlay, J.A., and Linn, S.: DNA damage and oxygen radical toxicity. *Science*, 240:1302, 1988.
- Murray, J.F. and nadel, J.A.: Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1988.
- Quintanilha, A. (ed.): Oxygen Radicals in Biological Systems. New York, Plenum Publishing Co., 1988.
- West, J.B.: Pulmonary Pathophysiology The Essentials. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987.

INTREBĂRI

1. Descrieți poziția anatomică a părților componente ale așa numitului centru respirator.
2. Care parte a centrului respirator este responsabilă de generarea ritmului de bază oscilant al respirației?
3. Cum controlează centrul pneumotaxic respirația?
4. Care este rolul reflexului de inflație Hering-Breuer?
5. Care este rolul grupului ventral de neuroni respiratori din centrul respirator?
6. Cît de importante sînt pentru controlul direct al activității centrului respirator următoarele: insuficiența O_2 , excesul CO_2 , excesul concentrației ionilor de hidrogen?
7. Care este relația între aria chemosenzitivă și grupurile central și dorsal de neuroni respiratori?
8. Estimați cu aproximație cît de mult poate excesul de CO_2 din sînge să crească ventilația alveolară?
9. Apreciați cît de mult poate determina concentrația sangvină crescută a ionilor de hidrogen creșterea ventilației pulmonare.
10. Descrieți relația dintre chemoreceptorii periferici și centrul respirator.
11. Care este importanța chemoreceptorilor periferici pentru controlul respirației în lipsa O_2 ?
12. De ce reglarea respirației prin nivelul O_2 este de minimă importanță în condiții normale, dar este foarte importantă în pneumonie și la mare altitudine?
13. Care mecanisme speciale determină stimularea puternică a respirației în timpul efortului fizic?
14. Enumerați cauzele frecvente de insuficiență a centrului respirator.
15. Explicați respirația periodică, în special tipul Cheyne-Stokes.
16. Descrieți relația dintre emfizemul pulmonar și fumat, efectele sale patologice asupra plămînilor și funcției pulmonare.
17. Descrieți mecanismul de producere a atelectaziei prin obstrucția căilor aeriene sau lipsa de surfactant.
18. De ce în astm și în emfizem este mai ușoară inspirația decît expirația?
19. Definiți dispneea și cauzele ei.
20. Cît de utilă este oxigenoterapia în fiecare din următoarele tipuri de hipoxie: hipoxia atmosferică, hipoxia de hipoventilație, hipoxia determinată de intoxicația cu CO și hipoxia datorată utilizării inadecvate a O_2 ?

VIII

Fiziologia aviației, spațială și a scufundărilor la mare adîncime

30 Fiziologia aviației, spațială, și a scufundărilor la mare adîncime

30

Fiziologia aviației, spațială și a scufundărilor la mare adâncime

Pe măsură ce oamenii s-au înălțat tot mai sus cu avionul, au urcat pe înălțimile munților și au început să zboare în spațiul cosmic, a devenit tot mai importantă înțelegerea efectelor altitudinii și ale scăderii presiunii atmosferice asupra organismului uman. De asemenea, pe măsură ce scafandrii au plonjat tot mai în adâncul mării, a devenit necesară și cunoașterea efectelor hiperbarismului.

Capitolul de față se ocupă de aceste probleme: mai întâi, hipoxia marilor altitudini; în al doilea rând, influența altor factori fizici de la altitudine asupra organismului; în al treilea rând, efectele marilor forțe de accelerație la care este supus organismul în timpul zborurilor aviatice și spațiale; și în final, efectele presiunilor mari ale gazelor din adâncul mărilor.

EFFECTELE PRESIUNILOR SCĂZUTE ALE OXIGENULUI ASUPRA ORGANISMULUI

Presiunile barometrice la diferite altitudini. În tabelul 30-1 sînt redată cu oarecare aproximație, presiunile barometrice și presiunile parțiale ale oxigenului la diferite altitudini; se vede că la nivelul mării presiunea barometrică este de 760 mm Hg, în timp ce la o altitudine de 3.000 de metri este de numai 523 mm Hg; iar la 18.000 de metri presiunea scade la 87 mm Hg. Această descreștere a presiunii barometrice reprezintă cauza fundamentală a tuturor problemelor legate de fiziologia hipoxiei marilor altitudini, deoarece presiunea parțială a oxigenului descrește proporțional cu descreșterea presiunii barometrice, reprezentînd tot timpul cu puțin sub 21% din presiunea barometrică. Astfel, la nivelul mării presiunea parțială a oxigenului este de aproximativ 159 mm Hg, iar la altitudinea de 18.000 metri de numai 18 mm Hg.

PO₂ alveolar la diferite altitudini

Dioxidul de carbon și vaporii de apă reduc din oxigenul alveolar. Chiar și la mare altitudine, dioxidul de carbon este

eliminat continuu din sîngele capilar pulmonar în alveole. De asemenea, are loc și saturarea cu vaporii de apă a aerului inspirat prin evaporarea apei de la suprafața căilor respiratorii. Aceste două gaze vor dilua oxigenul din alveole, reducînd din concentrația sa.

Cîtă vreme temperatura corpului se menține normală, presiunea vaporilor de apă rămîne 47 mm Hg, indiferent de altitudine; în schimb, presiunea dioxidului de carbon din alveole poate scădea la persoanele acclimatizate la altitudine, de la valoarea de 40 mm Hg cît este la nivelul mării, la 7 mm Hg, la altitudini foarte mari, din cauza creșterii de aproximativ cinci ori a ventilației alveolare, ca umare a intensificării respirației.

Și acum să vedem cum este afectată presiunea oxigenului alveolar de către aceste două gaze. Să presupunem că presiunea barometrică scade pînă la valoarea de 253 mm Hg, care reprezintă valoarea măsurată pe vîrfurile Everest (8.848 metri). Din această valoare, presiunea vaporilor de apă reprezintă 47 mm Hg. Rămîn așadar 206 mm Hg pentru celelalte gaze. La individul acclimatizat, presiunea CO₂ este de 7 mm Hg, așa că mai rămîn 199 mm Hg din care o cincime reprezintă oxigenul și patru cincimi azotul. Aceasta înseamnă că pO₂ în aerul alveolar va fi de 40 mm Hg; luînd însă în considerare difuziunea continuă a acestuia în sînge și consumul permanent tisular, vom constata că PO₂ alveolar real va fi de numai aproximativ 36 mm Hg. De aceea, în vîrfurile Everestului pot supraviețui respirînd aer, numai indivizii foarte bine acclimizați. Situația este cu totul alta în cazul indivizilor care respiră oxigen pur, așa cum vom vedea în continuare.

Presiunea parțială a O₂ alveolar la diferite altitudini. În coloana a cincea a tabelului 30-1 sînt afișate valorile PO₂ alveolar la indivizii neacclimizați sau acclimizați, atunci cînd aceștia respiră aer la diferite altitudini. La nivelul mării, PO₂ alveolar este aceeași, 104 mm Hg; dar la înălțimea de 6.500 metri, la indivizii neacclimizați, presiunea scade la 40 mm Hg, în timp ce la persoanele acclimatizate valorile PO₂ alveolar nu scad sub 53 mm Hg. Explicația acestor

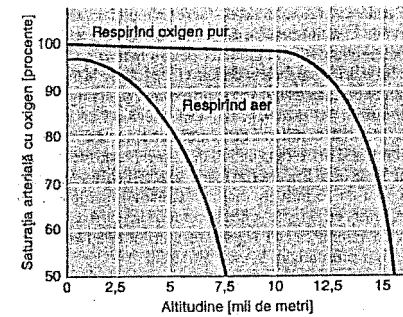


Fig. 30-1. Efectul presiunii atmosferice scăzute asupra saturării în oxigen a sîngelui arterial, cînd se respiră aer și cînd se respiră oxigen pur.

diferențe rezidă în diferența dintre ventilațiile alveolare; la persoanele neacclimatizate ventilația crește puțin, în timp ce la persoanele acclimatizate ventilația alveolară crește de aproximativ șase ori față de nivelul mării.

Saturația cu O₂ a hemoglobinei la altitudini diferite. În figura 30-1 sînt redată saturațiile arteriale în oxigen la diferite altitudini cu respirație de aer sau de oxigen. Pînă la altitudinea de 3.500 metri chiar și cînd se respiră aer, saturația arterială în O₂ nu scade sub 90%. Totuși, la altitudini mai mari, saturația arterială în oxigen scade progresiv, cum indică panta curbei din sînga, reprezentînd numai 70% la înălțimea de 6.500 metri, și mult mai puțin la altitudini mai mari.

Efectul respirației de oxigen pur asupra PO₂ alveolar la diferite altitudini

Cînd cineva respiră oxigen pur în loc de aer, oxigenul va lua locul azotului din spațiile alveolare. De aceea, la 10.000 metri, aviatorul va putea să aibă un PO₂ alveolar de 139 mm Hg în loc de 18, cît ar avea dacă ar respira aer.

A doua curbă din figura 30-1 reprezintă saturația arterială în O₂ la diferite altitudini, la un individ care respiră O₂ pur. De notat că saturația se menține la valori de peste 90%, pînă la înălțimi de aproape 13.000 de metri, după care scade rapid, pînă la numai 50% la 16.000 de metri.

"Plafonul" avioanelor nepresurizate, atunci cînd aviatorii respiră aer sau cînd respiră oxigen

Comparînd cele două curbe ale saturației arteriale în oxigen, prezentate în figura 30-1, se constată că un aviator care respiră oxigen, poate zbura la o altitudine mult mai mare decît în situația că nu ar respira oxigen. Spre exemplu, reducerea saturației arteriale în oxigen pînă la 50%, are loc la altitudinea de 8.000 de metri atunci cînd se respiră aer, și la o altitudine de 18.000 de metri, cînd se respiră oxigen. Deoarece în mod obișnuit o persoană neacclimatizată rămîne conștientă pînă ce saturația arterială cu oxigen scade între 50 și 40%, rezultă că plafonul de zbor al unui pilot care respiră aer într-o cabină nepresurizată este de maximum 8.000 de metri, dar poate crește la 16.000 de metri cu același avion, dacă respiră oxigen.

Efectele acute ale hipoxiei

Cîteva dintre efectele acute ale hipoxiei încep să apară încă de la o altitudine de 4.000 de metri. Acestea sînt: somolență, fatigabilitate, oboseală fizică și intelectuală, uneori cefalee, cîteodată greșuri, și uneori stare de euforie. Toate aceste simptome progresează, iar la altitudini de peste 6.000 metri apar contracții musculare izolate, apoi convulsii, iar peste 8.000 de metri, la indivizii neacclimizați, se instalează coma.

Unul dintre cele mai importante efecte ale hipoxiei este scăderea performanței intelectuale, cu scăderea discernămintului, a memoriei, și a aptitudinilor pentru activități motorii fine. Spre exemplu, după o oră de ședere la o altitudine de 5.000 metri, fără mască de oxigen, performanța intelectuală a unui aviator se reduce la 50% față de normal, iar după 18 ore la 20% față de nivelul normal.

TABEL 30-1. EFECTELE EXPUNERII ACUTE LA PRESIUNI ATMOSFERICE SCĂZUTE ASUPRA CONCENTRAȚIEI GAZELOR ALVEOLARE ȘI ASUPRA SATURAȚIEI ARTERIALE ÎN OXIGEN*

Altitudine (metri)	Presiune (mm Hg)	PO ₂ în aer (mm Hg)	Respirînd aer		Respirînd oxigen pur			
			PCO ₂ alveolar (mm Hg)	PO ₂ alveolar (mm Hg)	Saturația arterială în oxigen (%)	PCO ₂ alveolar (mm Hg)	PO ₂ alveolar (mm Hg)	Saturația arterială în oxigen (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
3500	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
7000	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
10000	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
13500	141	29				36	58	84
17000	87	18				24	16	15

* Numerele în paranteze reprezintă valorile la persoane acclimatizate.

Aclimatizarea la PO₂ scăzute

Un individ care trăiește la altitudine un timp îndelungat zile, săptămâni sau ani, devine tot mai bine aclimatizat la hipoxie, astfel încât scăderea PO₂ nu-l mai afectează, el putând efectua chiar activități fizice grele fără a intra în criză de oxigen, putând eventual să reziste la altitudini și mai mari. Aclimatizarea se produce prin cinci modificări principale: (1) creșterea ventilației pulmonare, (2) creșterea numărului de eritrocite, (3) creșterea capacității de difuziune a plămînilor, (4) creșterea gradului de vascularizație al țesuturilor, (5) creșterea capacității celulelor de a utiliza oxigenul în ciuda scăderii PO₂. Toate aceste modificări se produc din cauza scăderii PO₂ în lichidele tisulare, prin mecanisme ce au fost discutate la capitolul anterior, despre respirație.

Aclimatizarea naturală la locuitorii marilor altitudini

Numeroase populații își petrec întreaga viață la altitudine de peste 4500 de metri – este vorba în special de locuitorii din Anzi și din Himalaya. În Anzi, există grupuri de peruvieni care locuiesc la altitudinea de 5.500 de metri și muncesc zilnic la o mină situată la 6.500 de metri! Mulți dintre ei se nasc și își petrec întreaga lor viață, numai în aceste locuri. Nativii marilor altitudini sînt, sub toate aspectele aclimatizării, superiori celor născuți la șes și ulterior aclimatizați, chiar dacă au trăit la altitudine mai mult de zece ani. Procesul de aclimatizare al nativilor începe din copilărie. Cresc în special dimensiunile cutiei toracice, în timp ce dimensiunile globale ale corpului sînt mai reduse, ducînd la o creștere a raportului dintre capacitatea ventilatorie și masa corporală. În plus, cordul nativilor la altitudine, în special cordul drept, este considerabil mai mare față de al nativilor de la șes. Explicația rezidă în faptul că inima dreaptă a celor dinții este supusă efortului permanent de a pompa sîngele sub o presiune mai mare, pentru a asigura irigația unei rețele capilare pulmonare mult mai extinse.

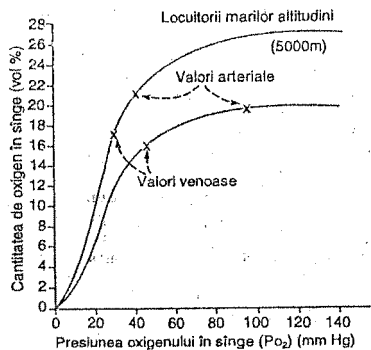


Fig.30-2. Curbele de disociere a oxigenului sanguin la locuitorii la mari altitudini și la locuitorii la nivelul mării, indicîndu-se PO₂ arterial și venos și conținutul în oxigen, înregistrat în mediul lor natural. (După Oxygen dissociation curves for bloods of high-altitude and sea-level residents. PAHO Scientific Publication No. 140, Life at High Altitudes, 1966.)

Cedarea oxigenului la țesuturi este mult facilitată în cazul nativilor la altitudine. În figura 30-2 sînt redată curbele de disociere ale oxihemoglobinei pentru nativii care trăiesc la nivelul mării comparativ cu nativii ce trăiesc la 5.000 metri. De notat că, la nativii marilor altitudini, PO₂ în sîngele arterial este numai 40 mm Hg, dar din cauză că au mai multă hemoglobină, cantitatea de oxigen din sîngele arterial este în realitate mai mare ca la nativii de la șes. Notați, de asemenea, că în ciuda unui PO₂ arterial foarte scăzut, PO₂ în sîngele venos este doar cu 15 mm Hg mai mic la nativii marilor altitudini comparativ cu sîngele venos al celor de la șes. Aceasta denotă că aprovizionarea cu oxigen a țesuturilor este foarte eficientă la nativii aclimatizați la mari altitudini.

EFECTELE FORTELOR DE ACCELAȚIE ASUPRA ORGANISMULUI ÎN TIMPUL ZBORURILOR AVIATICE ȘI SPAȚIALE (FIZIOLOGIE AVIATICĂ ȘI SPAȚIALĂ)

Datorită schimbărilor bruște ale vitezei și direcției de mișcare, a avioanelor și navelor spațiale, corpul uman este supus deseori, în timpul zborului, acțiunii unor diferite forțe de accelerație. La începutul zborului, se manifestă numai forțe de accelerație liniară; la sfîrșitul zborului, apar forțe de decelerare; iar ori de cîte ori vehiculul se rotește apar forțe de accelerație centrifugă (unghiulară).

Forțele de accelerație centrifugă

Cînd un avion execută o rotație, forțele de accelerație centrifugă sînt determinate de relația următoare:

$$F = \frac{mv^2}{r}$$

în care F este forța de accelerație centrifugă, m este masa obiectului, v este viteza deplasării și r este raza de curbura a traiectoriei de zbor. Din această formulă rezultă clar că pe măsură ce viteza crește, forța centrifugă crește proporțional cu pătratul vitezei. Este, de asemenea, evident că forța de accelerație centrifugă este cu atît mai mare cu cît curba este mai strînsă (raza este mai mică).

Măsurarea forței de accelerație "G". Cînd cineva stă pe scaun, forța de apăsare asupra scaunului rezultă din atracția gravitațională și este egală cu greutatea corpului. Se consideră intensitatea acestei forțe egală cu +1 G deoarece este egală cu atracția gravitațională. Dacă forța cu care individul apasă asupra scaunului crește de cinci ori față de greutatea normală, cum se întîmplă în cîrșul redresării avionului după un picaș, valoarea acestei forțe devine +5 G. Cînd avionul execută un looping exterior, situație în care pilotul este menținut în scaun cu ajutorul centurilor, asupra corpului se va exercita o forță gravitațională negativă. Dacă această forță este egală cu greutatea pilotului, atunci ea reprezintă -1 G.

Efectele forțelor de accelerație centrifugă (+G) asupra corpului. Acțiuni cardio-vasculare. Cele mai importante efecte ale accelerației centrifuge se repercută asupra sistemului circulator, din cauză că sîngele este mobil, și poate fi translocat de către forțele de accelerație.

Cînd aviatorul este expus la accelerația gravitațională pozitivă (+G), sîngele este împins centrifug, către membrele inferioare. Astfel, la o accelerație de +5 G, în cazul unui individ menținut în poziție ortostatică, presiunea hidrostatică din venele piciorului va crește de 5 ori, atîngînd valoarea de aproximativ 450 mm Hg; chiar în poziție șezîndă această presiune atinge 300 mm Hg. Pe măsură ce presiunea sîngelui din venele teritoriilor inferioare ale corpului crește, venele sînt dilatate pasiv, și o cantitate mare de sînge este translocată din teritoriile superioare ale corpului în spre vasele inferioare. Deoarece inima nu poate pompa decît sîngele care sosește la ea, debitul cardiac va scădea progresiv, pe măsură ce tot mai mult sînge este "depozitat" în teritoriile inferioare ale corpului.

Accelerații mai mari de +4 pînă la +6 G determină în cîteva secunde apariția "vălului negru" vizual, urmată la scurt timp de pierderea conștienței. Dacă acțiunea acestor accelerații continuă, individul va muri.

Efectele asupra coloanei vertebrale. Forțe de accelerație extrem de mari, acționînd chiar numai cîteva fracțiuni de secundă, pot fractura vertebrele. În poziție șezîndă coloana vertebrală a omului poate rezista în medie, fără producerea de fracturi ale vertebrelor, la accelerații pozitive de +20 G.

Protecția organismului față de forțele de accelerație centrifugă. S-au pus la punct diferite procedee și aparate specifice pentru protecția aviatorilor față de colapsul circulator care survine în timpul accelerației pozitive. Mai întîi, apariția vălului negru poate fi întîrziată, dacă pilotul își blochează la maximum mușchii abdominali, apăsîndu-se mult în față pentru a comprima abdomenul prevenind deplasarea excesivă a sîngelui spre vasele cavității abdominale. Au fost de asemenea confecționate costume speciale "anti-G", ce previn stagnarea sîngelui în vasele abdomenului și ale membrilor inferioare. Acestea sînt costume gonflabile care permit exercitarea unor presiuni exterioare asupra regiunii abdominale și a membrilor inferioare pe măsură ce crește accelerația.

Efectele forțelor de accelerație liniară asupra organismului

Forțele de accelerație în călătoriile spațiale. Spre deosebire de avioane, navele cosmice nu-și schimbă rapid direcția de zbor; de aceea accelerația centrifugă este de mai mică importanță, exceptînd situațiile în care nava capătă mișcări giratorii anormale. Pe de altă parte accelerația de decolare sau decelerarea de aterizare pot fi foarte mari; în ambele situații avem de-a face cu accelerații lineare.

În figura 30-3 sînt ilustrate profilurile tipice ale accelerației în timpul decolării unei nave spațiale cu trei trepte. Se vede că accelerațiile imprimate de motoarele primelor două trepte reprezintă +9 și respectiv +8 G. Dacă s-ar afla în poziție ortostatică, organismul nu ar putea rezista; în poziție semiclinostatică însă, perpendiculară pe axa accelerației, organismul poate suporta această solicitare cu relativă ușurință, cu toate că forțele de accelerație persistă aproape 5 minute. Acesta este motivul utilizării de către astronautii a fotoliilor înclinate.

În timpul decelerării, cînd nava reîntră în atmosferă, apar de asemenea probleme. Cînd viteza de deplasare este de 1 Mach (viteza sunetului, dar și viteza unor avioane rapide), securitatea pasagerilor este asigurată dacă parcursul decelerării este de numai 200 metri; în cazul unor viteze de

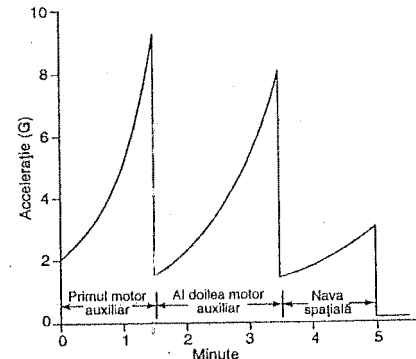


Fig.30-3. Forțele de accelerație în timpul decolării unei nave spațiale

100 Mach, întîlnite în zborul spațial, parcursul decelerării în siguranță trebuie să fie cel puțin de 15.000 km. Cauza principală a acestui fapt este aceea că energia ce trebuie disipată în timpul decelerării este proporțională cu pătratul vitezei, motiv pentru care distanța ar trebui înmulțită cu 10.000. Dar mai apare și un factor biologic; organismul uman rezistă mult mai greu la decelerări de lungă durată decît la cele de durată mai scurtă. De aceea, decelerările de la viteze foarte mari trebuie să fie și mai blînde, ceea ce necesită prelungirea parcursului decelerării.

"Aclimatizarea artificială" din navele spațiale etanșe

Deoarece în spațiul cosmic nu există atmosferă, este necesară asigurarea în navă a unui climat și a unei atmosfere artificiale. Cel mai important dintre toate este menținerea oxigenului la concentrații suficiente de mari și a bioxidului de carbon la concentrații suficiente de mici pentru a preveni sufocarea. Cu ocazia unor misiuni spațiale inițiale, s-au folosit capsulele cu oxigen pur la presiunea de 260 mm Hg; în cîteva misiuni următoare atmosfera capsulei consta dintr-un amestec în părți egale de oxigen și azot la presiunea de 380 mm Hg. Prezența azotului în amestecul gazos reduce foarte mult din riscul aprinderii și al exploziilor. Are în același timp rolul de protecție față de apariția unor zone de atelectazie alveolară, ce se produc adesea cînd se respiră oxigen pur, deoarece atunci cînd bronhiile mici sînt blocate temporar cu dopuri de mucus, oxigenul se absoarbe foarte repede din alveole, în timp ce azotul rămîne.

În cazul zborurilor spațiale cu durată mai mare de cîteva luni, devine nepractic transportul de pe pămînt a întregii cantități de oxigen și de absorbant de CO₂ necesare pasagerilor, și de aceea s-au propus "tehnicile de reciclare", care să permită reutilizarea unei părți din oxigenul adus de pe pămînt. Unele tehnici au la bază procedee fizice ca eliberarea oxigenului prin electroлиза apei. Altele se bazează pe metode biologice, folosind alge bogate în clorofilă care fabrică substanțe nutritive, eliberînd în același timp oxigenul prin fotosinteză. Din păcate, nu dispunem încă de un sistem de reciclare completă.

Imponderabilitatea din spațiu cosmic

Pasagerul oricărei nave spațiale se află în *imponderabilitate*. El nu este atras nici către podeaua nici către tavanul sau laturile cabinei, ci pur și simplu plutește în interiorul acesteia. Cauza acestei stări nu constă în lipsa atracției gravitaționale, deoarece gravitația oricărui corp cerească aflat în apropiere este activă. Gravitația acționează însă concomitent asupra navei și asupra astronautului și, nefiind nici o rezistență la mișcarea în spațiu, ambele corpuri sînt atrase cu aceeași forță de accelerație în aceeași direcție. Din această cauză, pasagerul nu este atras către nici unul din pereții cabinei.

Aspectele fiziologice ale imponderabilității. Din fericire, imponderabilitatea nu generează probleme fiziologice severe. Majoritatea problemelor care totuși apar sînt de trei efecte ale acestei stări: (1) rîul de mișcare care se manifestă în primele zile ale călătoriei, (2) translocarea lichidelor corpului din cauza absenței presiunii hidrostatice, și (3) reducerea activității fizice prin lipsa de solicitare a mușchilor care, atunci cînd se contractă, nu mai au de învins forța gravitației.

S-au constatat următoarele efecte ale șederii prelungite în spațiu cosmic: (1) scăderea volumului, (2) scăderea masei eritrocitare, (3) diminuarea forței și capacității de lucru ale mușchilor, (4) scăderea debitului cardiac și (5) pierderi de calciu și fosfor din oase, ca și diminuarea greutatei scheletului. Majoritatea acestor efecte se constată și la persoanele imobilizate la pat un timp mai îndelungat. De aceea, în timpul misiunilor spațiale prelungite, se execută și un program intensiv de exerciții fizice, care previne în mare parte apariția modificărilor menționate anterior. Așadar, practicînd un program corespunzător de exerciții fizice, starea de imponderabilitate nu mai pune probleme serioase, chiar și în cazul zborurilor spațiale de lungă durată.

FIZIOLOGIA SCUFUNDĂRILOR LA MARE ADÂNCIME. HIPERBARISMUL

În cursul scufundărilor în adîncul mării, presiunea din jurul organismului crește enorm. Pentru a preveni colabarea plămînilor trebuie ca și aerul respirat să fie livrat sub mare presiune. Sîngele din plămîni va fi astfel expus la o presiune foarte mare a gazelor din alveole, condiție numită *hiperbarism*. Dacă această presiune crescută depășește anumite limite pot apărea perturbații foarte grave ale funcțiilor organismului.

Relația dintre adîncimea mării și presiune. O coloană de apă adîncă de 10 m apasă cu o presiune egală cu o atmosferă. Rezultă că asupra unei persoane scufundată la adîncimea de 10 m se exercită o presiune egală cu 2 atmosfere: 1 atm. presiunea coloanei de apă și 1 atm. presiunea aerului de deasupra (presiunea atmosferică propriu-zisă). La adîncimea de 20 m, presiunea va fi de 3 atm. și așa mai departe, în concordanță cu tabelul din figura 30-4.

Efectul adîncimii asupra volumului gazelor. Legea lui Boyle. Un alt efect al adîncimii constă în comprimarea gazelor la volume din ce în ce mai mici. În figura 30-4 se vede de asemenea un clopot cilindric ce conține la nivelul mării un volum de un litru aer. La adîncimea de 10 m, unde presiunea este două atmosfere, volumul de aer este de numai 1/2 litru, iar la 8 atmosfere (70 m) volumul va fi comprimat la 1/8 litru. Astfel, volumul la care este comprimat o cantitate dată de gaz este invers proporțional cu presiunea. Acesta este principiul fizic denumit *legea lui Boyle*, lege extrem de

importantă în scufundări, deoarece creșterea presiunilor poate colaba cavitațiile pline cu aer ale scufundătorilor, inclusiv plămînilor, provocînd adeseori daune serioase.

Efectele creșterii presiunilor parțiale ale gazelor asupra organismului

Cele trei gaze la care este supus un scafandru care respiră aer sînt azotul, oxigenul și dioxidul de carbon. Fiecare din ele poate provoca importante perturbări funcționale atunci cînd sînt respirate la presiuni mari.

Narcoza cu azot respirat la presiune mare. Azotul reprezintă aproximativ patru cincimi din aerul atmosferic. Nu se cunosc efectele ale acestui gaz în condițiile presiunii de la nivelul mării. La presiuni mari însă, azotul poate induce grade variate de narcoză. Dacă un scafandru petrece mai mult de o oră sub nivelul mării respirînd aer comprimat, primele semne de narcoză ușoară apar la o adîncime de 40 metri. Ele se manifestă printr-o mare jovialitate și lipsă de precauție din partea scafandrului. La adîncimi cuprinse între 50-60 m, scafandru devine somnolent. Pe la adîncimea de 60-80 metri scade considerabil forța și devine foarte neîndemînat. Dacă scafandru rămîne mai mult timp la adîncimi mai mari de 80 metri (la presiuni de peste 8,5 atmosfere), prestația sa devine inutilă, ca urmarea a narcozei cu azot.

Narcoza cu azot prezintă manifestări foarte asemănătoare cu ale intoxicației cu alcool, și din această cauză mai este denumită "beția adîncurilor".

Mecanismul acestei narcoze este similar cu cel al tuturor gazelor anestezice. Adică, azotul se dizolvă cu ușurință în lipidele corpului, și asemănător gazelor anestezice, se dizolvă și în membrana celulei nervoase, afectîndu-i conductanța electrică și scăzîndu-i excitabilitatea.

Toxicitatea oxigenului hiperbar. Respirația de oxigen la presiuni parțiale foarte mari este dăunătoare în special pentru sistemul nervos central, putînd cauza uneori convulsii epileptiforme urmate de comă. Expunerea timp de o oră la o presiune de oxigen de trei atmosfere ($PO_2 = 2280$ mm Hg) induce convulsii și comă la majoritatea indivizilor. Aceste convulsii apar adesea fără semne premonitorii, putînd cauza uneori moartea scafandrului în timpul misiunii acestuia.

Cauza sau cauzele toxicității oxigenului nu sînt încă pe deplin elucidate. Experimental s-a constatat că excesul de oxigen determină apariția de radicali liberi cu acțiune oxidantă, de tipul anionului superoxid (O_2^-) care, perturbînd sistemele metabolice celulare, provoacă distrugerii oxidative a numeroase elemente celulare esențiale.

Toxicitatea dioxidului de carbon la mare adîncime. Dioxidul de carbon nu ar trebui să pună probleme de toxicitate la un scafandru costum corespunzător, deoarece adîncimea prin ea însăși nu duce la creșterea PCO_2 în alveole. Această afirmație este adevărată deoarece, la mare adîncime producția de CO_2 nu este mai mare ca la suprafață și, atît timp cît scafandru ventilează un volum curent normal, el continuă să expire dioxidul de carbon format în organism, menținînd presiunea parțială alveolară a CO_2 la valoarea normală de 40 mm Hg.

Din păcate, în cazul utilizării anumitor tipuri de costume de scafandru, gen mască de protecție, precum și a diferitelor aparate prevăzute cu dispozitive de respirație în circuit închis, este posibilă acumularea dioxidului de carbon în spațiu mort

Adîncimea (metri)	Presiunea (atmosfera)
Nivelul mării	1
10	2
20	3
30	4
40	5
50	6
60	7
90	10
120	13
150	16

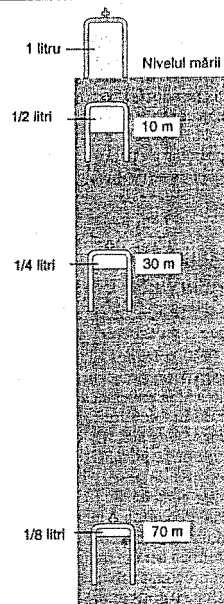


Fig.30-4. Efectul adîncimii asupra volumelor de gaz.

aerian al aparatului, iar scafandru va reînhală acest CO_2 , a cărui presiune va crește. Creșteri ale pCO_2 alveolar, pînă la valori de 80 mm Hg sînt tolerate de către scafandru prin creșterea compensatorie a ventilației, de pînă la 8-11 ori. Totuși, dincolo de această valoare de 80 mm Hg, acumularea bioxidului de carbon nu mai poate fi tolerată, centrii respiratorii, în loc să fie excitați, sînt deprimați; ventilația scafandrului, în loc să se intensifice compensator, se va reduce. În plus, acidoza respiratorie se accentuează, ceea ce va duce la instalarea unei stări de letargie, narcoză și, în final, de anestezie.

Decompresia scafandrului după expunerea la hiperbarism

În cazul respirației mai îndelungate de aer hiperbar, cantitatea de azot dizolvată în lichidele corpului crește. Explicația este următoarea: la nivelul capilarelor pulmonare,

sîngele se saturează cu azot pînă la aceeași presiune parțială cu a azotului din aerul respirat. În decurs de câteva ore, toate țesuturile corpului se vor satura cu azot la presiunea azotului dizolvat. Deoarece azotul nu este utilizat de către celule, el va rămîne dizolvat în țesuturi, pînă ce presiunea sa parțială din aerul alveolar va scădea, moment în care azotul va fi îndepărtat prin inversarea procesului respirator.

Volumul de azot dizolvat în organism la adîncimi diferite. La nivelul mării, azotul dizolvat în întregul organism este de aproximativ 1 litru. Din acesta, ceva mai puțin de jumătate se află dizolvat în apa din organism, și ceva mai mult de jumătate în lipidele corpului. Deși lipidele reprezintă numai 15% din masa organismului, ele conțin mai mult azot dizolvat, deoarece acesta este de 5 ori mai solubil în lipide decît în apă. Iată volumele de azot dizolvat la saturație în organism, la diferite adîncimi.

Metri	Litri
10	2
30	4
60	7
90	10

Oricum, pentru a se atinge echilibrul dintre presiunile parțiale ale azotului din alveolele pulmonare și din țesuturile corpului sînt necesare câteva ore. Explicația rezidă în faptul că nici viteza circulației sîngelui nu este atît de mare și nici difuziunea azotului nu se produce cu o viteză atît de mare, încît echilibrarea să aibă loc instantaneu. Din acest motiv, șederea la adîncime pentru câteva minute nu modifică practic azotul organismului, în timp ce rămînerea pentru câteva ore la aceeași adîncime determină saturarea aproape completă în azot, atît a lichidelor cît și a țesuturilor corpului.

Răul de decompresie (sinonim: bends, raul de aer comprimat, boala de cheson, paralizia scafandrului, disbarismul). Dacă un scafandru care a stat mai mult timp la o adîncime mai mare revine imediat la suprafață, azotul dizolvat în organismul său va forma numeroase bule de gaz, atît în lichidele extracelulare cît și intracelulare, provocînd tulburări multiple minore sau majore, în toate regiunile corpului, în funcție de numărul bulelor formate; acesta este "răul de decompresie".

Mecanismul formării bulelor este ilustrat în figura 30-5. În stînga, țesuturile scafandrului s-au echilibrat cu azot la mare presiune. Cît timp scafandru rămîne la acea adîncime, presiunea mare din jurul său (5.000 mm Hg) ajută menținerea azotului în stare dizolvată. În momentul în care scafandru revine imediat la suprafața mării, presiunea din jurul său scade brusc la 1 atmosferă (760 mm Hg), în timp ce presiunea din interiorul lichidelor corpului, reprezentînd suma presiunilor vaporilor de apă, a dioxidului de carbon, a oxigenului și a azotului (un total de 4065 mm Hg) este cu mult mai mare decît presiunea exterioară corpului. În aceste condiții, gazele pot să se desprindă din soluție, formînd bule atît în țesuturi, dar mai ales în sînge, unde astupă vasele mici.

Simptomele raului de decompresie. Majoritatea simptomelor raului de decompresie se datorează obstrucției prin bule gazoase a vaselor mici de sînge din diferite țesuturi. La început, sînt astupate vasele foarte mici de către cele mai mici bule de gaz. Apoi, prin coalescență, bulele cresc și astupă vase din ce în ce mai mari. Precum și aceasta duce la ischemie și chiar necroză tisulară.

La majoritatea persoanelor cu rău de decompresie (89%) acuzele principale sînt dureri la nivelul articulațiilor și

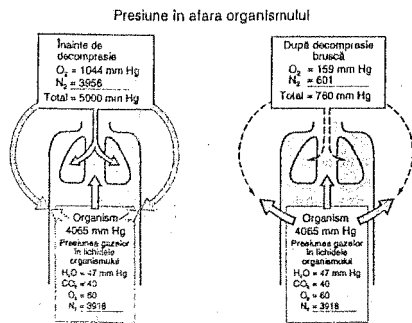


Fig.30-5. Presiunea gazoasă în interiorul și exteriorul organismului, observându-se în dreapta cum uriașul exces presional din interiorul organismului este responsabil de formarea de bule de gaz în țesuturi.

mășchilor membrelor inferioare și superioare. Din cauza frecvenței durerilor articulare, acest sindrom se mai numește "Bends".

La 5% până la 10% dintre cei cu rău de decomprimare, apar semne din partea sistemului nervos, precum amețeli la 5% din cazuri, paralizii, colaps sau chiar sincopă la 3%. Paraliziiile pot fi temporare, dar uneori rămân definitive.

În sfârșit, cam la 2% dintre cei cu rău de decomprimare, evoluția este foarte severă: ei fac "șoc" prin ocluzia capilarelor pulmonare, cu scuturarea gravă a dăratei respirației, edem pulmonar și, deseori, sfârșit letal.

Eliminarea azotului din organism. Tabelele de decomprimare. Spre norocul lor, scafandrii aduși treptat la suprafață reușesc să elimine prin respirație excesul de azot, evitându-se astfel apariția răului de decomprimare. Aproximativ două treimi din azotul total se elimină într-o oră, iar în 6 ore se elimină 90%.

Forțele Navale ale SUA au pus la punct o serie de tabele care detaliază procedura pentru decomprimare în siguranță. Pentru a oferi studentului o idee asupra procesului de decomprimare, redăm programul de decomprimare al unui scafandru care a respirat aer timp de o oră la o adâncime de 60 m.

10 min. la adâncimea de	17 metri
17 min. la adâncimea de	13 metri
19 min. la adâncimea de	10 metri
50 min. la adâncimea de	7 metri
84 min. la adâncimea de	3 metri

Astfel, pentru o durată de lucru de o oră la adâncime, decomprimarea durează trei ore.

Scufundările în "condiții de saturație". Folosirea amestecului heliu oxigen la scafandrii de mare adâncime. Când scafandrii trebuie să lucreze la adâncimi foarte mari, între 80 și 300 de metri, un timp îndelungat, uneori până la o săptămână, ei sînt cazați pe întreaga perioadă de lucru în cabine mari plasate în apropierea locului de muncă și avînd presiunea interioară foarte mare, apropiată de cea submarină unde ei lucrează. În acest mod, organismul scafandrului se saturează în azot. Din aceste tancri surrizate, scafandrii ies în adîncul mării, unde prestează munca lor specifică, după care se întorc în cabină, fără pericolul apariției bulelor de azot.

În cazul scufundărilor la foarte mare adâncime, în special cu ocazia scufundărilor în condiții de saturație, în locul azotului se folosește heliul, și aceasta din trei motive diferite: (1) heliul exercită numai o cincime din efectele narcotice ale azotului, (2) volumul de heliu dizolvat în organism reprezintă numai jumătate din volumul de azot dizolvat la aceeași presiune, și (3) densitatea heliului este foarte joasă (1/7 din densitatea azotului) ceea ce menține la minimum rezistența la flux a căilor aeriene, lucru foarte important, deoarece azotul comprimat este atât de dens, încît traiulul respirator devine uneori insuportabil.

În sfârșit, la scafandrii de mare adâncime, este important să fie redusă concentrația oxigenului din amestecul gazos, pentru a preveni apariția efectelor toxice ale oxigenului. Spre exemplu, la o adâncime de 250 metri (presiunea de 22 atmosfere) o concentrație de numai 1% oxigen în amestec asigură scafandrului întreaga cantitate necesară de oxigen, în timp ce o proporție de 21% oxigen în amestec (procentajul din aer) reprezintă o presiune parțială a oxigenului de peste 4 atmosfere, care duce la apariția de convulsii în numai 30 minute.

Aparatul de scufundare SCUBA (self-contained underwater breathing apparatus)

Înainte de anii 1940, aproape toate scufundările se făceau utilizîndu-se o mască de respirat conectată cu un tub flexibil, prin care se pompa scafandrului aer de la suprafață. Apoi, în 1943, Jacques Cousteau a construit și popularizat un *aparatur de scufundare autonom denumit Self-Contained Underwater Breathing Apparatus*, prescurtat: SCUBA. Acest tip de aparat este folosit în proporție de peste 99%, atît în scufundările sportive cît și în cele comerciale. El constă dintr-un sistem de respirat în circuit deschis, așa cum apare în figura 30-6. Aparatul este alcătuit din următoarele componente: (1) una sau mai multe butelii cu aer comprimat, sau un alt amestec de respirat, (2) un prim etaj valvular reductor de presiune, care reduce presiunea din butelii la o valoare joasă și

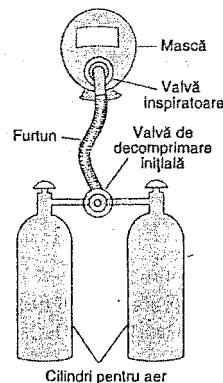


Fig.30-6. Circuitul deschis al tipului "demand" al aparatului SCUBA

constantă, (3) o valvă combinată inspiro-expiratorie tip "demand" (la comandă) prin care aerul poate fi atras în plămîni în condițiile unei presiuni foarte ușor negative a respirației spontane, sau poate fi expulzat în mare, cu o presiune ușor pozitivă, și (4) o mască și un sistem de tuburi avînd un "spațiu mort" redus.

În principiu, sistemul "demand" funcționează în felul următor: primul etaj de valvă reductoare permite reducerea presiunii din butelii la o valoare de aproximativ 10 atm. Totuși, amestecul gazos nu pătrunde în mască în mod continuu, ci ritmic. Cu fiecare inspir, presiunea ușor negativă trage membrana valvei spre interiorul măștii, permițînd pătrunderea

automată în mască și în plămîni a volumului de aer dorit. Apoi, în timpul expirației, aerul nu poate reveni în butelie, ci este expulzat prin valva expiratorie.

Cea mai importantă problemă a acestui aparat autonom de scufundare este limita de timp de ședere sub apă; spre exemplu, cu acest aparat nu se poate rămîne la adâncimea de 65 metri mai mult de cîteva minute. Explicația constă în utilizarea unor debite excesive de aer din butelii pentru "spălarea" CO_2 din plămîni. Deci, cu cît adâncimea este mai mare, cu atît mai mare trebuie să fie debitul de aer, în sensul de cantitate de aer necesar, deoarece volumul a fost comprimat la dimensiuni mici.

REFERINTE

Aviația și fiziologia spațială

- American Physiological Society: High Altitude and Man. Washington, D.C., American Physiological Society, 1984.
- DeHart, R.L. ed.: Fundamentals of Aerospace Medicine. Philadelphia. Lea & Febiger, 1985.
- Life Science Report, national Aeronautics and Space Administration, Washington, D.C., December 1987.
- McCormack, P.D. et al (eds.): Terrestrial Space Radiation and its Biological Effects. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
- Nicogossian, A.E. et al eds.: Space Physiology and Medicine. 2nd ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.
- Quintanilha, A. (ed.): Reactive Oxygen Species in Chemistry, Biology and Medicine. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
- West, J.B.: Climbing Mount Everest without oxygen. News Physiol.Sci., 1:25, 1986.
- West, J.B.: Man in space. News Physiol.Sci., 1:198, 1986.

Fiziologia scufundărilor

- Brauer, R.W.: Problems of exposure to high pressures. News Physiol.Sci., 1:192, 1986.
- Crapo, J.D.: Morphologic Changes in pulmonary oxygen toxicity. Annu.Rev.Physiol., 48:721, 1986.
- Elaner, R. and de Bûrgh Daly, M.: Coping with asphyxia: Lessons from seals. New Physiol.Sci., 3:65, 1988.
- Fridovich, I.: Superoxide radical: An endogenous toxicant. Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol. 23:239, 1983.
- Fridovich, I. and Freeman, B.: Antioxidant defenses in the lung. Annu.Rev.Physiol., 48:693, 1986.
- Jamieson, D. et al: The relation of free radical production to hyperoxia. Annu.Rev.Physiol., 48:703, 1986.
- Pryor, W.A.: Oxy-radicals and related species. Annu.Rev.Physiol., 48:657, 1986.

INTREBĂRI

1. Aproximativ cît de mult scade valoarea P_{O_2} în atmosferă la altitudinea de 6.500 metri față de normal.
2. De ce presiunea vaporilor de apă din aerul alveolar se menține relativ constantă la valoarea de 47 mm Hg, indiferent de altitudine?
3. Explicați de ce P_{O_2} alveolar nu scade la mare altitudine tot atît de mult cît scade P_{O_2} ?
4. La ce altitudine saturația singelui arterial în oxigen scade sub 50%, nivel ce reprezintă la plafonul la care un individ poate supraviețui?
5. Cum explicați modificările P_{O_2} alveolar la cei ce respiră oxigen pur la altitudinea de 6.500 sau 17.000 de metri; care este cu aproximație plafonul la care cineva poate supraviețui respirînd oxigen pur?
6. Care sînt efectele hipoxiei asupra organismului, în special asupra creierului?
7. Comentăți variatele modificări fiziologice care permit unui individ să devină acclimatizat la altitudine.
8. Ce relație există între forța de accelerație centrifugă, viteza mișcării și raza de curbură?
9. Ce se înțelege prin forța G?
10. De ce sînt importante pentru călătoriile spațiale forțele de accelerație liniară?
11. Comentăți problemele climei artificiale și ale imponderabilității în spațiu cosmic.
12. La ce adâncime sub apă presiunea aerului din plămîni atinge 4 atmosfere?
13. Explicați narcoza cu azot care survine la cei ce respiră aer în tipul scufundărilor la mare adâncime.
14. Care sînt manifestările "intoxicației cu oxigen" la cei aflați la mare adâncime sub nivelul mării?
15. Explicați cauzele și efectele răului de decomprimare.
16. De ce la scafandrii autonomi (cei ce folosesc dispozitivul SCUBA) rezerva de aer din butelii se consumă mai repede la adâncimea de 60 metri față de 20 metri? Ce legătură are bioxidul de carbon cu aceste diferențe?

Sistemul nervos: (A) Organizarea generală și fiziologia organelor de simț

- 31 Organizarea sistemului nervos; funcțiile fundamentale ale sinapselor și mediatorilor chimici
- 32 Receptorii senzoriali; circuitele neuronale pentru prelucrarea informației; simțul tactil și al posturii
- 33 Durerea, cefaleea și sensibilitatea termică
- 34 Ochiul: I. Fizica optică a vederii; lichidele oculare; funcția retinei
- 35 Ochiul: II. Neurofiziologia vederii
- 36 Simțul auzului; simțurile chimice ale gustului și mirosului

Organizarea sistemului nervos. Funcțiile fundamentale ale sinapselor și mediatorilor chimici

Sistemul nervos, alături de cel endocrin, asigură majoritatea funcțiilor de control ale organismului. În general, sistemul nervos controlează activități rapide, cum ar fi contracțiile musculare, procesele viscerale cu variații rapide, sau chiar ritmul secreției unor glande endocrine. Dimpotrivă, sistemul endocrin reglează în special funcțiile metabolice ale organismului.

Sistemul nervos este unic în ceea ce privește imensa gamă de mecanisme de control de care este capabil. El primește efectiv milioane de biți de informație de la diverse organe senzitive, pe care le integrează pentru a determina răspunsul adecvat din partea organismului. Scopul acestui capitol este de a prezenta o privire de ansamblu asupra mecanismelor globale prin care sistemul nervos își îndeplinește aceste funcții, și apoi de a discuta funcțiile fundamentale ale sinapselor și ale circuitelor neuronale. Totuși, înainte de a începe această discuție, este bine ca cititorul să revadă capitolele 5 și 7 care prezintă principiile potențialelor de membrană și respectiv transmiterea impulsului prin nervi și joncțiuni neuromusculare.

STRUCTURA GENERALĂ A SISTEMULUI NERVOS

Compartimentul senzorial al sistemului nervos – receptorii senzoriali

Majoritatea activităților sistemului nervos este inițiată de experiențe senzoriale provenite de la *receptorii senzitivii*, fie ei vizuali, auditivi sau tactili de pe suprafața corpului sau alte tipuri de receptori. Această experiență senzorială poate produce o reacție imediată sau poate fi memorizată pentru un timp de ordinul minutelor, săptămânilor sau chiar anilor, putând apoi ajuta la condiționarea reacțiilor organismului într-un moment viitor.

Figura 31-1 ilustrează o parte a sistemului senzorial și anume *compartimentul somatic*, care transmite informațiile senzoriale de la întreaga suprafață corporală și de la unele structuri profunde. Informațiile ajung la sistemul nervos central prin nervii spinali și sînt conduse către multiple arii senzoriale primare din: (1) toate etajele măduvei spinării, (2) substanța reticulată bulbară, pontină și mezencefalică, (3) cerebel, (4) talamus și (5) ariile somestezice ale cortexului cerebral. Dar, în afară de aceste arii senzoriale primare, semnalele sînt transmise ulterior practic tuturor celorlalte părți ale sistemului nervos.

Compartimentul motor – efectorii

Rolul final și cel mai important al sistemului nervos este de a controla diversele activități ale organismului. Aceasta se realizează prin controlul: (1) contracției mușchilor scheletici din întregul corp, (2) contracției mușchilor netezi din organele interne și (3) secreției glandelor endo- și exocrine. Toate aceste activități sînt denumite generic *funcții motorii* ale sistemului nervos, iar mușchii și glandele sînt denumiți *efectori*, deoarece ei desfășoară funcțiile dictate de semnalele nervoase.

În figura 31-2 este ilustrat *axul motor* al sistemului nervos pentru controlul contracției mușchilor striati. Operînd în paralel cu acesta, există un alt sistem similar pentru controlul musculaturii netede și al glandelor, numit *sistemul nervos autonom*, prezentat în capitolul 41. În figura 31-2 se observă că mușchii scheletici pot fi comandați de la mai multe niveluri ale sistemului nervos central, printre care: (1) măduva spinării, (2) substanța reticulată bulbară, pontină și mezencefalică, (3) ganglionii bazali, (4) cerebelul și (5) cortexul cerebral. Fiecare din sectoarele enumerate joacă rolul său specific în controlul mișcărilor corpului, nivelurile nervoase inferioare fiind implicate în primul rînd în răspunsul

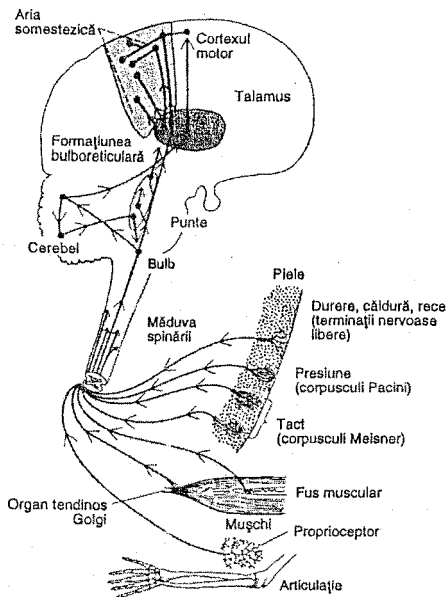


Fig. 31-1. Axul senzorial somatic al sistemului nervos.

automat, instantaneu al organismului la stimuli senzoriali; nivelurile nervoase superioare sînt implicate în mișcările voluntare controlate de procesele de gîndire.

Prelucrarea informației – funcțiile integrative ale sistemului nervos

Funcția majoră a sistemului nervos este de a prelucra informațiile primite astfel încît răspunsul motor obținut să fie adecvat. Peste 99% din informațiile senzoriale sînt eliminate de creier ca fiind nesemnificative sau neimportante. De exemplu, de obicei nu luăm în seamă părțile corpului în contact cu hainele și nici presiunea scaunului pe care stăm. Atenția ne este captată numai de un obiect apărut ocazional în câmpul vizual și chiar zgomotul continuu înconjurător îl îndepărtăm din zona noastră de interes.

După ce informația senzorială importantă a fost selectată, ea este canalizată spre regiunile motorii cerebrale potrivite pentru a produce răspunsul dorit. Canalizarea informației definește funcția integrativă a sistemului nervos. Astfel, dacă o persoană pune mîna pe o sobă încinsă, răspunsul dorit este retragerea mîinii. Există și alte răspunsuri asociate, cum ar fi îndepărtarea întregului corp de sobă și eventual și un țipăt de durere. Totuși, și aceste răspunsuri reprezintă punerea în funcție numai a unei mici porțiuni din sistemul motor al organismului.

Rolul sinapselor în prelucrarea informației. Sinapsa este punctul de joncțiune dintre un neuron și neuronul următor și de aceea este un situs propice pentru controlul transmisiei semnalului. În acest capitol vor fi abordate detaliile funcției

sinaptice. Este important de accentuat faptul că sinapsele determină direcțiile de propagare a semnalelor nervoase. Mai exact, sinapsele efectuează o acțiune de selecție, uneori blocînd semnalele slabe și permițînd trecerea celor puternice, altele selectînd și amplificînd anumite semnale slabe, sau canalizînd semnalele în direcții multiple.

Stocarea informației – memoria

Numai o mică parte din informațiile senzoriale importante determină un răspuns motor imediat. O bună parte din informații sînt stocate pentru controlul ulterior al activităților motorii și pentru utilizarea lor în procesul de gîndire. Cea mai mare parte a stocării se realizează în *cortexul cerebral*, dar chiar și zonele bazale ale creierului, și poate chiar și măduva spinării, au capacitatea de a stoca mici cantități de informație.

Stocarea informației este un proces pe care-l denumim *memorie* și acesta este tot una din funcțiile sinapselor. Mai exact, de fiecare dată cînd un anumit tip de semnale senzoriale parcurge o secvență de sinapse, acestea își cresc capacitatea de a transmite aceleași semnale data următoare, proces denumit *facilitare*. După ce semnalele senzoriale au parcurs sinapsele de un număr mare de ori, sinapsele devin atît de facilitate, încît semnalele inițiate exclusiv în creier pot produce transmiterea impulsurilor pe aceeași cale, chiar dacă receptorul senzorial nu a fost excitat. Prin urmare, persoana va avea percepția trăirii senzațiilor autentice, deși de fapt nu este vorba decît despre amintiri ale senzațiilor.

O dată ce informațiile au fost stocate în sistemul nervos, ele participă la rîndul lor la mecanismele de prelucrare. Procesele de gîndire compară noile experiențe senzoriale cu

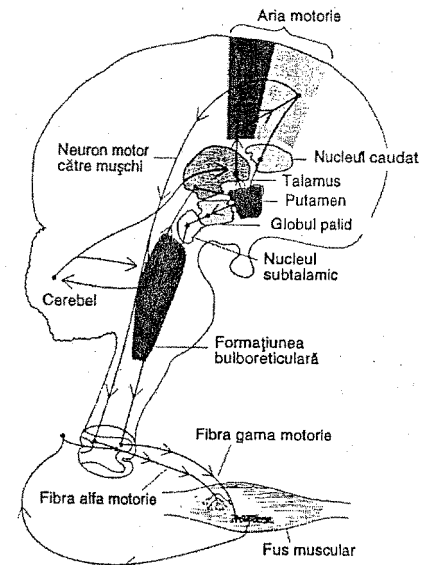


Fig. 31-2. Axul motor al sistemului nervos.

cele memorate; amintirile ajută la selecția noilor informații senzoriale importante și la canalizarea lor spre arii de stocare adecvate în vederea unei utilizări ulterioare, sau spre arii motorii pentru a produce răspunsuri din partea organismului.

CELE TREI NIVELE FUNCȚIONALE FUNDAMENTALE ALE SISTEMULUI NERVOS

Sistemul nervos uman a moștenit caracteristici specifice fiecărui stadiu al dezvoltării evolutive. Conform acestei moșteniri, se disting în sistemul nervos trei nivele fundamentale, dotate cu funcții specifice: (1) *nivelul spinal*, (2) *nivelul cerebral inferior*, și (3) *nivelul cerebral superior, sau cortical*.

Nivelul spinal

Deseori considerăm măduva spinării doar ca o cale de pasaj a semnalelor de la periferia corpului spre creier, sau în sens opus de la creier înapoi spre organism. Aceasta este foarte departe de adevăr. Chiar și după secționarea măduvei spinării în porțiunea cervicală superioară, ea își păstrează încă numeroase funcții. Spre exemplu, circuitele neuronale medulare mai pot determina (1) mișcări de mers, (2) reflexe de retragere a unor porțiuni ale corpului față de diferite obiecte, (3) reflexe care încordează picioarele pentru a susține corpul împotriva gravitației, și (4) reflexe care reglează vasele de sînge, motilitatea gastrointestinală, ș.a.m.d. În realitate, nivelurile superioare ale sistemului nervos operează adesea nu prin comenzi directe către periferia corpului, ci prin semnale trimise centrilor spinali, "comandîndu-le" pur și simplu să-și îndeplinească atribuțiile.

Nivelul cerebral inferior

Multe, dacă nu chiar marea majoritate a ceea ce noi numim funcțiile inconștiente ale corpului, sînt reglate la nivel de trunchi cerebral, hipotalamus, talamus, cerebel și ganglioni bazali. Controlul subconștient al presiunii arteriale și a respirației se realizează în special la nivelul bulbului rahidian și al punții. Controlul echilibrului rezultă din conclucrarea unor zone mai vechi ale cerebelului cu centrii nervoși din bulb, punte și mezencefal. Reflexele alimentare, precum salivarea ca răspuns la stimularea prin alimente a receptorilor gustativi, sau lînsul buzelor, sînt controlate de arii localizate în bulbul rahidian, punte, mezencefal, amigdală și hipotalamus. Numeroase manifestări emoționale ca frica, starea de excitație, activitatea sexuală, reacția la durere, sau reacția de plăcere, pot avea loc și la animalul lipsit de scoarța cerebrală.

Nivelul cerebral superior sau cortical

După ce reinventariem funcțiile sistemului nervos care se petrec la nivelul spinal și al creierului subcortical, se pune întrebarea: ce roluri au mai rămas pentru scoarța cerebrală? Începem prin a răspunde că scoarța cerebrală reprezintă un mare depozit al memoriei. Cortexul nu lucrează niciodată de

unul singur, ci în asociere cu centrii nervoși inferiori. În absența scoarței cerebrale, funcțiile centrilor inferiori sînt adesea imprecise. Imensa casă de stocaj de informații corticale convertește de obicei aceste funcții în operații foarte precise. În fine, cortexul cerebral este esențial pentru majoritatea proceselor noastre de gîndire, deși el singur nu poate gîndi. De fapt, centrii inferiori generează *starea de veghe* a cortexului cerebral a cărui bancă de date mnestică o deschide punînd-o la dispoziția mecanismelor gîndirii.

Așadar, fiecare porțiune a sistemului nervos central îndeplinește funcții specifice. Multe din funcțiile integrative sînt bine dezvoltate chiar la nivelul măduvei spinării, după cum numeroase funcții subconștiente se realizează în întregime la nivel subcortical. Dar numai cortexul este acela care deschide lumea în fața conștiinței noastre.

SINAPSELE DIN SISTEMUL NERVOS CENTRAL

Aproape fiecare student știe că, la nivelul sistemului nervos, informația se transmite printr-o succesiune de neuroni sub formă de impuls nervos. Cu ocazia transmiterii inter-neuronale se petrec o serie de fenomene mai puțin aparente ca: (a) posibilitatea blocării unui impuls în momentul transmiterii sale de la un neuron la cel următor; (b) schimbarea unui impuls singular în stimuli repetitivi, sau (c) integrarea impulsurilor provenite de la mai mulți neuroni cu transmiterea în continuare a unui semnal mai complex. Toate aceste funcții poartă numele de *funcțiile sinaptice ale neuronilor*. Aproape toate sinapsele folosite pentru transmiterea de semnale în sistemul nervos central sînt *sinapse chimice*. La aceste sinapse, primul neuron secretă o substanță chimică numită neurotransmițător, care la rîndul său acționează asupra unei proteine-receptor din membrana neuronului următor, excitîndu-l, inhibîndu-l sau variîndu-l sau variîndu-l sensibilitatea. Pînă în prezent au fost identificate peste 40 de substanțe cu rol de neurotransmițători. Dintre cele mai cunoscute cităm: acetilcolina, noradrenalina, histamina, acidul gama-amino butiric (GABA) și glutamatul.

Conducerea într-un singur sens prin sinapse. Sinapsele prezintă o caracteristică extrem de importantă pentru funcția de transmitere a informației: ele transmit întotdeauna dinspre neuronul care secretă transmițătorul, denumit *neuron presinaptic*, spre neuronul asupra căruia acționează transmițătorul, denumit *neuron postsinaptic*. Acesta este principiul *conducerii într-un singur sens* prin sinapsele chimice. Să ne gîndim încă puțin la importanța acestui principiu. El permite ca semnalul să fie îndreptat către un scop specific. Acestei specificități de orientare a semnalelor îi datorăm exactitatea cu care sînt executate miliardele de miliarde de funcții senzoriale, de control nervos, memorie, și multe altele.

Anatomia fiziologică a sinapselor

Figura 31-3 ilustrează un *neuron motor* tipic din cornul anterior al măduvei spinării. Acesta este alcătuit din trei porțiuni principale: *soma*, care reprezintă partea principală a corpului neuronal; o prelungire unică, *axonul*, care pornește de la soma către nervul periferic, și *dentritele*, prelungiri fine ale somei, ce se extind pe o lungime de pînă la 1 mm în

teritoriile vecine. Pe suprafața somei și a dendritelor neuronului motor se află un număr imens, de pînă la 100.000 de mici butoni, denumiți *terminații presinaptice*. Aproximativ 80 pînă la 95 % dintre acestea se află pe dendrite și numai 5 pînă la 20% pe soma. Aceste terminații sînt capetele fibrelor nervoase cu originea în mulți alți neuroni, de obicei numai cîteva terminații derivînd dintr-un același neuron. Mai tîrziu se va vedea că multe din terminațiile presinaptice sînt *excitatorii* și secretă substanțe ce stimulează neuronul postsinaptic, dar multe altele sînt *inhibitorii* și secretă substanțe ce inhibă neuronul.

Neuronii din alte zone ale măduvei și creierului diferă net de neuronul motor în ceea ce privește: (1) dimensiunea celulei; (2) lungimea, dimensiunile și numărul dendritelor, variînd între lungimi practic neglijabile pînă la dimensiuni de ordinul centimetrilor; (3) lungimea și dimensiunile axonului, unii avînd lungimi de peste 1 metru; și (4) numărul terminațiilor presinaptice, variînd de la cîteva pînă la mai multe sute de mii. Aceste diferențe fac ca neuronii din zone diferite ale sistemului nervos să reacționeze diferit la informațiile primite și prin urmare să îndeplinească funcții diferite.

Terminațiile presinaptice. Studiile electronmicroscopice ale terminațiilor presinaptice au arătat că acestea au variate forme anatomice, dar cele mai multe seamănă cu butoni rotunzi sau ovali, și de aceea sînt adesea numite *butoni terminali*, *piciorușe terminale* sau *butoni sinaptici*.

Figura 31-4 ilustrează structura de bază a unei terminații presinaptice. Ea este separată de soma neuronală prin *fanta sinaptică* avînd de obicei o lărgime de 200 pînă la 300 angstromi. Terminația are două structuri interne importante pentru funcția excitatorie sau inhibitorie a sinapsei: *veziculele*

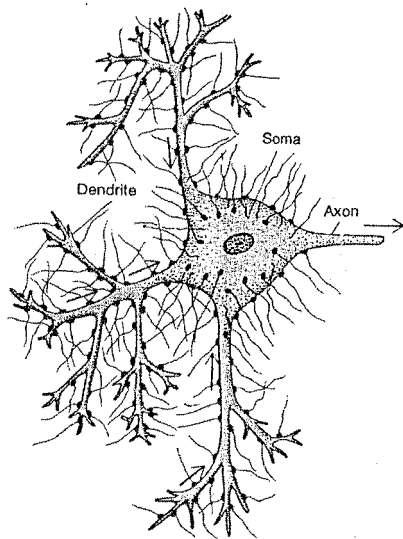


Fig.31-3. Un neuron motor tipic, observîndu-se terminațiile presinaptice pe soma neuronală și dendrite. Observați, de asemenea, axonul unic.

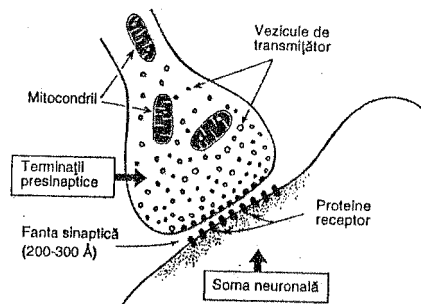


Fig. 31-4. Anatomia funcțională a sinapsei.

sinaptice și mitocondriile. Veziculele sinaptice conțin substanțe *neurotransmițătoare* care, o dată eliberate în fanta sinaptică, *excită sau inhibă* neuronul postsinaptic. Mitocondriile furnizează adenosin trifosfat (ATP), care ulterior asigură energia sintezei de noi cantități de neurotransmițător.

Cînd un potențial de acțiune cuprinde o terminație presinaptică, depolarizarea membranei face ca un mic număr de vezicule să se golească în spațiul sinaptic; mediatorul eliberat la rîndul său determină o modificare rapidă a permeabilității membranei neuronale postsinaptice, ducînd la excitarea sau inhibarea neuronului, în funcție de caracteristicile receptorilor săi.

Mecanismele prin care potențialul de acțiune produce eliberarea neurotransmițătorului la nivelul terminațiilor presinaptice – rolul ionilor de calciu

Membrana sinaptică a terminațiilor presinaptice conține un mare număr de *canale de calciu dependente de voltaj*, spre deosebire de alte zone ale fibrei nervoase, ce conțin foarte puține asemenea canale. Cînd potențialul de acțiune depolarizează terminația presinaptică, o cantitate mare de ioni de calciu intră în terminație. Cantitatea de neurotransmițător eliberată în fanta sinaptică este direct proporțională cu numărul de ioni de calciu ce pătrund în terminație. Mecanismul exact prin care ionii de calciu produc eliberarea mediatorului nu este cunoscut, dar se presupune a fi următorul:

Atunci cînd ionii de calciu intră în terminația sinaptică, ei par să se lege de molecule proteice de pe suprafața internă a membranei sinaptice, numite *situsuri de eliberare*. Aceasta face ca veziculele cu neurotransmițător din vecinătate să se lege de membrană și practic să se unească cu ea, pentru ca în final să se deschidă spre exterior printr-un proces numit *exocitoză*, descris în capitolul 2. De obicei, după fiecare potențial de acțiune, cîteva vezicule își eliberează mediatorul în fanta sinaptică. Fiecare veziculă ce stochează acetilcolina, de exemplu, conține între 2000 și 10.000 molecule de mediator, și în terminația presinaptică se află suficiente vezicule pentru a transmite de la cîteva sute la peste 10.000 potențiale de acțiune.

Acțiunea mediatorului asupra neuronului postsinaptic – funcția receptorilor

Membrana neuronului postsinaptic conține numeroase *proteine receptoare*, ilustrate în figura 31-4. Ele au două componente importante: (1) o *componentă de legare*, ce proemină în afara membranei în fanta sinaptică – ea leagă neurotransmițătorul din terminația presinaptică și (2) un *ionofor* ce străbate membrana pînă în interiorul neuronului postsinaptic. Ionoforul poate fi de două tipuri: (1) un *canal ionic activat chimic* sau (2) o *enzimă ce activează o modificare metabolică în interiorul celulei*.

Canalele ionice – receptori excitatori și inhibitori. Canalele ionice activate chimic sînt de obicei de trei tipuri: (1) *canale de sodiu* ce permit trecerea predominant a ionilor de sodiu, (2) *canale de potasiu*, ce permit mai ales trecerea ionilor de potasiu, și (3) *canale de clor* ce lasă să treacă clorul precum și alți cîțiva anioni. Vom vedea ulterior că deschiderea canalelor de sodiu excită neuronul postsinaptic, deci aceste canale sînt *receptori excitatori*. Pe de altă parte, deschiderea canalelor de potasiu și clor inhibă neuronul, deci aceștia sînt *receptori inhibitori*. Transmițătorii care le deschid pe ultimele două tipuri sînt *mediatori inhibitori*.

Receptorii enzimatici. Activarea tipului enzimatic de receptor produce alte efecte în neuronul postsinaptic. Un efect este *activarea sistemelor metabolice ale celulei*, cu producerea de adenosin monofosfat ciclic (cAMP), care la rîndul său declanșează multiple alte activități intracelulare. Un alt efect este *activarea genelor celulei*, care vor duce la sinteza de noi receptori ai membranei postsinaptice. Un al treilea efect este *activarea proteinkinazelor*, care diminuează numărul receptorilor. Asemenea modificări pot altera reactivitatea sinapsei vreme de minute, zile, luni sau chiar ani. De aceea, mediatorii care produc asemenea efecte mai sînt denumiți și *modulatorii sinaptici*. Experimente recente au demonstrat că asemenea *modulatorii* sînt implicați și în unele procese de memorizare, fapt ce va fi discutat în capitolul 39.

Substanțe chimice ce funcționează ca mediatori sinaptici

Au fost demonstrate sau propuse ca funcționînd drept mediatori sinaptici peste 40 de substanțe chimice diferite. Există două grupuri de neurotransmițători. Primul grup cuprinde mediatori cu moleculă mică și acțiune rapidă. Celălalt grup este reprezentat de un mare număr de neuropeptide cu dimensiune moleculară mult mai mare și care acționează mult mai lent.

Mediatorii din primul grup sînt cei implicați în majoritatea răspunsurilor prompte ale sistemului nervos, cum ar fi transmiterea semnalelor senzoriale spre centrii nervoși și a semnalelor motorii înapoi spre mușchi. Neuropeptidele, pe de altă parte, produc de regulă acțiuni prelungite, cum ar fi modificarea pe termen lung a numărului receptorilor, închiderea de durată a canalelor ionice, sau chiar schimbări pe termen lung a numărului sinapselor.

Mediatorii cu moleculă mică și acțiune rapidă

Cei mai importanți mediatori cu moleculă mică sînt următorii:

Acetilcolina este secretată de neuroni din multiple arii cerebrale, dar în mod specific de celulele piramidale mari din cortexul motor, de diverși neuroni din ganglionii bazali, de neuroni motori ce inervează mușchii scheletici, de neuroni preganglionari din sistemul nervos vegetativ, de neuroni postganglionari din sistemul nervos parasimpatic și de unii neuroni postganglionari din sistemul nervos simpatic. De cele mai multe ori, acetilcolina are efect excitator; totuși se știe că exercită un efect inhibitor pe unele terminații periferice parasimpatice, cum ar fi inhibiția cordului de către nervii vagi.

Noradrenalina este secretată de numeroși neuroni ale căror corpuri celulare sînt localizate în trunchiul cerebral și hipotalamus. În mod caracteristic, neuronii secretorii de noradrenalină din *locus ceruleus* din punte trimit fibre nervoase spre întinse arii ale creierului și ajută la controlul activității globale și tonusului psihic. În mare parte în aceste zone noradrenalina activează probabil receptorii excitatori, dar în unele regiuni îi activează și pe cei inhibitori. Noradrenalina mai este secretată și de majoritatea neuronilor postganglionari ai sistemului nervos simpatic, unde excită anumite organe și inhibă altele.

Dopamina este secretată de neuroni cu originea în substanța neagră. Terminațiile lor se află în cea mai mare parte în regiunea striată a ganglionilor bazali. De regulă dopamina produce inhibiție.

Glicina este secretată în principal la nivelul sinapselor medulare. Este posibil să acționeze totdeauna ca mediator inhibitor.

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) este secretat de terminațiile nervoase din măduva spinării, cerebel, ganglionii bazali și numeroase arii corticale. Se presupune că produce inhibiție.

Glutamatul este probabil secretat de terminațiile presinaptice din numeroase căi senzitive, precum și în multe arii corticale. Este un mediator excitator.

Serotonina este secretată de neuroni cu originea în rafeul median al trunchiului cerebral și cu proiecția spre multiple arii nervoase, mai ales către coarnele posterioare ale măduvei spinării și către hipotalamus. Serotonina acționează ca un inhibitor al căilor de transmitere a durerii în măduvă și se presupune de asemeni că ajută la controlul dispoziției psihice, posibil și la inducerea somnului.

Reciclarea veziculelor cu mediatori cu moleculă mică. Veziculele ce stochează și eliberează neurotransmițători cu moleculă mică sînt permanente reciclate, adică refolosite. După unirea lor cu membrana sinaptică și eliberarea mediatorului, membrana veziculelor face practic parte din membrana sinaptică. Totuși, în cîteva secunde sau minute, această porțiune de membrană se invaginează înapoi spre interiorul terminației presinaptice pentru a forma noi vezicule, avînd în vedere că ea conține încă proteinele de transport necesare pentru a concentra noile molecule de neurotransmițător în vezicule.

Principiile de sinteză și eliberare enunțate mai sus sînt caracteristice pentru acetilcolină. Ea este sintetizată în terminația presinaptică din acetilcoenzima A (acetil-CoA) și colina în prezența *colin-acetiltransferazei*. Apoi este transportată în veziculele sale specifice. Ulterior, după eliberarea sa din vezicule în fanta sinaptică și îndeplinirea funcției sale de mediator, acetilcolina este reconverțită în colină și acetat sub acțiunea *colinesterazei*, enzimă legată de rețeaua de proteoglicani ce umple spațiul sinaptic. După aceea, veziculele sînt reciclate, iar colina este transportată activ înapoi în terminație pentru a servi sintezei de noi molecule de acetilcolină.

Neuropeptidele

Mediatorii chimici de tipul neuropeptidelor nu sînt sintetizați în terminațiile presinaptice, ci în soma neuronală, o dată cu sinteza de noi vezicule. Apoi acestea sînt transportate pînă la capătul fibrei nervoase prin *curentul axonal* al axoplasmei, cu viteză foarte mică, de numai cîțiva centimetri pe zi. În cele din urmă, aceste vezicule își eliberează conținutul ca răspuns la potențialul de acțiune în același mod cu veziculele conținînd mediatori cu moleculă mică.

- Printre cele mai importante neuropeptide se numără:
1. Factorii de eliberare hipotalamici: Aceștia sînt hormoni care determină eliberarea hormonilor proprii ai hipofizei. De exemplu, *TRH (hormonul de eliberare al tiotropinei)* este produs în hipotalamus și la nevoie este transmis adeno-hipofizei unde stimulează eliberarea TSH (tiotropina), astfel controlînd funcția glandei tiroide.
 2. Peptidele hipofizare: Acestea sînt eliberate la nivelul hipofizei posterioare. *Vasopresina*, de exemplu este absorbită din neurohipofiză în sînge și transportată la rinichi, unde va produce retenția renală de apă, funcție numită antiureză. De aceea, vasopresina se mai numește și hormon antiuretic (ADH).
 3. Peptidele somnului: Aceste mici peptide sînt eliberate la nivelul regiunilor cerebrale bazale, unde acționează asupra altor neuroni pentru a induce somnul.

Acestea sînt numai trei din nenumăratele clase de neuropeptide, dintre care cele mai multe vor fi discutate pe larg în cele ce urmează.

Fenomenele electrice din cursul excitației neuronale

Fenomenele electrice ce se petrec în cursul excitației neuronilor au fost studiate în special pe motoneuronii mari din coamele anterioare ale măduvei. De aceea, procesele care vor fi descrise în cele ce urmează se referă practic la acești neuroni. Cu excepția unor diferențe cantitative, datele se aplică majorității neuronilor din sistemul nervos.

Potențialul membranar de repaus al somei neuronale. Figura 31-5 ilustrează soma unui neuron motor, cu un potențial membranar de repaus de circa -65 mV. Aceasta reprezintă o valoare ceva mai mică decît cei -90 mV din

fibrelor nervoase mari periferice și din fibrelor musculare scheletice; voltajul mai scăzut este totuși important, deoarece permite controlul atît pozitiv cît și negativ al gradului de excitabilitate a neuronului. Mai exact, scăderea voltajului la o valoare mai puțin negativă face membrana neuronului mai excitabilă, în timp ce creșterea acestui voltaj la o negativitate mai accentuată va face neuronul mai puțin excitabil. Aceasta este baza celor două moduri de funcționare a neuronului: fie excitație, fie inhibiție cum va fi explicat în detaliu în secțiunile următoare.

Diferențele de concentrație a ionilor de o parte și de cealaltă a membranei somei neuronale. Figura 31-5 mai ilustrează și diferențele de concentrație de o parte și cealaltă a membranei somei neuronale pentru trei ioni de maximă importanță pentru funcția neuronală: ionii de sodiu, de potasiu și de clor.

Ionul de sodiu este ilustrat în partea de sus a desenului, cu o concentrație foarte mare în fluidul extracelular, dar foarte mică în interiorul neuronului. Acest gradient de concentrație a sodiului se datorează unei pompe puternice de sodiu care pompează continuu sodiul în afara neuronului.

Figura arată că în interiorul celulei concentrația ionilor de potasiu este mare, dar este foarte scăzută în fluidul extracelular. Există și o pompă de potasiu (cealaltă jumătate a pompei Na+/K+, descrisă în capitolul 4, care pompează potasiu către interior. Totuși, ionii de potasiu se scurg prin canalele ionice membranare într-un ritm suficient pentru a anula eficiența pompei de potasiu.

În fine, figura 31-5 arată ionii de clor cu o concentrație mare în fluidul extracelular, dar scăzută în interiorul neuronului. Membrana este slab permeabilă la ionii de clor, și conține o pompă de clor, slabă. Totuși, motivul principal al concentrației scăzute a clorului în interior îl reprezintă cei -65 milivolți din neuron. Mai exact, acest voltaj negativ respinge ionii de clor încărcăți negativ, forțîndu-i să iasă prin pori pînă cînd concentrația lor extracelulară ajunge mult mai mare decît în interior.

La acest punct al discuției, să ne reamintim din capitolele 4 și 5 despre relația dintre diferențele de concentrație ale ionilor și potențialele de membrană. Să ne reamintim că existența unui potențial electric de o parte și de cealaltă a membranei se poate opune exact mișcării ionilor prin membrană, în ciuda diferenței lor de concentrație între exteriorul și interiorul membranei, dacă potențialul are polaritatea și intensitatea potrivite. Un asemenea potențial care se opune exact mișcării fiecărui tip de ion se numește potențialul Nernst pentru acel ion; el este descris de următoarea ecuație:

$$FEM (mV) = \pm 61 \times \log(C_{ext}/C_{int})$$

unde FEM este potențialul Nernst exprimat în milivolți la interiorul membranei, *C_{ext}* și *C_{int}* reprezintă concentrația ionului la exterior, respectiv la interior. Potențialul va fi pozitiv (+) pentru un ion pozitiv și negativ (-) pentru un ion negativ. Acum să calculăm potențialul Nernst care se va opune mișcării fiecărui ion în parte: sodiu, potasiu și clor.

Pentru sodiu, la o diferență de concentrație între 142 mEq/l la exterior și 14 mEq/l în interior, potențialul de membrană care va anula mișcarea ionilor prin canalele de sodiu ar fi de +61 mV. Totuși, potențialul real al membranei este de -65 mV, și nu +61 mV. De aceea, în mod normal ionii de sodiu ar trebui să difuzeze prin canalele de sodiu spre interior, dar foarte puțini ioni urmează această cale, deoarece în mod normal canalele de sodiu sînt închise. În plus, ionii de sodiu care difuzează totuși spre interior sînt imediat pompați înapoi afară de către pompa de sodiu.

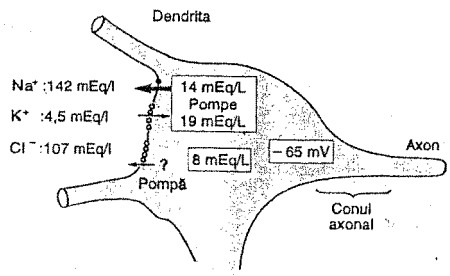


Figura 31-5. Distribuția ionilor de sodiu, potasiu și clor de o parte și de cealaltă a membranei somei neuronale.

Pentru potasiu, gradientul de concentrație este între 120 mEq/l la interior și 4,5 mEq/l la exterior. Potențialul Nernst va fi de -86 mV la interiorul membranei, deci o negativitate mai accentuată decît cea existentă, de -65 mV. Prin urmare, ionii de potasiu vor avea tendința să difuzeze în afara neuronului, fapt contracarat de pomparea lor continuă spre interior.

În fine, diferența concentrației ionilor de clor între 107 mEq/l în afară și 8 mEq/l la interior determină un potențial Nernst de -70 mV la interiorul neuronului, ușor mai negativ decît valoarea reală măsurată. Prin urmare, clorul tinde în mod normal să difuzeze spre interior, iar anionii care pătrund sînt scoși în exterior, probabil prin acțiunea unei pompe active de clor.

Retineți aceste trei potențiale Nernst, precum și tendința de difuziune a fiecărui ion, aceste informații fiind utile înțelegerii excitației și inhibării neuronului prin activarea sinaptică a receptorilor de tip canal ionic.

Originea potențialului de repaus al membranei neuronale. Potențialul de repaus al somei neuronale de -65 mV are drept cauză primară pompa sodiu-potasiu. Aceasta mobilizează mai mulți ioni pozitivi de sodiu spre exterior decît ioni pozitivi de potasiu spre interior - trei ioni de sodiu pentru doi de potasiu. Deoarece în celulă există un mare număr de sarcini negative ce nu pot difuza prin membrană anionii proteici, fosfat și mulți alții - mobilizarea unui exces de sarcini pozitive spre exterior lasă o bună parte din aceste sarcini negative nedifuzibile neneutralizate. Deci interiorul neuronului devine încărcat negativ grație pompei sodiu-potasiu. Acest principiu a fost discutat în detaliu în capitolul 5 în legătură cu potențialul de repaus al fibrelor nervoase.

Distribuția uniformă a potențialului în interiorul somei neuronale. Interiorul somei neuronale conține o soluție electrolitică bună conducătoare de electricitate, fluidul intracelular neuronal. În plus, diametrul somei este foarte mare (de la 10 la 80 micrometri), făcînd să nu opună practic nici o rezistență la conducerea curentului electric dintr-o parte în alta a interiorului corpului celular. Deci orice modificare de potențial într-o zonă a fluidului intracelular va produce o modificare aproape identică în toate punctele interiorului somei. Acest principiu este important, jucînd un rol major în sumația semnalelor ce ajung la neuron pe căi multiple, cum se va vedea mai jos.

Efectul excitației sinaptice asupra membranei postsinaptice - potențialul postsinaptic excitator. În figura 31-6 A este reprezentat un neuron în repaus, avînd pe suprafața sa o terminație presinaptică nestimulată. Potențialul de repaus în tot corpul celular este de -65 mV.

În figura 31-6 B se observă o terminație presinaptică ce a eliberat un mediator în spațiul sinaptic. Acesta acționează pe un receptor excitator membranar, pentru a crește permeabilitatea membranei pentru sodiu. Datorită gradientului mare electrochimic care tinde să atragă sodiul intracelular, creșterea masivă a conductanței membranare pentru sodiu îi permite acestuia să dea năvală spre interior.

Influsul rapid de sarcini pozitive neutralizează parțial negativitatea potențialului membranar de repaus. În figura 31-6 B potențialul de repaus a crescut de la -65 mV la -45 mV. Această creștere a voltajului deasupra potențialului neuronal de repaus adică la o valoare mai puțin negativă se numește *potențialul postsinaptic excitator* (sau PPE), deoarece acesta poate declanșa un potențial de acțiune la nivelul neuronului, excitîndu-l. În acest caz, PPE este de +20 milivolți.

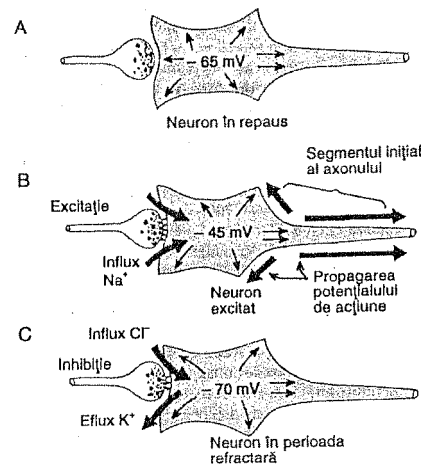


Fig. 31-6. Trei stări ale unui neuron. A, un neuron în repaus. B, un neuron excitat, cu un potențial intraneuronal mai puțin negativ datorită influxului de sodiu. C, un neuron în inhibiție, cu o negativitate intraneuronală mai mare datorită efluxului de potasiu, influxului de clor sau amindouora.

Trebuie însă semnalat faptul că descărcarea unei singure terminații presinaptice nu va putea ridica potențialul de la -65 mV pînă la -45 mV. O asemenea creștere necesită descărcarea simultană a mai multor terminații - între 40 și 80 pentru un motoneuron medular obișnuit din cornul anterior. Descărcările trebuie să fie în același timp, sau într-o succesiune foarte rapidă. Fenomenul poartă numele de *sumație*, și va fi discutat în detaliu.

Generarea potențialului de acțiune în segmentul proximal al axonului - pragul de excitabilitate. Cînd potențialul postsinaptic excitator crește suficient, el inițiază un potențial de acțiune. Totuși, acesta nu va fi inițiat la nivelul membranei somei, adiacentă sinapselor excitatorii, deoarece membrana corpului neuronal conține prea puține canale de sodiu dependente de voltaj pentru a putea declanșa un potențial de acțiune. Pe de altă parte, membrana segmentului inițial al axonului are de șapte ori mai multe asemenea canale, și deci va putea declanșa potențialul de acțiune cu mult mai ușurință decît soma. Potențialul postsinaptic excitator care va declanșa un potențial de acțiune în segmentul inițial axonal este între +15 și +20 mV, față de cel puțin +30 milivolți necesari la nivelul somei.

Potențialul de acțiune, o dată inițiat, se propagă atît periferic de-a lungul axonului, cît și înapoi spre somă. Uneori el se propagă și de-a lungul dendritelor, dar nu la toate deoarece acestea, ca și soma, au un număr redus de canale de sodiu dependente de voltaj și nu pot genera potențial de acțiune.

Prin urmare, se observă din figura 31-6 B că în mod normal pragul de excitabilitate al unui neuron este de aproximativ -45 milivolți, ceea ce reprezintă un potențial postsinaptic excitator de +20 milivolți adică cu 20 mV mai pozitiv decît potențialul neuronal de repaus normal de -65 mV.

Fenomenele electrice din cursul inhibiției neuronale

Efectele sinapselor inhibitoare asupra membranei postsinaptice – potențialul postsinaptic inhibitor. Sinapsele inhibitoare deschid canalele de potasiu sau clor în locul celor de sodiu, permițând trecerea cu ușurință a acestor ioni. Pentru a înțelege cum sinapsele de acest tip inhibă neuronul postsinaptic, să ne reamintim potențialul Nernst pentru potasiu (-86mV) și clor (-70 mV). Ambele potențiale sînt mai negative decît cei -65 mV prezenți în mod normal la interiorul membranei neuronale în repaus. Deschiderea canalelor de potasiu va permite acestuia să iasă din celulă, ceea ce va accentua negativitatea membranei; deschiderea canalelor de clor va permite acestor sarcini negative să pătrundă în celulă, ceea ce, de asemenea, va face potențialul membranelor mai negativ. Această creștere a gradului de negativitate intracelulară se numește *hiperpolarizare*. În mod evident neuronul este inhibat, deoarece potențialul de membrană este acum mai departe de potențialul prag de excitabilitate. De aceea, o creștere a negativității peste nivelul potențialului membranelor de repaus normal se numește *potențial postsinaptic inhibitor (PPI)*.

Figura 31-6 C ilustrează efectul activării sinapselor inhibitoare asupra potențialului membranelor, prin influxul de clor sau efluxul de potasiu, potențialul de membrană crescînd spre valori și mai negative, de la -65 mV la -70 mV. Deci PPI în acest caz este de -5 milivolți.

Inhibiția presinaptică

În afară de *inhibiția postsinaptică*, realizată la nivelul membranei neuronale prin sinapsele inhibitoare, în terminațiile presinaptice se mai poate produce uneori și un alt tip de inhibiție, înainte ca semnalul să ajungă la nivelul sinapsei. Aceasta, denumită *inhibiție presinaptică*, se datorează unor sinapse "presinaptice", aflate pe fibra nervoasă terminală înainte de contactul său cu neuronul următor. Se presupune că activarea acestor sinapse reduce capacitatea de deschidere a canalelor de calciu ale terminației. Pentru ca veziculele sinaptice să-și elibereze conținutul în fanta sinaptică este

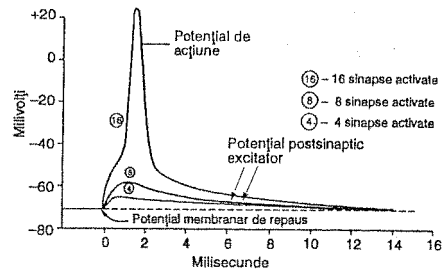


Fig. 31-7. Potențiale postsinaptice excitatoare, demonstrînd că activarea simultană a unui număr mic de sinapse nu va crea un potențial de sumajie suficient de înalt pentru a declanșa un potențial de acțiune, în timp ce activarea simultană a unui număr mare de sinapse va ridica potențialul sumat pînă la nivelul prag de excitabilitate și va duce deci la apariția unui potențial de acțiune.

necesar ca ionii de calciu să patrundă în terminația presinaptică, iar inhibiția canalelor de calciu reprezintă un mod de a reduce excitația neuronală.

Cauza reducerii pătrunderii ionilor de calciu în terminația presinaptică este încă necunoscută. O teorie sugerează că sinapsele presinaptice eliberează un mediator care ar bloca canalele de calciu. O altă teorie presupune că mediatorul ar inhiba deschiderea canalelor de sodiu, micșorînd potențialul de acțiune la terminație, și cum canalele de calciu activate de voltaj sînt extrem de sensibile la diferența de potențial, orice scădere a potențialului de acțiune reduce serios intrarea calciului.

Inhibiția presinaptică intervine în multe din căile senzoriale din sistemul nervos. În acest mod fibrele nervoase adiacente se inhibă reciproc, ceea ce diminuează împrăștierea semnalului de la o fibră la alta. Vom discuta acest fenomen pe larg în capitolele următoare.

Sumajia spațială a potențialelor postsinaptice – pragul de declanșare

Am demonstrat deja că excitarea unei singure terminații presinaptice de pe suprafața unui neuron nu-l va stimula practic niciodată, datorită faptului că mediatorul eliberat dintr-o singură terminație reușește să producă un potențial postsinaptic de cel mult 0,51 mV, în loc de 10-20 mV cît ar fi necesar pentru a atinge pragul de excitabilitate. Totuși, în cursul stimulării unei "populații" neuronale (unei zone) din sistemul nervos, sînt stimulate simultan mai multe terminații presinaptice care, deși sînt răspîndite pe o arie întinsă, își pot suma efectele. Cauza este următoarea: deja am arătat că o schimbare a potențialului în oricare punct al somei neuronale va face ca potențialul să se modifice în mod egal în întreaga somă. Prin urmare, pentru fiecare terminație presinaptică care se descarcă, potențialul din interiorul somei devine mai pozitiv cu o fracțiune de mV pînă aproape de 1 mV. Cînd potențialul postsinaptic excitator devine suficient de mare, se atinge *pragul de declanșare*, și un potențial de acțiune va fi generat în porțiunea inițială a axonului. Acest efect este ilustrat în figura 31-7, care arată cîteva potențiale postsinaptice excitatorii. Potențialul postsinaptic cel mai scăzut a fost produs prin stimularea simultană a patru sinapse; următorul potențial a fost obținut prin stimularea unui număr dublu de sinapse; și în fine un potențial postsinaptic excitator și mai înalt a fost obținut prin stimularea unui număr de patru ori mai mare de sinapse. Acesta s-a soldat cu un potențial de acțiune în segmentul inițial al axonului.

Acest efect de sumajie a potențialelor postsinaptice simultane produse de excitarea unui număr mare de terminații răspîndite pe arii largi ale membranei poartă numele de *sumajie spațială*.

Sumajia temporală

De fiecare dată cînd o terminație presinaptică își eliberează mediatorul, acesta deschide canalele membranei postsinaptice vreme de numai o milisecundă, dar potențialul postsinaptic produs durează pînă la 15 milisecunde. Atunci o a doua deschidere a aceluiași canale poate ridica și mai mult potențialul postsinaptic. Prin urmare, cu cît este mai rapid ritmul de stimulare, cu atît mai mare va fi potențialul postsinaptic. Deci potențialele postsinaptice succesive, dacă sînt

suficient de frecvente, se pot suma ca și potențialele postsinaptice simultane împrăștiate pe o arie întinsă a membranei neuronale. Acest tip de sumajie poartă numele de *sumajie temporală*.

Facilitarea neuronilor. Adesea potențialul postsinaptic de sumajie este de tip excitator, dar nu este suficient de amplu pentru a atinge pragul de excitabilitate. Atunci spunem că neuronul este *facilitat*, adică potențialul său de membrană este mai aproape de pragul de declanșare decît în mod normal, dar acest nivel încă nu a fost atins. În aceste condiții, un stimul ajungînd la neuron dintr-o altă direcție îl poate excita destul de ușor. Semnalele difuze din sistemul nervos au adesea rolul de a facilita grupuri mari de neuroni, astfel încît ei răspund rapid și ușor la semnale venite dintr-o a doua sursă.

Funcții speciale ale dendritelor în excitarea neuronilor

Spațiul larg de excitație al dendritelor. Dendritele motoneuronilor din coarnele anterioare medulare se întind în jurul somei în toate direcțiile pe o distanță de 500 pînă la 1000 micrometri. Deci ele pot recepționa semnale dintr-o zonă spațială mare din jurul motoneuronului, ceea ce le conferă multiple posibilități de sumajie a semnalelor de la numeroși neuroni presinaptici diferiți.

Un fapt important este că 80-90% din terminațiile presinaptice au contact cu dendritele motoneuronului, și numai 10-20% cu soma neuronală. De aceea, partea cea mai mare a excitației este furnizată de impulsuri venite pe calea dendritelor.

Numeroase dendrite nu pot transmite potențiale de acțiune – dar pot transmite semnale prin conducere electrotonică. Multe dendrite nu pot transmite un potențial de acțiune datorită sărăciei în canale de sodiu activate de voltaj, și deci pragurile lor de excitabilitate sînt mult prea mari pentru a apărea vreun potențial de acțiune. Totuși, ele transmit un *curent electrotonic* către somă, acesta însemnînd transmiterea directă, prin conducere electrică prin fluidele

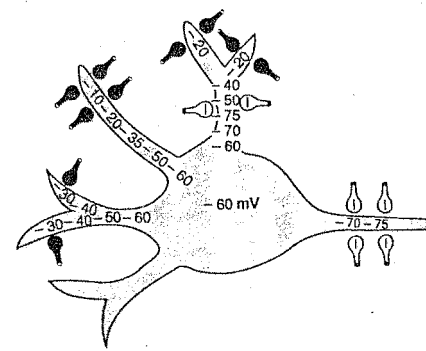


Fig. 31-8. Stimularea unui neuron de către terminațiile presinaptice plasate pe dendrite. Conducerea decrementală a potențialului electrotonic excitator la nivelul celor două dendrite din stînga. Inhibiția excităției dendritei de sus. Efectul puternic al sinapselor inhibitorii plasate pe segmentul inițial al axonului.

dendritelor, fără a se genera un potențial de acțiune. Stimularea neuronului pe calea acestui tip de curent are următoarele particularități:

Conducerea decrementală electrotonică în dendrite – efectul excitator mai important excităției de către sinapsele dendritice din vecinătatea somei. În figura 31-8 sînt figurate mai multe sinapse excitatorii și inhibitorii, ce stimulează dendritele unui neuron. La cele două dendrite din stînga sînt figurate efectele excitației aplicate spre capatul dendritei; remarcați potențialele postsinaptice excitatorii generate la acest nivel, corespunzînd cu potențiale membranelor mai puțin negative. Se constată că o bună parte din potențialul postsinaptic excitator se pierde înainte de a ajunge la soma neuronală, deoarece dendritele sînt lungi și subțiri, iar membrana lor este subțire și extrem de permeabilă la potasiu și clor, permițînd "scurgerea" curentului. Prin urmare, înainte de a ajunge la somă, o bună parte din potențial se "scurge" prin membrană. Această reducere a potențialului pe măsură ce se propagă electrotonic de-a lungul dendritelor spre somă poartă numele de *conducere decrementală*.

Este deci evident că, cu cît sinapsa excitatorie se află mai aproape de soma neuronală, cu atît se va pierde mai puțin prin conducere. De aceea, sinapsele plasate în vecinătatea somei vor avea un efect excitator mult mai mare decît cele aflate la distanță.

Relația între ritmul de descărcare al unui neuron și starea sa de excitație

Starea de excitație. "Starea de excitație" a unui neuron se definește ca nivelul influențelor excitatorii: exercitate asupra sa. Dacă la un moment dat asupra unui neuron se exercită mai multe influențe excitatorii decît inhibitorii, atunci se spune ca neuronul se află într-o *stare de excitație*. Invers, dacă inhibiția depășește excitația, se spune ca neuronul este într-o *stare de inhibiție*.

Atunci cînd starea de excitație a unui neuron depășește pragul de excitabilitate, neuronul va descărca impulsuri repetitiv aîta timp cît starea lui de excitație rămîne la acest nivel. În plus, *ritmul în care va descărca impulsuri este determinat de valoarea cu care starea de excitație depășește nivelul de prag*.

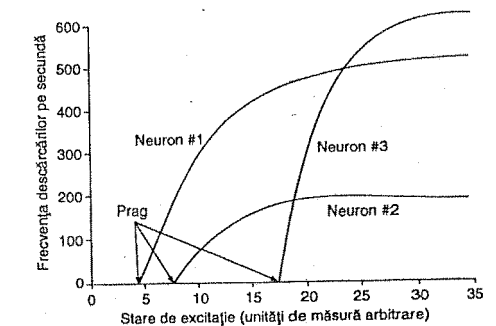


Fig. 31-9. Particularități de răspuns al mai multor tipuri de neuroni față de creșterea progresivă a stării de excitație.

Particularități de răspuns ale diversilor neuroni la creșterea nivelului stării de excitație. După cum este și normal, capacitatea de a răspunde la stimularea sinaptică este diferită pentru diverse tipuri de neuroni.

În figura 31-9 sînt reprezentate răspunsurile teoretice a trei tipuri de neuroni față de creșterea nivelului stării de excitație. Neuronul 1 are un prag scăzut de excitabilitate, în timp ce neuronul 3 are un prag ridicat. Neuronul 2 are cea mai scăzută frecvență maximală de descărcare, în timp ce neuronul 3 are cea mai ridicată frecvență maximală.

Unii neuroni din sistemul nervos central descarcă permanent, deoarece chiar starea de excitație normală depășește nivelul de prag. De obicei frecvența lor de descărcare poate fi mărită prin amplificarea în continuare a stării lor de excitație; frecvența poate fi redusă pînă la întrerupere prin supraadaugarea unei stări de inhibiție a neuronului.

Deci neuronii diferiți răspund în mod diferit, au praguri diferite de excitare și au o gamă largă de frecvențe maxime de descărcare. Cu un mic efort de imaginație, putem înțelege cît este de important să avem neuroni cu particularități diferite de răspuns care să îndeplinească marea varietate de funcții ce le presupune sistemul nervos.

UNELE PARTICULARITĂȚI SPECIALE ALE TRANSMITERII SINAPTICE

Oboseala transmiterii sinaptice. Cînd sinapsele excitatorii sînt în mod repetitiv stimulate într-un ritm rapid, numărul de descărcări ale neuronului postsinaptic este inițial foarte mare, pentru a scădea în următoarele milisecunde sau secunde. Acest fenomen poartă numele de *oboseală* a transmiterii sinaptice.

REFERINȚE

- Barchi, R.L.: Probing the molecular structure of the voltage-dependent sodium channel. *Annu.Rev.Neurosci.*, 11:455, 1988.
 Bloom, F.E.: Neurotransmitters: Past, present and future directions. *FASEB J.*, 2:32, 1988.
 Grinvald, A. et al: Optical imaging of the neuronal activity. *Physiol.Rev.*, 68:1285, 1988.
 Heinemann, S. and Patrick, J. (eds.): *Molecular neurobiology*. New York, Plenum Publishing Corp., 1987.
 Kito, S. et al (eds.): *Neuroreceptors and signal transduction*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
 McGeer, P.L. et al: *Molecular Neurobiology of the Mammalian Brain*, 2nd ed., New York, Plenum Publishing Corp., 1987.
 Millhorn, D.E. and Hokfelt, T.: Chemical messengers and their coexistence in individual neurons. *News Physiol.Sci.*, 3:1, 1988.

INTREBĂRI

1. Discutați în general compartimentele senzorial și motor și funcția integrativă a sistemului nervos.
2. Care sînt funcțiile generale ale celor trei etaje majore ale sistemului nervos central: măduva spinării, creierul inferior și etajul cortical?
3. Descrieți structura unei sinapse tipice.

7. Ce anume face ca un neurotransmițător să fie excitator sau inhibitor? Enumerați caracteristicile specifice ale celorva din cei mai importanți neurotransmițători.
8. Spuneți concentrațiile ionilor importanți pentru funcția neuronală pentru cele două părți ale membranei neuronale.
9. Explicați ce se înțelege prin potențialul Nemst și care este mecanismul de realizare a potențialului membranelor de repaus al celulei neuronale.
10. Explicați secvența de fenomene și modificările potențialului membranelor ce apar cînd un mediator excitator este eliberat în spațiul sinaptic.
11. Explicați fenomenele ce au loc la eliberarea unui mediator inhibitor.

12. Explicați de ce potențialul de acțiune al neuronului postsinaptic ia naștere în segmentul inițial al axonului.
13. Care sînt diferențele între inhibiția presinaptică și inhibiția postsinaptică?
14. Explicați sumația spațială și temporală a potențialelor postsinaptice; explicați și fenomenul de facilitare.
15. Care sînt funcțiile speciale ale dendritelor în cadrul transmiterii sinaptice?
16. Care este relația dintre starea de excitație a unui neuron și ritmul său de descărcare?
17. Care este mecanismul oboselei sinaptice?

Oboseala este o caracteristică extrem de importantă a funcției sinaptice, deoarece atunci cînd o zonă a sistemului nervos este supraexcitată, oboseala o face să-și piardă după un timp, din acest exces de excitabilitate. De exemplu, oboseala sinaptică este probabil mecanismul cel mai important ce domină în cele din urmă excesul de excitabilitate cerebrală în cursul unei crize epileptice, încît convulsiile încetează. Deci apariția oboselei este un mecanism protector împotriva activității neuronale excesive.

Mecanismul oboselei este în principal epuizarea depozitelor de neurotransmițător din terminațiile presinaptice. S-a calculat că terminațiile excitatorii de pe majoritatea neuronilor pot stoca mediator pentru numai 10.000 de transmisii sinaptice normale, astfel încît mediatorul se poate epuiza în câteva secunde pînă la câteva minute de stimulare rapidă.

Efectele drogurilor asupra transmisiei sinaptice. Unele droguri cresc excitabilitatea sinapselor, iar altele o scad. De exemplu cafeina, teina și teobromina, aflate în cafea, ceai și respectiv cacao, cresc excitabilitatea, probabil micșorînd pragul de excitabilitate al neuronilor. Stricnina, de asemenea, este unul din cei mai cunoscuți agenți de creștere a excitabilității neuronale, dar ea nu acționează prin micșorarea pragului de excitabilitate, ci prin inhibarea acțiunii unora din mediatorii inhibitori, mai ales a glicinei în măduva spinării. În consecință, efectul mediatorilor excitatori este amplificat, și neuronii devin aîst de excitabili încît descarcă rapid repetitiv, producînd spasme musculare tonice severe.

Majoritatea anesteziecilor cresc pragul membranelor de excitabilitate și deci reduc transmiterea sinaptică în multe puncte din sistemul nervos. Majoritatea anesteziecilor fiind liposolubile, s-a presupus că ele ar schimba caracteristicile fizice ale membranelor neuronale, făcîndu-le mai puțin reactive la agenții excitatori.

- Narahashi, T. (ed.): *Ion Channels*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
 Pickering, P.T. et al (eds.): *Neurosecretion*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
 Robinson, M.B. and Coyle, J.T.: *Glutamate and related acidic excitatory neurotransmitters: From basic science to clinical application*. *FAESB J.*, 1:446, 1987.
 Skos, V.L. et al (eds.): *Neuronal Acetylcholine Receptors*. New York, Plenum Publishing Corp., 1989.
 Williams, R.W. and Herrup, K.: *The control of neuron number*. *Annu.Rev.Neurosci.*, 11:423, 1988.

4. Care este rolul ionilor de calciu în eliberarea neurotransmițătorului la nivelul unei sinapse?
5. Cum este sintetizat neurotransmițătorul în terminațiile presinaptice?
6. Explicați acțiunea neurotransmițătorului asupra membranei neuronului postsinaptic.

Receptorii senzoriali*; circuitele neuronale pentru prelucrarea informației; simțul tactil și al posturii

Informațiile ajung la sistemul nervos grație receptorilor senzoriali, care detectează stimuli senzoriali ca atingerea, sunetul, lumina, durerea, frigul, căldura și așa mai departe. Scopul acestui capitol este de a discuta felul în care receptorii senzoriali convertesc stimulii specifici în semnale nervoase și cum această informație este prelucrată de sistemul nervos. De asemenea vom vedea cum aceste principii fundamentale se aplică simțului tactil și de poziție.

TIPURI DE RECEPTORI SENZORIALI ȘI STIMULII PE CARE-I PERCEP

Există cinci tipuri fundamentale de receptori senzoriali: (1) *mezanoreceptori*, care percep deformațiile mecanice ale receptorului sau ale celulelor adiacente lui; (2) *termoreceptori*, ce percep modificări ale temperaturii, existând receptori specializați pentru cald și pentru rece; (3) *nociceptori* (receptori de durere), care percep alterările tisulare, fizice sau chimice; (4) *receptorii electromagnetici*, care percep lumina pe retină; și (5) *chemoreceptori*, care percep gustul în cavitatea bucală, mirosul la nivelul nasului, presiunea oxigenului în sângele arterial, osmolaritatea în fluidele organismului, concentrația dioxidului de carbon, și poate și alți factori ce compun homeostazia chimică a organismului.

În figura 32-1 sînt reprezentate cîteva tipuri de mecanoreceptori aflați în piele sau în structuri mai profunde ale corpului. Aceștia sînt receptorii cei mai importanți pentru simțul tactil și de postură, despre care vom discuta mai tîrziu în capitol.

* În capitolul de față și în cele următoare termenii "senzitiv" și "senzorial" sînt utilizați ca sinonime - n.trad.

Sensibilitatea diferită a receptorilor

Prima întrebare la care trebuie răspuns este cum reușesc diferitele tipuri de receptori, să perceapă diferite tipuri de stimuli senzoriali? Răspunsul este că fiecare tip de receptor este extrem de sensibil la un tip de stimul pentru care a fost creat, și aproape complet insensibil la intensități normale ale altor tipuri de stimuli senzoriali. Astfel, conurile și bastonașele ochiului sînt foarte reactive la lumină, dar aproape complet nereactive la căldură, frig, presiune pe globii oculari sau modificări chimice în sânge. Nici receptorii de durere din piele nu sînt aproape niciodată stimulați de stimulii tactili sau de presiune obișnuiți, dar devin extrem de activi în momentul în care stimulii tactili devin suficienți de intensi pentru a altera țesuturile.

TRADUCEREA STIMULILOR SENZORIALI ÎN IMPULSURI NERVOASE

Curenții locali de la nivelul terminațiilor nervoase. Potențialele de receptor

Toți receptorii senzoriali au o trăsătură comună: indiferent de stimulul care excită receptorul, efectul imediat este modificarea potențialului de membrană al acestuia. Această modificare de potențial poartă numele de *potențial de receptor*.

Mecanismul potențialelor de receptor. Diferenții receptori pot fi excitați în moduri diferite pentru a produce potențiale de receptor: (1) prin deformarea mecanică a receptorului, ceea ce va întinde membrana și va deschide canalele ionice; (2) prin aplicarea unei substanțe chimice pe membrană, care de asemenea deschide canalele; (3) prin modificarea temperaturii membranei, ceea ce va modifica permeabilitatea

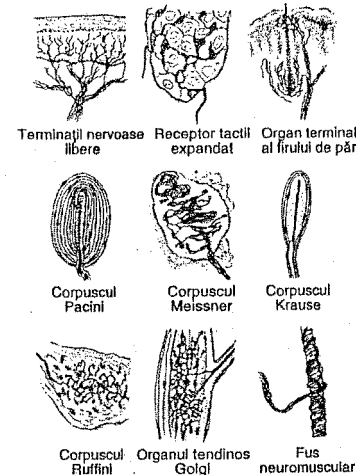


Fig. 32-1. Cîteva tipuri de terminații nervoase senzoriale somatice.

membranei; și (4) prin efectele radiației electromagnetice ca la receptorul pentru lumină, ceea ce modifică direct sau indirect caracteristicile membranei și permite ionilor să treacă prin canalele membranei. Se observă că aceste patru modalități diferite de a excita receptorii corespund în general cu diferitele tipuri cunoscute de receptori senzoriali. În toate cazurile, cauza fundamentală a modificării potențialului de membrană este modificarea permeabilității membranei receptorului, ceea ce permite ionilor să difuzeze cu mai multă sau mai puțină ușurință prin membrană, și deci să modifice potențialul transmembranar.

Relația dintre potențialul de receptor și potențialul de acțiune. Cînd potențialul de receptor depășește pragul de declanșare a unui potențial de acțiune în fibra nervoasă atașată receptorului, atunci încep să apară potențialele de acțiune. Fenomenul este ilustrat în figura 32-2. Cu cît potențialul de receptor crește mai mult peste nivelul prag, cu atît crește și frecvența potențialelor de acțiune. În concluzie, potențialul de receptor stimulează fibra nervoasă senzitivă în același mod în care potențialul postsinaptic excitator stimulează axonul neuronului în sistemul nervos central.

Potențialul de receptor al corpusculului Pacini - un exemplu ilustrativ pentru funcționarea receptorului

Structura anatomică a corpusculului Pacini este reprezentată în figura 32-1. Corpusculul are o fibră nervoasă centrală ce pătrunde în mijlocul său, înconjurată de multiple straturi capsulare concentrice, astfel încît compresiunea exterioară în oricare punct al corpusculului va elonga, comprima sau deforma în alt mod fibra centrală.

Figura 32-3 ilustrează numai fibra centrală a corpusculului, după ce toate straturile capsulare au fost îndepărtate prin microdisecție. Extremitatea fibrei centrale este nemielinizată,

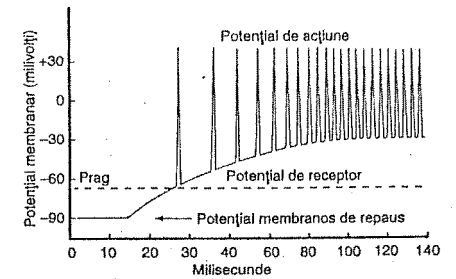


Fig. 32-2. Relații tipice între potențialul de receptor și potențialele de acțiune cînd potențialul de receptor crește peste nivelul prag.

dar fibra se mielinizează cu puțin înainte de a părăsi corpusculul pentru a pătrunde în nervul senzorial periferic.

Figura ilustrează și mecanismul prin care este produs potențialul de receptor în corpusculul Pacini. Observați aria mică a fibrei terminale care a fost deformată prin compresiunea corpusculului, canalele ionice membranare se deschid, permițînd ionilor pozitivi de sodiu să difuzeze spre interiorul fibrei. Aceasta produce o pozitivare a interiorului fibrei, adică potențialul de receptor. Acesta la rîndul său induce un *circuit local de curent*, ilustrat prin săgeți, care se propagă de-a lungul fibrei nervoase. La nivelul primului nod Ranvier, care se află în interiorul corpusculului, curentul local depolarizează nodul, și aceasta declanșează în continuare potențiale de acțiune tipice care se transmit de-a lungul fibrei spre sistemul nervos central.

Relația între intensitatea stimulului și potențialul de receptor. Figura 32-4 ilustrează schimbarea amplitudinii potențialului de receptor produsă de compresiunea mecanică progresiv mai puternică aplicată experimental pe miezul central al corpusculului Pacini. Observați că amplitudinea crește inițial rapid, dar apoi progresiv mai puțin rapid la intensități mari ale stimulului. Această sensibilitate descrescîndă la niveluri mai mari de stimulare este un principiu extrem de important, folosit de majoritatea receptorilor. El permite receptorului să fie foarte sensibil la experiențe senzoriale slabe, și totuși să nu atingă nivelul maxim de activitate pînă cînd experiența senzorială nu este extremă. În mod evident, aceasta permite receptorului să aibă o gamă largă de răspunsuri, de la foarte slabe la foarte intense.

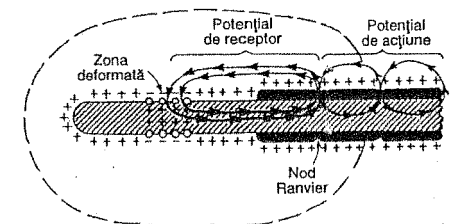


Fig. 32-3. Stimularea unei fibre senzitive de către potențialul de receptor produs în corpusculul Pacini (modificat după Loewenstein; Ann.N.Y.Acad.Sci., 94:510, 1961).

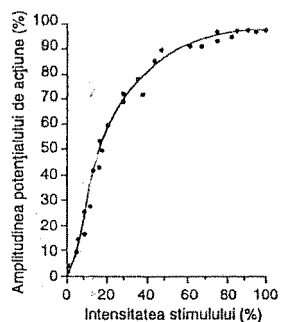


Fig. 32-4. Relația între amplitudinea potențialului de receptor și intensitatea stimulului aplicat corpusecului Pacini. (Modificat după Loewenstien: Ann.N.Y.Acad.Sci., 94:510, 1961).

Adaptarea receptorilor

O caracteristică specială a tuturor receptorilor senzoriali este aceea de a se adapta la stimulii lor specifici, fie parțial, fie total, după un timp. Când un stimul este aplicat continuu, receptorii răspund inițial cu un ritm rapid al impulsurilor, apoi ritmul scade progresiv pînă cînd nu mai răspund deloc.

Adaptarea caracteristică diferitelor tipuri de receptori este reprezentată în figura 32-5. Corpusecului Pacini se adaptează extrem de repede, receptorii firului de păr se adaptează în circa o secundă, în timp ce receptorii capsulei articulare și fusurile neuromusculare se adaptează extrem de lent.

Mecanismele de adaptare a receptorilor. Adaptarea este o proprietate individuală a fiecărui tip de receptor în parte. De exemplu, celulele cu conuri și bastonașe se adaptează schimbînd concentrația substanțelor fotosensibile (fapt ce va fi discutat în capitolul 34).

În ceea ce privește mecanoreceptorii, tot corpusecului Pacini a fost cel mai intens studiat. Corpusecul este o structură visco-elastică, și atunci cînd o forță de deformare este aplicată pe o parte a corpusecului, forța este instantaneu transmisă de componenta viscoasă pe aceeași parte a zonei centrale, provocînd apariția potențialului de receptor. Totuși, în cîteva sutimi de secundă, fluidul din corpusecul se redistribuie, astfel încît presiunea se egalizează în tot corpusecul, și aplică o

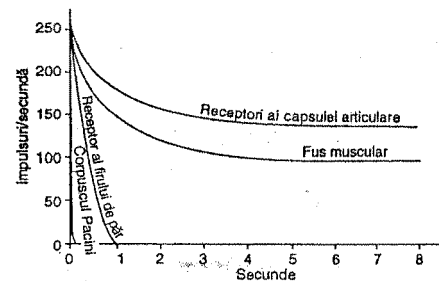


Fig. 32-5. Adaptarea diferitelor tipuri de receptori, demonstrînd adaptarea rapidă a unora și lentă a altora.

presiune uniformă pe fibra centrală, iar potențialul de receptor nu mai apare. Deci potențialul de receptor apare la începutul unei compresiuni, dar dispare în cîteva fracțiuni de secundă, deși compresiunea continuă.

Funcția receptorilor cu adaptare rapidă de depistare a modificărilor de intensitate a stimulului – "receptorii de ritm" sau "receptorii de mișcare". Este evident că receptorii care se adaptează rapid nu sînt utili pentru a transmite semnale continue, ei fiind stimulați numai atunci cînd intensitatea stimulului se modifică. Acești receptori reacționează cu putere chiar în timp ce are loc o modificare. Mai mult, numărul de impulsuri transmise este direct proporțional cu ritmul în care se desfășoară modificarea. De aceea, acești receptori sînt denumiți *receptori de ritm sau de mișcare*. În cazul corpusecului Pacini, presiunea bruscă aplicată pe piele stimulează acest receptor timp de cîteva milisecunde, apoi excitația se termină, deși presiunea persistă. Receptorul transmite un nou impuls cînd presiunea este îndepărtată. Cu alte cuvinte, corpusecul Pacini este extrem de important pentru a transmite informațiile legate de schimbările rapide de presiune pe suprafața corpului, dar este inutil pentru a transmite informații legate de presiunea constantă aplicată pe suprafața corpului.

Importanța receptorilor de ritm – funcția lor predictivă. Cunoscînd ritmul în care se desfășoară o schimbare a stării organismului, se poate prevedea care va fi starea organismului în secunde sau chiar minute care vor urma.

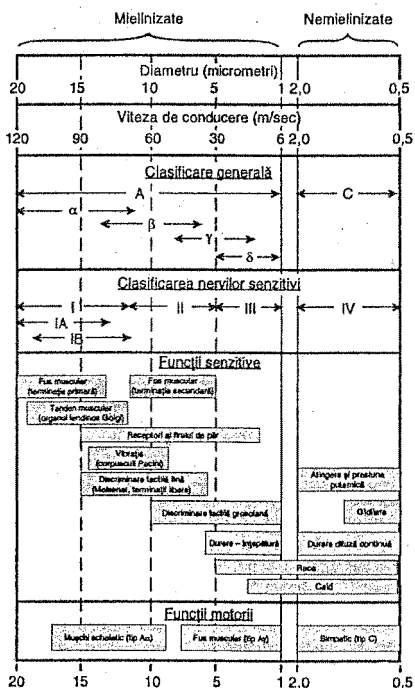


Fig. 32-6. Clasificările fiziologice și funcțiile fibrelor nervoase.

De exemplu, receptorii canalelor semicirculare din sistemul vestibular al urechii detectează ritmul în care capul începe să se rotească atunci cînd corpul se află într-o mișcare curbă. Utilizînd această informație, persoana poate prevedea cît de mult se va mai roti în următoarele 2 secunde și-și poate ajusta mișcarea membrilor din vreme pentru a evita pierderea echilibrului.

FIBRELE NERVOASE CE TRANSMIT IMPULSURI ȘI CLASIFICAREA LOR FIZIOLOGICĂ

Unele impulsuri trebuie transmise sistemului nervos central foarte rapid; altfel informația ar fi inutilă. Un exemplu ar fi impulsurile senzoriale care informează creierul despre poziția instantanee a membrilor în timpul alergării, în fiecare fracțiune de secundă. Un alt exemplu îl reprezintă impulsurile motorii retrimise mușchilor de către creier. La cealaltă extremă se află unele tipuri de informații senzoriale, cum ar fi reprezentarea unei dureri prelungeite, care nu are nici o nevoie să fie transmisă rapid, și deci sînt suficiente fibrele cu transmitere lentă. Din fericire, există fibre nervoase de toate dimensiunile între 0,2 și 20 micrometri în diametru; cu cît este mai mare diametrul, cu atît și viteza de conducere este mai mare. Viteza de conducere variază de la 0,5 la 120 m/s.

Figura 32-6 reprezintă două clasificări mai des folosite ale fibrelor nervoase. Una dintre ele este o clasificare generală ce include atît fibrele senzoriale cît și pe cele motorii, cuprinzînd și fibrele sistemului nervos autonom. Cealaltă este o clasificare a fibrelor nervoase senzoriale, utilizată în principal de neurofiziologii ce se ocupă de senzorii.

În clasificarea generală, fibrele sînt împărțite în tipurile A și C, iar tipul A este la rîndul său subîmpărțit în fibre alfa, beta, gamma și delta.

Fibrele tip A sînt fibrele tipice mielinizate ale nervilor spinali. Fibrele tip C sînt fibrele nervoase foarte mici, nemielinizate, ce conduc impulsurile cu viteza mică. Acestea constituie mai mult de jumătate din fibrele senzoriale în majoritatea nervilor periferici și de asemenea toate fibrele vegetative postganglionare.

În figură sînt reprezentate dimensiunile, vitezele de conducere și funcțiile diferitelor tipuri de fibre nervoase. Cîteva din fibrele foarte groase pot transmite impulsuri la viteze de peste 120 m/s, o viteză care acoperă într-o secundă o distanță mai mare decît un teren de fotbal. Pe de altă parte, fibrele cele mai mici transmit impulsuri cu 0,5 m/s, impulsul avînd nevoie de circa 2 secunde pentru a ajunge de la haluce la măduva spinării.

TRANSMITEREA IMPULSURIILOR DE INTENSITATE DIFERITĂ ÎN TRACTURILE NERVOASE – SUMAȚIA TEMPORALĂ ȘI SPAȚIALĂ

Una dintre caracteristicile oricărui impuls, care trebuie totdeauna transmisă, este intensitatea sa, de exemplu intensitatea durerii. Diferitele grade ale intensității pot fi transmise fie utilizînd un număr tot mai mare de fibre paralele, fie transmitînd mai multe impulsuri pe calea unei singure

fibre. Aceste două mecanisme se numesc *sumația spațială* și, respectiv, *temporală*.

Figura 32-7 ilustrează fenomenul *sumației spațiale*, unde creșterea intensității impulsului este transmisă prin utilizarea unui număr progresiv mai mare de fibre. Această figură reprezintă o porțiune de piele înervată în paralel, de un mare număr de fibre nervoase pentru durere. Fiecare dintre ele se ramifică în sute de minuscule *terminații nervoase libere* care funcționează ca receptori de durere. Într-un mînușchi de fibre provenind dintr-o singură fibră de durere acoperă adesea o suprafață de piele cu diametrul de 5 cm, numită *cîmpul receptor* al fibrei respective. În centrul cîmpului densitatea terminațiilor este mare, dar ea diminuează spre periferie. Se poate observa din figură că fibrele nervoase ramificate se suprapun cu cele de la alte fibre de durere. De aceea, înțeparea pielii cu acul stimulează de obicei simultan terminații ale mai multor fibre de durere diferite. Atunci cînd înțepătura se face în centrul cîmpului receptor al unei anume fibre de durere, gradul de stimulare al respectivei fibre este cu mult mai mare decît dacă stimularea s-ar face la periferia cîmpului. În partea de jos a figurii 32-7 sînt reprezentate trei imagini distincte ale secțiunii fascicului nervos ce părăsește aria cutanată. La stînga este reprezentat efectul unui stimul moderat și respectiv al unui puternic, cu stimularea progresivă a mai multor fibre. Acesta este fenomenul *sumației spațiale*.

Un al doilea mod de transmitere a impulsurilor de intensitate crescînd este prin creșterea *frecvenței* impulsurilor nervoase în fiecare fibră, fenomen numit *sumație temporală*.

TRANSMITEREA ȘI PROCESAREA IMPULSURIILOR ÎN POPULAȚIILE NEURONALE

Sistemul nervos central este alcătuit practic din mii de populații neuronale separate, unele dintre ele conținînd foarte puțini neuroni, altele conținînd foarte mulți. De exemplu, cortexul cerebral ar putea fi considerat ca fiind o singură populație neuronală, sau ar putea fi considerat ca o mulțime de populații mai mici, fiecare ocupîndu-se de funcții diferite.

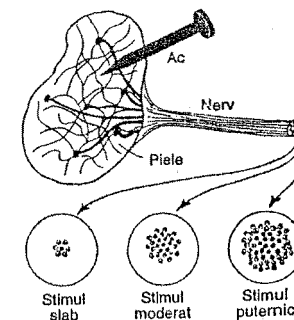


Fig. 32-7. Modelul de stimulare a fibrelor de durere într-un trunchi nervos ce inervează o zonă din piele înțepată cu un ac. Acesta este un exemplu de sumație spațială.

Alte populații neuronale includ ganglionii bazali, nucleii specifici ai talamusului, cerebelul, mezencefalul, puntea, bulbul.

Fiecare populație are propriile sale caracteristici speciale de organizare, ceea ce o face să proceseze impulsurile în modul său propriu, fiind astfel posibil ca aceste caracteristici speciale să ducă la îndeplinirea multitudinii de funcții ale sistemului nervos.

Retransmisia impulsurilor prin releurile neuronale

Organizarea neuronilor în vederea retransmisiei impulsurilor. Figura 32-8 este o schemă a mai multor neuroni într-o populație neuronală, cu fibre "de intrare" (afereente) la stînga, și fibre "de ieșire" (efereente) la dreapta. Fiecare fibră de intrare se divide de sute sau chiar mii de ori, furnizînd în medie 1000 sau mai multe fibrile terminale care se răspîndesc pe o arie largă a populației neuronale, pentru a face sinapsă cu dendritele sau corpul celular al neuronilor respectivi. La rîndul lor, și dendritele se ramifică și se împrăștie de obicei pe întinderi de sute sau chiar mii de micrometri în populația neuronală. De remarcat că un mare număr de terminații ale fiecărei fibre de intrare iau contact cu neuronul plasat cel mai în centru, în timp ce cu neuronii mai depărtați de centru iau contact cu din ce în ce mai puține terminații.

Să ne reamintim din discuția despre funcția sinaptică din capitolul precedent, că descărcarea unei singure terminații presinaptice excitatorii nu stimulează aproape niciodată neuronul postsinaptic. Dimpotrivă, pentru a stimula fiecare neuron, este necesar ca un mare număr de terminații să descarcă pe același neuron, fie simultan, fie în succesiune rapidă. Dacă cititorul va număra terminațiile de pe fiecare neuron provenite de la fibrele de intrare, va constata că *fibra*

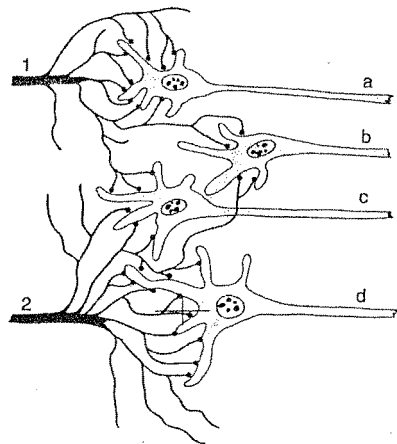


Fig. 32-8. Organizarea fundamentală a unei populații neuronale.

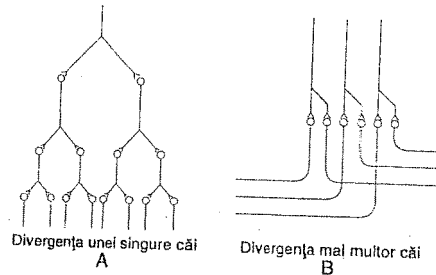


Fig. 32-9. "Divergența" în căile neuronale. A, divergența în cadrul unei căi ce produce "amplificarea" semnalului. B, divergența în căi multiple pentru a transmite impulsul către arii distincte.

afereentă 1 are mai mult decât suficiente terminații pentru a produce descărcarea neuronului "a". Prin urmare, spunem că impulsul de la fibra aferentă 1 la acest neuron este un *impuls excitator*.

Fibra aferentă 1 furnizează terminații și neuronilor "b" și "c", dar nu în suficientă măsură pentru a produce excitație. Chiar așa, descărcarea acestor terminații va face ambii neuroni mai excitabili pentru impulsuri sosite prin alte fibre aferente. Prin urmare, spunem că neuronii sînt *facilitați*.

Figura 32-8 reprezintă o versiune foarte simplificată a unei populații neuronale, deoarece în realitate fiecare fibră de intrare furnizează terminații către sute sau chiar mii de neuroni distincti, în "cîmpul" său de distribuție.

Inhibiția unei populații neuronale. Trebuie să ne reamintim și faptul că există fibre aferente care nu excită neuronii, ci îi inhibă. Acest fenomen este exact opus facilitării, și întregul teritoriu al ramurilor inhibitorii poartă numele de *zonă inhibitorie*. Gradul de inhibiție în centrul acestei zone este evident foarte ridicat datorită numărului mare de terminații în centru; inhibiția diminuează progresiv spre marginile zonei.

Divergența semnalelor ce trec prin aglomerările neuronale

Adeseori este important ca impulsurile ce pătrund într-o populație neuronală să stimuleze un număr cu mult mai mare de fibre ce părăsesc populația neuronală. Acest fenomen se numește *divergență*. În figura 32-9 sînt ilustrate două tipuri majore de divergență.

În figura 32-9 A este ilustrat tipul *amplificator* de divergență. Aceasta înseamnă pur și simplu că un impuls de intrare se împrăștie la un număr crescînd de neuroni pe măsură ce trece în drumul său prin straturi succesive de neuroni. Acest tip de divergență este caracteristic căii corticospinale ce controlează mușchii scheletici; o singură celulă piramidală mare din cortexul motor este capabilă, în condiții favorabile, să excite pînă la 10.000 fibre musculare.

Al doilea tip de divergență, ilustrat în figura 32-9 B, este *divergența pe căi multiple*. În acest caz, impulsul este transmis din populația neuronală în două direcții diferite. De exemplu, în talamus aproape toate informațiile senzoriale sînt retransmise atît către structurile talamice profunde, cit și către regiuni distincte ale cortexului cerebral.

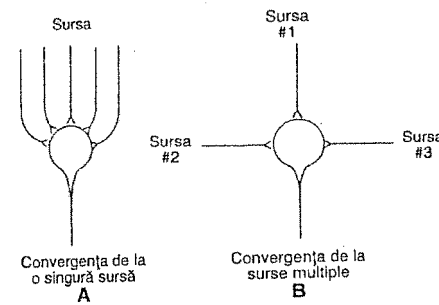


Fig. 32-10. "Convergența" a multiple fibre aferente pe un singur neuron. A, fibre aferente de la o singură sursă. B, fibre aferente de la surse multiple.

Convergența impulsurilor

"Convergența" înseamnă că impulsuri de la multiple afeente *converg* pentru a excita un singur neuron. Figura 32-10 A arată convergența de la o sursă unică, iar figura 32-10 B *convergența* (excitatorie sau inhibitorie) de la surse multiple.

O asemenea convergență permite sumația informațiilor de la surse diferite, iar răspunsul care rezultă este un efect însumat al tuturor tipurilor diferite de informație. De aceea, convergența este evident unul din modulele importante prin care sistemul nervos central corelează, însurează și sortează diversele tipuri de informație.

Circuite neuronale ce produc impulsuri eferente atît excitatorii cit și inhibitorii

Uneori, un impuls aferent unei populații neuronale determină un impuls eferent excitator mergînd într-o direcție, și în același timp un impuls inhibitor direcționat în altă parte. De exemplu, în același timp în care un impuls excitator este transmis printr-un set de neuroni în mîduva spinării pentru a produce o mișcare de înaintare a membrului inferior, printr-un alt set de neuroni este transmis simultan un impuls inhibitor pentru a inhiba mușchii posteriori ai membrului inferior, pentru a nu se optine acestei mișcări. Acest tip de circuit este caracteristic pentru controlul tuturor perechilor de mușchi antagoniști, și se numește *circuit de inhibiție reciprocă*.

În figura 32-11 este ilustrat modul în care se obține inhibiția. Fibra de intrare excită direct calea de ieșire excitatorie, dar stimulează un *neuron intermediar inhibitor* (neuron 2), care apoi inhibă a doua cale de ieșire din populația neuronală.

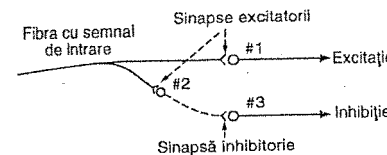


Fig. 32-11. Circuit inhibitor. Neuronul 2 este un neuron inhibitor.

Prelungirea duratei unui impuls de către o populație neuronală - "postdescărcarea"

Pînă acum am discutat doar despre impulsurile care sînt numai retransmise prin populațiile neuronale. Totuși, în multe cazuri un impuls ce pătrunde într-o populație neuronală determină o descărcare prelungită, numită *postdescărcare*. Aceasta este prezentă și după ce impulsul de intrare a încetat, păstrînd o durată a adesea de la cîteva milisecunde pînă la cateva minute. Cele două mecanisme cu cea mai mare importanță prin care se produce postdescărcarea sînt următoarele:

Postdescărcarea sinaptică. Cînd sinapsele excitatorii stimulează suprafața dendritelor sau somei unui neuron, în acesta se dezvoltă un potențial postsinaptic ce durează mai multe milisecunde, mai ales dacă sînt implicate substanțe neurotransmițătoare dintre cele cu acțiune prelungită. Afiți timp cît el durează, acest potențial poate continua să stimuleze neuronul, făcîndu-l să transmită un tren continuu de impulsuri eferente. Astfel, ca rezultat numai al mecanismului "postdescărcării" sinaptice, este posibil ca un impuls de intrare unic să producă un semnal de ieșire susținut (o serie de descărcări repetitive) ce durează mai multe milisecunde.

Circuitul reverberant (oscilator) cauză a prelungirii impulsului. Unul din cele mai importante circuite din întreg sistemul nervos este *circuitul de reverberație sau oscilator*. Asemenea circuite sînt produse de mecanisme de feedback pozitiv în cadrul rețelei neuronale. Mai exact, eferența unui circuit neuronal se întoarce pentru a restimula afeerența aceluiași circuit. Prin urmare, o dată stimulat, circuitul descarcă repetitiv mult timp.

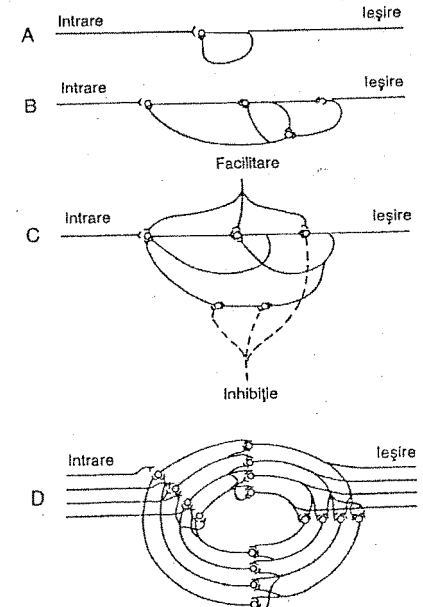


Fig. 32-12. Circuite reverberante de complexitate crescîndă.

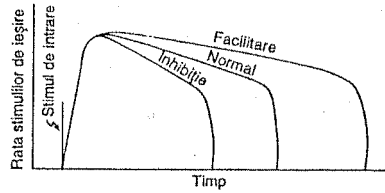


Fig. 32-13. Modelul tipic al impulsului eferent dintr-un circuit de reverberație după un impuls aferent unic, evidențiind efectele facilitării și inhibiției.

În figura 32-12 sînt figurate mai multe variații de circuite de reverberație, cea mai simplă, reprezentată în figura 32-12 A, implicînd un singur neuron. În acest caz, neuronul eferent trimite numai o fibră colaterală înapoi la propriile dendrite sau somă pentru a se auto-stimula; prin urmare, o dată neuronul descărcat, impulsurile de feedback ar putea ajuta la menținerea descărcării neuronului cîtva timp după aceea.

Figura 32-12 B ilustrează cîtiva neuroni adiționali în circuitul de feedback, care vor prelungi perioada de timp între descărcarea inițială și impulsul de feedback. Figura 32-12 C ilustrează un sistem și mai complex în care alți fibrele inhibitorii cît și cele excitatorii influențează circuitul de reverberație. Un impuls facilitator crește intensitatea și frecvența reverberației, în timp ce un impuls inhibitor deprimă sau întrerupe reverberația.

Figura 32-12 D arată că cele mai reverberante căi sînt constituite din multiple fibre paralele, și la fiecare stație celulară fibrele terminale se răspîndesc larg. Într-un asemenea sistem, impulsul total reverberant poate fi, fie slab, fie puternic, în funcție de cîte fibre nervoase paralele sînt implicate la un moment dat în reverberație.

Caracteristicile prelungirii impulsului printr-un circuit de reverberație. Figura 32-13 ilustrează impulsurile de ieșire dintr-un circuit de reverberație tipic. Impulsul de intrare poate dura numai o milisecundă, și totuși impulsul de ieșire poate dura multe milisecunde, sau chiar minute. Din figură reiese că inițial, în cursul reverberației, intensitatea impulsului eferent urcă de obicei la valori înalte, apoi scade pînă la un punct critic, cînd încetează brusc. Cauza încetării bruste a reverberației o constituie oboseala uneia sau mai multor joncțiuni sinaptice din circuit, deoarece oboseala peste o anumită limită diminuează stimularea neuronului următor din circuit sub nivelul prag, astfel încît circuitul este întrerupt

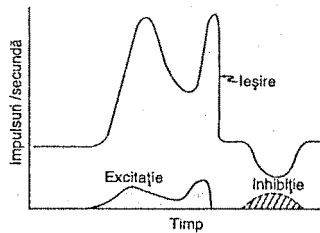


Fig. 32-14. Impulsuri eferente continue, rezultate fie dintr-un circuit de reverberație fie dintr-o populație neuronală cu descărcare intrinsecă. Figura arată și efectul impulsurilor aferente excitatorii sau inhibitorii.

dintr-o dată. Evident, durata postdescărcării mai poate fi controlată și de impulsuri din alte părți ale creierului, care inhibă sau facilitează circuitul.

Impulsurile continue de ieșire din circuitele neuronale

Unele circuite neuronale emit continuu impulsuri eferente, chiar în lipsa unor impulsuri aferente excitatorii. Acest efect poate fi produs prin cel puțin două mecanisme diferite: (1) descărcare neuronală intrinsecă și (2) impulsuri reverberatorii continue.

Figura 32-14 ilustrează un impuls eferent continuu dintr-o populație neuronală, indiferent că acesta emite impulsuri datorită excitabilității neuronale intrinseci sau ca rezultat al reverberației. De remarcat că un impuls de intrare excitator (sau facilitator) în populația neuronală crește mult impulsul de ieșire, în timp ce un impuls de intrare inhibitor îl descrește foarte mult. Cititorii familiarizați cu radiotransmițătoarele vor recunoaște aceasta ca tipul de *undă purtătoare* (carrier wave) de transmitere a informației. Mai exact, impulsurile excitatoare și inhibitorie de control nu sînt *cauza* impulsului de ieșire, dar îl *controlează*. Remarcați că sistemul unei purtătoare permite scăderea intensității impulsului precum și creșterea sa, în vreme ce pînă acum tipurile de transmitere a informației pe care le-am discutat erau numai informații pozitive. Acest tip de transmitere a informației este utilizat de sistemul nervos autonom pentru a controla funcții ca tonusul vascular, tonusul intestinal, gradul constricției irisului, frecvența cardiacă și altele.

Impulsurile eferente ritmice

Numeroase circuite neuronale emit impulsuri de ieșire ritmice – de exemplu, impulsurile respiratorii ritmice cu origine în substanța reticulată din bulb și punte. Acest impuls ritmic repetitiv continuă toată viața, în timp ce alte impulsuri ritmice, cum ar fi cele care determină mișcărilor de scîrpinat ale membrului posterior al cînelui sau mișcărilor de mers ale unui animal, au nevoie pentru inițierea impulsurilor de stimulii de intrare în respectivele circuite.

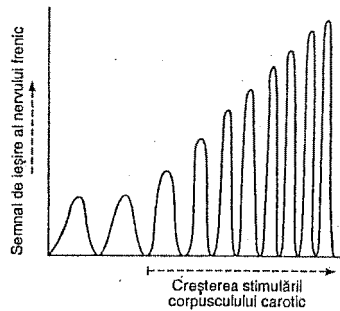


Fig. 32-15. Impulsul eferent ritmic din centrul respirator, demonstrînd că stimularea progresiv crescîndă a corpusculului carotidian determină creșterea intensității cît și frecvenței oscilațiilor eferente.

Toate sau aproape toate impulsurile ritmice care au fost studiate experimental s-au dovedit a fi rezultatul unor circuite de reverberație sau unei succesiuni de circuite de reverberație care își furnizează impulsuri excitatorii sau inhibitorii de la unul la altul.

În mod evident, impulsurile facilitatoare sau inhibitorie pot afecta impulsul ritmic eferent în același mod în care afectează impulsurile continue. Figura 32-15, de exemplu, ilustrează impulsul ritmic respirator în nervul frenic. Totuși, atunci cînd corpusculul carotidian este stimulat de deficitul arterial de oxigen, frecvența și amplitudinea specifică a impulsului ritmic cresc progresiv.

DETECTAREA ȘI TRANSMITEREA SENZAȚIILOR TACTILE

Receptorii tactili. Se cunosc cel puțin șase tipuri complet diferite de receptori tactili. Unii dintre aceștia au fost ilustrați în figura 32-1, și caracteristicile lor speciale sînt următoarele:

În primul rînd, unele *terminații nervoase libere*, prezente pretutîndeni în piele și multe alte țesuturi, pot detecta atingerea și presiunea. De exemplu, chiar un contact ușor cu corneea, ce nu conține alte tipuri de terminații nervoase în afara terminațiilor nervoase libere, poate totuși declanșa senzații de atingere sau apăsare.

În al doilea rînd, un receptor tactil cu o sensibilitate specială este *corpusculul Meissner*, o terminație nervoasă alungită și încapsulată care stimulează o fibră senzitivă mielinizată mare (tip A beta). În interiorul capsulei se găsesc multe spirale ale filamentelor nervoase terminale. Acești receptori sînt prezenți în părțile fără păr ale pielii (numită *piele glabră*) și sînt în mod particular abundenți la virfurile degetelor, buze și alte regiuni ale pielii unde este foarte dezvoltată capacitatea de a discerne caracteristicile spațiale ale senzației tactile. Corpusculii Meissner se adaptează într-o fracțiune de secundă după ce sînt stimulați, ceea ce înseamnă

că sînt extrem de sensibili la deplasarea unor obiecte foarte ușoare pe suprafața pielii și de asemenea la vibrații de frecvență joasă.

În al treilea rînd, virfurile degetelor și alte cîteva zone conțin și un număr mare de *receptori tactili expandați*, unul din tipuri fiind *discurile Merkel*, ilustrate în figura 32-16. Acești receptori diferă de corpusculii Meissner prin aceea că transmit un impuls inițial puternic, dar care se adaptează parțial, și apoi un impuls mai slab, continuu, care se adaptează încet. Prin urmare, ele sînt responsabile de furnizarea unor impulsuri stabile, ce permit perceperea atingerii continue a obiectelor pe piele. Discurile Merkel sînt adesea grupate într-un organ receptor unic numit *receptorul în dom* (în cupolă) *Iggo*, ilustrat în figura 32-16. La acest nivel, epiteliul bombează în afară, formînd astfel o cupolă și constituind un receptor extrem de sensibil. Remarcați de asemenea și faptul că întregul grup de discuri Merkel este înervat de un singur tip de fibră nervoasă mare, mielinizată (tip A beta). Acești receptori, alături de corpusculii Meissner, joacă roluri extrem de importante în localizarea senzațiilor tactile pe ariile de suprafață specifice ale pielii, și de asemenea în precizarea calității suprafeței obiectului pipăit.

În al patrulea rînd, o mișcare ușoară a oricărui fir de păr de pe corp stimulează fibra nervoasă ce-i însoțește baza. Astfel, fiecare fir de păr împreună cu fibra sa nervoasă bazală, este de asemenea un receptor tactil numit organul *terminal al firului de păr* (hair-end organ). Acest receptor se adaptează rapid și, prin urmare, ca și corpusculii Meissner, detectează în principal mișcarea obiectelor pe suprafața corpului sau contactul inițial cu corpul.

În al cincelea rînd, localizate în straturile mai profunde ale pielii și de asemenea în țesuturi mai profunde, se află *organele terminale Ruffini*, care sînt terminații plurirami-ficate, încapsulate, ilustrate în figura 32-1. Aceste terminații se adaptează foarte puțin, și prin urmare sînt importante pentru a semnaliza starea de deformare continuă a pielii și a țesuturilor mai profunde, cum ar fi impulsurile tactile puternice și

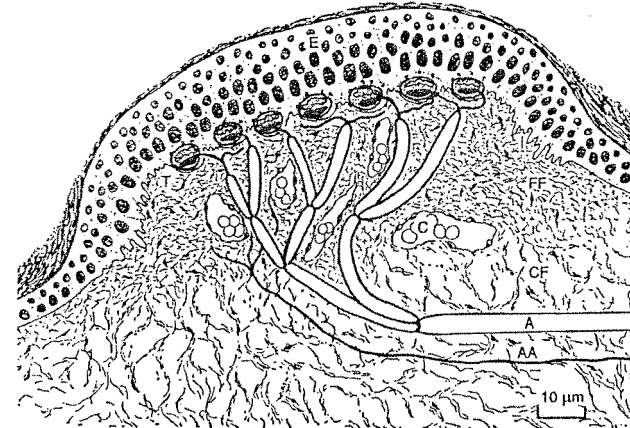


Fig. 32-16. Receptorul în dom Iggo. Remarcați numărul mare de discuri Merkel înervat de o singură fibră mielinizată mare, și însoțind strîns potul bazal al epiteliului. (După Iggo and Muir, J. Physiol., 200:763, 1969).

continue, și impulsurile de presiune. Acești receptori se mai găsesc și în capsulele articulare unde ajută la semnalarea gradului de rotație al articulației.

În al șaselea rând, *corpusul Pacini*, despre care s-a discutat mai devreme în capitol, se află imediat sub piele, dar și adânc în țesuturile conjunctive ale corpului. Aceștia sînt stimulați numai de mișcări foarte rapide ale țesuturilor, deoarece se adaptează în câteva sutimi de secundă. De aceea, sînt în mod particular importanți pentru a detecta vibrațiile țesuturilor sau alte modificări extrem de rapide în starea mecanică a țesuturilor.

Transmiterea senzațiilor tactile prin fibrele nervilor periferici. Aproape toți receptorii senzoriali specializați, cum ar fi corpusul Meissner, receptorii în dom Iggo, receptorii firului de păr, corpusul Pacini și terminațiile Ruffini, transmit impulsurile prin fibrele nervoase de tip A beta ce au viteze de transmitere de 30 pînă la 70 m/s. Pe de altă parte, receptorii tactili de tipul terminațiilor nervoase libere transmit impulsurile în principal prin fibrele mici mielinizate tip A delta care conduc cu viteze de 5 pînă la 30 m/s. Unele terminații libere tactile transmit prin fibre de tip C nemielinizate la viteze de o fracțiune de metru pînă la 2 m/s; acestea transmit impulsurile către măduva spinării și partea inferioară a trunchiului cerebral, probabil deservind în principal senzația de gîdilare. Astfel, impulsurile senzoriale de tip critic cele care ajută la determinarea localizării precise pe piele, a gradărilor minimale de intensitate sau a schimbărilor rapide în intensitatea impulsului senzorial sînt toate transmise prin tipuri de fibre nervoase senzoriale cu conducere rapidă. Pe de altă parte, impulsurile mai brute, cum ar fi presiunea grosieră, atîngerea prost localizată și mai ales mîncărimea, sînt transmise prin fibre nervoase mult mai lente, care necesită mult mai puțin spațiu în mînnunchiul de fibre nervoase decît fibrele mai rapide.

Perceperea vibrațiilor

Toți acești diverși receptori tactili sînt implicați în detectarea vibrațiilor, deși receptori diferiți percep frecvențe diferite ale vibrațiilor. Corpusul Pacini pot semnala vibrații de la 30 la 800 cicluri pe secundă, deoarece ei răspund extrem de rapid la deformări minime și rapide ale țesuturilor, și de asemeni își transmit impulsurile prin fibre nervoase tip A beta, care pot transmite peste 1000 impulsuri pe secundă.

Vibrațiile cu frecvență pînă la 80 cicluri pe secundă, pe de altă parte, stimulează alți receptori tactili mai ales corpusul Meissner, care se adaptează mai lent decît corpusul Pacini.

CELE DOUĂ CĂI SENZITIVĂ PENTRU TRANSMITEREA IMPULSURILOR SOMATICE CĂTRE SISTEMUL NERVOS CENTRAL

Aproape toate informațiile senzitive provenind de la segmentele somatice ale corpului pătrund în măduva spinării prin rădăcinile dorsale ale nervilor spinali. De la punctul de intrare în măduvă pînă la creier, impulsurile senzitive sînt transmise prin una din următoarele două căi senzitive alternative: (1) *sistemul lemniscal dorsal* și (2) *sistemul antero-lateral*. Aceste două sisteme se reunesc parțial la nivelul talamusului.

Sistemul lemniscal dorsal, după cum îi spune și numele, conduce impulsuri în principal prin *cordoanele posterioare* ale măduvei și apoi, după încrucișare în bulb, în sus prin trunchiul cerebral spre talamus pe calea *lemniscului medial*. Impulsurile din sistemul antero-lateral, după originea lor din substanța cenușie a coarnelor posterioare ale măduvei, se încrucișează de partea cealaltă a măduvei și urcă prin cordoanele de substanță albă anterior și lateral pentru a sfîrși la toate nivelurile trunchiului cerebral precum și în talamus.

Sistemul lemniscal dorsal este compus din fibre nervoase mari, care transmit impulsurile spre creier cu viteze de 30 pînă la 110 m/s, în timp ce sistemul antero-lateral este alcătuit din fibre mielinizate mult mai mici (cu diametrul în medie de 4 micrometri) care transmit impulsurile cu viteze de la cîțiva metri pe secundă pînă la 40 m/s.

O altă diferență între cele două sisteme este că sistemul lemniscal dorsal are un înalt grad de orientare spațială a fibrelor nervoase în funcție de originea lor pe suprafața corpului, în timp ce sistemul antero-lateral are un grad mult mai mic de orientare spațială.

Prin urmare, informația senzorială ce trebuie transmisă rapid și cu fidelitate spațială și temporală va fi transmisă prin sistemul lemniscal dorsal, în timp ce informația care nu trebuie transmisă rapid și nici cu mare fidelitate spațială este transmisă în principal prin sistemul antero-lateral. Pe de altă parte, sistemul antero-lateral are o însușire specială pe care sistemul dorsal nu o are : capacitatea de a transmite un spectru larg de modalități senzoriale: durere, căldură, frig și senzații tactile grosiere; sistemul dorsal este limitat numai la tipuri mult mai distincte de senzații mecano-receptive.

Cu această separație în minte, putem acum enumera tipurile de senzații transmise prin cele două sisteme:

Sistemul lemniscal dorsal

1. Senzații tactile ce necesită un grad mare de localizare a stimulului.
2. Senzații tactile care necesită transmiterea unor gradății fine de intensitate.
3. Senzații fazice, cum ar fi senzații vibratorii.
4. Senzații care semnalează înșcarea unui obiect față de piele.
5. Senzații de poziție.
6. Senzații de presiune avînd legătură cu discriminarea unor gradății fine ale intensității presiunii.

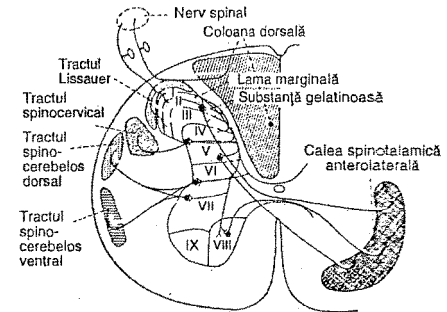


Fig. 32-17. Secțiune prin măduva spinării, arătînd lamele somatice de la I la IX ale substanței cenușii medulare, și căile senzitive ascendente în cordoanele substanței albe medulare.

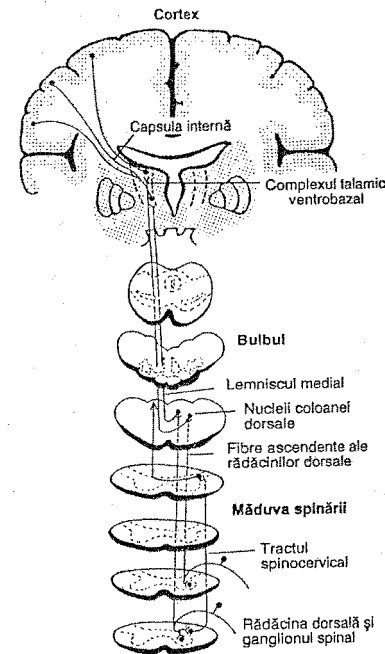


Fig. 32-18. Cordonul posterior și căile spino-cervicale de conducere a semnalelor tactile. (Modificat după Ranson, S.W. și Clark, S.L.: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1959)

Sistemul antero-lateral

1. Durere.
2. Senzații termice, incluzînd atît căldura cît și frigul.
3. Senzații tactile și de presiune grosiere, capabile numai de o localizare grosieră pe suprafața corpului.
4. Senzații de gîdilat și mîncărime.
5. Senzații sexuale.

CONDUCEREA PRIN SISTEMUL LEMNISCAL DORSAL

Anatomia sistemului lemniscal dorsal

După ce pătrund în măduvă pe calea rădăcinii posterioare a nervului spinal, fibrele mielinizate mari ce provin de la mecanoreceptorii specializați trec imediat în marginea laterală a cordonului posterior din substanța albă. Fiecare fibră se

divide apoi pentru a forma o *ramură medială* și o *ramură laterală*, ilustrate în figura 32-17 prin fibra dispusă medial în rădăcina posterioară. Ramura medială se îndreaptă în sus în cordoul posterior și înaintează pe calea acestuia către creier.

Ramura laterală pătrunde în cornul posterior al substanței cenușii și apoi se divide de mai multe ori, făcînd sinapse cu neuroni localizați în aproape toate segmentele porțiunii intermediare și anterioare a substanței cenușii medulare. Mulți dintre aceștia declanșează reflexe medulare locale, care vor fi discutate în capitolul 37. Alții dau naștere tracturilor spinocerebeloase, care vor fi discutate în capitolul 38, în legătură cu funcțiile cerebelului.

Calea lemniscală medială din cordonul posterior. Remarcați în figura 32-18 că fibrele nervoase ce pătrund în cordoanele posterioare urcă neîntrerupte pînă în bulb, unde fac sinapsă în *nucleii coloanelor posterioare (nucleii cuneat și gracilis)*. De aici, *deutoneuronii* se încrucișează imediat și continuă să urce către talamus prin căi bilaterale numite *lemniscurile mediale*.

În talamus, fibrele lemniscurilor mediale din coloanelor posterioare sfîrșesc în *complexul ventrobazal*. De aici, *fibrele neuronilor terțiari* se proiectează, ca în figura 32-19, în principal în *girul postcentral al cortexului cerebral*, care este denumit *aria senzorială somatică I* (n.trad.: aria somestezică I). În plus, cîteva fibre se proiectează către porțiunea laterală și inferioară a fiecărui lob parietal, o arie denumită *aria senzorială somatică II* (n.trad.: aria somestezică II).

Orientarea spațială a fibrelor nervoase în sistemul lemniscal dorsal

Una din caracteristicile remarcabile ale sistemului lemniscal dorsal este o orientare spațială distinctă a fibrelor nervoase provenite de la diverse regiuni ale corpului, ce se menține pe tot parcursul său. De exemplu, în cordoanele posterioare, fibrele provenite de la regiunile inferioare ale

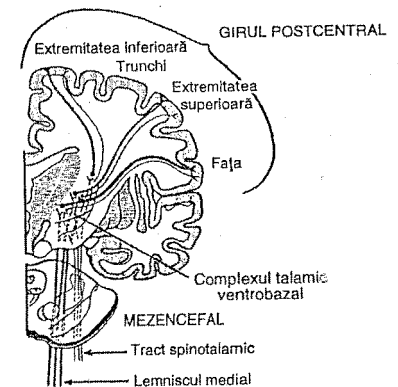


Fig. 32-19. Proiecția sistemului lemniscal dorsal de la talamus la cortexul senzorial somatic. (Modificat după Brodal: Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. New York, Oxford University Press, 1969.)

corpului se află către centru, în timp ce fibrele care pătrund în măduvă la niveluri segmentare progresiv mai înalte formează straturi succesive plasate lateral.

În talamus, orientarea spațială distinctă se menține în continuare, cu partea inferioară a corpului reprezentată de porțiunile cele mai laterale ale complexului ventrobazal, și cu fața și capul proiectate în zona medială a complexului. Totuși, datorită încrucișării lemniscurilor mediale în bulb, partea stângă a corpului este reprezentată în partea dreaptă a talamusului, și partea dreaptă a corpului este reprezentată în partea stângă a talamusului.

Cortexul senzorial somatic

Figura 32-20 ilustrează creierul uman, cu lobul temporal tras în jos. La extremitatea superioară a creierului, aproximativ la jumătatea distanței dintre polul anterior și polul posterior, se află o fisură adâncă, numită *șanțul central*, care se extinde vertical dintr-o parte în cealaltă a emisferei cerebrale. În general, semnalele senzoriale de toate tipurile sfârșesc în cortexul cerebral, posterior de șanțul central. După cum se vede în figură, *cortexul senzorial somatic* se află imediat în fața șanțului central, fapt de mare importanță. Aceasta este zona corticală numită *lobul parietal*. În plus, impulsurile vizuale sfârșesc în lobul occipital, iar cele auditive în lobul temporal.

Porțiunea de cortex situată anterior de șanțul central se ocupă de controlul activității motorii a organismului și de câteva aspecte ale gândirii analitice.

Se cunosc două arii distincte și separate care primesc fibre nervoase aferente directe de la nucleii somestezici de releu din complexul ventrobazal talamic; acestea, denumite *aria senzorială somatică I* și *aria senzorială somatică II* sînt ilustrate în figura 32-20. Aria senzorială somestezică I este cu mult mai importantă decât aria senzorială somestezică II în ceea ce privește ansamblul funcțiilor senzoriale ale organismului, încît în vorbirea curentă termenul "cortexul senzorial somatic" este folosit cel mai des pentru a desemna aria I.

Proiecția corpului în aria senzorială somatică I. Aria senzorială somatică I se află în *girusul postcentral* al cortexului cerebral uman (girusul situat imediat posterior de șanțul central). În această arie există o orientare spațială distinctă pentru recepționarea impulsurilor nervoase de la diferitele zone ale corpului. Figura 32-21 ilustrează o secțiune prin

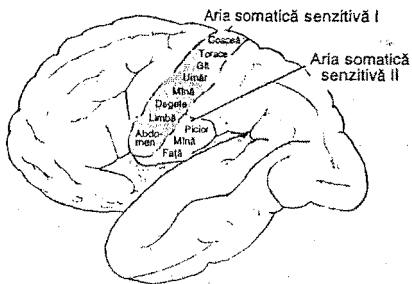


Fig. 32-20. Cele două arii corticale senzoriale somatice, ariile senzoriale somatice I și II.

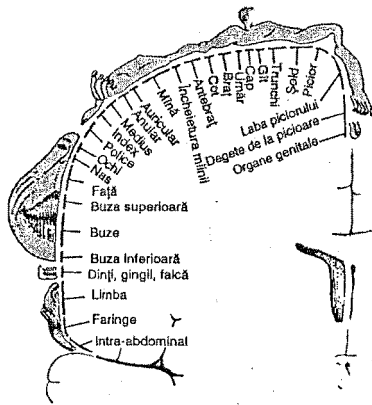


Fig. 32-21. Reprezentarea diferitelor regiuni ale corpului în aria senzorială somatică I a cortexului. (După Penfield și Rasmussen: Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York, MacMillan Company, 1968).

creier la nivelul girusului postcentral, arătînd reprezentarea diferitelor părți ale corpului în regiuni separate ale arii senzoriale somatice I. Rețineți totuși că fiecare jumătate a cortexului primește informații senzoriale exclusiv de la jumătatea opusă a corpului.

Unele zone corporeale sînt reprezentate de arii întinse în cortexul somatic - cea mai mare este pentru buze, urmată de față și police în timp ce întregul trunchi și partea inferioară a corpului sînt reprezentate de arii relativ mici. Dimensiunea acestor arii este direct proporțională cu numărul de receptori senzoriali specializați din respectiva parte a corpului. De exemplu, în buze și police se găsește un mare număr de terminații nervoase specializate, în timp ce în pielea trunchiului se găsesc doar puține asemenea terminații. Capul este reprezentat în partea cea mai laterală a arii senzoriale somatice I, în timp ce partea de jos a corpului este reprezentată medial.

Straturile cortexului senzorial somatic și funcționarea lor

Cortexul cerebral conține șase straturi separate de neuroni, începînd cu stratul I imediat la suprafață, și extinzîndu-se progresiv în adîncime pînă la stratul VI, cum este ilustrat în figura 32-22. Așa cum este de așteptat, neuronii din fiecare strat desfășoară funcții diferite de cei din alte straturi. Unele din aceste funcții sînt următoarele:

1. Impulsul senzorial aferent stimulează mai întîi în principal stratul neuronal IV; apoi impulsul se răspîndește atît către suprafața cortexului cît și către straturile profunde.
2. Straturile I și II primesc o aferență difuză, nespecifică de la centrul inferior al creierului, care pot facilita o întreagă regiune a cortexului dintr-o dată; acest sistem va fi descris în capitolul 40. Este posibil ca această aferență să controleze nivelul global de excitabilitate al regiunii stimulate.
3. Neuronii din straturile II și III trimit axoni către alte porțiuni strîns corelate ale cortexului cerebral.

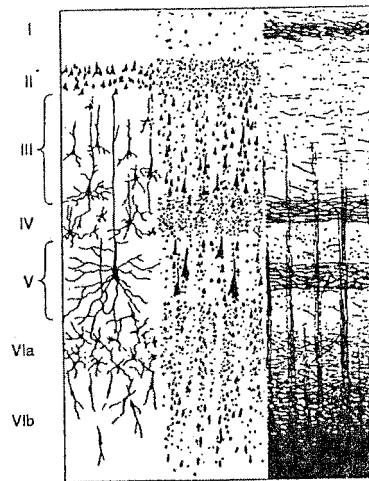


Fig. 32-22. Structura cortexului cerebral, ilustrînd: I - stratul molecular, II - stratul glandular extern, III - stratul celulelor piramidale, IV - stratul glandular intern, V - stratul celulelor piramidale mari, VI - stratul celulelor fuziforme sau polimorfe. (După Ranson, S.W. și Clark, S.L.: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1959)

4. Neuronii din straturile V și VI trimit axoni la porțiuni mai depărtate ale sistemului nervos. Cei din stratul V sînt în general mai mari și își trimit proiecția la arii mai depărtate. De exemplu, multe din acestea merg pînă în trunchiul cerebral și măduvă pentru a furniza acestor regiuni impulsuri de control. Din stratul VI, un număr extrem de mare de axoni se extind către talamus, furnizînd impulsuri de feedback de la cortexul cerebral către talamus.

Reprezentarea diferitelor modalități senzoriale în cortexul senzorial somatic - coloanele verticale de neuroni

Din punct de vedere funcțional, neuronii cortexului senzorial somatic sînt dispuși în coloane verticale ce se extind prin toate cele șase straturi ale cortexului, fiecare coloană avînd un diametru de 0,3 pînă la 0,5 milimetri și conținînd probabil 10.000 corpuri celulare neuronale. Fiecare din aceste coloane deservește o singură modalitate senzorială specifică, unele coloane răspundînd la receptorii de întindere din jurul articulațiilor, altele la stimularea receptorilor tactili ai firului de păr, altele la puncte de presiune de pe piele distinct localizate, și așa mai departe. Coloanele pentru diverse modalități senzoriale sînt dispuse unele în jurul altora. La nivelul stratului IV, unde impulsul intră prima dată în cortex, coloanele de neuroni funcționează aproape complet independent unele de altele. Totuși, la celelalte niveluri ale coloanelor apar interacțiuni, care permit începerea analizei semnificației impulsurilor senzoriale.

În porțiunea cea mai anterioară a girusului postcentral, localizate adînc în șanțul central, o fracțiune disproporționat

de mare de coloane verticale răspund la receptorii de întindere din mușchi, tendoane și articulații. La rîndul lor, multe din impulsurile de la acestea se răspîndesc direct în cortexul motor localizat imediat anterior de șanțul central, pentru a ajuta la controlul funcționării mușchilor. Pe măsură ce ne îndepărtăm posterior spre aria senzorială somatică I, din ce în ce mai multe coloane verticale răspund la receptori cutanați cu adaptare lentă, și apoi, mai departe către posterior, un număr mai mare de coloane sînt sensibile la presiunea profundă.

Funcțiile ariei senzoriale somatice I

Capacitățile funcționale ale diferitelor arii ale cortexului senzorial somatic au fost determinate prin excizii selective ale diferitelor porțiuni. Excizia întinsă a ariei senzoriale somatice I va duce la pierderea următoarelor tipuri de discriminare senzorială:

1. Persoana este incapabilă să localizeze distinct diferitele senzații în diverse părți ale corpului. Totuși, persoana încă poate localiza foarte grosier aceste senzații, cum ar fi la una dintre mîini, ceea ce arată că talamusul, sau porțiuni ale cortexului cerebral care în mod normal nu sînt considerate ca fiind implicate în sensibilitatea somatică, pot realiza un anumit grad de localizare.
 2. Persoana este incapabilă să discearnă variații fine de presiune pe corp.
 3. Persoana este incapabilă să aprecieze exact greutatea obiectelor.
 4. Persoana este incapabilă să aprecieze conturul și forma obiectelor. Aceasta se numește *astereognozie*.
 5. Persoana este incapabilă să aprecieze calitatea suprafeței materialelor, deoarece acest tip de discriminare depinde de senzații extrem de fine produse de mișcarea pielii față de suprafața care este apreciată.
- Remarcați că în enumerare nu s-a spus nimic despre pierderea simțului termic sau al durerii. Totuși, în absența ariei senzoriale somatice I aprecierea acestor modalități senzoriale poate fi afectată atît în intensitate cît și în calitate. Este însă mai important faptul că senzațiile de durere sau temperatură care apar sînt prost localizate, indicînd că localizarea atît a durerii cît și a temperaturii depind probabil în principal de stimularea simultană a stimulilor tactili care utilizează harta topografică a corpului din aria senzorială somatică I, pentru a localiza sursa.

Arii somatice de asociație

Ariile cortexului cerebral, localizate în cortexul parietal în spatele ariei senzoriale somatice I și deasupra ariei senzoriale somatice II, joacă roluri extrem de importante în descifrarea informației ce pătrunde în ariile senzoriale somatice. De aceea, aceste arii sînt denumite *arii somatice de asociație*.

Stimularea electrică a ariei somatice de asociație poate uneori produce persoanei respective o senzație somatică complexă, uneori chiar "perceperea" unui obiect cum ar fi un cuțit sau o minge. Prin urmare, pare limpede că aria somatică de asociație combină informații de la puncte multiple din aria senzorială somatică pentru a-i descifra semnificația. Aceasta corespunde și cu dispoziția anatomică a tracturilor neuronale ce pătrund în aria somatică de asociație, deoarece ea primește impulsuri de la (1) aria senzorială

somatică I, (2) nucleii ventrobazali talamici, (3) alte zone ale talamusului, (4) cortexul vizual, și (5) cortexul auditiv.

Efectul îndepărtării ariei somatice de asociație – amorfosinteza. Când aria somatică de asociație este îndepărtată, persoana își pierde capacitatea de a recunoaște prin pipăit obiecte complexe și forme complexe. În plus, se pierde cea mai mare parte din simțul forme propriului corp. Foarte interesant, persoana este uitucă în ceea ce privește jumătatea opusă a corpului adică uită că se află acolo. Prin urmare, persoana uită să folosească și cealaltă jumătate pentru funcții motorii. Tot așa, când pipăie obiecte, persoana are tendința să simtă numai o parte a obiectului și să uite că cealaltă parte există. Acest deficit senzorial complex poartă numele de *amorfosintează*.

Simțul poziției (posturii)

Simțul poziției poate fi împărțit în două subtipuri: (1) *simțul poziției statice*, ceea ce înseamnă orientarea conștientă a diferitelor părți ale corpului unele față de altele, și (2) *simțul ritmului mișcării*, numit și *kinestezie*.

Receptorii senzoriali de poziție. Conștientizarea poziției, atât statică cât și dinamică, depinde de cunoașterea gradelor de angulație al tuturor articulațiilor în toate planurile precum și a ritmului lor de schimbare. De aceea, mai multe tipuri diferite de receptori ajută la determinarea angulației articulațiilor, și sunt folosiți împreună pentru simțul poziției. Sunt folosiți de asemenea și receptorii tactili cutanați și receptorii profunzi din vecinătatea articulațiilor. În cazul degetelor, unde receptorii cutanați sunt extrem de abundenți, probabil că jumătate din recunoașterea poziției se face prin receptorii cutanați. Pentru majoritatea articulațiilor mai mari ale corpului, însă, receptorii profunzi sunt mai importanți.

Se pare că receptorii cei mai importanți pentru determinarea angulației articulațiilor în timpul mișcării sunt *fusurile neuromusculare*. Aceștia sunt de asemeni foarte importanți în ajutarea controlului mișcării musculare, cum se va vedea în capitolul 37. Când unghiul unei articulații se schimbă, unii mușchi sunt întinși, în timp ce alții sunt lăsați liberi, iar informația de întindere de la fusurile neuromusculare este trecută prin sistemul de calcul al măduvei spinării și al regiunilor mai înalte ale sistemului cordonului dorsal, pentru a descifra interrelațiile complexe ale angulațiilor articulare.

Când angulația articulației este extremă, un factor adițional important pentru determinarea poziției este întinderea ligamentelor și a țesuturilor profunde din jur al articulației. Pentru aceasta sunt utilizate unele terminații nervoase cum ar fi corpusculii Pacini, terminațiile Ruffini și terminații similare receptorului tendinos Golgi din tendoanele mușchilor.

Corpusculii Pacini și fusurile neuromusculare sunt în mod special adaptate pentru a detecta schimbările rapide. De aceea, este posibil ca acești receptori să fie responsabili de perceperea ritmului mișcării.

TRANSMISIA ÎN SISTEMUL ANTERO-LATERAL

Spre deosebire de sistemul dorsal, sistemul antero-lateral transmite impulsuri senzoriale ce nu necesită localizarea foarte precisă a sursei impulsului, și de asemeni nu necesită discriminarea unor gradații fine de intensitate. Acestea includ durerea, căldura, frigul, tactul grosier, gîdilatul și mîncărima

și senzațiile sexuale. În capitolul următor se va discuta despre senzațiile de durere și temperatură; în capitolul de față ne vom preocupa încă de transmiterea senzațiilor tactile, dar mai puțin acute.

Anatomia căii antero-laterale

Fibrele antero-laterale au originea, în principal, în laminele I, IV, V și VI (vezi fig. 32-17) din coarcele posterioare ale măduvei, unde sfîrșesc multe din fibrele senzoriale ale rădăcinii posterioare după intrarea lor în măduvă. Apoi, după cum se vede în figura 32-23, fibrele se încrucișează prin comisura anterioară a măduvei către cordoanele de substanță albă anterior și lateral de partea opusă, de unde pornesc ascendent către creier. Aceste fibre urcă destul de difuz prin cordoanele antero-laterale. Totuși, studiile anatomice sugerează o diferențiere parțială a acestei căi într-o diviziune anterioară, numită *tractul spinotalamic anterior*, și o diviziune laterală, numită *tractul spinotalamic lateral*.

Punctul terminus superior al căii antero-laterale este în principal dublu: (1) în toți *nucleii reticulari ai trunchiului cerebral* și (2) în două complexe diferite de nucleii talamici, *complexul ventrobazal și nucleii intralaminari*. În general, impulsurile tactile sînt transmise în principal către complexul ventrobazal, sfîrșind în aceeași arie ca și sistemul dorsal, lucru probabil adevărat și pentru impulsurile termice. De aici, impulsurile tactile sînt transmise către cortexul somato-

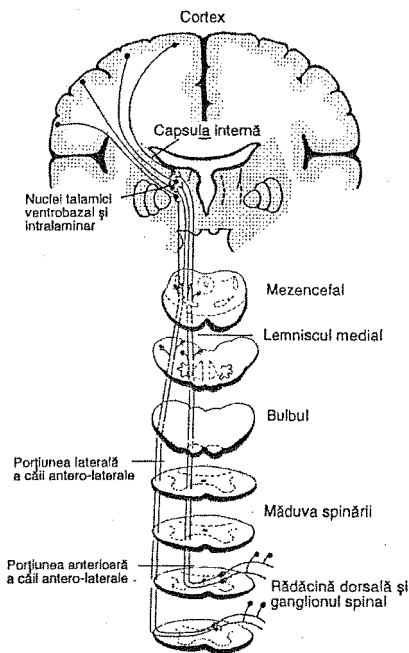


Fig. 32-23. Porțiunile anterioară și laterală ale căii antero-laterale.

senzorial împreună cu impulsurile din cordoanele posterioare. Numai o parte din impulsurile de durere se proiectează către acest complex. Majoritatea intră în nucleii reticulari ai trunchiului cerebral și apoi pe calea rețelei de la trunchiul cerebral către nucleii intralaminari talamici, cum se va discuta în detaliu în capitolul următor.

Caracteristicile transmisiei în calea antero-laterală. În general, pentru transmisia în calea antero-laterală se aplică aceleași principii ca și pentru sistemul lemniscal dorsal, cu excepția următoarelor diferențe: (1) vitezele de transmitere sînt de numai o treime pînă la o jumătate față de cele din sistemul lemniscal dorsal, variind între 8 și 40 m/s; (2) gradul localizării spațiale a impulsurilor este redus, mai ales în căile durerii; (3) gradația intensității este de departe mult mai puțin precisă, majoritatea senzațiilor fiind recunoscute în 10 pînă la 20 grade de intensitate, față de 100 de grade pentru sistemul lemniscal dorsal; și (4) capacitatea de a transmite impulsuri rapid repetitive este redusă.

Astfel, este evident că sistemul antero-lateral este un tip de sistem cu transmisie mai grosieră decît sistemul lemniscal dorsal. Chiar așa fiind, unele modalități senzoriale sînt transmise numai prin acest sistem și nu sînt transmise deloc prin sistemul dorsal. Acestea sînt durerea, simțul termic, gîdilatul și mîncărima și senzațiile sexuale, pe lîngă tactul și presiunea grosieră.

UNELE ASPECTE SPECIALE ALE FUNCȚIEI SENZORIALE SOMATICE

Funcția talamusului în sensibilitatea somatică

Cînd cortexul somato-senzorial al unui om este distrus, persoana pierde majoritatea sensibilităților tactile fine, dar

păstrează un grad de sensibilitate tactilă grosieră. De aceea, trebuie să admitem că talamusul (ca și alți centri inferiori) are o oarecare capacitate de a discrimina senzații tactile, chiar dacă în mod normal talamusul funcționează în principal pentru a retransmite acest tip de informație către cortex.

Pe de altă parte, pierderea cortexului somato-senzorial are un efect redus asupra percepției durerii și un efect moderat asupra percepției temperaturii. De aceea, există multe motive să se creadă că trunchiul cerebral, talamusul și alte regiuni bazale ale creierului asociate pot să joace un rol dominant în discriminarea acestor sensibilități. Este interesant de remarcat că aceste sensibilități nu apărut de timpuriu pe scara filogenetică animală, în vreme ce sensibilitățile tactile fine reprezintă o dezvoltare tardivă.

Controlul cortical al sensibilității senzoriale – impulsurile "corticofuge"

Pe lîngă impulsurile senzoriale somatice transmise de la periferie către creier, în direcția opusă se transmit impulsuri "corticofuge" de la cortex către stațiile inferioare senzoriale de releu din talamus, bulbul și măduva spinării; acestea controlează sensibilitatea căii aferente senzoriale. Impulsurile corticofuge sînt inhibitorii, astfel că atunci cînd intensitatea aferenței devine prea mare, semnalele corticofuge diminuează automat transmisia în nucleii de releu. Aceasta va avea două consecințe: în primul rînd, diminuează împrăștierea laterală a impulsurilor senzoriale către neuronii adiacenți și deci crește contrastul impulsului; în al doilea rînd, menține sistemul senzorial operant într-un domeniu de sensibilitate care nu este atît de jos încît impulsurile să fie ineficiente, și nici atît de înalt încît sistemul să fie copleșit peste capacitatea sa de a diferenția tipurile senzoriale.

Acest principiu al controlului senzorial corticofug este utilizat de toate sistemele senzoriale, nu numai de cel somatic.

REFERINȚE

Vezi referințele capitolului 33

INTREBĂRI

1. Care sînt funcțiile următoarelor tipuri de receptori senzoriali: terminații nervoase libere, discurile Merkel, corpusculii Pacini, corpusculii Meissner, organele terminale Ruffini și fusurile neuromusculare?
2. Ce anume produce potențialul de receptor în receptorii senzoriali?
3. Care receptori se adaptează rapid și care se adaptează lent? De ce este important să avem unii receptori care se adaptează rapid?
4. Explicați mecanismul principal prin care se adaptează corpusculii Pacini.
5. Explicați diferențele între tipul A și C de fibre nervoase.
6. Descrieți mecanismul divergenței și convergenței în populațiile neuronale.
7. Cum funcționează circuitul de inhibiție reciprocă?
8. Care sînt diferențele între postdescărcarea sinaptică și postdescărcarea produsă de un circuit de reverberație?
9. Explicați funcționarea mai multor circuite neuronale de reverberație specifice.
10. Care este mecanismul producerii ritmice de impulsuri în populațiile neuronale?
11. Numiți caracteristicile tipurilor de sensibilitate transmise pe calea sistemului lemniscal dorsal.
12. Enumerați caracteristicile tipurilor de sensibilitate transmise pe calea sistemului antero-lateral.
13. Descrieți căile de transmitere a impulsului în sistemul lemniscal dorsal.
14. Care este diferența generală între sensibilitatea transmisă prin cordoanele posterioare și cea transmisă pe calea antero-laterală?
15. Descrieți localizarea sensibilității somatice în cadrul ariei senzoriale somatice I.
16. Care sînt funcțiile ariei senzoriale somatice I?
17. Cum funcționează aria senzorială somatică de asociație?
18. Explicați cum se poate determina gradul de rotație al articulației.
19. Explicați cum determină sistemul nervos ritmul mișcării (numit kinestezie) unei articulații.
20. Descrieți anatomia căii senzoriale antero-laterale.
21. Care sînt rolurile talamusului în sensibilitatea somatică?
22. Explicați mecanismul de control cortical al activității senzoriale.

Durerea, cefaleea și sensibilitatea termică

Multe, dacă nu majoritatea injuriilor aduse organismului produc durere. Pe de altă parte, capacitatea de a diagnostica diferite boli depinde de cunoașterea de către medic a diverselor tipuri de durere. Pentru aceste motive, capitolul de față este dedicat în principal durerii și bazei fiziologice a unor probleme clinice asociate.

Rolul durerii. Durerea este un mecanism de protecție al organismului; ea intervine ori de câte ori este lezat un țesut anume, și determină individul să reacționeze pentru a îndepărta stimulul dureros. Chiar o activitate simplă cum ar fi șezutul timp îndelungat pe ischioane poate produce distrucții tisulare datorită lipsei fluxului sanguin cutanat acolo unde pielea este comprimată de greutatea corpului. Când pielea devine dureroasă ca rezultat al ischemiei, persoana își deplasează greutatea inconștient. Dar un individ care a pierdut simțul durerii, cum ar fi după o leziune a măduvei spinării, nu simte durerea și deci nu-și schimbă poziția. Aceasta va duce foarte curând la anarhia de ulcerarea în zona de presiune.

CELE DOUĂ TIPURI DE DURERE ȘI CARACTERISTICILE LOR – DUREREA CU CONDUCERE RAPIDĂ ȘI CU CONDUCERE LENTĂ

Durerea a fost clasificată în două tipuri majore diferite: *durerea rapidă și durerea lentă*. Durerea rapidă este resimțită cam la 0,1 secunde după aplicarea stimulului, în timp ce durerea lentă începe numai după o secundă sau mai mult și apoi se intensifică încet vreme de mai multe secunde și uneori chiar minute.

Durerea rapidă mai este descrisă și cu alte nume, cum ar fi *durerea ascuțită, durere înșepătoare, durere acută, durere fulgurantă, electrică și altele*. Acest tip de durere este simțită atunci când un ac este înțipit în piele, când pielea este tăiată

cu un cuțit ascuțit, sau când pielea este supusă unui șoc electric. Durerea rapidă, ascuțită, nu este simțită în majoritatea țesuturilor profunde ale corpului.

Și durerea lentă mai are câteva nume alternative, cum ar fi *arsuri, colici, durere continuă, durere pulsantă, durere emetizantă sau durere cronică*. Acest tip de durere se asociază de obicei cu *distrucția tisulară*. Ea poate deveni atroce și poate conduce la suferința prelungită, insuportabilă. Ea poate surveni atât la nivelul pielii cât și în aproape orice țesut sau organ profund.

Vom afla mai târziu că durerea rapidă este transmisă prin fibre de durere tip A delta, în timp ce durerea lentă rezultă din stimularea fibrelor mai primitive de tip C.

RECEPTORII DE DURERE ȘI STIMULAREA LOR

Toți receptorii de durere sînt terminații nervoase libere. Receptorii de durere din piele și alte țesuturi sînt terminații nervoase libere. Ei sînt larg răspîndiți în straturile superficiale ale pielii și de asemenea în anumite țesuturi interne, cum ar fi *peritostul, pereții arteriali, suprafețele articulațiilor, coasa și cortexul cerebelului*. Majoritatea celorlalte țesuturi sînt sărace în terminații nervoase libere; chiar și așa, orice leziune tisulară întinsă se poate suma pentru a produce tipul de durere lentă cronică difuză, în aceste zone.

Trei tipuri diferite de stimuli excită receptorii de durere mecanici, termici și chimici. Majoritatea fibrelor de durere pot fi stimulate de o varietate de stimuli. Totuși, unele fibre sînt mai susceptibile să reacționeze la întindere mecanică excesivă, altele la căldură sau frig în exces, și altele la substanțe chimice specifice în țesuturi. Ele sînt clasificate ca *receptori de durere mecanică, termică și respectiv chimică*.

Unele din substanțele chimice care stimulează tipul chimic de receptori de durere sînt bradikina, serotonina, histamina, ionii de potasiu, acizii, acetilcolina și enzimele proteolitice.

Substanțele chimice sînt importante mai ales pentru a stimula tipul de durere lentă, producătoare de suferință care apare după injuria tisulară.

Receptorii de durere nu se adaptează. Spre deosebire de majoritatea celorlalți receptori senzoriali din organism, receptorii pentru durere se adaptează foarte puțin și uneori de loc. De fapt, în anumite condiții, excitația fibrelor pentru durere se intensifică progresiv pe măsură ce durerea continuă. Această creștere în sensibilitate a receptorilor pentru durere se numește *hiperalgezie*.

Este ușor de înțeles importanța neadaptării receptorilor pentru durere, pentru că le permite să țină individul informat despre stimulul nociv ce produce durere atîta timp cît el persistă.

Ritmul alterării tisulare drept cauză a durerii

O persoană oarecare începe să simtă durere cînd pielea este încălzită peste 45°C, după cum se vede în figura 33-1. Aceasta este în același timp și temperatura la care țesuturile încep să fie alterate de căldură; într-adevăr, țesuturile pot fi chiar distruse dacă temperatura rămîne timp nelimitat deasupra acestui nivel. De aceea, este evident că durerea provocată de căldură este strîns corelată cu capacitatea căldurii de a distruge țesuturile.

Intensitatea durerii a mai fost strîns corelată și cu ritmul alterării tisulare și din alte cauze decît căldura – infecția bacteriană, ischemia tisulară, contuzia țesutului și așa mai departe.

Importanța specială a stimulilor dureroși chimici în timpul alterării tisulare. Extractele de țesut lezat provoacă dureri intense dacă sînt injectate în pielea normală. Toate substanțele chimice enumerate mai sus ca excitanți ai receptorilor chimici pentru durere se găsesc în aceste extracte. Totuși, substanța care pare să fie cea mai dureroasă este *bradikina*. De aceea, mulți cercetători au sugerat că bradikina ar putea fi agentul unic cel mai mult responsabil pentru a produce tipul de durere din alterarea tisulară.

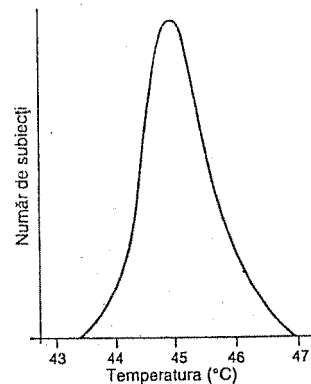


Fig. 33-1. Curba de distribuție a temperaturii minime ce produce durere, obținută de la un număr mare de subiecți. (Modificat după Hardy: J.Chronic Dis., 4:22, 1956.)

Ischemia tisulară drept cauză de durere. Când fluxul de sînge dintr-un țesut este blocat, țesutul devine foarte dureros în câteva minute. Și cu cît rata metabolică a țesutului este mai mare, cu atît durerea apare mai rapid. De exemplu, dacă se plasează manșeta unui tensiometru pe braț și este umflată pînă cînd fluxul de sînge arterial încetează, contracția mușchilor antebrațului poate produce o durere musculară severă după 15 pînă la 20 de secunde. În absența contracției musculare, durerea nu apare înainte de 3-4 minute.

DUBLA TRANSMITERE A IMPULSURILOR DE DURERE ÎN SISTEMUL NERVOS CENTRAL

Deși toți receptorii durerii sînt terminații nervoase libere, ei folosesc două căi diferite de transmitere a impulsurilor durerii către sistemul nervos central. Cele două căi corespund cu cele două tipuri de durere, *o cale a durerii rapide-ascuțite, și o cale a durerii lente-cronice*.

Fibrele periferice ale durerii – fibre "rapide" și "lente". Impulsurile durerii rapide-ascuțite se transmit prin nervii periferici către măduvă prin fibre mici tip A delta la viteze între 6 și 30 m/s. Tipul lent-cronic de durere se transmite prin fibre tip C la viteze de 0,5 pînă la 2 m/s. Cînd fibrele tip A delta sînt blocate, fără a le bloca pe cele tip C, prin compresie moderată pe trunchiul nervos, durerea rapidă dispăre. Invers, cînd fibrele tip C sînt blocate, fără a le bloca pe cele tip A delta, prin concentrații mici de anestezic local, durerea de tip lent-cronic dispăre.

După intrarea în măduvă pe calea rădăcinii posterioare a nervului spinal, fibrele durerii ural sau coboară unul pînă la trei segmente în *tractul lui Lissauer*, aflat imediat posterior de cornul posterior al substanței cenușii medulare. Apoi ele sîrșesc pe neuronii din coarcele posterioare. Totuși, și aici există două sisteme diferite de procesare a impulsurilor dureroase în drumul lor spre creier, cum se vede în figurile 33-2 și 33-3.

Cele două căi de conducere a durerii la nivelul măduvei spinării și trunchiului cerebral – tractul neospinalamic și tractul paleospinalamic

După ce pătrund în măduvă, impulsurile durerii iau două căi diferite către creier, prin *tractul neospinalamic și prin tractul paleospinalamic*.

Tractul neospinalamic pentru durerea rapidă. Fibrele "rapide" tip A delta transmit în principal durerea mecanică și termică. Ele sîrșesc în principal în lamina I (lamina marginalis) a coarcelor posterioare și acolo stimulează deutoneuronii tractului neospinalamic. Aceștia dau naștere unor fibre lungi ce se încruciează imediat și trec de partea opusă a măduvei prin comisura anterioară și apoi pornesc în sus către creier prin cordoanele antero-laterale.

Terminația tractului neospinalamic în trunchiul cerebral și talamus. Puține fibre din tractul neospinalamic se opresc în ariile reticulate ale trunchiului cerebral, majoritatea trec către talamus, oprindu-se în principal în *complexul ventrobasal*, alături de sistemul lemniscal dorsal, cum s-a

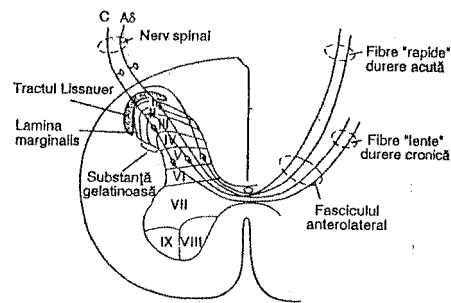


Fig. 33-2. Transmiterea impulsurilor dureroase "rapide-acute" și "lente-chronice" în și prin măduva spinării în drum spre trunchiul cerebral.

discutat în capitolul precedent. De aici, impulsurile sînt transmise către arii bazale ale creierului și către cortexul senzorial somatic.

Capacitatea sistemului nervos de a localiza durerea rapidă în corp. Durerea de tip rapid-ascuțit poate fi localizată cu mult mai mare exactitate în diferite părți ale corpului decît durerea cronică-lentă. Totuși, chiar și durerea rapidă este prost localizată, numai în cadrul a 10 cm din aria stimulată, dacă simultan cu receptorii pentru durere nu sînt stimulați și receptorii tactili. Atunci cînd sînt stimulați și receptorii tactili, localizarea poate fi foarte exactă.

Calea paleospinală pentru transmiterea durerii lente-chronice. Calea paleospinală este un sistem cu mult mai vechi, și transmite durerea în principal prin fibrele periferice de tip C de durere cronică-lentă. În această cale, fibrele periferice se opresc aproape integral în laminae II și III ale coarnelor posterioare, denumite împreună *substanța gelatinoasă*, cum este ilustrat de cea mai laterală fibră a rădăcinii posterioare în figura 33-2. Majoritatea impulsurilor străbat apoi unul sau mai mulți neuroni intercalari scurți din cadrul coarnelor posterioare, înainte de a pătrunde în lamina V, tot în comul posterior. Aici, ultimul neuron al seriei dă naștere unui axon lung care în cele mai multe cazuri se alătură căii rapide, trecînd prin comisura anterioară spre partea opusă a măduvei, apoi în sus către creier în același cordon antero-lateral.

Terminația impulsurilor durerii lente-chronice în trunchiul cerebral și talamus. Calea durerii lente-chronice se termină foarte bogat în trunchiul cerebral, în zona întinsă gri din figura 33-3. Numai o zecime pînă la o pătrime din fibre merg pînă în talamus. În schimb, ele se opresc în principal în multiple arii ale bulbului, punții și mezencefalului. Această regiune inferioară a creierului pare să fie foarte importantă în aprecierea tipului de durere suferită, deoarece animalele care nu mai au decît trunchiul cerebral în funcție dau încă dovezi de netăgăduit de suferință cînd o parte a corpului le este traumatizată.

Din substanța reticulată a trunchiului cerebral, numeroși neuroni scurți retransmit impulsurile dureroase în sus către *nucleii intralaminari talamici* și de asemenea și în diferite regiuni ale hipotalamusului și alte regiuni învecinate ale creierului bazal.

Capacitatea sistemului nervos de a localiza durerea transmisă pe calea lentă-chronică. Localizarea durerii

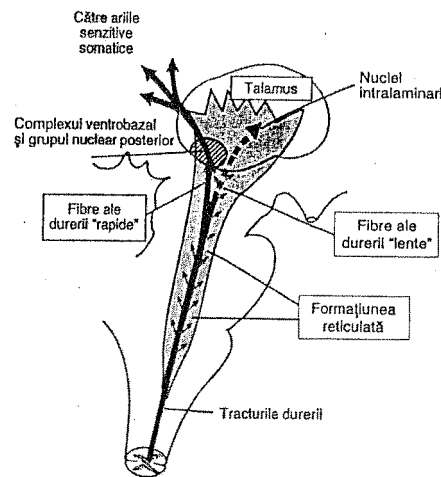


Fig. 33-3. Transmiterea impulsurilor dureroase în creierul posterior, talamus și cortex prin calea rapidă a "durerii înțepătură" și pe calea lentă a "durerii arsură".

transmise pe calea paleospinală este foarte slabă. De fapt, studiile electrofiziologice sugerează că localizarea se limitează numai la părți mari ale corpului, cum ar fi la un membru, dar nu la un punct precis al acestuia. Aceasta este în concordanță cu legătura difuză, multisinaptică spre creier. Se explică astfel și de ce pacienții au adesea dificultăți serioase în a localiza sursa unor dureri de tip cronic.

Funcția formației reticulate, a talamusului și a cortexului cerebral în aprecierea durerii. Îndepărtarea integrală a arilor senzoriale somatice ale cortexului cerebral nu distruge capacitatea subiectului de a percepe durerea. Se pare, deci, că impulsurile ce pătrund în formația reticulată, talamus și alți centri inferiori pot produce percepția conștientă a durerii. Aceasta nu înseamnă că, totuși, cortexul cerebral nu are nimic de-a face cu percepția normală a durerii; intr-adevăr, stimularea electrică a arilor senzoriale somatice corticale face ca subiectul să perceapă o durere ușoară în aproximativ 3% din diferitele puncte stimulate. Cortexul pare să joace un rol important în interpretarea calității durerii, deși percepția durerii pare să fie în principal funcția unor centri inferiori.

Capacitatea specială a impulsurilor dureroase de a trezi sistemul nervos. Stimularea electrică a substanței reticulate a trunchiului cerebral precum și a nucleilor intralaminari talamici, ariile unde sfîrșește tipul de durere lentă, asociată cu suferința, are un puternic efect de trezire asupra activității nervoase în întreg creierul. Într-adevăr, aceste două arii fac parte din principalul sistem de trezire al creierului, care va fi discutat în capitolul 40. Așa se explică de ce o persoană cu o durere intensă este adesea imediat trezită, și de ce unei persoane îi este aproape imposibil să doarmă cînd suferă de o durere.

SISTEMUL CEREBRAL ȘI SPINAL DE CONTROL AL DURERII ("ANALGEZIA")

Gradul în care fiecare persoană reacționează la durere variază enorm. Aceasta rezultă în parte din capacitatea creierului însuși de a controla gradul înțării impulsurilor dureroase în sistemul nervos, prin activarea unui sistem de control al durerii, numit *sistemul de analgezie*.

Sistemul de analgezie este ilustrat în figura 33-4. El constă în trei componente majore (plus altele accesorii): (1) *aria cenușie periapeductală* din mezencefal și partea superioară a punții înconjurînd apeductul Sylvius. Neuronii acestei arii trimit impulsuri către (2) *nucleul raphe magnus*, un nucleu subțire localizat median în partea inferioară a punții și partea superioară a bulbului. De aici, impulsurile sînt transmise în jos în cordoanele dorsolaterale medulare către (3) *un complex inhibitor al durerii localizat în coarnele posterioare ale măduvei*. În acest punct, impulsurile analgetice pot bloca durerea sosită prin nervii periferici, înainte de a fi retransmisă către creier.

Stimularea electrică, fie a ariei cenușii periapeductale, fie a nucleului mare al rafeului, poate suprima aproape complet multe impulsuri dureroase foarte puternice ce pătrund pe calea rădăcinilor posterioare. De asemenea, stimularea unor arii la niveluri mai înalte ale creierului, care la rîndul lor stimulează aria periapeductală, mai ales a *nucleilor periventriculari din hipotalamus* din vecinătatea ventriculului al treilea și mai puțin a *fasciculusului medial al creierului anterior*, tot din hipotalamus, poate suprima durerea, deși poate nu în aceeași măsură.

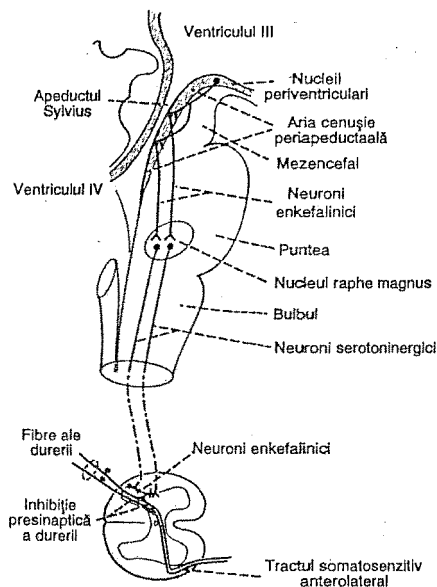


Fig. 33-4. Sistemul de analgezie al creierului și măduvei spinării, arătînd inhibiția la nivel medular a impulsurilor dureroase.

În sistemul de analgezie sînt implicate mai multe substanțe neurotransmițătoare; mai importante sînt *enkefalina* și *serotonina*. Multe din fibrele nervoase derivate din nucleii periventriculari și din aria cenușie periapeductală secretă la nivelul terminațiilor lor *enkefalina*. Cum se vede în figura 33-4, și multe din fibrele din nucleul *raphe magnus* eliberează *enkefalina*. Fibrele cu origine în acest nucleu dar care se termină în coarnele posterioare medulare secretă *serotonina*. Rezultatul va fi *inhibiția* a tuturor fibrelor aferente de durere tip C cît și a celor tip A delta, acolo unde fac sinapsa în coarnele posterioare.

Prin urmare, sistemul de analgezie poate bloca impulsurile durerii la punctul lor inițial de intrare în măduva spinării.

Sistemul opioid al creierului – endorfinele și enkefalinele

Acum mai bine de 20 de ani s-a descoperit că injectarea unei cantități infime de morfină fie în nucleul periventricular din jurul ventriculului al treilea al diencefalului, fie în aria cenușie periapeductală a trunchiului cerebral produce o analgezie extremă. Prin urmare, a fost pusă în mișcare o cercetare extensivă pentru opioacele naturale ale creierului. Pînă în prezent au fost descoperite mai mult de zece substanțe opioide în diverse puncte ale sistemului nervos, dintre care cele mai importante sînt *beta-endorfina*, *met-enkefalina*, *leu-enkefalina* și *dinorfina*.

Cele două enkefaline se găsesc în porțiunile sistemului de analgezie descrise mai devreme, iar *beta-endorfina* este prezentă atît în hipotalamus cît și în glanda hipofiză.

Deși detaliile fine ale sistemului opioid al creierului nu sînt în întregime înțelese, totuși activarea sistemului de analgezie fie prin impulsuri nervoase pătrunzînd în aria cenușie periapeductală, fie prin droguri morfin-like poate suprima total sau aproape total impulsurile durerii ce pătrund prin nervii periferici.

DUREREA REFLECTATĂ

Adesea, un individ simte o durere într-o parte a corpului ce se află la distanță considerabilă de țesuturile care provoacă durerea. Această durere este denumită *durere referită* (reflectată). De obicei durerea este inițiată într-unul din organele viscerale și reflectată la o zonă de pe suprafața corpului.

Mecanismul durerii reflectate. În figura 33-5 este ilustrat mecanismul cel mai probabil prin care se produce durerea reflectată. În figură, ramuri ale fibrelor viscerale de durere fac sinapsă în măduva spinării cu unii din aceiași deuto-neuroni care primesc fibre ale durerii și de la piele. Cînd sînt stimulate fibrele viscerale ale durerii, impulsurile dureroase de la viscere sînt conduse și prin cîțiva neuroni ce conduc impulsuri dureroase de la piele, și persoana are senzația că durerea are originea chiar în piele.

DUREREA VISCERALĂ

În cursul examenului clinic, durerea diferitelor viscere ale abdomenului sau toracelui este unul din puținele dar

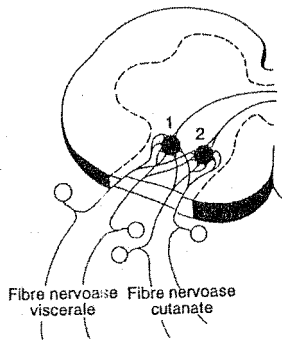


Fig. 33-5. Mecanismul durerii reflectate și al hiperalgeziei reflectate.

valoroasele criterii ce pot fi folosite pentru a diagnostica inflamația viscerală, boala sau alte injurii. În general, viscerele nu au receptori pentru alte modalități senzoriale în afara durerii. Durerea viscerală diferă de durerea de suprafață prin mai multe elemente importante.

Una din cele mai importante diferențe între durerea de suprafață și durerea viscerală este că leziuni viscerele foarte bine localizate produc rareori dureri intense. De exemplu, un chirurg poate secționa în întregime intestinul la un pacient conștient, fără a provoca o durere semnificativă. Pe de altă parte, orice stimul care produce *stimularea difuză a terminațiilor nervoase pentru durere* într-un viscer produce o durere care poate fi foarte severă. De exemplu, ischemia produsă de întreruperea fluxului de sânge într-o arie întinsă a intestinului stimulează multe fibre difuze ale durerii în același timp și poate provoca o durere extremă.

Localizarea durerii viscerele – căile de transmitere "viscerală" și "parietală"

Durerea de la diferite viscere este dificil de localizat din mai multe motive. În primul rând, creierul nu știe de la o primă experiență că aceste viscere există, și prin urmare, orice durere cu origine internă nu poate fi localizată decât foarte general. În al doilea rând, senzațiile de la nivelul abdomenului și toracelui sînt transmise către sistemul nervos central prin două căi separate – *calea viscerală adevărată și calea parietală*. Durerea viscerală adevărată este transmisă prin fibrele senzitive ale sistemului nervos autonom (așa simpatice și parasimpatice), și senzațiile sînt referite la zone de suprafață ale corpului adesea la distanță de organul dureros. Pe de altă parte, senzațiile parietale sînt conduse direct în nervii spinali regionali de la peritoneu, pleură sau pericardul parietal, iar senzațiile sînt de obicei localizate direct în dreptul zonei dureroase.

Localizarea durerii reflectate transmise prin căile viscerele. Cînd durerea viscerală este reflectată la suprafața corpului prin calea viscerală adevărată, subiectul localizează de obicei durerea în dermatomul din care organul visceral avea originea embriologică. De exemplu, inima avea originea în gît și toracele superior, astfel încît fibrele durerii viscerele ale inimii intră în măduvă între segmentele C3 și T5. De aceea, după cum se vede în figura 33-6, durerea cardiacă

este referită pe gît, în umăr, în mușchii pectorali, în jos pe braț și în zona retrosternală a pieptului. Cel mai des, durerea este în stînga, mai degrabă decît în dreapta – deoarece partea stîngă a inimii este mult mai des implicată în boala coronariană decît dreapta.

Stomacul avea originea aproximativ între al șaptelea și al nouălea segment toracic embrionar. De aceea, durerea stomacului este referită la epigastru deasupra ombilicului, care este zona de suprafață a corpului deservită de segmentele toracice de la șapte la nouă. Figura 33-6 arată și alte zone de suprafață la care sînt referite durerile viscerele ale altor organe, reprezentînd în general zonele embriologice din care respectivul organ și-a avut originea.

UNELE ANOMALII CLINICE ALE DURERII ȘI ALE ALTOR SENZAȚII SOMATICE

Sindromul talamic

Uneori ramura posterolaterală a arterei cerebrale posterioare, o arteră mică ce irigă porțiunea posteroventrală a talamusului, se blochează prin tromboză, astfel încît nucleii durerii sau alți nucleii senzoriali din această zonă a talamusului degenerază. Pacientul manifestă o serie de anomalii, după cum urmează: în primul rînd, datorită distrugerii nucleilor de releu, dispăre aproape orice sensibilitate din jumătatea opusă a corpului. În al doilea rînd, după cîteva săptămîni sau luni, o parte din percepția senzorială a părții opuse a corpului revine, dar de obicei este nevoie de stimuli puternici pentru a o provoca. Cînd sensibilitatea apare, ea este prost localizată, sau nu este localizată de loc, aproape totdeauna foarte dureroasă, uneori lancinantă, indiferent de tipul de stimulul aplicat.

Nucleii mediali ai talamusului nu sînt distruși de tromboza arterei. De aceea, se crede că acești nucleii devin facilitați și dau naștere unei sensibilități crescute la durerea transmisă prin sistemul reticulat.

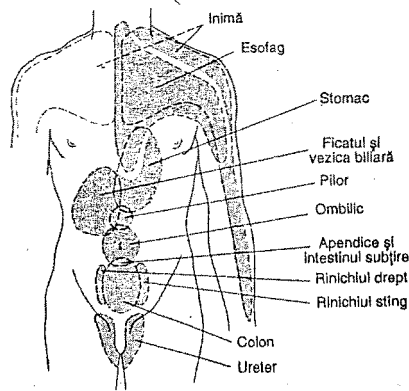


Fig. 33-6. Ariile de suprafață ale durerii reflectate de la diferite viscere.

Cefaleea

Cefaleea este de fapt o durere referită la suprafața capului de la structurile profunde. Multe dureri de cap rezultă din stimuli dureroși ce apar în interiorul craniului, dar altele rezultă din dureri cu origine în afara craniului, cum este cea de la sinusuri.

Cefaleea cu origine intracraniană

Arii sensibile la durere în bolta craniană. Creierul însuși este practic insensibil la durere. Chiar tăierea sau stimularea electrică a ariilor senzoriale somatice ale cortexului rareori produce durere; în schimb, se produc parestezii de tipul furnicăturilor în regiunile corpului reprezentate în porțiunea de cortex stimulată senzorial. De aceea, este probabil ca cea mai mare parte a durerii de cap nu este produsă de alterări ale creierului însuși.

Pe de altă parte, *tracționarea sinusurilor venoase, lezarea corului cerebral sau întinderea durei mater de la baza creierului* pot să producă dureri intense ce sînt recunoscute ca cefalee. De asemenea, aproape orice tip de traumatism, zdrobire sau întindere a *vaselor de sânge ale durei mater* poate produce o cefalee. O structură foarte sensibilă este artera meningeală mijlocie, și neurochirurgii sînt atenți să anestezieze în mod special această arteră cînd efectuează operații pe creier cu anestezie locală.

Zonele capului la care este referită cefaleea de origine intracraniană. Stimularea receptorilor de durere în bolta intracraniană deasupra tentoriumului, incluzînd suprafața superioară a tentoriumului însuși, inițiază impulsuri în nervul cranian cinci și, prin urmare, produce cefalee în jumătatea anterioară a capului în zona inervată de nervul al cincelea, după cum este ilustrat în figura 33-7.

Pe de altă parte, impulsurile durerii de sub tentorium pătrund în sistemul nervos central în principal prin al doilea nerv cervical, care inervează și scalpul în spatele urechii. De aceea, stimulii dureroși subtentoriali produc "cefaleea occipitală" referită în partea din spate a capului, cum se vede în figura 33-7.

Tipuri de cefalee intracraniană. Cefaleea din meningită. Una din cele mai severe cefalee este cea produsă de meningită, un proces inflamator al tuturor meningelor, inclusiv zonele senzitive ale durei mater și zonele senzitive din jurul sinusurilor venoase. O alterare atât de intensă poate provoca o cefalee extrem de puternică, reflectată pe întregul cap.

Cefaleea din migrenă. Migrena este un tip special de cefalee despre care se crede că este produsă de fenomene vasculare anormale, deși mecanismul exact nu este cunoscut.

Migrenele încep adesea cu variate senzații prodromale, cum ar fi greața, pierderea vederii într-o parte a câmpului vizual, aura vizuală sau alte tipuri de halucinații senzoriale. De obicei, simptomele prodromale încep o jumătate de oră sau o oră înaintea începutului cefaleei propriu-zise. De aceea, orice teorie care explică migrena trebuie să explice și fenomenele prodromale.

Una din teoriile cauzei migrenei este că tensiunea sau emoția prelungită provoacă un vasospasm reflex al unora din arterele capului, inclusiv arterele care irigă creierul. Teoretic, vasospasmul produce ischemia unor porțiuni de creier, și aceasta poate fi responsabilă de simptomele prodromale. Apoi, ca rezultat al ischemiei intense, se întîmplă

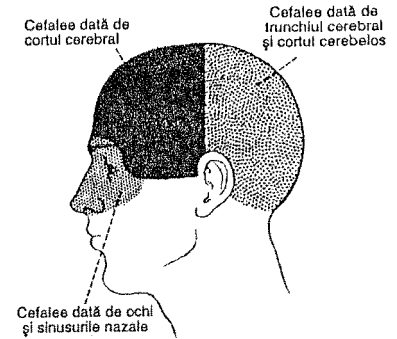


Fig. 33-7. Ariile cefaleei rezultînd din diferite cauze.

ceva cu peretele vascular, ce-i permite să devină flasc și incapabil de a menține tonusul vascular vreme de 24-48 de ore. Presiunea sîngelui în vase le face să se dilate și să pulseze intens, și se presupune că distensia excesivă a pereților arteriali – incluzînd și unele artere extracraniane, ca de exemplu artera temporală – produce de fapt durerea din migrene. Totuși, este posibil ca postefectele difuze ale ischemiei creierului însuși să fie mîncăr în parte, dacă nu în principal responsabile de acest tip de cefalee.

Cefaleea alcoolică. Așa după cum multe persoane au trăit pe propria lor piele, o durere de cap urmează adesea unui exces de alcool. E foarte posibil ca alcoolul, fiind toxic pentru țesuturi, să irite direct meningele și să producă durerea intracraniană.

Tipuri de durere extracraniană

Cefaleea rezultată din spasmul muscular. Tensiunea emoțională face adesea ca mulți din mușchii capului, inclusiv cei atașați scalpului și mușchii gîtului inserați pe occipital, să devină spastici, și se presupune că aceasta este una din cauzele comune de cefalee. Durerea mușchilor spastici ai capului se presupune că este referită la zonele respective ale capului, și dă persoanei același tip de cefalee ca și leziunile intracraniane.

Cefaleea produsă de iritația nasului și a structurilor nazale accesorii. Mucoasa nazală și a sinusurilor este sensibilă la durere, dar nu foarte tare. Chiar așa, infecția sau alte procese iritative din zonele întinse ale structurilor nazale produc de obicei o cefalee referită în spatele ochilor sau, în cazul infecției sinusurilor frontale, la suprafețele frunții și scalpului, după cum se vede în figura 33-7. Durerea de la sinusurile inferioare – cum ar fi sinusurile maxilare – poate fi resimțită la față.

Cefaleea produsă de tulburări oculare. Dificultățile de focalizare clară a imaginilor pot produce contracție excesivă a mușchilor ciliari în tentativa de a obține o vedere clară. Chiar dacă acești mușchi sînt extrem de mici, contracția lor tonică poate fi cauza cefaleei retro-orbitale. De asemenea, tentativele excesive de a focaliza vederea pot produce spasme reflexe ale diversilor mușchi faciali sau extraoculari, care reprezintă o altă cauză posibilă de cefalee.

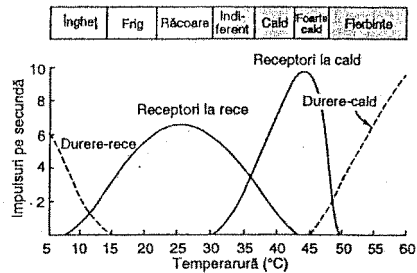


Fig. 33-8. Frecvențele de descărcare ale (1) unei fibre de durere pentru rece, (2) unei fibre pentru rece, (3) unei fibre pentru cald, și (4) unei fibre de durere fierbinte. (Răspunsurile acestor fibre au fost figurate pe baza datelor originale culese în experiențe separate efectuate de Zotterman, Hensel și Kenshalo).

SENSIBILITATEA TERMICĂ

Receptorii termici și stimularea lor

Omul poate percepe diferite grade de căldură sau de frig, mergând de la *îngheț, la frig sau rece, la indiferent, la cald, foarte cald sau fierbinte*.

Gradațiile senzației termice sînt discriminate de cel puțin trei tipuri diferite de receptori senzoriali: receptorii pentru frig, receptorii pentru cald și receptorii pentru durere. Receptorii pentru durere sînt stimulați numai de gradele extreme de căldură sau frig și de aceea sînt responsabili, alături de receptorii pentru cald sau rece, de senzațiile de "îngheț" și de "fierbinte".

Receptorii pentru cald și rece sînt localizați imediat sub piele în puncte separate, fiecare recepționînd de pe o zonă cu un diametru de aproximativ 1 milimetru. În majoritatea regiunilor corpului există de trei pînă la zece ori mai mulți receptori pentru rece decît pentru cald, iar numărul lor în diferite părți ale corpului variază între 15-20 puncte de rece pe centimetru pătrat la buze, pînă la 3-5 puncte de rece pe centimetru pătrat la degete, și pînă la 1 punct pe centimetru pătrat în unele regiuni întinse ale trunchiului. Există și corespunzător mai puține puncte pentru cald.

Deși este aproape cert, demonstrat pe baza testelor psihologice, că există terminații nervoase distincte pentru cald, ele nu au fost încă identificate histologic. Se presupune că ar fi terminații nervoase libere, deoarece impulsurile de cald sînt transmise în principal prin fibrele nervoase de tip C la viteze de transmitere de numai 0,4-2 m/s.

REFERINȚE

Besson, J.M., and Chaouh, A.: Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol.Rev.*, 67:67, 1987.
 Darian-Smith, I.: Thermal sensibility. In Darian-Smith, I. (ed.): *Handbook of Physiology*, Sec. 1, Vol.III, Bethesda, Md., American Physiological Society, 1984, p.879.
 Dumont, J.P.C., and Robertson, R.M.: Neuronal circuits: An evolutionary perspective. *Science*, 233:849, 1986.
 Faber, D.S. and Korn, H.: Electrical field effects: Their relevance in central neural networks.

Pe de altă parte, a fost identificat cu certitudine un receptor pentru rece. El este o terminație nervoasă specială mică, mielinizată, de tip A delta, care se ramifică de cîteva ori, vîrfurile ramificațiilor pătrundînd în suprafețele bazale ale celulelor epidermei. Impulsurile se transmit de la acești receptori prin fibrele nervoase delta cu viteze de aproximativ 20 m/s. Unele senzații de frig sînt transmise și prin fibre de tip C, ceea ce sugerează că unele terminații nervoase libere ar funcționa ca receptori pentru rece.

Stimularea receptorilor termici senzația de frig, rece, indiferent, cald, și fierbinte. Figura 33-8 ilustrează efectele diverselor temperaturi asupra răspunsului a patru fibre nervoase diferite: (1) o fibră pentru durere stimulată de frig, (2) o fibră pentru rece, (3) o fibră pentru cald, și (4) o fibră pentru durere stimulată de căldură. Din această figură se poate înțelege faptul că o persoană determină gradațiile diferite ale senzațiilor termice prin gradele relative de stimulare a diferitelor tipuri de terminații. Se poate înțelege de asemenea din figură și de ce frigul sau căldura excesive pot fi dureroase.

Mecanismul stimulării receptorilor termici. Se crede că receptorii pentru cald și rece sînt stimulați de schimbări în ratele lor metabolice, aceste schimbări rezultînd din faptul că temperatura modifică rata reacțiilor chimice intracelulare de mai mult de două ori pentru fiecare variație cu 10°C a temperaturii. Cu alte cuvinte, detectarea temperaturii probabil că nu rezultă din efectele fizice directe ale frigului sau căldurii asupra terminațiilor nervoase, ci din stimularea chimică a terminațiilor rezultată din variațiile de temperatură.

Transmiterea impulsurilor termice în sistemul nervos

În general, impulsurile termice sînt transmise pe căi aproape paralele, dar nu identice, cu impulsurile dureroase. După intrarea în măduvă, impulsurile trec pentru cîteva segmente în sus sau în jos și sfîrșesc în principal în laminele I, II și III ale coarnelor posterioare - aceleași ca și pentru durere. După o mică prelucrare de către unul sau mai mulți neuroni medulari, impulsurile iau calea fibrelor lungi, ascendente care se încruciează îndreptîndu-se spre tractul senzorial antero-lateral de partea opusă și se termină în (1) ariile reticulate ale trunchiului cerebral și (2) complexul ventrobazal al talamusului. Cîteva impulsuri termice sînt retransmise de la complexul ventrobazal către cortexul senzorial somatic. Îndepărtarea girusului postcentral al omului reduce capacitatea de a distinge gradațiile temperaturii, dar nu blochează percepția căldurii.

Foreman, R.D. and Blair, R.W.: Central organization of sympathetic cardiovascular response to pain. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:607, 1988.
 Goldman-Rakic, P.S.: topography of cognition: Parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu.Rev.Neurosci.*, 11:137, 1988.
 Hnik, P. et al (eds.): *Mechanoreceptors. Development, Structure and Function*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
 Iggo, A. et al (eds.): *Nociception and Pain*. New York, Cambridge University Press, 1986.

Llinas, R.R.: The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: Insights into central nervous system function. *Science*, 242, 1654, 1988.
 Lund, J.S. (ed.) *Sensory Processing in the Mammalian Brain*. New York, Oxford University press, 1988.
 Price, D.D.: *Physiological and Neural Mechanisms of Pain*. New York, Raven Press, 1988.

Robinson, D.A.: Integrating with neurons. *Annu.Rev.Physiol.*, 12:33, 1989.
 Sejnowski, T.J. et al: Computational neuroscience. *Science*, 241:1299, 1988.
 Starke, K. et al: Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. *Physiol.Rev.*, 69:864, 1989.

INTREBĂRI

1. Discutați diferențele dintre durerea acută și durerea lentă.
2. Care sînt diferențele tipuri de terminații receptoare pentru durere, și care este relația între alterarea tisulară și durere?
3. Descrieți cele două căi separate pentru transmiterea impulsurilor dureroase spre sistemul nervos central și diferențele lor funcționale.
4. Descrieți funcția formațiunii reticulate, a talamusului și a cortexului cerebral în aprecierea durerii.
5. Descrieți sistemul de control al durerii (analgezic) al creierului și măduvei spinării.
6. Ce se înțelege prin sistemul opioid?
7. Explicați mecanismul durerii reflectate. De ce durerea reflectată de la viscere este localizată adesea departe de organul care produce durerea?
8. Ce regiuni receptoare de durere din cap sînt responsabile de cefalee?
9. Care este mecanismul teoretic al migrenii?
10. Explicați mecanismul prin care o persoană apreciază temperatura obiectelor atinse de piele.

34

Ochiul: I. Fizica optică a vederii; lichidele oculare; funcția retinei

FIZICA OPTICĂ A OCHIULUI

Ochiul ca un aparat fotografic

Ochiul, ilustrat în fig. 34-1, poate fi echivalat cu o cameră fotografică obișnuită pentru că are un sistem de lentile, un sistem cu deschidere variabilă (pupila) și retina, care corespunde filmului fotografic. Sistemul de lentile al ochiului se compune din patru interfețe ce refractă lumina: (1) interfața dintre aer și suprafața anterioară a corneei, (2) interfața dintre suprafața posterioară a corneei și umoarea apoasă, (3) interfața dintre umoarea apoasă și suprafața anterioară a cristalinului și (4) interfața dintre suprafața posterioară a cristalinului și umoarea vitroasă.

Ochiul redus. Refracția ochiului normal poate fi simplificată și reprezentată ca un "ochi redus", dacă toate suprafețele de refracție ale ochiului sînt adunate în mod algebric și apoi se consideră că împreună formează o singură lentilă. Acest raționament este utilizat pentru simplificarea calculului de refracție oculară. La ochiul redus există o singură suprafață de refracție, care are focarul real la 17 mm în fața retinei și o putere de refracție totală de aproximativ 59 dioptrii, cînd cristalinul este acomodat pentru vederea la distanță. (Reamintim că o lentilă cu puterea de 1 D focalizează razele paralele de lumină la o distanță de 1 metru).

Cea mai mare parte din puterea de refracție a ochiului nu este datorată cristalinului, ci suprafeței anterioare a corneei; aceasta din cauză că indicele de refracție al corneei este mult diferit de cel al aerului. așa cum se vede în fig. 34-1.

Pe de altă parte, puterea de refracție a cristalinului, așa cum este el situat în ochi, înconjurat de lichid pe ambele fețe, este de numai 20 D, adică 1/3 din puterea refractară totală a întregului sistem de lentile oculare. Dacă se îndepărtează cristalinul din ochi și va fi înconjurat de aer, puterea sa de refracție devine aproape de 6 ori mai mare; aceasta deoarece indicii de refracție ai lichidelor care

înconjoară cristalinul nu sînt cu mult diferiți de indicele de refracție al cristalinului, ceea ce scade mult nivelul de refracție al luminii la interfețele cristalinului. Dar importanța lentilei cristalinine constă în posibilitatea de modificare apreciabilă a curbării fețelor sale, ceea ce realizează "acomodația", care va fi discutată mai departe în acest capitol.

Formarea imaginii pe retină. Sistemul de lentile din ochi focalizează imaginea pe retină în exact aceeași manieră în care o lentilă de sticlă poate focaliza o imagine pe o foaie de hîrtie. Imaginea unui obiect pe retină este răsturnată și inversată. Totuși, creierul percepe obiectele în poziția lor firească, în ciuda orientării inversate de pe retină, și aceasta deoarece el este învățat să perceapă o imagine inversată ca pe o imagine normală.

Mecanismul acomodației

Puterea de refracție a cristalinului poate să crească în mod voluntar de la 20 D la 34 D la copilul mic; aceasta este "acomodația" totală, de 14 D. Pentru a realiza aceasta, forma cristalinului se modifică, el transformîndu-se dintr-o lentilă moderat convexă într-una foarte convexă. Mecanismul prin care se produce aceasta este următorul:

La persoanele tinere, cristalinul este format dintr-o capsulă puternic elastică umplută cu fibre viscoase, proteje dar transparente. În stare relaxată, fără nici o tensiune în capsulă, cristalinul are o formă aproape sferică, datorată în întregime elasticității capsulei sale. Totuși, așa cum se vede în fig. 34-2, aproximativ 70 de ligamente (numite *zonule*) se atașează radial în jurul cristalinului, trăgînd de marginile acestuia către extremitățile anterioare ale retinei. Aceste ligamente sînt în mod constant tensionate prin tracțiune elastică datorată legăturilor dintre ligamente și corpul ciliar, situat la marginea anterioară a coroidiei. La ochiul în repaus, tensiunea ligamentelor menține cristalinul relativ aplatizat. La locul de

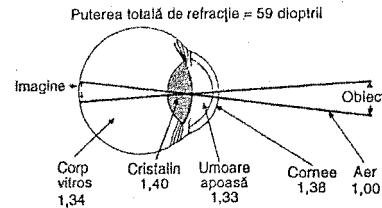


Fig. 34-1. Ochiul ca un aparat fotografic. Numerele reprezintă indicii de refracție.

inserție al ligamentelor pe corpul ciliar, se găsește **mușchiul ciliar** care are două categorii de fibre musculare netede: **fibrele radiare** și **fibrele circulare meridionale**. Fibrele radiare se întind pînă la joncțiunea sclerocorneeană. Cînd fibrele musculare radiare se contractă, inserțiile periferice ale ligamentelor cristalinine sînt trase înainte, ceea ce mai eliberează ceva din tensiunea cristalinului. Fibrele circulare sînt aranjate circular, în jurul cristalinului; cînd ele se contractă, acționează ca un sfincter și astfel scade diametrul cercului de inserție a ligamentelor cristalinine; consecința este că acestea trag și "mai puțin de capsula cristalinului.

Deci, contractația ambelor grupe de fibre musculare ciliare **relaxează** ligamentele capsulei cristalinine, iar forma cristalinului devine mai aproape de cea sferică, asemănătoare unui balon, datorită elasticității naturale a capsulei sale. Pe de altă parte, cînd mușchiul ciliar este complet relaxat, puterea dioptrică a cristalinului este minimă. Cînd mușchiul ciliar se contractă la intensitatea cea mai mare atunci și puterea dioptrică a cristalinului este maximă.

Controlul autonom al acomodației. Mușchiul ciliar este controlat aproape în întregime de sistemul nervos parasimpatic. Stimularea nervilor parasimpatici determină contractația mușchiului ciliar, care relaxează ligamentele cristalinului și crește puterea sa de refracție. Prin creșterea puterii de refracție, ochiul este capabil să focalizeze și obiectele mai apropiate decît atunci cînd are o putere de refracție mai mică. În concluzie, dacă un obiect situat la distanță se apropie de ochi, numărul impulsurilor parasimpatice care influențează mușchiul ciliar crește progresiv pentru a păstra obiectul permanent în focar.

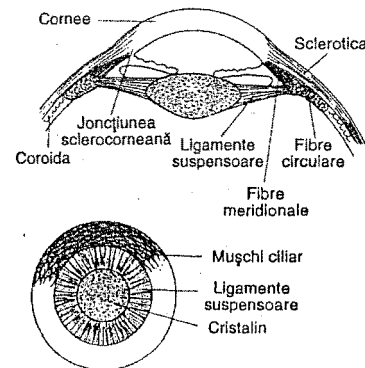


Fig. 34-2. Mecanismul acomodației (localizării).

Prezbiopia. Pe măsură ce o persoană înaintea în vîrstă, cristalinul crește și se îngroașă și el; de asemenea, elasticitatea sa scade parțial datorită denaturării progresive a proteinelor cristalinine. Tot așa scade și capacitatea cristalinului de a-și modifica forma, iar puterea de acomodație scade de la aproximativ 14 D la copil, la 2 D la vîrstă între 45-50 de ani și la aproape 0 D la 70 de ani. Astfel, cristalinul devine total neacomodativ — ceea ce se numește prezbiopie.

La o persoană care deja are prezbiopie, fiecare ochi rămîne focalizat permanent la aproape aceeași distanță; această distanță depinde de caracteristicile individuale ale fiecărui ochi. Evident că în această situație ochii nu se mai pot acomoda pentru vederea de aproape și de la distanță. De aceea, pentru a vedea clar atât la distanță cît și la apropiere, persoanele în vîrstă trebuie să poarte ochelari cu lentile bifocale, cu segmentul superior normal focalizat pentru vederea la distanță și segmentul inferior focalizat pentru vederea de aproape.

Diafragma pupilară

Rolul principal al irisului este să crească fluxul de lumină care intră în ochi în timpul întunericului și să-l scadă cînd lumina este puternică. Reflexele care controlează acest mecanism vor fi luate în discuție la neurologia ochiului. În capitolul următor. Cantitatea de lumină care intră în ochi prin pupilă este proporțională cu *aria* pupilei sau cu *pătratul diametrului* pupilar. Diametrul pupilei umane poate varia între 1,5 mm și 8 mm. De aceea, cantitatea de lumină care intră în ochi variază de aproximativ 30 de ori ca rezultat al modificărilor deschiderii pupilare.

Erorile de refracție

Emetropia. Așa cum se observă în fig. 34-3, ochiul este considerat normal, sau "emetrop" dacă raze de lumină care vin de la obiectele mai îndepărtate focalizează pe retină *cînd mușchiul ciliar este complet relaxat*. Aceasta înseamnă că ochiul emetrop poate vedea toate obiectele de la distanță cu claritate, cu mușchiul ciliar relaxat, dar pentru a focaliza obiectele apropiate trebuie să contracte mușchiul ciliar și astfel au loc grade variate de acomodație.

Hipermetropia. Hipermetropia, cunoscută și ca lipsa vederii de departe, este datorată fie unui glob ocular prea scurt, fie, întimplător, unui sistem dioptric cristalinian prea slab, atunci cînd mușchiul ciliar este relaxat. În această situație, așa cum se vede și în imaginea a 2-a din fig. 34-3, razele paralele de lumină nu sînt înclinate suficient de către sistemul cristalinian, și de aceea focalizează în spatele retinei. Pentru a învinge această anomalie, mușchiul ciliar se contractă și astfel crește puterea de refracție a cristalinului. Deci, persoanele hipermetrope sînt capabile, prin utilizarea permanentă a mecanismului acomodației, să focalizeze pe retină obiectele situate la distanță. Dacă o persoană, pentru a vedea la distanță, a utilizat doar puțin din puterea acomodativă a mușchiului ciliar, atunci persoana respectivă are încă multă rezervă acomodativă, așa încît obiectele care se apropie din ce în ce mai mult de ochi sînt focalizate imediat, pînă cînd mușchiul ciliar se contractă la limita sa.

La vîrstnici, cînd cristalinul devine prezbiopic, persoana cu hipermetropie, de cele mai multe ori, nu poate să acomodeze chiar obiectele aflate la distanță, și cu atât mai puțin pe cele aflate aproape de ochi.

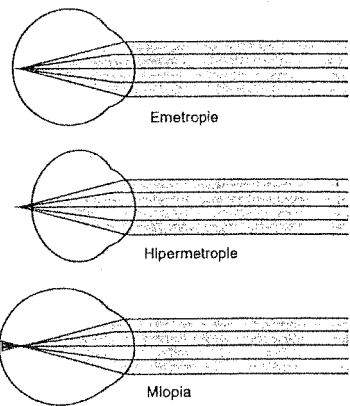


Fig. 34-3. Raze paralele de lumină ce focalizează pe retină la emetrop, în spatele retinei la hipermetropi, și în fața retinei la miopi.

Miopia. În miopia sau "lipsa vederii la distanță", când mușchii ciliar este complet relaxat, razele de lumină care vin de la distanță sunt focalizate în fața retinei, așa cum se vede în imaginea de jos din fig. 34-3. Aceasta, de obicei, se datorează unui glob ocular mai lung, dar poate rezulta și dintr-o putere de refracție prea mare a sistemului de lentile al ochiului.

Nu există un mecanism prin care ochiul să poată scădea puterea de refracție a cristalinului mai jos decât cea existentă când mușchii ciliar este relaxat complet. Deci, persoana mioapă nu are un mecanism prin care să poată focaliza bine pe retină un obiect situat la distanță. Totuși, pe măsură ce un obiect se apropie de ochi la un moment dat va fi suficient de aproape pentru ca imaginea să se focalizeze pe retină. Apoi, dacă obiectul continuă să se apropie de ochi, intervine mecanismul de acomodare pentru a păstra imaginea clară prin focalizarea pe retină. Deci, o persoană cu miopia are un punct limită pentru vederea clară la distanță.

Corecția cu lentile a miopiei și a hipermetropiei. Să ne reamintim că razele paralele de lumină care trec prin lentile concave au după aceea o traiectorie divergentă. Deci, dacă

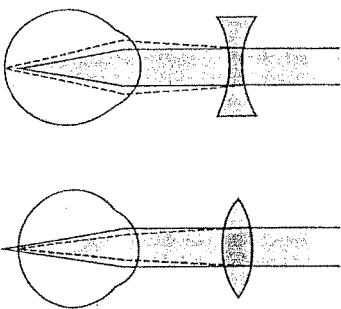


Fig. 34-4. Corecțarea miopiei cu lentile concave, și a hipermetropiei cu lentile convexe.

suprafețele refringente ale ochiului au o putere de refracție prea mare, ca în cazul *miopiei*, o parte din aceasta poate fi neutralizată prin plasarea în fața ochiului a unei lentile sferice concave, care va produce divergența razelor.

Pe de altă parte, la o persoană cu *hipermetropie*, adică la care puterea de refracție este prea slabă, vederea anormală poate fi corectată prin adăugarea în fața ochiului a unei lentile convexe. Aceste corecții sunt ilustrate în fig. 34-4.

Puterea unei lentile concave sau convexe, necesare pentru vederea clară, se determină prin metoda "încercării și a erorii", adică prin probarea mai întâi a unei lentile puternice și după aceea a altora mai puternice sau mai slabe pînă cînd o găsim pe aceea care ne dă cea mai bună acuitate vizuală.

Astigmatismul

Astigmatismul este o eroare de refracție a sistemului de lentile determinată de forma alungită a corneei, sau, mai rar, de forma alungită a cristalinului. Un exemplu plastic de lentilă astigmată este lentila asemănătoare suprafeței unui ou. La acesta gradul de curbură al axului lung este mai redus decât gradul de curbură al axului mai scurt.

Deoarece, la o lentilă astigmată, curbura este mai mare într-un plan decât în altul, razele de lumină care străbat porțiunile periferice ale lentilei într-un anumit plan nu își modifică atât de mult traiectoria cum o fac razele de lumină care străbat porțiunile periferice ale celuiălalt plan. Acest fapt este ilustrat în figura 34-5, în care se vede traiectoria razelor de lumină emanate de o sursă punctiformă și care trec printr-o lentilă astigmată, alungită. Razele de lumină din planul vertical, indicat prin literele BD, sînt refractate mai mult deoarece raza de curbură este mai mică (deci grad de curbură mai mare) în plan vertical decât în cel orizontal. În același timp, razele de lumină în planul orizontal, indicat de literele AC, sînt refractate mai puțin decât cele din planul vertical. Deci, este evident că razele de lumină care trec printr-o lentilă astigmată nu trec toate prin același punct focal deoarece unele, cele care trec printr-un plan, focalizează înaintea celor care trec prin planul celălalt.

Puterea acomodativă a ochiului nu poate niciodată să compenseze astigmatismul deoarece în timpul acomodării curbura cristalinului se modifică în mod egal în toate planurile. Deci, atunci cînd acomodarea corectează o eroare de refracție într-un plan nu o corectează și pe cea din alt plan. Aceasta înseamnă că cele două planuri necesită grade diferite de acomodare, așa încît ele nu pot fi corectate în același timp decât cu ajutorul lentilelor. Altfel, imaginea de pe retină nu va avea niciodată claritatea necesară.

Corecția astigmatismului cu lentile cilindrice. Să considerăm un ochi astigmat ce are un sistem dioptric format din două lentile cilindrice cu putere de refracție diferită, plasate perpendicular una pe cealaltă. Pentru a obține corecția astigmatismului, procedeul uzual este să găsim prin încercări repetate, o lentilă sferică ce poate corecta defectul într-unul din plane, apoi cu o lentilă cilindrică adăugată se va corecta eroarea de refracție și în celălalt plan. Pentru realizarea acestui procedeu este necesară determinarea axei și a puterii lentilelor cilindrice necesare.

Există mai multe metode de determinare a unui defect de refracție de tip astigmatism la un ochi. Una din aceste metode se bazează pe utilizarea barelor paralele și de culoare neagră, așa cum se vede în fig. 34-6. Unele din aceste bare paralele sînt verticale, unele orizontale și altele la unghiuri variate față de cele orizontale și verticale.

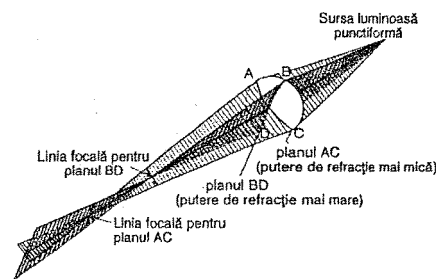


Fig. 34-5. Astigmatism, ilustrându-se faptul că razele luminoase focalizează la o distanță focală într-un plan focal și la o altă distanță focală într-un plan perpendicular pe precedentul.

După ce, prin încercări repetate, se plasează în fața ochiului astigmat lentile sferice cu valori dioptrice diferite, pînă la urmă se va descoperi o lentilă care să focalizeze cu claritate pe retină un set de bare paralele. Dar aceasta nu va corecta și aspectul estompat, neclar, al setului de bare perpendicular pe primul. Pe baza principiilor de optică se poate demonstra că axa componentei cilindrice a sistemului optic, cu focarul distinct de cel anterior, este paralelă cu barele negre estompeate. O dată această axă găsită, examinătorul încearcă progresiv lentile cilindrice cu putere dioptrică pozitivă sau negativă a căror axă este plasată paralel cu barele percepute estompat, pînă ce pacientul vede toate barele încrucișate cu aceeași claritate. După ce toate acestea au fost îndeplinite, examinătorul indică opticianului să șlefuiască lentile speciale cu valori potrivite care să servească atît pentru corecția sferică cît și pentru corecția cilindrică.

Corecția anomaliilor optice prin utilizarea lentilelor de contact.

În ultimii ani au fost utilizate lentile de contact din sticlă sau plastic, atașate strîns de fața anterioară a corneei. Aceste

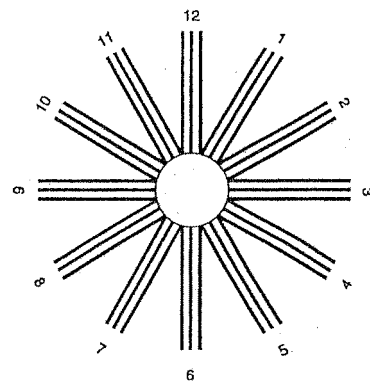


Fig. 34-6. Hartă alcatuită din bare paralele utilizată pentru determinarea axei astigmatismului.

lentile se mențin la locul lor printr-un strat foarte subțire de lacrimi care umplu spațiul dintre lentilele de contact și suprafața anterioară a ochiului.

O caracteristică esențială a lentilelor de contact este aceea că ele anulează aproape în întregime refracția care în mod normal apare la fața anterioară a corneei transparente deoarece lacrimile dintre corneă și lentila de contact au un indice de refracție aproape egal cu acela al corneei; așa încît corneea nu mai are un rol semnificativ în sistemul optic al ochiului. În schimb, suprafața anterioară a lentilei de contact joacă acum rolul major. Astfel, refracția acestor lentile substituie refracția obișnuită produsă de corneă.

Lentilele de contact au și alte multe avantaje, cum ar fi: (1) lentilele se orientează o dată cu ochii, ceea ce mărește câmpul vizual al vederii clare, mai mult decât o fac ochelarii și (2) lentilele de contact afectează puțin mărimea obiectelor pe care o persoană le vede prin acestea, pe cînd lentilele plasate la mai mulți centimetri în fața ochilor, pe lângă corecția focarului, afectează și mărimea imaginii.

Cataracta

Cataracta reprezintă o afecțiune frecventă a ochiului care apare mai ales la persoanele în vîrstă. Cataracta înseamnă opacifierea uneia sau a mai multor zone din cristalin. În stadiul timpuriu de formare a cataractei are loc denaturarea proteinelor din unele fibre cristaliniene. Mai târziu, aceleși proteine coagulează pentru a forma zone opace în locul fibrelor proteice normale, transparente.

Cînd cataracta împiedică transmisia luminii așa de mult încît afectează serios vederea, soluția este îndepărtarea chirurgicală a cristalinului. După această intervenție, ochiul pierde o mare parte din puterea sa de refracție; aceasta trebuie înlocuită cu o lentilă convexă puternică pusă în fața ochiului sau cu un cristalin artificial de aproximativ +20 D, implantat în interiorul ochiului, în locul cristalinului îndepărtat.

Acuitatea vizuală

Teoretic, lumina care vine de la o sursă luminoasă punctiformă îndepărtată ar trebui să focalizeze pe retină într-o zonă infinit de mică. Dar sistemul refringent al ochiului nu este perfect, așa că un asemenea punct (spot) retinian are de obicei un diametru de aproape 11 micrometri, chiar și în condițiile unei rezoluții maxime a sistemului optic. Spotul prezintă o strălucire maximă în zona centrală, care diminuează gradat către periferie, așa cum este ilustrat în imaginea celor două puncte din fig. 34-7.

Diametrul mediu al conurilor din regiunea *foveei* retiniene, o porțiune centrală a retinei în care vederea este dezvoltată la maximum, este de aproximativ 1,5 micrometri, ceea ce reprezintă numai o șeptime din diametrul spotului luminos. Totuși, din moment ce spotul posedă o regiune centrală strălucitoare și o periferie de penumbra, o persoană poate distinge două puncte separate numai dacă centrele acestora sînt separate pe retină la o distanță de minimum 2 micrometri, ceea ce este cu puțin mai mult decât diametrul mediu al unui con din fovee. Această discriminare dintre cele două puncte este de asemenea ilustrată în figura 34-7.

Acuitatea vizuală normală a ochiului uman, considerată drept capacitatea acestuia de a discrimina două puncte

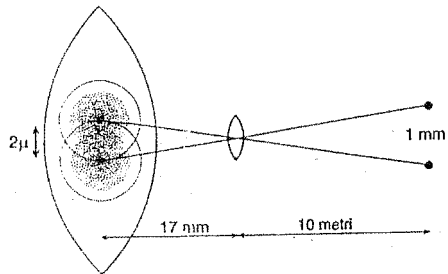


Fig.34-7. Acuitatea vizuală maximă pentru două surse punctiforme de lumină.

luminoase, este în jur de 45 secunde de arc. Aceasta înseamnă că o persoană cu o acuitate vizuală normală, privind două puncte situate la 10 metri distanță, le vede clar separate numai dacă ele se găsește la o distanță unul de celălalt de 1,5-2 mm. Deoarece fovea are un diametru mai mic de o jumătate de mm (mai puțin de 500 de micrometri) acuitatea vizuală maximă se va manifesta numai pe 3 grade de câmp vizual (ce acoperă o suprafață de aproximativ 30 de cm lărgime situată la 10 metri distanță). În afara ariei foveale, acuitatea vizuală este redusă de 5-10 ori și devine progresiv mai slabă pe măsură ce ne apropiem de periferia retinei. Aceasta se datorează faptului că în porțiunile nefoveale ale retinei mai multe conuri și bastonașe converg la o singură fibră de nerv optic.

Metodele clinice de măsurare a acuității vizuale. De obicei optotipul pentru determinarea acuității vizuale este plasat la 5 m de persoana examinată și dacă aceasta vede cu claritate literele de mărimea celor care trebuie să fie văzute de la 5 m spunem că acuitatea vizuală este 5/5 sau are vederea 1/1; aceasta este vederea normală. Dacă este capabil să vadă doar literele care ar trebui văzute de la 50 m, atunci vederea ei este 5/50 sau 1/10. Cu alte cuvinte, metoda clinică de exprimare a acuității vizuale este de a utiliza o fracție matematică care reprezintă raportul dintre două distanțe, adică dintre acuitatea vizuală a persoanei și cea a unei alte persoane sănătoase.

Determinarea distanței dintre un obiect și ochi – percepția profunzimii

Aparatul vizual normal percepe distanța prin câteva mijloace diferite. Acest fenomen este cunoscut ca *percepția profunzimii*. Două din aceste căi sînt: (1) mărimea imaginii obiectelor cunoscute pe retină, și (2) fenomenul stereoscopiei.

Determinarea distanței pe baza mărimii imaginilor retiniene ale obiectelor cunoscute. Dacă cineva știe că persoana pe care o vede are 1,80 m înălțime, el poate să determine cît de departe este persoana prin mărimea imaginii acelei persoane pe retină. El nu se gîndește la dimensiunea persoanei, dar creierul său a învățat să calculeze automat distanțele la care obiectele se găsesc față de ochi, prin compararea mărimii acestora cu mărimea obiectelor deja cunoscute.

Determinarea distanței prin stereoscopie – Vederea binoculară. O altă metodă de apreciere a distanței obiectelor este vederea binoculară. Datorită faptului că cei doi ochi sînt la o distanță ceva mai mare de 5 cm unul de celălalt, imaginile pe cele două retine sînt diferite una de cealaltă, adică un obiect

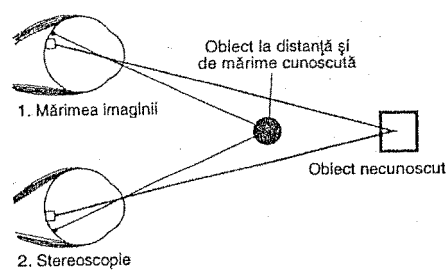


Fig.34-8. Perceperea distanței prin 1. mărimea imaginii de pe retină și 2. ca rezultat al stereoscopiei.

situat la 2 cm în fața nasului formează cîte o imagine pe retina temporală a fiecărui ochi, în timp ce un obiect mic aflat la 5 m în fața nasului formează 2 imagini în puncte corespunzătoare situate în mijlocul fiecărei retine. Acest tip de efect, ilustrat în fig.34-8, produce diferențe semnificative între imaginile peți negre și pătratul pe cele două retine, deoarece cele două obiecte sînt situate la distanțe diferite în fața ochilor. Aceste fenomene dau un tip de vedere care este prezent tot timpul atunci cînd sînt utilizați ambii ochi. Pentru o persoană cu vedere binoculară, acest fenomen (stereoscopia) dă o posibilitate mai bună de a analiza distanțele relative *cînd obiectele sînt în apropiere*, prin comparație cu persoanele care au doar un singur ochi. Totuși, stereoscopia este virtual inutilă pentru percepția profunzimii la distanțe dincolo de 50 m.

INSTRUMENTE OPTICE – OFTALMOSCOPIUL

Oftalmoscopia este un instrument important utilizat de medic pentru a privi în interiorul ochiului unei alte persoane și să vadă cu claritate retina. Deși pare un instrument complicat, principiul este simplu. Componentele de bază sînt ilustrate în fig.34-9 și pot fi explicate după cum urmează. Dacă pe retina unui *ochi emetrop* există o pată de lumină, razele de lumină de la acest spot diverg către sistemul refringent al ochiului respectiv și după ce-l traversează devin paralele între ele deoarece retina este localizată înăpoia cristalinului, exact la distanța focală. Apoi, cînd acest fascicul de raze paralele pătrunde în interiorul unui ochi emetrop al altei persoane, ele vor focaliza din nou pe retina celeilalte persoane deoarece și retina acesteia se află situată la distanța focală înăpoia cristalinului. De aceea, orice spot de lumină de pe retina ochiului observat devine un spot focalizat pe retina ochiului observatorului. Mai mult, cînd pata de lumină se mișcă în diferite direcții pe retina ochiului observat, pata de lumină de pe retina observatorului se mișcă și ea în aceeași măsură. Astfel, dacă retina unei persoane este făcută să emită lumină, imaginea retinei sale se va focaliza pe retina observatorului, ceea ce înseamnă că cei doi ochi vor privi pur și simplu, unul în interiorul celuilalt. Desigur că aceste principii se aplică numai ochilor complet emetropi.

Pentru a construi un oftalmoscop este necesar de găsit mai întîi o modalitate de iluminare a retinei ce urmează a fi examinată. Apoi, lumina reflectată de retină poate fi văzută prin simpla apropiere a ochiului observatorului de ochiul

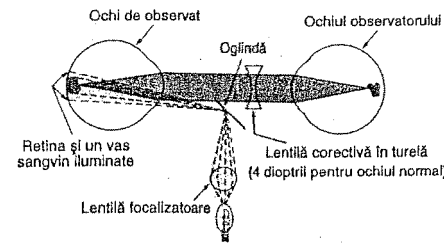


Fig.34-9. Sistemul optic al oftalmoscopului.

examinat. Pentru a ilumina retina pacientului, razele luminoase provenite de la un bec sînt reflectate în interiorul ochiului examinat prin intermediul unei oglinzi înclinată sau a unei prisme, plasate în fața ochiului examinat așa cum este ilustrat și în fig. 34-9. Astfel, retina este iluminată prin pupilă, iar observatorul se uită prin aceeași pupilă, peste marginile unei oglinzi sau prisme, sau *printr-o prismă* de construcție potrivită, în așa fel încît lumina să nu intre în pupilă sub un anumit unghi, ci paralel cu axa care unește cele două pupile.

Am subliniat mai sus că aceste principii se aplică numai persoanelor cu ochi emetropi. Dacă puterea de refracție a ambilor ochi este anormală, devine necesară corecția acesteia, pentru ca observatorul să vadă o imagine clară a retinei examinate. De aceea, oftalmoscopia are o serie de lentile montate pe o turelă care se poate roti de la o lentilă la altă și să corecteze astfel puterea de refracție anormală a celor doi ochi prin selectarea unei lentile corespunzătoare ca putere. La adulții tineri normali, cînd cei doi ochi se apropie unul de celălalt, apare un reflex acomodativ natural care produce creșterea cu aproximativ +2 D a puterii refringente a *fiecărui* ochi. Pentru a corecta aceasta este necesară mișcarea turelei la corecția potrivită de -4 D.

SISTEMUL LICHIDIAN AL OCHIULUI – LICHIDUL INTRAOCULAR

Ochiul este plin cu *lichid intraocular* care menține o presiune suficientă în interiorul globului ocular pentru a-l păstra destins. Fig.34-10 arată că acest fluid poate fi împărțit în două: *umoarea apoasă*, care se întinde în fața și pe laturile cristalinului și *umoarea vitroasă* (*corpul vitros*), care se întinde între cristalin și retină. Umoarea apoasă este un lichid care circulă liber, în timp ce umoarea vitroasă este o masă gelatinoasă întărită de o rețea fibrilară compusă dintr-un număr mare de molecule de proteoglicani. Substanțele pot difuza încet în umoarea vitroasă, dar fluxul de lichid este mic.

Umoarea apoasă este incontinuu formată și reabsorbită. Echilibrul dintre formarea și reabsorbția umorii apoase reglează volumul și presiunea totală a lichidului intraocular.

FORMAREA UMORII APOASE DE CĂTRE CORPUL CILIAR

În fiecare minut se formează în ochi 2-3 ml de umoare apoasă. Ea este secretată de către procesele ciliare care sînt niște pliuri liniare proiectate din corpul ciliar în spațiul

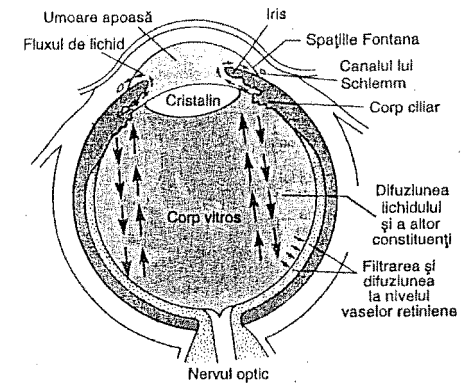


Fig.34-10. Formarea și fluxul lichidului intraocular.

dinăpoia irisului, unde are loc și inserția ligamentelor cristalinului pe peretele globului ocular. În fig.34-11 se arată o secțiune transversală prin procesele ciliare, iar relația lor cu lichidul din camerele ochiului se observă în fig.34-10. Arhitectura plicaturată a proceselor ciliare face ca suprafața lor să fie de 6 metri pătrați la fiecare ochi. Această suprafață este mare, dacă o raportăm la dimensiunile mici ale corpului ciliar. Procesele ciliare sînt acoperite la suprafața de celule epiteliale și se sprijină pe o rețea vasculară foarte bogată.

Umoarea apoasă se formează prin secreția activă a epitelului care căpтуșește procesele ciliare. Secreția începe cu transportul activ al ionilor de sodiu în spațiile dintre celulele epiteliale. Ioni de sodiu, la rîndul lor, trag după ei ioni de clor și de bicarbonat, pentru a menține neutralitatea electrică. Apoi, toți acești ioni împreună, determină osmoza apei din țesutul subiacent înspre aceleași spații intercelulare epiteliale, iar soluția care rezultă din aceste fenomene spală suprafața proceselor ciliare. În plus, cîteva principii alimentare sînt transportate de către epitelul ciliar prin transport activ sau difuzie facilitată: aminoacizi, acid ascorbic și probabil glucoză.

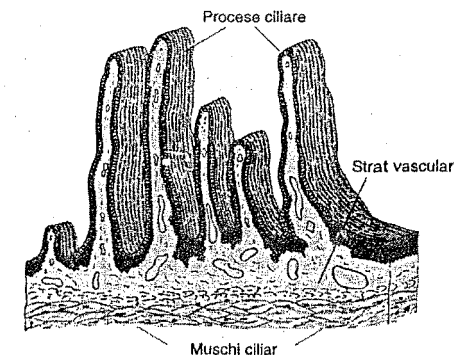


Fig.34-11. Anatomia proceselor ciliare.

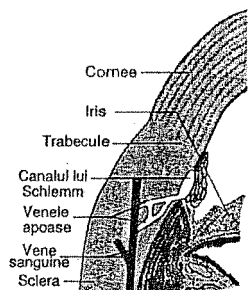


Fig. 34-12. Anatomia unghiului iridocornean, ilustrându-se sistemul de transfer al umorii apoase în venele conjunctivale.

Evacuarea din ochi a umorii apoase

După formarea de către procesele ciliare, umoarea apoasă circulă, așa cum se vede și în fig. 34-10, *printre ligamentele cristalinelui*, apoi *prin pupilă* și în final ajunge în *camera anterioară a ochiului*. Aici, lichidul pătrunde în *unghiul dintre corneea și iris*, apoi trece prin *rețeaua trabeculară* și în final pătrunde în *canalul Schlemm*, care drenează în venele extraoculare. Fig. 34-12 ilustrează structurile anatomice ale unghiului irido-cornean. Se observă că spațiile trabeculare se întind pe toată lungimea, de la camera anterioară până la canalul Schlemm. La rîndul lui, canalul Schlemm este o venă cu pereții subțiri, care se întinde pe toată circumferința ochiului. Membrana sa endotelială este atât de poroasă încît poate fi traversată atât de molecule proteice mari cît și de particule de substanță de mărime apropiată de a eritrocitelor; acestea pot trece din camera anterioară în canalul lui Schlemm. Chiar dacă canalul lui Schlemm este un vas de sînge venos, atât de multă umoare apoasă circulă prin el, încît este umplut mai mult cu umoare apoasă decît cu sînge.

Presiunea intraoculară

Nivelul normal al presiunii intraoculare este de 15 mm Hg, cu limite între 12-20 mm Hg. Această presiune rămîne constantă în ochiul normal cu variații de ± 2 mm Hg. Nivelul acestei presiuni este determinat în principal de rezistența la scurgere a umorii apoase din camera anterioară în canalul lui Schlemm. Această rezistență este înregistrată la traversarea rețelei trabeculare, la trecerea din unghiul camerei anterioare către peretele canalului Schlemm. Acest trabecule prezintă mici deschideri, de 2-3 micrometri. Din fericire, chiar dacă presiunea urcă la 15 mm Hg, aceste spații mărite permit eliminarea excesului de presiune.

Glaucomul. Glaucomul este una dintre cauzele cele mai frecvente de orbire. Este o boală caracterizată prin creșterea presiunii intraoculare pînă la un nivel patologic, uneori urcînd pînă la un nivel de 60-70 mmHg. Chiar presiunile intraoculare de 20-30 mm Hg pot conduce la pierderea vederii, dacă sînt menținute o perioadă mai lungă de timp. Pe de altă parte, o presiune extrem de ridicată poate determina orbirea într-un timp scurt, de zile sau chiar de ore. Dacă presiunea intraoculară crește peste normal, axonii nervului optic sînt comprimați acolo unde părăsesc globul ocular, adică la nivelul discului

optic. Această compresie blochează fluxul citoplasmatic axonal, de la corpii neuronilor din retină către fibrele periferice ale nervului optic care pătrund în creier. Rezultatul este o hrănire insuficientă a neuronilor, ceea ce le poate determina moartea.

În cele mai multe cazuri de glaucom, valorile anormal de ridicate ale presiunii se datoresc creșterii rezistenței la scurgerea lichidului din spațiile trabeculare în canalul Schlemm, la nivelul joncțiunii irido-corneene. Spre exemplu, în inflamații oculare acute, debriurile tisulare precum și leucocitele pot bloca aceste spații provocînd o creștere acută a presiunii intraoculare. În situații cronice, în special la persoanele în vîrstă, este incriminată ocluzia fibroasă a spațiilor trabeculare.

Glaucomul poate fi tratat uneori prin administrarea de picături în sacul conjunctival, care conțin principii active ce determină reducerea secreției sau creșterea absorbției de umoare apoasă. Totuși, cînd terapia medicamentoasă este insuficientă, se aplică tehnici operatorii pentru deschiderea spațiilor trabeculare sau pentru executarea unor canale directe între spațiul lichidian al globului ocular și spațiul subconjunctival dinafara globului ocular ceea ce adesea poate reduce efectiv presiunea intraoculară.

RETINA

Retina este porțiunea ochiului sensibilă la lumină. Ea conține conurile, responsabile de vederea colorată și bastonașele, responsabile, în principal, de vederea la întuneric. Cînd bastonașele și conurile sînt excitate, semnalele sînt transmise succesiv, mai întîi prin neuronii retinei apoi prin fibrele nervului optic ajungînd în final la cortexul cerebral. Scopul acestui capitol este de a explica mecanismele specifice prin care bastonașele și conurile percep atât lumina albă cît și pe cea colorată și apoi convertesc imaginea vizuală în impulsuri nervoase.

Anatomia și fiziologia elementelor structurale ale retinei

Straturile retinei. Fig. 34-13 arată componentele funcționale ale retinei aranjate în straturi, care, de la exterior la interior, sînt următoarele: (1) stratul pigmentar, (2) straturile bastonașelor și conurilor care pătrund pînă în stratul pigmentar, (3) membrana limitantă externă, (4) stratul nuclear extern care conține corpurile celulelor cu bastonașe și conuri, (5) stratul plexiform extern, (6) stratul nuclear intern, (7) stratul plexiform intern, (8) stratul ganglionar, (9) stratul fibrelor nervului optic și (10) membrana limitantă internă.

După ce lumina traversează sistemul de lentile al ochiului și apoi umoarea vitroasă, pătrunde în retină dinspre interior (fig. 34-13); aceasta înseamnă că ele trec prin membrana limitantă internă, celulele ganglionare, straturile plexiforme, straturile nucleare etc. înainte ca, în final, să pătrundă în stratul bastonașelor și conurilor localizate în porțiunea externă a retinei. Această distanță are o grosime de mai multe sute de micrometri; acuitatea vizuală, în mod evident, scade prin traversarea de către razele de lumină a unui asemenea țesut necrom. Totuși, în regiunea centrală a retinei, așa cum vom arăta mai jos, straturile dinspre interiorul retinei sînt împinse la o parte, tocmai pentru a preveni o asemenea pierdere a acuității vizuale.

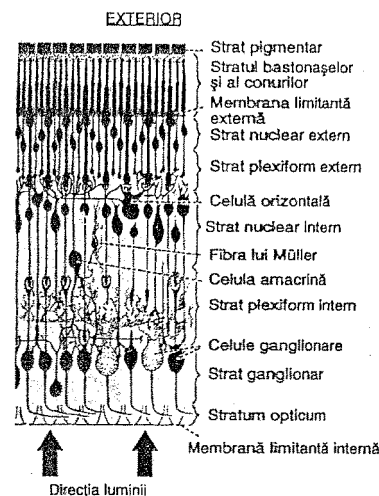


Fig. 34-13. Planul neuronilor retinieni. (Modificat după Poljac: The Retina)

Regiunea foveală a retinei și importanța sa pentru acuitatea vizuală. În centrul retinei este localizată o zonă cu o suprafață mai mică de 1 mm^2 , ilustrată și în fig. 34-14, numită *maculă*, care este capabilă, în mod deosebit, să realizeze vederea cu cea mai mare acuitate a detaliilor. Porțiunea centrală a maculei, care are un diametru de numai 0,4 mm, se numește *fovee*. Fovea se compune în întregime numai din conuri și aceste conuri au o structură specială care permite perceperea celor mai mici detalii ale imaginii, în mod deosebit deoarece au corpurile celulare subțiri în comparație cu conurile mai largi dinspre periferia retinei. De asemenea, în această regiune vasele de sînge, celulele ganglionare, celulele stratului nuclear intern și straturile plexiforme sînt toate deplasate într-o parte, fără să acopere conurile; aceasta permite luminii să treacă nestingherită către conuri.

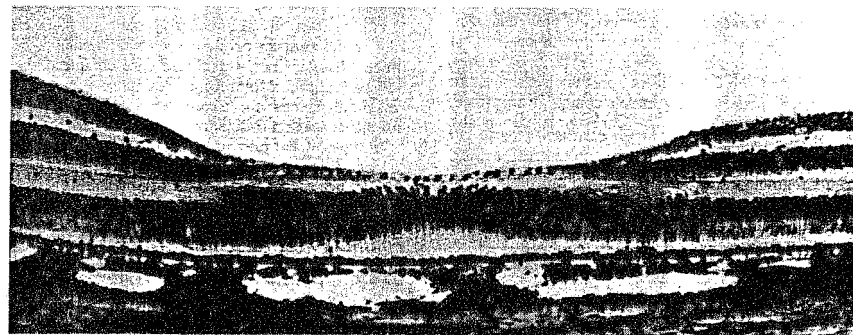


Fig. 34-14. Microfotografia maculei cu porțiunea centrală a foveei. Observații cum straturile interne ale retinei sunt împinse la o parte pentru a reduce din interferența cu razele de lumină. (După Fawcett, D. W.: Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology, 11th ed, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1986; prin amabilitatea lui H. Mizoguchi).

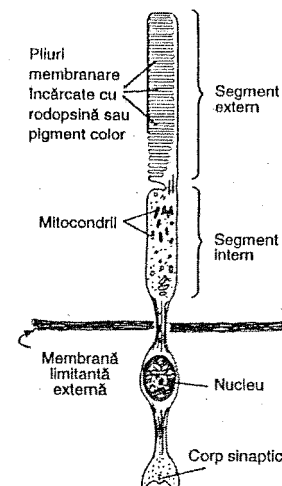


Fig. 34-15. Componentele funcționale ale conurilor și bastonașelor.

Bastonașele și conurile. Fig. 34-15 oferă reprezentarea schematică a unui fotoreceptor (fie bastonaș, fie con), deși conurile se disting printr-un capăt superior conic (segmentul extern) așa cum se vede în fig. 34-16. În general, bastonașele sînt mai înguste și mai alungite decît conurile. În fovee, conurile au un diametru de numai 1,5 micrometri.

În partea dreaptă a fig. 34-15 sînt etichetate cele patru segmente funcționale principale ale unui bastonaș sau con: (1) *segmentul extern*, (2) *segmentul intern*, (3) *nucleul* și (4) *corpul sinaptic*. În segmentul extern au fost identificate substanțe fotochimice sensibile la lumină. În cazul bastonașelor, aceasta este *rodopsina*, iar la conuri este un amestec de mai multe substanțe fotochimice "colorate" care funcționează aproape în același fel ca rodopsina cu excepția diferențelor în sensibilitatea spectrală.

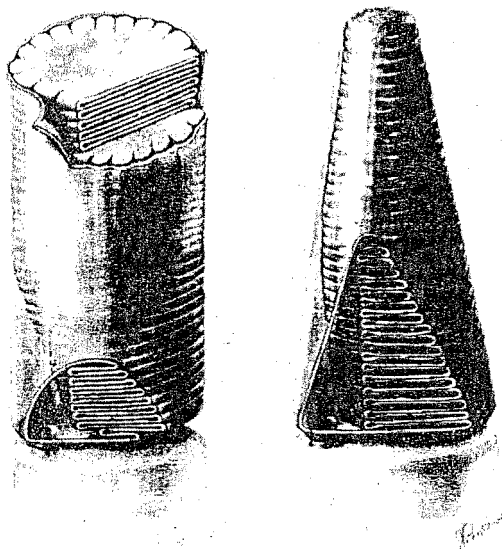


Fig. 34-16. Structuri membranoase ale segmentelor externe ale unui bastonaș (stânga) și ale unui con (dreapta).

Se observă în fig. 34-15 și 34-16 numărul mare de discuri prezente în bastonașe și în conuri. În conuri, fiecare din discuri este realmente un pliu invaginat al membranei celulare; la nivelul bastonașelor înțelnim aceleași pliuri dar numai la baza acestora. Către vârful bastonașului, discurile se desprind de membrana celulară și plutesc în interiorul celulei ca niște saci aplatiți. În fiecare bastonaș sau con sînt în jur de 1000 de discuri.

Rodopsina și substanțele fotosensibile pentru vederea color sînt proteine conjugate. Acestea sînt încorporate în membranele discurilor sub formă de proteine transmembranare. Concentrațiile pigmentilor fotosensibili din disc sînt alt de mari încît constituie 40% din întreaga masă a segmentului extern.

Segmentul intern conține citoplasmă celulară obișnuită, cu organele citoplasmice. De o importanță particulară sînt mitocondriile; în acest segment, mitocondriile joacă un rol important furnizînd energia necesară pentru funcționarea fotoreceptorilor. Corpul sinaptic este porțiunea bastonașului și conului care se conectează cu celulele neuronale următoare, adică celulele horizontale și bipolare, care reprezintă celelalte etape ale lanțului vizual.

Stratul pigmentar al retinei. Pigmentul negru *melanina* din stratul pigmentar previne reflexia luminii peste tot în globul ocular; aceasta are o importanță extremă pentru claritatea vederii. Acest pigment are același rol în ochi ca și camera obscură a aparatului de fotografiat. Fără el, razele de lumină s-ar reflecta în interiorul globului ocular în toate direcțiile și ar determina iluminarea difuză a retinei, cu dispariția contrastului dintre punctele întunecate și luminate, necesar formării de imagini precise.

Vascularizația retinei – sistemul arterial și coroida. Vasele de sînge care vascularizează straturile interne ale retinei provin din artera centrală a retinei, care pătrunde în globul ocular

împreună cu nervul optic și apoi se divide în ramuri care vascularizează întreaga suprafață internă a retinei. Astfel, în mare măsură, retina are propria sa vascularizație, independentă de vascularizația celorlalte structuri ale ochiului.

Totuși, suprafața externă a retinei este aderentă la *coroidă*, care este un țesut bogat vascularizat situat între retină și scleră. Straturile externe ale retinei, inclusiv segmentele externe ale bastonașelor și conurilor, depind în principal de difuziunea din vasele coroidiene a substanțelor nutritive și în special a oxigenului.

FOTOCIMIA VEDERII

Afît bastonașele cît și conurile conțin substanțe chimice care se descompun prin expunerea la lumină și, în acest proces, excită fibrele nervoase care conduc de la ochi. Substanța chimică fotoreceptoare din *bastonașe* se numește *rodopsină* iar cea din *conuri* are o compoziție doar ușor diferită de aceea a rodopsinei.

În subcapitolul prezent discutăm în principal fotochimia rodopsinei, dar aceste principii valabile pentru rodopsină sînt aproape aceleași și pentru fotochimia conurilor.

Ciclu vizual retinian al rodopsinei și excitarea bastonașelor

Rodopsina și descompunerea ei de către energia luminoasă. Segmentul extern al bastonașelor, ce se proiectează în stratul pigmentar al retinei, conține pigmentul sensibil la lumină, numit *rodopsină* sau *purpura vizuală*, la

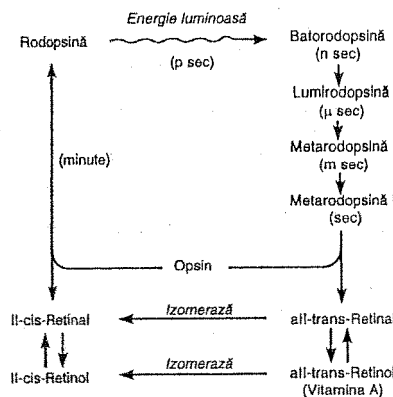


Fig. 34-17. Ciclu vizual rodopsină-retinal, arătînd descompunerea rodopsinei în timpul expunerii la lumină și reformarea ulterioară lentă a rodopsinei prin procesele chimice din bastonaș.

o concentrație de aproape 40% din masa segmentului. Această substanță este o combinație între o proteină, *scotopsina* și un pigment carotenoid, numit *retinal*. Mai mult, retinalul este sub forma unui tip particular numit *11-cis-retinal*. Forma *cis* a retinalului este importantă deoarece numai această formă se poate lega de scotopsină pentru a sintetiza rodopsina.

Cînd energia luminii este absorbită de către rodopsină, aceasta, într-un interval de o trilionime dintr-o secundă începe să se descompună, așa cum este arătat în fig. 34-17. Cauza acestui fenomen este fotoactivarea electronilor în porțiunea retiniană a rodopsinei, care conduce la transformarea instantanee (de ordinul unei trilionimi de secundă) a formei *cis* în forma *trans*, care are aceeași structură chimică cu forma *cis* dar cu o asamblare fizică deosebită, adică molecula este mai degrabă dreaptă decît încurbată. Din cauza orientării tridimensionale a situsurilor reactive ale retinalului *trans* care nu se potrivesc cu situsurile reactive ale scotopsinei, acesta se îndepărtează de scotopsină. Produsul care rezultă imediat este *batorodopsina*, ce reprezintă o formă parțial scindată a combinației dintre *trans-retinal* și scotopsină. La rîndul ei, *batorodopsina* este un compus extrem de instabil și în câteva nanosecunde se transformă în *lumirodopsină*. Apoi, în câteva microsecunde, aceasta se transformă în *metarodopsina I*, apoi în aproape o milisecundă în *metarodopsina II* și în final, mult mai încet (în secunde), în produși finali de scindare: *scotopsina* și *trans-retinal*. *Metarodopsina II*, numită și *rodopsina activată*, produce modificări electrice în bastonașe care, apoi, transmit imaginea vizuală în sistemul nervos central, așa cum vom discuta mai tîrziu.

Resinteza rodopsinei. Primul stadiu în resinteza rodopsinei, așa cum se vede în fig. 34-17, constă din reconvertirea *trans-retinalului* în *11-cis-retinal*. La întineric, acest proces este catalizat de enzima *retinal-izomerază*. O dată ce *11-cis-retinalul* este regenerat, în mod automat el se recombina cu scotopsina și se formează rodopsina, care rămîne în această formă pînă la o nouă descompunere produsă ca urmare a absorbției energiei luminoase.

Rolul vitaminei A în formarea rodopsinei. Se observă în fig. 34-17 că există și o cale secundară prin care *trans-*

retinalul poate fi convertit în *11-cis-retinal*. Acest proces are loc mai întîi prin convertirea *trans-retinalului* în *trans-retinol*, care este o formă de vitamina A. Apoi, *trans-retinolul* este convertit în *11-cis-retinol* sub influența unei izomeraze și, în sfîrșit, *11-cis-retinolul* este convertit în *11-cis-retinal*.

Vitamina A este prezentă afît în citoplasmă bastonașelor cît și în stratul pigmentar al retinei. Astfel, vitamina A se află oricînd la dispoziție în vederea formării de novo a retinalului. Pe de altă parte, atunci cînd în retină apare un exces de retinal, acesta este convertit înapoi în vitamina A; astfel scade nivelul cantitativ al pigmentului fotosensibil din retină. Vom vedea, în cele ce urmează, că această interconversiune permanentă între retinal și vitamina A este importantă, în special, pentru adaptarea de lungă durată a retinei la intensități diferite ale luminii.

Orbirea nocturnă. Hemeralopia. Hemeralopia apare în insuficiența severă de vitamina A. În această situație, vitamina A nu este în cantități suficiente pentru formarea de retinal, afît cît ar fi necesar. Deci, cantitățile de rodopsină care se pot sintetiza în bastonașe, la fel ca și cantitățile de pigment fotosensibil din conuri, pentru percepția culorilor, sînt scăzute. Această situație poartă numele de orbire nocturnă, deoarece intensitatea luminoasă necesară pentru vederea nocturnă este prea mică pentru a permite vederea adecvată; la lumina zilei, conurile mai pot fi excitate, în ciuda scăderii pigmentului fotosensibil.

Excitarea bastonașelor cînd rodopsina este activată

Potențialul receptor al bastonașelor este de hiperpolarizare, nu de depolarizare. Potențialul receptor al bastonașului este diferit de potențialele receptor ale majorității celorlalte tipuri de receptori senzoriali. Astfel, excitarea conurilor este urmată de creșterea negativității la interior a membranei, ceea ce reprezintă o hiperpolarizare, spre deosebire de aproape toți ceilalți receptori senzoriali la care excitarea este urmată de depolarizarea membranei, produsă de scăderea negativității potențialului acesteia.

Se pune întrebarea: cum poate activarea rodopsinei să determine hiperpolarizare? Răspunsul este următorul: *cînd rodopsina se descompune, scade conductanța pentru Na⁺ a membranei segmentului extern*. Aceasta determină hiperpolarizarea întregii membrane a bastonașului, în felul următor: fig. 34-18 arată deplasarea ionilor de sodiu într-un circuit electric complet, prin segmentele intern și extern ale bastonașului. Segmentul intern pompează continuu Na⁺ spre exterior, ceea ce crează un potențial negativ în interiorul întregii celule. Totuși, membrana segmentului extern, la *întineric*, este foarte permeabilă pentru Na⁺. Prin urmare, Na⁺ va "fugi" continuu, înapoi în bastonaș și astfel va neutraliza cea mai mare parte din negativitatea din interiorul întregii celule. În acest mod, în condiții normale, cînd bastonașul nu este excitat, există un nivel scăzut al electronegativității în interiorul membranei acestuia, de aproape -40 mV.

Cînd rodopsina din segmentul extern al bastonașului este expusă la lumină și începe să se descompună, scade conductanța membranei pentru Na⁺ din exterior către interiorul segmentului extern, chiar dacă ionii de sodiu continuă să fie pompați în afară din segmentul intern. Astfel, în această situație, cantitatea de ioni de sodiu care părăsește bastonașul este mai mare decît

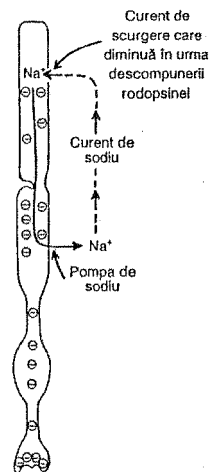


Fig.34-18. Bazele teoretice ale genezei potențialului receptor cu hiperpolarizare cauzat de descompunerea rodopsinel.

cantitatea de ioni de Na care intră. Din cauza pierderii ionilor pozitivi din interiorul bastonașului, crește negativitatea membranei pe fața ei internă; cu cât mai mare va fi nivelul de energie luminoasă care lovește bastonașul, cu atât mai mare va fi electronegativitatea, adică cu atât mai mare va fi gradul de hiperpolarizare. La nivelul de intensitate maximă a luminii, potențialul de membrană se apropie de -70 până la -80 mV, care este aproape de potențialul de echilibru transmembranar al ionilor de potasiu.

Durata potențialului receptor și relația logaritmică între potențialul receptor și intensitatea luminii. Atunci când un impuls de lumină lovește brusc retina, hiperpolarizarea tranzitorie care apare în bastonașe, adică potențialul receptor care apare, atinge nivelul maxim în aproape 0,3 secunde și durează ceva mai mult decât o secundă. În conuri, aceste transformări se produc de patru ori mai rapid. Chiar dacă o imagine este fixată pe retină pentru doar o milionime de secundă, cu toate acestea, senzația de vedere a acelei imagini durează uneori mai mult decât o secundă.

O altă caracteristică a potențialului receptor este raportul său de proporționalitate cu logaritmul intensității luminii. Aceasta are o importanță foarte mare, deoarece permite ochiului să discrimineze intensitățile luminii pe o scală de valori de mii de ori mai mare decât ar fi posibil în alte condiții.

Mecanismul prin care descompunerea rodopsinei scade conductanța pentru sodiu a membranei - cascada excitației. În condiții optime, un singur foton de lumină, adică cea mai mică unitate cuantică de energie luminoasă, poate determina în bastonaș un potențial de aproape 1 mV; astfel, doar 30 de fotoni de lumină pot produce demisaturarea bastonașului. Ne punem întrebarea cum poate un nivel atât de mic de lumină să determine o excitație atât de mare? Răspunsul este că fotoreceptorii au o cascadă chimică extrem de sensibilă de amplificare a efectelor stimulatorii de aproape un milion de ori, în felul următor:

1. Fotonul activează un electron din porțiunea 11-cis-retinal a rodopsinei; aceasta conduce la formarea de metarodopsină II, care este forma activă a rodopsinei, așa cum deja am discutat și am ilustrat în fig.34-17.
2. Rodopsina activată funcționează ca o enzimă, care la rândul ei, activează multe molecule de *transducină*, o proteină prezentă în formă inactivă în membranele discurilor și membrana celulară a bastonașului.
3. La rândul ei, transducina activată, activează mult mai multe molecule de fosfodiesterază.
4. Fosfodiesteraza activată, care este o enzimă, hidrolizează imediat foarte multe molecule de guanozin-monofosfat ciclic (GMPc) și astfel îl distruge. Înainte de a fi distrus, GMPc a fost legat cu proteina canalului de sodiu, împiedicându-l să se închidă, ceea ce permite influxul rapid al ionilor de Na în timpul întunericului. Dar la lumină, când fosfodiesteraza hidrolizează GMPc, "piedica" este îndepărtată și canalele de sodiu se închid. Activarea unei molecule de rodopsină poate închide mai multe sute de canale de sodiu. Deoarece fluxul ionilor de sodiu prin fiecare din aceste canale este extrem de rapid, pînă ce are loc redeschiderea canalelor, a fost blocat influxul a milioane de ioni de sodiu. Diminuarea influxului ionilor de sodiu este ceea ce excită bastonașul, așa cum am discutat deja.
5. În intervalul unei fracțiuni de secundă, o altă enzimă, rodopsin-kinaza, care este prezentă totdeauna în bastonaș inactivează rodopsina activată și întreaga cascadă se reîntoarce la starea normală, cu canalele de sodiu deschise. Astfel, bastonașele au inventat o cascadă chimică importantă care amplifică efectul unui singur foton de lumină care cauzează deplasarea a milioane de ioni de sodiu. Aceasta explică sensibilitatea deosebită a bastonașelor în condiții de întuneric. Conurile au o sensibilitate de aproape 300 de ori mai mică decât bastonașele, dar chiar și așa este posibilă vederea culorilor chiar atunci când intensitatea luminii nu este mai mare decât cea a unui crepuscul.

Conurile și fotochimia vederii colorate

Așa cum a fost arătat în debutul acestei discuții, fotoreceptorii din conuri au aproape aceeași compoziție ca și rodopsina din bastonașe. Singura diferență este aceea că porțiunea proteică, opsina, denumită *fotopsina* în conuri este diferită de scotopsina din bastonașe. Porțiunea retinal este exact aceeași în conuri ca și în bastonașe. Pigmenții din conuri sensibili la culori sînt combinații de retinal și fotopsină.

Există în conuri trei tipuri de substanțe chimice diferite ceea ce conferă conurilor sensibilitate la culorile albastru, verde și roșu. Aceste substanțe fotochimice sînt denumite: *pigmentul sensibil la albastru*, *pigmentul sensibil la verde* și *pigmentul sensibil la roșu*. Caracterizarea pigmentelor din cele trei tipuri de conuri, în funcție de absorbția razelor de lumină, arată virfurile de absorbție pentru anumite valori ale lungimilor de undă, respectiv: 445, 535 și 570 nanometri. În același timp, acestea sînt lungimile de undă pentru virful sensibilității la lumină pentru fiecare tip de con, care începe să explice cum retina poate diferenția culorile. Curbele aproximative de absorbție pentru acești trei pigmenți sînt arătate în fig.34-19. De asemenea se observă curba de absorbție pentru rodopsina din bastonașe avînd un vîrf la 505 nanometri.

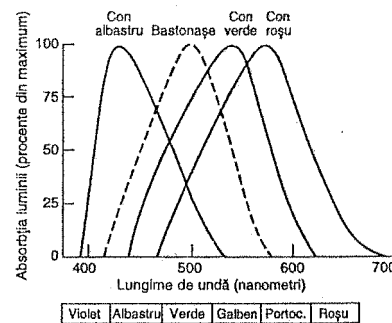


Fig.34-19. Absorbția luminii de către pigmenții celor trei tipuri de conuri, ce recepționează culoarea, în retina umană. (desenat după curbele înregistrate de Marks, Dobelle și Mac Nichol. Jr. Science 143: 1181, 1964 și de Brown și Wald: Science 144: 45, 1964. Copyright 1964 by a.A.: A.)

Reglarea automată a sensibilității retiniene - adaptarea la întuneric și lumină

Dacă o persoană a stat pentru mai mult timp în lumină strălucitoare, o mare proporție din substanța fotoreceptoare din bastonașe și conuri a fost redusă la retinal și opsină. Pe deasupra, mult retinal din bastonașe și conuri este convertit în vitamina A. Din cauza acestor două efecte, concentrațiile pigmentilor fotosensibili sînt considerabil reduse, iar sensibilitatea ochiului la lumină este chiar mai redusă. Acest fenomen se numește *adaptarea la lumină*.

Pe de altă parte, dacă o persoană rămîne pentru mai mult timp la întuneric, retinalul și opsina din bastonașe și conuri sînt convertite înapoi în pigmenți fotosensibili. Pe deasupra, vitamina A este convertită în retinal pentru a produce pigmentii fotosensibili suplimentari, limita finală fiind reprezentată de nivelul maxim de opsine din bastonașe și conuri. Acest fenomen se numește *adaptarea la întuneric*.

Conurile se adaptează mult mai rapid decât bastonașele, deoarece toate evenimentele chimice ale vederii apar de patru ori mai rapid în conuri decât în bastonașe. În ciuda adaptării rapide a conurilor, ele încetează adaptarea doar după câteva minute, în timp ce bastonașele care se adaptează încet, continuă această adaptare pentru mai multe minute sau chiar ore, uneori sensibilitatea lor crescînd chiar de 500.000 de ori.

Deoarece înregistrarea imaginilor de către retină necesită detecția atât a punctelor întunecate cît și a celor luminate ale imaginii, este important ca sensibilitatea retinei să fie întotdeauna astfel ajustată încît receptorii să răspundă în zonele mai luminoase dar nu și în zonele mai întunecoase. Un exemplu de adaptare insuficientă a retinei apare atunci cînd o persoană părăsește un cinematograful și iese la lumina puternică a soarelui; atunci, din cauza hipersensibilității bastonașelor, chiar petele negre din imagine sînt văzute extrem de luminoase și în consecință întreaga imagine este albă, avînd un contrast mic între diferențele ei părți. Evident că aceasta este o vedere slabă și rămîne așa pînă cînd retina s-a adaptat suficient iar zonele mai întunecate ale imaginii nu mai stimulează în mod excesiv receptorii.

Invers, cînd o persoană intră la întuneric, sensibilitatea retinei este adesea atât de scăzută încît chiar petele luminoase

din imagine nu pot excita retina. După adaptarea la întuneric, totuși, petele luminoase încep să fie înregistrate.

VEDEREA CULORILOR (V. CROMATICĂ)

Din paragrafele precedente reiese modul în care conurile sînt sensibile la diferențele culorii ale luminii. Paragraful prezent discută mecanismul prin care retina percepe diferit nuanțele culorilor din câmpul vizual.

Mecanismul tricromatic pentru percepția culorilor

Toate teoriile asupra vederii culorilor se bazează pe observația bine cunoscută că ochiul uman percepe aproape toate nuanțele culorilor cînd cele trei radiații luminoase monocromatice: albastră, roșie și verde sînt amestecate în diferite combinații.

Sensibilitatea spectrală ale celor trei tipuri de conuri. Pe baza testelor de vedere a culorilor, sensibilitățile spectrale ale celor trei tipuri diferite de conuri la om s-au dovedit a fi în mod fundamental asemănătoare curbelor de absorbție a luminii de către cele trei tipuri de pigmenți fotosensibili găsiți în conurile respective. Acestea au fost ilustrate în fig. 34-19 și au fost din nou arătate în fig. 34-20. Aceste curbe pot explica cel mai bine fenomenul vederii culorilor.

Interpretarea culorilor în sistemul nervos. Referitor la fig. 34-20 se poate observa că o lumină monocromatică portocalie cu o lungime de undă de 580 nanometri stimulează conurile roșii pînă la o valoare de aproximativ 99 (99% din stimularea de vîrf obținută cu lungimea de undă optimă), în timp ce aceeași radiație stimulează conurile verzi numai pînă la valoarea de 42%, iar conurile albastre nu sînt stimulate de loc.

Astfel, proporțiile stimulării celor trei tipuri diferite de conuri, în aceste condiții, sînt 99:42:0. Sistemul nervos interpretează acest set de proporții ca o senzație de portocaliu. Pe de altă parte, o lumină monocromatică albastră, cu o lungime de undă de 450 nanometri stimulează conurile roșii la o valoare a stimulului de 0, conurile verzi la o valoare de 0 și

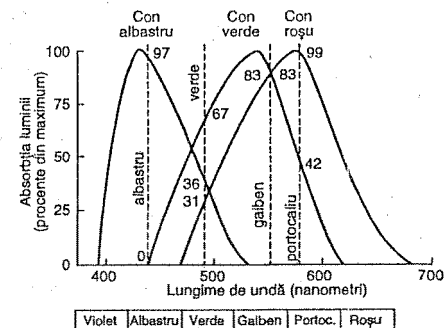


Fig.34-20. Demonstrarea gradului de stimulare al diferitelor conuri sensibile la culorile prin radiațiile monocromatice a patru culori separate: albastru, verde, galben și portocaliu.

conurile albastre la o valoare de 97. Acest set de proporții: 0:0:97, este interpretat de sistemul nervos ca albastru.

De asemenea, proporțiile: 83:83:0, sînt interpretate drept galben iar: 31:67:36, drept verde.

Percepția luminii albe. Dacă la o persoană se stimulează aproape egal conurile roșii, verzi și albastre, această persoană va avea senzația că vede alb. Deoarece nu există o lungime de undă care să corespundă cu senzația de alb, aceasta este o combinație a tuturor lungimilor de undă ale spectrului. În afară de aceasta, senzația de alb poate fi obținută și prin stimularea retinei cu o combinație proprie, din trei culori așezate astfel ca să stimuleze cele trei tipuri de conuri aproximativ egal.

Lipsa percepției culorilor

Lipsa percepției în roșu-verde. Cînd din ochi lipsesc conurile receptoare pentru o singură culoare, persoana respectivă este incapabilă să deosebească unele culori de altele. De exemplu, se poate observa în fig.34-20 că verde, galben, portocaliu și roșu, care sînt culori cu lungime de undă cuprinse

între 525 și 675 nanometri se disting în mod normal una de cealaltă în întregime de către conurile pentru roșu și verde. În absența acestora, persoana respectivă nu mai poate utiliza mecanismul de percepție a celor patru culori; în mod deosebit persoana este incapabilă să perceapă separat roșu de verde și deci se spune că îi *lipsește percepția culorilor roșu-verde*.

Aceasta este o boală genetică care se manifestă la bărbați, dar care este transmisă prin femei. Genele de pe cromozomul X al femeii codifică conurile respective. Dar lipsa percepției culorilor nu apare aproape niciodată la femeie, deoarece unul din cei doi cromozomi X va avea toate genele pentru conuri normale. Dar bărbatul are numai un cromozom X, deci există posibilitatea ca acesta să aibă genele respective absente. Așa vreme cît cromozomul X al bărbatului este moștenit de la mamă, niciodată de la tată, lipsa de percepție a culorilor trece de la mamă la fiu iar mama va fi numai purtătoare acestui defect; în această situație se află aprox. 8% numărul femeilor.

Percepția dificilă pentru albastru. Mai rar lipsesc conurile pentru albastru; uneori ele sînt mai puțin reprezentate. Aceasta este o stare de asemenea moștenită și dă naștere fenomenului numit slăbiciunea pentru albastru.

REFERINȚE

Sistemul optic al ochiului și lichidele oculare

- Apple, D.J. et al: *Intraocular Lenses: Evolution, Design, Complications and Pathology*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1988.
- Caldwell, D.R.: *Cataracts*. New York, Raven Press, 1988.
- Cavanagh, H.D.: *The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea III*. New York, Raven Press, 1988.
- Koretz, J.F. and Handelman, G.H.: *How the human eye focuses*. Sci. Am., July, 1988, p.92.
- Michaels, D.D.: *Basic Refraction Techniques*. New York, Raven Press, 1988.
- Ritch, R. et al (eds.): *The Glaucomas*. St.Louis, C.V.Mosby Co., 1989.
- Shields, M.B.: *Textbook of Glaucoma*, 2nd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1986.
- Stenson, S.M.: *Contact lenses: Guide to Selection, fitting and management of complications*. East Norwalk, Conn., Appleton & Lange, 1987.

INTREBĂRI

- De ce suprafața anterioară a corneii are cea mai mare putere de refracție din întregul aparat dioptric ocular?
- Cînd mușchii ciliar ocular este complet relaxat, ce se întîmplă cu tensiunea din ligamentele radiale ale cristalinului? Ce se întîmplă cu forma cristalinului și cu puterea sa de focalizare?
- Ce se întîmplă cu puterea de acomodare a cristalinului la bătrîni? Ce este prezbiopia?
- Care sînt cauzele hipermetropiei, miopiei și astigmatismului?
- Care sînt lentilele necesare pentru corecția anomaliilor de vedere mai sus menționate?
- La ce distanță pe retină trebuie să se afle două puncte luminoase pentru a putea fi văzute separat, nu ca un singur punct?
- Ce înseamnă că o persoană are vederea 2/5?
- Explicați cum apreciază sistemul vizual distanța dintre ochi și obiect prin stereoscopie.
- Descrieți formarea, circulația și resorbția lichidului ocular.
- Explicați factorii care controlează tensiunea intraoculară.
- Ce este glaucomul? Descrieți cauzele sale uzuale și efectele sale asupra ochiului.
- Redați structura unui bastonaș tipic. Prin ce diferă conurile față de bastonașe?
- Descrieți fovea și rolul ei în acuitatea vizuală de vîrf.

Retina

- Daw, N.N. et al: *The function of synaptic transmitters in the retina*. *Annu Rev Neurosci.*, 12:205, 1989.
- Gurney, A.M. and Lester, H.A.: *Light-flash physiology with synthetic photosensitive compounds*. *Physiol.Rev.*, 67:583, 1987.
- Hurley, J.G.: *Molecular properties of the cGMP cascade of vertebrate photoreceptors*. *Annu.Rev.Physiol.*, 49:793, 1987.
- Liebman, P. A. et al: *The molecular mechanism of visual excitation and its relation to the structure and composition of the rod outer segment*. *Annu.Rev.Physiol.*, 49:765, 1987.
- Ryan, S.J. et al (eds.): *Retina*. St.Louis, C.V.Mosby Co., 1989.
- Saibil, H.R.: *From photon to receptor potential: The biochemistry of vision*. *News Physiol.Sci.*, 1:122, 1986.
- Spaeth, G.L. (ed.): *Ophthalmic Surgery: Principles and Practice*, 2nd ed. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1989.

- Enumerați segmentele funcționale principale ale conurilor și bastonașelor. Descrieți de asemenea și discurile precum și relația acestora cu rodopsina și cu iodopsina.
- Care sînt relațiile dintre conuri și bastonașe și stratul pigmentar al retinei și care este importanța lor?
- Descrieți evenimentele fizice și chimice care au loc după expunerea bruscă la lumină a rodopsinei.
- Descrieți rezința rodopsinei după ce a fost descompusă sub acțiunea luminii.
- Care sînt relațiile dintre vitamina A și pigmentii vizuali din conuri și bastonașe?
- Prin ce diferă gena potențialului de acțiune al bastonașului de gena acestor potențiale la majoritatea celorlalte tipuri de receptori senzoriali? Explicați mecanismul genezei acestui potențial.
- Care sînt lungimile de undă la care se constată absorbția de vîrf pentru cele trei tipuri de conuri?
- De ce este importantă pentru vedere adaptarea la lumină și întuneric?
- Explicați cum interpretează creierul culorile pe baza semnalelor primite de la retină.
- Care este cauza defectelor vederii color? Care sînt cele mai comune defecte ale vederii color?

35

Ochiul: II. Neurofiziologia vederii

FUNCȚIA NERVOASĂ A RETINEI

Circuitul neuronal al retinei

În figura 34-13 din capitolul precedent este ilustrată complexitatea mare a organizării nervoase a retinei. Pentru a o simplifica, fig.35-1 prezintă elementele de bază ale conexiunilor nervoase retiniene. Iată care sînt tipurile diferite de celule nervoase din retină:

- Fotoreceptorii înșiși: *bastonașele și conurile*
- Celulele horizontale*, care transmit semnalele orizontale, de la bastonașe și conuri la dendritele celulelor bipolare.
- Celulele bipolare*, care transmit semnalele direct de la bastonașe și conuri și, de asemenea, de la celulele orizontale către celulele amacrine sau celulele ganglionare.
- Celulele amacrine* care transmit semnale în două direcții, direct de la celulele bipolare către celulele ganglionare sau orizontal între axonii celulelor bipolare, dendritele celulelor ganglionare și/sau ale celulelor amacrine.
- Celulele ganglionare*, care transmit semnalele în afara retinei, prin nervul optic, către creier.

Căile vizuale directe de la receptori către celulele ganglionare. Retina este substratul pentru un tip foarte vechi de vedere care se bazează pe celulele cu bastonaș și un tip mai nou de vedere care se bazează pe celulele cu con. Această organizare, în două sisteme diferite din punctul de vedere al evoluției, este valabilă pentru multe dintre sistemele noastre senzoriale.

Neuronii și fibrele nervoase care conduc semnalele vizuale de la conuri sînt semnificativ mai mari decît cele pentru bastonașe; ca urmare și semnalele sînt conduse la creier de două pînă la cinci ori mai rapid. De asemenea circuitele pentru cele două sisteme sînt ușor diferite după cum urmează:

În partea dreaptă a fig.35-1 este ilustrată calea vizuală din porțiunea foveală a retinei care reprezintă sistemul nou, rapid. Așa cum se observă, calea directă conține trei neuroni:

(1) conurile, (2) celulele bipolare și (3) celulele ganglionare. În plus, celulele orizontale transmit semnale inhibitorii lateral în stratul plexiform extern, iar celulele amacrine transmit semnale laterale în stratul plexiform intern.

În partea stîngă a fig.35-1 sînt ilustrate conexiunile nervoase ale retinei periferice unde sînt prezente atît bastonașele cît și conurile. Se observă trei celule bipolare; cele mijlocii fac sinapsă numai cu bastonașele care reprezintă sistemul vizual vechi. În acest caz, semnalul de ieșire din celulele bipolare merge numai către celulele amacrine și de aici este transmis către celulele ganglionare. Astfel pentru vederea numai cu ajutorul bastonașelor există patru neuroni în calea vizuală directă: (1) bastonașe, (2) celule bipolare, (3) celule amacrine și (4) celule ganglionare. De asemenea, celulele orizontale și amacrine asigură conexiunile laterale.

În figura 35-1 mai sînt ilustrate celelalte două celule bipolare care fac sinapsă cu bastonașele și cu conurile în circuitul retinian periferic; semnalele de ieșire din aceste celule bipolare trec direct către celulele ganglionare și de asemenea merg și pe calea celulelor amacrine.

Neurotransmițătorii eliberați de neuronii retinieni. Neurotransmițătorii implicați în transmisia sinaptică din retină nu sînt încă toți delimitați cu claritate. Totuși, se crede că atît bastonașele cît și conurile eliberează *glutamat*, un transmitător excitator, la nivelul sinapselor lor cu celulele bipolare și cu celulele orizontale. Studiile histologice și farmacologice au arătat că există multe tipuri diferite de celule amacrine care secretă cel puțin cinci tipuri diferite de neurotransmițători: acidul *gamma-aminobutiric (GABA)*, *glicina*, *dopamina*, *acetilcolina* și *serotonina (indolamina)*, care toate funcționează ca transmitători inhibitorii. Transmitătorii pentru celulele bipolare și orizontale nu sînt încă cunoscuți.

Transmisia majorității semnalelor din retină se face prin conducere electrotonică, nu prin potențiale de acțiune. Celulele ganglionare sînt singurii neuroni retinieni care de obicei transmit semnale vizuale în principal prin potențiale de acțiune; acestea trimit semnalele lor în întregime

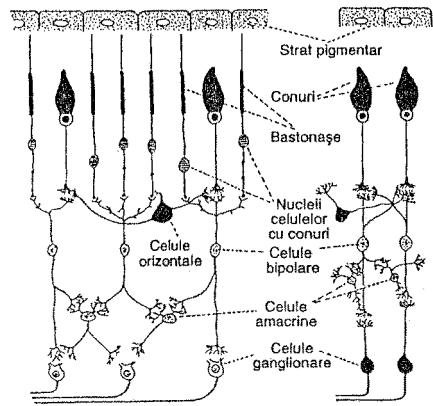


Fig.35-1. Organizarea neurală a retinei: aria periferică la stânga, aria foveală la dreapta.

la creier. În schimb, toți ceilalți neuroni retinieni conduc semnalele lor vizuale aproape în întregime prin *conducere electrotonică*, ce poate fi explicată în felul următor:

Conducerea electrotonică înseamnă deplasarea în citoplasma neuronală a unui flux de curent electric, nu potențiale de acțiune, de la punctul de excitație către sinapsele de ieșire. Chiar în bastonașe și conuri, conducerea semnalelor vizuale din segmentele externe, acolo unde sînt generate aceste semnale, către corpii sinaptici, se face prin conducere electrotonică. Aceasta înseamnă că, atunci cînd în segmentul extern apare o hiperpolarizare ca răspuns la lumină, același nivel de hiperpolarizare este condus prin curent electric direct către corpul sinaptic. În această situație nu apare nici un potențial de acțiune. Conducerea electrotonică este, de asemenea, modul de transmitere a semnalelor în cele mai multe, dacă nu în toate, dintre diferitele tipuri de celule amacrine.

Importanța conducerii electrotonice rezultă din aceea că permite *conducerea gradată* a intensității semnalului. Astfel, pentru bastonașe și conuri, semnalul de ieșire hiperpolarizant este în legătură directă cu intensitatea iluminării. Deci semnalul nu este de tip totul sau nimic, cum ar fi în cazul conducerii prin potențial de acțiune.

Inhibiția laterală crește contrastul vizual – rolul celulelor horizontale

Celulele horizontale, ilustrate în fig.35-1, fac legătura laterală între corpii sinaptici ai bastonașelor și conurilor cu dendritele celulelor bipolare. Semnalele de ieșire ale celulelor horizontale sînt adesea inhibitorii. Prin urmare, această conexiune laterală susține același fenomen al inhibiției laterale care este important în toate celelalte sisteme senzoriale și care aici are rolul de a preveni răspîndirea laterală a modelelor vizuale transmise în sistemul nervos central. Acesta este un mecanism esențial pentru o acuitate vizuală înaltă, respectiv pentru perceperea contrastelor la marginile imaginilor vizuale. Se pare că unele dintre celulele amacrine pot crește contrastul vizual printr-o inhibiție laterală suplimentară.

Excitarea unor celule bipolare și inhibiția altora – depolarizarea și hiperpolarizarea celulelor bipolare

Există două tipuri de celule bipolare: unele *depolarizante* care descarcă semnale excitatorii, iar altele *hiperpolarizante*, care trimit semnale inhibitorii în căile vizuale. Cu alte cuvinte, cînd bastonașele și conurile sînt excitate, unele celule bipolare se depolarizează iar altele se hiperpolarizează. Aceste relații reciproce dintre celulele depolarizante și cele hiperpolarizante sînt importante deoarece reprezintă un mecanism secundar de inhibiție laterală, suplimentar față de mecanismul celulelor horizontale. Deoarece celulele bipolare depolarizante și hiperpolarizante se află una lângă alta, acestea creează o modalitate extremă de delimitare prin contrast a marginilor imaginii vizuale, chiar și atunci cînd marginea se află exact între doi fotoreceptori adiacenți.

Celulele amacrine și rolurile lor

Prin metode histochimice și morfologice au fost identificate 30 de tipuri diferite de celule amacrine. Au fost bine descrise rolurile a 5-6 tipuri de celule amacrine diferite; fiecare dintre ele este diferită de cealaltă. Este posibil ca alte celule amacrine să aibă roluri care nu au fost încă determinate. Unele celule amacrine fac parte din calea directă pentru vedere a bastonașelor: bastonașe – celule bipolare – celule amacrine – celule ganglionare.

Alt tip de celule amacrine răspunde foarte puternic la debutul unui semnal vizual dar răspunsul dispare la fel de repede. Alte celule amacrine răspund foarte puternic la încetarea semnalelor vizuale, dar din nou răspunsul dispare foarte rapid. În sfîrșit alte celule amacrine răspund la deschiderea și închiderea luminii, semnalînd doar o schimbare de iluminare indiferent de direcție.

Există și un alt tip de celulă amacrină care răspunde la mișcarea unui spot luminos care traversează retina într-o anumită direcție; de aceea aceste celule amacrine se spune că sînt *sensibile direcțional*.

Într-un anume sens, celulele amacrine sînt un tip de neuroni care ajută la începerea analizei semnalelor vizuale înainte ca acestea să părăsească retina.

Excitarea celulelor ganglionare

Conexiunea celulelor ganglionare în fovee cu conurile și în retina periferică cu bastonașele și conurile. Fiecare retină conține aproape 100.000.000 de bastonașe și 3.000.000 de conuri în timp ce numărul celulelor ganglionare este de aproape 1.600.000. Astfel, în medie, 60 de bastonașe și două conuri converg către fiecare fibră de nerv optic.

Totuși, există diferențe mari între retina periferică și retina centrală. Dacă ne apropiem de fovee, doar cîteva bastonașe și conuri converg pe fiecare fibră de nerv optic; pe de altă parte și bastonașele și conurile se subțiază. Aceste efecte au ca rezultat imediat creșterea acuității vizuale către centrul retinei. În porțiunea cea mai centrală a retinei, în *fovee* însăși există numai conuri subțiri, aproape 35.000, și nici un bastonaș. De asemenea, numărul fibrelor nervului optic care conduce semnalele din această parte a retinei este aproape

egal cu numărul conurilor, așa cum este ilustrat un partea dreaptă a fig.35-1. Aceasta, în principal, explică gradul înalt al acuității vizuale în centrul retinei în comparație cu acuitatea vizuală mult mai slabă de la periferia retinei.

O altă diferență între cele două porțiuni ale retinei este sensibilitatea mult mai mare a retinei periferice la lumina slabă. Aceasta se datorează în parte faptului că bastonașele au o sensibilitate la lumină de 300 de ori mai mare decît conurile, care este în plus mărită și de faptul că în cele mai multe porțiuni periferice ale retinei cel puțin 200 de bastonașe converg către aceeași fibră de nerv optic; astfel, semnalele de la bastonașe se însumează pentru a da o stimulare mai intensă a celulelor ganglionare periferice.

Diferitele tipuri de celule ganglionare retiniene și cîmpurile lor corespunzătoare

Celulele ganglionare se împart în trei grupe distincte desemnate ca celule W, X, și Y. Fiecare dintre acestea îndeplinește un anumit rol.

Transmisia vederii de la bastonașe de către celulele W. Celulele W, constituid 40% din toate celulele ganglionare, sînt mici, au diametrul corpului celular de mai puțin de 10 microni și transmit semnalele prin fibrele nervului optic cu o viteză mică, de numai 8 m/s. Aceste celule ganglionare primesc cele mai multe din excitații de la bastonașe și le transmit pe calea celulelor bipolare mici și a celulelor amacrine. Deoarece dendritele lor au o răspîndire largă în retină, aceste celule au cîmpuri foarte largi.

Pe baza experimentelor histologice și fiziologice, se pare că celulele W au o sensibilitate specială pentru detectarea oricărui mișcări din cîmpul vizual; de asemenea ele sînt, probabil, importante pentru cea mai mare parte din vederea percepută de bastonașe în condiții de întuneric.

Transmisia imaginilor vizuale și culorii de către celulele X. Celulele X reprezintă grupul cel mai numeros de celule ganglionare, reprezentînd 55% din total. Ele sînt celule cu diametrul mediu al corpului celular cuprins între 10 și 15 microni, și transmit semnale prin fibrele nervului optic cu aproape 14 m/s.

Deoarece dendritele lor nu se răspîndesc larg prin retină, celulele X au cîmpuri foarte mici. Din această cauză, semnalele reprezintă localizări retiniene discrete. De aceea, imaginile vizuale se transmit prin celulele X. De asemenea, fiecare celulă X primește impulsuri de la cel puțin un con și de aceea se crede că transmisia prin celulele X este responsabilă și pentru percepția culorilor.

Rolul celulelor Y în transmisia schimbărilor instantanee ale imaginii vizuale. Celulele Y sînt cele mai mari dintre toate, cu un diametru de peste 35 microni și transmit semnale la creier cu o viteză mai mare de 35 m/s. Totuși, ele sînt cele mai puține dintre celulele ganglionare, reprezentînd numai 5% din total. De asemenea, au cîmpuri dendritice foarte largi care colectează semnale din zone retiniene cu suprafață mare.

Celulele ganglionare Y răspund, ca și multe din celulele amacrine, la schimbări rapide ale imaginii vizuale; fie mișcări rapide, fie variații rapide în intensitatea luminii; ele trimit salve de semnale cu numai o fracțiune de secundă înainte ca semnalul să se stingă. De aceea, fără îndoială, aceste celule ganglionare informează sistemul nervos central aproape instantaneu cînd apare un eveniment vizual localizat în orice parte a cîmpului vizual, dar fără a specifica cu mare acuratețe localizarea evenimentului, dînd doar o informație corespunzătoare pentru mișcarea ochilor către stimulul vizual.

Excitația celulelor ganglionare

Potențialele de acțiune continue, spontane din celulele ganglionare. Fibrele nervoase lungi, din nervul optic, care ajung la creier, pleacă de la celulele ganglionare. Din cauza distanței lungi pe care o parcurg, modelul conducerii electrotonice nu este cel potrivit în acest caz; de aceea, celulele ganglionare transmit semnalele lor pe calea potențialelor de acțiune. În plus, chiar cînd nu sînt stimulate, ele încă transmit impulsuri cu o frecvență de 5-40 pe secundă; în general cu cît fibrele sînt mai groase cu atît viteza de transmitere este mai mare. Semnalele vizuale, la rîndul lor, se suprapun pe acest fundal al tirului celulelor ganglionare.

Transmisia modificărilor din intensitatea luminii – răspunsul "on-off". Modificările intensității luminii pot excita în mod deosebit celulele ganglionare. Acest efect este ilustrat în fig.35-2, care reprezintă înregistrarea impulsurilor nervoase la deschiderea ("on") și închiderea ("off") unui spot luminos și unde imaginea de sus arată excitația puternică, pentru o fracțiune de secundă, atunci cînd lumina a fost mai întii deschisă ("on"), apoi, nivelul excitației diminuează după o altă fracțiune de secundă. Traseul din partea de jos a figurii aparține unei celule ganglionare localizată în partea întunecată a retinei, lateral de spotul luminos. Din cauza fenomenului de inhibiție laterală, această celulă este inhibată puternic la deschiderea luminii. După care, la închiderea luminii ("off"), apar exact efectele opuse. Aceste înregistrări sînt numite răspunsuri "on-off" și "off-on". Aceste răspunsuri complet opuse la lumină sînt determinate de procesele de depolarizare și hiperpolarizare ale celulelor bipolare ca și de natura trecătoare a răspunsurilor care au fost probabil generate de celulele amacrine.

Această capacitate a ochiului de a percepe *modificarea* intensității luminoase este aceeași pentru retina periferică ca și pentru retina centrală. De exemplu, un șințar minuscul care zboară la periferia cîmpului vizual este detectat instantaneu. Pe de altă parte, același șințar care stă liniștit, rămîne în întregime sub pragul percepției vizuale.

Transmiterea semnalelor de contrast din imaginea vizuală – rolul inhibiției laterale

Cele mai multe dintre celulele ganglionare nu răspund la gradul real de iluminare al imaginii vizuale, ci la contrastul luminos de la marginile imaginii. Deoarece aceasta pare să

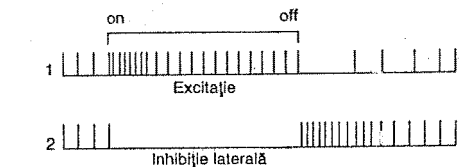


Fig.35-2. Răspunsuri celulelor ganglionare la lumină în (1) aria excitată de un punct luminos și (2) o aria imediat adiacentă ariei excitate; celulele ganglionare din această arie sînt inhibate prin inhibiție laterală. (Modificat după Granit: Receptors and Sensor Perception: A Discussion of Alms, Means and Results of Electrophysiological Research into the Process of Reception. New Haven, Conn., Yale University Press, 1955)

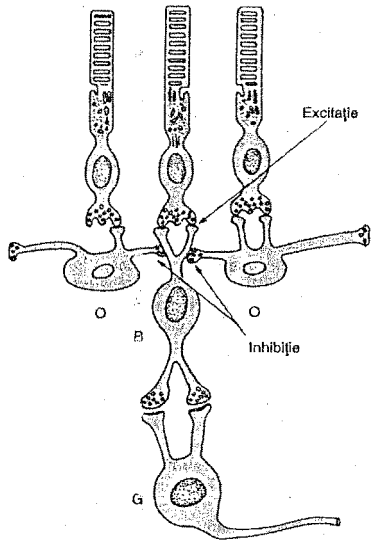


Fig.35-3. Dispunerea caracteristică a celulelor cu conuri, a celulelor horizontale (O), celule bipolare (B) și o celulă ganglionară (G) în retina, indicând excitația sinapselor între celulele cu conuri și celulele horizontale și inhibiția dintr-o celulă horizontală și cele bipolare.

fie modalitatea principală prin care forma imaginii se transmite la creier, vom discuta, în cele ce urmează, în ce anume constă acest proces.

Când un fascicul omogen de lumină este aplicat pe întreaga retină, adică atunci când toți fotoreceptorii sînt stimulați egal de către lumina incidentă, celulele ganglionare de contrast nu sînt nici inhibate nici stimulate. Aceasta se datorează faptului că semnalele transmise direct de la fotoreceptorii prin celulele bipolare depolarizabile sînt excitatorii, în timp ce semnalele transmise lateral, prin celulele horizontale și celulele bipolare hiperpolarizabile, sînt inhibitorii. Astfel, semnalele excitatorii dintr-o cale sînt complet neutralizate de către semnalele inhibitorii din căile laterale. Un asemenea circuit este ilustrat în fig.35-3; aceasta arată trei fotoreceptori: cel din centru excită o celulă bipolară depolarizantă; cei doi receptori laterali sînt în legătură cu aceeași celulă bipolară, dar prin intermediul celulelor horizontale inhibitorii. Acestea din urmă neutralizează semnalul excitator direct, dacă cei doi receptori laterali sînt de asemenea stimulați de lumină.

Acum să vedem ce se întîmplă dacă în imaginea vizuală apare o linie de contrast. Dacă privim în fig.35-3, să ne imaginăm că fotoreceptorul central este stimulat de un spot de lumină, în timp ce unul dintre receptorii laterali este în întuneric. Spotul luminos va excita calea directă, prin celulă bipolară. Apoi, una din celulele horizontale este inhibată deoarece unul din fotoreceptorii laterali este în întuneric. Deci, această celulă își va pierde efectul inhibitor asupra celulelor bipolare. Rezultatul este o excitație mai puternică a celulelor bipolare. Astfel, cînd lumina este răspîndită uniform

pe retină, semnalele excitatorii și inhibitorii la nivelul celulelor bipolare se neutralizează unele pe altele; dar atunci cînd apar contraste, semnalele prin căile directă și laterală se amplifică reciproc.

Astfel, în ochi funcționează mecanismul inhibiției laterale în același mod cum funcționează în majoritatea celorlalte sisteme senzoriale, pentru detecția și amplificarea contrastului.

Transmiterea semnalelor color de către celulele ganglionare

O singură celulă ganglionară poate fi stimulată de mai multe conuri sau numai de cîteva. Cînd cele trei tipuri de conuri: roșu, albastru și verde, stimulează aceeași celulă ganglionară, semnalul transmis prin celulă ganglionară este același pentru fiecare culoare din spectru.

Pe de altă parte, unele din celulele ganglionare sînt excitate de un singur tip de con pentru percepția culorilor și inhibate de un alt tip de con. De exemplu, acest fenomen apare frecvent la conurile roșii și verzi, roșul producînd excitație și verdele inhibiție sau invers, cu verdele producînd excitație și roșul inhibiție. Un asemenea tip de efect reciproc apare, de asemenea, între conurile albastre, pe de o parte, și o combinație de conuri roșii și verzi pe de altă parte; rezultatul este o relație de excitație - inhibiție reciprocă între culorile albastru și galben.

Mecanismul acestor efecte opuse ale culorilor este următorul: un tip de con colorat excită celulă ganglionară pe o cale excitatorie directă, printr-o celulă bipolară depolarizantă în timp ce alt tip de con colorat inhibă celulă ganglionară printr-o cale inhibitorie indirectă, printr-o celulă horizontală sau o celulă bipolară hiperpolarizantă. Acest mecanism de contrast pentru culoare este important pentru că permite retinei însăși să înceapă să diferențieze culorile. Astfel, fiecare tip de celulă ganglionară pentru contrastul de culoare, este excitată de o "culoare complementară". Deci, procesul de analiză a culorii nu este în întregime o funcție a creierului, deoarece începe încă din retină.

Căile vizuale intracerebrale

Figure 35-4 arată căile vizuale principale, de la retină pînă la cortexul vizual. După ce impulsurile părăsesc retina, merg posterior prin *nervii optici*. La nivelul *chiasmă optice*, toate fibrele din jumătățile nazale ale retinei se încrucșează cu cele de partea opusă și se întîlnesc cu fibrele din retinele temporale opuse, pentru a forma *tracturile optice*. Fibrele din fiecare tract optic fac sinapsă în *nucleul geniculat dorso-lateral* și de aici, *fibrele geniculocalcarine* merg pe calea *radiațiilor optice*, sau *tractul geniculocalcarin*, la *cortexul vizual primar* din aria calcarină a lobului occipital.

În plus, fibrele optice mai trec și prin ariile precorticale mai vechi ale creierului dintre care mai importante sînt următoarele căi: (1) de la tracturile optice în *nucleii pretektali* pentru susținerea unor mișcări reflexe de fixare a ochilor pe anumite obiecte importante din cîmpul vizual și pentru activarea reflexului pupilar fotomotor și (2) în *coliculul superior*, pentru controlul direcției mișcărilor oculare rapide.

Astfel, căile vizuale pot fi împărțite aproximativ, într-un *sistem vechi* - pînă în creierul mijlociu, și un *sistem nou* - pentru transmiterea directă a semnalelor în cortexul vizual.

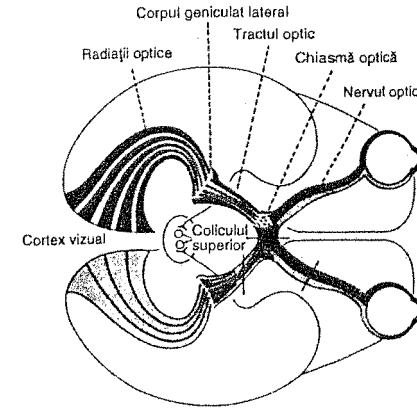


Fig.35-4. Căile vizuale principale de la ochi la cortexul vizual. (Modificat după Polyak: The Retina. Copyright 1941 by the University of Chicago).

Sistemul nou este responsabil la om de percepția, practic, a tuturor aspectelor imaginii vizuale: formă, culoare și vederea conștientă. Pe de altă parte, la multe animale inferioare, chiar și forma obiectelor este detectată de către sistemul mai vechi; ele utilizează coliculii superiori în același mod în care mamiferul utilizează cortexul vizual.

Rolul nucleului geniculat dorso-lateral

Fibrele nervului optic care aparțin sistemului vizual recent se termină toate în *nucleul geniculat dorso-lateral*, localizat în porțiunea terminală a talamusului și numit simplu, *corpul geniculat lateral*. Nucleul geniculat dorso-lateral are două roluri principale: în primul rînd, el servește ca stație de releu care retransmite informația de la tractul optic către cortexul vizual pe calea tractului geniculocalcarin. Această funcție de releu se desfășoară cu o mare acuratețe, încît există o transmisie punct cu punct și cu un înalt grad de fidelitate spațială pe tot parcursul de la retină către cortexul vizual. Reamintim că jumătate din fibrele fiecărui tract optic, după ce trec de chiasmă optică, provin jumătate de la un ochi și jumătate de la celălalt ochi, reprezentînd punctele corespondente ale celor două retine. Totuși, în nucleul geniculat dorso-lateral, semnalele de la cei doi ochi sînt menținute separat. Acest nucleu are șase straturi celulare. Straturile II, III și V (dinspre ventral spre dorsal), primesc semnale din porțiunea temporală a retinei ipsilaterale, în timp ce straturile I, IV și VI primesc semnale din retina nazală a ochiului opus. Ariile respective de la cei doi ochi fac conexiuni cu neuroni care sînt aproximativ suprapuși unul peste altul în straturile pereche; această transmisie paralelă este păstrată pe tot parcursul, pînă la cortexul vizual.

Al doilea rol important al nucleului geniculat dorso-lateral este să filtreze transmiterea semnalelor către cortexul vizual, adică să controleze cît de mult dintr-un semnal poate trece mai departe către cortex. Pentru funcția de "filtrare", nucleul primește semnale din două surse majore: (1) *fibre corticofuge*

care se reîntorc de la cortexul vizual către corpul geniculat lateral și (2) ariile reticulare ale mezencefalului. Atunci cînd sînt stimulate, ambele structuri exercită efecte inhibitorii și pot să blocheze sau să deprime transmiterea prin anumite porțiuni ale nucleului geniculat dorso-lateral.

În sfîrșit, nucleul geniculat dorso-lateral este împărțit și într-un alt mod: (1) Straturile I și II sînt denumite și *magnocelulare*, deoarece conțin neuroni foarte mari; semnalul lor de intrare provine, aproape în întregime, de la celulele ganglionare retiniene mari, tip Y. Acest sistem magnocelular reprezintă suportul unei căi de conducere foarte rapidă, către cortexul vizual. Pe de altă parte, această cale este "oarbă" pentru culori, deoarece nu transmite decît informația pentru alb-negru. De asemenea, transmitia punct cu punct este slabă, deoarece nu există atît de multe celule ganglionare Y, iar dendritele lor sînt răspîndite larg în retină. (2) Straturile III pînă la VI sînt denumite straturi *parvocelulare*, deoarece conțin în număr mare neuroni mici sau de mîrimie mijlocie. Semnalul lor de intrare provine aproape în întregime de la celulele ganglionare retiniene, tip X, care transmit culoarea și de asemenea, transmit cu acuratețe adică punct cu punct informația spațială; în schimb, viteza de transmisie prin aceste straturi este mai degrabă moderată decît mare.

ORGANIZAREA ȘI FUNCȚIA CORTEXULUI VIZUAL

Figurile 35-5 și 35-6 arată localizarea *cortexului vizual*, localizat în primul rînd în lobii occipitali. Ca și reprezentarea corticală a celorlalte sisteme senzoriale, cortexul vizual este împărțit într-un *cortex vizual primar* și *ariile vizuale secundare*.

Cortexul vizual primar. Cortexul vizual primar (fig.35-6) ocupă *aria fisurii calcarine* și se întinde către *polul occipital*, pe fața medială a fiecărui cortex occipital. Această zonă este punctul terminus al celor mai multe semnale care vin direct

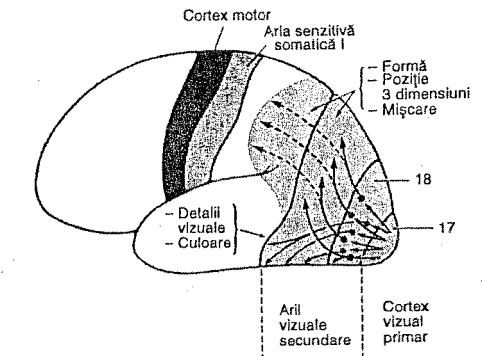


Fig.35-5. Transmiterea semnalelor vizuale de la cortexul vizual primar la ariile vizuale secundare. Remarcați că semnalele reprezentînd formă, poziția tridimensională și mișcarea sînt transmise în principal spre porțiunile superioare ale lobului occipital și lobul parietal posterior. Prin contrast, semnalele pentru detaliile vizuale și culoare sînt transmise în principal spre porțiunea dorsoventrală a lobului occipital și porțiunea ventrală a lobului temporal posterior.

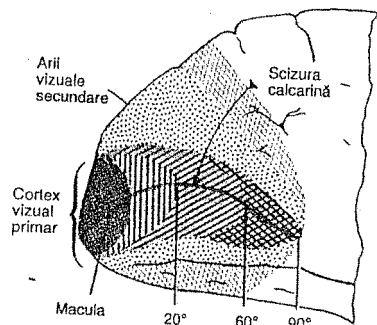


Fig.35-6. Cortexul vizual

de la ochi. Semnalele din aria maculară a retinei ajung aproape de polul occipital, în timp ce semnalele mai periferice din retină se proiectează în cercuri concentrice, anterior de pol și de-a lungul fisurii calcarine; observați din figură cât de mare este zona în care se proiectează macula. Foveea transmite semnalele sale tot în această regiune. Foveea este responsabilă pentru gradul cel mai înalt de acuitate vizuală. Reprezentarea foveei, în cortexul vizual primar este de câteva sute de ori mai mare decât porțiunile periferice ale retinei.

O altă denumire utilizată pentru cortexul vizual primar este cea de *cortex striat*, datorită aspectului său pronunțat striat.

Ariile vizuale secundare. Ariile vizuale secundare, denumite și *arii vizuale de asociație*, se întind anterior, superior și inferior față de cortexul vizual primar. Către aceste arii sînt trimise semnale secundare care folosesc la analiza și interpretarea ulterioară a imaginilor. Importanța acestor arii constă în aceea că imaginile pot fi aici disecate și analizate una câte una.

Structura stratificată a cortexului vizual primar

Ca aproape toate celelalte porțiuni ale cortexului cerebral, și cortexul vizual primar are șase straturi distincte, așa cum este ilustrat în fig.35-7. Ca și în cazul altor sisteme senzoriale, fibrele geniculocalcarine se termină în principal în stratul IV. Semnalele conduse rapid, care provin de la celulele ganglionare retiniene Y, se termină în stratul 4ca și de aici sînt retransmise vertical în două sensuri: extern, către suprafața corticală și intern, așa cum este ilustrat în stînga figurii.

În figura 35-7, în partea dreaptă, se observă cum semnalele vizuale care provin de la fibrele nervoase de mărime mijlocie, derivate din celulele ganglionare retiniene X, de asemenea se termină în stratul 4, dar în puncte diferite de semnalele Y, în straturile 4a și 4cB, adică porțiunea cea mai superficială și cea mai profundă a stratului 4c. De aici, aceste semnale sînt retransmise vertical în ambele sensuri: către straturile de la suprafață și către straturile profunde ale cortexului. Căile nervoase care pleacă de la celulele ganglionare X transmit vederea de mare acuratețe, punct cu punct și de asemenea, vederea colorată.

Coloanele neuronale verticale din cortexul vizual. Din punct de vedere structural, cortexul vizual este organizat din

mai multe milioane de coloane verticale, constituite din celule neuronale, fiecare coloană avînd un diametru între 30-50 micrometri. Această organizare columnară o întîlnim în tot cortexul cerebral. Fiecare coloană reprezintă o unitate funcțională. După unele date încă imperfecte, numărul neuronilor în fiecare din aceste coloane este în jur de 1000. După ce semnalele vizuale ajung în stratul 4, ele sînt mai departe prelucrate și se răspîndesc în cele două sensuri, către interior și către exterior, vertical, în fiecare unitate columnară. Semnalele care merg spre exterior, spre straturile 1, 2 și 3, transmit semnale de ordin superior, pe distanțe scurte, lateral în cortex. Pe de altă parte, semnalele care trec spre interior, către straturile 5 și 6 excită neuroni care transmit semnale la distanțe mult mai mari.

"Pîcături" de culoare din cortexul vizual. Printre coloanele vizuale primare există unele zone speciale, asemănătoare cu coloanele primare, denumite *ariile (punctele) pentru culoare*. Acestea primesc semnale laterale de la coloanele adiacente și răspund specific la semnale de culoare. De aceea, se presupune că aceste "puncte" sînt zonele primare pentru descifrarea culorii. De asemenea, în unele arii vizuale secundare se găsesc "puncte" de culoare adiționale care se presupune că sînt capabile să descifreze culorile la nivele mult mai înalte.

Interacțiunea semnalelor vizuale care provin de la fiecare ochi. Precizăm că semnalele vizuale de la cei doi ochi sînt transmise prin straturi neuronale separate în nucleul geniculat lateral. Semnalele rămîn separate unul de celălalt chiar și după ce ajung în stratul 4 al cortexului vizual primar.

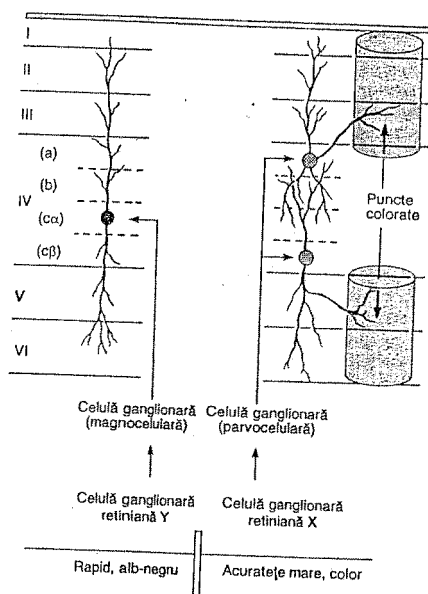


Fig.35-7. Cele șase straturi ale cortexului vizual primar. Conexiunile spre stînga transmit foarte rapid modificările vizuale alb-negru. Căile din dreapta transmit semnale referitoare la detaliile și culori. Observați în special ariile mici din cortex numite "puncte colorate", necesare pentru percepția culorilor.

Această separare însă se pierde datorită răspîndirii laterale a semnalelor vizuale, cu toate că ele merg în mare măsură și vertical, către interior și către exterior, în straturile corticale mai profunde și respectiv mai superficiale. În același timp, cortexul descifrează dacă zonele respective ale celor două imagini vizuale sînt "în registru" una cu cealaltă, adică dacă punctele corespondente ale celor două retine se potriveșc una cu cealaltă. La rîndul ei, descifrarea acestei informații este utilizată pentru controlul mișcărilor oculare așa încît ele vor fuziona una cu cealaltă (sînt aduse "în registru").

Căile principale de analiză a informației vizuale - căile rapide de "poziție" și de "mișcare"; vederea de detaliu; calea pentru vederea color

În figura 35-5 se arată că după ce a părăsit cortexul vizual primar, informația vizuală este analizată, pe două căi principale, în ariile vizuale secundare.

1. Analiza poziției tridimensionale; forma grosieră și mișcarea obiectelor. Una din căile analitice, ilustrată în fig.35-5 prin săgeți negre mari, analizează pozițiile tridimensionale ale obiectelor văzute, în coordonatele spațiale ale corpului. Plecînd de la această informație, această cale analizează, de asemenea, forma de ansamblu a cîmpului vizual la fel ca și mișcarea din cadrul acestuia; cu alte cuvinte această cale ne spune unde este fiecare obiect, în orice moment, și încotro se mișcă. După ce părăsesc cortexul vizual primar semnalele din această cale, în general, ajung în aria posterioară a regiunii temporale medii, și apoi superior către cortexul parieto-occipital. La marginea anterioară a acestei ultime zone, semnalele se suprapun cu semnalele venite din zonele de asociație somestezice posterioare, care analizează forma și aspectele tridimensionale ale semnalelor senzoriale somatice. Semnalele transmise pe această cale, pentru poziție-mișcare-formă, provin, în principal, din fibrele mari Y ale nervului optic cu originea în celulele ganglionare Y ale retinei; ele transmit semnale rapide, dar numai în alb-negru.

2. Analiza detaliului vizual și a culorii. Săgeata din figura 35-5 care trece din cortexul vizual primar în regiunile infero-ventrală și medială ale cortexului occipital și temporal, ilustrează calea principală pentru analiza vizuală de detaliu. De asemenea, există și unele porțiuni distincte ale acestei căi, care în mod specific, fac "diseția" culorilor. Deci, această cale este în legătură cu unele trăsături ca: recunoașterea literelor, cititul, determinarea structurii suprafețelor, determinarea detaliilor de culoare ale obiectelor și descifrarea din toată această cantitate de informații, despre ce obiect este vorba și care este semnificația sa.

MODELE NEURONALE DE STIMULARE ÎN TIMPUL ANALIZEI IMAGINII VIZUALE

Analiza contrastelor imaginii vizuale. Dacă o persoană privește un perete alb luminat puternic sau slab, doar cîtiva neuroni din cortexul vizual primar vor fi stimulați. Atunci întrebarea este: Ce percepe cortexul vizual? Pentru a răspunde la această întrebare, să ne imaginăm că pe peretele respectiv este așezată o cruce mare, așa cum se observă în stînga figurii 35-8. În partea dreaptă este ilustrat modelul

spațial al majorității neuronilor excitați în cortexul vizual. De notat că ariile de maximă excitație apar de-a lungul marginilor net conturate ale modelului vizual. Astfel, semnalul vizual în cortexul vizual primar este în legătură mai degrabă cu *contrastul* din imaginea vizuală decît cu suprafețele plate, omogene. Așa cum am văzut și în capitolul precedent, aceasta este adevărat și pentru cele mai multe dintre celulele ganglionare retiniene, deoarece, dacă fotoreceptorii adiacenți sînt stimulați în mod egal ei se inhibă unul pe celălalt. Dar, la orice linie de contrast din cadrul imaginii vizuale, unde se face trecerea de la lumină la întuneric sau de la întuneric la lumină, inhibiția mutuală nu apare, iar intensitatea stimulării este proporțională cu intensitatea contrastului, adică cu cît mai mare este bruschețea contrastului și diferența de intensitate între zonele luminoase și întunecate, cu aît mai mare este gradul stimulării.

Detectarea orientării liniilor și marginilor - celulele simple. Cortexul vizual nu numai că percepe existența liniilor și marginilor în diferite zone ale imaginii de pe retină, dar percepe, de asemenea, și orientarea acestora, adică dacă este verticală sau orizontală sau atinge un anumit grad de înclinație. Se crede că aceasta este rezultatul organizării liniare a celulelor mutual-inhibitori care excită neuronii de ordinul II. Astfel, pentru fiecare asemenea orientare a unei linii este stimulată o celulă nervoasă specifică. Aceste celule nervoase se numesc *celule simple*. Ele sînt localizate, în principal, în stratul 4 al cortexului vizual primar.

Detectarea orientării liniilor cînd liniile sînt dislocate lateral sau vertical în cîmpul vizual - celulele "complexe". Pe măsură ce semnalul progresează mai departe de stratul 4, unii neuroni răspund la liniile orientate în aceeași direcție dar care nu au poziții fixe. Aceasta înseamnă că o linie poate fi deplasată pe anumite distanțe, moderate, lateral sau vertical, în orice direcție a cîmpului, căci neuronii continuă să fie stimulați dacă linia își păstrează aceeași direcție. *Aceste celule se numesc celule complexe.*

Detectarea liniilor cu lungimi specifice, angulații sau alte forme. Mulți neuroni din straturile externe ale coloanelor vizuale primare, ca și neuroni din unele arii secundare, sînt stimulați doar de linii sau margini cu lungimi specifice sau de forme cu anume unghiuri ca și de imagini cu caracteristici asemănătoare. Acești neuroni care percepe informații de ordin înalt din cadrul imaginii vizuale se numesc *celule hipercomplexe*.

Astfel, dacă am pătrunde mai profund în observarea mecanismelor de analiză de la nivelul cortexului vizual, vom descoperi că, în mod progresiv, sînt descifrate din ce în ce mai multe caracteristici ale fiecărei arii a scenei vizuale.

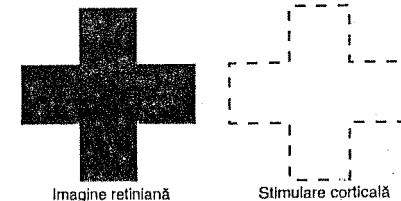


Fig.35-8. Model de excitație în cortexul vizual ca răspuns la imaginea retiniană a unei cruci întunecate.

Detecția culorilor

Culoarea este identificată în special pe calea contrastului de culoare. Contrastele apar, în principal, între conuri care se găsesc unul lângă celălalt. De exemplu, o arie roșie contrastează cu o arie verde, sau o arie albastră cu o arie roșie; o arie verde în contrast cu o combinație de roșu și verde, care este galben. Toate aceste culori pot de asemenea să contrasteze cu o arie albă din cadrul imaginii vizuale. Mecanismul analizei contrastului de culoare se bazează pe faptul că acele culori care vin în contrast, denumite și culori oponente sau complementare, excită mutual anumite celule neuronale.

Se presupune că detaliile inițiale ale contrastului de culoare sînt percepute de către celule simple, în timp ce contrastele mai complexe sînt detectate de celule complexe și hipercomplexe.

MIȘCĂRILE OCULARE ȘI CONTROLUL LOR

Pentru a folosi capacitățile ochiului, aproape la fel de important ca sistemul de interpretare al semnalelor vizuale care pleacă de la ochi, este sistemul de control cerebral pentru fixarea ochilor asupra obiectelor pe care vrem să le vedem.

Controlul muscular al mișcărilor oculare. Mișcărilor oculare sînt controlate de trei perechi separate de mușchi așa

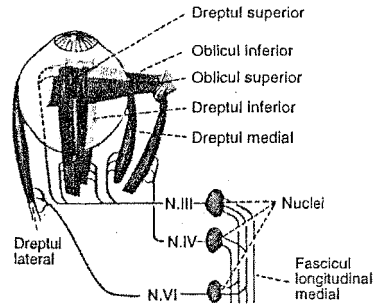


Fig.35-9. Mușchii extraoculari ai ochiului și inervația lor.

cum se vede în fig.35-9: (1) dreptul medial și dreptul lateral, (2) dreptul superior și dreptul inferior, și (3) oblicul superior și oblicul inferior. Dreptul medial și lateral se contractă reciproc, în principal, pentru a mișca ochii pe direcția stînga - dreapta. Dreptul superior și inferior se contractă reciproc și asigură, în principal, deplasarea ochilor în sus și în jos. Funcția principală a mușchilor oblici este să rotească globii oculari pentru ca să păstreze cîmpurile vizuale în poziție dreaptă (verticală).

Căile nervoase de control ale mișcărilor oculare. În figura 35-9 se observă nucleii nervilor cranieni, perechile III, IV și VI și modul în care ei inervează mușchii oculari. Se

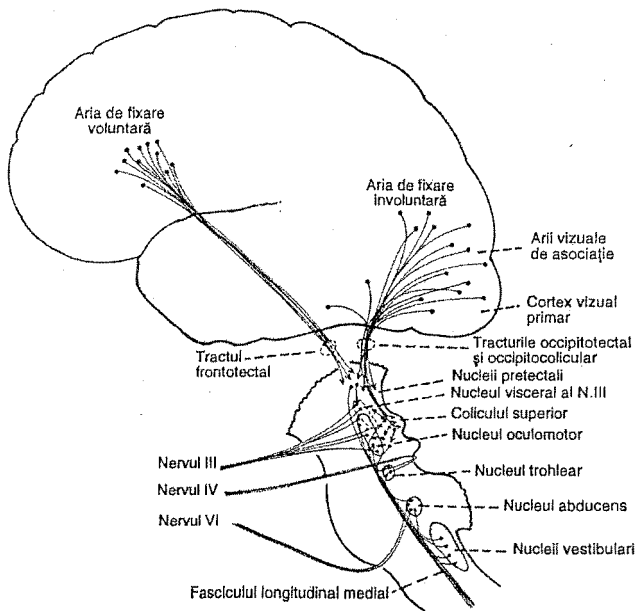


Fig.35-10. Căile neurale pentru controlul mișcărilor conjugate ale ochilor.

observă și interconexiunile între cei trei nucleii, prin intermediul fasciculusului longitudinal medial. Fie pe calea acestui fasciculi, fie pe căi asociate apropiate, fiecare din cele trei seturi de mușchi de la fiecare ochi este inervat reciproc în așa fel încît un mușchi din pereche se relaxează în timp ce celălalt se contractă.

Figura 35-10 ilustrează controlul cortical al aparatului oculomotor; se observă propagarea semnalelor din ariile occipitale vizuale prin tracturile occipitotectale și occipitocoliculare în ariile pretectale și la coliculusii superiori din trunchiul cerebral. În plus, un tract frontotectal trece din cortexul frontal în aria pretectală. Din ambele arii pretectale și din cea a coliculusilor superiori, semnalele de control oculomotor trec în nucleii nervilor oculomotori. În sistemul oculomotor, sînt transmise semnale puternice din nucleii vestibulari; acestea iau calea fasciculusului longitudinal medial.

Mișcările oculare de fixație

Probabil că cele mai importante mișcări ale ochilor sînt acelea prin care ei pot "fixa" un detaliu al cîmpului vizual.

Mecanismul de fixație, care permite ochilor să se localizeze pe obiectul supus atenției, este controlat de către *ariile vizuale secundare din cortexul occipital*. Această focalizare are la bază un feed-back negativ care previne ieșirea obiectului supus atenției din porțiunea foveală a retinei. Cînd imaginea obiectului se îndepărtează de mijlocul foveei și atinge marginile ei, apare brusc o reacție reflexă care produce o mișcare de pendulare rapidă a globilor oculari ce deplasează imaginea înapoi în porțiunea centrală a foveei. Astfel, dacă imaginea alunecă către partea de sus, mișcarea de pendulare este în jos, iar dacă imaginea alunecă într-o parte, pendularea este în direcție opusă, adică spre centrul foveei. În felul acesta, imaginea este păstrată în regiunea foveală a ochiului pînă cînd ochiul își focalizează atenția în altă porțiune a cîmpului vizual.

Circuitul nervos pentru mișcările de fixație începe cu recunoașterea alunecării imaginii, și are loc în ariile vizuale secundare din cortexul vizual. Apoi, semnale potrivite sînt trimise pe calea coliculusilor superiori și eventual a nucleilor oculomotori pentru ca să determine mișcările oculare.

Fuzionarea imaginilor vizuale de la cei doi ochi

Pentru ca percepțiile vizuale să poată fi mai bine înțelese, imaginile vizuale ale celor doi ochi, în mod normal, fuzionează una cu cealaltă în "punctele corespondente" ale celor două retine.

În procesul de fuzionare, cortexul vizual joacă un rol foarte important. Am arătat, mai devreme în acest capitol, că punctele corespondente ale celor două retine transmit semnale vizuale către straturi neuronale diferite din corpul geniculat lateral iar aceste semnale, la rîndul lor, sînt retransmise către straturi paralele de neuroni din cortexul vizual. Între neuronii corticali din aceste straturi apar interacțiuni; acestea determină un tip special de *interferențe de excitație* în unele dintre celulele neuronale locale atunci cînd cele două imagini vizuale nu sînt precis "înregistrate", adică atunci cînd nu fuzionează precis. Această excitație, probabil, declanșează semnalul oculomotor pentru a produce convergența, divergența sau rotația ochilor în așa fel încît fuzionarea să

fie restabilă. Odată cu înregistrarea precisă, concomitentă a punctelor retiniene corespondente, excitația celulelor specifice din cortexul vizual este mult diminuată sau dispare.

Mecanismul nervos al stereoscopiei, utilizat pentru analiza distanțelor la care se găsesc obiectele privity

În capitolul precedent am arătat că, întrucît cei doi ochi sînt separați cu mai mult de 5 cm, imaginile celor două retine nu sînt exact aceleași. Aceasta înseamnă că ochiul drept vede puțin mai mult din partea stîngă, iar cu cît obiectul este mai aproape cu atît mai mare este disparitatea. Prin urmare, chiar și atunci cînd imaginile celor doi ochi fuzionează, este imposibil ca toate punctele corespondente ale celor două imagini vizuale să fie suprapuse absolut în același timp. Gradul de nesuprapunere favorizează mecanismul *stereoscopiei*, un mecanism foarte important pentru analiza obiectelor privity, mai ales pentru distanțe de pînă la aproximativ 100 m.

Mecanismul nervos celular al stereoscopiei se bazează pe faptul că unele dintre fibrele căilor nervoase de la retină către cortexul vizual, se abat cu 1 sau 2 grade de o parte și de alta a căii vizuale centrale. Prin urmare, unele dintre căile optice de la cei doi ochi vor suprapune obiectele aflate la doi metri distanță, iar un alt set de căi vor suprapune obiecte situate la 75 m mai departe. Distanța va fi determinată de modul cum interacționează între ele seturile de căi nervoase. Acest fenomen se numește *percepția profunzimii* care este o altă denumire a stereoscopiei.

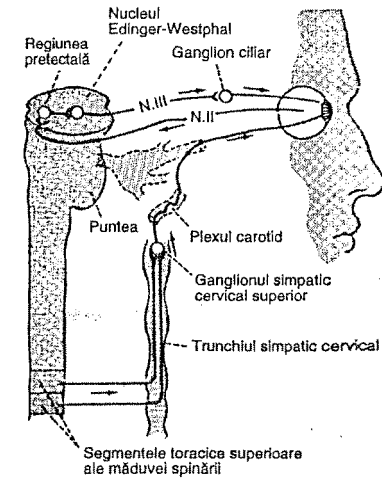


Fig.35-11. Inervația autonomă a ochiului, indicîndu-se, de asemenea, arcul reflex al reflexului la lumină. (Modificat după Flansom și Clark: Anatomy of the Nervous System, Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1959).

CONTROLUL NERVOS VEGETATIV AL ACOMODAȚIEI ȘI AL DESCHIDERII PUPILARE

Inervația vegetativă a ochilor. Ochiul este inervat atât de fibre nervoase parasimpatice cât și de fibre simpatice, așa cum se observă în fig. 35-11. Fibrele preganglionare parasimpatice provin din *nucleul Edinger-Westphal* (nucleul vegetativ al perechii a III-a de nervi cranieni) și apoi trece prin *nervul al III-lea* până la *ganglionul ciliar*, care este situat imediat în fața ochiului. Aici, fibrele preganglionare fac sinapsă cu neuronii parasimpatici postganglionari care, la rândul lor, inervează mușchii ciliar și sfincterul irisului.

Inervația simpatică a ochiului își are originea în *celulele cornului intermediolateral* din primul segment toracic al măduvei spinării. De aici, fibrele simpatice intră în lanțul simpatic și merg în sus către *ganglionul cervical superior*, unde fac sinapsă cu neuronii postganglionari. De aici, fibrele merg pe calea arterei carotide și succesiv a arterelor mai mici, până ajung la ochi. Aici, fibrele simpatice inervează fibrele musculare radiare ale irisului și numeroase structuri extraoculare învecinate.

Controlul acomodării (focalizarea ochilor)

Mecanismul acomodării, adică mecanismul care focalizează sistemul cristalinian al ochiului, este esențial pentru obținerea unei acuități vizuale de cel mai înalt grad. Acomodarea este rezultatul contracției sau relaxării mușchilor ciliar, contracția provocând creșterea puterii de refracție a cristalinului, așa cum s-a explicat în capitoul precedent, iar relaxarea determinând scăderea acestei puteri. Întrebarea la care trebuie să răspundem acum este: Cum poate o persoană să-și adapteze acomodarea pentru a păstra ochii focalizați tot timpul?

Acomodarea cristalinului este reglată printr-un mecanism de feedback negativ care adaptează automat puterea focală a cristalinului la cel mai înalt grad al acuității vizuale. Dacă ochii au fost fixați pe un obiect îndepărtat și brusc sint fixați pe un obiect apropiat, cristalinul acomodează pentru a obține o acuitate vizuală maximă în mai puțin de o secundă. Cu toate că mecanismul precis de control care produce această focalizare rapidă și exactă a ochiului rămâne încă neclar, unele dintre diferitele tipuri de răspunsuri care ajută la înțelegerea schimbărilor în comportamentul cristalinului într-un sens sau altul, sint următoarele: (1) Când ochii fixează un obiect

de aproape se produce, de asemenea, și convergența ochilor unul către celălalt. Mecanismele nervoase ale *convergenței determină și un semnal simultan care mărește puterea de refracție a cristalinului*. (2) *Deoarece foveea se găsește într-o depresiune care este mai profundă decât restul retinei, claritatea focarului din profunzimea foveei față de claritatea focarului de pe margini va fi diferită*. A fost sugerat că aceasta, de asemenea, dă semnalul după care puterea de refracție a cristalinului trebuie schimbată. (3) S-a constatat că *gradul de acomodare al cristalinului oscilează ușor tot timpul*, cu o frecvență de până la două oscilații/secundă. S-a sugerat că imaginea vizuală devine mai clară când oscilația puterii cristalinului se schimbă în direcție potrivită și mai slabă când puterea de refracție a cristalinului se schimbă într-o direcție greșită. Aceasta ar putea da o explicație rapidă pentru calea prin care puterea de refracție a cristalinului trebuie să se schimbe pentru a menține un focar potrivit.

Se presupune că ariile corticale care controlează acomodarea sint strâns paralele cu cele care controlează mișcările de fixație ale ochilor, cu integrarea finală a semnalelor vizuale în cortexul occipital și transmiterea semnalelor vizuale la mușchii ciliar prin aria pretectală și nucleul Edinger-Westphal.

Controlul diametrului pupilar

Stimularea nervilor parasimpatici excită mușchii sfincter pupilar, astfel scăzând deschiderea pupilară — aceasta se numește *mioză*. Pe de altă parte, stimularea nervilor simpatici excită fibrele radiare ale irisului și determină dilatarea pupilară — aceasta se numește *midriază*.

Reflexul fotomotor. Când cantitatea de lumina care pătrunde în ochi crește, pupila se contractă, o relație numită *reflex fotomotor*. Calea nervoasă pentru acest reflex este ilustrată în fig. 35-11. Când lumina influențează retina, impulsurile care rezultă trec prin nervii optici și tracturile optice către nucleii pretectali. De aici, impulsurile trec către *nucleul Edinger-Westphal* și în final înapoi, prin *nervii parasimpatici*, pentru a contracta sfincterul irisului. În întineric, reflexul este inhibat, ceea ce produce dilatația pupilei.

Rolul reflexului fotomotor este să ajute ochiul să se adapteze extrem de rapid în situațiile modificărilor iluminării, așa cum s-a explicat în capitoul precedent. Limitele diametrului pupilar sint între aproape 1,5 mm minimum și 8 mm maximum. Prin urmare, nivelul de adaptare la lumină care poate rezulta prin intervenția reflexului pupilar este de aproape 30/1.

REFERINȚE

Andersen, R.A.: Visual and eye movement functions of the posterior parietal cortex. *Annu. Rev. Neurosci.*, 12:377, 1989.
 Bahill, A.T. and Hamm, T.M.: Using open-loop experiments to study physiological systems, with examples from the human eye-movement systems. *News Physiol. Sci.*, 5:104, 1989.
 Blasdel, G.G.: Visualization of neuronal activity in monkey striate cortex. *Annu. Rev. Physiol.*, 51:561, 1989.
 DeValois, R.L. and DeValois, K.K.: *Spatial Vision*. New York, Oxford University Press, 1988.
 Guyton, D.L.: *Sights and Sounds in Ophthalmology: Ocular Motility and Binocular Vision*. St. Louis, C.V. Mosby Co., 1989.
 Hubel, D.H. and Wiesel, T.N.: Brain mechanisms of vision. *Sci. Am.*, 241(3):150, 1979.

Lennerstrand, G. et al (eds.): *Strabismus and Amblyopia*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
 Livingstone, M. and Hubel, D.: Segregation of form, color, movement and depth: Anatomy, physiology and perception. *Science*, 240:740, 1988.
 Lund, J.S.: Anatomical organization of Macaque monkey striate visual cortex. *Annu. Rev. Neurosci.*, 11:253, 1988.
 Reinecke, R.D. and Parks, M.M.: *Strabismus*. 3rd ed. East Norwalk, Conn., Appleton & Lange, 1987.
 Sparks, D.L.: Translation of sensory signals into commands for control of saccadic eye movements: Role of primate superior colliculus. *Physiol. Rev.*, 66:118, 1986.
 Wolfe, J.M. (ed.): *The Mind's Eye*. New York, W.H. Freeman and Co., 1986.

INTREBĂRI

1. Descrieți calea vizuală.
2. Descrieți în etape, stimularea și rolurile bastonașelor și conurilor, celulelor bipolare, celulelor horizontale, celulelor amacrine și celulelor ganglionare.
3. Explicați rolul inhibiției laterale în retină ca o metodă de percepție pentru contrastele foarte luminoase din câmpul vizual.
4. Explicați transmiterea semnalelor colorate prin celulele ganglionare.
5. Discutați retransmiterea semnalelor vizuale prin corpul geniculat lateral.
6. Unde anume în creier este localizat cortexul vizual primar?
7. Descrieți localizarea în cortexul primar a semnalelor din diferitele părți ale retinei.
8. Explicați de ce cortexul vizual percepe în principal linii și margini în locul suprafețelor plane din cadrul imaginii vizuale.
9. Precizați rolul cortexului vizual în analiza culorii.
10. Care sint cele trei perechi separate de mușchi extrinseci care controlează mișcările oculare? De asemenea, precizați căile nervoase pentru controlul mișcărilor oculare.
11. Explicați mecanismul feedback, de la ochi la creier și înapoi la mușchii extrinseci, care determină fixarea ochilor într-un punct anume din câmpul vizual.
12. Care este mecanismul nervos prin care se produce fuzionarea imaginilor vizuale de la cei doi ochi?
13. Explicați mecanismul nervos pentru controlul acomodării. Precizați unele dintre mijloacele prin care semnalele vizuale ajută la controlul acomodării.
14. Descrieți circuitul nervos de control al diametrului pupilar.

Simțul auzului; simțurile chimice ale gustului și mirosului

AUZUL

Prima jumătate a acestui capitol urmărește să descrie și să explice mecanismul prin care urechea recepționează undele sonore, le discriminează după frecvență și în final transmite informația auditivă către sistemul nervos central.

Membrana timpanică și sistemul oscular

Figura 36-1 ilustrează membrana timpanică (toba timpanică, în termeni comuni) și sistemul oscular, care conduc sunetele prin urechea medie. Membrana timpanică are o formă conică cu concavitatea îndreptată în jos și în afară, către canalul auditiv. De porțiunea centrală a membranei timpanice se atașează mînerul ciocanului. Pe de altă parte, ciocanul este legat strâns, prin ligamente, de nicovale, încât ori de câte ori ciocanul se mișcă, această mișcare se transmite nicovalei. La rîndul lui, celălalt capăt al nicovalei se atașează de trunchiul scăriței. Suprafața articulară a scăriței se atașează de labirintul membranos la nivelul ferestrei ovale de unde sunetele sînt conduse în cohlee, adică în urechea internă.

Oscioarele din urechea medie sînt suspendate prin ligamente în așa fel încît ciocanul și nicovale acționează ca o singură pîrghie care are punctul de sprijin în apropierea marginii membranei timpanice. Capul ciocanului este localizat pe partea opusă mînerului și astfel echilibrează aproape perfect brațele pîrghiei.

Prin articularea nicovalei cu scărița, aceasta din urmă este împinsă către înainte, spre lichidul cohlear, de fiecare dată cînd mînerul ciocanului se mișcă spre interior, și este trasă înapoi atunci cînd ciocanul se mișcă în afară; astfel la nivelul ferestrei ovale se produce deplasarea feței articulare a scăriței înăuntru și în afară.

Mînerul ciocanului este în mod constant împins înăuntru de mușchiul tensor al timpanului, al cărui tonus menține membrana timpanică în stare de tensiune permanentă. Aceasta face posibilă transmiterea către ciocan a vibrațiilor din orice porțiune a membranei timpanice; dacă membrana ar fi laxă, fenomenul nu ar fi posibil.

Suprafața membranei timpanice este de aproximativ 55 mm², în timp ce suprafața scăriței ajunge la 3,2 mm². Datorită sistemului de pîrghii descris și diferenței de 17 ori între suprafața membranei timpanice și a feței articulare a scăriței, presiunea exercitată asupra lichidului cohlear este de 22 de ori mai mare decît presiunea exercitată de undele sonore asupra membranei timpanice. Deoarece lichidul are de departe o inerție mai mare ca a aerului, este ușor de înțeles că pentru a produce vibrația lichidului este nevoie de o presiune mai mare decît pentru a produce vibrația aerului.

Atunci cînd sistemul oscular și timpanul lipsesc, undele sonore circulă direct prin aerul din urechea medie și pot intra în cohlee prin fereastra ovală. Cu toate acestea, în această situație sensibilitatea auzului este cu 15 pînă la 20 de decibeli inferioară transmisiei prin oscioare, adică echivalentul descreșterii de la vocea medie la un nivel al vocii abia perceptibil.

Atenuarea sunetelor prin contracția mușchilor stapedius și tensor al timpanului. Transmiterea unor sunete puternice la sistemul nervos central, prin sistemul oscular, declanșează un reflex care apare după o perioadă de 40-80 milisecunde și care conduce la contracția mușchilor scăriței și tensor al timpanului. Mușchiul tensor al timpanului trage mînerul ciocanului înăuntru, în timp ce mușchiul scăriței trage scărița în afară. Acțiunile celor doi mușchi sînt opuse și, prin aceasta, întregul sistem de oscioare devine foarte rigid, astfel încît transmiterea sunetelor cu frecvență joasă prin sistemul oscular scade mult, mai ales pentru sunetele cu o frecvență de sub 1000 de cicluri/secundă.

Acest reflex de atenuare scade intensitatea transmisiei sonore cu aproximativ 30-40 de decibeli, ceea ce reprezintă

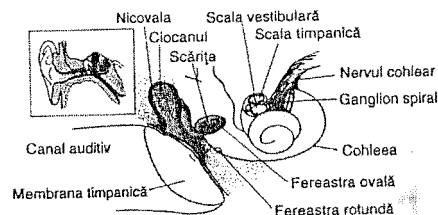


Fig. 36-1. Membrana timpanică, sistemul oscular al urechii medii și urechea internă.

diferența între un strigăt și o șoaptă. Funcționarea acestui mecanism are, probabil, două scopuri:

1. Să protejeze cohleea de vibrațiile nocive determinate de sunetele foarte tari;
2. Să mascheze sunetele cu o frecvență joasă din mediul înconjurător. Astfel, este anulată o mare parte din zgomotul de fond, ceea ce face posibilă concentrarea asupra sunetelor de peste 1000 de cicluri/secundă, frecvența la care se face în principal comunicarea verbală a informațiilor.

Un alt rol al mușchilor stapedius și tensor al timpanului este să scadă sensibilitatea auditivă a individului față de propria-i voce. Acest efect este produs prin semnale nervoase colaterale transmise la acești mușchi de către sistemul nervos central, în același timp cu activarea mecanismului vorbirii.

Transmisia sunetelor pe cale osoasă

Vibrațiile craniului se transmit, în mod permanent, lichidului cohlear, deoarece urechea internă, cohleea, este săpată într-o cavitate în stîncina osului temporal, care formează labirintul osos. Așadar, în anumite situații, cum ar fi purtarea unei căști auditive sau a unui vibrator electronic plasat pe oricare protuberanță a craniului, dar în special pe procesele mastoide, este posibilă perceperea de sunete de către persoana respectivă.

Cohleea

Cohleea este un sistem de tuburi spiralate, așa cum se observă în fig. 36-1 și în secțiune transversală în fig. 36-2 și 36-3. Ea se compune din trei tuburi diferite, spiralate și așezate unul lângă altul: rampa vestibulară, rampa medie și rampa timpanică. Rampa vestibulară și rampa medie sînt separate una de cealaltă prin membrana Reissner (denumită și membrana vestibulară) așa cum se vede în fig. 36-3; rampa timpanică este separată de rampa medie prin membrana bazilară. Pe suprafața membranei bazilare se găsește organul lui Corti, care conține mai multe celule senzitive electromecanice, numite celule cu cili. Acestea sînt organe terminale receptoare care generează impulsuri nervoase ca răspuns la vibrațiile sonore.

Figura 36-4 schematizează, pe o cohlee despiralată, funcția acesteia în conducerea vibrațiilor sonore. Mai întîi se observă că din figură lipsește membrana Reissner. Ea este atît de

subțire și ușor deplasată de vibrațiile sonore încît nu obstrucționează deloc pasajul acestora din rampa vestibulară către rampa medie. De aceea, neafectînd conducerea sunetelor, se consideră că rampa vestibulară și cea medie formează o singură cameră. Importanța membranei Reissner rezultă din aceea că ea menține lichidul special din rampa medie, necesar la rîndul lui pentru funcția celulelor ciliate, aceea de recepție a sunetelor.

Atașarea suprafeței articulare a scăriței de fereastra ovală permite vibrațiilor sonore să pătrundă în rampa vestibulară. Fața articulară a scăriței acoperă fereastra ovală și este legată de marginea ei printr-un ligament inelar relativ lax care permite tălpii scăriței să se miște în afară și înăuntru o dată cu vibrațiile sonore. Deplasarea spre interior produce mișcarea lichidului înspre rampele vestibulară și medie, iar deplasarea în afară determină revenirea lichidului la poziția inițială.

Membrana bazilară și rezonanța în cohlee. Membrana bazilară este o membrană fibroasă care separă rampa medie de rampa timpanică. Ea conține 20.000 pînă la 30.000 de fibre bazilare care se proiectează de la centrul osos al cohleei, modiol, către peretele extern. Fibrele sînt tari, elastice, cu o structură asemănătoare cu a unui pai, cu capătul bazal fixat pe axul osos al cohleei (modiol), iar cu capătul distal nefixat; mai exact încastrat în membrana bazilară laxă. Deoarece aceste fibre sînt tari și libere la un capăt ele pot vibra ca și corzile unei armonice.

Lungimea fibrelor bazilare crește, progresiv, de 12 ori, de la aproximativ 0,04 mm la baza cohleei, în apropierea ferestrei rotunde și a celei ovale pînă la 0,5 mm în vîrfurile cohleei. Pe de altă parte, diametrul fibrelor scade de la bază către helicotrema, așa încît și rigiditatea lor în ansamblu scade mai mult de 100 de ori. Fibrele scurte, din apropierea ferestrei ovale, vibrează la o frecvență înaltă, în timp ce fibrele lungi din vîrfurile cohleei vibrează la o frecvență joasă.

Astfel, rezonanța cu frecvențele înalte a membranei bazilare se produce în apropierea bazei, acolo unde undele sonore pătrund, prin fereastra ovală, în cohlee; rezonanța cu frecvențele joase apare în apropierea vîrfurilor cohleei, datorită în principal diferenței de rigiditate a fibrelor, dar și a creșterii "încărcării" membranei bazilare cu cantități suplimentare de lichid care trebuie să vibreze o dată cu membrana din regiunea apexului.

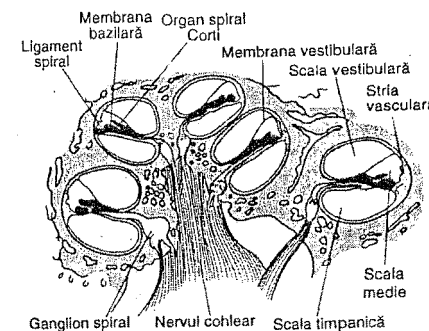


Fig. 36-2. Cohleea. (După Goss, C.M. [ed.]: Gray's Anatomy of the Human Body, Philadelphia, Lea & Febiger)

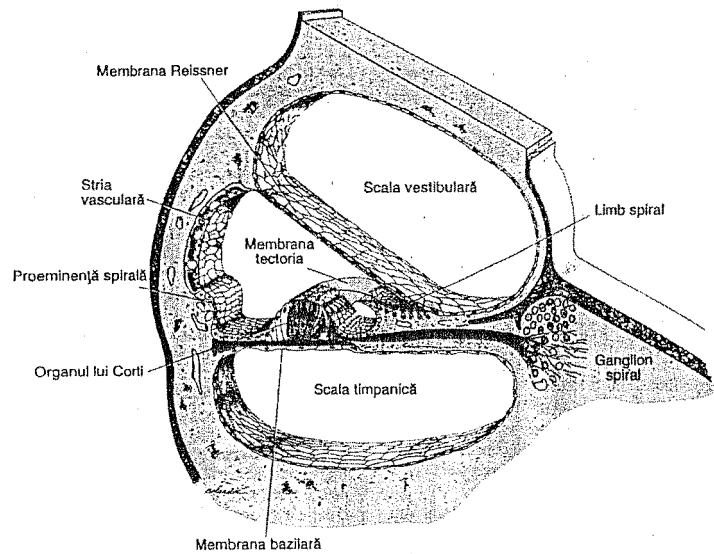


Fig. 36-3. Secțiune prin una din spiralele cohleei (Desenat de S.C.Keene din: Fawcett, Bloom și Fawcett: A Textbook of Histology, 11^{ed.}, Philadelphia, W.B.Saunders Comp., 1986).

Transmiterea undelor sonore prin cohlee – "unda mobilă"

Atunci când talpa scăriței se deplasează brusc înăuntru, fereastra rotundă bombează instantaneu în afară, deoarece cohleea este înconjurată din toate părțile de pereții osoși. De aceea, efectul inițial al deplasării ferestrei ovale spre interior este bombarea membranei bazilare de la baza cohleei înspre fereastra rotundă. Astfel, tensiunea elastică care ia naștere în fibrele bazilare, atunci când acestea se îndoaie către fereastra rotundă, inițiază o undă care "călătorește" de-a lungul membranei bazilare către helicotrema, așa cum se vede în fig.36-5. Fig.36-5 A arată mișcarea unei unde cu frecvență înaltă, la baza membranei bazilare. Fig.36-5 B arată mișcarea unei unde cu frecvență medie, iar fig.36-5 C mișcarea unei unde cu frecvență foarte joasă. Mișcarea unei de-a lungul membranei bazilare este comparabilă cu deplasarea undelor pe suprafața unui lac.

Modelul de vibrație a membranei bazilare la diferite frecvențe sonore. În fig.36-5 se observă unele modele de transmisie pentru unde sonore cu frecvențe diferite. Fiecare undă este relativ slabă la debut, dar devine puternică când atinge acea porțiune a membranei bazilare care are o frecvență naturală de rezonanță egală cu frecvența sunetului. În acest punct, membrana bazilară poate vibra cu mare ușurință și cu amplitudine maximă, încât energia undei este complet disipată. Ca urmare, unda dispare dincolo de acest punct și își încetează călătoria pe distanța ce mai rămâne din membrana bazilară. O undă sonoră cu o frecvență înaltă călătorește numai pe o distanță scurtă după care dispare; o undă cu o frecvență medie călătorește doar jumătate de distanță, după care dispare; și în sfârșit, o undă sonoră cu o frecvență foarte joasă călătorește întreaga distanță de-a lungul membranei bazilare.

Astfel, amplitudinea maximă pentru un sunet cu o frecvență de 8000 cicl/secundă apare în apropierea bazei cohleei, în timp ce aceea pentru frecvențe mai mici de 200 cicl/secundă este întotdeauna la vârful membranei bazilare, în apropierea helicotremei, unde rampa vestibulară se deschide în rampa timpanică.

Funcționarea organului Corti

Organul lui Corti, ilustrat în fig.36-2, 36-3 și 36-6, este organul receptor care generează impulsuri nervoase ca răspuns la vibrația membranei bazilare. Se observă că organul lui Corti se întinde pe suprafața fibrelor bazilare și a membranei bazilare. Receptorii senzoriali existenți în organul lui Corti sînt două tipuri de *celule ciliate* așezate astfel: un singur rând de *celule ciliate interne*, în număr de 3500 și

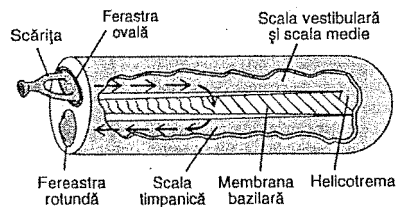


Fig.36-4. Mișcarea lichidului în cohlee consecutiv împingerii înalte a scăriței.

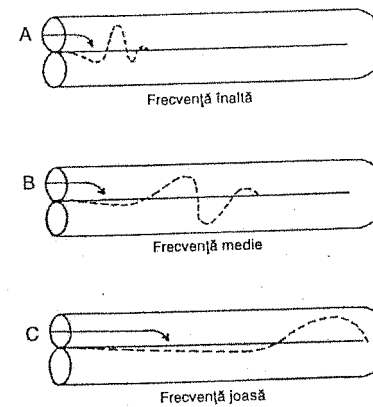


Fig.36-5. Propagarea "undelor mobile" cu frecvență înaltă, medie și joasă de-a lungul membranei bazilare.

măsurînd fiecare 12 micrometri în diametru și 3 sau 4 rînduri de *celule ciliate externe*, în număr de aproape 15000 și avînd diametrul de numai 8 micrometri. La polul bazal și pe laturile celulelor ciliate există sinapse cu o rețea de nervi cohleari, mai precis cu terminațiile lor. Acestea merg la *ganglionul spiral al lui Corti* care se găsește în modiol (axul osos al cohleei). La rîndul lui, ganglionul spiral trimite axoni în *nervul cohlear* și apoi în sistemul nervos central, la nivelul părții superioare a bulbului.

Excitarea celulelor ciliate. Se observă în fig.36-6 niște peri foarte fini, *stereocilii*, care aparțin celulelor ciliate. Ei se proiectează sau se încastrează într-un strat de gel al *membranei tectoria*, care se întinde deasupra stereociliilor în rampa mijlocie. Aplecarea cililor într-o direcție depolarizează celulele senzoriale, iar aplecarea lor în direcția opusă le hiperpolarizează. Acest fenomen este urmat de excitarea fibrelor nervoase care fac sinapsa la polul bazal al celulelor cu cili.

Mișcarea fibrelor bazilare în sus deplasează ciliul în sus și înăuntru. Apoi, cînd membrana bazilară se mișcă în jos, ciliul se deplasează în jos și în afară. Deplasarea înăuntru și în afară produce îndoirea într-o parte și în alta a cililor la

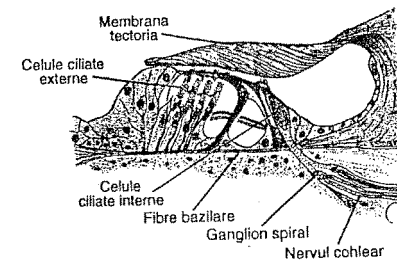


Fig.36-6. Organul Corti; sint' ilustrate, în special, celulele ciliate și membrana tectoria ce acoperă ciliul.

contactul lor cu membrana tectoria. Astfel, celulele ciliate sînt excitate de fiecare dată cînd membrana bazilară vibrează.

Cînd fibrele bazilare se înclină către rampa vestibulară, celulele ciliate se depolarizează, iar dacă mișcarea se face în direcție opusă, ele se hiperpolarizează; în felul acesta apare potențialul alternant al celulelor receptoare. Acestea la rîndul lor stimulează terminațiile nervului cohlear care fac sinapse la polul bazal al celulelor senzoriale. Se crede că un neurotransmițător, posibil glutamatul, este eliberat în aceste sinapse de către celulele ciliate, în timpul depolarizării; dar acest mecanism nu este sigur.

Determinarea frecvenței sunetului – principiul "localizării"

Din discuțiile de pînă acum, din cadrul acestui capitol, a reieșit că undele sonore cu o frecvență joasă determină activarea membranei bazilare de lângă apexul cohlear, sunetele cu o frecvență înaltă activează membrana bazilară de la baza cohleei, iar sunetele cu frecvență intermediară activează porțiunea membranei bazilare situată între cele două extreme. Mai mult, pe calea nervoasă acustică, de la cohlee la cortexul cerebral există permanent o anume organizare spațială a fibrelor nervoase. Înregistrarea semnalelor din tracturile auditive din trunchiul cerebral și din cîmpurile receptoare auditive din cortexul cerebral arată că neuroni specifici sînt activați de către frecvențe sonore specifice. Astfel, metoda diferenciată utilizată de către sistemul nervos pentru detectarea diferitelor frecvențe sonore este să determine locul unde membrana bazilară este cel mai mult stimulată. Acesta se numește *principiul localizării* pentru determinarea frecvenței (sau înălțimii) sunetului.

Determinarea intensității sunetului

Intensitatea sunetului este determinată pe cel puțin trei căi diferite. Prima, dacă intensitatea sunetului este mare, amplitudinea vibrației membranei bazilare și deci și a celulelor ciliate crește, iar acestea din urmă excită terminațiile nervoase cu o frecvență mai mare. În al doilea rînd, pe măsură ce amplitudinea vibrațiilor crește, sînt excitate tot mai multe celule ciliate din vecinătatea porțiunii rezonante a membranei bazilare, ceea ce determină *sumarea spațială* a impulsurilor; aceasta conduce la o transmitere a informațiilor prin mai multe fibre față de cîteva în mod obișnuit. În al treilea rînd, unele celule ciliate nu sînt stimulate decît dacă vibrația membranei bazilare atinge o intensitate relativ mare; astfel, se crede că stimularea pe această cale a celulelor senzoriale permite sistemului nervos să evalueze sunetele ca fiind foarte puternice.

Detectarea modificărilor de intensitate a sunetelor. În cazul sunetului, senzația interpretată se modifică într-o proporție aproximativ egală cu rădăcina cubică a intensității sunetului real. Exprimat în alt mod, urechea poate discrimina diferențe în intensitatea sunetului, de la șoapta cea mai moale pînă la zgomotul cel mai tare posibil, reprezentînd o creștere a energiei sunetului de un *trilion de ori* sau a amplitudinii mișcărilor membranei bazilare de un milion de ori. Deci, urechea interpretează această mare diferență în nivelul sunetului cu un ordin de mărime de aproximativ 10 mii de ori. Astfel, scara de intensități este mult "comprimată" de către mecanismele percepției sonore din sistemul auditiv.

Aceasta, evident, permite unei persoane să interpreteze diferențele în intensitatea sunetelor între limite extrem de largi, cu mult mai largi decât în cazul absenței acestui fenomen.

Decibelul ca unitate. Deoarece urechea poate detecta și discrimina sunete cu intensități cuprinse între limite foarte diferite, intensitatea sunetelor este de obicei exprimată sub forma logaritmului intensității lor reale. Creșterea de 10 ori a energiei sunetului reprezintă un *bel*, iar 0,1 bel înseamnă un *decibel*. Un decibel reprezintă creșterea de 1,26 ori a energiei sunetului. Un alt motiv pentru care se utilizează sistemul decibel în exprimarea transformării intensității sunetelor este acela că în limitele uzuale (ale intensității sunetelor) necesare comunicării, urechea poate distinge ușor o schimbare de un decibel a intensității sunetului.

Limitele de frecvență ale auzului. O persoană tânără poate să audă, înainte ca auzul să îmbătrânească, sunete cu o frecvență în general cuprinsă între 20-20.000 de cicl/secundă. Totuși, limitele spectrului de frecvență depind în mare măsură și de intensitatea sunetului. Când intensitatea sa este foarte mică, limitele de frecvență ale sunetului prezent se situează între 500-5000 cicl/secundă și numai sunetele cu intensitate mare pot atinge limitele cuprinse între 20-20.000 cicl/secundă. La persoanele vârstnice limitele frecvenței scad la 50-8.000 cicl/secundă sau chiar mai puțin.

Mecanismele auditive centrale

Calea auditivă

Figura 36-7 ilustrează căile auditive principale. Se observă că fibrele nervoase din *ganglionul spiral al lui Corti* intră în *nucleii cohleari dorsal și ventral*, localizați în partea superioară a bulbului rahidian. În acest punct toate fibrele fac sinapsă iar neuronii de ordinul al doilea trec aproape toți de partea opusă a trunchiului cerebral și se îndreaptă prin *corpul trapezoid* către *nucleul olivar superior*. Totuși, unele fibre nervoase de ordinul doi rămân ipsilateral și se îndreaptă către *nucleul olivar superior* de aceeași parte. De la nucleul olivar superior, calea auditivă trece în sus prin *lemniscul lateral*; unele fibre se termină în *nucleul lemniscului lateral*. Multe dintre ele traversează acest nucleu și ajung în colicul inferior unde se termină toate sau aproape toate fibrele. De aici, calea auditivă merge către *nucleul geniculat medial* unde toate fibrele fac din nou sinapsă. În sfârșit, calea auditivă se continuă cu *radițiile auditive* către *cortexul auditiv*, localizat în principal în girusul superior al lobului temporal.

În legătură cu calea auditivă există mai multe puncte de interes special. În primul rând, semnalele de la ambele urechi sînt transmise prin căile auditive ambelor părți ale creierului, cu o ușoară preponderență a transmisiei în calea contralaterală. În plus, apar încrucișări între cele două căi în cel puțin trei locuri diferite din trunchiul cerebral.

În al doilea rând există multe fibre colaterale care pleacă din tracturile auditive și trec direct în sistemul reticulat activator din trunchiul cerebral. Acest sistem proiectează difuz în sus către cortexul cerebral și în jos către măduva spinării și în felul acesta poate activa întregul sistem nervos ca răspuns la un sunet intens. În al treilea rând, pe tot traseul căii auditive de la cohlee până la cortex se menține un grad înalt de orientare spațială (tonotopie - n.trad.).

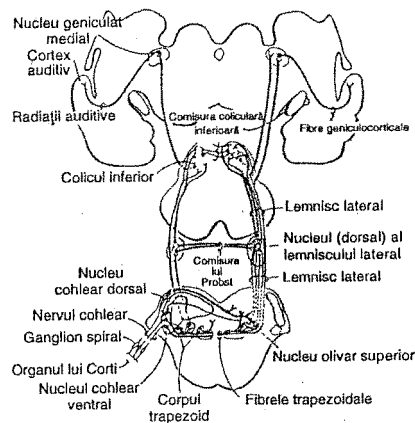


Fig.36-7. Calea auditivă (Modificat după Crosby, Humphrey și Lauer, Correlative Anatomy of the Nervous System, New York, Macmillan, 1962).

Rolul cortexului cerebral în auz

Ariile de proiecție ale căilor auditive pe cortexul cerebral sînt ilustrate în fig.36-8; aici se observă cum cortexul auditiv se întinde în principal *lanivelul marginii superioare a girusului temporal superior* dar, de asemenea, se întinde și *peste marginea laterală a lobului temporal*, peste cea mai mare parte a *cortexului insular* și chiar în partea cea mai laterală a *operculei parietale*. În fig.36-8 se observă două arii separate: *cortexul auditiv primar și cortexul auditiv de asociație* (numit și *cortexul auditiv secundar*). Cortexul auditiv primar este excitat direct de proiecțiile din corpul geniculat medial, în timp ce ariile auditive de asociație sînt secundar excitate de către impulsuri din cortexul auditiv primar și de proiecții din ariile de asociație talamice adiacente corpului geniculat medial.

Percepția frecvenței sunetului în cortexul auditiv primar. În cortexul auditiv primar și în ariile auditive de asociație au fost găsite cel puțin 6 hărți *tonotopice*. În fiecare din aceste hărți sunetele cu frecvență înaltă excită neuronii de la un capăt al hărții, pe cînd sunetele cu frecvență joasă excită neuronii de la capătul opus. În majoritate, sunetele cu frecvență joasă sînt localizate anterior, așa cum se vede în fig.36-8, iar sunetele cu frecvență înaltă posterior. Totuși aceasta nu este valabil pentru toate hărțile. Întrebarea pe care și-o poate pune cineva este: de ce cortexul auditiv are atîtea hărți tonotopice diferite? Răspunsul este probabil acela că fiecare din ariile separate analizează sunetele după caracteristicile lor specifice. De exemplu, în cortexul auditiv primar, una dintre hărțile cele mai mari discriminează cu mare siguranță frecvența sunetelor și dă persoanei respective senzația fizică de înălțime a sunetului. Se pare că o altă hartă este utilizată pentru detectarea direcției din care vine sunetul.

Discriminarea de către cortexul auditiv a tipurilor de sunete. Îndepărtarea bilaterală completă a cortexului auditiv nu împiedică pisica sau maimuța să detecteze sunetele sau să reacționeze direct la sunete. Totuși, uneori capacitatea de a discrimina sunete cu înălțimi diferite și în special *tipuri de sunete* este mult diminuată sau chiar abolită. De exemplu, un animal care a fost antrenat să recunoască o combinație

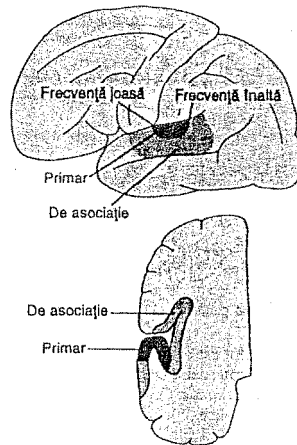


Fig.36-8. Cortexul auditiv.

sau secvență de tonuri, unul urmînd după celălalt într-un model particular, își pierde această capacitate dacă îi este distrus cortexul auditiv. Mai mult, el nu poate reînvia acest tip de răspuns. Deci, cortexul auditiv este important pentru discriminarea *tipurilor tonale și secvențiale* de sunet.

Despre distrugerea totală la om a celor două arii auditive primare se spune că scade mult sensibilitatea auzului, ceea ce este diferit de efectul la animalele inferioare. Cu toate acestea, această informație nu este clară. Pe de altă parte, distrugerea cortexului auditiv primar numai pe o singură parte la om are un efect mic asupra auzului, datorită conexiunilor prin încrucișări în calea nervoasă dintr-o parte în alta.

Discriminarea direcției din care vin sunetele

Distrugerea, atît la animale cît și la om, a cortexului auditiv din ambele părți ale creierului determină pierderea, aproape în întregime, a capacității de a detecta direcția din care vin sunetele. Chiar dacă mecanismul acestui proces de detecție începe în nucleul olivar superior, este nevoie și de integritatea căilor nervoase pe tot parcursul dintre nucleu și cortex pentru interpretarea semnalelor. Mecanismul se pare că este următorul:

În primul rînd nucleul olivar superior este divizat în două secțiuni: (1) *nucleul olivar superior medial* și (2) *nucleul olivar superior lateral*. Nucleul lateral este specializat în detectarea direcției din care vin sunetele, pe baza *diferenței dintre intensitățile sunetului* care ajunge la cele două urechi, probabil prin simpla comparare a celor două intensități și trimiteră unei semnal potrivit către cortexul auditiv pentru a estima direcția.

Pe de altă parte, *nucleul olivar superior medial* are un mecanism specific pentru a *detecta decalajul în timp dintre semnalele acustice care intră în cele două urechi*. În acești nucleu se găsește un număr mare de neuroni care au două dendrite principale, una proiectîndu-se la dreapta și cealaltă la

sînga. Semnalul acustic de la urechea dreaptă influențează dendrita dreaptă iar semnalul de la urechea sîngă influențează dendrita sîngă. Intensitatea excitației fiecăruia din acești neuroni este strîns legată de decalajul specific între semnalele acustice de la cele două urechi. Astfel, neuronii din apropierea unei margini a nucleului răspund maximal la un decalaj scurt, în timp ce neuronii din apropierea marginii opuse răspund la un decalaj foarte lung, iar neuronii dintre ei răspund la decalaje intermediare. Pe de altă parte, în nucleul olivar superior medial apare modelul spațial de stimulare neuronală cu sunete din partea anterioară a capului, care stimulează maximal un set de neuroni olivari, în timp ce sunete care provin din diferite unghiuri laterale, stimulează celelalte seturi de neuroni situați în partea opusă neuronilor stimulați de sunetul frontal. Această orientare spațială a semnalelor este transmisă pe toate căile la cortexul auditiv unde direcția sunetului este determinată de locul din cortex care este stimulat maximal.

Mecanismul de detecție a direcției sunetului arată din nou cum informația din semnalele senzoriale este disecată atunci cînd semnalele traversează nivele diferite de activitate neuronală. În acest caz, "calitatea" de direcție a sunetului este separată de alte calități ale sale.

Tipurile de surditate

Surditatea este cel mai frecvent împărțită în două tipuri: primul, determinat de slăbirea cohleei sau a nervului auditiv, care mai este cunoscut sub numele de "surditate nervoasă" (sau "de percepție" n.trad.) și al doilea, determinat de slăbirea mecanismului de transmitere a sunetului spre cohlee, care mai este denumită și "surditate de transmisie". Este evident că, dacă cohlea și nervul auditiv sînt complet distruse, persoana este surdă permanent. Totuși, dacă cohlea și nervul sînt încă intacte, dar sistemul ocular a fost distrus, undele sonore mai pot fi conduse în cohlee pe cale osoasă.

Audiograma în surditatea de transmisie. Un exemplu clinic de surditate este aceea produsă în urma infecțiilor repetate din urechea medie. Cu timpul, prin fibrozarea urechii medii, apare surditate. În această situație, undele sonore nu mai pot fi transmise ușor prin sistemul de oscioare, de la membrana timpanică la fereastra ovală. Fig.36-9 ilustrează audiograma unei persoane cu surditatea "urechii medii". În acest caz, conducerea osoasă este normală la toate frecvențele, dar conducerea aeriană este mult deprimată, mai ales pentru frecvențele joase.

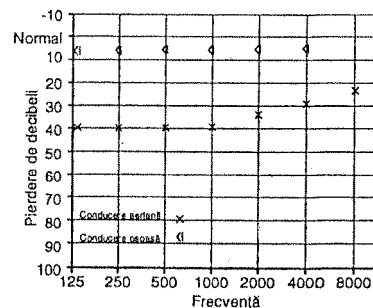


Fig.36-9. Audiogramă înregistrată în cazul surdității prin scleroza urechii medii.

În acest tip de surditate fața articulară a scârței este "anchilozată" prin creșterea osului peste marginile ferestrei ovale. În această situație persoana devine surdă total pentru conducerea aeriană, dar poate fi făcută să audă din nou aproape normal, prin îndepărtarea chirurgicală a scârței și înlocuirea ei cu o proteză de teflon sau metal, care să transmită sunetele de la nicovală la fereastra ovală.

SIMȚUL GUSTULUI

Gustul este, în special, funcția mugurilor gustativi din cavitatea bucală, dar se cunoaște că și simțul mirosului contribuie în mare măsură la producerea senzației gustative. Importanța sa este legată de faptul că permite selecția alimentelor în acord cu dorințele și probabil în acord cu necesitățile tisulare pentru substanțe nutritive specifice.

Senzația primară de gust

Identitatea substanțelor chimice specifice care excită receptorii pentru gust este încă incompletă. Totuși, studiile psihofiziologice și neurofiziologice au identificat cel puțin 13 posibili sau probabili receptori chimici în celulele gustative. Din punct de vedere practic, pentru analiza gustului, calitățile de percepție ale receptorilor gustativi au fost împărțite în patru categorii generale numite *senzații gustative primare*. Acestea sînt: *acru, sărat, dulce, amar*.

Gustul acru. Gustul acru este dat de acizi; intensitatea senzației de acru este aproximativ proporțională cu logaritmul concentrației ionilor de hidrogen. Cu alte cuvinte, cu cît este mai puternic un acid, cu atît mai intensă este senzația de acru.

Gustul sărat. Gustul sărat este dat de săruri ionizate. Calitatea gustului variază oarecum de la o sare la alta, deoarece formarea senzației de sărat necesită și alte senzații gustative pe lângă cea pentru sărat.

Gustul dulce. Gustul pentru dulce nu este determinat de o singură clasă de substanțe chimice. Unele dintre acestea sînt: zaharuri, glicoli, alcooli, aldehide, cetone, amide, esteri, aminoacizi și altele. Se observă că cele mai multe dintre substanțele care determină senzația de dulce sînt de natură organică. Este interesant de subliniat că modificări ușoare în structura chimică, cum ar fi adăugarea unui simplu radical, poate adesea să schimbe gustul substanței din dulce în amar.

Gustul amar. Gustul amar, ca și gustul dulce, nu este determinat de un singur tip de agent chimic; dar și în acest caz, substanțele care determină senzația de amar sînt aproape în întregime substanțe organice. Senzații gustative amare sînt produse cu o mare probabilitate de două clase particulare de substanțe: (1) substanțe organice cu lanț lung care conțin azot și (2) alcaloizi. Grupa alcaloizilor cuprinde o serie de medicamente utilizate în terapeutică: chinine, cafeina, stricina și nicotina.

Dacă gustul alimentului este intens amar, persoanele sau chiar animalele resping alimentul. Aceasta este, fără îndoială, o funcție protectivă importantă, deoarece multe dintre toxinele letale din otrăvurile vegetale sînt alcaloizi și toate au un gust amar puternic.

Mugurele gustativ și rolul său

Fig. 36-10 ilustrează un mugure gustativ, care are un diametru în jur de 1/30 mm și o lungime în jur de 1/16 mm.

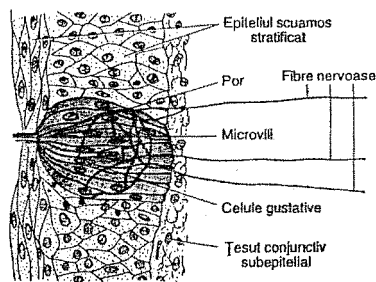


Fig. 36-10. Mugurele gustativ.

Mugurele gustativ este compus din aproape 40 de celule epiteliale modificate, unele dintre ele fiind *celule de susținere* iar altele *celule gustative*. Celulele epiteliale din vecinătate, prin diviziuni mitotice, înlocuiesc în mod continuu celulele gustative; astfel, există celule gustative tinere și altele mature; acestea din urmă se întind spre centrul mugurelui și, în curând, se vor rupe și dizolva. Durata de viață a celulelor gustative la mamifere este în jur de 10 zile, dar la om nu este cunoscută.

Celulele gustative situate mai spre suprafață se găsesc așezate în jurul unui *por gustativ* abia perceptibil, așa cum se vede în fig. 36-10. De la fiecare celulă pleacă numeroși *microvilli* sau *peri gustativi*; ei se îndreaptă către suprafața externă a porului gustativ pătrunzând în cavitatea bucală. Acești microvilli reprezintă suprafața receptoare pentru gust.

Printre celulele gustative se află întrecută o rețea de *fibre nervoase gustative* care sînt stimulate de către celulele receptoare gustative. În apropierea membranelor celulelor gustative din vecinătatea fibrelor nervoase se găsesc microvezicule încărcate cu un posibil neurotransmițător care excită fibrele nervoase ca răspuns la stimularea gustativă.

Localizarea mugurilor gustativi în anumite zone speciale prezintă o importanță mare pentru formarea senzațiilor gustative primare. Gusturile sărate și dulcele sînt percepute în principal la vârful limbii, gustul acru pe cele două părți laterale, iar gustul amar la baza limbii și pe palatul moale. Un adult normal are în jur de 10.000 de muguri gustativi.

Specificitatea mugurilor gustativi pentru stimuli gustativi primari. Studiile cu microelectrozi pe mugurii gustativi singurari în timpul stimulării lor succesive cu cele patru tipuri diferite de stimuli gustativi primari au demonstrat că cei mai mulți dintre ei pot fi stimulați de doi, trei, poate patru sau chiar și de alți stimuli gustativi care nu intră în categoria celor primari. Însă, de obicei, predomină unul sau două dintre categoriile de gusturi descrise.

Mecanismul stimulării mugurelui gustativ. Potențialul de receptor. Membrana celulei gustative, la fel ca și la alte celule receptoare senzoriale, este încărcată negativ la interior, în opoziție cu exteriorul care este pozitiv. Atunci cînd o substanță gustativă este aplicată pe suprafața perilor gustativi are loc o pierdere parțială a acestui potențial negativ, adică celula gustativă se *depolarizează*, iar potențialul de repaus se transformă în *potențial de recepție* pentru gust.

Mecanismul prin care substanțele stimulante reacționează cu microvilli gustativi și produc potențialul receptor se pare că este următorul: substanțele chimice se leagă de moleculele proteice receptoare care pătrund în membrana microvillilor și deschid canale ionice; canalele ionice o dată deschise permit pătrunderea ionilor de sodiu, care vor depolariza celula.

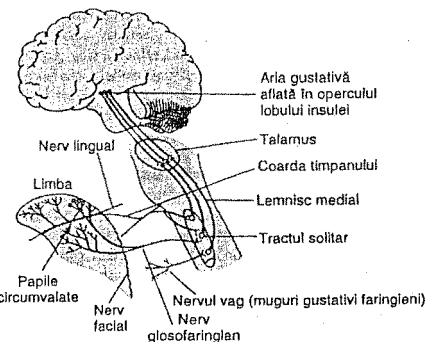


Fig. 36-11. Transmiterea impulsurilor gustative în sistemul nervos central.

Transmiterea semnalului gustativ către sistemul nervos central

Figura 36-11 ilustrează căile nervoase de transmitere a semnalelor gustative, prin mai mulți nervi cranieni, de la limbă și regiunea faringiană pînă în sistemul nervos central. Mai întii, toate filetele nervoase gustative pătrund în *tractul solitar* al trunchiului cerebral, fac sinapsă în *nucleii din tractul solitar*, iar neuronul de ordinul al II-lea trimite fibre spre o zonă mică talamică localizată puțin medial față de proiecțiile talamice ale regiunii faciale din sistemul senzitiv somatic. Din talamus, neuronii de ordinul al III-lea trimit fibre către *porțiunea inferioară a girusului postcentral din cortex*, proiectîndu-se în apropierea ariei de proiecție senzitivă somatică a limbii.

Reflexele gustative integrate în trunchiul cerebral. Un număr mare de impulsuri este transmis în interiorul trunchiului cerebral însuși, de la nivelul tractului solitar către *nucleii salivari superiori și inferiori*. De aici impulsurile efectorii pleacă către glandele salivare submandibulare, sublinguale și parotide pentru a ajuta la controlul salivării în timpul ingestiei alimentelor.

Preferințele gustative și controlul dietei

Preferințele gustative înseamnă, mai simplu, că un animal va alege anumite tipuri de alimente în favoarea altora. El utilizează în mod automat aceasta pentru a-l ajuta la controlul dietei pe care o consumă. Pe deasupra, preferințele sale gustative sînt de multe ori în acord cu necesitățile organismului pentru anumite substanțe specifice. De exemplu, animalele adrenalectomizate selectează în mod automat apa de băut cu o concentrație mare de clorură de sodiu în raport cu apa pură și, în unele situații, aceasta este suficientă pentru a suplini necesarul organismului și a preveni moartea care poate apare în urma depleției saline.

Fenomenul preferinței gustative, aproape sigur, este rezultatul unui mecanism localizat în sistemul nervos central și nu al unui mecanism din receptorii gustativi. Motivul pentru care se acreditează că preferința gustativă este, în principal, un fenomen central, este acela că experiențe gustative

prealabile ale individului, plăcute sau neplăcute, joacă un rol major în stabilirea diferitelor preferințe gustative. De exemplu, dacă o persoană capătă indispoziție imediat după ce a consumat un anumit tip de aliment, ea va dezvolta o preferință gustativă negativă sau o aversiune gustativă pentru acel tip de aliment, tot timpul după aceea.

SIMȚUL MIROSULUI

Simțul mirosului este, dintre toate simțurile noastre, cel mai puțin înțeles. Și aceasta, deoarece, cel puțin în parte, simțul mirosului ca fenomen subiectiv nu poate fi studiat cu ușurință la animalele inferioare. O altă problemă complicată este că, în comparație cu animalele, la om el este aproape rudimentar.

Mucoasa olfactivă

Mucoasa (membrana) olfactivă se întinde pe treimea superioară a fiecărei nări, așa cum este ilustrat în fig. 36-12. Medial, ea se pliază în jos spre suprafața septului și lateral peste cornetul superior și suprafața superioară a cornetului mijlociu.

Celulele olfactive. Ele sînt celulele receptoare pentru senzația de miros. Sînt celule nervoase bipolare care provin din sistemul nervos însuși. În epitelul olfactiv există aproape 100 de milioane de asemenea celule. Cum se observă și în fig. 36-13, polul dinspre mucoasă al celulelor olfactive formează un buton prin care se proiectează 6 pînă la 12 *peri* sau *cili* olfactivi de peste 200 de microni lungime, către mucusul care captușește suprafața internă a cavității nazale. Acești peri sau cili olfactivi formează în mucusul în care pătrunde o pătură densă; ei sînt cei care reacționează la mirosurile din aer și apoi stimulează celulele olfactive, așa cum vom discuta ulterior.

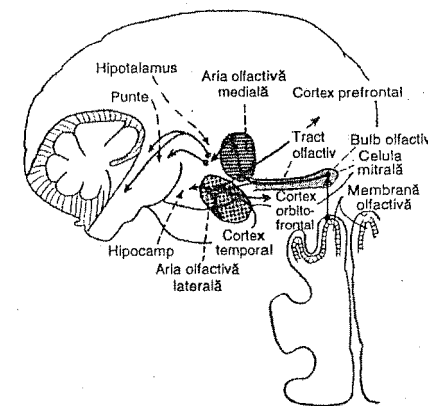


Fig. 36-12. Conexiunile neuronale ale sistemului olfactiv.

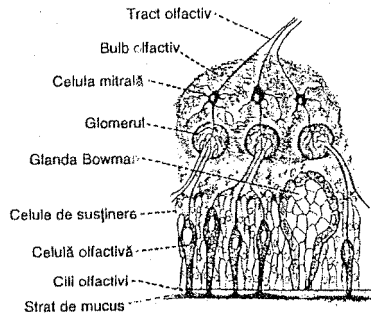


Fig. 36-13. Structura membranei olfactive.

Stimularea celulelor olfactive

Cilul este porțiunea din celula olfactivă care răspunde la stimulii chimici olfactivi. Membranele cililor conțin un număr mare de molecule proteice care pătrund prin membrană. De ele se leagă diferite substanțe mirositoare. Aceste proteine se numesc *proteine de legare a substanțelor mirositoare*.

Au fost propuse două teorii care explică mecanismul excitației: teoria mai simplă sugerează că moleculele proteice, în momentul când leagă substanța odorantă, se transformă în canale ionice, care se deschid și permit pătrunderea în celulă a ionilor de sodiu încărcăți pozitiv; aceștia, la rândul lor, produc depolarizarea celulei. A doua teorie propune că legarea substanțelor mirositoare determină proteinele de legătură să se transforme într-o adenilat-ciclază activată. Un capăt al ei pătrunde în interiorul celulei și catalizează formarea de AMPc. AMP ciclic acționează pe multe alte proteine membranare pentru a deschide prin ele canale ionice. Acest al doilea mecanism conferă receptorului o sensibilitate extrem de mare datorită efectului în cascadă care apare, și deci stimularea cea mai fină va fi capabilă să declanșeze o reacție.

În afara mecanismului chimic de bază prin care celulele olfactive sînt stimulate, există mai mulți factori fizici care afectează gradul de stimulare. În primul rînd, pot fi mirosite doar acele substanțe volatile care sînt adulate în nări. În al doilea rînd, substanțele stimulante trebuie să fie ușor solubile în apă, încît să poată să treacă prin mucus și să atingă celulele olfactive. În al treilea rînd, ele trebuie să fie și ușor solubile în lipide, pentru că, se pare, constituenții lipidici ai membranei celulare resping substanțele mirositoare și le pot astfel îndepărta de pe receptorii proteici.

Cercetarea senzațiilor primare de miros

Cei mai mulți fiziologi sînt convinși că multe senzații de miros se bazează doar pe câteva senzații primare, așa după cum vederea și gustul se bazează fără excepție pe câteva senzații. Pe de altă parte, în clasificarea senzațiilor primare ale mirosului au fost obținute doar unele succese minore. Pe baza testelor fiziologice și a unor studii de potențiale de acțiune înregistrate din puncte variate ale căii olfactive nervoase s-a postulat că există doar 7 clase de agenți stimulanți olfactivi preferențiali care excită celulele olfactive.

Această clasificare a stimulilor olfactivi este următoarea:

1. Camfor.
2. Mosc.
3. Floral.
4. Mentolat.
5. Eteric.
6. Pătrunzător (usturoiat).
7. Putrid.

Totuși, nu se poate spune că această listă reprezintă adevărata clasificare a senzațiilor de miros, mai ales că ea reprezintă rezultatul unuia din multe încercări de clasificare a lor.

Gradele de intensitate ale mirosurilor. Pragul de concentrație a substanțelor care declanșează mirosul este adesea de a milioana parte dintr-un gram/litru de aer. Concentrațiile de 10 pînă la 50 de ori valorile prag pot declanșa o senzație de miros cu intensitate maximă. Acest fapt este în contradicție cu celelalte sisteme senzoriale din organism la care limitele de detecție sînt enorme de exemplu 500.000 la 1 în cazul ochilor sau un trilion la unu în cazul urechilor. Aceste diferențe se explică probabil prin faptul că mirosul este interesat mai mult de detectarea prezenței sau absenței agenților mirositori decît de detectarea intensității lor.

Transmiterea semnalelor olfactive în sistemul nervos central

Porțiunea olfactivă a creierului face parte dintre structurile cele mai vechi, iar celelalte porțiuni ale creierului se dezvoltă în jurul acestei structuri olfactive inițiale. De fapt, porțiunea creierului care inițial deservea olfacția, mai tîrziu va face parte din structurile de la baza creierului; la om această zonă controlează emoțiile și alte aspecte ale comportamentului. Acesta se numește *sistemul limbic* și este discutat în capitolul 40.

Transmiterea semnalelor olfactive în bulbul olfactiv. Bulbul olfactiv, care este denumit și nervul cranian I, este ilustrat în fig.36-12. Deși arată ca un nerv, el este în realitate o prelungire de țesut nervos de la baza creierului; are o excrescență bulbară – *bulbul olfactiv* – care se întinde deasupra plăcii cribriforme (lama ciuruită a etmoidului – n.trad.), ce separă cavitatea craniană de porțiunea superioară a cavității nazale. Placa cribriformă are multe orificii mici prin care trece un număr egal de nervi scurți ce provin din membrana olfactivă și pătrund în bulbul olfactiv. Fig.36-13 ilustrează relațiile strînse care există între *celulele olfactive*, membrana olfactivă și bulbul olfactiv, arătînd cum terminațiile axonice foarte scurte sfîrșesc în structuri globulare din bulbul olfactiv numite glomeruli.

Cercetări recente sugerează că glomerulii răspund la agenții mirositori diferiți. De aceea, este posibil ca glomerulii olfactivi specifici stimulăți să fie cheia pentru analiza diferitelor semnale odorifere transmise sistemului nervos central.

Căile olfactive foarte vechi, vechi și noi din sistemul nervos central

Tractul olfactiv intră în creier la joncțiunea dintre mezencefal și creier. Aici el se divide în două căi, una care trece medial în *aria olfactivă medială* și alta lateral, în *aria olfactivă laterală*. Aria olfactivă medială reprezintă un sistem foarte vechi, pe cînd cea laterală reprezintă poarta de intrare pentru sistemul olfactiv mai puțin vechi și pentru cel mai nou.

Sistemul olfactiv foarte vechi (arhicortexul olfactiv) – aria olfactivă medială. Este formată dintr-un grup de nuclee localizate în porțiunile bazale mijlocii ale creierului, situați anterior și superior de hipotalamus. Importanța acestei arii este cel mai bine înțeleasă dacă luăm în considerare ceea ce se întîmplă la animale cînd ariile olfactive laterale din ambele părți ale creierului sînt îndepărtate și rămîne doar sistemul medial. În această situație sînt afectate într-un mod foarte marcat unele răspunsuri primitive la olfacție cum sînt: lingerea buzelor, salivare și alte răspunsuri alimentare legate de mirosul alimentelor sau căile emoționale primitive asociate cu mirosul. Pe de altă parte, îndepărtarea ariilor laterale abolește reflexele condiționate olfactive mai complicate.

Sistemul olfactiv vechi (paleocortexul olfactiv) – aria olfactivă laterală. Aria olfactivă laterală este compusă în principal din *cortexul piriform* și *prepiriform* plus *porțiunea corticală a nucleilor amigdalieni*. Din aceste zone semnalele merg către aproape toate teritoriile de la baza creierului, care sînt importante pentru a învăța pe baza experienței ceea ce

place sau nu, legat de alimentație. De exemplu, zona olfactivă laterală și conexiunile sale multiple cu structurile creierului care se ocupă de coordonarea comportamentului determină aversiunea absolută a unei persoane față de acele alimente care i-au provocat greață și vărsături.

Ariile olfactive noi (neocortexul olfactiv). O cale olfactivă mai nouă pe scara evolutivă a fost descoperită în talamus; ea trece către nucleul talamic dorso-medial și apoi către cadranul postero-lateral al cortexului orbito-frontal. Descoperit pe baza studiului la maimuță, se pare că acest sistem olfactiv mai recent ajută la analiza conștientă a mirosului.

Astfel, există un sistem olfactiv foarte vechi care stă la baza reflexelor olfactive primitive, un sistem olfactiv vechi care susține controlul automat, dar totuși învățat al ingestiei și aversiunii pentru alimentele nesănătoase sau toxice și, în sfîrșit, un sistem mai nou, comparabil cu cea mai mare parte din celelalte sisteme corticale senzoriale și care este utilizat pentru perceperea corectă a olfacției.

REFERINȚE

Auz

- Alschuler, R.A. et al: Neurobiology of hearing: The Cochlea. New York, Raven Press, 1986.
Borg, E., and Counter, S.A.: The middle-ear muscles. Sci. Am., August, 1989, p.74.
Green, D.M. and Wier, C.C.: Auditory perception. In Darian-Smith, I. (ed.): Handbook of Physiology. Sec. I, Vol. III, Bethesda, Md., American Physiological Society, 1984, p.557.
Hudspeth, A.J.: The cellular basis of hearing: The biophysics of hair cells. Science, 230:745, 1985.
Masterton, R.B. and Imig, T.J.: Neural mechanisms of sound localization. Annu.Rev.Physiol., 46:275, 1984.
Patuzzi, R. and Robertson, D.: Tuning in the mammalian cochlea. Physiol.Rev., 68:1009, 1988.
Rhode, W.S.: Cochlear mechanisms. Annu.Rev.Physiol., 46:231, 1984.
Syka, J. and Masterton, R.B. (eds.): Auditory Pathway: Structure and function. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
Weiss, T.F.: Relation of receptor potentials of cochlear hair cells to spike discharges of cochlear neurons. Annu.Rev.Physiol., 46:247, 1984.

Gustul și mirosul

- Chanel, J.: The olfactory system as a molecular descriptor. News Physiol.Sci., 2:203, 1987.
Getchell, T.V.: Functional properties of vertebrate olfactory receptor neurons. Physiol.Rev., 66:772, 1986.
Margolis, F.L. and Getchell, T.V.: (eds.): Molecular Neurobiology of the Olfactory System. New York, Plenum Publishing Co., 1988.
Norgren, R.: Central neural mechanism of taste. In Darian-Smith, I. (ed.): Handbook of Physiology. Sec. I, Vol. III, Bethesda, Md., American Physiological Society, 1984, p.1087.
Roper, S.D.: The cell biology of vertebrate taste receptors. Annu.Rev.Neurosci., 12:329, 1989.
Schiffman, S.S.: Taste transduction and modulation. news.Physiol.Sci., 3:109, 1988.

INTREBĂRI

1. Descrieți membrana timpanică, sistemul osicular și rolul lor în transmiterea sunetului către fereastra ovală.
2. Explicați prin ce mecanism reflexul de atenuare protejează urechea de zgomotele noive.
3. Trasați mișcarea lichidului din camerele cohleare în timpul fiecărei faze a undei sonore complete.
4. Explicați rolul fiecăruia din următoarele componente ale procesului de rezonanță care apare în cohlee: lungimea fibrelor bazilare, rigiditatea lor, efectul încălzirii cu lichid din rampa vestibulară, rampa medie și rampa timpanică.
5. Desenați o diagramă arătînd punctele din cohlee unde membrana bazilară vibrează cu cea mai mare amplitudine la sunete cu frecvență joasă, medie și înaltă.
6. Descrieți anatomia organului lui Corti și mecanismul prin care celulele ciliate sînt excitate atunci cînd sînt mișcate de undele sonore.
7. Ce se înțelege prin principiul localizării în determinarea înălțimii sunetului?
8. Explicați cum poate cohlea să determine tîrziu unui sunet și cum operează urechea pe o întindere enormă a intensității sunetului?
9. Descrieți calea nervoasă de transmitere a semnalelor sonore către cortexul cerebral.
10. Descrieți rolul cortexului auditiv, inclusiv (a) ce înțelegeți prin hărți tonotopice în cortexul auditiv și (b) discriminarea tipurilor de sunete.
11. Cum poate o persoană să determine direcția din care vine sunetul?
12. Explicați diferențele dintre surditatea nervoasă și cea de transmitere ca și tratamentul chirurgical al surdității de transmitere.
13. Explicați senzațiile gustative primare și tipurile de substanțe chimice care determină fiecare din aceste senzații.
14. Descrieți mișcările gustative, stimularea sa, specificitatea sa pentru tipurile de stimuli gustativi.
15. Trasați circuitul nervos al transmiterii semnalelor gustative în sistemul nervos central.
16. Care este rolul simțului gustativ în controlul dietei?
17. Descrieți mucoasa olfactivă, celulele olfactive și porțiunile senzoriale ale celulelor olfactive.
18. Care sînt caracteristicile substanțelor care determină mirosurile?
19. Ce știm despre senzațiile primare ale mirosului?
20. Explicați teoriile existente în legătură cu mecanismul excitației celulelor olfactive.
21. Trasați căile nervoase de transmitere ale semnalelor olfactive de la celulele olfactive la creier.
22. Care sînt diferențele între rolurile ariilor olfactive foarte vechi, vechi și noi din creier?

X

Sistemul nervos: (B) Neurofiziologie motorie și integrativă

- 37 Activitatea reflexă a măduvei spinării și a trunchiului cerebral; funcțiile aparatului vestibular
- 38 Rolul cortexului motor, ganglionilor bazali și cerebelului în controlul activității musculare
- 39 Cortexul cerebral și funcțiile intelectuale ale creierului
- 40 Activarea creierului; veghea și somnul; rolul creierului în reglarea comportamentului.
- 41 Sistemul nervos autonom (vegetativ); fluxul sangvin cerebral și lichidul cefalorahidian

37

Activitatea reflexă a măduvei spinării și a trunchiului cerebral; funcțiile aparatului vestibular

În capitolele precedente am analizat sistemul nervos luând în considerare în principal informația senzorială aferentă.

În cele ce urmează vom discuta despre originea și transmiterea informațiilor eferente, care produc contracție musculară, declanșează activitatea secretorie și alte funcții motorii în organism.

Informația senzorială este integrată la diferite niveluri ale sistemului nervos și declanșează răspunsuri motorii corespunzătoare, începând cu reflexele medulare, relativ simple, extinzându-se apoi la nivelul trunchiului cerebral, în care se încheie reflexe ceva mai complicate și sunt elaborate complexe reacții motorii.

În acest capitol vom analiza rolul măduvei și al trunchiului cerebral în controlul activității musculare.

Structuri medulare cu funcții motorii

Substanța cenușie medulară este o arie integrativă, de coordonare a reflexelor medulare și a altor funcții motorii. Figura 37-1 arată organizarea tipică a substanței cenușii medulare la nivelul unui segment.

Aproape toate impulsurile senzoriale pătrund în măduva prin rădăcinile posterioare (senzitive). Apoi, fiecare impuls senzorial este condus către două destinații diferite. O parte din fibrele senzitive fac sinapsă cu motoneuronii din substanța cenușie medulară și declanșează reflexe segmentare locale. Celelalte fibre senzitive conduc impulsurile către nivele superioare ale sistemului nervos – către segmentele medulare superioare, către trunchiul cerebral sau chiar spre cortex, după cum s-a văzut în capitolele precedente.

În substanța cenușie a fiecărui segment medular există câteva milioane de neuroni. În afară de neuronii senzitivi, de releu, despre care am discutat în capitolele 32 și 33, mai există două tipuri distincte: motoneuronii anteriori și interneuronii.

Motoneuronii anteriori. În fiecare segment al măduvei spinării, în coarnele anterioare ale substanței cenușii există câteva mii de neuroni, cu 50-100% mai mari decât majoritatea

celorlalți. Aceștia sînt motoneuronii anteriori, ai căror axoni părăsesc măduva prin rădăcinile anterioare și inervează fibrele musculare striate. Neuronii sînt de două tipuri: *motoneuronii α* și *motoneuronii γ*.

Motoneuronii α. Motoneuronii α au axonii groși, de tip Aα, cu diametrul între 9 și 20 micrometri, care inervează fibrele musculare striate groase ale mușchilor scheletici. Stimularea unei singure fibre nervoase de acest tip excită de la 3 la cîteva sute de fibre musculare. Fibra nervoasă și fibrele musculare deservite de ea alcătuiesc o *unitate motorie*. Transmiterea impulsurilor la mușchii striati și stimularea activității acestora a fost discutată în capitolele 6 și 7.

Motoneuronii γ. În afară de motoneuronii α, care stimulează contracția fibrelor musculare striate din mușchii scheletici, în coarnele anterioare medulare mai există o populație neuronală, mai redusă numeric – aproximativ jumătate din numărul motoneuronilor α, formată din celule mult mai mici: motoneuronii γ. Aceștia transmit impulsuri prin axoni subțiri, de tip Aγ, cu diametrul de aproximativ 5 micrometri, către o categorie specială de fibre striate, foarte scurte și subțiri, denumite *fibre intrafusale*. Acestea reprezintă o componentă a *fusurilor neuromusculare*, formațiuni care contribuie la reglarea contracțiilor musculare, după cum se va vedea în acest capitol.

Interneuronii. Interneuronii sînt prezenți în toată substanța cenușie medulară – în coarnele posterioare, în coarnele anterioare și în regiunile intermediare dintre acestea. Interneuronii reprezintă o populație neuronală foarte numeroasă, aproximativ de 30 de ori mai numeroasă decât motoneuronii anteriori. Sînt neuroni mici, cu excitabilitate foarte crescută, manifestînd adesea activitate spontană. Au capacitatea de a emite cca. 1500 impulsuri pe secundă. Între acești neuroni sînt stabilite numeroase interconexiuni și un număr mare dintre aceștia inervează direct motoneuronii anteriori, după cum este arătat în fig.37-1.

Toate tipurile de circuite neuronale descrise în capitolul 31 se regăsesc în populația neuronală medulară, inclusiv

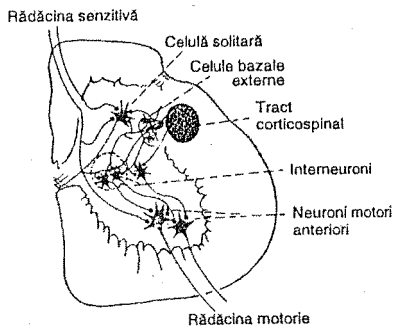


Fig. 37-1. Conexiunile fibrelor senzitive și ale fibrelor corticospinale cu interneuronii și neuronii motori anteriori ai măduvei spinării.

circuitele divergente, convergente și cele cu descărcare repetitivă. În acest capitol se va vedea rolul fiecărui tip de circuit în desfășurarea actelor reflexe specifice medulare.

Nu mai o mică parte din impulsurile senzitive transmise prin nervii spinali sau impulsurile provenite din etajele superioare ale sistemului nervos ajung direct la motoneuronii anteriori. Cea mai mare parte sînt transmise întîi prin circuitele interneuronale, unde sînt prelucrate corespunzător. Astfel, în fig.37-1 este ilustrat faptul că tractul corticospinal este conectat aproape în întregime cu interneuronii, iar impulsurile conduse prin acesta ajung la motoneuronii anteriori, pentru a controla activitatea musculară abia după ce au fost prelucrate de populația de interneuronii și integrate cu impulsuri provenite de la alte tracturi spinale sau de la nervii spinali.

Conexiuni multisegmentare în măduva spinării – fibrele propriospinale

Mai mult de jumătate din fibrele ascendente și descendente medulare sînt reprezentate de fibrele propriospinale. Acestea sînt fibre care interconectează segmentele medulare. În plus, fibrele senzitive, după ce pătrund în măduva spinării, se ramifică în fascicule ascendente și descendente, transmitînd astfel impulsurile nu numai la segmentul medular corespunzător, ci și la segmentele învecinate; unele fascicule, mai scurte, transmit aceste impulsuri în ambele direcții, la segmentele imediat următoare; altele, mai lungi, transmit la segmentele mai îndepărtate. Fibrele ascendente și descendente reprezintă suportul reflexelor multisegmentare descrise în acest capitol, inclusiv cele care coordonează mișcările simultane ale membrilor superioare și inferioare.

PROPRIOCEPTORII MUSCULARI – FUSURILE NEUROMUSCULARE ȘI ORGANELE TENDINOASE GOLGI; ROLUL LOR ÎN REGALREA ACTIVITĂȚII MUSCULARE

Controlul adecvat al activității musculare necesită nu numai stimularea mușchilor prin intermediul motoneuronilor

anteriori, ci și un feedback continuu al informațiilor de la fiecare mușchi către sistemul nervos, referitor la gradul contracției musculare, în fiecare moment. Pentru a putea furniza aceste informații, mușchii și tendoanele sînt dotate cu un număr mare de receptori, de două tipuri: (1) *fusurile neuromusculare*, care sînt distribuite printre fibrele striate în tot corpul mușchiului și transmit informații cu privire la lungimea mușchiului și la rata variației acesteia și (2) *organele tendinoase Golgi*, localizate în tendoanele musculare și informînd asupra tensiunii din mușchi.

Funcția de receptor a fusului neromuscular

Structura și inervația fusului neuromuscular. Organizarea funcțională a fusului neuromuscular este ilustrată în fig.37-2. Fiecare fus conține 3-12 mici fibre musculare intrafusale, ascuțite la capete și ancorate de glicocalixul fibrelor musculare extrafusale înconjurătoare. Fibrele intrafusale sînt fibre musculare striate foarte mici, care în regiunea centrală – adică în zona mijlocie dintre cele două extremități – nu prezintă deloc sau doar foarte puține filamente de actină și miozină. Astfel, regiunea centrală nu se contractă o dată cu extremitățile, ci funcționează ca receptor senzorial. Extremitățile sînt inervate de fibre nervoase motorii γ , cu originea în motoneuronii γ deja descriși. Aceste fibre nervoase mai sînt denumite și fibre eferente γ , diferite de fibrele eferente α , care inervează fibrele musculare striate extrafusale.

Zona receptoare a fusului are două tipuri de terminații nervoase senzitive – *terminațiile primare și terminațiile secundare* – cu funcții oarecum diferite.

Terminațiile primare. Centrul zonei receptoare este inervat de fibre senzitive groase, de tip Ia. Aceste fibre formează o spirală în jurul fibrelor musculare intrafusale și reprezintă așa-numita *terminație primară*, cunoscută și sub denumirea de *terminație anulospirală*. Cînd fusul este întins, această terminație este stimulată. Datorită grosimii mari a fibrelor nervoase, impulsurile sînt transmise spre măduva spinării cu o viteză de aproximativ 100 m/s, viteză pe care o mai întîlnim în puține zone ale sistemului nervos.

Terminațiile secundare. *Terminațiile secundare* sînt reprezentate de fibre nervoase de tip II care inervează zona receptoare, în vecinătatea terminațiilor primare. Aceste fibre, la fel ca și fibrele Ia, sînt dispuse spiralat în jurul fibrelor musculare intrafusale și sînt de asemenea stimulate de întinderea fusului.

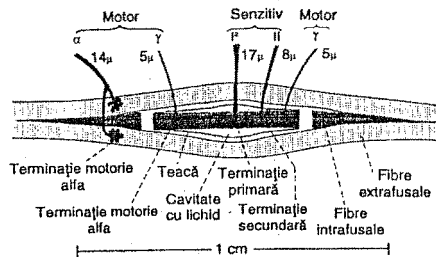


Fig.37-2. Fusul neuromuscular: se arată relația sa cu fibrele musculare scheletice, mari, extrafusale. Observați, de asemenea, inervația atât motorie cit și senzitivă a fusului neuromuscular.

Răspunsul static al terminațiilor primare și secundare. Cînd zona receptoare a fusului neuromuscular este întinsă lent, numărul de impulsuri transmise de ambele tipuri de terminații crește aproximativ direct proporțional cu gradul de întindere, iar terminațiile continuă să transmită aceste impulsuri timp de mai multe minute. Acest fenomen este denumit *răspunsul static* al fusului neuromuscular, a cărui semnificație este simplul fapt că receptorul răspunde la o modificare a lungimii fusului și continuă să descarce impulsuri o perioadă lungă de timp.

Răspunsul dinamic al terminațiilor primare. În plus față de răspunsul static, terminațiile primare – dar nu și cele secundare – realizează un foarte puternic *răspuns dinamic*, la modificări bruște ale lungimii. Dacă lungimea zonei receptoare a fusului neuromuscular crește cu doar o fracțiune de micron, dar această modificare se produce foarte rapid, terminația primară transmite prin fibrele Ia un număr imens de impulsuri dar numai atîta timp cît lungimea continuă să crească. În momentul în care lungimea nu mai crește, rata descărcării de impulsuri revine la nivelul mai scăzut al răspunsului static, care persistă.

Invers, cînd zona receptoare a fusului se scurtează, rata descărcării de impulsuri de la nivelul terminației primare scade temporar; în momentul în care lungimea fusului s-a stabilizat, la o valoare mai redusă, răspunsul static reapare într-o fracțiune de secundă în fibrele Ia. Astfel, terminațiile primare trimis semnale extrem de puternice către sistemul nervos central, pentru a-l informa în legătură cu orice modificare de lungime a zonei receptoare a fusului.

Rolul fusului neuromuscular în compararea lungimii fibrelor musculare intra- și extrafusale

Din descrierea anterioară a fusului neuromuscular, se poate vedea că stimularea acestuia se poate produce în două modalități diferite: (1) Prin *întinderea întregului mușchi*, ceea ce determină întinderea întregului fus neuromuscular și deci și a zonei receptoare. (2) Prin *contractia fibrelor musculare intrafusale*, în vreme ce fibrele extrafusale rămîn la lungimea lor normală. De vreme ce fibrele intrafusale nu se pot contracta decît în vecinătatea celor două extremități, se produce astfel întinderea zonei centrale receptoare, și deci stimularea terminațiilor nervoase fusale.

De fapt, fusul neuromuscular acționează ca un *comparator* al lungimii celor două tipuri de fibre musculare, extra- și intrafusale. Cînd lungimea fibrelor extrafusale este mai mare decît a celor intrafusale se produce stimularea fusului. Invers, cînd fibrele extrafusale sînt mai scurte decît cele intrafusale, se produce inhibiția fusului.

Descărcarea continuă de impulsuri din fusurile neuromusculare, în condiții normale. În mod normal, mai ales atunci cînd există o ușoară contracție a fibrelor musculare intrafusale, provocată de impulsuri transmise pe căile γ eferente, fusurile neuromusculare emit continuu impulsuri nervoase senzitive. Prin întinderea fusurilor neuromusculare crește rata descărcării de impulsuri, iar scurtarea fusului o diminuează. Astfel, fusul neuromuscular poate opera în ambele direcții; altfel spus, descărcarea lui normală poate fi crescută sau diminuată.

Reflexul de întindere (reflexul miotatic)

Întinderea bruscă a mușchiului stimulează fusul neuromuscular, iar acesta la rîndul lui trimite semnale puternice spre măduva spinării, care apoi transmite semnale prin fibrele nervoase eferente alfa către fibrele musculare extrafusale, declanșînd contracția reflexă a aceluiași mușchi. Din aceste motive, reflexul sus amintit este denumit simplu: *reflex muscular de întindere*. Acest reflex are o componentă statică și una dinamică.

Reflexul dinamic de întindere. Reflexul dinamic de întindere este declanșat de semnalul dinamic foarte puternic emis de fusurile neuromusculare. Adică, atunci cînd mușchiul este întins brusc, terminațiile fusale primare trimis semnale foarte puternice către măduva spinării. Dar aceste semnale rămîn puternice doar atîta timp cît lungimea mușchiului continuă să crească. Ajungînd la nivelul măduvei spinării, majoritatea impulsurilor care compun acest semnal sînt transmise direct motoneuronilor anteriori, fără să treacă prin rețeaua de interneuronii, după cum se vede în fig.37-3, ceea ce explică contracția aceluiași mușchi din care au pornit semnalele fusale. Astfel, o întindere bruscă a unui mușchi determină contracția reflexă a aceluiași mușchi, care se va opune continuării întinderii acestuia.

Reflexul static de întindere. Reflexul dinamic de întindere se stinge într-o fracțiune de secundă după întinderea musculară dar un reflex mai slab, reflexul static de întindere, continuă să se desfășoare o perioadă mai lungă de timp. Acest reflex este declanșat de impulsurile static continue transmise de terminațiile primare și secundare din fusurile neuromusculare. Importanța reflexului static constă în aceea că el continuă să determine contracție musculară tot timpul cît lungimea musculară este menținută la o valoare excesivă (acest reflex se poate menține timp de câteva minute sau ore, dar nu pe durata mai multor zile). Astfel, reflexul static de întindere tînde să se opună forței care determină alungirea musculară excesivă.

Reflexul negativ de întindere. Cînd un mușchi este scurtat brusc, se produc fenomene exact opuse. Astfel, fibrele musculare extrafusale nu mai sînt stimulate, iar mușchiul se relaxează. În acest mod, *reflexul negativ de întindere* se opune scurtării musculare în același fel în care reflexul pozitiv de întindere se opune alungirii acestuia. Deci, putem începe să înțelegem că reflexele inițiate de fusurile neuromusculare tînd să mențină un status quo al lungimii unui mușchi.

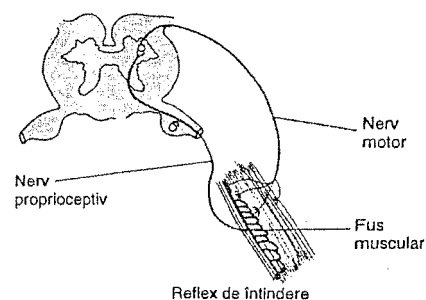


Fig. 37-3. Circuitul neuronal al reflexului de întindere.

Rolul reflexului static de întindere în contracțarea consecințelor modificării sarcinii unui mușchi în timpul contracției

Să presupunem că o persoană își contractă bicepsul pentru a-și aduce antebrațul în poziție orizontală, paralel cu pământul. Apoi să presupunem că i se pune în mână o greutate de 2,5 kg. Antebrațul își va pierde imediat poziția orizontală și mâna va "cădea". Dar gradul devierii antebrațului de la poziția orizontală este determinat în mare măsură de gradul de activitate a reflexului static de întindere. Dacă reflexul static este foarte activ, chiar și o mică întindere a bicepsului – și deci și a fusurilor neuromusculare proprii – va determina o contracție puternică, prin feedback, a fibrelor musculare striate extrafusale ale bicepsului. La rândul său, această contracție va limita "căderea" mâinii, menținând automat antebrațul într-o poziție aproape orizontală în ciuda sarcinii crescute. Acest răspuns este denumit *reflex de sarcină (de încărcare)*.

Rolul de amortizor al reflexului de întindere. Un alt rol extrem de important al acestui reflex – poate mai important decât reflexul de sarcină – este capacitatea reflexă a fusurilor neuromusculare de a amortiza oscilațiile și bruschețea mișcărilor corpului. Un bun exemplu este următorul:

Rolul mecanismului de amortizare pentru imprimarea unui caracter armonios contracției musculare. De obicei, mușchii primește semnale variabile în timp, de la diferite compartimente ale sistemului nervos; întâi semnalul crește în intensitate pentru câteva milisecunde, apoi intensitatea lui scade, apoi se modifică din nou – și procesul continuă. Când fusurile neuromusculare nu funcționează corespunzător, pe parcursul transmiterii unui asemenea semnal la mușchi, acesta se contractă și se relaxează cu bruschețe, sacadat. Acest fenomen este ilustrat în fig.37-4, care descrie un experiment în care impulsurile senzitive ajunse la măduva spinării sînt transmise neuronilor motori contralaterali și de aici la mușchi, prin nervii motori, pentru a declanșa contracția musculară. Curba A este trasată în condițiile unui reflex fuzal normal, intact, al mușchiului excitat. Se observă caracterul neted, armonios al contracției musculare chiar dacă nervul senzitiv este stimulat cu o frecvență scăzută de 8 stimuli/sec. Pe de altă parte, curba B descrie același experiment efectuat pe un animal ale cărui fibre nervoase senzitive fusale au fost secționată cu 3 luni în urmă. Se observă caracterul spasmodic al contracției musculare. Astfel, curba A ilustrează grafic capacitatea mecanismului de amortizare desfășurat de fusurile neuro-musculare de a imprima contracției musculare un caracter neted și armonios, chiar dacă semnalul primit de mușchi prin nervii motori este neuniform și sacadat. Acest efect se mai poate numi și rolul fusului de netezire a semnalului.

Rolul sistemului eferent gamma în controlul intensității reflexului de întindere

Sistemul eferent gamma joacă un rol important în determinarea eficienței reflexului de sarcină și a gradului de amortizare. De exemplu, există situații în care o persoană dorește să-și miște extrem de rapid membrele, ca răspuns la stimuli rapid variabili în timp. În asemenea situații este de dorit ca amortizarea și reflexul de sarcină să fie mai scăzute. Pe de altă parte există situații în care este important ca o contracție musculară să se desfășoare foarte constant. În aceste

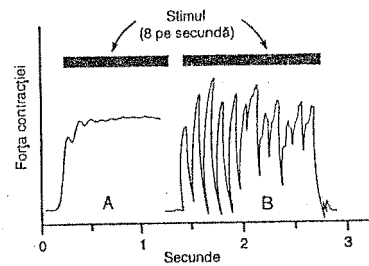


Fig.37-4. Conținutul grafic prezintă două curbe de forță de contracție în funcție de timp (secunde). Curba A, etichetată 'A', reprezintă un mușchi normal, și B: în mușchi al căror fusuri musculare au fost denervate prin secționarea rădăcinilor posterioare ale măduvei spinării cu 82 de zile anterior. Observați efectul de amortizare (netezire) al reflexului fusului muscular în cazul A. (Modificat după Creen R.S. și colab.: Reflex Activity of the Spinal Cord, New York, Oxford University Press, 1932)

condiții este nevoie de un reflex de întindere foarte activ. Acesta se obține prin stimularea și eferența a fibrelor musculare intrafusale, care determină punerea lor în tensiune și astfel mărește mult excitabilitatea fusului neuromuscular respectiv.

Rolul fusului neuromuscular în activitatea motorie voluntară

Pentru a sublinia importanța fusurilor neuromusculare și a sistemului γ -eferent este suficient să se precizeze că din totalul fibrelor nervoase motorii care inervează un mușchi, 31% sînt fibre γ -eferente, către fibrele musculare intrafusale, față de 69% fibre groase motorii de tip α , către cele extra fusale. De fiecare dată cînd cortexul motor sau alte arii ale sistemului nervos transmit impulsuri către motoneuronii α medulari, se produce invariabil și stimularea simultană a motoneuronilor γ , principiu denumit *coactivare gamma-eferentă*. Această dublă stimulare produce contracția fibrelor musculare intrafusale simultan cu a întregului mușchi.

Scopurile contracției fibrelor musculare intrafusale, odată cu cele extrafusale ale întregului mușchi sînt: (1) împiedică fusul neuromuscular să se opună contracției mușchiului. (2) menține intactă capacitatea de netezire a contracției, indiferent de modificarea lungimii musculare. Dacă fusul neuromuscular nu s-ar contracta/relaxa o dată cu mușchiul, zona receptoare ar fi sau flască, sau exagerat de întinsă, ambele variante fiind incompatibile cu o funcționare adecvată a fusului, în condiții optime.

Aplicații clinice ale reflexului de întindere – reflexul rotulian și alte reflexe musculare

Stimularea reflexului rotulian și a altor reflexe musculare este o metodă clinică de investigare a integrității reflexelor de întindere. Reflexul rotulian poate fi declanșat prin simpla lovire a tendonului rotulian cu un ciocănel de reflexe; lovirea tendonului rotulian determină întinderea mușchiului cvadriceps și inițiază un *reflex dinamic de întindere*, care se manifestă prin extensia bruscă a gambei.

Reflexe similare pot fi obținute din partea aproape a oricărui mușchi al corpului, prin lovirea fie a tendonului muscular, fie a corpului muscular respectiv. Cu alte cuvinte, pentru declanșarea unui reflex de întindere nu este nevoie decât de întinderea bruscă a fusurilor neuromusculare.

Reflexele musculare sînt folosite de neurologi pentru a aprecia gradul de facilitare a activității centrilor nervoși medulari. Cînd un număr mare de impulsuri facilitatorii sînt transmise spre măduvă de la centrii nervoși superiori, reflexele musculare sînt puternic exacerbate. Din contră, dacă impulsurile facilitatorii sînt în număr mic sau lipsesc în totalitate, reflexele musculare diminuează sau sînt complet absente. Testarea reflexelor este des folosită pentru a determina prezența sau absența spasticității musculare ca urmare a lezării ariilor motorii ale emisferelor cerebrale. În mod obișnuit, lezarea difuză a ariilor motorii ale cortexului cerebral provoacă exacerbarea reflexelor musculare contralaterale. Aceasta se observă mai ales la pacienți care au suferit o leziune cerebrală ca urmare a sistării fluxului sangvin cerebral.

Reflexul tendinos Golgi

Organul tendinos Golgi și stimularea acestuia. Organul tendinos Golgi, ilustrat în fig.37-5, este un receptor senzorial încapsulat, prin care trece un fascicul subțire de filamente tendinoase. Fiecare organ tendinos Golgi este de obicei conectat în serie cu 10-15 fibre musculare. Organul Golgi este stimulat de tensionarea produsă prin contracția acestui mic fascicul de fibre musculare. Astfel, diferența majoră între funcționarea aparatului tendinos Golgi și a fusului neuromuscular constă în faptul că fusul detectează modificări ale lungimii mușchiului, pe cînd organul tendinos detectează modificări ale *tensiunii* în mușchi.

Organul tendinos, asemenea terminațiilor primare din fusul neuromuscular, are capacitatea de a reacționa prin *răspuns static* și *răspuns dinamic*; reacționează foarte intens la creșteri brusce ale tensiunii în mușchi (*răspuns dinamic*), dar într-o fracțiune de secundă revine la un nivel mai scăzut, de echilibru dinamic, la care descărcarea impulsurilor este aproximativ direct proporțională cu tensiunea din mușchi (*răspuns static*).

Rolul inhibitor al reflexului tendinos și importanța acestuia

Cînd organele tendinoase Golgi ale unui mușchi sînt stimulate de creșterea tensiunii în acesta, sînt transmise către măduva spinării impulsuri care produc inhibiția reflexă a mușchiului respectiv – exact opusul reflexului declanșat de fusurile neuromusculare. Astfel, reflexul tendinos acționează ca un *mechanism de feedback negativ*, care se opune dezvoltării unei tensiuni prea mari în mușchi.

Rolul posibil al reflexului tendinos în egalizarea forței contractile a fibrelor musculare. Este posibil ca reflexul tendinos Golgi să intervină în egalizarea forței contractile a diferitelor fibre musculare. Adică, fibrele care prin contracția lor se tensionează în exces sînt inhibitate, prin intermediul reflexului tendinos, iar cele în care se dezvoltă o tensiune prea mică sînt mai excitate, datorită absenței inhibiției reflexe. În mod evident se realizează astfel o distribuție egală a sarcinii

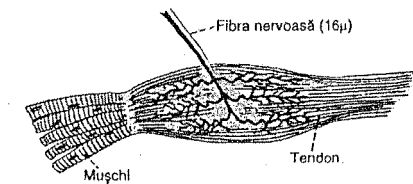


Fig. 37-5. Organul tendinos Golgi.

la toate fibrele musculare și se preîntîmpină leziunea musculară care ar apărea dacă un număr mic de fibre musculare ar fi suprasolicitate.

Funcționarea fusurilor neuromusculare și organelor tendinoase conjugată cu controlul motor exercitat de etajele superioare ale sistemului nervos

Deși pînă acum am subliniat rolul fusurilor neuromusculare și al organelor tendinoase Golgi în controlul medular al funcției motorii, trebuie precizat și faptul că aceste două structuri senzitive informează și centrii superiori ai controlului motor în legătură cu schimbările instantanee care apar în mușchi. De exemplu, tractul spinocerebelos dorsal conduce informații instantanee de la fusurile neuromusculare și organele Golgi direct la cerebel, cu o viteză de aproximativ 120 m/s. Informații similare sînt transmise pe căi de conducere adiționale la substanța reticulată din trunchiul cerebral și de asemenea pînă la ariile motorii din cortexul cerebral. Informațiile de la acești receptori sînt de importanță crucială pentru controlul feedback al impulsurilor motorii care pornesc din toate aceste teritorii.

REFLEXUL FLEXOR (REFLEXELE DE APĂRARE)

La animalele spinale sau decerebrate, aproape orice fel de stimul cutanat aplicat la nivelul unui membru determină contracția mușchilor flexori ai membrului respectiv, realizînd astfel îndepărtarea membrului de stimul. Acesta este *reflexul flexor*.

În forma sa clasică, reflexul flexor este inițiat cel mai mult prin stimularea receptorilor pentru durere, de exemplu prin înțepătură, căldură sau alți stimuli dureroși, motiv pentru care este frecvent denumit *reflex nociceptiv* sau mai simplu *reflex la durere*. Dar și stimularea receptorilor tactili poate declanșa un reflex flexor, mai slab și de mai mică durată.

Dacă o altă parte a corpului, cu excepția membrului, este stimulată dureros, aceasta într-o manieră similară, se va *indeparta de stimul*, deși reflexul poate să nu se limiteze întotdeauna la mușchii flexori, chiar dacă la bază reflexul este de același tip. Pe acest considerent, indiferent de modul diferit de manifestare și de tipul de mușchi implicați, toate reflexele de îndepărtare a unei porțiuni a corpului de un stimul dureros au fost denumite generic *reflexe de apărare*.

Mecanismul nervos al reflexului de flexie. Jumătatea stîngă a fig.37-6 ilustrează căile nervoase ale reflexului de

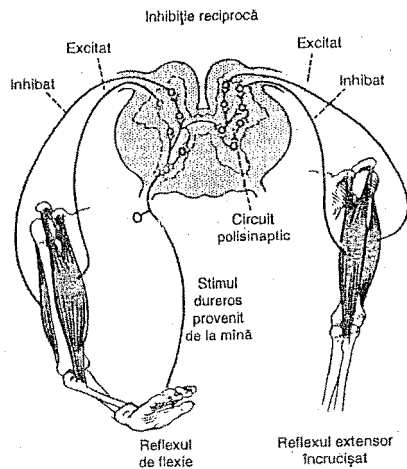


Fig.37-6. Reflexul de flexie, reflexul extensor încrucișat și inhibiția reciprocă.

flexie. În acest caz este vorba de un stimul dureros aplicat la nivelul mâinii. Ca urmare, mușchii flexori ai brațului sînt stimulați reflex, îndepărtînd astfel mîna de stimulul dureros.

În declanșarea reflexului de flexie, impulsurile nu sînt transmise direct motoneuronilor anteriori, ci de la fibrele senzitive, ajung mai întîi în rețeaua de interneuroni și abia de aici la neuronii motori. Cel mai scurt circuit posibil este un arc reflex format din 3-4 neuroni. În realitate, semnalul care declanșează acest tip de reflex trece prin mult mai mulți neuroni și implică participarea următoarelor circuite de bază: (1) circuite divergente, care asigură răspîndirea semnalului la toți mușchii necesari pentru retragerea segmentului corporal stimulat; (2) circuite inhibitorii pentru mușchii antagoniști, denumite circuite de inhibiție reciprocă și (3) circuite care produc postdescărcare repetitivă, chiar dacă aplicarea stimulului dureros a încetat.

Reflexul de flexie apare la cîteva milisecunde după începerea stimulării receptorilor dureroși. Apoi, curînd după ce aplicarea stimulului încetează, mușchii încep să se relaxeze dar, datorită fenomenului de postdescărcare, vor trece mai multe milisecunde pînă să revină la lungimea inițială. Durata postdescărcării depinde de intensitatea stimulului care a declanșat reflexul; un stimul tactil slab aproape că nu produce postdescărcare, în vreme ce un stimul dureros foarte puternic determină o postdescărcare care durează o secundă sau mai mult.

Studiile electrofiziologice arată că postdescărcarea imediată, cu o durată de 6-8 ms este reprezentată de stimuli generați repetitiv din neuronii excitați. Dar postdescărcarea prelungită care apare ca urmare a aplicării unor stimuli dureroși foarte puternici, se datorează aproape cu certitudine unor câi recurente de conducere care stimulează circuite interneuronale reverberante, iar acestea transmit impulsuri la neuronii anteriori, uneori chiar și pe durata a cîteva secunde după încetarea stimulului senzorial care a declanșat reflexul. Reflexul de flexie este organizat adecvat pentru a îndepărta

orice parte a corpului de un stimul dureros sau iritant. Mai mult decît aști, prin fenomenul de postdescărcare, regiunea stimulată poate fi menținută reflex la distanță de stimulul nociv timp de 1-3 sec după încetarea acestuia.

REFLEXUL DE EXTENSIE ÎNCRUCIȘATĂ

La aproximativ 0,2-0,5 secunde de la declanșarea reflexului de flexie într-un membru, se observă că membrul contralateral începe o mișcare de extensie. Acest fenomen se numește *reflex de extensie încrucișată*. Extensia membrului contralateral poate deplasa în mod evident întregul corp la distanță de obiectul care a provocat stimulul dureros.

Mecanismul nervos al reflexului de extensie încrucișată. Jumătatea dreaptă a figurii 37-6 ilustrează circuitul neuronal responsabil de declanșarea reflexului de extensie încrucișată, arătînd că impulsurile conduse de fibrele senzitive traversează măduva pînă în partea opusă, pentru a produce reacții exact inverse celor care declanșează reflexul de flexie. De vreme ce reflexul de extensie încrucișată nu apare decît la 200-500 ms de la aplicarea stimulului dureros inițial, este cert că sînt implicați mai mulți interneuroni în circuitul dintre neuronul senzitiv la care a ajuns informația despre stimulul dureros și motoneuronul contralateral responsabil de extensia încrucișată. În plus, după încetarea aplicării stimulului dureros, reflexul de extensie încrucișată manifestă o și mai lungă perioadă de postdescărcare decît reflexul de flexie. Astfel putem spune din nou, aproape cu certitudine, că postdescărcarea prelungită apare ca urmare a unor circuite reverberante de interneuroni.

INHIBIȚIA RECIPROCĂ ȘI INERVAȚIA RECIPROCĂ

În paragrafele precedente am punctat deseori că stimularea unui grup de mușchi este de obicei asociată cu inhibarea altuia. De exemplu, cînd un mușchi este stimulat prin reflexul de întindere, antagonistul lui este simultan inhibat. Acesta este fenomenul de *inhibiție reciprocă*, iar circuitul neuronal care-l provoacă este denumit *inervație reciprocă*. Același tip de relații reciproce există între cele două jumătăți (stînga și dreapta) ale măduvei, după cum s-a exemplificat prin reflexele de flexie și extensie descrise anterior.

REFLEXE POSTURALE ȘI LOCOMOTORII

Reacția pozitivă de susținere. Presiunea exercitată asupra plantei unui animal decerebrat determină extensia membrului respectiv, pentru a se opune acestei presiuni. Acest reflex poate fi uneori atît de puternic, încît un animal a cărui măduvă a fost secționată cu cîteva luni înainte, poate fi pus pe picioare, iar presiunea exercitată asupra plantelor este suficientă pentru a determina contracția mușchilor posturali astfel încît membrele să susțină greutatea corpului. Acest reflex este denumit *reacție pozitivă de susținere*.

S-a constatat chiar că poziția pînă la care se extinde membrul respectiv, este determinată de locul în care se aplică presiunea la nivelul plantar.

Reflexul de pășire ritmică. Membrele unui animal spinal manifestă frecvent mișcări reflexe de pășire ritmică.

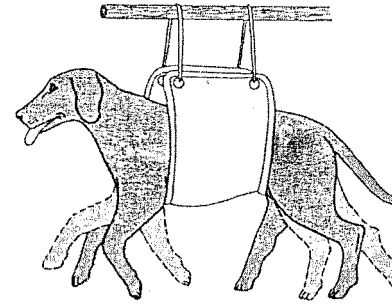


Fig.37-7. Mișcări de pășire în diagonală prezente la un animal spinal.

Într-adevăr, chiar dacă atunci cînd regiunile inferioare ale măduvei sînt separate printr-o secțiune de restul măduvei și este de asemenea practicat o secțiune sagitală de-a lungul măduvei centrale, fiecare membru posterior poate în continuare să desfășoare independent mișcări reflexe de pășire. Flexia anterioară a membrului este urmată în aproximativ 1 secundă de extensie dorsală. Apoi urmează din nou flexie și ciclul se repetă.

Dacă măduva lombară nu este secționată sagital de-a lungul zonei sale centrale, atunci de fiecare dată cînd un membru face mișcarea de flexie anterioară pentru a păși înainte, membrul opus face extensie posterioară. Acest fenomen se datorează inervației reciproce a celor două două membre perechi.

Simultaneitatea în diagonală a mersului celor patru membre. Reflexul de metronom. Reflexele de mers care implică toate cele patru membre pot fi de asemenea demonstrate pe un animal spinal. În general, membrele anterioare și posterioare aflate în diagonală pășesc simultan. Adică, de exemplu, membrul anterior stîng și membrul posterior drept fac simultan extensie posterioară, în timp ce membrul anterior drept și membrul posterior stîng fac flexie anterioară. Reacția în diagonală este o altă manifestare a inervației reciproce realizată în acest caz pe toată distanța dintre segmentele medulare responsabile de membrele anterioare și posterioare, în ambele sensuri. Acest gen de model al mersului, ilustrat pe un ciine spinal plasat într-un hamac (fig.37-7) este deseori denumit *reflexul de metronom* (mark time reflex).

Reflexul de galop. Un alt tip de reflex care se manifestă ocazional la animalul spinal este reflexul de galop, în care ambele membre anterioare fac extensie dorsală simultană, în timp ce ambele membre posterioare fac flexie anterioară. Dacă membrele contralaterale sînt stimulate egal și simultan prin întindere sau presiune, se declanșează reflexul de galop, în vreme ce stimularea inegală determină reflexul de pășire "în diagonală". Acest gen de stimulare o reproduce perfect pe cea din mersul/galopul fiziologic al animalului sănătos, deoarece atunci cînd merge, membrele îi sînt stimulate pe rînd, ceea ce predispozează la un mers continuu. În celălalt caz, cînd plantele animalului suferă impactul solului în timpul galopului, membrele contralaterale sînt stimulate aproximativ egal, ceea ce în mod evident predispozează la continuarea acestui tip de mișcare, diferit de cel al mersului la pas.

REFLEXELE MEDULARE CARE PROVOACĂ SPASM MUSCULAR

La om se observă frecvent instalarea spasmelor musculare. Mecanismul lor nu a fost încă elucidat satisfăcător nici măcar la animalele de experiență, dar se cunoaște că stimulii dureroși pot produce spasm muscular local reflex. Se presupune că aceasta este cauza instalării multora – dacă nu chiar a majorității – spasmelor musculare observate în diferite regiuni ale corpului uman.

Spasmul musculaturii abdominale în peritonită. Un exemplu de spasm muscular local produs prin reflex medular este spasmul mușchilor abdominali ca urmare a iritării peritoneului parietal în cadrul unui proces infecțios (peritonita). Diminuarea durerii provocate de peritonită permite relaxarea mușchilor spastici. Aproape același tip de spasm apare frecvent în timpul intervențiilor chirurgicale; stimulii dureroși cu originea în peritoneul parietal determină contracția extinsă a mușchilor abdominali, atît de puternică uneori încît poate produce expulzia viscerelor prin plaga operatorie. Acesta este motivul pentru care se indică o anestezie profundă în cazul intervențiilor chirurgicale pe abdomen.

Crampile musculare. Un alt tip de spasm local este crampa musculară tipică. Orice agent iritant local sau orice anomalie metabolică – ca de exemplu frigul excesiv, lipsa/diminuarea fluxului sanguin muscular, suprasolicitația mușchiiului – poate fi la originea stimulilor dureroși sau a altor tipuri de impulsuri senzoriale care, transmise de la mușchi la măduva, determină contracție musculară reflexă. La rîndul său, contracția provoacă amplificarea stimulării acelorși receptori care au determinat-o și ca urmare, măduva spinării, informată prin fibre senzitive, comandă o nouă creștere a intensității contracției musculare. Astfel se instalează un mecanism de feedback pozitiv datorită căruia o iritație inițială minimă determină o contracție din ce în ce mai extinsă, pînă la instalarea crampei în întregul mușchi.

SECȚIONAREA TRANSVERSALĂ COMPLETĂ A MĂDUVEI ȘI ȘOCUL SPINAL

Cînd măduva spinării este brusce secționată transversal la nivel cervical, aproape toate funcțiile sale, inclusiv cea reflexă sînt imediat abolite aproape în întregime, reacție denumită șoc spinal. Instalarea sa se datorează faptului că activitatea normală a neuronilor medulari depinde în mare măsură de impulsurile facilitatorii primite continuu de la centrii nervoși superiori, în mod special cele provenite prin tracturile vestibulospinale, reticulospinale și corticospinale.

Unele din manifestările specifice ale șocului spinal sînt: (1) Scăderea bruscă a tensiunii arteriale – cîteodată pînă la 40 mm Hg – ilustrînd astfel faptul că activitatea sistemului nervos simpatic la nivelul cordului și vaselor mari este blocată aproape complet. Totuși, de obicei presiunea revine la normal în cîteva ore la animalele inferioare și în cîteva zile la om; (2) toată activitatea reflexă a mușchilor striați este blocată complet în stadiile inițiale ale șocului spinal. La animalele inferioare, reflexele medulare revin la normal într-un interval care variază de la cîteva ore pînă la maximum o săptămînă. La om sînt necesare cîteva săptămîni. (3) Reflexele sacrate, de control al micțiunii și defecației sînt complet suprimate la om în primele săptămîni de la secționarea medulară, dar în timp revin la normal. Aceste efecte sînt discutate în capitolele 23 și 42.

ROLUL TRUNCHIULUI CEREBRAL ÎN CONTROLUL FUNCȚIEI MOTORII

Trunchiul cerebral este alcătuit din *bulb*, *punte* și *mezencefal*. Pe de o parte, poate fi considerat o prelungire a măduvei în cutia craniată, deoarece conține nuclei motori și senzitivi care controlează activitatea feței și a capului în același mod în care coarnele anterioare și posterioare controlează activitatea motorie și senzitivă în restul corpului.

Dar pe de altă parte, poate fi privit ca o entitate superioară, distinctă pentru că desfășoară multiple funcții speciale de control, ca de exemplu:

1. Controlul respirației
2. Controlul sistemului cardiovascular
3. Controlul funcției gastrointestinale
4. Controlul majorității mișcărilor stereotipe ale corpului
5. Controlul echilibrului
6. Controlul mișcărilor globilor oculari

Trunchiul cerebral este al rîndul său controlat de centrii nervoși superiori, care îi transmit o serie de semnale "de comandă", prin care inițiază sau modifică funcțiile specifice de control ale trunchiului cerebral.

În continuare în acest capitol se va discuta despre rolul trunchiului cerebral în controlul mișcărilor corpului și menținerii echilibrului. În acest sens, mai importanți sînt *nucleii vestibulari* și *reticulari* ai trunchiului cerebral, la care trebuie adăugat și *aparatură vestibulară*, care trimite majoritatea impulsurilor regulatorii necesare menținerii echilibrului către nuclei vestibulari și în mai mică măsură și spre nuclei reticulari.

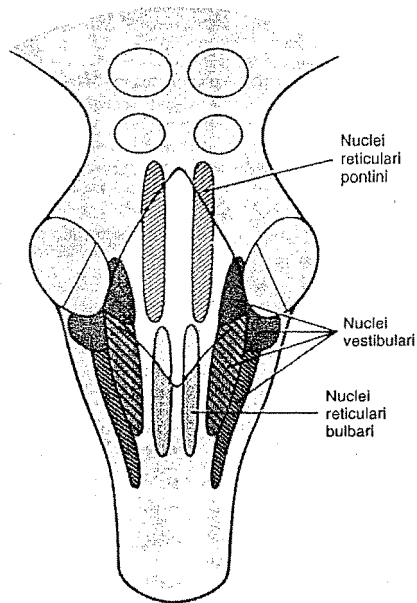


Fig. 37-8. Localizarea nucleilor vestibulari și reticulari în trunchiul cerebral.

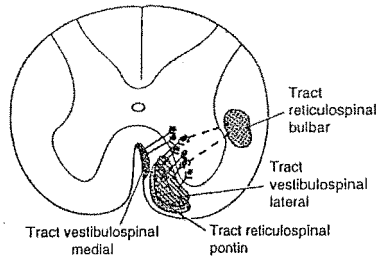


Fig. 37-9. Tracturile vestibulospinale și reticulospinale ce coboară în măduva spinării pentru a excita (liniile continue) sau inhiba (liniile punctate) neuronii motori anteriori ce controlează musculatura axială a corpului.

Sustinerea corpului împotriva gravitației – rolul nucleilor vestibulari și reticulari

Antagonismul excitație-inhibiție între nuclei reticulari bulbari și pontini

Figura 37-8 ilustrează localizarea nucleilor reticulari și vestibulari. Nucleii reticulari sînt împărțiți în două grupe principale: (1) *nucleii reticulari pontini*, localizați în special în punte, dar extinzându-se și în mezencefal, situați mai lateral în trunchiul cerebral; (2) *nucleii reticulari bulbari*, localizați în ventro-medial în toată lungimea bulbului, lângă linia mediană. Aceste două grupe de nuclei funcționează antagonic; nuclei pontini au efect stimulator asupra musculaturii antigravitaționale, iar cei bulbari rol inhibitor. Nucleii reticulari pontini emit impulsuri stimulatorii care străbat măduva în sens descendent prin *tractul reticulospinal pontin* (sau medial) ilustrat în fig. 37-9. Fibrele acestui tract se termină la nivelul motoneuronilor anteriori ai căror axoni inervează mușchii care asigură susținerea corpului, împotriva forței gravitaționale, și anume: mușchii paravertebrali și mușchii extensori ai membrilor.

Nucleii reticulari pontini sînt caracterizați printr-o mare excitabilitate. Astfel, atunci cînd excitabilitatea sistemului excitator reticular pontin nu este contracarată de sistemul reticular bulbar, se produce o stimulare atât de puternică a musculaturii antigravitaționale din întregul corp, încît un animal își poate menține poziția corpului, în ciuda atracției gravitaționale, fără nici o intervenție din partea centrilor nervoși superiori.

Sistemul reticular bulbar. Nucleii bulbari, pe de altă parte, transmit impulsuri inhibitorii către aceiași motoneuroni anteriori antigravitaționali, dar pe altă cale: *tractul reticulospinal bulbar* (sau lateral), de asemenea ilustrat în fig. 37-9. Nucleii reticulari bulbari primesc colaterale aferente importante de la: (1) tractul corticospinal; (2) tractul rubrospinal; (3) alte căi motorii. Acestea pot activa sistemul inhibitor reticular bulbar astfel încît el să contrabalanseze semnalele excitatorii emise de sistemul reticular pontin. Astfel îi se permite centrilor nervoși superiori să declanșeze alte activități motorii, care altfel, nu s-ar putea desfășura pentru că musculatura antigravitațională s-ar opune mișcărilor respective.

Deci, nuclei reticulari, stimulatori și inhibitori, constituie un sistem reglabil, controlat prin semnale motorii provenite de la cortex și diverse regiuni subcorticale, pentru a obține

gradul de contracție musculară necesară susținerii corpului împotriva gravitației, dar în același timp pentru a inhiba anumite grupe musculare, în funcție de necesități, astfel încît să se poată desfășura și alte activități motorii.

Rolul nucleilor vestibulari în stimularea musculaturii antigravitaționale

Nucleii vestibulari, ilustrați în fig. 37-8, funcționează de asemenea în asociere cu nuclei pontini, ca stimulatorii ai musculaturii antigravitaționale. *Nucleii vestibulari laterali*, mai ales, (reprezențați în desen prin zonele intens punctate) transmit semnale stimulatorii foarte puternice, prin tracturile vestibulospinale *laterale* și *mediale*, localizate în cordoanele medulare anterioare, după cum se observă în fig. 37-9. În realitate, capacitatea stimulatorie a sistemului reticular pontin este foarte scăzută în absența nucleilor vestibulari. Rolul specific al nucleilor vestibulari este de a controla selectiv semnalele stimulatorii trimise către diferiți mușchi antigravitaționali în vederea păstrării echilibrului, în concordanță cu impulsurile primite de la aparatul vestibular. În continuare în acest capitol vor fi discutate aceste aspecte în detaliu.

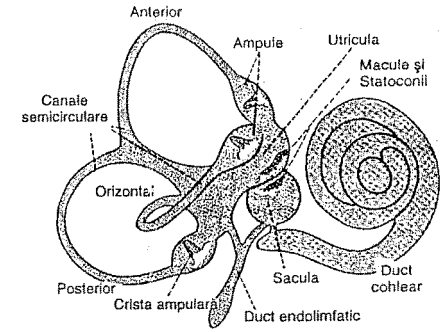
SENZAȚII VESTIBULARE ȘI MENȚINEREA ECHILIBRULUI

Aparatură vestibulară

Aparatură vestibulară este organul care detectează senzațiile legate de echilibru. Este alcătuit dintr-un sistem de canalicule și compartimente osoase localizate în sfînc temporalului, denumite *labirint osos*. În interiorul acestuia există un sistem de canalicule și compartimente membranoase, care reprezintă *labirintul membranos* – componenta funcțională a aparatului vestibular. Partea superioară a fig. 37-10 ilustrează labirintul membranos; acesta este compus în principal din *cochlea*, 3 *canale semicirculare* și două compartimente mai mari cunoscute sub denumirea de *utrícula* și *saculă*. Cochlea reprezintă principala arie senzitivă auditivă și a fost descrisă în capitolul 36; nu are nici o legătură cu echilibrul, însă *utrícula*, *saculă* și *canalele semicirculare* sînt implicate integral în mecanismul de menținere a echilibrului.

Maculele – organe senzitive ale utriclei și saculei cu rol în detectarea orientării capului față de forța gravitațională. Pe fața internă a fiecărei utricle și sacule, după cum este ilustrat și în fig. 37-10, există mici zone senzitive, care depășesc cu puțin 2 mm în diametru, denumite *macule*. Fiecare maculă este acoperită cu o peliculă gelatinoasă în care sînt incluse o mulțime de cristale minuscule de carbonat de calciu, denumite *statoconii* (sau *otolite*). Maculele sînt formate din mii de *celule ciliate*; una dintre ele este ilustrată în fig. 37-11. *Cili* acestora proemină în pelicula gelatinoasă. Baza și fețele laterale ale celulelor ciliate sînt conectate cu terminații senzitive ale nervului vestibular.

Sensibilitatea direcționată a celulelor ciliate – *kinocilul*. Fiecare celulă ciliată are în medie 50-70 cili mici denumiți *stereocilii* și unul mai lung denumit *kinocil*, după cum este ilustrat și în figură. *Kinocilul* este localizat totdeauna la o margine, iar lungimea stereociliilor descrește progresiv către marginea opusă. Filamente foarte subțiri, aproape invizibile



Labirint membranos

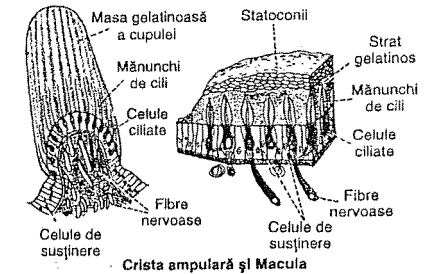


Fig. 37-10. Labirintul membranos și structura cristei ampulare și a maculei. (Modificat după Gross: Gray's Anatomy of the Human Body, Philadelphia, Lea & Febiger; modificat de Buchanan după Kolmer: Functional Neuroanatomy, Philadelphia, Lea & Febiger.)

chiar și la microscopul electronic atașează vârful fiecărui cil de vârful celui imediat următor, ceva mai lung și, în final de kinocil. Datorită dispunerii acestor filamente, cînd marginea în perie formată de stereocilii și kinocil este înclinată în direcția kinocilului, legăturile filamentoase trag stereocilii unul după altul, modificînd poziția lor față de corpul celular. Aceasta determină deschiderea a sute de canale ionice de Na, existente în membrana celulară a fiecărui cil. Astfel, un mare număr de ioni de Na trec din fluidele pericelulare în celulă și determină *depolarizare*. Înclinarea cililor în direcție opusă kinocilului reduce tensiunea în filamente și determină închiderea canalelor ionice, provocînd astfel *hiperpolarizare*.

În condiții de repaus, fibrele nervoase conectate cu celulele ciliate conduc continuu impulsuri, cu o frecvență de 100 pe secundă. Cînd cili sînt înclinați spre kinocil, frecvența impulsurilor conduse poate crește la cîteva sute pe secundă. Dimpotrivă, înclinarea cililor în sens opus scade frecvența transmiterii de impulsuri, de cele mai multe ori sînd complet fluxul. În concluzie, pe măsură ce orientarea capului se modifică, iar greutatea statoconilor (a căror densitate este de aproximativ 3 ori mai mare decît a țesuturilor din jur) determină înclinarea cililor, sînt transmise spre creier semnale corespunzătoare în vederea reglării echilibrului.

În fiecare maculă, celulele ciliate sînt orientate diferit, astfel încît unele din ele sînt stimulate de înclinarea capului în față, altele de înclinarea lui înapoi, altele de înclinarea laterală. Astfel, prin fibrele nervoase conectate cu macula este transmis un tip anume de semnă, specific pentru fiecare poziție a capului. Caracteristicile semnăului informează creierul asupra orientării capului.

Canalele semicirculare. Cele trei canale semicirculare existente în fiecare aparat vestibular, denumite respectiv *anterior, posterior și orizontal*, sînt dispuse perpendicular unul pe altul astfel încît fiecare e dispus în cîte un plan al spațiului.

Fiecare canal semicircular prezintă o dilatație la unul din capete, denumită *ampulă*. Canalele sînt umplute cu un fluid vîscos denumit *endolimfă*. Deplasarea acestui fluid printr-un canal semicircular cître ampulă determină stimularea organului senzitiv în felul următor: (fig. 37-12 ilustrează prezența în fiecare ampulă a unei mici proeminențe numită *creastă ampulară*). Deasupra acestei creste există o masă gelatinoasă, *cupula*. Cînd are loc rotația capului într-o direcție oarecare, datorită inerției, fluidul dintr-unul sau mai multe canale va rămîne staționar, în

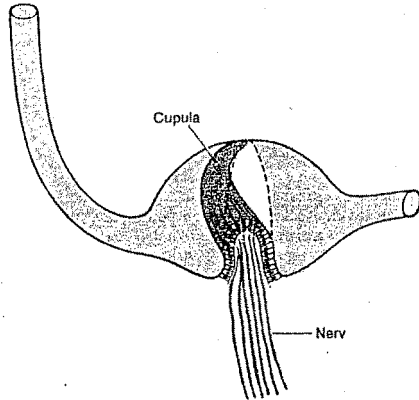


Fig. 37-12. Mișcarea cupulei și a cililor incalvați la începutul rotației.

vreme ce canalele semicirculare se roteesc, împreună cu capul. În acest mod se produce deplasarea fluidului din canal ampulă; fluidul împinge cupula, așa cum este ilustrat prin zona hașurată în fig. 37-12. Rotația capului în sens opus determină înclinarea în sens opus a cupulei.

În cupulă sînt implantați sute de cili ai celulelor care formează crestele ampulare. *Kinociliul* tuturor acestor celule ciliate sînt plasați pe aceeași parte. Înclinarea cupulei în direcția kinociliilor determină depolarizarea celulelor ciliate, în vreme ce înclinarea în direcție opusă produce hiperpolarizare. De la celulele ciliate, informațiile senzitive corespunzătoare sînt trimise prin *nervii vestibulari* spre sistemul nervos central, pentru a-l informa asupra modificării gradului și direcției de rotație a capului în cele trei planuri ale spațiului.

Rolul utriculei și sacului în menținerea echilibrului static

Este foarte important ca diferitele celule ciliate din sacul și din utriculă să fie orientate în direcții diferite astfel încît în cazul schimbărilor de poziții ale capului sînt stimulate celule diferite. Stimularea diferită a celulelor ciliate este modalitatea prin care sistemul nervos este informat asupra poziției capului față de forța de atracție gravitațională. La rîndul lor, sistemele motorii vestibulare, cerebeloase și reticulare determină reflex contractația mușchilor adecvați în vederea menținerii echilibrului.

Rolul maculelor în detectarea accelerației liniare. Cînd corpul este împins brusc înainte – adică atunci cînd corpul este accelerat – statoconiile, care au o inerție mai mare decît fluidele înconjurătoare, rămîn în urmă și apasă asupra celulelor ciliate, iar informația despre dezechilibru este trimisă cître centrii nervoși, determinînd individul respectiv să perceapă senzația de cădere pe spate. Automat această senzație îl determină să se incline în față pînă cînd deplasarea anterioară a statoconiilor, produsă de această înclinare, egalează tendința lor de a se deplasa posterior. În acest moment, sistemul nervos detectează o stare de refacere a echilibrului și ca urmare nu se mai transmite comanda de

înclinare anterioară a corpului. Astfel, maculele funcționează ca reglator al echilibrului în timpul accelerației liniare în același mod în care operează și în menținerea echilibrului static.

Canalele semicirculare și rolul lor în detectarea accelerației unghiulare

La o rotație *bruscă* a capului în oricare din cele trei planuri ale spațiului, endolimfa din canalele semicirculare membranoase, datorită inerției sale, tînde să rămînă staționară, în vreme ce canalele semicirculare se roteesc. Acest fenomen determină apariția în canale a unui flux relativ, în direcție opusă rotației capului; acest flux relativ persistă cîteva secunde, activînd astfel receptorii din canalele semicirculare. Individul percepe debutul rotației, care este denumit *accelerație unghiulară*.

Cînd mișcarea de rotație încetează brusc, au loc fenomene exact opuse: endolimfa continuă să se rotească, deși mișcarea efectivă a canalelor semicirculare a încetat, iar receptorii ampulari sînt activați în direcție opusă; individul percepe senzația încetării mișcării de rotație.

Funcția "predictivă" a canalelor semicirculare în menținerea echilibrului. Deoarece canalele semicirculare nu sesizează pierderea echilibrului corpului prin înclinarea înainte, în lateral sau în spate, prima întrebare pe care ne-o putem pune este: care este rolul canalelor semicirculare în menținerea echilibrului? Tot ce pot ele detecta este debutul și sfîrșitul rotației capului într-o direcție sau alta. Astfel, canalele semicirculare nu par să aibă vreun rol în reglarea echilibrului static, în menținerea echilibrului în cursul accelerației liniare sau atunci cînd corpul este supus acțiunii unor forțe centrifuge constante. Și totuși, în cazul în care canalele semicirculare își pierd funcția menținerea echilibrului devine precară în cazul executării unor mișcări rapide ale corpului.

Rolul canalelor semicirculare poate fi cel mai bine explicat prin următorul exemplu. Dacă un individ alergic cu viteză și își schimbă brusc direcția de deplasare spre lateral, într-o fracțiune de secundă și-ar pierde echilibrul dacă nu s-ar face *din timp* corecțiile necesare. Dar din păcate, macula utriculară nu poate detecta pierderea echilibrului decît *după* ce aceasta a survenit. Pe de altă parte, canalele semicirculare au detectat deja că individul s-a răsucit lateral, iar această informație poate cu ușurință să comunice sistemul nervos central că individul își va pierde echilibrul în următoarea fracțiune de secundă, dacă nu se fac corecțiile necesare. Cu alte cuvinte, canalele semicirculare *prevăd din timp* că se va instala o stare de dezechilibru, încă înainte ca aceasta să survină și astfel determină centrii echilibrului să comande corecții preventive. În acest fel, individul nu cade, deoarece dispune de un minim de timp, suficient ca să-și adapteze corespunzător mișcările.

Alți factori care influențează echilibrul

Proprioceptorii cervicali. Aparatul vestibular detectează doar orientarea și mișcările capului. Astfel, este esențial ca centrii nervoși să primească informații adecvate care să descrie orientarea capului față de corp. Aceste informații sînt transmise de proprioceptorii cervicali și din restul corpului direct la nucleii vestibulari și reticulari. Cînd capul este înclinat ca urmare a înclinării gîtului, impulsurile provenite

de la proprioceptorii musculaturii cervicale împiedică aparatul vestibular să genereze și să transmită o senzație de dezechilibru. Aceasta se realizează prin transmiterea de semnă exact opuse celor inițiate de aparatul vestibular. Însă atunci cînd tot corpul se înclină într-o direcție oarecare, impulsurile generate de aparatul vestibular nu mai sînt contracarate de proprioceptorii cervicali; astfel, în acest caz individul percepe o modificare a stării de echilibru a întregului corp.

Importanța informațiilor vizuale în menținerea echilibrului. După distrugerea completă a aparatului vestibular și chiar consecutiv pierderii majorității informațiilor proprioceptive, individul își mai poate totuși regla eficient echilibrul pe baza informațiilor vizuale. Chiar și cele mai mici mișcări liniare sau de rotație ale corpului determină instantaneu modificări ale imaginilor percepute de rețină, iar informațiile astfel furnizate sînt transmise centrilor echilibrului. Majoritatea indivizilor care au suferit o distrucție completă a aparatului vestibular își pot menține echilibrul aproape la fel de bine ca și indivizii neafecțați, atîta vreme cît au ochii deschiși și fac mișcări lente. Dar atunci cînd se mișcă rapid sau au ochii închiși, își pierd imediat echilibrul.

Conexiunile nervoase dintre aparatul vestibular și sistemul nervos central

Figura 37-13 ilustrează conexiunile centrale ale nervului vestibular. Majoritatea fibrelor nervului vestibular se termină în nucleii vestibulari, localizați aproximativ la joncțiunea dintre punte și bulb; dar unele fibre străbat acești nucleii fără să facă sinapsă și se termină în nucleii reticulari, fastigiali, uvulă și lobii flocculonodulari ai cerebelului.

Traseul nervos principal al reflexelor de reglare a echilibrului începe cu nervii vestibulari și se continuă apoi spre nucleii vestibulari și cerebel. Între aceste două formațiuni nervoase există un flux permanent de impulsuri în ambele direcții dar, în plus, sînt de asemenea transmise semnăle către nucleii reticulari din trunchiul cerebral și către măduvă, prin tracturile vestibulo- și reticulospinale. Semnăle transmise spre măduvă controlează raportul facilitare/inhibare a musculaturii antigravitaționale, controlînd astfel automat echilibrul.

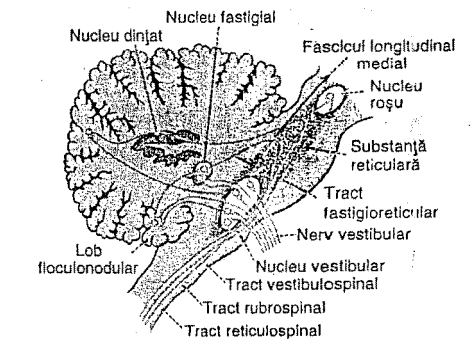


Fig. 37-13. Conexiunile nervului vestibular cu sistemul nervos central

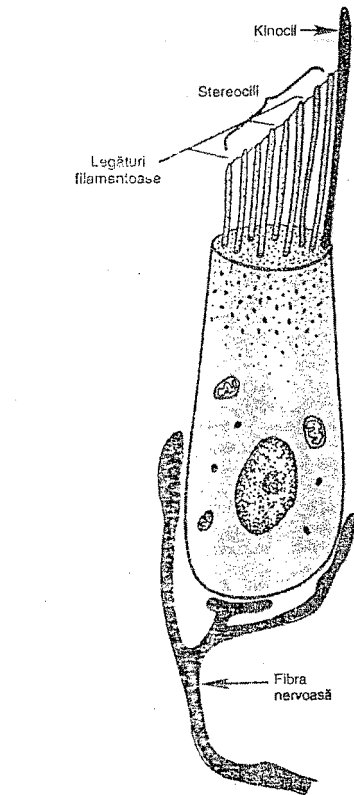


Fig. 37-11. Celulă ciliată din labirintul membranos al aparatului vestibular.

ROLUL NUCLEILOR SPECIFICI AI TRUNCHIULUI CEREBRAL ÎN REGLAREA MIȘCĂRILOR STEREOIPE, SUBCONȘTIENTE

Rareori, unui copil se nasc fără structurile nervoase superioare regiunii mezencefalice. Unii din acești copii, denumiți *monștri anencefali*, pot fi ținuți în viață mai multe luni. Ei sînt capabili să efectueze toate actele motorii legate de alimentație, ca de exemplu suptul, eliminarea unui aliment neplăcut din cavitatea bucală, precum și mișcarea de aducere a mîinilor la gură și suptul degetelor. În plus, pot să caște și să se întindă. Pot să pîngă și să urmărească obiectele prin mișcări ale capului și globilor oculari. De asemenea, prin exercitarea unei presiuni asupra regiunii supero-anteroare a membrelor lor inferioare, pot fi determinați să se ridice în poziție șezîndă.

Astfel, este evident că majoritatea funcțiilor motorii stereotipe ale individului uman sînt integrate de trunchiul cerebral. Din păcate, pînă în prezent nu s-au precizat încă localizările sistemelor de control motor al mișcărilor stereotipe, cu o singură excepție:

Mișcări stereotipe ale corpului. Majoritatea mișcărilor trunchiului și capului pot fi clasificate în mișcări simple, ca de exemplu flexia anterioară, extensia, rotația și mișcări de întoarcere a întregului corp. Aceste tipuri de mișcări sînt controlate de nucleii speciali localizați mai ales în mezencefal și în partea inferioară a diencefalului. De exemplu, *mișcările de rotație a capului și globilor oculari sînt controlate de nucleul interstițial*. Acest nucleu este localizat în mezencefal, în vecinătatea *fasciculului longitudinal medial*, prin care

transmite majoritatea impulsurilor reglatoare. Mișcările de *ridicare a capului și corpului sînt controlate de nucleul prestițial*, localizat aproximativ la nivelul joncțiunii dintre mezencefal și diencefal. Pe de altă parte, *mișcările de flexie a capului și corpului sînt controlate de nucleul precomisural*, localizat la nivelul comisurii posterioare. În sfîrșit, *mișcările de răsucire (întoarcere)* a întregului corp, care sînt mult mai complexe, implică participarea nucleilor reticulari, atît pontini, cît și mezencefalici.

REZUMATUL ROLURILOR MĂDUVEI ȘI TRUNCHIULUI CEREBRAL ÎN MENȚINEREA POSTURII ȘI ÎN LOCOMOȚIE

Din cele prezentate în acest capitol, se poate observa că toate tipurile de mișcări realizate de mușchi în vederea locomoției și menținerii posturii pot fi inițiate doar de măduva spinării. Însă coordonarea acestor mișcări individuale pentru menținerea echilibrului, pentru deplasarea și păstrarea caracterului voluntar al mișcării necesită participarea structurilor nervoase superioare. Centrii nervoși din trunchiul cerebral constituie suportul nervos superior necesar menținerii tonusului postural și susținerii corpului împotriva gravitației. De asemenea, centrii nervoși din trunchiul cerebral comandă mișcările necesare menținerii echilibrului, precum și majoritatea mișcărilor stereotipe ale corpului.

În capitolul următor vom discuta despre rolul centrilor nervoși superiori în controlul mișcărilor voluntare.

REFERINȚE

- Măduva spinării*
- Brooks, V.B.: Neural Basis of Motor control. New York, Oxford University Press, 1986.
- Emonet-Denand, F. et al: How muscle spindles signal changes of muscle length. *News Physiol.Sci.*, 3:105, 1988.
- Hammond, D.L.: New Insights regarding organization of spinal cord pain pathways. *News Physiol.Sci.*, 4:98, 1989.
- Hasan Z. and Stuart, D.G. Animal solutions to problems of movement control: the role of proprioceptors. *Annu.Rev.Neurosci.*, 11:199, 1988.
- Hnik, P. et al (eds.): Mechanoreceptors. Development, Structure and function. New York, Plenum Publishing Co., 1988.
- Houk, J.C.: Control strategies in physiological systems. *FASEB J.*, 2:97, 1988.
- Janig, W. and McLachlan, E.M.: Organization of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs. *Physiol.Rev.*, 67:1332, 1987.
- Stein, D.G. and Sabel, B.A. (eds.): Pharmacological Approaches to the Treatment of Brain and Spinal Cord Injury. New York, Plenum Publishing Co., 1988.
- Trunchiul cerebral*
- Bahill, A.T. and Hamn, T.M.: Using open-loop experiments to study physiological systems, with examples from the human eye-movement systems. *News Physiol.Sci.*, 4:104, 1989.
- Duttia, M.B.: Mechanisms of head stabilization. *News Physiol.Sci.*, 4:101, 1989.
- Evarts, E.V. et al (eds.): Motor system in Neurobiology. New York, Elsevier Science Publishing Co., 1986.
- Fournier, E. and Pierrot-Deseilligny, E.: Changes in transmission in some reflex pathways during movement in humans. *News Physiol.Sci.*, 4:29, 1989.
- Hasan Z. and Stuart, D.G. Animal solutions to problems of movement control: the role of proprioceptors. *Annu.Rev.Neurosci.*, 11:199, 1988.
- Peterson, B.W. and Richmond, F.J. (eds.): Control of Head Movement. New York, Oxford University Press, 1988.
- Sherrington, C.S.: Decerebrate rigidity and reflex coordination of movements. *J.Physiol. (Lond.)*, 22:319, 1939.

INTREBĂRI

1. Descrieți organizarea neuronală specializată pentru controlul motor, la nivelul unui segment medular.
2. Explicați rolul motoneuronilor α , γ și al interneuronilor în controlul contracției musculare.
3. Descrieți structura fusului neuromuscular, inervația acestuia și anatomia zonei sale receptoare.
4. Care sînt diferențele funcționale între terminațiile senzitive primare și secundare ale fusului neuromuscular.

5. Explicați modalitatea prin care fusul neuromuscular este stimulat de (a) întinderea întregului mușchi sau (b) contracția fibrelor musculare intrafusale. Ce se înțelege prin rolul de comparator al fusului neuromuscular?
6. Explicați diferențele între reflexul static și cel dinamic de întindere.
7. Descrieți circuitul neuronal al reflexului de întindere.
8. Cum contribuie reflexul de întindere la amortizarea bruscheții mișcărilor?
9. Cum intervine reflexul de întindere în prevenirea modificărilor mari ale lungimii musculare, în condițiile variațiilor mari ale sarcinii aplicate mușchului?
10. Descrieți organul tendinos Golgi și modalitatea de stimulare a acestuia.
11. Descrieți circuitul neuronal al reflexului tendinos.
12. Cum funcționează reflexul tendinos în egalizarea tensiunii în fibrele musculare ale unui mușchi în timpul contracției?
13. Explicați circuitul neuronal al reflexului de flexie și rolul acestuia. De ce reflexul de flexie este uneori denumit reflex de apărare?
14. Explicați fenomenul de inhibiție reciprocă și modul în care intervine în reflexul de extensie încrucișată.
15. Descrieți următoarele reflexe posturale și locomotorii: reacția pozitivă de susținere, reflexul de pășire ritmică și reflexul de galop.
16. De ce peritonita provoacă spasm muscular?
17. Descrieți anatomia trunchiului cerebral, în legătură cu rolul său în susținerea corpului împotriva gravitației.
18. Descrieți macula utriculară și saculară, inclusiv orientarea celulelor ciliate și rolul maculei în aprecierea stării de echilibru.
19. De ce macula saculară și utriculară reprezintă principalele organe receptoare implicate în menținerea echilibrului static și al celui din accelerația lineară?
20. Explicați detectarea accelerației angulare de către canalele semicirculare și importanța detectării ei pentru menținerea echilibrului în timpul mișcărilor rapide.
21. Care este importanța reflexelor cervicale în menținerea echilibrului?
22. Enumerați câteva mișcări stereotipe și nucleii specifici ai trunchiului cerebral care le controlează.

Arii motorii specializate existente în cortexul uman

Neurochirurgii au descoperit în cortexul uman câteva arii motorii înalt specializate, localizate în special în ariile premotorii, așa cum se arată în fig.38-3, care controlează funcții motorii foarte specifice. Unele dintre acestea, mai importante, sunt prezentate în cele ce urmează:

Aria Broca și vorbirea. Fig.38-3 ilustrează o arie premotorie localizată imediat anterior de cortexul motor primar și imediat deasupra fisurii sylviene; această arie are mențiunea "formarea cuvintelor", și este denumită *aria lui Broca*.

Lezarea ei nu antrenează pierderea capacității de a emite sunete, dar individul devine incapabil de a mai rosti cuvinte întregi; poate rosti doar cuvinte simple, ca de exemplu "da" sau "nu". O altă arie corticală acționează în strânsă legătură cu aceasta, determinând mișcări respiratorii adecvate, astfel încât activarea respiratorie a coardelor vocale să se producă simultan cu mișcările buzelor și limbii în timpul vorbirii. Astfel, activitățile premotorii asociate ariei Broca sunt extrem de complexe.

Aria rotației capului. Stimularea electrică a ariei motorii de asociație, ceva mai sus de aria Broca, va declanșa rotația capului. Această arie este în strânsă legătură cu cea care controlează mișcările globilor oculari și se presupune că intervine în orientarea capului și globilor oculari spre diferite obiecte.

Aria care controlează mișcările fine ale mâinii ("aria îndemînării"). În aria premotorie, imediat anterior de cortexul motor primar în care se proiectează musculatura degetelor și mâinilor există o regiune denumită de chirurgi "aria îndemînării", deoarece s-a constatat că atunci când o tumoră sau alt tip de leziune determină distrucția acestei zone corticale, mișcările mâinii devin neordonate și incomplet adecvate scopului, situație denumită *apraxie motorie*.

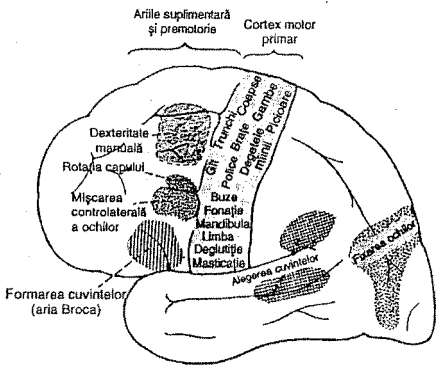


Fig.38-3. Reprezentarea diferitelor grupe musculare ale organismului la nivelul cortexului motor și localizarea altor arii corticale responsabile de anumite tipuri de mișcare.

Transmiterea impulsurilor de la cortexul motor la mușchi

Impulsurile motorii sunt transmise direct, de la cortex spre măduva spinării prin *tractul corticospinal*, și indirect, prin multiple căi accesorii care cuprind *ganglionii bazali*, *cerebelul* și diferiți *nuclei din trunchiul cerebral*. În general, căile directe sunt implicate mai ales în controlul mișcărilor fine și coordonate, în special ale extremităților distale ale membrelor (mâini și degete).

Tractul corticospinal (piramidal)

Cea mai importantă cale eferentă cu originea în cortexul motor este *tractul corticospinal*, denumit și *tract piramidal*, ilustrat în fig.38-4.

Tractul corticospinal are originea, în proporție de 30%, în cortexul motor primar, 30% în ariile premotorie și motorie secundară și 40% în ariile senzitive somatice localizate posterior de șanțul central. Părăsind cortexul, tractul corticospinal străbate trunchiul cerebral și formează *piramidele bulbare*. La acest nivel, marea majoritate a fibrelor piramidale trec în partea opusă și coboară prin măduvă sub forma *tracturilor cortico-spinale laterale*; se termină în cea mai mare parte pe interneuroni din regiunile intermediare ale substanței cenușii medulare.

Cele mai importante fibre ale tractului piramidal sunt reprezentate de axoni groși, mielinați, cu diametru mediu de 16 micrometri. Aceștia au originea în *celulele piramidale gigante*, denumite și *celule Betz*, existente doar în cortexul motor primar. Aceste fibre conduc impulsurile nervoase spre măduvă cu o viteză de cca. 70 m/s, valoare care reprezintă cea mai mare viteză de conducere a impulsurilor nervoase de la cortex spre măduvă.

Căi nervoase aferente cortexului motor

Activitățile cortexului motor sunt în cea mai mare parte reglate în funcție de informațiile provenite de la sistemul senzitiv somatic, și de asemenea, în mai mică măsură și de la alte sisteme senzoriale, ca de exemplu auzul și vederea. După ce a primit informații senzitive de la aceste surse, cortexul motor, în asociație cu ganglionii bazali și cerebelul, procesează informațiile primite pentru a determina o desfășurare adecvată a activității motorii. Cele mai importante căi aferente spre cortexul motor sunt următoarele:

1. Fibre subcorticale de la regiuni adiacente ale cortexului.
2. Fibre subcorticale care străbat corpul calos – provenite de la emisfera contralaterală.
3. Fibre somatice senzitive provenite direct din complexul talamic ventrobazal.
4. Tracturi cu originea în nucleii talamici ventrolateral și ventromedial, care la rândul lor primesc fibre provenite din cerebel și ganglionii bazali. Aceste tracturi conduc impulsurile necesare coordonării funcțiilor cortexului motor cu cele ale ganglionilor bazali și cerebelului.
5. Fibre de la nucleii talamici intralaminari. Aceste fibre controlează global gradul excitabilității cortexului motor în același mod în care controlează și nivelul global al excitabilității majorității regiunilor corticale.

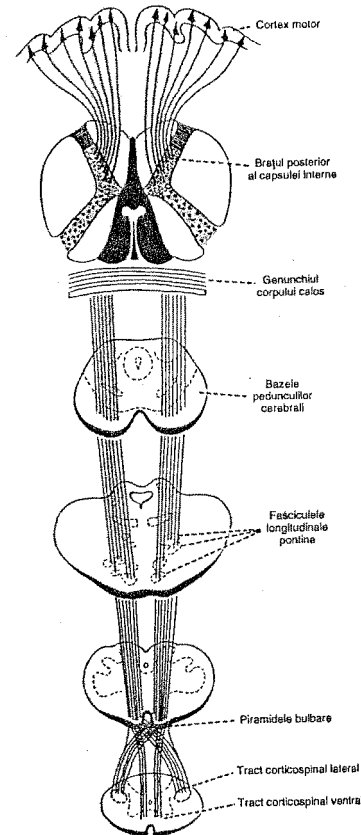


Fig.38-4. Tractul piramidal. (Modificat după Ranson și Clark: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1959)

Sistemul extrapiramidal

Denumirea de "*sistem motor extrapiramidal*" este folosită în clinică și se referă la toate structurile nervoase care contribuie la reglarea activității motorii și nu sunt incluse în sistemul direct corticospinal (piramidal). El cuprinde căile nervoase care au rețut în ganglionii bazali, substanța reticulată a trunchiului cerebral, nucleii vestibulari și nucleii roșii. Acest sistem este însă atât de atotcuprinzător și divers încât este dificil să i se atribuie, ca întreg, funcții neurofiziologice specifice. De aceea, termenul de "extrapiramidal" este din ce în ce mai puțin folosit atât în fiziologie cât și în clinică.

Activitatea cortexului motor de stimulare a măduvei

Organizarea columnară verticală a neuronilor din cortexul motor. În capitolele precedente s-a arătat că neuronii

din cortexul somatic senzitiv și cei din cortexul vizual – la fel ca din alte teritorii ale sistemului nervos – sunt organizați în coloane verticale. Într-o manieră similară, neuronii din cortexul motor sunt de asemenea organizați în coloane verticale cu diametru de o fracțiune de milimetru; în fiecare coloană sunt incluși mii de neuroni.

Fiecare coloană funcționează ca o unitate, stimulând fie un singur mușchi, fie un grup de mușchi sinergici. Structural, fiecare coloană este organizată în 6 straturi celulare distincte, dispunere existentă în întregul cortex cerebral. Celulele piramidale, din care pornesc fibrele corticospinale sunt localizate în totalitate în stratul 5, numărând de la suprafața cortexului spre profunzime; impulsurile aferente coloanelor celulare sosesec prin fibre care se termină la neuroni din straturile 2-4. Neuronii din al 6-lea strat emit prelungiri prin care se realizează interconectarea cu alte regiuni corticale.

Rolul fiecărei coloane de neuroni. Fiecare coloană de neuroni funcționează ca un sistem integrativ de procesare, folosind informațiile provenite prin diferite căi aferente pentru a determina modalitatea adecvată de răspuns. În plus, fiecare coloană poate funcționa ca un sistem de amplificare pentru a stimula un număr mare de fibre piramidale direcționate spre un singur mușchi sau spre grupe de mușchi sinergici. Acest rol este important, deoarece stimularea unei singure celule piramidale rareori poate produce stimularea musculară. Este necesar ca minim 50-100 celule piramidale să fie stimulate simultan sau în succesiune rapidă pentru a determina contracția musculară.

Stimularea motoneuronilor spinali

Figura 38-5 reprezintă un segment medular, cu multiplele sale aferențe, provenite de la centrii nervoși superiori; este figurat de asemenea un motoneuron anterior reprezentativ. Tractul corticospinal este localizat în partea posterioară a cordonului lateral. În marea majoritate a segmentelor medulare, fibrele sale se termină în principal la nivelul interneuronilor din coarnele laterale ale substanței cenușii medulare. Însă, la nivelul dilatării cervicale a măduvei, de unde este controlată motilitatea mâinii și degetelor, un număr

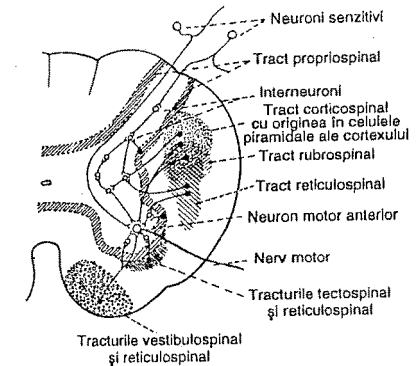


Fig.38-5. Convergența tuturor căilor motorii la nivelul neuronilor motori anteriori.

destul de mare de fibre corticospinale se termină direct pe motoneuronii anteriori, constituindu-se astfel o cale directă de activare a contracției musculare. Aceasta este în concordanță cu faptul că la nivelul cortexului motor există un grad foarte ridicat de reprezentare a mîinii și degetelor – și în special a policelului – pentru realizarea unui control fin al mișcărilor acestora.

Modele de mișcări declanșate de centrul medular. Trebuie să ne amintim din capitolul precedent că măduva poate coordona modelele specifice de mișcări reflexe, ca răspuns la stimularea nervoasă. Multe din aceste tipuri de mișcări sînt de asemenea importante cînd motoneuronii anteriori sînt stimulați de impulsuri provenite de la cortex. De exemplu, atunci cînd un semnal cortical determină stimularea unui mușchi agonist, nu este necesar ca tot cortexul, să transmită simultan un semnal opus musculaturii antagoniste; transmiterea acestui tip de semnal va fi realizată de către circuitul de inervație reciprocă, care funcționează permanent la nivel medular pentru a coordona activitatea perechilor de mușchi antagoniști.

De asemenea, etape ale altor mecanisme reflexe, ca de exemplu reflexul de apărare, de pășire, mers, scărpinat, mecanisme posturale etc. pot fi declanșate prin impulsuri "de comandă" provenite de la nivel cortical. Astfel, semnale corticale foarte simple pot iniția multe din activitățile noastre motorii uzuale, în special cele legate de mers sau de adoptarea diferitelor atitudini posturale.

Efectele lezării cortexului motor sau a căii corticospinale – ischemia cerebrală

Cortexul motor sau tractul corticospinal este frecvent lezat, în special în cadrul situației patologice cunoscută sub denumirea comună de ischemie cerebrală. Aceasta este determinată fie de ruperea unui vas sanguin și instalarea unei hemoragii cerebrale, fie de tromboza uneia din arterele principale care irigă creierul; în ambele variante, se produce o diminuare a fluxului sanguin cortical sau, foarte frecvent, o diminuare a irigației tractului corticospinal; gemenul cel mai des afectat se află la locul de trecere a acestuia printr nucleii caudat și putamen (capsula internă, n. trad.).

Distrucția cortexului motor primar (aria piramidală). Ablația unei porțiuni din cortexul motor primar – aria care conține celulele gigante piramidale Betz – produce la maimuță grade variate de paralizie a mușchilor reprezentați topografic în aria respectivă. Dacă nucleul caudat subiacent și aria premotorie adiacentă nu sînt afectate, se mai pot efectua mișcări grosiere de postură și de "fixare" a membrilor, dar animalul pierde controlul voluntar asupra mișcărilor fine ale extremităților distale ale membrilor – în special mîna și degetele. Asta nu înseamnă că musculatura respectivă nu se poate contracta, dar a dispărut capacitatea de a controla mișcările fine.

Din aceste observații se poate concluziona că aria piramidală este esențială pentru inițierea voluntară a mișcărilor care necesită control fin, în special ale mîinii și degetelor.

Spasticitatea musculară cauzată de leziuni care interesează suprafețe adiacente cortexului motor. Majoritatea leziunilor cortexului motor, în special cele cauzate de ischemia cerebrală, afectează nu numai cortexul motor primar, ci și arii corticale adiacente și de asemenea structuri cerebrale mai profunde, în special ganglionii bazali. În asemenea

situații, se instalează aproape invariabil spasticitate musculară în teritoriile deservite de ariile afectate; aceste teritorii sînt situate de partea opusă leziunii (pentru că toate căile motorii se încrucișează – fie în bulb, fie în măduvă). Se presupune că spasticitatea se datorează lezării căilor descendente accesorii originare în cortex, care în mod normal determină inhibiția nucleilor motori ai trunchiului cerebral. Cînd acești nuclei nu mai sînt supuși influențelor inhibitorii (se spune că sînt "dezinhibați") devin activi în mod spontan și provoacă instalarea unui tonus spastic excesiv în teritoriile musculare afectate. Aceasta este spasticitatea care însoțește în mod frecvent instalarea ischemiei cerebrale la individul uman.

CEREBELUL ȘI FUNCȚIILE SALE MOTORII

Multă vreme cerebelul a fost denumit "aria silențioasă" a sistemului nervos, în special pentru că stimularea sa electrică nu provoacă nici o senzație și rareori determină vre o manifestare motorie. Însă, așa cum vom vedea, extirparea cerebelului face ca mișcările corpului să devină complet anormale. Cerebelul este vital mai ales în controlul activităților musculare rapide, ca de exemplu alergarea, dactilografierea, cîntatul la pian, și chiar vorbirea. Pierderea acestei structuri nervoase poate duce la instalarea unei lipse totale de coordonare a acestor activități, deși nu este niciodată urmată de paralizie musculară.

Dar cum poate fi cerebelul atât de important dacă este lipsit de capacitatea de a produce direct contracție musculară? Răspunsul este că el contribuie alt la secvențializarea activităților motorii, cit și la supravegherea și corectarea permanență a activităților motorii declanșate de alte teritorii ale sistemului nervos. Cerebelul primește continuu de la ariile de control motor localizate în alte părți ale creierului, informații în timp real, privitoare la programul intențional al contracțiilor musculare; de asemenea, primește continuu informații senzoriale din periferie pe baza cărora precizează modificările secvențiale ale statusului momentan al fiecărui segment al corpului – poziția sa, viteza de mișcare, forțele care acționează asupra sa etc. Cerebelul compară mișcările reale, descrise de informațiile senzoriale de feedback din periferie, cu modelul mișcării conceput de sistemul motor. Dacă aceste două elemente nu concordă, cerebelul transmite instantaneu semnale corective adecvate înapoi la sistemul nervos motor, pentru ca acesta să crească sau să diminueze gradul activării musculaturii specifice.

Ariile anatomice funcționale ale cerebelului

Din punct de vedere anatomic, cerebelul este împărțit prin două fisuri adînci în trei lobi separați, așa cum se vede și în fig. 38-6 și 38-7: (1) lobul anterior, (2) lobul posterior, și (3) lobul flocculonodular. Lobul flocculonodular este cel mai vechi filogenetic, comparativ cu toate formațiunile cerebeloase; s-a dezvoltat o dată cu aparatul vestibular de reglare a echilibrului, cu care și conlucrează, așa cum s-a arătat în capitolul precedent.

Diviziunea funcțională longitudinală a lobilor anterior și posterior. Organizarea funcțională a lobilor anterior și posterior nu este realizată la nivel lobar, ci de-a lungul axei longitudi-

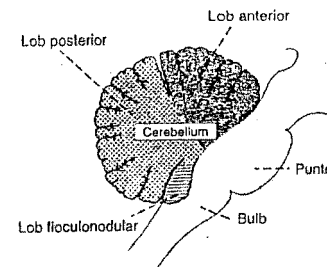


Fig. 38-6. Lobii anatomici ai cerebelului (vedere laterală).

nale, așa cum se arată și în fig. 38-7, care ilustrează cerebelul uman desdoit, după ce extremitatea sa inferioară a fost tracionată din poziția sa normală, ascunsă sub lobul anterior. Se observă că porțiunea centrală a cerebelului este reprezentată de o bandă îngustă, separată de restul cerebelului prin șanțuri adînci. Acesta este vermisul. În această arie sînt localizate principalele funcții cerebeloase de control a mișcărilor gîtului, bazinului și mișcărilor axiale ale corpului.

De o parte și de cealaltă a vermisului se află cite o emisferă cerebeloasă voluminoasă, proemînd lateral; fiecare emisferă este alcătuită dintr-o zonă intermediară și una laterală.

Zona intermediară a emisferelor intervine în controlul contracțiilor musculare ale extremităților distale ale membrilor superioare și inferioare, interesînd în special mîinile, picioarele și degetele.

Zona laterală a emisferelor operează la un nivel superior, deoarece această arie intervine în planificarea globală a mișcărilor secvențiale. În lipsa acestei zone laterale, majoritatea activităților motorii ale corpului își pierd secvențialitatea normală și deci devin neordonate, așa cum vom vedea mai tîrziu.

Căile aferente ale cerebelului

Căi aferente cu origine corticală. Principalele căi aferente cerebelului sînt prezentate în fig. 38-8. O importantă cale

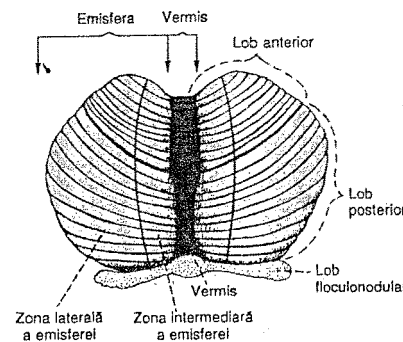


Fig. 38-7. Părțile funcționale ale cerebelului văzute din unghi posteriorinferior și cu porțiunea inferioară a sa rulată în afară pentru aplatizarea suprafeței.

aferentă este reprezentată de fasciculul corticopontocerebelos, cu originea în cea mai mare parte în ariile corticale motorie și premotorie și, în mai mică măsură, în cortexul senzorial; această cale străbate nucleii pontini și ajunge în emisfera cerebeloasă contralaterală sub forma tractului pontocerebelos.

În plus, la cerebel ajung tracturi aferente importante, cu originea în nucleii trunchiului cerebral – în special nucleii olivari și vestibulari – care se termină în arii cerebeloase întinse.

Căi aferente cu originea în periferie. Cerebelul mai primește de asemenea importante informații senzitive din periferia corpului. Cele mai importante tracturi sînt ilustrate în fig. 38-9: tractul spinocerebelos dorsal și tractul spinocerebelos ventral (și tracturi similare care conduc informații de la regiunea cervicală și facială).

Semnalele transmise de tracturile spinocerebeloase dorsale provin în principal de la fusurile neuromusculare și, în mai mică măsură de la alți receptori somatici, ca de exemplu organele tendinoase Golgi, receptorii tactilii și receptorii intraarticulari. Toate aceste impulsuri informează cerebelul asupra statusului momentan al contracției musculare, gradului tensiunii în tendoane, poziția și viteza de mișcare a segmentelor corpului și forțelor care acționează pe suprafața corpului.

Pe de altă parte, tracturile spinocerebeloase ventrale conduc mai puține informații de la regiunile periferice ale corpului. În schimb, sînt stimulate în principal de semnale motorii transmise coanelor anterioare medulare de la centrul nervos superior, prin intermediul tracturilor cortico- și rubrospinale, precum și de la generatorii medulari de modele motorii. Astfel, pe calea fasciculului spinocerebelos ventral, cerebelul este informat asupra impulsurilor motorii care ajung la coarnele anterioare; acest mecanism de feedback este denumit "copie aferentă" privind modul cum este comandată activitatea motorie din cornul anterior.

Căile spinocerebeloase pot conduce impulsuri cu o viteză de 120 m/s, ceea ce reprezintă cea mai mare valoare a vitezei de conducere în tot sistemul nervos central. Această viteză foarte mare de conducere este importantă pentru informarea instantanee a cerebelului asupra modificărilor care survin în cursul desfășurării mișcărilor din periferie.

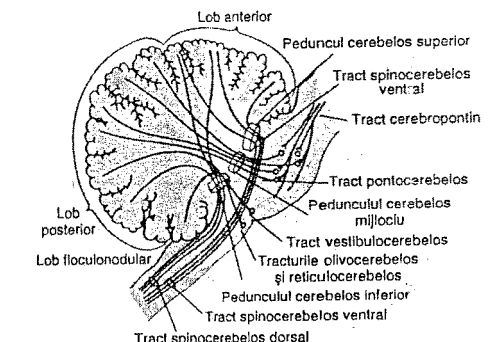


Fig. 38-8. Principalele tracturi aferente ale cerebelului.

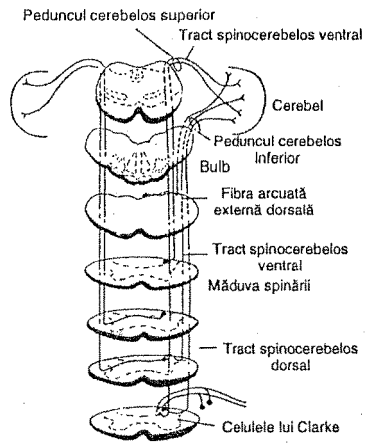


Fig.38-9. Tracturile spinocerebeloase.

Căi cerebeloase eferente

Nucleii cerebeloși profunzi și căile eferente. În profunzimea masei cerebeloase există trei *nuclei cerebeloși profunzi* – *nucleii dinjat, interpositus și fastigial*. Orice semnal aferent ajuns la cerebel este transmis în două direcții diferite: (1) direct la unul din nucleii profunzi și (2) la o zonă corespunzătoare a cortexului cerebelos, localizată la suprafața nucleului respectiv. Apoi, după scurt timp, cortexul cerebelos trimite și el impulsuri nucleului profund corespunzător. Astfel, semnalele care ajung la cerebel au drept stație finală unul din nucleii cerebeloși profunzi, de la care vor fi ulterior trimise impulsuri către alte structuri nervoase centrale.

De la cerebel pornesc trei căi eferente principale, așa cum se observă în fig.38-10:

- O cale cu originea în *structurile cerebeloase de pe linia mediană (vermis)*, care trece apoi prin *nucleii fastigiali spre bulb și punte*. Acest circuit funcționează în asociere cu aparatul vestibular și contribuie la menținerea echilibrului; de asemenea, în asociere cu substanța reticulată a trunchiului cerebral, intervine în reglarea posturii;
- O cale cu originea în *zona intermediară a emisferelor cerebeloase*, care străbate apoi (a) *nucleul interpositus* și se îndreaptă spre *nucleii talamici ventrolaterali și ventroanteriori*, iar de aici spre *cortexul cerebral* (b) spre *câteva structuri medii ale talamusului* și de aici spre *ganglionii bazali* și (c) *spre nucleul roșu și substanța reticulată* a trunchiului cerebral. Se pare că acest circuit intervine în coordonarea contracțiilor reciproce între mușchii agonisti și antagoniști, în special la nivelul extremităților distale ale membrilor – mai ales mâini, degete, police.
- O cale care începe în *cortexul zonelor cerebeloase laterale*, apoi trece prin *nucleul dinjat*, prin *nucleii talamici ventrolaterali și ventroanteriori* și ajunge în final la *cortexul cerebral*. Această cale are un rol important în coordonarea activităților motorii secvențiale, inițiate de cortexul cerebral.

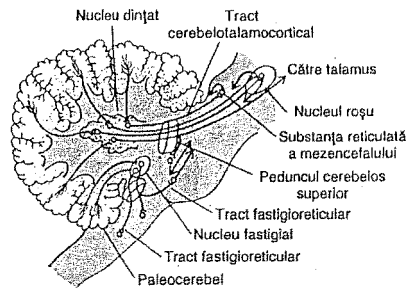


Fig.38-10. Principalele tracturi eferente ale cerebelului.

Circuitul neuronal cerebelos

Cortexul cerebelos uman arată de fapt ca o coală lungă de aproximativ 120 cm și lată de 17 cm, foarte pliată, cu pliurile dispuse transversal, așa cum se arată în figura 38-7. În profunzimea acestei mase pliate se găsesc nucleii cerebeloși profunzi.

Unitatea funcțională a cortexului cerebelos – *celula Purkinje și celula nucleilor profunzi*. Cerebelul este alcătuit din aproximativ 30 milioane de unități funcționale aproape identice; una dintre acestea este ilustrată în stînga figurii 38-11. Această unitate funcțională are în centru o singură *celulă Purkinje*, foarte mare; în cortexul cerebelos există 30 milioane asemenea celule.

În partea dreaptă a fig. 38-11 sunt ilustrate cele trei straturi principale din structura cortexului cerebelos: *stratul molecular, stratul celulelor Purkinje și stratul celulelor granulare*. Iar mai adînc sub acest ultim strat, în centrul masei cerebeloase, se află nucleii profunzi.

Circuitul neuronal al unității funcționale. Așa cum se arată în jumătatea stîngă a fig.38-11, fibrele eferente emise de o unitate funcțională au originea într-una din celulele nucleare profunde. Această celulă se află continuu sub influența altă a semnalelor excitatorii, cât și a celor inhibitorii, provenite din alte teritorii ale sistemului nervos. Influențele excitatorii sînt exercitate prin intermediul conexiunilor directe

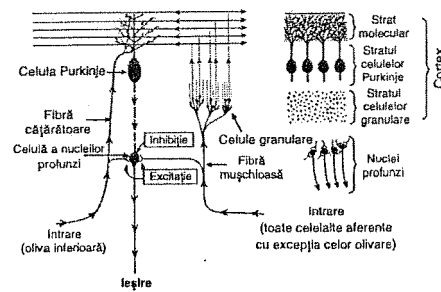


Fig.38-11. Partea stîngă a figurii arată circuitul neuronal de bază al cerebelului, neuronii excitatori fiind desenați diferit. În dreapta este ilustrată relația dintre nucleii cerebeloși profunzi și cortexul cerebelos cu cele trei straturi ale sale.

cu fibrele aferente care conduc la cerebel informații de la formațiuni nervoase centrale și periferice. Influențele inhibitorii sînt exercitate în totalitate de către celulele Purkinje, localizate în cortexul cerebelos.

Fibrele aferente ale cerebelului se pot clasifica în două categorii principale: *fibre călărătoare și fibre mușchioase*.

Toate fibrele călărătoare au originea în *complexul olivar inferior bulbar*. O singură fibră călărătoare deservește 10 celule Purkinje. După ce emite colaterale către nucleii cerebeloși profunzi, fibră călărătoare se proiectează în stratul molecular al cortexului cerebelos, unde face aproximativ 300 de sinapse cu corpul celular și dendritele fiecărei celule Purkinje deservite de aceasta. Fibră călărătoare se caracterizează prin faptul că un impuls unic transmis de ea va declanșa în celula Purkinje cu care este conectată un potențial de acțiune unic, prelungit (pînă la o secundă), cu un caracter particular, oscilatoriu. Acest tip de potențial de acțiune poartă numele de *"potențial complex de vîrf"* (*complex spike*).

Cealaltă categorie – *fibrele mușchioase (în rețea)*, include toate celelalte fibre care ajung la cerebel, din diferite teritorii: *centrii nervoși superiori, trunchiul cerebral, măduvă*. Aceste fibre trimit de asemenea colaterale excitatorii către celulele nucleilor profunzi. Apoi își continuă traiectul către *stratul celulelor granulare* din cortexul cerebelos, unde fac sinapsa cu sute de celule granulare. La rîndul lor, celulele granulare trimit impulsuri către stratul molecular, prin axoni scurți și subțiri, cu diametrul mai mic de 1 micron. La suprafața cortexului cerebelos, în stratul molecular, acești axoni se divid în cîte două ramuri de 1-2 mm lungime care se îndreaptă în direcții opuse, paralel cu pliurile suprafeței cerebeloase. Există literalmente miliarde de asemenea *fibre nervoase paralele*, deoarece pentru fiecare celulă Purkinje există 500-1000 celule granulare. Tot în stratul molecular sînt proiectate și dendritele celulelor Purkinje: la acest nivel, cca 80.000-200.000 de fibre paralele fac sinapsa cu fiecare celulă Purkinje.

Dar aferențele celulelor Purkinje de tip "fibre mușchioase" diferă foarte mult de fibrele călărătoare, deoarece conexiunile fibrelor în rețea cu celulele Purkinje sînt foarte slabe, astfel încît pentru activarea celulei Purkinje este necesar ca un mare număr de fibre mușchioase, să fie stimulate simultan. În plus, activarea celulelor Purkinje prin fibrele mușchioase produce declanșarea repetitivă de potențiale de acțiune de durată scurtă, denumite *vîrfuri simple* – spre deosebire de potențialul de acțiune complex, prelungit, care este declanșat prin stimularea celulei Purkinje de către fibrele călărătoare.

Descărcarea continuă de impulsuri din celulele cerebeloase Purkinje și din celulele nucleilor profunzi în condiții de repaus. Una din caracteristicile comune celulelor Purkinje și celulelor nucleilor profunzi este capacitatea lor de a descărca continuu impulsuri; celulele Purkinje descarcă cca. 50-100 potențiale de acțiune pe secundă, iar celulele nucleilor cerebeloși, cu o frecvență și mai ridicată. Astfel, frecvența stimulilor eferenți ce pornesc de la ambele tipuri de celule poate fi cu ușurință modulată, fie în sens crescător, fie descrescător. De exemplu, diminuarea ratei descărcării de impulsuri din celulele nucleare profunde sub nivelul lor normal de activitate va avea efectul unui *semnal eferent inhibitor* pentru sistemul motor. Invers, orice factor care mărește rata descărcării de impulsuri peste normal va avea efectul unui *semnal eferent excitator*. Astfel, în funcție de necesități, cerebelul poate provoca fie excitație, fie inhibiție.

Echilibrul dintre excitarea și inhibarea nucleilor cerebeloși profunzi. Referindu-ne din nou la circuitul din fig.38-11, trebuie să observăm că *impulsurile transmise direct nucleilor cerebeloși profunzi, atît prin fibrele călărătoare cît și prin cele mușchioase are ca efect stimularea acestora, spre deosebire de impulsurile provenite de la celulele Purkinje, care determină inhibiție*. În condiții normale, echilibrul dintre aceste două efecte este ușor în favoarea excitației, astfel încît impulsurile eferente generate de nucleii cerebeloși profunzi păstrează un nivel relativ constant de efect stimulator moderat. Pe de altă parte, în timpul executării mișcărilor rapide, *secvențializarea* acestor două efecte exercitate asupra nucleilor profunzi are o astfel de natură, încît excitarea se manifestă înaintea inhibiției. Inhibiția apare după cîteva milisecunde. Astfel, prin calea motorie se transmite întîi un foarte rapid semnal excitator spre musculatură, pentru a amplifica stimularea motorie, dar acesta este urmat în cîteva milisecunde de un semnal inhibitor. Semnalul inhibitor reprezintă un semnal feedback negativ "de întîzriere", care împiedică exagerarea mișcării.

Celulele Purkinje pot "învăța" să corecteze erorile motorii – rolul fibrelor călărătoare

În mod obișnuit, atunci cînd o persoană desfășoară o activitate motorie nouă, gradul de amplificare motorie a contracției agonistilor, realizat de cerebel, gradul de inhibare a antagoniștilor și secvențializarea mișcărilor sînt aproape întotdeauna inadecvate și nu asigură o desfășurare precisă a mișcării. Dar, după ce mișcarea respectivă a fost efectuată de mai multe ori, secvențializarea elementelor individuale devine din ce în ce mai precisă, pentru desfășurarea mișcării exact așa cum se dorește; uneori sînt necesare doar cîteva mișcări pentru obținerea rezultatului dorit, dar alții sînt necesare cîteva sute de mișcări.

Și totuși cum se produc aceste adaptări? Răspunsul exact nu este cunoscut, dar se știe că sensibilitatea circuitelor cerebeloase se adaptează progresiv în timpul procesului de învățare a mișcării. De exemplu, sensibilitatea celulelor Purkinje la stimularea prin impulsuri provenite prin fibrele paralele de la celulele granuloase, se modifică. În plus, cercetările efectuate sugerează că această modificare a sensibilității este determinată de semnale transmise prin fibrele călărătoare care ajung de la complexul olivar inferior la cerebel. Aceste semnale adaptează sensibilitatea pe termen lung a celulelor Purkinje față de stimuli ce sosesc prin intermediul fibrelor paralele.

În condiții de repaus, fibrele călărătoare descarcă impulsuri aproximativ o dată pe secundă. Dar de cîte ori descarcă, determină o depolarizare extremă a întregului arbore dendritic al celulei Purkinje, care durează aproape o secundă. În acest timp, celula Purkinje descarcă un impuls inițial foarte amplu, urmat de oscilații ale potențialului de membrană. Cînd o persoană desfășoară pentru prima dată o anumită mișcare, și rezultatul nu corespunde intenției, descărcarea de impulsuri din fibrele călărătoare se modifică profund, fie în sensul creșterii pînă la maxim 4 pe secundă, fie al diminuării pînă la zero. Aceste modificări ale ratei de stimulare se crede că modifică sensibilitatea pe termen lung a celulelor Purkinje la stimularea ulterioară prin circuitul fibrelor mușchioase. Se crede că, în timp, această modificare a sensibilității, împreună cu alte funcții de învățare ale cerebelului determină

secvențializarea și celelalte aspecte legate de controlul mișcărilor astfel încât să se apropie de perfecțiune. Când aceasta a fost atinsă, fibrele căărătoare nu mai transmit semnalele "de corectare a erorii" la cerebel, care ar fi produs o nouă modificare.

În final, trebuie să explicăm capacitatea fibrelor căărătoare de a-și modifica propria frecvență de descărcare a impulsurilor atunci când desfășurarea mișcării este imperfectă. Complexul olivar inferior primește informații complete atât prin tractul corticospinal cât și de la centrii motori ai trunchiului cerebral, referitor la fiecărui *intenție* de mișcare; de asemenea, primește informații complete de la terminațiile senzitive din mușchi și țesuturile adiacente, referitoare la mișcarea desfășurată efectiv. Se presupune că astfel complexul olivar inferior funcționează ca un *comparator* care testează cât de bine corespunde performanța efectivă cu cea dorită. Dacă această corespondență există, nu se produce nici o schimbare în frecvența de transmitere a impulsurilor prin fibrele căărătoare. Dar dacă există o neconcordanță, fibrele căărătoare sînt stimulate sau inhibitate, după necesitate, în funcție de sensul și gradul neconcordanței, determinînd astfel modificări progresive ale sensibilității celulei Purkinje pînă cînd nu mai există nici o neconcordanță – sau cel puțin așa se crede în teorie.

Rolul cerebelului, împreună cu măduva spinării și trunchiul cerebral în reglarea posturii și a echilibrului

Dezvoltarea filogenetică a cerebelului coincide în timp cu cea a aparatului vestibular. Mai mult, pierderea lobilor flocculonodulari și a unor porțiuni din vermis determină tulburări severe de echilibru.

Totuși, trebuie să ne punem întrebarea: ce rol joacă cerebelul în reglarea echilibrului, care să nu poată fi înlocuit de alte circuite neuronale ale trunchiului cerebral? Un indiciu este constituit de faptul că, la persoanele cu disfuncție cerebelară, echilibrul este mult mai perturbat în timpul mișcărilor rapide decît în repaus – în special atunci cînd mișcările implică o schimbare de direcție, care stimulează canalele semicirculare. Aceasta sugerează că cerebelul este în mod special important în reglarea echilibrului: dintre contracția mușchilor agonişti și antagonişti în timpul *modificărilor rapide* ale poziției corpului, în funcție de informațiile furnizate de aparatul vestibular.

Una din problemele majore, ale reglării echilibrului, este timpul necesar transmiterii semnalelor de poziție și viteză de transmitere a informațiilor referitoare la desfășurarea mișcării de la diferitele segmente ale corpului la creier. Chiar în cazul în care sînt folosite cele mai rapide căi de conducere, cu o viteză de transmitere a impulsului de 120 m/s, ca de exemplu căile spinocerebeloase, transmiterea informației de la membrele inferioare la creier durează 15-20 miliseunde. În acest timp, picioarele unui individ care alergă repede se pot deplasa cu cea. 15 cm. Deci, este practic imposibil ca semnalele provenite din periferie să ajungă la creier simultan cu desfășurarea mișcării respective. Atunci cum poate creierul să știe cînd să oprească o mișcare, pentru a desfășura următorul act motor, în special atunci cînd mișcarea este foarte rapidă? Răspunsul constă în faptul că semnalele provenite din periferie informează creierul nu numai asupra poziției în spațiu a diferitelor segmente ale corpului, ci și în ce direcție și cît de repede se mișcă acestea. Rolul cerebelului

constă în a *calcula*, pe baza acestor informații, în ce poziție vor fi segmentele corpului în următoarele miliseunde. Rezultatul acestor determinări reprezintă cheia avansării creierului către comanda următoarei mișcări.

Rolul cerebelului în reglarea contracției musculare voluntare

În afară de totalitatea circuitelor de feedback dintre periferia corpului și cerebel, mai există un sistem de circuite de feedback, aproape în întregime independent, între cerebel și cortexul motor. Acest sistem de circuite intervine foarte puțin – sau probabil nu intervine deloc – în reglarea echilibrului și posturii. În schimb, are alte două roluri principale: (1) ajută cortexul cerebral să coordoneze modele de mișcare, în special ale extremităților distale ale corpului – mîini, picioare, degete. Formațiunile cerebeloase implicate sînt cu precădere *zona intermediară a cortexului cerebelos și nucleul interpositus asociat*. (2) Ajută cortexul cerebral în planificarea și secvențializarea următoarei mișcări care va fi efectuată după încheierea celei desfășurate în momentul respectiv. Formațiunile cerebeloase implicate sînt *zonele laterale ale emisferelor și nucleul dințai asociat*. Aceste două funcții vor fi analizate separat.

Controlul feedback al mișcărilor membrilor, efectuat de cortexul cerebelos intermediar și nucleul interpositus

Așa cum este ilustrat în fig.38-12, zona intermediară a fiecărei emisfere cerebeloase primește două tipuri de informații în timpul desfășurării unei mișcări: (1) informații directe de la cortexul motor și nucleul roșu, care transmit cerebelului *planul secvențial al intenției de mișcare* în următoarele fracțiuni de secundă, și (2) informații feedback de la segmentele periferice ale corpului, în special de la extremitățile distale ale membrilor, referitor la *mișcarea efectiv realizată*. După ce zona intermediară a cerebelului a comparat intenția cu rezultatul, nucleul interpositus trimite semnale de corecție (a) înapoi la *cortexul motor*, prin *nucleii talamici de releu* și (b) către partea inferioară a *nucleului roșu*, unde își are originea *tractul rubrospinal*. La rîndul său, tractul rubrospinal inervează, împreună cu tractul corticospinal, motoneuronii din extremitatea laterală a coamelor anterioare medulare, care controlează extremitățile distale ale membrilor, în special mîinile și degetele.

Această componentă a sistemului cerebelos de control motor asigură contracții fine și coordonate ale mușchilor agonişti și antagonişti din extremitățile distale, necesare pentru desfășurarea unor mișcări deosebit de precise. Cerebelul pare să compare "intențiile" centrilor nervoși superiori din sistemul de control motor, care sînt transmise zonei cerebeloase intermediare prin tractul corticospinal, cu "performanța" segmentelor respective ale corpului, transmisă din periferie înapoi la cerebel. În cazul în care performanța nu corespunde intențiilor, sistemul olivă – celule Purkinje, împreună cu alte posibile mecanisme cerebeloase de învățare, vor corecta mișcările pînă cînd se va obține rezultatul dorit.

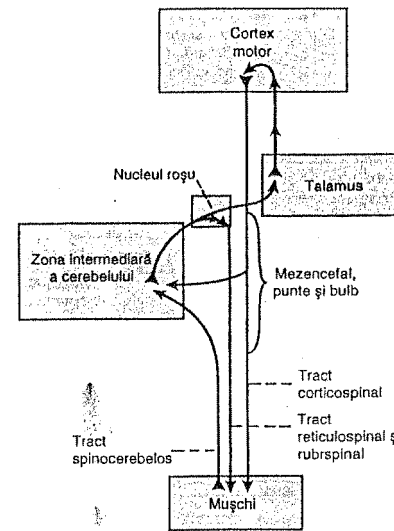


Fig.38-12. Controlul cerebral și cerebelos al mișcărilor voluntare, ce implică mai ales zona intermediară a cortexului cerebelos și nucleul interpositus asociat.

Rolul zonelor laterale ale emisferelor cerebeloase – funcția de secvențializare și coordonare în timp

La specia umană, zonele laterale ale emisferelor cerebeloase s-au dezvoltat foarte mult, odată cu abilitatea individului de a desfășura mișcări secvențializate intricate, în special ale mîinilor și degetelor, și odată cu dobîndirea capacității de a vorbi. Dar, destul de ciudat, aceste zone laterale, de dimensiuni mari, ale emisferelor cerebeloase nu primesc nici un fel de aferențe de la segmentele periferice ale corpului. De asemenea, aproape toate conexiunile dintre zonele laterale cerebeloase și cortexul cerebral nu sînt stabilite cu cortexul motor primar, ci cu aria premotorie și ariile senzitive somatice primară și de asociație. Cu toate acestea, distrucția porțiunilor laterale ale emisferelor cerebeloase și a nucleilor profunzi corespunzători – nucleii dințai – poate duce la o lipsă totală a coordonării mișcărilor fine, precise, ale mîinilor, picioarelor, degetelor și ale aparatului vorbirii. Acest fenomen a fost dificil de înțeles datorită lipsei conexiunilor directe între aceste formațiuni cerebeloase și cortexul motor primar. Însă studiul experimentale de dată recentă sugerează că aceste zone ale cerebelului sînt implicate în alte două aspecte importante ale controlului motor: (1) planificarea mișcărilor succesive (secvențiale) și (2) asigurarea succesiunii ordonate a acestor mișcări.

Planificarea mișcărilor secvențiale. Planificarea mișcărilor secvențiale pare să fie asociată cu faptul că emisferele cerebeloase laterale comunică cu ariile premotorii și senzoriale ale cortexului cerebral și că există de asemenea o comunicare în ambele sensuri cu zonele corespunzătoare din ganglionii bazali. Se pare că "planul" mișcărilor succesive este transmis

de la ariile corticale premotorii și senzoriale la zonele laterale ale emisferelor cerebeloase, iar circulația impulsurilor în ambele sensuri între cerebel și cortex este necesară pentru a asigura trecerea adecvată de la o mișcare la următoarea. O observație extrem de interesantă, care susține această teorie, constă în aceea că majoritatea neuronilor din nucleii dințai funcționează conform cu tiparul mișcării imediat următoare. Astfel, emisferele cerebeloase laterale par să fie implicate nu în ceea ce se petrece la un anumit moment dat, ci în *ceea ce se va întâmpla în timpul următoarei mișcări secvențiale*.

Rezumînd, una din cele mai importante caracteristici ale funcției motorii normale este capacitatea individului de a trece lin de la o mișcare la alta în succesiune ordonată. În absența emisferelor cerebeloase laterale, această capacitate este sever perturbată, în special în ceea ce privește mișcările rapide.

Coordonarea graficului – orar al mișcărilor secvențiale. O altă funcție importantă a emisferelor cerebeloase laterale este cea de a asigura respectarea ordinii temporale corecte în succesiunea mișcărilor. În absența acestor arii laterale, individul își pierde capacitatea subconștientă de a prevedea din timp cît de mult se vor deplasa diferitele segmente ale corpului la un moment dat. Fără această abilitate, individul nu mai este capabil să-și dea seama cînd ar trebui începută mișcarea următoare. În consecință, mișcarea următoare va surveni prea devreme sau, mai frecvent, prea tîrziu. Deci, în cazul unor leziuni cerebeloase, mișcările complexe, ca de exemplu scrisul, alergatul, chiar și vorbirea devin total neordonate, lipsite complet de capacitatea de a evolua într-o succesiune ordonată de la o mișcare la următoarea. Se spune că asemenea leziuni cerebeloase determină *deficite în avansarea lină (netedă) a mișcărilor*.

Anomaliile clinice ale funcției cerebelului

Dismetria și ataxia. *Dismetria și ataxia* sînt două dintre cele mai importante simptome ale disfuncției cerebeloase. S-a precizat anterior că în absența cerebelului, sistemul subconștient de control motor nu poate prevedea din timp cît de ample vor fi mișcările. Astfel, de obicei mișcările sînt exagerate comparativ cu intenția și, ca urmare, etajele conștiente ale sistemului nervos hipercompensează devierea, în sens opus, pentru tot șirul de mișcări succesive. Acest fenomen se numește *dismetrie*, iar mișcările neordonate rezultate – *ataxie*.

Incapacitatea trecerii line de la o mișcare la alta. Disdiadocokinezia (adiadocokinezia). Cînd sistemul de control motor nu mai poate prevedea din timp poziția segmentelor corpului la un anumit moment dat, el "pierde" temporar poziția acestor segmente, în cursul mișcărilor rapide. Ca urmare, mișcarea următoare începe mult prea devreme sau mult prea tîrziu, astfel încît nu mai există o evoluție ordonată a mișcării. Aceasta se poate evidenția cu ușurință la un bolnav cu leziuni cerebeloase căruia i se cere să facă foarte rapid mișcări de pronajie – supinație ale mîinilor în jurul axului longitudinal. Pacientul pierde rapid orice capacitate de percepție a poziției instantanee a mîinilor. Ca urmare, va face mișcări asimetrice și lipsite de sens – i se vor "incurca" mîinile – în loc să efectueze mișcările normale, coordonate, de orientare a palmelor în sus și în jos. Aceasta se numește *disdiadocokinezie*.

Dizartria. Tulburarea desfășurării adecvate a actului motor se manifestă și în vorbire, deoarece formarea cuvintelor depinde de realizarea în ritm rapid și în succesiune ordonată

a contracțiilor musculaturii laringiene, bucale și respiratorii. Lipsa coordonării acestor contracții și incapacitatea de a prevedea intensitatea și durata emiterii sunetelor succesive explică rostirea prea tare a unor silabe, prea încet a altora, alungirea unor sunete și emiteria altora în timp prea scurt, astfel încât vorbirea rezultată este complet neinteligibilă. Aceasta este *disartria*.

Tremorul intențional. Când un individ cu disfuncție cerebelară face o mișcare voluntară, aceasta tinde să fie oscilatorie, în special pe măsură ce se apropie de țintă, segmentul respectiv al corpului deplasându-se înții prea mult, apoi oscilând înapoi și înainte de câteva ori pînă să atingă ținta. Această reacție se numește *tremor intențional* sau *tremor de acțiune* și este determinată de exagerarea mișcării, cauzată de cerebel, asociată cu incapacitatea sistemelor cerebeloase de control de a amortiza mișcarea.

Nistagmusul cerebelos. *Nistagmusul cerebelos* este un tremor al globilor oculari survenit în momentul în care individul încearcă să-și fixeze privirea în lateral. Acest tip descentrat de fixare determină mișcări rapide, tremurătoare ale globilor oculari, care reprezintă o altă formă de manifestare a incapacității cerebelului de a amortiza mișcările. Apare în special în leziunile lobului flocculonodular și se asociază cu tulburări de echilibru, probabil datorită disfuncției căilor de conducere dintre cerebel și canalele semicirculare.

GANGLIONII BAZALI – FUNCȚIILE LOR MOTORII

Ganglionii bazali, asemenea cerebelului, reprezintă un alt sistem accesoriu de control motor care nu funcționează niciodată de sine-stătător, ci în asociație cu cortexul cerebral și sistemul corticospinal. De fapt, ganglionii bazali primesc aproape toate aferențele direct de la cortex și îi trimit acestuia aproape toate impulsurile eferente.

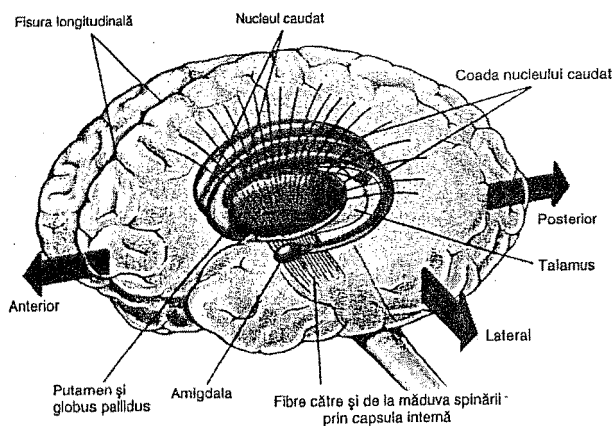


Fig. 38-13. Legăturile anatomice ale ganglionilor bazali cu cortexul cerebral și talamusul (vedere tridimensională). (După Guyton: *Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1987).

Figura 38-13 ilustrează relația anatomică dintre ganglionii bazali și celelalte structuri cerebrale. Se observă că sînt localizați lateral de talamus, ocupînd în mare măsură regiunile profunde ale ambelor emisfere cerebrale. Observați de asemenea că aproape toate fibrele nervoase motorii și senzitive care fac legătura între măduvă și cortexul cerebral trec printre cele două componente majore ale ganglionilor bazali, *nucleul caudat și putamen*. Acest grup de fibre nervoase poartă numele de *capsula internă*.

Circuitele neuronale ale ganglionilor bazali. Conexiunile anatomice dintre ganglionii bazali și celelalte formațiuni nervoase implicate în controlul motor sînt foarte complexe, după cum se observă și din fig. 38-14 și 38-15. Vom încerca în cele ce urmează să individualizăm traiectele principale și să le precizăm caracteristicile funcționale. Ne vom ocupa în special de două circuite de importanță majoră: circuitul putamenului și circuitul nucleului caudat.

Rolul ganglionilor bazali în desfășurarea activității motorii – circuitul putamenului

Unul din rolurile principale ale ganglionilor bazali în reglarea activității motorii este de a acționa în colaborare cu sistemul corticospinal în reglarea activităților motorii complexe. Referitor la tipul luat în discuție, în acest caz scrisul individului devine sfîngaci, neformat, ca și cum ar învăța abia atunci să scrie.

Alte activități motorii care necesită participarea ganglionilor bazali sînt tăierea hîrtiei cu foarfeca, băutul cuielei, aruncarea mingei la coș, lovirea mingei cu piciorul, săpatul, unele componente ale vorbirii și în general orice alte mișcări fine, de îndemînare.

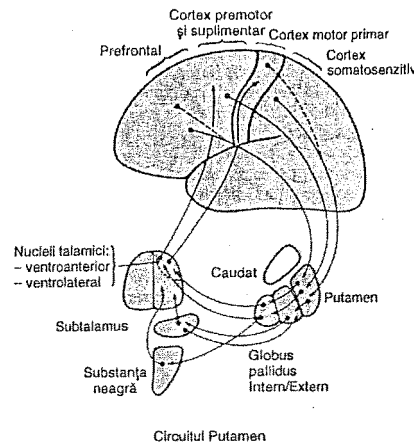


Fig. 38-14. Circuitul putamen prin ganglionii bazali pentru executarea subconștientă a modelelor de mișcare învățate.

Circuitul neuronal prin putamen și importanța lui în executarea activităților motorii. Figura 38-14 ilustrează principalele căi de conducere cu stație în nucleii bazali implicate în executarea mișcărilor învățate. Acestea își au originea în cea mai mare parte în ariile corticale premotorie și motorie accesorie și de asemenea în aria senzitivă somatică principală. Apoi se îndreaptă spre putamen, așa cum este desenat în figură, cu linii continue; majoritatea trec prin nucleul caudat fără să facă sinapsă. Apoi ajung în partea internă a nucleului globus pallidus, de aici la nucleii talamici ventral anterior și ventral lateral și în final la aria motorie principală (cortexul motor primar) și la zonele din aria premotorie și motorie accesorie adiacente cortexului motor primar. În plus, mai există circuitele colaterale spre substanța neagră și subtalamus. Astfel, căile aferente ale circuitului putamen au originea în principal în ariile corticale adiacente cortexului motor primar și în mai mică măsură în cortexul motor primar propriu-zis. Dar căile eferente se îndreaptă în marea lor majoritate spre cortexul motor primar.

Atetoză, hemibalismul și coreea. Care este rolul circuitului putamen în executarea mișcărilor? Răspunsul nu este prea bine cunoscut. Se știe însă că, atunci cînd oricare dintre componentele circuitului este lezată sau blocată, desfășurarea anumitor tipuri de mișcări este sever perturbată. De exemplu, leziunile de *globus pallidus* determină frecvent mișcări tipice de "răsucire" ale miinilor, gîtului sau de grimasă, denumite *mișcări atetozice*.

Leziunile nucleilor subtalamici duc adesea la apariția de *mișcări ample* ale unuia din membrele superioare sau inferioare, manifestare numită *hemibalism*.

Microleziuni multiple ale *putamenului* determină apariția spontană și involuntară a unor *mișcări bruște*, de mică amplitudine ale miinilor, feței și altor segmente ale corpului, cunoscute sub numele de *coree*.

Leziunile la nivelul *substanței negre* duc la instalarea unei afecțiuni frecvente și extreme de severe caracterizată prin rigiditate și tremor, denumită *boala Parkinson*, despre care vom discuta în amănunt mai tîrziu.

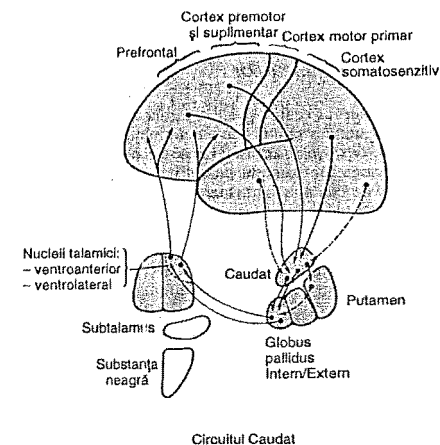


Fig. 38-15. Circuitul caudat prin ganglionii bazali pentru planificarea conștientă a combinațiilor de modele motorii paralele și secvențiale pentru a realiza sarcini specifice conștiente.

Rolul ganglionilor bazali în controlul cognitiv al secvențialității mișcărilor – circuitul caudat

În mod evident, majoritatea acțiunilor noastre apar ca o consecință a unor procese de gîndire, incluse în numele generic de *control cognitiv al activității motorii*. Nucleul caudat joacă un rol important în acest control cognitiv al activității motorii.

Conexiunile nervoase dintre sistemul corticospinal de control motor și nucleul caudat, ilustrate în fig. 38-15 diferă oarecum de cele ale circuitului putamen. Aceasta se explică parțial prin faptul că nucleul caudat se extinde în profunzimea tuturor lobilor cerebrali; porțiunea sa anterioară începe la nivelul lobului frontal, apoi nucleul caudat se continuă posterior în lobii parietal și occipital și în final se curbează din nou anterior spre lobul temporal, luînd forma literei C. În plus, nucleul caudat primește aferențe numeroase de la *ariile asociative* ale cortexului cerebral, arii care integrează diferitele tipuri de informații senzoriale și motorii.

După ce ajung de la cortexul cerebral la nucleul caudat, impulsurile sînt conduse la globus pallidus, apoi la nucleii talamici de releu – ventral anterior și ventral lateral – și în final înapoi la ariile prefrontale, premotorie și motorie accesorie din cortexul cerebral, dar aproape niciodată direct la cortexul motor primar. Impulsurile recurente ajung în acele arii motorii accesorie implicate în realizarea mișcărilor complexe și nu pentru contracțiile musculare individuale.

Un exemplu potrivit este cazul unui individ care vede un leu și apoi reacționează instantaneu prin aceea că (1) se întoarce cu spatele la leu, (2) începe să alerge și (3) se urcă în copac. În absența funcțiilor cognitive, individul nu ar putea reacționa instinctiv, fără a sta prea mult pe gînduri, pentru a lua decizia adecvată. Astfel, controlul cognitiv al activității motorii determină ce modele de mișcare vor fi combinate, precum și succesiunea lor pentru a obține rezultatul dorit.

Rolul ganglionilor bazali în modificarea momentului de debut al mișcării și fixarea amplitudinii mișcărilor

Sistemul nervos central poate controla activitatea motorie datorită capacității sale (1) de a determina cât de repede ar trebui să se desfășoare aceasta; (2) de a controla cât de amplă să fie mișcarea. De exemplu, un individ poate scrie litera "a" cu o viteză de execuție foarte mare. De asemenea, poate scrie aceeași literă mărunt sau foarte mare. Indiferent de alegerea făcută, caracteristicile literelor vor rămâne proporționale aceleași. Acest lucru este valabil și în cazul în care individul scrie litera cu un singur deget sau mișcându-și tot brațul.

În absența ganglionilor bazali, determinarea momentului de debut și a amplitudinii mișcărilor este foarte deficitară, aproape inexistentă. Bineînțeles, nici în acest caz ganglionii nu sînt singurii implicați; ei acționează în cooperare strînsă cu cortexul cerebral. Aria corticală deosebit de importantă în îndeplinirea acestei funcții este localizată în cortexul parietal posterior, unde sînt integrate informațiile referitoare la coordonatele spațiale ale segmentelor corpului, precum și la raporturile corpului cu elementele din jur. Figura 38-16 ilustrează modul în care un individ care a suferit o leziune a circuitului caudal sîng și a cortexului parietal poate desena o figură omenească, păstrînd proporțiile adecvate pentru jumătatea dreaptă a feței, dar aproape ignorînd jumătatea stîngă.

Rolul neurotransmițătorilor specifici sistemului ganglionilor bazali

Figura 38-17 ilustrează interacțiunea unor neurotransmițători specifici ganglionilor bazali; în desen figurează



Fig. 38-16. Un desen tipic făcut de o persoană care are leziuni severe ale cortexului parietal, unde sunt computerizate coordonatele spațiale ale părții drepte a corpului și ale câmpului vizual drept.

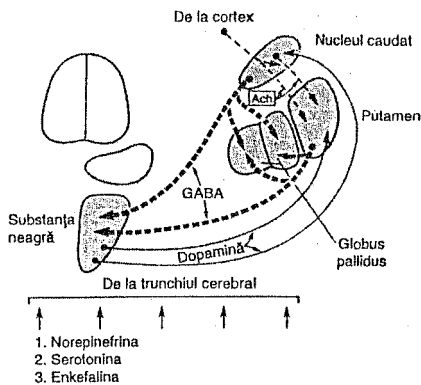


Fig. 38-17. Căile neuronale care secretă diferite tipuri de substanțe neurotransmițătoare în ganglionii bazali.

(1) calea *dopaminergică*, de la substanța neagră la caudat și putamen; (2) calea *GABA-ergică* (*acid gamma-aminobutiric*), de la nucleul caudat și putamen la globus pallidus și substanța neagră; (3) *calea colinergică*, de la cortex la nucleul caudat și (4) multiple căi de conducere cu originea în trunchiul cerebral, care secretă *noradrenalină*, *serotonină*, *enkefalina* și alți neurotransmițători. Înțelegerea nu numai în ganglionii bazali, ci și în alte formațiuni ale sistemului nervos central. Vom furniza mai multe detalii referitoare la aceste sisteme hormonale în paragrafele următoare, când vom discuta despre afecțiunile ganglionilor bazali și de asemenea în capitolele următoare, când vom discuta despre comportament, somn, veghe și despre funcțiile sistemului autonom.

Deocamdată, trebuie să ne amintim că neurotransmițătorul GABA funcționează întotdeauna ca agent inhibitor. Deci, neuronii GABA din buclele de feedback care pornesc de la cortex, trec prin ganglionii bazali și apoi se reîntorc la cortex, le determină practic pe toate să funcționeze ca *bucle de feedback negativ*, dînd astfel stabilitate sistemului de control motor. Dopamina de asemenea funcționează ca agent inhibitor în cea mai mare parte a creierului, deci poate și ea să reprezinte un factor de stabilizare. Însă acetilcolina acționează de obicei ca excitator și deci este neurotransmițătorul responsabil de componenta pozitivă a activității motorii.

Sindroame clinice produse prin lezarea ganglionilor bazali

În afară de atetoză și hemibalism, care au fost deja menționate în legătură cu leziunile de globus pallidus și subthalmus, prin lezarea ganglionilor bazali se mai produc alte două afecțiuni majore și anume boala Parkinson și coreea Huntington.

Boala Parkinson

Boala Parkinson, cunoscută și sub numele de *paralizia agitată*, este determinată de *distruția pe scară largă a zonei din substanța neagră unde își au originea fibrele*

dopaminergice care se îndreaptă spre nucleul caudat și putamen. Boala este caracterizată prin: (1) *rigiditate*, afectînd majoritatea mușchilor, (2) *tremor involuntar, continuu* al segmentelor afectate, chiar și atunci cînd bolnavul se odihnește; acest tremor are o frecvență fixă de 3-6 cicluri/s și (3) *incapacitate severă de a iniția mișcări*, denumită *akinezie*.

Cauzele acestor fenomene motorii anormale sînt aproape în întregime necunoscute. Dacă dopamina descărcată în nucleul caudat și putamen funcționează ca un neurotransmițător inhibitor, atunci distrucția substanței negre, teoretic, va permite acestor structuri să devină hiperactivate și astfel să emită continuu semnale excitatorii la sistemul corticospinal de control motor. Aceste semnale ar putea să stimuleze în exces majoritatea mușchilor, ducînd astfel la *rigiditate*. Unele din circuitele de feedback ar putea cu ușurință să *oscileze*, datorită intervalului foarte îngust de reglare stabilit ca urmare a pierderii inhibiției, conducînd astfel la *tremorul parkinsonian*.

Akinezia care apare în boala Parkinson este de obicei mai supărătoare decît rigiditatea și tremorul, pentru că în parkinsonismul sever bolnavul nu poate efectua nici cea mai simplă mișcare decît cu un efort enorm de concentrare. Efortul psihic, chiar suferința psihică necesară pentru demararea mișcării este uneori la limita suportabilității pentru pacient. Apoi, cînd în sfîrșit mișcarea debutează, este ieapănă și sacadată, în loc să se desfășoare lin și continuu. Se presupune că lipsa descărcării de dopamină în nucleul caudat și putamen poate duce la pierderea echilibrului dintre sistemele excitatorii și cele inhibitorii. De vreme ce *modelele complexe de mișcare* necesită modificări secvențiale ale excitației și inhibiției, orice fenomen care blochează activitatea ganglionilor bazali va împiedica în mod evident inițierea și evoluția mișcării în conformitate cu modelul secvențializat, ceea ce se și întîmplă în akinezie.

Tratamentul cu L-DOPA. Administrarea de L-DOPA la pacienții cu boala Parkinson ameliorează cea mai mare parte din simptome, în special rigiditatea și akinezia. Se crede că explicația constă în faptul că L-DOPA este convertită în creier în dopamină, care refac echilibrul normal dintre excitație și inhibiție în nucleul caudat și putamen.

Coreea Huntington

Coreea Huntington este o boală ereditară care începe de obicei să se manifeste simptomatic în a treia sau a patra decadă de viață. Se caracterizează la început prin mișcări bruște și involuntare la nivelul articulațiilor, apoi prin mișcări progresiv dezordonate ale întregului corp. În plus, alături de disfuncțiile motorii, în timp se instalează demență severă.

Mișcările anormale din coreea Huntington se crede că se datorează *distrucției neuronilor GABA-ergici din nucleii caudat și putamen*. În mod normal, butonii terminali ai axonilor acestor neuroni, descărcînd GABA, produc inhibiție în globus pallidus și substanța neagră. Dispariția inhibiției se crede că favorizează apariția descărcărilor bruște de impulsuri din globus pallidus și substanța neagră, care ar determina mișcările bruște și dezordonate.

Demența din coreea Huntington nu este probabil o consecință a distrucției neuronilor GABA-ergici, ci a distrucției concomitente a unui număr mare de neuroni colinergici. Distrucția acestora din urmă nu se produce doar în ganglionii bazali ci și în multe alte zone ale cortexului cerebral.

INTEGRAREA TUTUROR COMPONENTELOR SISTEMULUI DE CONTROL MOTOR

În final, este cazul să rezumăm ceea ce se știe despre controlul global al motilității. Pentru început, ar trebui să prezentăm un rezumat al rolurilor diferitelor nivele de control motor.

Nivelul spinal

În măduva spinării sînt programate modelele locale de mișcare corespunzătoare musculaturii întregului corp – de exemplu reflexele de apărare care îndepărtează segmentele corpului de un agent care provoacă durerea. În măduvă sînt de asemenea localizate programe complexe pentru mișcări ritmice, ca de exemplu mișcările de du-te vino ale membrilor în timpul mersului, precum și activitatea complementară a celor două jumătăți ale corpului sau a membrilor inferioare față de cele superioare.

Nivelul mezencefalic

Mezencefalul îndeplinește două funcții principale în cadrul reglării moșorii generale: (1) menținerea tonusului axial al corpului, necesar ortostatismului; (2) modificarea continuă a acestui tonus, în funcție de informațiile primite permanent de la aparatul vestibular, în scopul menținerii echilibrului.

Nivelul corticospinal

Sistemul corticospinal transmite majoritatea semnalelor motorii de la cortexul motor la măduva spinării. Funcționează parțial prin emiterea unor semnale de comandă care declanșează intrarea în acțiune a diferitelor sisteme medulare de control motor. Poate de asemenea să modifice amplitudinea, evoluția în timp sau alte caracteristici ale sistemelor medulare de control motor. În funcție de necesități, sistemul corticospinal poate să șunteze sistemele medulare emițînd semnale inhibitorii către acestea și înlocuindu-le cu sisteme de control motor din trunchiul cerebral sau din cortex.

Funcția asociată a cerebelului. Cerebelul intervine la toate nivelele controlului motor. Funcționează împreună cu măduva, în special pentru a amplifica reflexul de întindere, astfel încît atunci cînd un mușchi în contracție trebuie să suporte o sarcină neașteptat de mare, prin intermediul unui arc reflex lung, pînă la cerebel și înapoi la măduvă, este facilitat efectul de rezistență la sarcină al reflexului medular de întindere.

La nivelul trunchiului cerebral, cerebelul intervine în asigurarea caracterului lin, continuu, fără oscilații anormale, al mișcărilor posturale ale segmentelor corpului, în special ale celor rapide necesare menținerii echilibrului.

La nivelul controlului exercitat de cortexul cerebral, cerebelul intervine emițînd comenzi motorii accesorii, în special pentru a asigura forța motorie suplimentară necesară realizării unei contracții musculare ample și puternice chiar de la începutul mișcării. Iar spre sfîrșitul fiecărei mișcări, cerebelul pune în acțiune mușchii antagoniști, exact la momentul potrivit și cu intensitatea necesară pentru a opri mișcarea în punctul dorit.

În plus, cerebelul funcționează în cooperare cu cortexul cerebral și la alt nivel al reglării activității motorii: ajută la programarea în avans a contracțiilor musculare necesare trecerii line de la o mișcare efectuată într-o direcție la mișcarea următoare, într-o altă direcție. Circuitul nervos implicat în acest proces trece de la cortexul cerebral la emisferele cerebeloase laterale și se reîntoarce la cortex.

Funcția asociată a ganglionilor bazali. Ganglionii bazali sînt esențiali în reglarea controlului motor din motive total diferite față de cerebel. Cele mai importante roluri ale acestora sînt: (1) ajută cortexul să execute modele de mișcare subconștiente, dar *învățate*; (2) ajută la planificarea multipleror modele de mișcare paralele sau secvențializate care trebuie efectuate pentru obținerea rezultatului dorit.

Mișcărilor care implică participarea ganglionilor bazali sînt, printre altele, scrierea literelor alfabetului, aruncarea mingii,

dactilografiera etc. De asemenea, ganglionii bazali intervin în modificarea modelelor de mișcare în funcție de viteza dorită de execuție, precum și de amplitudinea dorită (scris mărunt sau mare) – controlînd astfel și evoluția în timp și dimensiunea modelelor de mișcare.

Un alt circuit, cortex – ganglionii bazali, intervine la nivele superioare ale controlului, asigurînd secvențializarea globală a mișcărilor de răspuns la o situație nouă – ca de exemplu planificarea reacției la primirea unui pumn sau la o îmbrățișare neașteptată.

Un rol important în aceste procese de elaborare a planurilor de mișcare, realizate de ganglionii bazali îl joacă nu numai cortexul motor, ci și cortexul senzorial, în special partea posterioară a lobilor parietali, unde sînt calculate continuu coordonatele spațiale instantanee ale tuturor segmentelor corpului.

REFERINȚE

Atkeson, C.G.: Learning arm kinematics and dynamics. *Annu.Rev.Neurosci.*, 12:157, 1989.

Brooks, V.B.: *The Neural Basis of Motor Control*. New York, Oxford University Press, 1986.

Eckmiller, R.: Neural control of pursuit eye movements. *Physiol.Rev.*, 67:797, 1987.

Evars, E.V. et al (eds.): *Morot System in Neurobiology*. New York, Elsevier Science Publishing Co, 1986.

Georgopoulos, A.P.: Neural integration of movement: role of motor cortex in reaching. *FASB J.*, 1:2849, 1988.

Glickstein, M. and Yeo, C. (eds.): *Cerebellum and Neuronal Plasticity*. New York, Plenum Publishing Corp., 1987.

Ito, M.: *The Cerebellum and neural control*. New York, Raven Press, 1984.

Lewin, R.: Brain grafts benefit Parkinson's patients. *Science*, 236:149, 1987.

McCloskey, D.I. et al: Sensing position and movements of the fingers. *News Physiol.Sci.*, 2:226, 1987.

Palacios, J.M.: Neurotransmitters, their receptors and the degenerative diseases of the aging brain. *Triangle*, 25:85, 1986.

Peterson, B.W. and Richmond, F.J. (eds.): *Control of Head Movement*. New York, Oxford University Press, 1988.

Sandler, M. et al (eds.): *Neurotransmitter Interactions in the Basal Ganglia*. New York, Raven Press, 1987.

INTREBĂRI

1. Descrieți cortexul motor primar și tractul piramidal.
2. Care este diferența dintre funcțiile cortexului premotor și cele ale cortexului motor primar?
3. Descrieți aria lui Broca de control a vorbirii.
4. Care sînt funcțiile îndeplinite de următoarele arii premotorii: cîmpul de control voluntar a mișcărilor globilor oculari, aria pentru rotația capului și aria pentru mișcărilor de îndeminare ale mîinii?
5. Ce tip de activitate musculară este afectată în cel mai înalt grad de extirparea cortexului motor primar?
6. Explicați de ce leziunile cortexului premotor și ale ganglionilor bazali provoacă spasticitate, în vreme ce leziunile localizate ale cortexului motor primar nu.
7. Descrieți circuitele caudat și putamen dintre cortex și ganglionii bazali. Care sînt rolurile acestor circuite?
8. Descrieți circuitul neuronal dintre neostriat și substanța neagră. Enumerați cîteva din rolurile posibile ale acestui traect nervos.
9. Care este cauza posibilă a manifestării clinice denumite atetoză?

10. Dați explicațiile fiziologice posibile ale următoarelor anomalii întîlnite în boala Parkinson: (a) rigiditate; (b) tremor în repaus și (c) akinezie.
11. Cum acționează medicamentul L-DOPA în tratamentul bolii Parkinson?
12. Descrieți căile aferente și eferente ale cerebelului.
13. Descrieți proiecția spațială în cerebel a semnalelor provenite din periferie.
14. Explicați echilibrul dintre excitație și inhibiție care controlează descărcarea de impulsuri din celulele nucleilor cerebeloși profunzi.
15. Cum intervine cerebelul în temporizarea debutului semnalelor eferente inhibitorii care survin la sfîrșitul unei mișcări?
16. Discutați principiul controlului erorii, realizat de cerebel.
17. Explicați rolul cerebelului în anticipare și fenomenele de dismetrie și tremor intențional.
18. Explicați rolul zonelor laterale ale emisferelor cerebeloase în planificarea mișcărilor secvențiale.

39

Cortexul cerebral și funcțiile intelectuale ale creierului

Este oarecum ironic faptul că, dintre toate componentele sistemului nervos, cele mai puțin cunoscute sînt mecanismele de funcționare ale cortexului cerebral, deși acesta reprezintă cea mai mare parte a sistemului nervos. Totuși, cunoaștem efectele distrucției și ale stimulării specifice a diferitelor teritorii corticale. La începutul acestui capitol sînt prezentate aspectele cunoscute ale funcției corticale; apoi sînt prezentate pe scurt cîteva teorii de bază referitoare la mecanismele neuronale implicate în procesul gîndirii, memoriei, analizei informațiilor senzoriale etc.

Anatomia fiziologică a cortexului cerebral

Partea funcțională a cortexului cerebral este alcătuită în cea mai mare parte dintr-un strat subțire de neuroni de 2-5 mm grosime, aflat la suprafața tuturor circumvoluțiunilor cerebrale și avînd o suprafață totală de aproximativ 1/4 mp. Cortexul cerebral în ansamblu conține aproximativ 100 miliarde de neuroni.

Figura 39-1 ilustrează structura tipică a cortexului cerebral, cu tipuri diferite de celule dispuse în straturi succesive. Majoritatea celulelor aparțin următoarelor 3 categorii: *celule granulare, fuziforme și piramidale*, denumirea ultimelor datorîndu-se formei lor piramidale caracteristice. Celulele piramidale sînt foarte mari, cu axoni groși care se îndreaptă spre măduvă.

În partea dreaptă a fig. 39-1 este ilustrată organizarea tipică a fibrelor nervoase în diferite straturi ale cortexului. Observați în special numărul mare de *fibre orizontale* care unesc arii adiacente ale cortexului, dar observați și *fibrele verticale* care unesc suprafața corticală cu arii mai profunde ale encefalului, cu măduva, sau cu regiuni îndepărtate ale cortexului cerebral prin fascicule lungi de asociație.

Raporturi anatomice și funcționale ale cortexului cu talamusul și cu alte structuri subcorticale. Toate teritoriile

cortexului cerebral au conexiuni aferente și eferente multiple cu structurile nervoase profunde și în special cu talamusul. În cazul lezării concomitente a cortexului și talamusului, funcțiile cerebrale sînt mult mai sever afectate decît atunci cînd doar cortexul este lezat, deoarece majoritatea activităților corticale sînt dependente de stimulii proveniți de la talamus.

Fiecare zonă a cortexului este conectată cu o zonă specifică din talamus. Cînd sînt întrerupte conexiunile cu talamusul, funcțiile ariei corticale respective sînt abolite în întregime. De asemenea, toate aferențele provenite de la organele senzoriale ajung la cortex doar după ce trec prin talamus, cu singura excepție a căii olfactive.

FUNCȚIILE ARILOR CORTICALE SPECIFICE

Studiile efectuate pe om de către neurochirurgi, neurologi și neuropatologi au arătat că ariile corticale au funcții specifice, după cum este ilustrat și în fig. 39-2. Acest desen arată ariile motorii corticale primare și secundare, ariile corticale senzitive somatice primare și secundare, ariile olfactive, auditive și vizuale, care au fost prezentate în totalitate în capitolele precedente. Ariile primare au conexiuni directe cu mușchi și respectiv cu receptori specifici, pentru a putea controla mișcări fine sau a percepe informații senzoriale – somatice, vizuale, auditive – de la o suprafață bine delimitată a zonei receptoare. Ariile secundare însă sînt cele care dau sens funcțiilor realizate de cele primare. De exemplu, ariile premotorie și motorie accesorie colaborează cu cortexul motor primar și cu ganglionii bazali pentru a elabora modele complexe ale activității motorii. În ceea ce privește ariile senzitive, cele secundare, localizate la cîteva centimetri de ariile primare, analizează și dau semnificație semnalelor senzoriale specifice, interpretînd de exemplu informațiile legate de forma și textura unui obiect ținut în

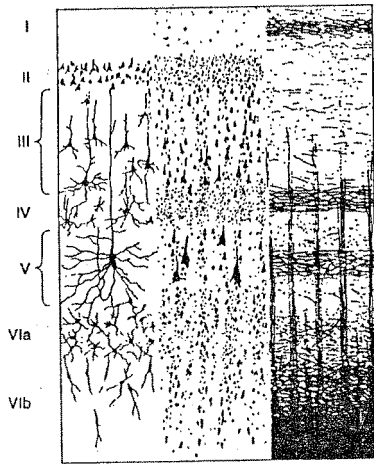


Fig. 39-1. Structura cortexului cerebral, ilustrând: 1. stratul molecular; 2. stratul granular extern; 3. stratul celulelor piramidale; 4. stratul granular intern; 5. stratul celulelor mari piramidale; 6. stratul celulelor fusiforme sau polimorfe (După Ranson și Clark: Anatomy of the Nervous System, Philadelphia, W.B. Saunders Comp., 1959).

mîină; culoarea, intensitatea luminii, direcția liniilor și unghiurilor și alte aspecte ale vederii; combinația și secvența tonurilor, contribuind astfel la interpretarea semnificației semnalelor auditive.

Ariile de asociație

Figura 39-2 ilustrează de asemenea câteva arii corticale întinse care nu se încadrează în clasificarea rigidă de "arii motorii primare sau secundare", sau de "arii senzitive primare și secundare". Acestea sînt denumite *arii de asociație* deoarece primesc și analizează semnale de la multiple regiuni corticale și chiar subcorticale. Dar chiar și ariile de asociație sînt specializate, după cum se va vedea. Cele trei arii de asociație mai importante sînt: 1) *aria de asociație parieto-occipito-temporală*; 2) *aria prefrontală*; 3) *aria limbică*. Rolurile acestor arii sînt după cum urmează:

Aria de asociație parieto-occipito-temporală. Această arie de asociație cuprinde o suprafață corticală întinsă delimitată anterior de cortexul senzorial somatic, posterior de cortexul vizual și lateral de cortexul auditiv. După cum era de așteptat, realizează o interpretare înalt specializată a semnalelor provenite de la toate ariile senzoriale învecinate. Aria de asociație parieto-occipito-temporală este subîmpărțită din punct de vedere funcțional în mai multe arii ilustrate în fig. 39-3:

1. O arie care se întinde de la *cortexul parietal posterior către cortexul occipital superior*; realizează o analiză continuă a coordonatelor spațiale ale tuturor segmentelor corpului și a elementelor înconjurătoare. Această arie primește informații vizuale de la cortexul occipital posterior și informațiile somatice recepționate în același timp de cortexul parietal anterior; pe baza acestora sînt computerizate coordonatele corpului. Dar de ce îi este necesar unui individ să-și cunoască coordonatele spațiale?

Răspunsul constă în faptul că, pentru a putea controla mișcările corpului, creierul trebuie să știe permanent localizarea în spațiu a fiecărui segment precum și raporturile cu elementele din mediul înconjurător. Creierul are de asemenea nevoie de aceste informații pentru a analiza semnalele senzoriale aferente.

2. **Aria majoră de înțelegere a limbajului**, denumită *aria Wernicke*, este localizată *posterior de cortexul auditiv primar*, în partea dorsală a lobului temporal superior. Această arie va fi ulterior analizată în detaliu; este arie corticală cea mai importantă pentru realizarea funcțiilor corticale intelectuale, înalt specializate, deoarece aproape toate funcțiile intelectuale se bazează pe limbaj.
3. **Posterior de aria înțelegerii limbajului**, localizată în cea mai mare parte în girusul angular al lobului occipital, se află o *arie vizuală secundară*, care transmite informațiile vizuale obținute prin citirea unei pagini spre *aria Wernicke*, de înțelegere a limbajului. Girusul angular intervine în înțelegerea cuvintelor citite. În cazul în care această arie este lezată, individul poate înțelege perfect cuvintele auzite, dar nu și pe cele citite.
4. **În extremitatea laterală a lobului occipital anterior și a lobului temporal posterior** se află *aria de recunoaștere și denumire a obiectelor*. Denumirile provin probabil în marea lor majoritate din informațiile auditive, iar natura obiectelor, din afezențele vizuale. Denumirile sînt esențiale pentru înțelegerea limbajului și pentru procesele intelectuale, funcții desfășurate de *aria Wernicke*, localizată imediat superior de *aria "denumirilor"*.

Aria prefrontală de asociație. În capitolul precedent s-a arătat că *aria prefrontală de asociație* funcționează în strînsă legătură cu cortexul motor pentru a planifica modelele motorii complexe și secvențializarea mișcărilor. Pentru a-și desfășura această funcție, primește afezențe printr-un fascicul subcortical de fibre care conectează *aria de asociație parieto-occipito-temporală* cu *aria prefrontală*. Prin acest fascicul, cortexul prefrontal primește informații senzoriale prelucrate, în special informații referitoare la coordonatele spațiale ale corpului, absolut necesare pentru planificarea unor mișcări eficiente. Majoritatea eferențelor ariei prefrontale spre sistemul de control motor trec prin porțiunea caudală a ganglionilor bazali și prin circuitul de feedback talamic care intervine în planificarea și controlul motor, furnizînd stimulii necesari pentru desfășurarea componentelor succesive și paralele ale complexului mișcării.

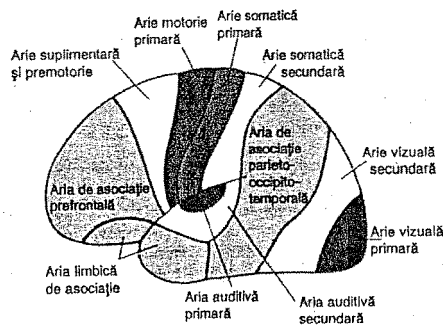


Fig. 39-2. Localizarea principalelor arii corticale de asociație și raporturile lor cu ariile motorii și senzitive primare.

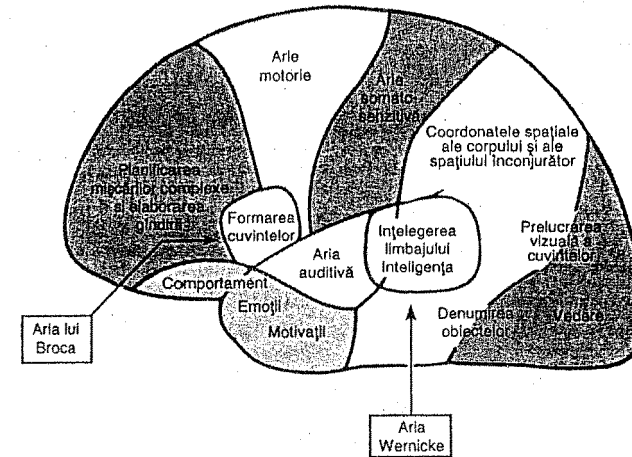


Fig. 39-3. Harta ariilor funcționale specifice ale cortexului cerebral, ilustrând în special ariile Wernicke și Broca, de înțelegere a limbajului și de vorbire, care la 95% din indivizi sînt localizate în emisfera stîngă.

Aria de asociație prefrontală este de asemenea esențială în desfășurarea proceselor prelungite de gîndire. Aceasta rezultă probabil din competențele similare celor care conferă cortexului prefrontal capacitatea de a planifica activitățile motorii. Cortexul prefrontal pare să fie capabil de a combina informațiile nonmotorii de la arii corticale întinse și pe baza lor să elaboreze și modele de gîndire nonmotorii, nu numai motorii. De fapt, *aria de asociație prefrontală* este considerată a fi foarte importantă în *elaborarea gîndurilor*.

O zonă specială din cortexul frontal, denumită *aria lui Broca*, include *totalitatea circuitelor neuronale răspunzătoare de formarea cuvintelor*. Această arie, ilustrată în fig. 39-3, este localizată parțial în cortexul prefrontal postero-lateral și parțial în *aria premotorie*. În această arie sînt inițiate și executate planurile și modelele motorii pentru exprimarea cuvintelor separate și chiar și a frazelor scurte. Această arie funcționează de asemenea în strînsă asociație cu *aria Wernicke de înțelegere a limbajului* din cortexul temporal de asociație, așa cum se va discuta mai în detaliu în acest capitol.

Aria limbică de asociație. Fig. 39-2 ilustrează de asemenea o altă arie de asociație denumită *aria limbică*, aflată la polul anterior al lobului temporal, în partea ventrală a lobilor frontali și în girusul cingulat, de pe fața medială a emisferelor cerebrale. Această arie este responsabilă în principal de *comportament, emoții și motivație*. În capitolul următor se va vedea cum cortexul limbic este de fapt o parte integrantă a unui sistem mult mai amplu, *sistemul limbic*, care include un set complex de structuri neuronale localizate în regiunea mediobazală a creierului. Sistemul limbic mobilizează celelalte arii corticale, determinîndu-le să intre în acțiune și furnizează chiar și motivația procesului de învățare.

Funcția interpretativă a lobului temporal postero-superior – aria Wernicke (arie interpretativă generală)

Ariile secundare de asociație – somatică, vizuală și auditivă – care pot fi de fapt denumite arii interpretative senzoriale,

vin în contact în partea postero-superioară a lobului temporal, așa cum este ilustrat și în fig. 39-4, acolo unde se unesc lobiul temporal, parietal și occipital. Această zonă de confluență a diferitelor arii senzoriale interpretative este mai dezvoltată în *emisfera dominantă* – cea stîngă la majoritatea persoanelor – și intervine de sine-stătător în realizarea funcțiilor cerebrale superioare, mai exact în ceea ce numim *intelență*. Astfel, acestei regiuni i s-au dat nume diferite, sugestive pentru importanța ei globală: *aria interpretativă generală*, *aria gnostică*, *aria cunoașterii*, *aria de asociație terțiară* etc. Este însă cel mai bine cunoscută sub numele de *aria Wernicke*, în onoarea neurologului care a descris pentru prima dată importanța ei specifică în desfășurarea proceselor intelectuale.

În urma lezării severe a ariei Wernicke, individul își păstrează capacitățile auditive intacte și poate chiar să recunoască diferite cuvinte, dar nu mai are abilitatea de a organiza aceste cuvinte într-un proces coerent de gîndire. De asemenea, poate citi cuvinte tipărite, dar nu poate identifica informația transmisă.

Stimularea electrică a ariei Wernicke a unui pacient conștient determină ocazional un proces de gîndire de înaltă complexitate. Acest fenomen se produce în special atunci cînd electrodul stimulator este implantat adînc în substanța cerebrală, în apropierea ariilor talamice corespunzătoare. Printre procesele de gîndire care pot fi percepute se numără scene vizuale complicate, rămase în memorie din copilărie, halucinații auditive ca de exemplu o anume bucată muzicală, sau chiar un discurs ținut de o anumită persoană. Din acest motiv se consideră că stimularea ariei Wernicke poate reactiva modele complicate de memorie, care implică participarea mai multor arii senzoriale, deși se pare că majoritatea tiparelor memoriei sînt stocate în alte teritorii cerebrale. Această teorie concordă cu importanța ariei Wernicke în interpretarea semnificației complexe a diferitelor experiențe senzoriale.

Girusul angular – interpretarea informațiilor vizuale. Girusul angular reprezintă porțiunea inferioară a lobului parietal posterior și este localizat imediat posterior de *aria*

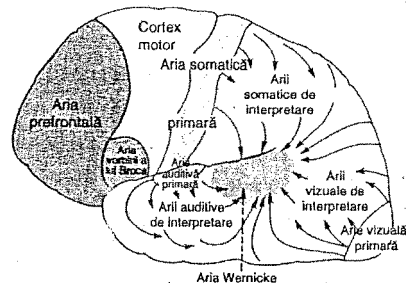


Fig.39-4. Localizarea ariilor asociative vizuale, auditive și somatice și organizarea lor într-un sistem general de interpretare a experiențelor senzoriale. Toate aceste arii trimt impulsuri în aria Wernicke, localizată în regiunea postero-superioară a lobului temporal. Observați de asemenea aria prefrontală și aria vorbirii a lui Broca.

Wernicke, fuzionând posterior cu aria vizuală din lobul occipital. În cazul lezării acestei arii, cu păstrarea integrității arii Wernicke din lobul temporal, individul este în continuare capabil să interpreteze informațiile auditive, dar nu și pe cele vizuale. Astfel, individul poate vedea cuvintele tipărite și chiar să le recunoască ca atare, dar nu le poate identifica semnificația. Această situație patologică poartă numele de *dislexie*.

Trebuie accentuată importanța globală a ariei Wernicke în desfășurarea funcțiilor intelectuale cerebrale. Lezarea acestei arii la adult duce la demență ireversibilă.

Conceptul emisferei dominante

Funcțiile interpretative generale ale ariei Wernicke și ale girusului angular, precum și funcțiile ariilor vorbirii și controlului motor sînt de obicei mai bine dezvoltate într-una din emisfere. Această emisferă este denumită dominantă. La 95% din indivizi, emisfera dominantă este cea stîngă. Chiar de la naștere, aria corticală, care ulterior se va dezvolta devenind aria Wernicke, este cu 50% mai mare la nivelul emisferei stîngi comparativ cu cea dreaptă, la mai mult de jumătate din noii-născuți. Astfel, este ușor de înțeles de ce jumătatea stîngă a creierului poate deveni dominantă față de cea dreaptă. Dacă această regiune din emisfera stîngă este lezată sau extirpată precoce în copilărie, aria contralaterală corespunzătoare poate dezvolta caracteristici dominante complete.

Rolul cortexului parieto-occipito-temporal din emisfera nondominantă

Cînd aria Wernicke din emisfera dominantă este distrusă, individul își pierde toate funcțiile intelectuale asociate limbajului sau simbolismului verbal, ca de exemplu abilitatea de a citi, de a face operații matematice și chiar capacitatea de a desfășura un proces logic de gîndire. Se păstrează însă alte capacități interpretative, care se realizează în lobul temporal și în girusul angular al emisferei contra-laterale. Studiile psihologice desfășurate pe pacienți care au suferit leziuni ale

emisferei nondominante au sugerat că această emisferă poate fi în mod deosebit importantă în înțelegerea și interpretarea muzicii, experiențelor vizuale nonverbale (în special a modelelor vizuale) a relațiilor spațiale ale individului cu mediul înconjurător, semnificația mimicii, gesticii și intonației vocii și probabil și a altor informații somatice legate de folosirea membrilor și miinilor.

Astfel, chiar dacă se vorbește de emisfera "dominantă", dominanța se referă în principal la funcțiile intelectuale dependente de limbaj sau de simbolistica verbală; emisfera contralaterală este de fapt dominantă în desfășurarea altor funcții intelectuale.

Funcțiile intelectuale superioare desfășurate de aria prefrontală de asociație

Cu cîteva zeci de ani în urmă, înainte de descoperirea medicamentelor moderne de tratament al disfuncțiilor psihiatrice, s-a descoperit că starea anumitor pacienți cu depresii psihotice acute poate fi ameliorată prin întreruperea conexiunilor neuronale dintre aria prefrontală și restul creierului, procedură denumită *lobotomie prefrontală*. Studiile efectuate după lobotomie au evidențiat următoarele modificări:

1. Pacienții își pierd capacitatea de a rezolva probleme complexe.
2. Devin incapabili să desfășoare acțiuni secvențiale, necesare atingerii unui anumit scop, și în general pierd orice ambiție.
3. Devin incapabili să învețe să desfășoare mai multe acțiuni paralele, în același timp.
4. Nivelul agresivității lor scade, uneori marcat.
5. Reacțiile sociale devin inadecvate; intervine inclusiv pierderea simțului moral și a reținerii referitoare la desfășurarea acului sexual și a excreției.
6. Pacienții pot în continuare să vorbească și să înțeleagă limbajul, dar nu mai pot urmări sau desfășura un proces complex de gîndire, iar dispoziția lor este foarte rapid schimbătoare, de la blîndețe la furie, de la fericire la nebulie.
7. Pacienții pot de asemenea să desfășoare majoritatea acțiunilor pe care le-au desfășurat toată viața, dar de obicei fără scop.

Din aceste informații se va încerca să se elaboreze o înțelegere coerentă a funcției și rolurilor ariei de asociație prefrontală.

Incapacitatea acționării pentru atingerea unui scop și a desfășurării unui proces de gîndire secvențială. S-a discutat anterior în acest capitol că ariile de asociație prefrontale par să aibă capacitatea de a reacționa și evidenția informații din zone cerebrale larg răspîndite, și de a le utiliza apoi în procese mai profunde de gîndire, pentru atingerea anumitor scopuri, fie că este vorba de mișcări, fie de procese intelectuale analitice. Deși persoanele lipsite de zonele corticale prefrontale pot continua să gîndească, nu mai au capacitatea de a gîndi concertat, într-o secvențialitate logică, mai mult de cîteva secunde sau maximum cîteva minute. Una din consecințele pierderii funcționalității zonelor prefrontale este că individul este foarte ușor distras de acțiunea desfășurată pe moment, în vreme ce persoanele cu ariile corticale prefrontale intacte se pot concentra în urmărire scopului propus, chiar în condițiile existenței unor perturbări externe.

Rolul zonelor prefrontale în gîndire, pronosticare și în desfășurarea funcțiilor intelectuale superioare. Un alt rol pe care psihologii și neurologii l-au atribuit ariilor prefrontale este cel de *elaborare a gîndirii*. Aceasta semnifică pur și simplu o creștere a profunzimii și a capacității de abstractizare a diferitelor procese psihice. Testele psihologice efectuate pe animale inferioare lobectomizate, cărora li s-au furnizat informații senzoriale succesive au arătat incapacitatea acestora de a le stoca sub forma memoriei de scurtă durată – probabil pentru că atenția le este distrasă cu ușurință, astfel încît nu se pot gîndi la o informație în tot intervalul de timp necesar stocării ei în memorie. Această capacitate a ariilor prefrontale de a ține simultan evidența mai multor informații și de a le reactualiza apoi, una cîte una, după cum impun necesitățile unei gîndiri secvențiale, poate explica desfășurarea principalelor funcții cerebrale pe care le asociem cu inteligența superioară, ca de exemplu abilitatea de a (1) pronostica, (2) elabora planuri de viitor, (3) înfriza desfășurarea unei acțiuni, ca răspuns la stimuli aferenți, pînă cînd informația senzorială este analizată și se decide modalitatea optimă de acțiune, (4) evalua consecințele unei acțiuni înainte ca aceasta să fie desfășurată, (5) rezolva probleme complexe – matematice, juridice, filosofice, (6) corela toate sursele de informație, pentru diagnosticarea bolilor rare, (7) controla propriile acțiuni astfel încît ele să concorde cu legile morale.

ROLUL CREIERULUI ÎN COMUNICARE

Una dintre cele mai importante diferențe dintre specia umană și animalele inferioare este ușurința cu care ființele umane pot comunica între ele. În plus, datorită faptului că testele neurologice pot estima cu ușurință capacitatea unui individ de a comunica cu alții, cunoaștem mai multe despre rolul sistemelor senzorial și motor în comunicare, comparativ cu funcțiile celorlalte segmente corticale.

Vom analiza în continuare rolul cortexului în comunicare și vom vedea cum se aplică principiile analizei senzoriale și al controlului motor în realizarea acesteia.

Există două aspecte ale comunicării: *aspectul senzorial*, care implică participarea analizatorilor auditiv și vizual și *aspectul motor*, care implică vocalizarea și controlul acesteia.

Aspectele senzoriale ale comunicării

S-a precizat anterior în acest capitol că distrugerea unor porțiuni din *ariile corticale vizuale și auditive de asociație* determină incapacitatea de a înțelege cuvintele rostite sau scrise. Aceste fenomene sînt denumite *afazie auditivă de recepție* sau mai comun, *surditate verbală*, respectiv *orbire în privința cuvintelor scrise* (denumită și *dislexie*).

Afazia Wernicke și afazia globală. Anumiți indivizi sînt perfect capabili să înțeleagă cuvintele rostite sau scrise, dar nu pot interpreta gîndul exprimat de acestea. Acest fenomen se produce în special atunci cînd este lezată *aria Wernicke*, de aceea acest tip de afazie este denumit și *afazie Wernicke*.

Cînd leziunea este mai extinsă și se întinde (1) posterior la girusul angular, (2) inferior spre porțiunea inferioară a lobului temporal și (3) superior spre marginea superioară a fisurii sylviane, individul suferă în general de demență completă și astfel se spune că are *afazie globală*.

Aspectele motorii ale comunicării

Procesul vorbirii implică două etape principale: (1) formularea mentală a gîndurilor de exprimat și alegerea cuvintelor care vor fi folosite și apoi (2) controlul motor al vocalizării și vocalizarea efectivă.

Formularea gîndului de exprimat și alegerea cuvintelor intră în majoritatea cazurilor în atribuțiile ariilor cerebrale senzoriale. Aria corticală cea mai implicată este aria Wernicke din partea postero-iorară a girusului temporal superior. Astfel, persoanele cu afazie Wernicke sau afazie globală nu pot formula gîndurile care trebuie comunicate sau, în cazul în care leziunea nu este atât de severă, individul poate formula gîndurile, dar nu este capabil să aleagă secvența potrivită de cuvinte necesare exprimării acestora. Deseori, individul este foarte fluent, dar cuvintele sînt inadecvat alese.

Afazia motorie. Uneori, individul este perfect capabil să decidă ce dorește să spună, poate vocaliza, dar nu și poate determina aparatul vocal să emită cuvinte în loc de sunete dispartate. Acest fenomen, denumit *afazie motorie*, este determinat de lezarea *ariei vorbirii (Broca)*, localizată în *cortexul prefrontal și premotor facial*; în 95% din cazuri, această arie este situată în emisfera stîngă, după cum este ilustrat și în fig.39-3 și 39-4. Astfel, putem presupune că *modelele de control motor specializat* al laringelui, buzelor, gurii, sistemului respirator și altor mușchi accesorii implicați în articularea cuvintelor sînt inițiate în această arie corticală.

Articularea cuvintelor. În final se realizează actul propriu-zis de articulare a cuvintelor, care constă în totalitatea contracțiilor musculaturii bucale, limbii, laringelui etc, responsabile de emiterea efectivă a sunetelor. Regiunile *facială și laringiană din cortexul motor* stimulează contracția acestor mușchi, iar *cerebelul, ganglionii bazali și cortexul senzitiv* colaborează în controlul contracțiilor musculare prin intermediul mecanismelor de feedback descrise în capitolele precedente. Lezarea acestor regiuni determină o incapacitate totală sau parțială de a vorbi distinct.

ROLUL CORPULUI CALOS ȘI AL COMISURII ANTERIOARE ÎN TRANSFERUL GÎNDURILOR, ELEMENTELOR MEMORATE ȘI ÎNVĂȚATE ȘI A ALTOR INFORMAȚII DE LA O EMISFERĂ LA ALTA

Fibrele care formează *corpul calos* interconectează majoritatea ariilor corticale corespondente din cele două emisfere, cu excepția porțiunilor anterioare ale lobilor temporali; aceste arii temporale și în special *cortexul amigdalian* sînt interconectate prin fibrele *comisurii anterioare*.

Unul din rolurile corpului calos și al comisurii anterioare constă din a asigura accesul unei emisfere la informația stocată în emisfera contralaterală. Iată trei exemple importante de cooperare dintre cele două emisfere:

1. Secționarea corpului calos blochează transferul informației din aria Wernicke a emisferei dominante la cortexul motor contralateral. Astfel, funcțiile intelectuale ale creierului, realizate în special de emisfera dominantă, nu mai dispun de capacitate de control asupra cortexului motor drept, și asupra mișcărilor voluntare ale mîinii și brațului stîng, deși mișcările automate, subconștiente ale acestora rămîn perfect normale.

2. Secționarea corpului calos împiedică transferul informației vizuale și somatice de la emisfera dreaptă la aria Wernicke din emisfera dominantă. Astfel, informația somatică și vizuală provenită din partea stângă a corpului nu mai ajunge la aria cerebrală interpretativă generală și deci nu mai poate fi folosită în procesul de elaborare a deciziei.
3. În sfârșit, la indivizii la care corpul calos a fost complet secționat există două segmente cerebrale conștiente complet separate. De exemplu, un studiu efectuat la un adolescent cu corpul calos complet secționat, a arătat că doar emisfera stângă intervine în înțelegerea cuvintelor rostite, dat fiind că este emisfera sa dominantă. Pe de altă parte, emisfera dreaptă participă la înțelegerea cuvintelor scrise și poate declanșa reacții motorii la acestea, fără ca emisfera stângă să fie conștientă de motivele declanșării acestor reacții.
- Astfel, cele două emisfere cerebrale au capacități independente de conștientizare, stocare și memorare a informației, comunicare și control al activităților motorii. Corpul calos este necesar pentru cooperarea dintre cele două emisfere, iar comisura anterioară joacă un important rol adițional în unificarea reacțiilor emoționale controlate de cele două regiuni bazale cerebrale.

GÎNDURILE ȘI MEMORIA

Aspectul cel mai dificil în analiza conștientizării gândurilor, memoriei și procesului de învățare constă în faptul că nu cunoaștem mecanismul nervos al gândirii. Știm că distrucția unor zone corticale întinse nu împiedică individul să elaboreze gânduri, dar în mod obișnuit reduce profunzimea acestora și gradul de conștientizare.

Elaborarea fiecărui gând implică simultan enunțarea de semnale din mai multe teritorii cerebrale, talamus, sistem limbic și formațiunea reticulată a trunchiului cerebral. Elaborarea gândurilor brute depinde probabil în întregime de centrul inferior; conștientizarea durerii de pildă constituie un bun exemplu de astfel de gând brut, dependent de centrul inferior, deoarece stimularea electrică a cortexului cerebral rareori declanșează mai mult decât o senzație dureroasă de minimă intensitate. În vreme ce stimularea anumitor arii hipotalamice și mezencefalice determină durere atroce. În schimb, alte modele de percepere conștientă implică participare corticală obligatorie, ca de exemplu percepția vizuală, deoarece distrucția cortexului vizual determină pierderea completă a capacității de a percepe forma și culoarea.

Astfel, putem formula o definiție a procesului de gândire și conștientizare în termeni de activitate neuronală, după cum urmează: gândul rezultă ca urmare a unui "model" de stimulare simultană sau cu o secvențializare bine precizată a diferitelor teritorii ale sistemului nervos, dintre care mai des implicate sînt probabil cortexul cerebral, talamusul, sistemul limbic și partea superioară a formațiunii reticulare a trunchiului cerebral.

Memoria – rolul facilitării și inhibiției sinaptice

Din punct de vedere fiziologic, memoria se bazează pe modificări ale capacității de transmitere sinaptică de la un neuron la următorul, ca rezultat al unei activități neuronale

anterioare. La rîndul lor, aceste modificări determină stabilirea de noi căi denumite *căi de memorie*. Importanța lor constă în faptul că, o dată stabilite, pot fi activate pentru a evoca elementele memorate.

Experimentele efectuate pe animale inferioare au demonstrat că traseele de memorie se pot stabili la orice nivel al sistemului nervos. Chiar și reflexele medulare se modifică ușor ca urmare a stimulării medulare repetitive, care este o componentă a memoriei. De asemenea, chiar și unele elemente ale memoriei de lungă durată rezultă din modificări ale conducerii sinaptice din centrul nervos inferior. De exemplu, reflexul de clipire este o funcție învățată care implică participarea unor circuite neuronale cerebeloase.

Totuși, avem numeroase motive să credem că majoritatea proceselor memoriei legate de funcțiile intelectuale utilizează în special traseele neuronale din cortexul cerebral.

Memoria pozitivă și negativă – "sensibilizarea", "obișnuința" și transmiterea sinaptică. Deși de cele mai multe ori concepem memoriile sub forma evocării pozitive a gândurilor și experiențelor anterioare, probabil cea mai importantă parte a elementelor de memorie aparțin memoriei negative și nu pozitive. Cu alte cuvinte, creierul nostru este permanent inundat de informații senzoriale din diferite teritorii; dacă mintea noastră ar încerca să rețină toate aceste informații, capacitatea de memorare a creierului nostru ar fi epuizată în câteva minute. Dar din fericire, creierul are o proprietate specială și anume capacitatea de a învăța să ignore informațiile neimportante. Aceasta rezultă din *inhibiția* căilor de transmitere sinaptică a acestui tip de informații, iar efectul rezultant se numește "*habituație*" sau *obișnuință*. Aceasta este, în esență un tip de memorie negativă.

În schimb, pentru acele tipuri de informații aferente care ar putea avea consecințe importante, ca de exemplu durerea sau senzațiile plăcute, creierul are automat abilitatea de a stimula formarea și a conserva traseele de memorie corespunzătoare. În mod evident, acesta este un exemplu de memorie pozitivă. Ea rezultă din *facilitarea* transmiterii sinaptice, iar procesul se numește "*sensibilizarea memoriei*". Va fi analizată mai târziu în cuprinsul acestui capitol modalitatea în care regiunile bazale limbice stabilesc care informații sînt importante și care neimportante și decid subconștient dacă vor fi stocate prin amplificarea procesului de memorare sau, dimpotrivă, vor fi suprimate.

Clasificarea memoriei. Se știe că unele elemente sînt memorate doar câteva ore, iar altele sînt reținute ore, zile, luni sau chiar ani. În funcție de acest criteriu, se poate face o clasificare a memoriei în: (1) *memorie imediată*, care durează secunde sau minute, în caz că nu este convertită în memorie de scurtă durată, (2) *memorie de scurtă durată*, care durează zile sau săptămîni, dar ulterior se pierde și (3) *memorie de lungă durată* care, o dată stocată, poate fi evocată după ani sau chiar după o viață întreagă.

Memoria imediată

Exemplul tipic de memorie imediată este capacitatea unui individ de a reține între 7 și 10 cifre ale unui număr de telefon (sau alte elemente simple și de sine-stătătoare) timp de câteva secunde pînă la maxim câteva minute sau, mai exact, atîta timp cît individul se gîndește la elementele sau numerele respective.

Mai mulți fiziologi au sugerat că memoria imediată este instalată și menținută ca urmare a unei activități neuronale

continui, sub forma unor semnale care circulă repetitiv printr-un anume traseu neuronal temporar – *circuit de neuroni reverberanți*. Din nefericire nu a fost posibil să se dovedească validitatea acestei teorii.

O altă explicație posibilă este potențarea sinaptică, prin care se poate amplifica transmiterea sinaptică. Aceasta rezultă din acumularea unor cantități mari de ioni de calciu în terminațiile presinaptice. Cu alte cuvinte, atunci cînd o serie continuă de impulsuri trece printr-o terminație presinaptică, la fiecare impuls cantitatea de ioni de calciu acumulați crește. Cînd cantitatea de ioni de calciu depășește capacitatea de absorbție a mitocondriilor și a reticulului endoplasmic, calciul aflat în exces determină eliberarea prelungită de mediator în fanta sinaptică. Astfel, și acesta poate fi un mecanism de instalare a memoriei imediate.

Memoria de scurtă durată

Vom analiza acum memoria de scurtă durată, care poate persista cîteva minute sau chiar săptămîni. Totuși va dispărea mai tîrziu, cu excepția cazului în care traseele de memorie corespunzătoare sînt stimulate prelungit. Situație în care se transformă în memorie de lungă durată. Experimente recente efectuate pe animale inferioare au demonstrat că acest tip de memorie se instalează datorită unor modificări chimice sau fizice temporare la nivelul terminațiilor presinaptice sau al membranei postsinaptice, modificări care pot persista pînă la cîteva săptămîni. Aceste mecanisme sînt aîd de importante, încît cel puțin unul din ele va trebui descris în detaliu.

Memoria bazată pe modificări chimice sau fizice la nivelul terminațiilor presinaptice sau al membranei postsinaptice

Figura 39-5 ilustrează un mecanism al memoriei studiat de Kandel și colab. prin care la melc (*Aplysia*) se stochează informații timp de maxim 3 săptămîni. În această figură sînt ilustrate două terminații presinaptice. Una aparține neuronului senzitiv primar aferent și se termină pe suprafața neuronului care urmează să fie stimulat; aceasta se numește *terminație senzorială*. Cealaltă terminație face sinapsă cu suprafața terminației senzoriale și se numește *terminație facilitatorie*. Cînd terminația senzorială este stimulată repetat, dar fără stimularea terminației facilitatorii, transmiterea semnalului,

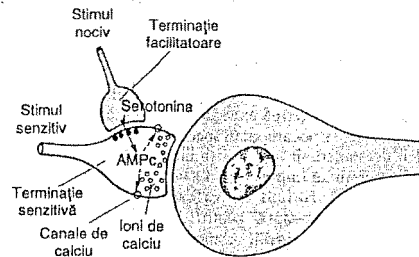


Fig.39-5. Mecanism de memorie descoperit la melcul *Aplysia*.

la început foarte amplă, descrește treptat spre zero. Acest fenomen se numește *obișnuință*. Este un tip de memorie care determină pierderea capacității de răspuns a circuitului neuronal la stimuli nesemnificativi repetați.

În schimb, dacă un stimul nociv excită simultan terminația facilitatorie și cea senzorială atunci semnalul, în loc să descrească progresiv, rămîne amplu, deoarece transmiterea sinaptică se face cu mare ușurință, fapt care persistă timp de ore, zile și, în cazul unei antrenări mai intense, persistă pînă la maxim 3 săptămîni, în absența unei noi stimulări a terminației facilitatorii. Astfel, stimulul nociv determină facilitarea transmiterii nervoase prin traseul de memorie timp de zile sau săptămîni. Este interesant de precizat că și după intervenția obișnuinței, traseul poate fi convertit în traseul facilitat cu doar cîteva stimuli nocivi.

La nivel molecular, efectul obișnuinței în terminația senzorială rezultă din închiderea progresivă a canalelor de calciu din membrana presinaptică, deși nu se cunoaște exact cauza acestui fenomen. Astfel, la declanșarea potențialelor de acțiune, în această terminație pot difuza cantități mult mai mici de calciu decît normal și deci se eliberează mai puțin mediator în fanta sinaptică, deoarece pătrunderea calciului în terminația presinaptică reprezintă stimulul de eliberare a mediatorului.

Se consideră că în procesul de facilitare intervine următorul mecanism molecular:

1. Stimularea simultană a neuronului facilitator și a celui senzorial determină eliberarea de serotonină la nivelul fantei sinaptice dintre acești doi neuroni.
2. Serotonina se fixează pe *receptori specifici* din membrana neuronului senzorial, iar aceștia activează enzima *adenilat-ciclaza* din membrană, ceea ce determină sinteza de *AMPc* în terminația senzorială presinaptică.
3. *AMPc* activează o *protein-kinază* care determină fosforilarea unei proteine din structura canalelor de potasiu din membrana terminației senzoriale. Modificarea conformațională indusă determină închiderea canalelor și diminuarea conductanței pentru potasiu. Blocarea canalelor de potasiu durează cîteva minute pînă la cîteva săptămîni.
4. Scăderea pînă la zero a conductanței pentru potasiu determină apariția unui potențial de acțiune prelungit în terminația presinaptică, deoarece pentru repolarizare este esențial să existe un flux de potasiu din terminația presinaptică în exterior.
5. Potențialul de acțiune prelungit determină activarea îndelungată a canalelor de calciu, permițînd unor cantități mari de calciu să pătrundă în terminația senzorială, ceea ce amplifică foarte mult eliberarea de mediator, facilitînd astfel transmiterea sinaptică.

Astfel, în mod indirect, efectul cumulat al stimulării simultane a neuronilor senzorial și facilitator determină o modificare de mai lungă durată în terminația senzorială responsabilă de stocarea memoriei.

Memoria de lungă durată

Nu există o delimitare între categoriile prelungite de memorie de scurtă durată și memoria de lungă durată. Distanța este de nuanță. Totuși se știe precis că memoria de lungă durată se datorează unor modificări structurale la nivelul sinapselor, modificări care amplifică sau diminuează

transmiterea semnalului. Din nou trebuie să se facă referiri la experimente efectuate pe animale inferioare (la care sistemul nervos este mai ușor de studiat), care au contribuit enorm la înțelegerea mecanismelor posibile de instalare a memoriei de lungă durată.

Modificări structurale sau de alt tip survenite la nivelul sinapselor în timpul dezvoltării memoriei de lungă durată

Analizând din nou fig.7-2 din capitolul 7 se observă că eliberarea mediatorului din veziculele presinaptice în fanta sinaptică se face la nivelul unui situs special de eliberare. Cînd în terminația presinaptică pătrund cantități excesive de calciu, veziculele din vecinătatea situsului de eliberare se atașează de receptorii de la acest nivel; această fuziune determină exocitoza transmițătorului în fanta sinaptică.

Imaginile electronmicroscopice obținute la nevertebrate au demonstrat că suprafața totală a acestui situs vezicular de eliberare de la nivelul terminației presinaptice crește în cursul stabilirii traseelor memoriei de lungă durată. Invers, după perioade lungi de inactivitate sinaptică, suprafața acestor situsuri diminuează pînă la dispariție completă. Creșterea suprafeței acestui situs depinde de activarea unor mecanisme genetice de control al sintezei proteinelor componente ale structurilor de eliberare.

Acest mecanism de învățare are o caracteristică surprinzătoare și anume faptul că creșterea suprafeței situsurilor de eliberare poate fi observată experimental la câteva ore de la inițierea procesului. Astfel, este foarte probabil că ceea ce în prezent numim tipuri prelungite de memorie de scurtă durată pot fi de fapt stadii timpurii de evoluție a memoriei de lungă durată, cu baze anatomice.

Astfel, cel puțin la animalele inferioare, începem în sfîrșit să înțelegem baza fizică, structurală a dezvoltării memoriei de lungă durată.

Consolidarea memoriei

Pentru convertirea memoriei imediate în memorie de scurtă sau de lungă durată, care să poată fi evocată după săptămîni sau ani, este necesar să fie "consolidată". Cu alte cuvinte, memoria trebuie să găsească o modalitate de a iniția modificările sinaptice fizice, chimice și anatomice responsabile de instalarea memoriei de lungă durată. Acest proces necesită 5-10 minute, pentru consolidare minimă și o oră sau mai mult pentru consolidare maximă. De exemplu, dacă stimularea senzorială puternică a creierului este urmată după un minut de stimulare electrică experimentală, informația senzorială nu va mai fi deloc păstrată în memorie. La fel, comoția cerebrală, aplicarea bruscă a anesteziei generale sau orice alt fenomen care blochează temporar funcția dinamică a creierului, împiedică desfășurarea procesului de consolidare.

Dacă șocul electric este aplicat peste 5 sau 10 minute, traseele de memorie se vor fi stabilite, măcar în parte. Dacă acest șoc este aplicat după o oră, memoria se va fi consolidat și mai mult.

Procesul de consolidare și timpul necesar pentru realizarea sa poate fi probabil explicat prin fenomenul de *recapitulare* a memoriei imediate, după cum urmează:

Studiile fiziologice au arătat că repetarea aceleiași informații de mai multe ori accelerează și potențează procesul de consolidare. Creierul are o tendință naturală de a recapitula informațiile noi și în special pe cele care captează atenția.

Codificarea memoriei în cursul procesului de consolidare. Una din trăsăturile cele mai importante ale procesului de consolidare este faptul că informațiile stocate definitiv în circuitele memoriei de lungă durată sînt codificate și clasificate în categorii diferite de informații. În cursul acestui proces, sînt evocate informațiile similare, folosite apoi în procesarea noii informații. Informațiile noi și cele preexistente sînt comparate, sînt identificate similitudinile și diferențele, iar timpul de latență necesar stocării informației se datorează acestui proces de stocare în funcție de similitudini și diferențe în loc de simpla stocare a informației neprocesate. Astfel, în timpul procesului de consolidare, informațiile noi nu sînt stocate la întîmplare, ci în strînsă legătură cu informațiile de același tip. Acest fenomen este absolut necesar pentru ca persoana să poată să "caute" mai tirziu în depozitul de memorie și să găsească informația dorită.

Rolul unor teritorii specifice cerebrale în procesul stocării în memorie

Rolul hipocampului în stocarea memoriei - amnezia anterogradă din leziunile hipocampice. Hipocampul reprezintă segmentul cel mai medial al cortexului lobului temporal, care se cudează formînd fața inferioară a emisferelor cerebrale, și apoi se cudează superior formînd planșelul ventriculului lateral. La unii pacienți suferind de epilepsie s-a practicat extirparea în scop terapeutic a celor două girusuri hipocampice. Această intervenție nu a afectat sever memoria pacientului pentru informații stocate înainte de extirparea hipocampului. Dar, după extirpare, a scăzut capacitatea acestor persoane de a stoca informații de *tip verbal și simbolic* sub forma memoriei de lungă durată, sau chiar a celei de scurtă durată (pentru mai mult de cîteva minute). Astfel, aceste persoane sînt incapabile să stabilească circuite noi de memorie de lungă durată pentru aceste tipuri de informații care stau la baza inteligenței. Acest fenomen se numește *amnezia anterogradă*.

Dar care este importanța hipocampului în facilitarea stocării informațiilor noi în creier? Probabil că explicația constă în faptul că hipocampul reprezintă una din importanțele căi eferente ale sistemului de "recompensă" și "pedeapsă" din sistemul limbic. Aceste teritorii sînt localizate în regiunile cerebrale bazale și trimit informațiile spre hipocamp. Stimulii senzoriali sau gîndurile care produc durere sau aversiune stimulează *centrii de pedeapsă*, iar cei care produc senzații plăcute sau de recompensă stimulează *centrii de recompensă*. Acțiunea concertată a acestor centri determină dispoziția și motivația individului. În plus, creierul este determinat să rețină experimentele și gîndurile plăcute sau neplăcute. Hipocampul în special și în mai mică măsură nucleii dorsomediali talamici și alte structuri limbice s-au dovedit extrem de importante în a decide care din gîndurile noastre sînt suficiente de valoroase, după criteriile "recompensă și pedeapsă" pentru a fi stocate în memorie.

Amnezia retrogradă. Amnezia retrogradă semnifică incapacitatea de a evoca amintiri din trecut - mai exact, din circuitele memoriei de lungă durată - deși se știe că memoria respectivă nu s-a pierdut. Se susține că lezarea unor arii

talamice poate determina în mod specific amnezia retrogradă, fără a produce amnezia anterogradă. O posibilă explicație a acestui fenomen constă în faptul că talamusul joacă probabil un rol important în "căutarea" și identificarea informației

necesare, în depozitul de memorie. Cu alte cuvinte, procesul memorării nu implică numai stocarea informației, ci și capacitatea de a căuta și găsi informația dorită la o dată ulterioară.

REFERINȚE

- Avoli, M. et al (eds.): Neurotransmitters and Cortical Function. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
Baddeley, A.: Working Memory. New York, Oxford University Press, 1987.
Bear, M.F. et al: A physiological basis for a theory of synapse modification. Science, 237:42, 1987.
Brown, T.H. et al: Long-term synaptic potentiation. Science, 242:724, 1988.
Byrne, J.H.: Cellular analysis of associative learning. Physiol.Rev., 67:329, 1987.
De Wied, D.: Neuroendocrine aspects of learning and memory processes. News Physiol.Sci., 4:32, 1989.
Gold, P.E.: Sweet memories. Am.Sci., 75:151, 1987.

- Liecke, E.E. et al: Optical imaging of cortical activity. Annu.Rev.Physiol., 51:543, 1989.
Pieters, A., and Jones, E.G. (eds.): Development and Maturation of Cerebral Cortex. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
Plum, F. (ed.): Language, Communication and the Brain. New York, Raven Press, 1988.
Rakic, P.: Specification of cerebral cortical areas. Science, 241:170, 1988.
Squire, L.R.: Memory and Brain. New York, Oxford University Press, 1987.
Zucker, R.S.: Short-term synaptic plasticity. Annu.Rev.Neurosci., 12:13, 1989.

ÎNTREBĂRI

1. Descrieți pe scurt anatomia fiziologică a cortexului cerebral.
2. Menționați diferențele arii ale cortexului cerebral cărora li se cunosc funcțiile specifice.
3. Desenați o hartă a cortexului cerebral, indicînd ariile senzoriale primare și ariile senzoriale de asociație.
4. Pe harta menționată anterior, plasați aria Wernicke. Localizați și girusul angular. Care sînt funcțiile ariei Wernicke și ale girusului angular?
5. Explicați ce se înțelege prin emisfera dominantă și explicați de ce este important să avem o singură emisferă dominantă.
6. Care este rolul limbajului în funcționarea ariei Wernicke?
7. Care sînt funcțiile importante ale cortexului temporal în emisfera nondominantă?
8. Care sînt funcțiile ariilor prefrontale ale cortexului cerebral, și ce se întîmplă cu o persoană ale cărei arii prefrontale au fost distruse?
9. Explicați caracteristicile memoriei imediate, memoriei pe termen scurt și pe termen lung.
10. Descrieți teoriile de formare a memoriei pe termen scurt și pe termen lung.
11. Ce se înțelege prin consolidarea memoriei și prin codificarea memoriei?
12. Care este rolul hipocampului în consolidarea memoriei? Cum se leagă acest lucru de amnezia anterogradă?
13. Explicați diferența dintre afazia senzorială și afazia motorie.

40

Activarea creierului; veghea și somnul; rolul creierului în reglarea comportamentului

Unul din marile mistere rămase încă neelucidate este modul în care creierul se autocontrolează. De exemplu, ce anume determină un anumit nivel al activității sale globale. De asemenea de ce adormim și de ce ne trezim, și poate cel mai ciudat este modul în care este controlat comportamentul. Deși răspunsurile la aceste întrebări sînt în mare măsură necunoscute, începem să avem câteva informații, încă incerte, pe baza cărora totuși putem să construim teorii plauzibile, deși încă îndoielnice, în legătură cu activarea creierului, veghea, somnul și comportamentul uman.

SISTEMELE DE CĂI ACTIVATORII ALE CREIERULUI

În absența unei transmițeri continue a impulsurilor nervoase de la trunchiul cerebral la creier, acesta are o activitate mai redusă. În mod normal, impulsurile nervoase de la trunchiul cerebral activează emisferele cerebrale în două feluri: (1) prin stimulare directă a nivelului de bază al activității pe arii întinse ale creierului și (2) prin activarea unor sisteme neuro-hormonale care eliberează substanțe specifice stimulative sau inhibitoare asupra unor teritorii specifice ale creierului. Aceste sisteme activatorii funcționează întotdeauna împreună și nu pot fi separate complet unul de celălalt; totuși le vom trata separat ca pe o entitate de sine stătătoare.

Controlul activității cerebrale prin semnale stimulatorii continue sosite de la trunchiul cerebral

Zona reticulată activatoare din trunchiul cerebral

Figura 40-1 ilustrează un sistem general de control al nivelului activității creierului. Componenta centrală a acestui

sistem este o zonă excitatorie numită *aria facilitatorie bulbotreticulară*. Aceasta este localizată în substanța reticulată, în partea medială și laterală a punții și în mezencefal. De fapt am descris într-un capitol anterior această zonă, aceasta fiind identică de fapt cu aria reticulară din trunchiul cerebral care transmite semnale facilitatorii către măduva spinării pentru a menține tonusul muscularii antigravitazionale și pentru a controla nivelul activității reflexe a măduvei spinării. În afară de aceste semnale, această arie mai transmite o multitudine de stimuli în sens ascendent. Cea mai mare parte a acestor fibre fac sinapsă în talamus de unde sînt trimise impulsuri către toate regiunile cortexului cerebral, iar altele ajung la alte structuri subcorticale.

Impulsurile care trec prin talamus sînt de două tipuri: primul tip este un potențial de acțiune transmis rapid care excită creierul un timp foarte scurt (cîteva milisecunde), avînd originea în corpurile neuronilor foarte mari din zona reticulată. Axonii acestora au ca mediator chimic *acetilcolina* care este un neurotransmițător stimulator, care este distrus (inactivat) chiar după cîteva milisecunde de la eliberarea acestuia în fanta sinaptică.

Al doilea tip de impulsuri stimulatorii pleacă din numeroșii neuroni cu dimensiuni foarte mici răspîndiți în toată aria reticulată excitatorie. Acestea sînt conduse pe căi subțiri, cu viteză foarte mică de conducere, pînă la talamus, unde fac sinapsă în nucleii difuzi intralaminari ai talamusului și în nucleii reticulari de la suprafața talamusului. De aici pleacă fibre suplimentare foarte subțiri către întregul cortex cerebral. Efectul stimulator exercitat de acest sistem de fibre se amplifică în cîteva secunde sau chiar cîteva minute, ceea ce poate fi un indiciu al faptului că aceste impulsuri sînt extrem de importante în controlul pe termen lung al nivelului bazal al excitabilității creierului.

Stimularea ariei excitatorii a trunchiului cerebral de către semnalele senzoriale periferice. Nivelul activității ariei excitatorii a trunchiului cerebral, și ca urmare nivelul activității întregului creier, este determinat într-o foarte mare

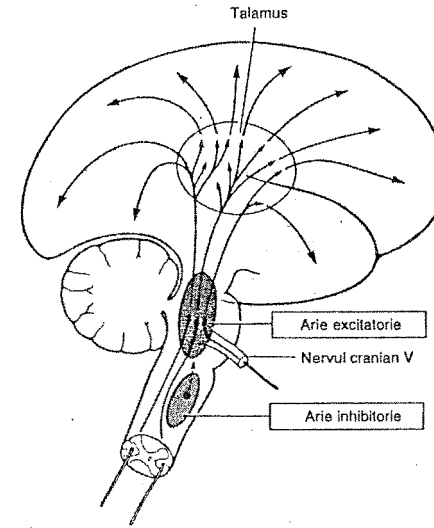


Fig.40-1. Sistemul activator ascendent al creierului. Se arată de asemenea o arie inhibitorie bulbară ce poate inhiba sau deprimă sistemul activator.

măsură de către semnalele senzoriale din periferie care ajung în aria excitatorie. Semnalele dureroase, în particular, cresc activitatea acestei arii, și ca urmare excită în mod deosebit de puternic creierul.

Stimularea ariei excitatorii a trunchiului cerebral de către impulsurile feedback cerebrale. Stimulii de la aria excitatorie bulbotreticulară a trunchiului cerebral sînt transmiși la emisferele cerebrale și de aici se întorc la regiunile bulbare. Astfel, ori de cîte ori cortexul cerebral este activat prin procese

ideatice sau motorii, sînt trimiși stimuli inverși către ariile excitatorii ale trunchiului cerebral; aceasta face ca nivelul de excitație al scoarței cerebrale să rămîină constant sau chiar să crească. Astfel, acesta este un mecanism general de *feedback pozitiv* care permite creierului să desfășoare pînă la capăt o activitate închepută.

Aria reticulată inhibitorie din partea inferioară a trunchiului cerebral

Figura 40-1 ilustrează o altă arie suplimentară, importantă în controlul activității creierului, numită aria inhibitorie reticulată, localizată medial și ventral în bulbul rahidian. În capitolul 37 am văzut că această arie poate inhiba aria facilitatorie din porțiunea superioară a trunchiului cerebral, reducînd astfel impulsurile nervoase tonice care ajung prin măduva spinării la musculatura antigravitatională. În același mod această arie inhibitorie va reduce și activitatea porțiunilor superioare ale creierului.

Controlul neurohormonal al activității creierului

În afară de controlul direct al activității creierului exercitat de impulsuri nervoase specifice cu originea în arii subcorticale, activitatea cerebrală poate fi controlată și prin intermediul unor neurotransmițători excitatori și inhibitori eliberați în substanța cerebrală. Acești neurohormoni persistă timp de cîteva minute sau chiar ore, astfel încît realizează un control de lungă durată al stimulării sau al inhibiției creierului.

Sisteme neurohormonale în creierul uman. Fig.40-2 arată ariile din trunchiul cerebral care activează patru sisteme neurohormonale diferite. Unele din funcțiile specifice ale acestora sînt:

1. *Locus ceruleus și sistemul andrenergic.* *Locus ceruleus* este o regiune mică situată bilateral și posterior de joncțiunea pontomezencefalică. Din această regiune pornesc fibre nervoase care secretă noradrenalină către toate regiunile creierului. *Noradrenalina* excită creierul și determină o creștere generalizată a activității acestuia. Totuși, are și un efect inhibitor în unele zone datorită existenței receptorilor inhibitori în unele sinapse neuronale. În continuare în acest capitol vom vedea că acest sistem are probabil un rol foarte important în producerea somnului cu vise, numit și somnul REM.

2. *Substanța neagră și sistemul dopaminergic.* Despre *substanța neagră* am discutat în capitolul 38, în legătură cu ganglionii bazali. Aceasta se găsește în regiunea anterioară a mezencefalului superior, iar fibrele nervoase care au originea în această regiune ajung în special la nucleul caudat și putamen, secretînd *dopamină*. Alți neuroni aflați în regiuni adiacente secretă de asemenea *dopamină*, dar axonii lor ajung în ariile ventrale ale creierului, în special la hipotalamus și zonele înconjurătoare. Se crede că *dopamina* este un neurotransmițător inhibitor în ganglionii bazali, dar poate fi și excitator în alte regiuni ale creierului. Amintiți-vă de asemenea că distrugerea neuronilor dopaminergici din substanța neagră este cauza principală a bolii Parkinson.

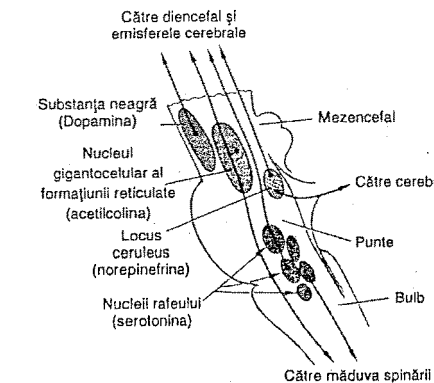


Fig.40-2. Centrii multipli din trunchiul cerebral ai căror neuroni secretă diferite substanțe transmițătoare. Acești neuroni trimis semnale de control ascendent în diencefal și emisferele cerebrale și descendent în măduva spinării.

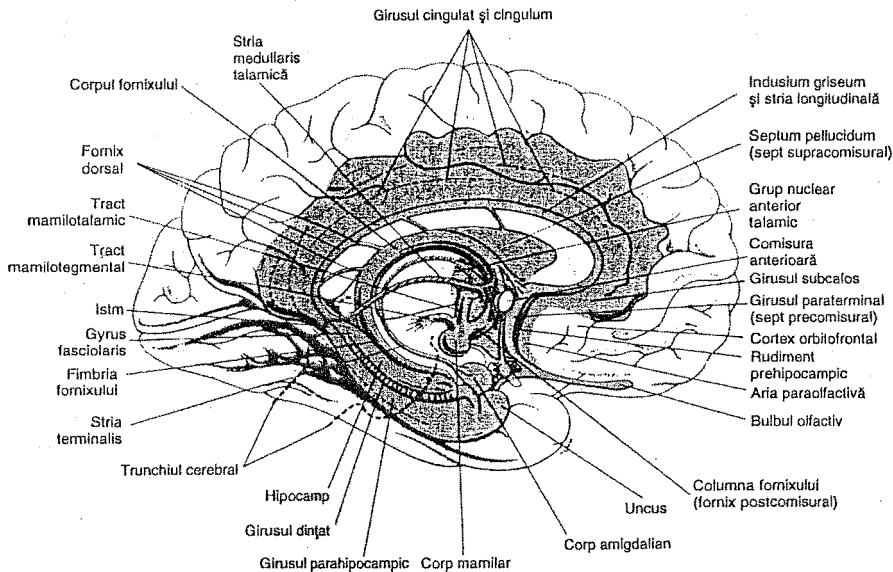


Fig.40-3. Anatomia sistemului limbic (zonele din desen mai închise la culoare) (Din Williams și Warwick: Gray's Anatomy, 37th ed. New-York Churchill Livingstone, 1989).

3. **Nucleii rafeului și sistemul serotoninergic.** Pe linia mediană a punții – în porțiunea ei inferioară – și a bulbului rahidian, există câțiva nuclei foarte mici numiți **nucleii rafeului**. Majoritatea neuronilor din acești nuclei secretă **serotonină**. Axonii lor ajung în diencefal și în cortexul cerebral; numeroși alți axoni însă coboară în măduva spinării. Fibrele medulare au proprietatea de a diminua senzația dureroasă, așa cum a fost discutat în capitolul 33. Serotonina eliberată în diencefal și în cortexul cerebral are aproape sigur un rol inhibitor, esențial în producerea somnului normal, așa cum vom vedea mai târziu.

4. **Neuronii gigantocelulari din zona reticulară excitatorie și sistemul colinergic.** Anterior, am discutat despre neuronii gigantocelulari (**celulele gigante**) din zona reticulară excitatorie din punte și mezencefal. Fibrele din această zonă se bifurcă imediat în două ramuri, una care urcă spre regiunile superioare ale creierului, iar cealaltă coboară spre măduva spinării prin tracturile reticulospinale. Aceste fibre secretă **acetilcolină**, care acționează în cea mai mare parte ca un neurotransmițător excitator la nivelul sinapselor specifice.

Alți neurotransmițători și substanțe neurohormonale secretate de către creier. Fără a descrie acțiunea specifică, enumerăm în continuare alte substanțe neurohormonale care, printre altele, acționează atât la nivelul sinapselor cât și atunci când sunt eliberate în fluidele creierului: enkefalinele, acidul gama-aminobutiric (GABA), glutamatul, vasopresina, hormonul adrenocorticotrop, adrenalina, endorfinele, angiotensina II, neurotensina.

Astfel, există multiple sisteme neurohormonale cerebrale. Activitatea fiecăruia are un anumit rol specific în controlul unei caracteristici a activității creierului.

SISTEMUL LIMBIC

Cuvântul "limbic" înseamnă "marginine". Inițial termenul de "limbic" a fost folosit pentru a descrie structurile marginale din jurul regiunilor bazale ale creierului, însă pe măsură ce am învățat tot mai multe despre funcțiile sistemului limbic, termenul de "**sistem limbic**" înseamnă totalitatea circuitelor nervoase care controlează comportamentul emoțional și acțiunile motivaționale.

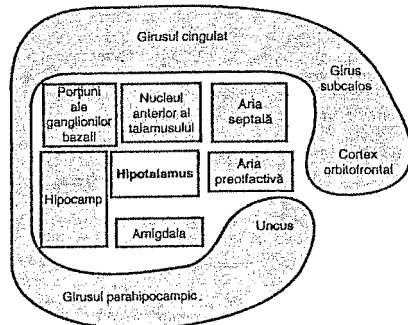


Fig.40-4. Sistemul limbic.

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI LIMBIC; LEGĂTURA DINTRE ACESTA ȘI HIPOTALAMUS

Figura 40-3 ilustrează structurile anatomice ale sistemului limbic, accentuând faptul că acestea formează un complex de interconexiuni ale elementelor de la baza creierului. Situat chiar în mijlocul lor este **hipotalamusul**. Fig.40-4 ilustrează schematic această poziție cheie a hipotalamusului în sistemul limbic, precum și structurile subcorticele înconjurătoare ale sistemului limbic, cum ar fi **septul, aria paraolfactivă, epitalamusul, nucleul anterior al talamusului, porțiuni din ganglionii bazali, hipocampus și amigdala**.

La exteriorul ariilor limbice subcorticele se găsește **cortexul limbic**, alcătuit dintr-un inel de cortex cerebral (1) începând din **aria orbitofrontală** de pe suprafața ventrală a lobilor frontali, (2) trecând în sus pe sub piciorul anterior al corpului calos, (3) apoi pe deasupra corpului calos pe fața medială a emisferelor cerebrale în **girusul cingulat**, și în final (4) trecând posterior de corpul calos și în jos pe fața ventromedială a lobului temporal către **girusul parahipocampic și uncus**.

HIPOTALAMUSUL, O CALE EFERENTĂ MAJORĂ A SISTEMULUI LIMBIC

Hipotalamusul are căi de comunicare cu toate regiunile sistemului limbic. Mai mult, hipotalamusul și structurile sale învecinate trimit impulsuri în trei direcții: (1) descendent către trunchiul cerebral, în special către ariile reticulate din mezencefal, punte și bulb; (2) ascendent către multe dintre ariile superioare din diencefal și creier, în special către talamusul anterior și cortexul limbic; și (3) în infundibul pentru a controla cea mai mare parte a funcțiilor secretorii ale glandei pituitare (hipofiza).

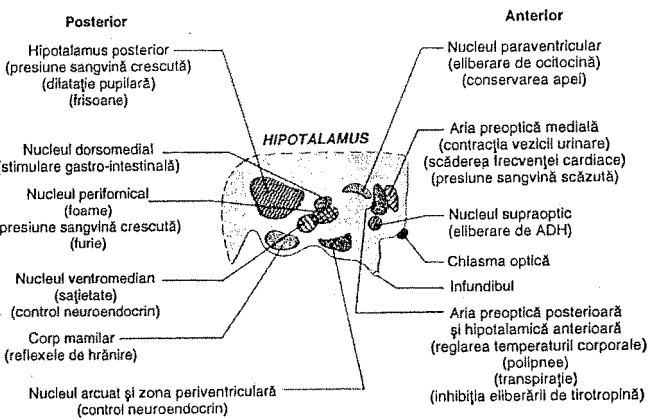


Fig.40-5. Centrii de control ai hipotalamusului.

Funcțiile de control vegetativ și endocrin ale hipotalamusului

Varietele mecanisme hipotalamice de control al funcțiilor vegetative și endocrine ale corpului sînt discutate în diferite capitole. Pentru a ilustra organizarea hipotalamusului ca o unitate funcțională vom rezuma cele mai importante funcții endocrine și vegetative.

Figura 40-5 ilustrează o secțiune sagitală mărită prin hipotalamus, ce reprezintă o mică parte din fig.40-3. Studiați cu atenție această schemă, pentru a vedea în special multiplele activități care sînt stimulate sau inhibate prin stimularea nucleilor hipotalamici respectivi. În afară de acești centri prezenți în figură, există o **arie hipotalamică laterală** care se întinde de o parte și de alta a regiunii hipotalamice ilustrată. Ariile laterale sînt extrem de importante pentru controlul setei, foamei și a multor atitudini emoționale. Printre funcțiile de control nervos ale hipotalamusului sînt:

1. Controlul nervos al presiunii arteriale;
2. Reglarea temperaturii corpului (termoreglarea);
3. Reglarea apei din organism, în special mecanismul setei și excreția apei de către rinichi;
4. Reglarea contractilității uterine;
5. Inițierea ejecției laptelui de către glandele mamare;
6. Controlul majorității impulsurilor emoționale.

Controlul exercitat de către hipotalamus asupra hipofizei anterioare

Stimularea anumitor arii hipotalamice determină de asemenea secreția de hormoni de către hipofiza anterioară, care la rîndul ei controlează alte funcții ale organismului. Acest subiect este tratat pe larg în capitolul 49, în legătură cu controlul nervos asupra glandelor endocrine. Printre cele mai importante efecte, sînt următoarele:

1. Controlul secreției hormonului de creștere;
2. Controlul secreției de glucocorticoizi de către corticosuprarenale;

3. Controlul secreției de hormoni tiroidieni de către glanda tiroidă, și astfel controlul metabolismului;
 4. Controlul hormonilor sexuali care la rândul lor determină activitățile glandelor sexuale și reproducerea.
- Toate aceste funcții ale hipotalamusului sînt tratate pe larg la capitolele corespunzătoare.

Funcțiile comportamentale ale hipotalamusului și ale structurilor limbice asociate.

În afară de funcțiile endocrine și vegetative, hipotalamusul are și alte funcții, în legătură în special cu comportamentul, evidențiate prin stimularea sau lezarea diferitelor sale zone.

La animale, stimularea hipotalamusului are următoarele efecte asupra comportamentului:

1. Stimularea *hipotalamusului lateral* produce senzația de sete și de foame, dar uneori crește nivelul general al activității animalului, pînă la furie și chiar luptă, așa cum vom vedea mai tîrziu.
 2. Stimularea *nucleului ventromedial* și a ariilor înconjurătoare produce în special efecte opuse stimulării ariilor laterale, adică senzație de sațietate, de liniște.
 3. Stimularea unei *zone subțiri din nucleul periventricular*, localizată imediat adiacent ventriculului al treilea, produce de obicei *frica* și *reacții de pedeapsă*, la fel ca și stimularea ariei cenușii centrale a trunchiului cerebral care se află în continuarea acestei zone hipotalamice.
 4. *Pornirile sexuale* pot fi stimulate de către arii hipotalamice, în special porțiunile cele mai anterioare și cele mai posterioare.
- În general, leziunile hipotalamusului produc efecte inverse.

Funcția de recompensă și de pedeapsă a sistemului limbic

Din discuțiile anterioare reiese foarte clar că unele structuri limbice, inclusiv hipotalamusul, sînt legate în mod deosebit de natura *afectivă* a senzațiilor, adică dacă acestea sînt *plăcute sau nu*. Aceste calități afective sînt denumite *recompensă* sau *pedeapsă*, ori *satisfacție* sau *aversiune*. Stimularea electrică a anumitor regiuni produce satisfacție sau plăcere animalului, în timp ce stimularea electrică a altor regiuni produce eroare, durere, teamă, apărare, reacții de fugă și toate celelalte elemente ale pedepsei. În mod evident, aceste două sisteme opuse de răspuns afectează foarte mult comportamentul animalului.

Centrii recompensei

Figura 40-6 ilustrează o tehnică ce a fost folosită pentru localizarea diferitelor arii ale recompensei și pedepsei în creier. În această figură se vede că în cușca animalului este plasată o manetă, astfel încît apăsarea acesteia produce închiderea unui circuit electric care conține un stimulator. Se plasează succesiv electrozi în diferite zone ale creierului astfel că animalul, prin apăsarea manetei, stimulează aceste arii. Dacă stimularea unei anumite zone produce animalului o senzație de recompensă, acesta va apăsa maneta mereu, uneori de cîteva mii de ori pe oră. Mai mult, dacă animalul

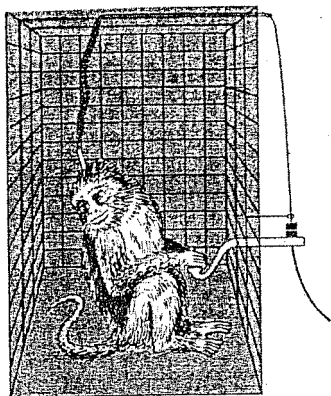


Fig. 40-6. Tehnica de localizare a centrilor de recompensă și pedeapsă la creierul de maimuță.

are de ales între a mîncă un aliment preferat sau a apăsa pe manetă, de cele mai multe ori va alege stimularea electrică.

Folosind acest procedeu s-a găsit că majoritatea centrilor recompensei sînt situați *de-a lungul fasciculiului medial al creierului anterior*, un fascicul de fibre nervoase care se întinde bilateral, din regiunea latero-medială a hipotalamusului, către trunchiul cerebral și structurile anterioare ale hipotalamusului.

Alți centri ai recompensei, mai puțin activi, probabil secundari celor din hipotalamus, se găsesc în sept, amigdală, cîteva arii talamice și ganglionii bazali și în sfîrșit, descendent în mezencefal.

Centrii pedepsei

Instalația ilustrată în fig. 40-6 poate fi de asemenea modificată încît apăsarea manetei să interzică stimularea. În această situație animalul nu va interrupe stimularea dacă electrodul este plasat într-o zonă a recompensei; dacă electrodul este plasat într-o altă zonă, animalul va interrupe imediat stimularea. Stimularea acestor arii va determina senzații neplăcute animalului, cum ar fi disconfortul, teama, teroarea, pedeapsa. Mai mult, stimularea prelungită, peste 24 ore, poate determina îmbolnăvirea gravă a animalului, și chiar moartea acestuia.

Prin această metodă, au fost identificate ariile cele mai active ale pedepsei și tendinței de scăpare, în *aria cenușie centrală din jurul apeductului Sylvius din mezencefal*, prelungindu-se ascendent în *zonele periventriculare din hipotalamus și talamus*.

Este deosebit de interesant faptul că stimularea centrilor de pedeapsă poate deseori să inhibe complet centrii recompensei și ai plăcerii, astfel că pedeapsa și teama pot fi prioritare față de plăcere și recompensă.

Importanța recompensei și a pedepsei în învățare și memorare – obișnuința și întărirea

Experimentele pe animale au arătat că o experiență senzorială care nu determină nici recompensă și nici

pedeapsă, este învățată foarte greu sau deloc. Înregistrările electrice arată că stimulii senzitivi noi excită cortexul cerebral. Dar stimularea repetată duce la o stingere aproape completă a răspunsului cortical dacă stimulul senzitiv nu a produs o senzație de recompensă sau de pedeapsă. Astfel, animalul s-a obișnuit cu stimulul senzitiv și de aceea îl ignoră.

Totuși dacă stimulul produce o senzație de recompensă sau de pedeapsă, deci nu este indiferent, la repetarea acestuia răspunsul cortical devine din ce în ce mai intens în loc să se stingă, deci răspunsul a fost *îndrit*. Astfel, un animal dezvoltă o memorie puternică a senzațiilor care recompensează sau pedepsează, dar pe de altă parte dezvoltă o obișnuință totală față de stimulii senzitivi indiferenți.

Furia

Un model emoțional care implică hipotalamusul și multe alte structuri limbice și care a fost bine caracterizat, este *furia* (agitația motorie, sau falsa turbare – n. trad.).

Aceasta poate fi descrisă astfel: stimularea puternică a centrilor de pedeapsă face ca animalul (1) să adopte o poziție de apărare, (2) își scoate ghearele, (3) își ridică coada, (4) șuieră, (5) scuipă, (6) mîrșie, (7) apare piloerecție, ochii sînt larg deschiși iar pupilele dilatate. În plus, cea mai mică provocare produce un atac sălbatic imediat. Acesta este comportamentul aproximativ la care trebuie să ne așteptăm din partea unui animal aspru pedepsit, iar acest model comportamental se numește furie.

Placiditatea și apatia. La stimularea centrilor recompensei apare o reacție comportamentală complet opusă: placiditatea și apatia.

FUNCȚIILE SPECIFICE ALE ALTOR ZONE ALE SISTEMULUI LIMBIC

Funcțiile amigdalei

Amigdala este un complex de nuclee localizate imediat sub cortexul polului anterior medial al fiecărui lob temporal. Are o multitudine de conexiuni bidirecționale cu hipotalamusul.

Amigdala primește semnale nervoase din toate zonele cortexului limbic ca și de la neocortexul lobilor temporali, parietali și occipitali, în special de la ariile de asociație olfactive, auditive și vizuale. Datorită acestor multiple conexiuni, amigdala a fost denumită și "fereastră" prin care sistemul limbic vede poziția persoanei respective în lume. Aceasta transmite semnale (1) înapoi la aceleași arii corticale, (2) în hipocamp, (3) în sept, (4) în talamus și (5) în hipotalamus în mod special.

În general, stimularea amigdalei poate produce aproape aceleași efecte obținute prin stimularea hipotalamusului

Funcția globală a amigdalei. Amigdala pare a fi o arie de conștientizare comportamentală care operează la nivelul semiconștientului. De asemenea, pare să proiecteze în sistemul limbic poziția reală a individului în raport cu lumea înconjurătoare și cu ideile proprii. Pe baza acestor informații, se crede că amigdala ajută la formarea modelului de răspuns comportamental adecvat fiecărei situații în parte.

Funcția hipocampului în procesul de învățare

Hipocampul este porțiunea medială, alungită a cortexului temporal care se pliază în sus și în interior pentru a forma suprafața ventrală a cornului inferior al ventriculului lateral.

Hipocampul are numeroase conexiuni indirecte cu multiple zone ale cortexului cerebral precum și cu structurile principale ale sistemului limbic – amigdala, hipotalamusul, septul și corpii mamilari. Aproape orice tip de stimul senzitiv produce activarea cel puțin a unei părți a hipocampului. Astfel, hipocampul, la fel ca și amigdala, este un canal suplimentar prin care stimulii aferenți senzitivi determină reacțiile comportamentale corespunzătoare, dar pentru motive diferite.

Hipocampul a fost îndepărtat chirurgical bilateral la cîteva indivizi umani, pentru tratamentul epilepsiei. Aceste persoane pot să-și amintească destul de bine majoritatea lucrurilor învățate anterior, însă ei nu pot învăța practic nici o informație nouă bazată pe simboluri verbale. De fapt, ei nu pot învăța nici măcar numele unei noi persoane cu care vin în contact zilnic. Totuși își pot aminti pentru cîteva momente ceea ce se împlină în timpul activității lor. Astfel, ei pot avea memoria de scurtă durată, numită și "memorie imediată", deși pierd complet capacitatea unei noi memorii care să dureze mai mult de cîteva minute, fenomen numit *amnezie anterogradă*, despre care am discutat pe larg în capitolul precedent.

Distrucția hipocampului produce și o oarecare pierdere a memoriei evenimentelor și lucrurilor învățate anterior lezării (amnezie retrogradă), pierdere care este mai importantă pentru faptele petrecute în ultimii ani și mai puțin severă pentru evenimentele mai îndepărtate în timp.

Rolul teoretic al hipocampului în învățare. Anterior în acest capitol am văzut că recompensa și pedeapsa au un rol major în a stabili dacă informația respectivă va fi sau nu stocată în memorie. Un individ se va obișnui ușor cu un stimul indiferent, însă învață rapid orice informație senzitivă care produce fie recompensă, fie pedeapsă.

Se pare că hipocampul este cel care determină transformarea memoriei imediate în memorie secundară – adică transmite anumite tipuri de semnale care determină repetarea lor continuă pînă cînd informația nouă va fi stocată permanent. Oricare ar fi mecanismul, în absența hipocampului nu se produce *consolidarea* memoriei îndelungate a cuvintelor sau simbolurilor.

Rolul cortexului limbic

Probabil cel mai puțin înțeles din întregul sistem limbic este inelul de cortex cerebral numit *cortex limbic*, care înconjoară structurile limbice subcorticale. Acest cortex funcționează ca o zonă de tranziție prin care semnalele sînt transmise de la restul cortexului către sistemul limbic. De aceea, se crede că rolul cortexului limbic este cel al unei arii cerebrale de asociație care controlează comportamentul. În mare, toate modelele de comportament deja descrise pot fi inițiate prin stimularea diferitelor zone ale cortexului limbic. De asemenea distrugerea unor arii corticale limbice poate produce modificări permanente ale comportamentului animalului respectiv.

SOMNUL

Somnul este definit ca o stare de inconștiență din care persoana poate fi trezită prin stimuli senzitivi sau de alt tip. Trebuie diferențiat de *comă*, care este o stare de inconștiență din care persoana nu poate fi trezită. Somnul are mai multe faze, de la somn superficial la somn foarte profund; cea mai mare parte a cercetătorilor care se ocupă de somn îl împart în două tipuri diferite cu caracteristici proprii:

Două tipuri diferite de somn - (1) somnul cu unde lente (slow wave sleep) și (2) somnul REM (rapid eye movement - cu mișcări rapide ale globilor oculari). În timpul fiecărei nopți, un individ trece prin fazele a două tipuri diferite de somn, alternative. Acestea sînt denumite (1) *somnul cu unde lente (slow wave sleep)*, deoarece în timpul acestui tip de somn unde cerebrale sînt lente, așa cum vom vedea mai tîrziu; și (2) *somnul REM*, somnul cu *mișcări rapide ale globilor oculari (rapid eye movement)*, deoarece în acest tip de somn globii oculari au mișcări extrem de rapide, deși individul este adormit.

În cea mai mare parte a timpului, somnul este de tipul cu unde lente; acesta este somnul profund, odihnitor care apare în prima oră de somn după ce individul a stat treaz mai multe ore. În timpul somnului apar perioade episodice de somn REM care reprezintă cam 25% din timpul de somn al unui adult tînăr; acestea apar cam la fiecare 90 de minute. Acest tip de somn nu este la fel de odihnitor și de obicei se asociază cu visele, așa cum vom vedea mai tîrziu.

Somnul cu unde lente

Cei mai mulți dintre noi putem înțelege caracteristicile somnului profund cu unde lente dacă ne gîndim la somnul profund din prima oră ce a urmat unei perioade de veghe de peste 24 de ore. Acest somn este deosebit de odihnitor și se asociază cu o scădere a tonusului vascular periferic, precum și a multor altor funcții vegetative ale organismului. În plus, se constată o scădere cu 10-30% a presiunii sanguine, a frecvenței respiratorii și a metabolismului bazal.

Deși somnul cu unde lente este denumit și "somn fără vise", deseori se produc vise în timpul acestui somn și uneori chiar coșmaruri. Totuși, diferența dintre visele ce se produc în timpul somnului cu unde lente și al somnului REM este că pe cele din urmă le înțelegem, în timp ce pe primele nu. Deci, în timpul somnului cu unde lente nu are loc procesul de consolidare a viselor în memorie.

Somnul REM (somnul paradoxal, somnul desincronizat)

Într-un somn normal de noapte apar de obicei perioade de somn REM cu durată de 5 pînă la 30 de minute, la intervale de 90 de minute, prima perioadă de somn REM aparînd la 80-100 minute după ce individul a adormit. Cînd individul respectiv este foarte somnoros, durată fiecărei perioade de somn REM este foarte mică și poate chiar să lipsească. Pe de altă parte, pe măsură ce persoana respectivă se odihnește în timpul nopții, durată perioadelor de somn REM crește progresiv.

Există cîteva caracteristici importante ale somnului REM:

1. Se asociază de obicei cu visele active;
2. Frecvența cardiacă și a respirațiilor devine neregulată, caracteristică stării de vis;
3. În pofda inhibiției musculaturii periferice, apar cîteva mișcări musculare neregulate. Acestea cuprind, în mod particular, mișcările rapide ale globilor oculari; aceasta este originea prescurtării REM, "Rapid Eye Movement";
4. Creierul este extrem de activ în timpul somnului REM, iar metabolismul total al creierului poate să crească cu 20%. De asemenea, electroencefalograma înserie unde electrice asemănătoare celor ce se produc în starea de veghe. De aceea, acest tip de somn este denumit și somn paradoxal, deoarece este paradoxal faptul că individul doarme, deși activitatea creierului este intensă.

În rezumat, somnul REM este un tip de somn în care creierul este activ. Totuși, activitatea cerebrală nu este direcționată astfel încît individul să fie pe deplin conștient de mediul său înconjurător și, deci, să fie treaz.

Teoriile de bază ale somnului

Teoria somnului activ. O teorie mai veche asupra somnului susținea că ariile excitatorii ale regiunii superioare a trunchiului cerebral, numite *sistemul reticular activator*, și alte părți ale creierului obosesc după un timp de stare de veghe și, deci, devin inactive. Această teorie a fost denumită *teoria somnului pasiv*. Însă un experiment important a modificat punctul de vedere asupra somnului care este probabil determinat printr-un proces activ inhibitor. Acest experiment a constatat în secționarea transversală a trunchiului cerebral în porțiunea mijlocie a punții, care a făcut ca somnul să nu se mai producă. Altfel spus, s-ar părea că există centri localizați sub porțiunea mijlocie a punții care în mod activ induc somnul, inhibînd regiunile superioare ale creierului. Aceasta este *teoria somnului activ*.

Centrii nervoși, substanțele neuronale și mecanismele ce pot induce somnul - posibilul rol specific al serotoninei

Stimularea unor arii specifice din creier poate produce un somn cu caracteristici asemănătoare somnului natural. Cîteva dintre aceste arii sînt:

1. Prin stimularea nucleilor rafeului din jumătatea inferioară a punții și bulbului rahidian se produce un somn aproape natural. Aceștia sînt un grup mic de nuclee situați pe linia mediană. Fibrele nervoase ale acestor nuclee se răspîndesc în întreaga formațiune reticulată și, de asemenea, urcă în talamus, neocortex, hipotalamus și cea mai mare parte a sistemului limbic. De asemenea, coboară în măduva spinării în coarcele posterioare unde pot inhiba aferențele durerii, așa cum am arătat în capitolul 33. Se știe, de asemenea, că cea mai mare parte a terminațiilor nervoase ale neuronilor din acești nuclee secretă *serotonină*. Mai mult, dacă unui animal i se administrează un medicament care blochează sinteza de serotonină, acesta nu va dormi cîteva zile. Din acest motiv se consideră că serotonină este neurotransmițătorul major implicat în producerea somnului.

2. Stimularea unor arii din *nucleii tractului solitar*, care reprezintă zona din bulbul rahidian și punte în care ajung aferențele viscerale prin nervii vag și glosofaringian, va induce de asemenea somn. Totuși, acesta nu se va produce dacă nucleii rafeului median sînt distruși. Deci, aceste regiuni acționează probabil prin stimularea nucleilor rafeului și a sistemului serotoninergic.
3. Stimularea cîtorva regiuni din diencefal poate produce de asemenea somn, acestea fiind (a) părți din hipotalamus, și (b) uneori o arie din nucleii difuzi din talamus.

Efectul lezării centrilor care induc somnul. Leziuni discrete ale nucleilor rafeului pot conduce la o stare de veghe continuă. Acest fapt este valabil și în cazul lezării bilaterale a unei porțiuni din hipotalamusul anterior. În ambele situații, nucleii reticulari excitatori din mezencefal și regiunea nucleii a punții nu mai sînt inhibați. Într-adevăr, lezarea hipotalamusului anterior poate produce uneori o stare de veghe atît de intensă, încît animalul moare prin epuizare.

Cauzele posibile ale somnului REM

Nu se știe de ce somnul cu unde lente este întrerupt periodic de somnul REM. S-a observat că practicarea de leziuni bilaterale în *locus ceruleus* din trunchiul cerebral poate reduce somnul REM, iar dacă leziunea cuprinde și alte zone adiacente din trunchiul cerebral, somnul REM poate să nu mai apară deloc. De aceea, s-a spus că prin stimularea fibrelor secretante de noradrenalină cu originea în *locus ceruleus* se pot activa multe zone ale creierului. Aceasta poate produce, teoretic, o activitate excesivă a anumitor regiuni ale creierului în timpul somnului REM, dar impulsurile nu sînt direcționate specific astfel încît să determine o stare normală de conștiență caracteristică stării de veghe.

Ritmul somn - veghe

În discuțiile precedente am stabilit ariile nervoase, neurotransmițătorii și mecanismele implicate în producerea somnului. Însă acestea nu explică ciclicitatea ritmului somn-veghe. Deocamdată pentru aceasta nu există o explicație. De aceea, să ne imaginăm ca un posibil mecanism al ritmului somn-veghe următorul: cînd centrii somnului nu sînt activați, nucleii reticulari mezencefalici și din regiunea superioară a punții scapă de sub inhibiție și, deci, această regiune devine activă în mod spontan. La rîndul ei, aceasta excită alt cortex cerebral, cît și sistemul nervos periferic, care transmite în continuare, impulsuri feedback pozitive către aceași nuclee reticulari, activîndu-i și mai mult. Astfel, o dată ce începe starea de veghe, tendința naturală este de a se menține astfel datorită acestei activități de feedback pozitiv.

Totuși, dacă creierul este menținut mai multe ore în stare activă, probabil că înșiși neuronii din sistemul activator obosesc într-o oarecare măsură și probabil că alți factori stimulează centrii somnului. Prin urmare, circuitul de feedback pozitiv dintre nucleii reticulari mezencefalici și cortex se va șterge, efectele inhibitorii asupra centrilor somnului vor înceta, producîndu-se o trecere rapidă de la starea de veghe la starea de somn.

Se poate spune apoi, că în timpul somnului neuronii excitatori din sistemul reticular activator devin din ce în ce mai excitabili datorită repausului prelungit, în timp ce

neuronii inhibitorii din centrul somnului devin din ce în ce mai puțin excitabili din cauza activității lor intense, producîndu-se astfel un nou ciclu.

UNDELE ELECTRICE CEREBRALE

Înregistrările electrice de la suprafața creierului sau chiar de la suprafața pielii capului demonstrează o activitate electrică continuă a creierului. Atît intensitatea, cît și tipul acestei activități sînt determinate într-o mare măsură de nivelul general de excitație al creierului din fazele de somn, veghe precum și din cursul unor boli nervoase cum ar fi *epilepsia* și chiar unele *psihoze*. Oscilațiile potențialelor electrice culesse, ce apar ilustrate în fig.40-7, sînt denumite *unde cerebrale*, iar înregistrarea globală a acestora se numește *electroencefalogramă (EEG)*.

În cea mai mare parte a timpului, undele cerebrale sînt neregulate, iar pe electroencefalogramă nu poate fi identificat un model general. Totuși, uneori pot apărea modele distincte. Acestea sînt caracteristice unor anomalii specifice ale creierului, cum ar fi *epilepsia*, despre care vom discuta mai tîrziu. Alte unde și ritmuri electrice apar la persoane normale și se împart în unde *alfa*, *beta*, *teta* și *delta*, ritmuri ilustrate în fig.40-7.

Undele alfa sînt unde ritmice care apar cu o frecvență de 8-13 pe secundă și se găsesc pe electroencefalograma majorității adulților normali aflați în stare de veghe în repaus cerebral (cu ochii închiși, mai ales n.trad.).

Undele beta au o frecvență mai mare de 14 pe secundă, cel mai adesea de 25 cicluri pe secundă, rar 50 cicluri pe secundă. Acestea sînt undele cele mai frecvente care apar în timpul stimulării sistemului nervos central sau în starea de încordare nervoasă.

Undele teta au o frecvență de 4-7 cicluri pe secundă. Acestea apar mai ales la copii, dar apar și la adulți în timpul stressului emoțional și în multe boli cerebrale.

Undele delta sînt toate undele electroencefalografice cu o frecvență mai mică de 3 cicluri pe secundă și uneori cu frecvența de 1 ciclu la 2-3 secunde. Acestea se produc în timpul somnului foarte profund, la nou-născuți și în boli cerebrale organice grave.

Originea undelor alfa. Undele alfa nu se vor produce în cortex dacă nu există o legătură cu talamusul. De asemenea, stimularea unor nuclee talamice nespecifice va determina producerea unor unde cu frecvența de 8-13 cicluri pe secundă în întregul sistem talamo-cortical. De aceea, probabil că

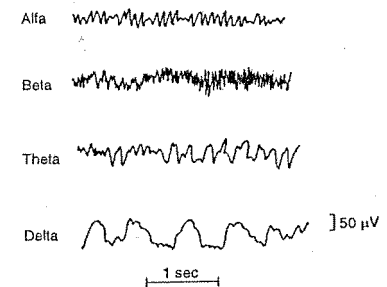


Fig.40-7. Diferite tipuri de unde electroencefalografice normale.

unde alfa se produc ca rezultat al activității spontane a sistemului nespecific talamocortical, care determină afit periodicitatea undelor alfa, cât și activitatea practic sincronă a milioanele de neuroni corticali care generează fiecare undă.

Originea undelor delta. Prin secționarea tracturilor dintre talamus și cortex, care blochează activarea cortexului de către talamus și elimină undele alfa, se vor produce undele delta corticale. Acest lucru ne indică faptul că în neuronii corticali pot apărea mecanisme care să-i sincronizeze în întregime, independent de structurile cerebrale inferioare – cu producerea undelor delta.

Undele delta se produc de asemenea și în timpul somnului profund cu unde lente; acest fapt sugerează că scoarța cerebrală ar putea fi scoasă de sub influențele activatoare ale centrilor inferiori.

Modificările electroencefalografice în diferitele faze ale somnului și vegheii

Figura 40-8 ilustrează electroencefalograma tipică a unei persoane aflată în diferite faze ale stării de veghe și somn. Starea de alertă corticală se caracterizează prin unde beta de înaltă frecvență, în timp ce veghea în stare de repaus se asociază de obicei cu unde alfa, așa cum se vede din primele două înregistrări electroencefalografice din figură.

Somnul cu unde lente se împarte în general în patru etape. În prima etapă, în care somnul este superficial, undele electroencefalografice au o amplitudine mică (voltaj scăzut); dar din când în când apar "fusuri de somn", adică scurte perioade de unde alfa ce au formă de fus, care apar periodic. În fazele 2, 3 și 4 ale somnului cu unde lente frecvența undelor de pe electroencefalogramă scade progresiv până la o frecvență de 2-3 unde pe secundă; acestea sînt undele delta tipice.

În sfîrșit, în partea de jos a figurii 40-8 este o electroencefalogramă înregistrată în timpul somnului REM. Cel mai adesea este dificil să identificăm vreo diferență între acest tip de unde și cele înregistrate în timpul alertei corticale în stare de veghe. Amplitudinea acestor unde este mult mai mică decît amplitudinea undelor din faza a 4-a a somnului cu unde

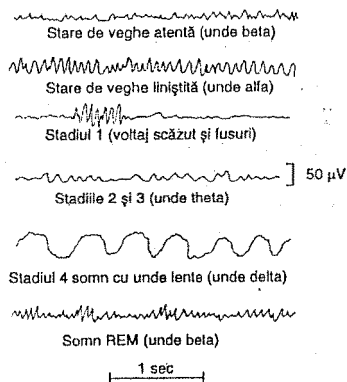


Fig. 40-8. Modificări progresive ale caracteristicilor undelor cerebrale în timpul diferitelor stadii de veghe și somn.

lente; acestea sînt unde beta cu frecvență mare și neregulată, sugestive pentru activitatea nervoasă, dar nesincronizată, așa cum se întîmplă în timpul stării de veghe.

EPILEPSIA

Epilepsia se caracterizează printr-o activitate excesivă, necontrolată a unei părți sau a întregului sistem nervos central. Un individ predispus la epilepsie face crize atunci cînd nivelul de bază al excitabilității sistemului nervos (sau a zonei susceptibile de a face epilepsie) crește peste un anumit nivel prag critic. Atîta timp cît excitabilitatea este menținută sub un nivel prag nu se produc crize. În mare, epilepsia poate fi clasificată în trei forme mari: crizele epileptice grand mal, crizele epileptice petit mal și epilepsia focală.

Crizele epileptice grand mal

Crizele epileptice grand mal se caracterizează prin descărcări neuronale intense în toate ariile cerebrale, în cortex, în părțile mai profunde ale creierului și chiar în trunchiul cerebral și talamus. De asemenea, descărcări în măduva spinării produc convulsii tonice generalizate ale întregului corp, urmate de sfîrșitul crizei de contracții alternative spastice și tonice ale musculaturii, numite convulsii tonico-clonice. Deseori individul își mușcă sau înghite limba, are dificultăți în respirație, uneori producîndu-se cianoză. De asemenea, impulsurile către viscere determină frecvent micțiune și defecație.

Criza grand mal durează de la cîteva secunde la trei-patru minute, și se caracterizează printr-o deprimare postcritică a întregului sistem nervos, individul rămîne în starea de stupeoare timp de un minut sau mai mult. Imediat după încetarea crizei deseori rămîne extrem de obosit sau chiar doarme timp de cîteva ore.

Înregistrarea din partea de sus a figurii 40-9 este o electroencefalogramă tipică din aproape orice teritoriu cortical din timpul fazei critice a atacului epileptic grand mal. Aceasta ilustrează faptul că la nivelul întregului cortex se produc descărcări sincrone de mare amplitudine (voltaj ridicat); mai mult, înregistrările electrice de la nivelul talamusului precum și din formațiunea reticulată a trunchiului cerebral în timpul crizei de grand mal arată aceeași activitate tipică de voltaj ridicat în aceste teritorii ca și în cortexul cerebral.

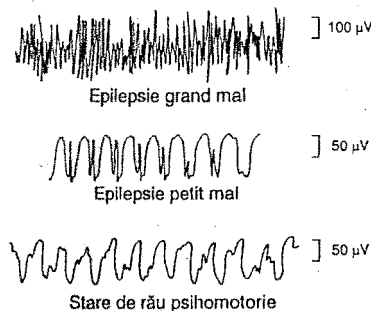


Fig. 40-9. EEG în diferite tipuri de epilepsie.

Din acest motiv, se presupune că o criză de grand mal epileptic este produsă de o activitate anormală a porțiunilor inferioare ale sistemului de activare cerebrală.

Cum se oprește criza grand mal? Se presupune că la originea unei activități nervoase extrem de intense din timpul crizei grand mal pare să fie obosala masivă a multiplexelor căi reverberante din creier. De asemenea, se presupune că factorul major sau măcar unul din factorii majori care determină oprirea crizei după cîteva minute este obosala neuronală. Stupoarea și obosala întregului corp ce se produc după criza grand mal rezultă probabil din cauza oboselii extreme a sinapselor nervoase după activitatea lor intensă din timpul crizei.

Criza epileptică petit mal

Criza epileptică petit mal se caracterizează de obicei prin pierderea conștienței timp de 3-30 secunde, timp în care individul are cîteva contracții musculare fasciculare de obicei în regiunea capului, în special clipit; aceasta este urmată de redobîndirea stării de conștiență și reluarea activității anterioare crizei.

Undele cerebrale din timpul crizei de petit mal epileptic sînt cele înregistrate în partea din mijloc a figurii 40-9 care au un aspect caracteristic de *complex virf-undă*. Virful din această înregistrare este aproape identic cu virfurile din timpul crizei de grand mal, dar unda lentă este complet diferită. Complexul virf-undă poate fi înregistrat în întregul cortex cerebral, arătînd astfel că în timpul crizei este implicat întregul sistem de activare a creierului.

Epilepsia focală

Epilepsia focală poate implica aproape orice zonă a creierului, afit regiuni localizate ale cortexului cerebral, cit și structuri profunde ale creierului și ale trunchiului cerebral. De cele mai multe ori, epilepsia focală se produce ca urmare a unor leziuni organice localizate sau a unor anomalii funcționale, cum ar fi o cicatrice care tracionează țesutul nervos, o tumoră care comprimă o regiune a creierului, o zonă de distrucție a țesutului cerebral sau deranjamente congenitale ale circuitelor locale. Astfel de leziuni pot induce descărcări neuronale extrem de rapide; cînd aceste descărcări ating o frecvență de 1000 pe secundă, în regiunile corticale adiacente încep să se răspîndească unde sincrone. Aceste unde se produc probabil datorită *circuitelor reverberante locale* care cuprind rapid ariile corticale adiacente zonei de descărcare.

Un atac de epilepsie focală poate să rămînă localizat doar la o singură arie corticală, dar uneori impulsurile puternice provenite de la cortexul implicat sau de la alte zone ale creierului pot excita într-o măsură foarte mare sistemul de activare cerebrală din mezencefal, astfel încît să se declanșeze o criză de grand mal epileptic.

COMPORTAMENTUL PSIHOTIC ȘI DEMENTA – ROLUL SISTEMELOR DE NEUROTRANSMIȚĂTORI SPECIFICI

Studiile clinice ale pacienților psihotici și cu diferite alte tipuri de demență au sugerat că majoritatea acestor boli se produc ca urmare a unei funcționări reduse a unor categorii

de neuroni care secretă neurotransmițatori specifici. Folosirea unor medicamente potrivite pentru a contracara deficitul neurotransmițatorilor respectivi a avut un succes deosebit în tratamentul unor pacienți.

În capitolul 38 am vorbit despre cauza bolii Parkinson, distrugerea neuronilor din substanța neagră, ai căror axoni secretă dopamină în nucleul caudat și putamen. Distrugerea neuronilor din ganglionii bazali secretați de acetilcolină se asociază cu tulburările motorii caracteristice din coreea Huntington, precum și cu demența care apare mai tîrziu la aceiași pacienți. În această secțiune, vom lărgi acest context la alte anomalii și la alte clase de neuroni care pot conduce la alte tipuri de comportament psihotic sau demențial.

Psihoza depresivă – scăderea activității sistemelor adrenergice și serotoninergice

În ultimii ani s-au adunat multe dovezi care sugerează faptul că *psihoza depresivă*, care afectează aproximativ 8 milioane de oameni din SUA, ar putea fi produsă prin scăderea formării de noradrenalină sau serotonină, sau ambele. Acești pacienți se plîng de mîhnire, încredință, disperare și mizerie. În plus, ei pierd apetitul și instinctul sexual și de asemenea au insomnii severe. Deseori la acestea se asociază o stare de agitație psihomotorie, în pofida depresiei.

În capitolul precedent am subliniat că în trunchiul cerebral se găsesc numeroși neuroni secretați de noradrenalină, în special în *locus ceruleus*, și aceștia trimit fibre ascendente către cele mai multe părți ale sistemului limbic, talamus și cortexul cerebral. De asemenea, numeroși neuroni secretați de serotonină se găsesc în *nucleii rafeului median* în porțiunea inferioară a punții și în bulbul rahidian, aceștia trimițînd fibre către o mare parte din ariile sistemului limbic și alte arii cerebrale.

Un motiv esențial care ne face să credem că depresia se produce ca urmare a scăderii activității sistemelor adrenergice și serotoninergice este faptul că medicamentele care inhibă secreția de serotonină și noradrenalină, cum ar fi rezerpina, produc frecvent depresie. Invers, cam 70% din pacienții depresivi pot fi tratați eficient cu unul sau două tipuri de medicamente care cresc în special efectul excitator al noradrenalinei la nivelele terminațiilor nervoase.

Schizofrenia – scăderea funcționalității unei părți a sistemului dopaminergic

Schizofrenia prezintă mai multe variații. Una din cele mai frecvente este aceea în care individul aude voci, are iluzia de grandoare sau frică intensă sau alte tipuri de sentimente care nu sînt reale. Schizofrenicii sînt extrem de paranoici, cu un sentiment de persecuție din exterior; ei pot avea incoerență, disociație de idei, secvențe anormale ale gîndirii; deseori ei sînt retrași, uneori adoptă posturi anormale și prezintă chiar stări de rigiditate.

Există motive să credem că schizofrenia se produce ca urmare a funcționării excesive a unui grup de neuroni care secretă dopamină. Aceștia sînt localizați în segmentul ventral mezencefalic, medial și superior de substanța neagră. Ei formează așa-numitul *sistem dopaminergic mezolimbic*, care trimite fibre, în principal în regiunile mediale și anterioare

ale sistemului limbic, în special către amigdală, nucleul caudat anterior, girusul cingulat cortical anterior – toate aceste structuri fiind centrul extrem de importanți pentru controlul comportamentului.

Un motiv care ne face să credem că sistemul dopaminergic mezolimbic este corelat cu schizofrenia este următorul: medicamentele active în tratamentul schizofreniei, cum ar fi

clorpromazina, haloperidolul și tiotixena, reduc mult secreția de dopamină de către terminațiile nervoase dopaminergice sau scad efectul dopaminei asupra neuronilor stimulați.

Aproape sigur există și alți factori care produc schizofrenia în afara secreției excesive de dopamină; totuși, simptomele schizofreniei sînt similare cu efectele asupra comportamentului produse de excesul de dopamină.

REFERINȚE

- Ashton, H.: Brain Systems, Disorders and Psychotropic Drugs. New York, Oxford University Press, 1987.
Avoli M. et al (eds.): Neurotransmitters and Cortical Function. New York. Plenum Publishing Corp., 1988.
Borbely, A.A. and Tobler, I.: Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Physiol.Rev.*, 69:605, 1989.
Clynes, m. and Panskeep, J. (eds.): Emotions and Psychopathology. New York. Plenum Publishing Corp., 1988.
Dichter, M.A. (ed.): Mechanisms of Epileptogenesis. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
Doane, B.K. and Livingston, K.E. (eds.): The Limbic System. New York. Raven Press, 1986.
Engel, J. et al (eds.): BrainReward System and Abuse. New York, Raven Press, 1987.

- Georgotas, A. and Canero, R. (eds.): Depression and Mania. New York, Elsevier Science Publishing Co., 1988.
Jones, E.G. and Peters, A. (eds.): Further Aspects of Cortical Function, Including Hippocampus. New York. Plenum Publishing Corp., 1987.
Kandel, E.R.: Molecular Neurobiology in Neurology and Psychiatry. New York, Raven Press, 1987.
Meijer, J.H. and Rietveld, W.J.: Neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents. *Physiol.Rev.*, 69:671, 1989.
Nerozzi, D. et al (eds.): Hypothalamic Dysfunction in neuropsychiatric Disorders. New York, Raven Press, 1987.
Wauquier, A. et al: Slow Wave Sleep: Physiological, Pathophysiological and Functional Aspects. New York, Raven Press, 1989.
Wolman, B.B.: Psychosomatic Disorders. New York. Plenum Publishing Corp., 1988.

ÎNTREBĂRI

1. Descrieți sistemul reticulat ascendent și modul în care acesta determină starea de veghe.
2. Explicați câteva din modalitățile prin care următorii neurohormoni controlează funcțiile mentale: a) noradrenalină; b) dopamină; c) serotonină; d) acetilcolină.
3. Care sînt cele patru tipuri principale de unde cerebrale și care sînt caracteristicile acestora?
4. Descrieți modificările succesive ale undelor cerebrale la trecerea de la starea de veghe la somn.
5. Caracterizați somnul cu unde lente.
6. Prin ce diferă somnul REM de somnul cu unde lente?
7. Descrieți rolul neuronilor secretanți de serotonină în inducerea somnului.
8. Care este rolul jucat de locus ceruleus și de fibrele sale secretante de noradrenalină în inducerea somnului?
9. Explicați teoretic ritmul somn-veghe.
10. Caracterizați criza de grand mal epileptic și explicați oprirea unei crize epileptice.
11. Caracterizați criza de petit mal epileptic.
12. Explicați ce se înțelege prin sistem limbic și descrieți, în ansamblu, anatomia acestuia.
13. Enumerați funcțiile de control ale diferiților nuclei hipotalamici implicați în reacțiile comportamentale.
14. Explicați principiul centrilor recompensei și ai pedepsei din hipotalamus și din structuri ale sistemului limbic.
15. Care sînt rolurile recompensei și ale pedepsei în învățare și memorie? Cum intervine hipocampusul în aceste procese?
16. Cum intervine amigdală în controlul reacției comportamentale adecvate fiecărei situații sociale?
17. Explicați rolul asociativ al cortexului limbic în controlul comportamentului.
18. Care sînt relațiile dintre sistemele adrenergic, serotoninergic și psihoza depresivă?
19. Care este relația posibilă dintre sistemul dopaminergic și schizofrenie?

41

Sistemul nervos autonom (vegetativ); debitul sangvin cerebral și lichidul cefalorahidian

Partea sistemului nervos care controlează funcțiile viscerelor corpului se numește *sistem nervos autonom sau vegetativ*. Acest sistem intervine în controlul tensiunii arteriale, al secreției și motilității gastrointestinale, evacuării vezicii urinare, transpirației, termoreglării și multe altele, unele fiind controlate în întregime și altele parțial de către sistemul nervos vegetativ.

ORGANIZAREA GENERALĂ A SISTEMULUI NERVOS AUTONOM

Sistemul nervos autonom este activat în principal de către centrul din *măduva spinării, trunchiul cerebral și hipotalamus*. De asemenea, părți ale cortexului cerebral, în special ale cortexului limbic, influențează controlul autonom prin intermediul structurilor subcorticeale. Deseori sistemul nervos vegetativ acționează prin intermediul *reflexelor viscerele*. Astfel, impulsurile aferente care ajung în ganglionii autonomi, măduva spinării, trunchiul cerebral sau hipotalamus pot declanșa răspunsuri reflexe corespunzătoare pentru a controla activitatea viscerelor.

Impulsurile vegetative eferente ajung la organele corpului prin două subdiviziuni majore, numite *sistem nervos simpatic și sistem nervos parasimpatic*, ale căror caracteristici și roluri le descriem în continuare.

Anatomia funcțională a sistemului nervos simpatic

Figura 41-1 ilustrează organizarea generală a sistemului nervos simpatic, cu unul din cele două *lanțuri ganglionare simpatice paravertebrale* care se întind de o parte și de cealaltă a coloanei vertebrale, doi *ganglionii prevertebrali*

intraabdominali (*ganglionii celiac și hipogastric*) și nervii care pormesc de la ganglionii către diversele organe interne. Nervii simpatici au originea în segmentele medulare T1-L2; ei fac sinapsă în ganglionii lanțurilor simpatice și apoi se distribuie în țesuturile și organele inervate de nervii simpatici.

Neuronii simpatici preganglionari și postganglionari

Nervii simpatici diferă de nervii musculaturii scheletice astfel: fiecare cale simpatică cu originea medulară este alcătuită din doi neuroni, un *neuron preganglionar* și unul *postganglionar*, spre deosebire de nervii care se distribuie musculaturii scheletice, alcătuiți dintr-un singur neuron. Corpul celular al fiecărui neuron preganglionar este situat în *cornul medular intermediolateral*, iar axonii trec în *nervii spinali* corespunzători prin *rădăcina anterioară* a acestora.

Imediat după ce nervii spinali ies din canalul vertebral, fibrele preganglionare simpatice părăsesc nervul și intră în *ganglionii lanțului simpatic*. De aici fibrele urmează una din următoarele trei căi: (1) face sinapsă cu neuronul postganglionar în ganglionul în care a ajuns, (2) urcă sau coboară în lanțul simpatic și face sinapsă cu neuronul postganglionar în alt ganglion al lanțului sau (3) poate trece prin lanț și apoi prin unul din *nervii simpatici* care au originea în lanț să facă sinapsă într-unul din *ganglionii prevertebrali* (previscerali – n.trad.).

Neuronii postganglionari au deci originea în ganglionii lanțului simpatic paravertebral sau în ganglionii prevertebrali. Fibrele lor, numite postganglionare, ajung la diferitele organe pe care le inervează.

Fibrele nervoase simpatice din nervii musculaturii scheletice. Unele din fibrele postganglionare trec din lanțul simpatic înapoi în nervii spinali, la toate nivelurile medulare. Aceste căi sînt alcătuite din fibre foarte subțiri, de tip C, care ajung prin nervii musculaturii scheletice în tot organismul. Ele

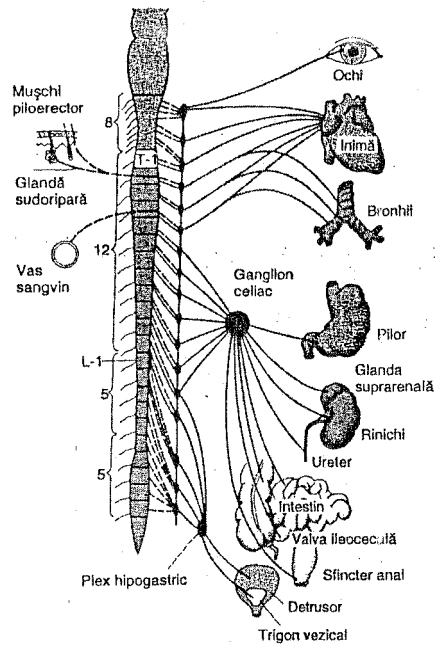


Fig.41-1. Sistemul nervos simpatic. Linia întreruptă reprezintă fibrele postganglionare din ramurile cenușii ce merg la nervii spinali pentru a fi distribuite vaselor sanguine, glandelor sudoripare și mușchilor piloerectori.

se distribuie și controlează vasele sanguine, glandele sudoripare și mușchii erectori ai firului de păr. Aproximativ 8% din totalitatea fibrelor nervoase din musculatura scheletică sunt fibre simpatice, ceea ce denotă importanța acestora.

Anatomia funcțională a sistemului nervos parasimpatic

Alcătuirea sistemului nervos parasimpatic este ilustrată în figura 41-2, arătând că fibrele parasimpatice ies din sistemul nervos în principal prin nervii cranieni III, VII, IX și X și prin al doilea și al treilea nerv spinal sacrat. Cam 75% din toate fibrele nervoase parasimpatice se găsesc în nervul vag, și se distribuie la toate organele toracice și abdominale. De aceea, când vorbim despre sistemul nervos parasimpatic ne gândim de cele mai multe ori numai la cei doi nervi vagi. Nervii vagi asigură inervația parasimpatică a inimii, plămînilor, esofagului, stomacului, intestinului subțire în întregime, primei jumătăți a colonului, ficatului, vezicii biliare, pancreasului și porțiunilor superioare ale ureterelor.

Fibrele parasimpatice din *nervul III* (oculomotor) se distribuie mușchilor sfincter pupilar și ciliari ai globilor oculari. Fibrele din *nervul VII* (facial) ajung la glandele lacrimale, nazale și submandibulare, iar fibrele din *nervul IX* (glosofaringian) ajung la glandele parotide.

Fibrele parasimpatice sacrate părăsesc plexul sacrat de fiecare parte a coloanei vertebrale și se distribuie către colonul descendent, rect, vezica urinară, porțiunile inferioare ale ureterelor. De asemenea, fibre parasimpatice sacrate ajung și la organele genitale externe, producând stimularea sexuală.

Neuronii parasimpatice preganglionari și postganglionari. Sistemul nervos parasimpatic, la fel ca și cel simpatic, este alcătuit din neuronii preganglionari și postganglionari. Cu excepția unor nervi parasimpatice cranieni, fibrele preganglionare ajung fără sinapsă pînă la organele controlate. Apoi, în pereții organelor respective se găsesc neuronii postganglionari cu care fac sinapsă fibrele preganglionare. Fibrele postganglionare sînt scurte, au o lungime de la 1 milimetru pînă la cîțiva centimetri și se distribuie difuz în organul respectiv.

CARACTERISTICILE ESENȚIALE ALE FUNCȚIEI SIMPATICE ȘI PARASIMPATICE

Fibrele colinergice și adrenergice – secreția de acetilcolină sau de noradrenalină

Fibrele nervoase simpatice și parasimpatice secretă fie *acetilcolină*, fie *noradrenalină* (*norepinefrină*). Cele care secretă acetilcolină se numesc *colinergice*, iar cele care secretă noradrenalină se numesc *adrenergice*.

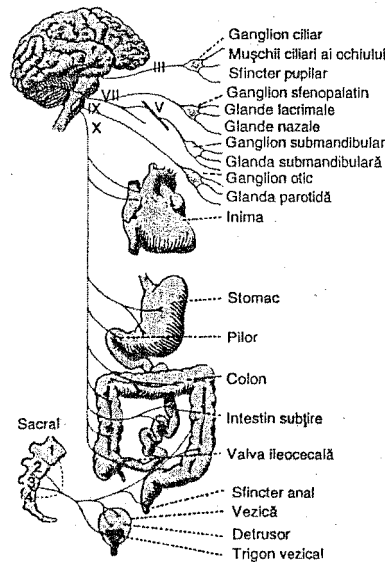


Fig.41-2. Sistemul nervos parasimpatic.

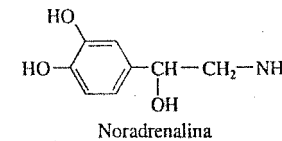
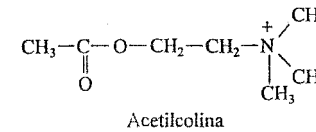
Toți neuronii preganglionari sînt *colinergici*, atît în sistemul nervos simpatic cît și în cel parasimpatic. Din acest motiv, aplicarea la nivel ganglionar a acetilcolinei sau a altor substanțe asemănătoare acestora va determina stimularea atît a neuronilor postganglionari simpatici cît și parasimpatici.

Neuronii postganglionari din sistemul parasimpatic sînt toți colinergici.

Pe de altă parte, cea mai mare parte a neuronilor postganglionari simpatici sînt *adrenergici*, deși neuronii simpatici postganglionari care ajung la glandele sudoripare, mușchii piloerectori și la unele vase sanguine sînt colinergici.

Astfel, terminațiile nervoase ale sistemului parasimpatic secretă *toate acetilcolină*, și cea mai mare parte a terminațiilor nervoase simpatice secretă *noradrenalină*. La rîndul lor, acești hormoni acționează la nivelul diferitelor organe producînd efectele parasimpatice sau simpatice corespunzătoare.

Structurile moleculare ale acetilcolinei și noradrenalinei sînt:



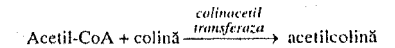
Mecanismele secreției neurotransmițătorilor și ale îndepărtării lor de la nivelul terminațiilor postganglionare

Secreția acetilcolinei și a noradrenalinei de către terminațiile nervoase vegetative postganglionare, în special ale fibrelor parasimpatice, sînt asemănătoare cu cele ale joncțiunii neuromusculare scheletice, dar mult mai mici. Cea mai mare parte a fibrelor nervoase simpatice vin în contact cu celulele efectoare ale organelor inervate pe măsură ce trec pe lângă acestea; uneori ele se opresc în țesutul conjunctiv de lângă celulele ce vor fi stimulate. În zonele unde trec pe lângă celulele efectoare stimulate, fibrele prezintă niște dilatații numite *varicozități*; în aceste varicozități sînt depozitate vezicule cu neurotransmițători, acetilcolină sau noradrenalină. De asemenea, în aceste varicozități există un număr mare de mitocondrii care asigură ATP-ul necesar sintezei de acetilcolină sau noradrenalină.

Cînd potențialul de acțiune ajunge la terminațiile nervoase, procesul de depolarizare crește permeabilitatea membranei pentru ionii de calciu care intră astfel în terminațiile nervoase. Aici ionii de calciu interacționează cu veziculele adiacente membranei, producînd fuziunea acestora cu membrana și eliberarea conținutului lor la exterior. Astfel are loc secreția neurotransmițătorului.

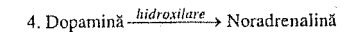
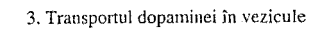
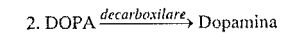
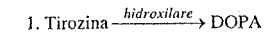
Sinteza de acetilcolină, distrugerea acesteia după secreție și durata ei de acțiune. Acetilcolina este sintetizată în terminațiile nervoase ale fibrelor colinergice. În cea mai

mare parte, sinteza se desfășoară în axoplasmă, în afara veziculelor, de unde acetilcolina este transportată apoi în vezicule, unde este stocată și concentrată pînă cînd este eliberată. Reacția de sinteză este următoarea:

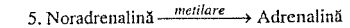


După ce a fost eliberată de către terminațiile nervoase, acetilcolina persistă în țesut un timp de cîteva secunde, după care este scindată în ionul acetat și colină sub acțiunea *acetilcolinesterazei*. Această enzimă se găsește în țesutul conjunctiv local, legată de colagen și glicozaminoglicani. Astfel, acetilcolina este distrusă prin același mecanism ca și la nivelul joncțiunii neuromusculare a fibrelor nervoase scheletice. Colina este recaptată de terminațiile nervoase unde este refolosită pentru sinteza unei noi molecule de acetilcolină.

Sinteza noradrenalinei, îndepărtarea acesteia și durata de acțiune. Sinteza noradrenalinei începe în axoplasmă terminațiilor nervoase ale fibrelor adrenergice, dar este încheiată în interiorul veziculelor. Etapele sintezei sînt:



În medulosuprarenală această reacție continuă, 80% din noradrenalină transformîndu-se în adrenalină, după cum urmează:



După ce noradrenalina a fost secretată de către terminațiile nervoase, ea este îndepărtată în trei feluri distincte: (1) recaptarea în terminațiile adrenergice prin proces activ, răspunzător de îndepărtarea a 50-80% din cantitatea de noradrenalină secretată; (2) difuziunea în fluidul țesuturilor înconjurătoare și de aici în sînge, răspunzătoare de îndepărtarea celei mai mari părți a noradrenalinei care a mai rămas; (3) într-o foarte mică măsură, distrugerea enzimatică (una din aceste enzime este *monoaminoxidaza* (MAO) din terminațiile nervoase, iar alta este *catecol-O-metil transferaza* (COMT), prezentă difuz în țesuturi).

În mod obișnuit, noradrenalina secretată direct într-un țesut rămîne acolo timp de cîteva secunde, ceea ce înseamnă că îndepărtarea acesteia se face foarte rapid. Totuși, adrenalina și noradrenalina secretate în sînge de către medulosuprarenală rămîn active pînă cînd ajung într-un țesut unde sînt distruse de către catecol-O-metil transferază; această distrucție se produce în principal în ficat. De aceea, adrenalina și noradrenalina secretate în sînge sînt extrem de active timp de 10-30 secunde, după care activitatea acestora scade în 1 pînă la cîteva minute.

Receptorii din organele efectoare

Pentru a putea stimula un organ efector, acetilcolina, noradrenalina sau adrenalina secretate de către terminațiile nervoase vegetative trebuie să se cupleze specific cu un receptor aflat în celulele efectoare. De obicei receptorii sînt situați la suprafața membranei celulare, legați ca o grupare prostetică de o moleculă proteică ce străbate membrana celulară. Cînd neurotransmițătorul se leagă specific de receptor, acesta produce o modificare conformațională a structurii moleculare proteice. La rîndul ei, molecula proteică modificată stimulează sau inhibă celula, cel mai adesea prin (1) modificarea permeabilității membranei celulare față de unul sau mai mulți ioni, sau (2) activarea sau inactivarea unei enzime atașate la celălalt capăt al proteinei receptoare, care pătrunde în interiorul celulei.

Stimularea sau inhibarea celulei efectoare prin modificarea permeabilității membranare. Datorită faptului că proteina receptoare este o parte constitutivă a membranei celulare, modificarea conformațională a majorității acestor proteine determină închiderea sau deschiderea unor canale ionice, modificînd astfel permeabilitatea membranei celulare pentru diferiți ioni. De exemplu, canalele ionice pentru sodiu și/sau calciu se deschid, permițînd astfel influxul rapid al acestor ioni în interiorul celulei. Alteori, se deschid canalele pentru potasiu, ionii de potasiu ies prin difuziune din celulă și astfel, de cele mai multe ori, inhibă celula respectivă. De asemenea, în unele celule, ionii vor produce o acțiune celulară internă, așa cum e efectul direct al ionilor de calciu în declanșarea contracției mușchilor netezi.

Rolul receptorului în modificarea enzimelor intracelulare. Altă modalitate de acțiune a receptorului constă în activarea sau inactivarea unei enzime (sau a altei substanțe chimice) intracelulare. De obicei enzima este atașată de capătul intracelular al proteinei receptoare. De exemplu, cuplarea adrenalinei cu receptorul său specific de la suprafața multor celule determină creșterea activității enzimatice a adenilciclazei intracelulare, cu formare de adenozin monofosfat ciclic (AMPc). La rîndul său, AMPc poate iniția oricare din multiplele acțiuni intracelulare, efectul exact depinzînd de biochimismul celulei efectoare.

Receptorii colinergici – receptorii muscarinici și receptorii nicotinici

Acetilcolina se leagă specific de două tipuri de receptori pe care-i activează – receptorii nicotinici și receptorii muscarinici. Denumirile acestor receptori vin de la faptul că muscarina, o substanță extrasă din unele ciuperci otrăvitoare, activează numai receptorii muscarinici, în timp ce nicotina activează numai receptorii nicotinici; acetilcolina activează ambele tipuri de receptori.

Receptorii muscarinici se găsesc în toate celulele efectoare, stimulate de neuronii postganglionari ai sistemului nervos parasimpatic, precum și în celulele stimulate de neuronii colinergici postganglionari ai sistemului nervos simpatic.

Receptorii nicotinici se găsesc la nivelul sinapselor dintre neuronii pre- și postganglionari simpatici și parasimpatici precum și în membranele fibrelor musculare scheletice la nivelul joncțiunilor neuromusculare (tratate pe larg în capitolul 7).

Este deosebit de importantă înțelegerea celor două tipuri diferite de receptori deoarece în practica medicală se folosesc

frecvent medicamente care să stimuleze sau să blocheze specific unul sau celălalt tip de receptori colinergici.

Receptorii adrenergici – receptorii alfa și beta

Cercetările experimentale care folosesc diferite medicamente care simulează acțiunea noradrenalinei asupra organelor efectoare simpatice (numite *medicamente simpatomimetice*) au arătat că există două clase mari de receptori adrenergici, *receptorii alfa și receptorii beta*. Receptorii beta se împart la rîndul lor în *receptorii beta-1 și beta-2* deoarece unele medicamente acționează numai asupra unora din aceștia. De asemenea, există o clasificare, mai puțin evidentă însă, a receptorilor alfa, în *receptorii alfa-1 și alfa-2*.

Noradrenalina și adrenalina, ambele secretate și de medulosuprarenală, au câteva efecte diferite atunci cînd stimulează receptorii alfa și beta. Noradrenalina excită în principal receptorii alfa, dar excită într-o măsură mai mică și receptorii beta. Pe de altă parte, adrenalina excită aproximativ egal ambele tipuri de receptori. Din acest motiv, efectele adrenalinei și noradrenalinei asupra diferitelor organe efectoare sînt determinate de tipurile de receptori din organele respective. Este evident că, dacă predomină receptorii beta-adrenergici, adrenalina va fi excitantul cel mai activ.

Acțiunile excitatorii și inhibitorii ale stimulării simpatice și parasimpatice

În tabelul 41-1 sînt enumerate efectele stimulării nervilor simpatici și parasimpatici asupra diferitelor funcții vegetative ale organismului. Din acest tabel se poate vedea că *stimularea simpatcă are efecte excitatorii asupra unor organe și efecte inhibitorii asupra altora*.

La fel, *stimularea parasimpatcă produce excitație în unele organe și inhibiție în altele*. De asemenea, atunci cînd simpatul excită un anumit organ, uneori parasimpatul îl inhibă, astfel că în unele situații cele două sisteme sînt antagonice. Totuși, majoritatea organelor sînt controlate predominant de unul din cele două sisteme.

Nu putem generaliza în nici un fel dacă stimularea simpatcă sau parasimpatcă a unui organ va produce excitație sau inhibiție. De aceea, pentru a înțelege funcționarea simpatului și a parasimpatului, trebuie învățate acțiunile celor două sisteme, enumerate în tabelul 41-1. Unele din aceste funcții trebuie explicate în detaliu, după cum urmează:

Efectele stimulării simpatice și parasimpatice asupra unor organe

Ochiul. Sistemul nervos vegetativ controlează două funcții ale ochiului: diametrul pupilar și focalizarea cristalinului. Stimularea simpatului contractă *fibrelor radiare ale irisului* și dilată pupila, în timp ce stimularea parasimpatului contractă *mușchii circulari ai irisului*, cu micșorarea diametrului pupilar.

Așa cum am văzut în capitolul 35, dacă în ochi intră o cantitate mai mare de lumină, are loc stimularea reflexă parasimpatcă a pupilei, ceea ce duce la micșorarea diametrului pupilar și deci la scăderea cantității de lumină care excită

Tabel 41-1. EFECTELE VEGETATIVE ASUPRA DIVERSELOR ORGANE

Organ	Efectul stimulării simpatului	Efectul stimulării parasimpatului
Ochi		
Pupila	Dilatare	Constricție
Mușchi ciliari	Relaxare ușoară (vederea de departe)	Constricție (vederea de aproape)
Glande	Vasoconstricție și secreție scăzută	Secreție abundentă (conținut bogat în enzime pentru glandele secretante de enzime)
Glande sudoripare	Transpirații abundente (simpatul colinergic)	Transpirația palmară
Inimă		
Miocard	Crește frecvența cardiacă Crește forța de contracție	Scade frecvența și forța de contracție (în special a atriilor)
Coronare	Dilatare (β ₂); constricție (α)	Dilatație
Plămîni		
Bronhii	Dilatație	Constricție
Intestin		
Lumen	Scade peristaltismul și tonusul	Crește peristaltismul și tonusul
Sfinctere	Tonus crescut (de cele mai multe ori)	Relaxare (de cele mai multe ori)
Ficat	Eliberare de glucoză	Sinază redusă de glucoză
Rinichi	Scădere debitului și creșterea secreției de renină	Nici un efect
Veziică urinară		
Detrusor	Relaxare (ușoară)	Contractie
Trigon	Contractie	Relaxare
Penis	Ejacularie	Ereție
Arteriole sistemice		
Viscere abdominale	Constricție	Nici un efect
Mușchi	Constricție (α adrenergic) Dilatație (β ₂ adrenergic) Dilatație (colinergic)	Nici un efect
Piele	Constricție	Nici un efect
Sînge		
Coagulare	Crescută	Nici un efect
Glicemie	Crescută	Nici un efect
Lipidemie	Crescută	Nici un efect
Metabolism bazal	Crescut pînă la 100%	Nici un efect
Secreția medulo-suprarenalei	Crescută	Nici un efect
Activitatea mentală	Crescută	Nici un efect

retina. Pe de altă parte, în timpul stărilor de excitație, este stimulat simpatul, care determină creșterea diametrului pupilar în aceste momente.

Focalizarea cristalinului este controlată aproape în întregime de către sistemul nervos parasimpatic, așa cum am discutat în capitolele 34 și 35.

Glandele din organism. *Glandele nazale, lacrimale, salivare și majoritatea glandelor intestinale* sînt puternic stimulate de sistemul nervos parasimpatic, care determină o secreție abundentă.

Stimularea simpatcă are un efect direct, redus asupra celulelor glandulare, producînd o secreție concentrată. În același timp se produce și o vasoconstricție a vaselor sangvine care irigă glandele și astfel reduce foarte mult și rata lor de secreție.

Glandele sudoripare secretă abundent la stimularea simpatcă, în schimb nu s-a observat nici un efect al stimulării parasimpatice.

Sistemul gastrointestinal. Sistemul gastrointestinal este prevăzut cu un set propriu de nervi intrinseci cunoscut sub denumirea de *plex intramural*. Totuși, alți stimularea simpatcă cît și stimularea parasimpatcă în general influențează activitatea gastrointestinală. Stimularea parasimpatcă în general

crește global activitatea tractului gastrointestinal, accentuînd peristaltismul și relaxînd sfincterele, permițînd astfel înaintarea rapidă a conținutului intestinal. Acest efect propulsiv se asociază cu creșterea simultană a ratei de secreție a majorității glandelor gastrointestinale, așa cum am descris mai devreme.

Funcționarea normală a tractului gastrointestinal nu este sub stricta dependență a stimulării simpatice. Totuși, stimularea simpatcă intensă inhibă peristaltismul și crește tonusul sfinctereilor, cu încetinirea tranzitului conținutului intestinal și, uneori, și scăderea ratei de secreție.

Inima. În general, stimularea simpatului crește activitatea globală a inimii. Aceasta se însoțește de creșterea frecvenței cardiace și a forței contractile. Stimularea parasimpatcă are, în principal, efecte contrare. Altfel spus, stimularea simpatcă va crește eficacitatea de pompă a inimii, în timp ce stimularea parasimpatcă scade capacitatea de pompă a acesteia.

Vasele sangvine sistemice. Cele mai multe dintre vasele sangvine sistemice, în special cele din visceralele abdominale și din piele, se contractă prin stimularea simpatcă. În general stimularea parasimpatcă nu are efect pe vasele sangvine, dar dilată vasele din anumite arii restrînse, cum ar fi pielea obrazilor.

Efectul stimulării simpaticului și parasimpaticului asupra presiunii arteriale. Presiunea arterială este determinată de doi factori: propulsia singelui de către inimă și rezistența la flux prin vasele sanguine. Stimularea simpatică va avea ca efect atât creșterea forței de propulsie a singelui de către inimă, cât și a rezistenței la flux, ceea ce va duce la o creștere marcată a presiunii arteriale.

Pe de altă parte, stimularea parasimpatică scade forța de propulsie a inimii, dar practic nu are nici un efect asupra rezistenței totale periferice. De obicei efectul este o ușoară scădere a presiunii arteriale. Totuși, o stimulare parasimpatică vagală extrem de intensă poate duce la oprirea inimii și la prăbușirea presiunii arteriale la zero.

Rolul medulosuprarenalei

Stimularea nervilor simpatici ai medulosuprarenalei determină eliberarea în circulația sangvină a unor mari cantități de adrenalină și noradrenalină care ajung astfel la nivelul tuturor țesuturilor din organism. Din cantitatea totală secretată cam 80% este adrenalină și 20% este noradrenalină.

Adrenalină și noradrenalină circulante au același efect asupra diferitelor organe ca și cel realizat prin stimularea simpatică directă, singura deosebire fiind durata de acțiune, care este de 5 până la 10 minute, deoarece îndepărtarea acestor hormoni din sângele circulant se face foarte lent.

Noradrenalină circulantă produce vasoconstricție în aproape toate vasele din corp; mai produce creșterea activității cardiace, inhibiția tractului gastrointestinal, dilatația pupilară etc.

Adrenalină produce aproape aceleași efecte ca și noradrenalină, cu deosebirea următoare: deoarece adrenalină are efect mai puternic asupra stimulării receptorilor beta, produce o stimulare mai puternică a inimii decât noradrenalină. În al doilea rând, adrenalină produce o vasoconstricție la nivel muscular mult mai slabă decât noradrenalină. Deoarece vasele musculare reprezintă un teritoriu vascular vast al organismului, această diferență este deosebit de importantă, deoarece noradrenalină crește foarte mult rezistența vasculară periferică și deci și presiunea arterială; adrenalină, în schimb, produce o creștere mult mai mică a presiunii arteriale, dar crește mult mai mult debitul cardiac datorită efectului său excitator asupra inimii.

O a treia diferență între efectele adrenalinei și ale noradrenalinei se referă la metabolismul tisular. Adrenalină are un efect metabolic de 5 până la 10 ori mai puternic decât noradrenalină. Într-adevăr, adrenalină secretată de medulosuprarenală poate crește rata metabolismului organismului cu până la 100% față de normal, crescând astfel activitatea și excitabilitatea întregului organism. De asemenea, crește și rata altor activități metabolice, cum ar fi glicogenoliza hepatică și musculară precum și eliberarea glucozei în sânge.

"Tonusul" simpatic și parasimpatic

Sistemele simpatic și parasimpatic se află în continuă activitate. Rata activității lor bazale e cunoscută sub numele de tonus simpatic și respectiv tonus parasimpatic.

Importanța existenței acestui tonus constă în aceea că o singură diviziune a sistemului nervos vegetativ poate determina intensificarea sau reducerea activității unui organ stimulat. De exemplu, tonusul simpatic menține în mod

normal o constricție a arteriolelor sistemice la un diametru de aproximativ jumătate față de cel maxim. Prin creșterea gradului stimulării simpatică, aceste vase pot fi și mai mult contractate; pe de altă parte, prin inhibarea tonusului bazal, acestea se pot dilata. Dacă nu ar exista acest tonus simpatic permanent, sistemul simpatic ar putea produce doar vasoconstricție și niciodată vasodilatație.

Un alt exemplu interesant este cel al tonusului parasimpatic asupra tractului gastrointestinal. Îndepărtarea chirurgicală a aferențelor parasimpatice ale celei mai mari părți a intestinului prin secționarea vagului poate produce atonie gastrică și intestinală gravă și prelungită, urmată de întreruperea tranzitului intestinal și constipație severă; astfel se evidențiază faptul că tonusul poate fi scăzut de către creier inhibând motilitatea gastrointestinală, sau poate fi crescut intensificând astfel activitatea gastrointestinală.

Reflexele vegetative

Multe din funcțiile vegetative ale organismului sunt reglate prin reflexe autonome. Peste tot în tratat discutăm despre aceste reflexe în legătură cu activitatea diferitelor sisteme și organe; pentru a evidenția importanța lor, le vom prezenta pe scurt în continuare.

Reflexele vegetative cardiovasculare. În controlul presiunii arteriale și a frecvenței cardiace intervin câteva reflexe cardiovasculare. Unul din acestea este reflexul baroreceptor, descris în capitolul 15 împreună cu alte reflexe cardiovasculare. Pe scurt, receptorii de presiune, numiți baroreceptori, sunt localizați în pereții arterelor mari, inclusiv în arterele carotidă și aortă. Când presiunea crește, aceștia sunt stimulați și transmit impulsuri către trunchiul cerebral, unde inhibă impulsurile simpatică către inimă și vase, astfel încât presiunea arterială scade până la valorile normale.

Reflexe vegetative gastrointestinale. Porțiunea proximală a tractului gastrointestinal precum și rectul sunt controlate în principal prin reflexe vegetative. De exemplu, mirosul unor alimente apetisante sau prezența alimentelor în gură declanșează impulsuri cu punct de plecare nasul și cavitatea bucală, impulsuri care ajung în nucleii vagali, glosolarințian și salivatori din trunchiul cerebral. De aici sunt trimise impulsuri pe calea nervilor parasimpatici până la glandele secretorii din cavitatea bucală și stomac, determinând secreția de sucuri digestive încă înainte ca alimentele să ajungă în gură. Când materiile fecale ajung în rect, în măduva sacrată ajung impulsuri cu punct de plecare de la receptorii rectali, declanșându-se astfel un reflex parasimpatic care determină contracții peristaltice foarte puternice la nivelul porțiunii distale a colonului, golind intestinul.

Alte reflexe vegetative. Golirea vezicii urinare se realizează în același mod ca și evacuarea rectului; destinderea vezicii urinare trimite impulsuri către măduva sacrată, iar de aici ajung stimuli parasimpatici care produc contracția detrusorului și relaxarea sfincturilor urinare, realizându-se astfel micțiunea.

Importante sunt de asemenea și reflexele sexuale, inițiate atât de stimuli psihici de la nivel cerebral cât și de stimuli de la organele sexuale. Impulsurile de la nivel central și periferic ajung în măduva sacrată; la bărbat produc inițial erecție, funcție în principal parasimpatică, și apoi ejaculare, funcție simpatică.

Alte reflexe vegetative includ reflexe care intervin în reglarea secreției pancreatice, golirea vezicii biliare, excreția renală, transpirație, controlul glicemiei și alte funcții viscerale, toate fiind tratate pe larg în alte capitole.

Răspunsul la stress al sistemului nervos simpatic

Când mai multe porțiuni ale sistemului nervos simpatic descarcă în același moment – adică în masă – aceasta va permite organismului să desfășoare o activitate musculară intensă. Există mai multe modalități de creștere a activității organismului:

1. Creșterea presiunii arteriale.
2. Creșterea debitului sangvin către mușchii activi, concomitent cu scăderea debitului sangvin în unele organe care nu sînt importante pentru desfășurarea unei activități motorii rapide, așa cum sînt tractul gastrointestinal și rinichii.
3. Creșterea ratei metabolismului celular în întregul organism.
4. Creșterea glicemiei.
5. Creșterea glicolizei hepatice și musculare.
6. Creșterea forței musculare.
7. Creșterea activității mentale.
8. Creșterea ratei coagulării singelui.

Împreună, toate aceste efecte permit individului respectiv să susțină o activitate fizică mult mai intensă decât în alte condiții. Deoarece, de obicei, stressul fizic sau intelectual este cel care stimulează sistemul simpatic, se spune că scopul sistemului simpatic este de a asigura o activitate suplimentară organismului în situații de stress; acesta este denumit răspunsul simpatic la stress.

Sistemul simpatic este puternic activat în special în majoritatea stărilor emoționale. De exemplu, în starea de furie, sînt transmise semnale descendente prin formațiunea reticulată și prin măduva spinării, cu descărcări simpatică masive și apariția imediată a modificărilor simpatică enumerate mai sus. Aceasta este reacția simpatică de alarmă, numită deseori și reacție de luptă sau de fugă, deoarece în această situație animalul decide aproape instantaneu dacă rămîne pe loc și luptă sau fuge. În fiecare din aceste situații reacția simpatică de alarmă face ca acțiunile următoare ale animalului să fie extrem de viguroase.

Controlul bulbar, pontin și mezencefalic al sistemului nervos vegetativ

Diferite funcții vegetative sînt controlate de arii din substanța reticulată din bulb, punte și mezencefal precum și de unii nuclei specifici (fig.41-3); aceste funcții vegetative sînt presiunea arterială, frecvența cardiacă, secreția glandulară în porțiunea proximală a tractului gastrointestinal, peristaltismului gastrointestinal, gradul de contracție al vezicii urinare și multe altele. Controlul fiecăreia în parte este explicat la capitolele respective din acest tratat. Este suficient să subliniem aici că cele mai importante funcții controlate de porțiunile inferioare ale trunchiului cerebral sînt presiunea arterială, frecvența cardiacă și respirația. Într-adevăr, o secțiune transversală practică prin mijlocul punții permite controlul în continuare al presiunii arteriale și al respirației, dar nu mai poate fi realizată o modulare a acestora de către centrul nervos superior, și în particular de către hipotalamus.

Semnale provenite de la hipotalamus și chiar de la creier pot influența activitatea majorității centrilor de control vegetativ din porțiunea inferioară a trunchiului cerebral. De exemplu, stimularea anumitor arii hipotalamice poate activa centrul bulbar

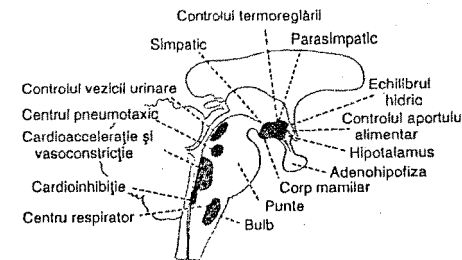


Fig. 41-3. Ariile de control vegetativ din trunchiul cerebral și hipotalamus.

de control cardiovascular suficient de intens pentru a produce creșterea de două ori a presiunii arteriale. Asemănător, și alți centri hipotalamici pot controla temperatura corpului, pot crește sau scădea salivarea sau activitatea gastrointestinală, sau produce golirea vezicii urinare. Astfel, într-o oarecare măsură, centrul vegetativ din porțiunea inferioară a trunchiului cerebral reprezintă o stație de releu pentru activitățile de control exercitate de centrul nervos superior.

În capitolul precedent am subliniat de asemenea că multe din reacțiile noastre comportamentale sînt mediate de hipotalamus, ariile reticulare ale trunchiului cerebral și ale sistemului nervos vegetativ. Într-adevăr, ariile superioare ale creierului pot schimba funcționarea întregului sistem nervos vegetativ sau a unor părți ale sale suficient de mult pentru a determina producerea unor boli induse vegetativ, cum sînt ulcerul peptic, constipația, palpitațiile cardiace și chiar crizele cardiace.

DEBITUL SANGVIN CEREBRAL

Pînă acum am discutat despre funcțiile creierului ca și cum acestea ar fi independente de debitul sangvin și de lichidele sale. Totuși, acest lucru nu este real, deoarece modificări atît ale debitului sangvin cerebral, cât și ale lichidelor cerebrale pot afecta profund funcționarea normală a creierului. De exemplu, oprirea completă a aportului sangvin cerebral va fi urmată de scăderea stării de inconștiență în 5-10 secunde, deoarece instalarea aportului de oxigen către celulele creierului va opri practic toate metabolismele celulare.

Rata normală a debitului cerebral

Debitul sangvin normal al țesutului cerebral al unui adult sănătos este de 50-55 ml/100 grame țesut pe minut. Pentru întregul creier acesta este de aproximativ 750 ml/min, ceea ce reprezintă 15% din debitul cardiac de repaus.

Reglarea debitului sangvin cerebral

Controlul metabolic al debitului

La fel ca și în alte arii vasculare din organism, debitul sangvin cerebral este strict corelat cu intensitatea metaboli-

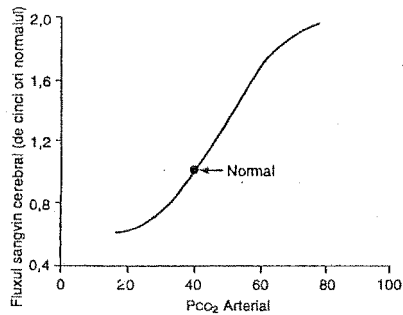


Fig. 41-4. Relația dintre Pco₂ arterial și fluxul sanguin cerebral

mului țesutului cerebral. Există cel puțin trei factori metabolici diferiți care au un efect extrem de puternic asupra controlului debitului sanguin cerebral. Aceștia sînt concentrația dioxidului de carbon, concentrația ionilor de hidrogen și concentrația oxigenului. O creștere a concentrației dioxidului de carbon sau a ionilor de hidrogen va duce la creșterea debitului sanguin cerebral; deasemenea scăderea concentrației de oxigen va mări irigația cerebrală.

Reglarea debitului sanguin cerebral în corelație cu excesul de dioxid de carbon sau ioni de hidrogen. O creștere a concentrației dioxidului de carbon din sângele arterial care perfuzează creierul va determina o creștere marcată a debitului sanguin cerebral. Acest efect este ilustrat în fig. 41-4, care arată că o creștere cu 70% a Pco₂ arteriale dublează debitul sanguin.

Se pare că dioxidul de carbon produce creșterea debitului sanguin cerebral astfel: se combină cu apa formînd acidul carbonic care disociază apoi rezultînd hidrogen-ioni. Aceștia determină vasodilatația vaselor cerebrale – gradul de dilatație fiind aproape direct proporțional cu creșterea concentrației de ioni de hidrogen.

Importanța controlului exercitat de dioxidul de carbon și de ionii de hidrogen asupra debitului sanguin cerebral. Creșterea marcată a concentrației ionilor de hidrogen deprimă evident activitatea neuronală. De aceea, creșterea concentrației hidrogen-ionilor va duce la creșterea debitului sanguin care astfel va îndepărta dioxidul de carbon și alte substanțe acide din țesuturile cerebrale. Astfel, acest mecanism contribuie la menținerea unei concentrații constante a ionilor de hidrogen în lichidele cerebrale, și de aici și a unei activități nervoase normale.

Deficitul de oxigen ca regulator al debitului sanguin cerebral. Exceptînd perioadele de activitate nervoasă intensă, consumul cerebral de oxigen se menține între niște limite foarte strînse – 3,5 ml oxigen la 100 grame de țesut cerebral pe minut, cu variații de cîteva fracțiuni de procente. Dacă debitul sanguin cerebral devine insuficient pentru a asigura aportul necesar de oxigen, se produce o vasodilatație imediată, prin același mecanism discutat în capitolul 14, prin care deficitul de oxigen în orice teritoriu tisular al organismului produce vasodilatație. Vasodilatația cerebrală rezultată va restabili debitul sanguin și transportul de oxigen către țesuturile cerebrale la valorile normale. Astfel, acest mecanism local de reglare a debitului sanguin este același în creier ca și la nivelul circulației coronare sau din musculatura scheletică sau din alte teritorii ale organismului.

S-a demonstrat experimental că o scădere a PO₂ în țesutul cerebral la aproximativ 30 mm Hg (normal fiind de 35-40 mm Hg) va determina creșterea debitului sanguin. Aceasta se întîmplă deoarece funcția cerebrală este mult alterată la valori nu foarte scăzute ale PO₂. La scăderea PO₂ sub 20 mm Hg se poate instala chiar starea de comă. Deci, mecanismul local de reglare a debitului sanguin cerebral de către concentrația oxigenului reprezintă un răspuns extrem de important de protecție împotriva scăderii activității nervoase centrale și deci împotriva perturbării capacității de gîndire.

Rolul sistemului nervos simpatic în reglarea debitului sanguin cerebral

Sistemul circulator cerebral are o inervație simpatică foarte bogată care provine din ganglionul cervical superior și însoțește arterele cerebrale. Totuși, nici secționarea acestor fibre și nici stimularea lor ușoară sau medie nu produce în mod normal modificări semnificative ale debitului sanguin cerebral. Însă, în unele situații, stimularea simpatică poate fi suficient de importantă pentru a produce vasoconstricția puternică a arterelor cerebrale. Acest efect simpatic nu este evident în condiții normale, deoarece mecanismele locale de control ale debitului sanguin sînt suficient de intense pentru a compensa efectele stimulării simpatică. Însă, în situațiile în care mecanismele de autoreglare devin inefficiente, controlul simpatic al debitului sanguin devine deosebit de important. De exemplu, atunci cînd presiunea arterială crește foarte mult – în efort fizic intens sau în alte situații cu activitate circulatorie excesivă – sistemul nervos simpatic produce vasoconstricția arterelor mari și mijlocii și previne astfel creșterile de presiune arterială în vasele mai mici. Acest mecanism este important pentru prevenirea hemoragiilor cerebrale de origine vasculară, deci pentru prevenirea atacului cerebral.

Microcirculația cerebrală

La fel ca și în celelalte țesuturi ale organismului, densitatea capilarelor sanguine în creier depinde de intensitatea metabolismului local. Astfel, rata metabolismului în substanța cenușie, care conține corpurile celulare ale neuronilor, este de aproximativ patru ori mai mare decît a substanței albe; corespunzător, gradul de capilarizație și rata debitului sanguin sînt cam de 4 ori mai mari în substanța cenușie.

O altă caracteristică structurală importantă a capilarelor cerebrale este faptul că sînt mai puțin permeabile decît cele din toate celelalte țesuturi. Mai mult, capilarele sînt înconjurare de "pseudopode gliale", care sînt mici proiecții citoplasmice ale celulelor gliale învecinate; acestea învelesc în întregime capilarele, asigurînd și un suport fizic care se opune supratensiunii acestora în caz de creștere a presiunii. În plus, la indivizii hipertensivi, pereții arterelor mici din care se formează capilarele se îngroașă foarte mult, aceste arteriole rămînd contractate în permanență și astfel previn transmiterea presiunii crescute pînă la nivelul capilarelor. În continuare vom vedea că ori de cîte ori cedază aceste sisteme de protecție împotriva transsudării lichidelor, se dezvoltă edemul cerebral care poate duce rapid la instalarea stării de comă și apoi moarte.

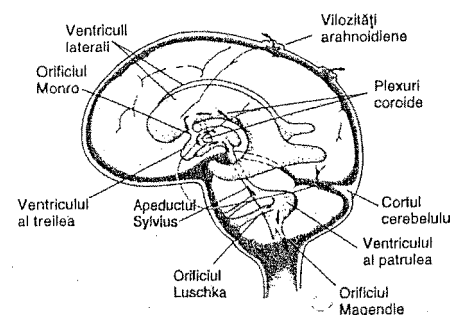


Fig. 41-5. Traseul lichidului cefalorahidian de la plexurile coroide ale ventriculilor laterali spre vilozitățile arahnoidiene care pătrund în sinusurile durii mater.

SISTEMUL LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN

Volumul total al cavității în care se găsec măduva spinării și creierul este de aproximativ 1600 mililitri, iar din aceasta cam 150 mililitri este reprezentat de lichidul cefalorahidian. După cum se vede din figura 41-5, acest lichid se găsește în ventriculii cerebrali, în cisternele din jurul creierului și în spațiul subarahnoidian al creierului și al măduvei spinării. Toate aceste spații comunică între ele, iar presiunea acestui lichid este reglată la un nivel constant.

Rolul protector al lichidului cefalorahidian

Un rol important al lichidului cefalorahidian este de a adapta cel mai bine substanța nervoasă la pereții osoși în care se găsește. Din fericire, substanța nervoasă și lichidul cefalorahidian au aproape aceeași densitate (o diferență de numai 4%), astfel că materia nervoasă plutește pur și simplu în lichid. Din acest motiv, dacă se aplică o lovitură la nivelul capului, creierul se deplasează în întregime simultan, astfel că practic nici o porțiune a creierului nu va fi strivită prin lovitură.

Formarea, circulația și absorbția lichidului cefalorahidian

Lichidul cefalorahidian se formează cu o rată de aproximativ 500 ml pe zi, ceea ce reprezintă un volum de 3 ori mai mare decît volumul total de lichid din sistemul lichidului cefalorahidian. Se crede că două treimi din acest lichid este format prin secreție de către plexurile coroide din cei 4 ventriculi, în principal din cei doi ventriculi laterali. Cantități suplimentare de lichid sînt secretate la nivelul suprafeței endependimare a ventriculilor și de către membranele arahnoidiene, iar o cantitate redusă de lichid provine din substanța cerebrală prin spațiile perivascularare care înconjoară vasele sanguine intracerebrale.

Săgețile din figura 41-5 arată căile principale prin care lichidul curge de la plexurile coroide prin întreg sistemul

circulator al lichidului cefalorahidian. Lichidul secretat în ventriculii laterali și în ventriculul al treilea curge prin apeductul Sylvius în ventriculul al patrulea, unde se adaugă încă o cantitate mică de lichid. De aici trece prin trei orificii mici în cisterna magna, un spațiu mare plin cu lichid care se găsește posterior de bulbul rahidian, sub cerebel. Cisterna magna se continuă cu spațiul subarahnoidian care înconjoară întregul sistem nervos central. Apoi lichidul cefalorahidian curge aproape în întregime în sus, prin acest spațiu, spre creier. Din spațiile subarahnoidiene cerebrale, lichidul este resorbit de vilozitățile arahnoidiene care proemină în sinusul venos sagital superior și alte sinusuri venoase. În sfîrșit, lichidul se varsă în circulația sanguină venoasă prin suprafața acestor vilozități.

Secreția de către plexurile coroide. Plexurile coroide sînt mănunchiuri de vase sanguine conopidiforme, acoperite de un strat subțire de celule epiteliale. Acest plex proemină în (1) cornul temporal al fiecărui ventricul lateral, (2) porțiunea posterioară a ventriculului al treilea și (3) în acoperișul ventriculului al patrulea.

Secreția lichidului de către plexurile coroide depinde în principal de transportul activ al ionilor de sodiu prin celulele epiteliale de la suprafața plexurilor. Ionii de sodiu atrag după ei cantități mari de ioni de clor, datorită încărcăturii electrice diferite a celor doi ioni. Aceste două tipuri de ioni vor determina apoi creșterea marcată a osmolarității lichidului cefalorahidian, ceea ce produce osmoza apei prin membrane, asigurîndu-se astfel secreția de lichid.

Absorbția lichidului cefalorahidian prin vilozitățile arahnoidiene. Vilozitățile arahnoidiene sînt prelungiri microscopice digitiforme ale membranei arahnoidiene prin pereții sinusurilor venoase. Celulele endoteliale care acoperă acești villi prezintă (electromicroscopic) niște pori mari, veziculari, care traversează corpurile celulare, și sînt suficient de mari pentru a permite trecerea relativ liberă în sângele venos a lichidului cefalorahidian, a moleculelor proteice și chiar a particulelor mai mari, cum ar fi eritrocitele.

Spațiile perivascularare și lichidul cefalorahidian. Vasele sanguine care intră în substanța cerebrală au inițial un traiect la suprafața creierului, iar apoi pătrund în interior împreună cu un strat de pia mater, membrana care învelește creierul, așa cum se vede în figura 41-6. Pia aderă foarte slab de vase, astfel că între aceasta și fiecare vas există un spațiu, numit spațiu perivascular. Spațiile perivascularare se regăsesc în jurul ațit al arterelor cît și al venelor, pînă la nivelul arteriolelor și venulelor, dar nu și în jurul capilarelor.

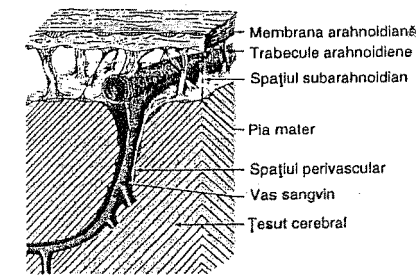


Fig. 41-6. Drenajul spațiilor perivascularare în spațiul subarahnoidian. (După Ranson și Clark: Anatomy of the Nervous System, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1959.)

Funcția limfatică a spațiilor perivascularare. La fel ca în orice teritoriu al organismului, în spațiile interstițiale cerebrale există un permanent influx de proteine provenite din capilarele din parenchim; deoarece în țesutul cerebral nu există vase limfatice veritabile, aceste proteine părăsesc spațiile interstițiale în principal prin spațiile perivascularare, dar și prin difuziune directă prin pia mater în spațiile subarahnoidiene. Aceste proteine se absorb prin *vilozitățile arahnoidiene* împreună cu lichidul cefalorahidian în venele cerebrale. Din acest motiv se consideră că spațiile perivascularare sînt de fapt un sistem limfatic modificat al creierului.

Presiunea lichidului cefalorahidian

În climatism normal presiunea normală din sistemul lichidului cefalorahidian este de 130 milimetri de apă (10 mm Hg), deși poate fi de numai 70 milimetri apă sau de 180 milimetri apă, chiar la indivizii normali. Aceste valori sînt evident pozitive față de presiunea de 3 pînă la 5 mm Hg din spațiile interstițiale ale țesuturilor subcutanate.

Reglarea presiunii lichidului cefalorahidian de către vilozitățile arahnoidiene. Presiunea lichidului cefalorahidian este reglată aproape în totalitate prin absorbția lichidului de către aceste vilozități. Explicația constă în faptul că rata formării lichidului cefalorahidian este (foarte) constantă, astfel încît rareori poate reprezenta un factor de control al presiunii. Pe de altă parte, vilii funcționează ca niște "valve" care permit curgerea lichidului într-un singur sens, respectiv în sîngele venos din sinusuri. În mod normal, această activitate de "valve" a vililor permite fluxul lichidului cefalorahidian atunci cînd presiunea acestuia este cu numai 1,5 mm Hg mai mare decît presiunea singelui din sinusuri.

Pe de altă parte, în unele situații patologice, în unele boli cerebrale, vilii sînt obstruați de particule mai mari, prin procese de fibroză sau chiar de unele molecule proteice plasmatică care se găsesc în exces în lichidul cefalorahidian. În aceste situații, blocajul acestor vilii poate produce creșterea marcată a presiunii lichidului cefalorahidian.

Presiunea lichidului cefalorahidian în patologia cerebrală. Deosebi, o *tumoră cerebrală mare* determină creșterea presiunii lichidului cefalorahidian prin scăderea ratei de absorbție a lichidului. De exemplu, dacă tumora este deasupra tentorialului și devine atât de voluminoasă încît comprimă creierul în direcție caudală, deplasarea ascendentă a lichidului prin spațiul subarahnoidian din jurul trunchiului cerebral către orificiul tentorial încetează, iar absorbția lichidului de către vilozitățile arahnoidiene se reduce foarte mult. Prin urmare, presiunea lichidului cefalorahidian poate să crească pînă la 500 milimetri de apă (37 mm Hg) sau chiar mai mult.

Efectul presiunii crescute a lichidului cefalorahidian asupra discului optic - edemul papilar. Anatomic, dura mater învelește nervul optic ca o teacă și apoi se unește cu sclera globului ocular. Cînd presiunea în sistemul lichidului cefalorahidian crește, crește și în învelișul nervului optic. Artera și vena retiniană străbat acest înveliș cîtiva milimetri posterior de globul ocular și apoi intră împreună cu nervul optic în ochi. Presiunea ridicată din învelișul optic împinge lichidul de-a lungul fibrelor nervului optic spre interiorul globului ocular. De asemenea, creșterea presiunii în învelișul globului ocular împiedică întoarcerea singelui prin vena retiniană, crescînd astfel presiunea din capilarele retiniene, producînd un edem retinian suplimentar. Țesuturile discului

optic (retina posterioară) sînt mult mai laxe decît în restul retinei, astfel că edemul este mult mai important la nivelul discului, care va protruziona în cavitatea globului ocular. Umflarea discului, care poate fi observată cu ajutorul unui oftalmoscop, se numește *edem papilar*; neurologii pot estima nivelul presiunii lichidului cefalorahidian apreciînd gradul de protruzie a discului optic în interiorul globului ocular.

Obstrucția fluxului lichidului cefalorahidian

Hidrocefalia. "Hidrocefalia" înseamnă exces de lichid în cutia craniană. O cauză obișnuită a hidrocefaliei este blocarea apeductului Sylvius, datorită unei *atrezii* (închidere) înainte de naștere la copii, sau din cauza unei tumori cerebrale apărută la orice altă vîrstă. Pe măsură ce lichidul este secretat de plexurile coroidale ale celor doi ventriculi laterali și ale ventriculului al treilea, volumele acestor trei ventriculi cresc foarte mult. Acest lucru determină turtirea substanței nervoase ca o scoică subțire pe fața internă a craniului. La copii nou-născuți, presiunea crescută determină umflarea capului în întregime, deoarece oasele craniene nu sînt încă fuzionate.

Tratamentul cel mai eficient al hidrocefaliei constă în introducerea chirurgicală a unui tub de cauciuc siliconat care să realizeze o comunicare între unul din ventriculi și cavitatea peritoneală, de unde lichidul se absoarbe cu ușurință prin peritoneu.

Bariera sînge-lichid cefalorahidian și bariera hemato-encefalică

Am subliniat deja că multe din substanțele cu moleculă mare trec greu sau deloc din sînge în lichidul cefalorahidian sau în lichidele interstițiale ale creierului, deși aceleași substanțe pot trece cu ușurință din sîngele capilar în lichidul interstițial al altor țesuturi din organism. Din acest motiv se susține existența unor bariere, între sînge și lichidul cefalorahidian, precum și între sînge și lichidul interstițial cerebral, numită *barieră hematoencefalică*. Aceste bariere există în toate arile parenchimului cerebral, cu excepția unor zone din hipotalamus, glanda pineală și aria postrema, unde substanțele difuzează cu ușurință în spațiile interstițiale. Această difuziune facilă este extrem de importantă, deoarece în aceste zone există organe senzoriale care sînt stimulate de modificări ale fluidelor organismului cum ar fi modificarea osmolarității, a glicemiei etc.; de aici pornesc astfel semnale de reglare prin feedback a fiecărui din acești factori.

În general, bariera sînge-lichid cefalorahidian și cea hematoencefalică sînt extrem de permeabile pentru apă, dioxid de carbon, oxigen și majoritatea substanțelor liposolubile, cum sînt alcoolul și aneestezicele; sînt mai puțin permeabile pentru electroliți, cum sînt sodiul, clorul și potasiul și aproape complet impermeabile pentru proteinele plasmatică și moleculele organice mari. De aceea, existența acestor bariere face aproape imposibilă atingerea unor concentrații active de anticorpi sau medicamente neliposolubile în parenchimul nervos sau în lichidul cefalorahidian.

Cauza permeabilității scăzute a acestor bariere este dispoziția particulară și joncțiunile dintre celulele endoteliale

capilare. Între aceste celule există așa-numitele *joncțiuni strînse*, adică membranele a două celule endoteliale adiacente sînt aproape fuzionate, spre deosebire de majoritatea celorlalte endotelii capilare din organism, unde între celule există pori largi (engl. *slit-pores*).

Edemul cerebral

Una din consecințele cele mai grave ale tulburării circulației cerebrale sangvine și a lichidului cefalorahidian este apariția edemului cerebral. Deoarece creierul este în cutia craniană, care este solidă și inextensibilă, acumularea lichidului de edem comprimă vasele sangvine, cu scăderea rapidă a debitului sangvin și apoi distrucția țesutului cerebral.

Cauza cea mai frecventă a edemului cerebral este creșterea marcată a presiunii capilare sau lezarea peretelui capilar.

REFERINȚE

- Angerson, W.J. et al (eds.): Blood flow in the Brain. New York, Oxford University Press, 1989.
- Bannister, R. (ed.): Autonomic Failure. New York, Oxford University Press, 1988.
- Bevan, J.A. et al: Sympathetic control of cerebral arteries: Specialization in receptor type, reserve, affinity and distribution. *FASEB J.*, 1:193, 1987.
- Buckley, J.P. et al (eds.): Brain Peptides and Catecholamines in Cardiovascular Regulation. New York, Raven Press, 1987.
- Burchfield, S.R. (ed.): Stress: Physiological and Psychological Interactions. Washington, D.C., Hemisphere Publishing Corp., 1985.
- Finger, S. et al (eds.): Brain Injury and Recovery. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
- Givens, J.R.: The Hypothalamus in Health and Disease. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1984.

O cauză a presiunii capilare excesiv de mari este creșterea rapidă a presiunii sangvine cerebrale la valori prea mari pentru ca mecanismele de autoreglare să învingă. Totuși, cea mai frecventă cauză este contuzia cerebrală, în care țesutul cerebral și capilarele sînt traumatizate iar lichidul iese din capilare în țesutul lezat.

O dată ce edemul cerebral începe să se instaleze, trebuie să se întreprindă măsuri argente și eroice de tratament pentru a preveni distrugerea completă a creierului. O astfel de măsură este administrarea intravenoasă a unei substanțe osmotice active, cum ar fi o soluție foarte concentrată de manitol. Aceasta determină îndepărtarea prin osmoză a lichidului din țesutul cerebral și întrerupe cercul vicios. O altă metodă constă în îndepărtarea rapidă a lichidului din ventriculii laterali prin puncție ventriculară, cu scăderea presiunii intracerebrale.

- Goldstein, D.S. and Eisenhofer, G.: Plasma catecols - What do they mean? *News Physiol.Sci.*, 3:138, 1988.
- Hirst, G.D.S. and Edwards, F.R.: Sympathetic neuroeffector transmission in arteries and arterioles. *Physiol.Rev.*, 69:546, 1989.
- Janig, W.: Pre- and Postganglionic vasoconstrictor neurons: Differentiation, types and discharge properties. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:525, 1988.
- Mayhan, W.G. et al: Cerebral microcirculation. *News Physiol.Sci.*, 3:164, 1988.
- Rescigno, A., and Boicelli, A.: Cerebral Blood Flow. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
- Vanhoutte, P.M.: Vasodilatation: vascular Smooth muscle, Peptides, Autonomic Nerves and Endothelium. New York, Raven Press, 1988.
- Wood, J.H. (ed.): Cerebral Blood flow: Physiologic and Clinical Aspects. New York, McGraw-Hill Book Co., 1987.

INTREBĂRI

1. Descrieți anatomia sistemului nervos simpatic, inclusiv traseele neuronilor preganglionari spre lanțul simpatic și ale neuronilor postganglionari către organele controlate.
2. Descrieți sistemul nervos parasimpatic, precum și neuronii săi pre- și postganglionari.
3. În ce zone ale sistemelor nervoase simpatic și parasimpatic se secretă acetilcolina și noradrenalină?
4. Cine stabilește dacă un organ va fi sau nu excitat sau inhibat prin stimularea simpatică și parasimpatică?
5. Ce se înțelege prin receptorii colinergici muscarinici și nicotinici, și prin receptorii beta-adrenergici?
6. Descrieți pe scurt efectele stimulării simpatică și parasimpatică asupra (1) ochiului, (2) sistemului gastrointestinal, (3) inimii, (4) vaselor sangvine și (5) presiunii arteriale.
7. Explicați funcția și importanța medulosuprarenalei.
8. Explicați modul în care tonusul simpatic și parasimpatic face ca un organ să fie atît stimulat cît și inhibat de sistemul simpatic sau parasimpatic.
9. Explicați descărcarea în masă a sistemului simpatic și rolul său în reacțiile de stress.
10. În ce mod reacția de stress pregătește un animal pentru activitate crescută?
11. Explicați modul în care dioxidul de carbon și hidrogen-ionii interacționează în controlul debitului sangvin cerebral.
12. Care este importanța deficitului de oxigen pentru reglarea debitului sangvin cerebral?
13. În ce situații sistemul nervos simpatic poate produce o vasoconstricție intensă a vaselor cerebrale?
14. Descrieți formarea, circulația și absorbția lichidului cefalorahidian.
15. Explicați modul în care este controlată presiunea normală a lichidului cefalorahidian. Ce se întîmplă cînd aceasta crește prea mult?
16. Ce este bariera "hematoencefalică" și care este importanța ei?
17. De ce edemul cerebral este atît de grav?

Tractul gastrointestinal

- 42 Tractul gastro-intestinal; controlul nervos, deplasarea alimentelor prin tract și irigația tractului
- 43 Funcția secretorie a tractului alimentar
- 44 Digestia și absorbția în tractul gastrointestinal. Tulburări gastrointestinale

Tractul gastro-intestinal; controlul nervos, deplasarea alimentelor prin tract și irigația tractului

Tractul gastro-intestinal asigură aportul continuu de apă, electroliți și substanțe nutritive necesare organismului. În vederea realizării acestor funcții, este necesară: (1) deplasarea alimentelor prin tractul alimentar; (2) secreția sucurilor digestive și digestia alimentelor; (3) absorbția produșilor de digestie, a apei și a electroliților; (4) circulația sîngelui prin segmentele tubului digestiv în vederea transportului substanțelor absorbite; (5) controlul acestor funcții prin intermediul sistemului nervos și endocrin.

Figura 42-1 ilustrează întreg tractul gastro-intestinal. Fiecare parte a acestuia este adaptată funcțiilor lui specifice, unele doar în vederea trecerii simple a alimentelor (cum ar fi esofagul), altele pentru depozitarea alimentelor (ca stomacul), iar altele pentru digestie și absorbție (cum ar fi intestinul subțire). În acest capitol vor fi discutate principiile de bază ale funcționării întregului tract digestiv și deplasarea alimentelor prin acesta.

PRINCIPIILE GENERALE ALE MOTILITĂȚII GASTROINTESTINALE

Caracteristicile peretelui gastrointestinal

Figura 42-2 ilustrează o secțiune tipică a peretelui intestinal, arătînd următoarele straturi de la exterior spre interior: (1) *seroasa*; (2) *stratul muscular longitudinal*; (3) *stratul muscular circular*; (4) *submucoasa* și (5) *mucoasa*. În plus, există un strat subțire de fibre musculare netede, situat în profunzimea mucoasei, numit *muscularis mucosae*. Funcția motorie a intestinului este realizată de către tunicile musculare.

Mușchiul neted gastrointestinal funcționează ca un *sincitiu*. O fibră musculară netedă izolată aparținînd tractului gastrointestinal are lungimea cuprinsă între 200 și 500 μm, iar diametrul între 2 și 10 μm; ele sînt aranjate în mănunchiuri de aprox. 1000 de fibre paralele. În stratul muscular longitudinal

aceste mănunchiuri de fibre sînt dispuse longitudinal în peretele intestinal, în stratul circular ele sînt dispuse concentric, înconjurînd peretele intestinal. În fiecare mănunchi, fibrele musculare sînt conectate din punct de vedere electric unele cu altele, printr-un număr mare de *joncțiuni de tip gap*, ce conferă rezistență minimă la deplasarea intercelulară a ionilor. De aceea, semnalele electrice pot trece rapid de la o celulă la alta.

Fiecare mănunchi de fibre musculare netede este separat de celelalte prin țesut conjunctiv, dar mănunchiurile fuzionează unele cu altele în multe puncte, astfel încît în realitate fiecare strat muscular reprezintă o rețea cu multiple ramificații de fascicule musculare netede. De aceea, fiecare strat muscular funcționează ca un *sincitiu*, adică în momentul cînd un potențial de acțiune este generat undeva în masa musculară, el se răspîndește în mod normal în mușchi în toate direcțiile. Totuși distanța pe care o parcurge depinde de excitabilitatea mușchiului; uneori se oprește după doar cîteva mm, iar alteori parcurge mai mulți cm sau chiar întreaga lungime a intestinului. Există, de asemenea, unele conexiuni între stratul muscular longitudinal și cel circular, astfel încît excitația apărută într-unul din straturi se va transmite și celuilalt.

Activitatea electrică a mușchiului neted gastrointestinal

Mușchiul neted al tractului gastrointestinal prezintă o activitate electrică aproape continuă dar lentă. Aceasta constă din două tipuri de bază de unde electrice: (1) *undele lente* și (2) *spike-urile*, ambele ilustrate în fig. 42-3. În plus, voltajul potențialului membranelor de repaus al fibrei musculare netede gastrointestinale, poate prezenta valori diferite fără să genereze unde electrice, iar aceste particularități pot avea efecte importante în controlul activității motorii a tractului gastrointestinal.

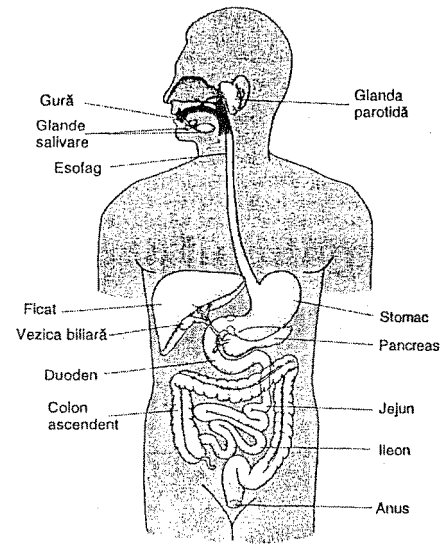


Fig.42-1. Tractul alimentar.

Undele lente. Majoritatea contracțiilor gastrointestinale apar ritmic, iar ritmul acestora este determinat, în special, de frecvența așa numitelor "unde lente" ale potențialului membranar al fibrei musculare netede. Aceste unde ilustrate în fig.42-3, nu sînt potențiale de acțiune. În schimb, ele sînt modificări lente, ondulate ale potențialului membranar de repaus, de origine necunoscută. Aceste unde apar cu o frecvență de 3 pe minut, la nivelul stomacului, și 12 pe minut în intestinul subțire.

Potențialele tip spike (virf). Potențialele de virf sînt potențiale de acțiune adevărate. Ele apar automat, cînd potențialul membranar de repaus al fibrei musculare netede

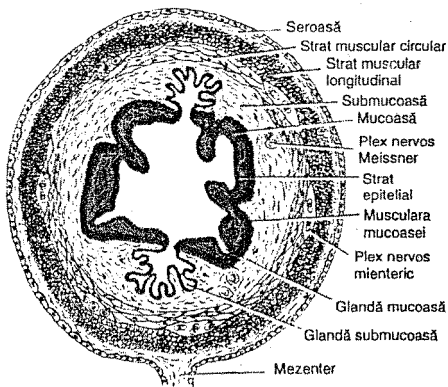


Fig.42-2. Secțiune transversală caracteristică prin intestin.

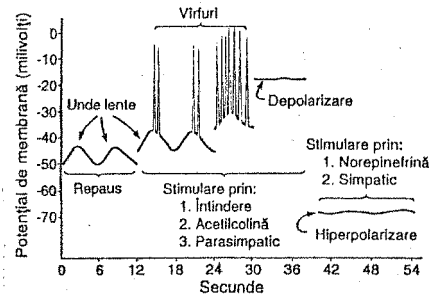


Fig.42-3. Potențialele de membrană în mușchii neted intestinal. Observați undele lente, potențialele spike, depolarizarea totală și hiperpolarizarea, toate avînd loc în diferite condiții fiziologice ale intestinului.

gastrointestinale devine mai pozitiv decît -40 mV (în mod normal potențialul membranar de repaus este între -50 și -60 mV). Astfel, observați în fig.42-3, că de fiecare dată cînd apogeul undelor lente ajunge temporar la peste -40 mV, adică devine mai puțin negativ decît -40 mV, apar la acest nivel potențiale tip spike. Cu cît potențialul undelor lente urcă mai sus, cu atît frecvența potențialelor spike este mai mare, de obicei fiind cuprinsă între 1-10 virfuri/secundă.

Mișcarea unor cantități mari de ioni de calciu, în interiorul fibrei musculare în cursul potențialelor de virf, este cea care determină contracția fibrei musculare netede intestinale, așa cum am mai discutat.

Modificările de voltaj ale potențialului membranar de repaus. În afară de undele lente și de potențialele tip spike, nivelul voltajului potențialului membranar de repaus se poate modifica și el. În condiții normale, potențialul membranar de repaus este de aproximativ -56 mV, dar o multitudine de factori pot modifica nivelul acestuia, ca: (1) întinderea fibrei musculare, (2) stimularea parasimpatică ce secretă acetilcolina la nivelul terminațiilor și (3) stimularea simpatică ce secretă noradrenalină la nivelul terminațiilor.

Ioni de calciu și contracția musculară. Con tracția musculară are loc ca răspuns la pătrunderea calciului în fibra musculară. Așa cum am explicat în capitolul 7, se crede că în mușchiul neted ionii de calciu acționează prin intermediul mecanismului de control al calmodulinei, activînd filamentele de miozină din fibră, determinînd forțe de atracție între acestea și filamentele de actină, în felul acesta producînd contracția musculară.

CONTROLUL NERVOS AL FUNCȚIEI GASTROINTESTINALE

Tractul gastrointestinal are un sistem nervos propriu numit *sistemul nervos enteric*. Acesta se întinde în întregime în peretele intestinal, începînd de la esofag și terminîndu-se la anus. Numărul de neuroni din sistemul enteric este de aproximativ 100.000.000, aproape exact cît numărul neuronilor din măduva spinării; aceasta ilustrează importanța sistemului enteric în controlul funcției gastrointestinale. El controlează, în special, funcția secretorie și motorie a tractului gastrointestinal.

Sistemul enteric este format în special din două plexuri: (1) un plex extern situat între straturile musculare longitudinal și circular, denumit și *plexul mienteric* sau *plexul Auerbach*; și (2) un plex intern, denumit *plexul submucoasă* sau *Meissner*, situat în submucoasă. Conexiunile nervoase din interiorul lor precum și dintre cele două plexuri sînt ilustrate în fig.42-4. Plexul mienteric controlează în special motilitatea gastrointestinală, iar plexul submucoasă controlează în special secreția epitelială locală gastrointestinală și fluxul sangvin local.

Observați în fig.42-4 fibrele simpatic și parasimpatic ce se conectează atît cu plexul mienteric cît și cu plexul submucoasă. Deși sistemul nervos enteric poate funcționa independent de nervii extrinseci, stimularea sistemelor nervoase simpatic și parasimpatic poate activa sau inhiba suplimentar funcțiile gastrointestinale.

De asemenea în fig.42-4 sînt ilustrate terminații nervoase senzoriale cu originea în epitelul sau peretele intestinal, și care apoi trimit fibre aferente atît ambelor plexuri enterice cît și: (1) ganglionilor prevertebrali ai sistemului nervos simpatic, (2) măduvei spinării, și (3) unele fibre mergînd în componența nervilor parasimpatici (nervii vagi, de exemplu) spre trunchiul cerebral. Fibrele nervoase senzitive asigură închiderea unor reflexe locale chiar la nivelul intestinal, precum și a unor reflexe lungi ce au releu fie la nivelul ganglionilor prevertebrali fie în sistemul nervos central.

Tipuri de neurotransmițători secretați de către neuronii enterici

Recerțări recente au identificat douăsprezece sau chiar mai multe substanțe diferite cu rol de neurotransmițători, ce sînt eliberate la nivelul terminațiilor nervoase ale neuronilor enterici. Două dintre ele, cu care sîntem deja familiarizați,

sînt: (1) *acetilcolina* și (2) *noradrenalina*. Altele sînt: (3) *adenosin trifosfatul*, (4) *serotonina*, (5) *dopamina*, (6) *colecistokinina*, (7) *substanța P*, (8) *polipeptidul vasoactiv intestinal - VIP*; (9) *somatostatina*, (10) *leu-enkefalina*, (11) *met-enkefalina*, și (12) *bombezina*. Funcțiile specifice ale multora dintre ele nu sînt încă cunoscute suficient de bine pentru a justifica o discuție mai pe larg, alta în afară de a sublinia următoarele: acetilcolina cel mai adesea stimulează activitatea gastrointestinală; noradrenalina, pe de altă parte, aproape întotdeauna inhibă activitatea gastrointestinală. Aceasta este de asemenea adevărat și pentru adrenalină, care ajunge la tractul gastrointestinal pe cale sangvină, după ce a fost secretată în circulația de medulosuprarenală. Celelalte substanțe transmițătoare menționate mai sus, sînt un amestec de agenți excitatori sau inhibitori, dar importanța lor și chiar funcțiile lor nu sînt încă bine cunoscute.

Controlul autonom al tractului gastrointestinal

Inervația parasimpatică. Cu excepția unui număr redus de fibre ce asigură inervația cavității bucale, a faringelui și a colonului distal, aproape toate fibrele parasimpatică intestinale își au originea în peretele intestinal. Cînd sînt stimulate, determină creșterea activității întregului sistem nervos enteric. Acesta, la rîndul său, amplifică activitatea majorității funcțiilor gastrointestinale, dar nu a tuturor funcțiilor, deoarece unii neuroni enterici inhibă anumite activități.

Inervația simpatică. Fibrele simpatică ale tractului gastrointestinal au originea în segmentele T5 pînă la L2 ale măduvei spinării. În general, stimularea sistemului nervos simpatic inhibă activitatea tractului gastrointestinal determi-

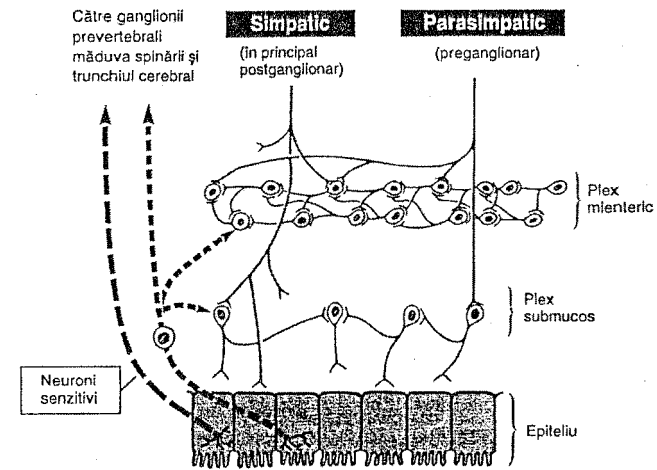


Fig.42-4. Controlul nervos al peretelui intestinal, indicînd: (1) plexurile mienteric și submucoasă; (2) controlul extrinsec al acestor plexuri efectuat de către sistemele nervoase simpatic și parasimpatic; (3) fibre senzitive de la nivelul epitelului luminal și peretelui intestinal către plexurile enterice și de aici către ganglionii prevertebrali, măduva spinării și trunchiul cerebral.

nind efecte opuse stimulării parasimpatice. Acest sistem își exercită efectele în două moduri diferite: (1) în proporție mică, prin efect direct al noradrenalinei asupra mușchului neted, pe care îl inhibă, și (2) în proporție mai mare prin efectul inhibitor al noradrenalinei asupra neuronilor sistemului nervos enteric. Astfel, stimularea simpatică puternică poate bloca total deplasarea alimentelor de-a lungul tractului gastrointestinal.

TIPURILE FUNCȚIONALE DE MIȘCĂRI ALE TRACTULUI GASTROINTESTINAL

La nivelul tractului gastrointestinal apar două tipuri principale de mișcări: (1) *mișcări propulsive*, ce determină deplasarea anterogradă a alimentelor de-a lungul tractului cu o viteză adecvată digestiei și absorbției și (2) *mișcări de amestec*, ce mențin conținutul intestinal tot timpul bine amestecat.

Mișcările de propulsie – peristaltismul

Mișcarea propulsivă de bază a tractului gastrointestinal este mișcarea peristaltică, ilustrată în fig.42-5. Un inel contractil apare în jurul intestinului și apoi acesta se deplasează anterograd; este analog cu a prinde un tub distensibil între degete, apoi strângem degetele și alunecăm ușor în josul tubului. Evident, orice material existent în fața inelului contractil se va deplasa înainte.

Stimulul obișnuit pentru declanșarea mișcărilor peristaltice este *distensia*. Aceasta înseamnă că, atunci când cantități mari de alimente se colectează într-un anumit punct intestinal, întinderea pereților intestinali stimulează local intestinul și apare un inel contractil la 2-3 centimetri deasupra punctului care a inițiat mișcarea peristaltică.

Acest model complex peristaltic nu poate apărea în absența plexului mienteric. De aceea, frecvent acesta este denumit și *reflex mienteric*, sau simplu *reflex peristaltic*. Reflexul peristaltic împreună cu deplasarea în direcția anusului, a unei peristaltice se numește "legea intestinului".

Mișcările de amestec

Mișcările de amestec sînt diferite în diferitele părți ale tractului alimentar. În anumite arii, contracțiile peristaltice însele determină amestecul. Acest fenomen este în special adevărat cînd conținutul intestinal este blocat în progresia

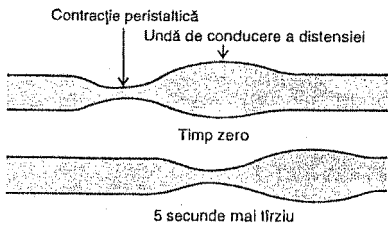


Fig.42-5. Peristaltismul

lui de către un sfincter, astfel încît unda peristaltică poate mai degrabă să amestece conținutul intestinal decît să-l propulseze. Pe de altă parte, *contracțiile constrictive locale* apar la fiecare cîțiva centimetri în peretele intestinal. Aceste contracții de obicei durează doar cîteva secunde; apoi apar noi contracții în alte puncte ale intestinului, în felul acesta conținutul intestinal este "tocat". Aceste mișcări peristaltice și constrictive au caractere diferite în diversele părți ale tractului gastrointestinal în vederea obținerii unui amestec și a unei propulsii corespunzătoare; ele vor fi discutate pentru fiecare parte a tractului în următoarele capitole.

TRANSFORMĂRILE SUFERITE DE ALIMENTE ÎN CAVITATEA BUCALĂ, FARINGE ȘI ESOFAG

Masticația

Dinții sînt admirabil proiectați în vederea masticației; dinții anteriori (incisivii) au rol de tăiere, iar dinții posteriori (molarii) au rol de măcinare. Toți mușchii mandibulari acționează împreună și pot determina ocluzia dinților cu o forță de 25 kg la nivelul incisivilor și de 100 kg la nivelul molarilor.

Majoritatea mușchilor masticatori sînt inervați de ramura motorie a nervului V cranian, iar procesul masticației este controlat de nucleii ai trunchiului cerebral. Stimularea formațiunii reticulate din apropierea centrilor gustativi din trunchiul cerebral poate determina mișcări masticatorii ritmice continue. De asemenea stimularea unor arii hipotalamice, amigdaline și chiar corticale din apropierea arii senzitive gustative și olfactive poate determina masticație.

O mare parte a procesului masticator poate avea la bază *reflexul masticator*, care poate fi explicat după cum urmează: prezența bolului alimentar în cavitatea bucală determină un reflex inhibitor asupra mușchilor masticatori, ceea ce permite coborîrea mandibulei. Coborîrea mandibulei în schimb inițiază un reflex de întindere al mușchilor mandibulei ce conduce la *rebound-ul* contractil. Aceasta automat ridică mandibula și determină ocluzia dinților, dar totodată comprimă din nou bolul alimentar pe mucoasa bucală, ceea ce determină inhibiția încă o dată a mușchilor masticatori, permițînd mandibulei coborîrea cît și rebound-ul mușchilor acestora; și aceasta se repetă iar și iar.

Masticația ajută la digestia alimentelor din următorul motiv simplu: datorită faptului că *enzimele digestive acționează doar pe suprafața particulelor alimentare*, rata digestiei este dependentă în mare măsură de suprafața totală expusă secrețiilor intestinale. De asemenea triturarea alimentelor în particule foarte fine previne excoziațiile de la nivelul tractului gastro-intestinal și grăbește evacuarea alimentelor din stomac în intestinul subțire și respectiv în toate porțiunile următoare ale tractului.

Degluțiția

În general, degluțiția poate fi împărțită în: (1) etapa voluntară, ce inițiază procesul degluțiției, (2) etapa faringiană, care este involuntară și constă din trecerea alimentelor din faringe în esofag, și (3) etapa esofagiană, de asemenea involuntară, ce determină trecerea alimentelor din esofag în stomac.

Etapă voluntară a masticației. În momentul în care alimentele sînt gata pentru a fi înghițite, ele sînt în mod voluntar împinse posterior în faringe datorită presiunii pe care o exercită limba prin mișcarea ei în sus și posterior asupra palatului moale, așa cum este ilustrat în fig.42-6. De acum încolo, procesul degluțiției devine în întregime, sau aproape în întregime automat și în mod obișnuit nu mai poate fi oprit.

Etapă faringiană a degluțiției. Pe măsură ce bolusul pătrunde în faringe, simulează *arile receptoare* din jurul intrării în faringe, în special la nivelul pilierilor tonșitari. Impulsurile de la acest nivel ajung la trunchiul cerebral și inițiază o serie de contracții musculare faringiene automate, după cum urmează:

1. Palatul moale este împins în sus închizînd choanele.
2. Plicile palatofaringiene de pe fiecare parte a faringelui sînt trase medial, apropiindu-se unele de celelalte. În felul acesta, aceste plici formează o deschizătură sagitală prin intermediul căreia alimentele trec în faringele lateral.
3. Corzile vocale ale laringelui sînt puternic apropiate, iar laringele este împins în sus și anterior de către mușchii gîtului. Această acțiune combinată cu prezența ligamentelor ce previn deplasarea în sus a epiglotei, determină deplasarea posterioară a epiglotei peste orificiul laringian. Ambele efecte previn pătrunderea alimentelor în trahee.
4. Deplasarea superioară a laringelui de asemenea mărește deschiderea esofagului. În același timp, cei 3-4 cm ai peretelui muscular al esofagului superior, zona denumită și *sfînterul esofagian superior* sau *sfînterul faringoesofagian*, se relaxează, permițînd astfel alimentelor să se deplaseze liber și cu ușurință din faringele posterior în esofagul superior.
5. Concomitent cu ridicarea laringelui și relaxarea sfînterului faringoesofagian are loc contracția întregului perete muscular faringian, începînd cu porțiunea superioară a faringelui, contracție care se propagă în jos ca o undă peristaltică rapidă, ce antrenează succesiv mușchii faringieni mijlocii și inferiori și, în continuare, esofagul, propulsînd astfel alimentele în esofag.

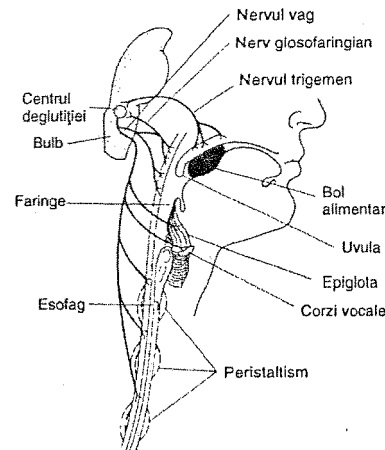


Fig.42-6. Mecanismul degluțiției

În concluzie, evenimentele mecanice ce au loc în etapa faringiană sînt: închiderea traheei, deschiderea esofagului și apariția unei unde peristaltice rapide cu originea în faringe, care împinge bolul alimentar în esofagul superior. Întreg acest proces durează 1-2 secunde.

Controlul nervos al etapei faringiene a degluțiției. Etapele succesive ale degluțiției sînt controlate automat, în ordine, de către arii neuronale distribuite în substanța reticulată bulbară și porțiunea inferioară a punții. Secvențele reflexului de degluțiție sînt aceleași pentru fiecare degluțiție individuală, iar durata întregului ciclu rămîne de asemenea constantă pentru fiecare degluțiție. Ariile bulbare și cele pontine inferioare formează împreună *centrul degluțiției*.

Etapă faringiană a degluțiției este în principal un act reflex. Aproape niciodată nu este inițiată de stimularea directă a centrului degluțiției de către regiuni superioare ale sistemului nervos central. În schimb este aproape întotdeauna inițiată de deplasarea voluntară a alimentelor către regiunea posterioară a cavității bucale, de unde se inițiază reflexul de degluțiție.

Efectul etapei faringiene a degluțiției asupra respirației. Întreaga etapă faringiană durează mai puțin de 1-2 secunde, întrerupînd astfel ciclul respirator doar pentru o fracțiune din durata obișnuită a unui ciclu respirator. Centrul degluțiției inhibă specific centrul respirator bulbar pe durata degluțiției, oprind respirația în orice punct al ciclului respirator, permițînd desfășurarea degluțiției. Astfel, chiar și atunci cînd o persoană vorbește, degluțiția întrerupe respirația un timp atît de scurt, încît este neabăgat în seamă.

Etapă esofagiană a degluțiției

Esofagul are în principal rolul de a transporta alimentele din faringe în stomac, iar mișcările lui sînt organizate specific în vederea acestei funcții.

În mod normal esofagul prezintă două tipuri de mișcări peristaltice – *peristaltism primar* și *peristaltism secundar*. Peristaltismul primar este doar o continuare a unei peristaltice care începe în faringe și se propagă la esofag în timpul etapei faringiene a degluțiției. Această undă ajunge de la faringe la stomac în aproximativ 8-10 secunde. Totuși, dacă unda peristaltică primară nu reușește să deplaseze spre stomac alimentele care au pătruns în esofag, atunci apar *unde peristaltice secundare*, datorate distensiei esofagului, "secundară" prezenței alimentelor la acel nivel. Ele continuă pînă cînd alimentele sînt propulsate în stomac. Aceste unde peristaltice secundare sînt inițiate parțial de către circuite neuronale intrinseci ale sistemului nervos enteric esofagian și parțial de reflexe transmise prin *fibre aferente vagale* de la esofag la bulb și apoi înapoi prin *fibre eferente vagale*.

Relaxarea receptivă a stomacului. Pe măsură ce unda peristaltică se deplasează spre stomac, o undă de relaxare, transmisă prin neuroni mienterici inhibitori, precede contracția. Mai mult decît atît, întreg stomacul și într-o măsură mai mică chiar și duodenul se relaxează cînd această undă ajunge la nivelul esofagului inferior; în felul acesta cavitățile respective sînt pregătite în vederea primirii alimentelor aduse de esofag în cursul degluțiției.

Rolul sfînterului esofagian inferior (sfînterul gastroesofagian)

La capătul terminal al esofagului, pe o porțiune de aproximativ 2-5 cm deasupra joncțiunii cu stomacul, musculatura

circulară esofagiană este ușor îngroșată, funcționând ca un *sfincter esofagian inferior* sau *sfincter gastroesofagian*. Acest sfincter prezintă o contracție tonică, în contrast cu porțiunile mijlocii și superioare ale esofagului care rămân în mod normal complet relaxate. Totuși, când o undă peristaltică de deglutiție traversează esofagul, "relaxarea receptivă" care o precede determină relaxarea sfincterului esofagian inferior în fața unei peristaltice și permite propulsarea cu ușurință în stomac a alimentelor înghițite.

Conținutul gastric este puternic acid și conține multe enzime proteolitice. Mucoasa esofagiană, cu excepția ultimei porțiuni optime și superioare care rămân în mod normal complet relaxate. Din fericire, contracția tonică a sfincterului esofagian inferior contribuie la prevenirea unui reflux gastro-esofagian semnificativ, cu excepția situațiilor anormale.

FUNCȚIILE MOTORII ALE STOMACULUI

Funcțiile motorii ale stomacului sînt trei: (1) de depozitare a unor cantități mari de alimente pînă cînd pot fi primite de duoden, (2) de amestec a alimentelor cu secrețiile gastrice pînă cînd formează un amestec semilichid, numit *chim* și (3) de golire lentă a alimentelor din stomac în intestinul subțire cu o rată adecvată unei digeșții și absorbții corespunzătoare de către intestinul subțire.

Figura 42-7 ilustrează anatomia de bază a stomacului. Din punct de vedere fiziologic, stomacul poate fi împărțit în două porțiuni majore: (1) corpul și (2) porțiunea antrală a stomacului.

Funcția de depozit a stomacului

Pe măsură ce alimentele pătrund în stomac, ele formează cercuri concentrice la nivelul corpului gastric, ultimele alimente introduse aflîndu-se în apropierea cardiei, iar cele mai timpurii situndu-se în apropierea pereților gastrici. În mod normal, cînd alimentele pătrund în stomac, datorită unui reflex vagal, are loc o reducere marcată a tonusului muscular al pereților gastrici, astfel încît peretele poate să se distîndă progresiv, adaptîndu-se unor cantități din ce în ce mai mari de alimente, pînă la limita de 1,5 litri. Presiunea intragastrică rămîne scăzută pînă ce este atinsă această limită.

Funcția de amestec și de propulsie a alimentelor în stomac – ritmul electric de bază al stomacului

Securile digestive ale stomacului sînt secretate de *glandele gastrice* care tapetează aproape întreg peretele corpului gastric, cu excepția unei fișii de pe mica curbă a stomacului. Aceste secreții vin în contact imediat cu alimentele aflate în vecinătatea mucoasei gastrice. În același timp, *unde de contracție peristaltică* slabe, denumite și *unde de amestec*, se deplasează de-a lungul stomacului spre antrum, cîte una la aproximativ 20 secunde. Aceste unde sînt inițiate de un *ritm electric de bază* (denumit și REB), ce constă din "unde electrice lente" ce apar spontan în peretele gastric.

Pe măsură ce undele lente se deplasează în stomac, ele nu determină doar amestecul secrețiilor al alimentele dispuse

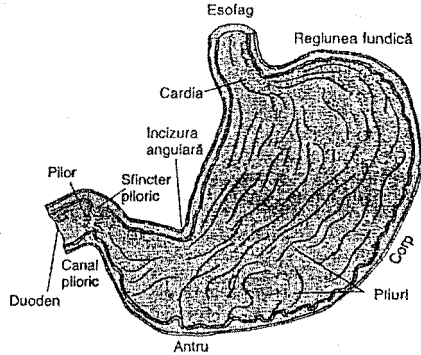


Fig. 42-7. Anatomia fiziologică a stomacului

la periferia cavității gastrice; aceste unde determină de asemenea și propulsia ușoară a alimentelor spre antru.

Pe măsură ce undele constrictoare progresează de la corpul stomacului spre antrum, ele devin din ce în ce mai intense, unele dintre ele devenind extrem de intense și determinînd *inele puternice de contracție peristaltică*, ce forțează deplasarea sub mare presiune a conținutului antral spre pilor. Aceste inele de contracție joacă de asemenea un rol important în amestecul în continuare al conținutului gastric. Lucrurile se petrec în felul următor: de fiecare dată cînd o undă peristaltică traversează antrul spre pilor, ea pătrunde adînc în conținutul antral. Totuși, deschiderea pilorului cu fiecare undă peristaltică este destul de mică și nu permite trecerea în duoden decît a cîtorva mililitri din conținutul antral. Din această cauză, cea mai mare parte a conținutului antral este reîntoarsă spre corpul gastric prin inelul unei peristaltice. Astfel, deplasarea inelelor de contracție peristaltică, combinată cu acțiunea de reîntoarcere, denumită și "retropulsie", este un mecanism extrem de important de amestec al alimentelor în stomac.

Chimul. După ce alimentele au fost amestecate cu secrețiile gastrice, produsul rezultat ce trece în intestin se numește *chim*. Gradul de lichiditate al chimului depinde de cantitatea relativă de alimente și de secreții gastrice, precum și de gradul de digeștie ce a avut loc. Aspectul chimului este semilichid lăptos sau de pastă viscoasă.

Contracțiile de foame. În afară de contracțiile peristaltice care au loc atunci cînd alimentele sînt prezente în stomac, mai există și un alt tip de contracții intense, denumite *contracții de foame*, care se produc atunci cînd stomacul este gol o perioadă lungă de timp. Acestea sînt contracții peristaltice ritmice ale *corpului gastric*, de obicei mult mai intense la tineri sănătoși cu un tonus gastro-intestinal crescut; de asemenea ele sînt mult crescute în hipoglicemie.

Contracțiile de foame sînt de obicei asociate cu o senzație de foame și de aceea reprezintă o modalitate importantă prin care tractul alimentar determină amplificarea activității motorii a animalului în vederea obținerii hranei.

Evacuarea stomacului

Golirea stomacului este datorată în primul rînd intensității contracțiilor peristaltice ale antrului gastric. În același timp,

golirea este împiedicată prin diverse grade de rezistență pe care pilorul le opune trecerii chimului.

Contracțiile peristaltice intense antrale din cursul golirii gastrice. Cea mai mare parte a timpului contracțiile antrale sînt slabe și au rol în special de amestec a alimentelor cu secrețiile gastrice. Totuși, aproximativ 20% din timpul în care alimentele stau în stomac, contracțiile antrale devin foarte intense și se propagă spre antrum nu sub formă de contracții slabe, de amestec, ci ca puternice unde de contracție circulară. Pe măsură ce stomacul se golește progresiv, aceste contracții iau start din ce în ce mai sus în corpul gastric, prelînd în mod gradat din alimentele depozitate în porțiunile inferioare ale corpului și adăugîndu-le chimului antral. Aceste contracții peristaltice intense, generează deseori presiuni de 50-70 cm H₂O, fiind de aproape 6 ori mai puternice decît undele peristaltice de amestec. Astfel, intensitatea peristaltismului antral este factorul principal ce determină rata golirii gastrice.

Rolul pilorului în controlul golirii gastrice. Orificiul distal al stomacului este reprezentat de pilor. Aici grosimea musculară circulară este cu 50-100% mai mare decît în porțiunile inițiale ale antrumului gastric, și de asemenea rămîne aproape tot timpul într-o ușoară stare de contracție tonică. De aceea, mușchiul circular piloric este denumit și *sfincter piloric*.

În ciuda contracției tonice a sfincterului piloric, pilorul rămîne de obicei ușor întredeschis, putînd fi traversat cu ușurință de cantități relativ mari de apă și lichide. Pe de altă parte, această constricție previne trecerea particulelor mari alimentare pînă ce ele nu au fost amestecate și au format chimul cu o consistență aproape lichidă.

Totuși, gradul de constricție pilorică poate fi crescut sau scăzut de influențe nervoase și umorale provenite atît de la stomac cît și de la duoden, așa cum se va discuta pe scurt. Astfel pilorul ia parte la controlul golirii stomacului alături de contracțiile antrale.

Reglarea evacuării gastrice

Rata cu care stomacul se golește este reglată de stimuli proveniți atît de la nivelul stomacului cît și al duodenului, fiecare dintre acestea avînd finalități diferite.

Factorii gastrici ce determină golirea

Efectul volumului de alimente din stomac asupra ratei golirii. Este foarte ușor de admis că prin creșterea volumului gastric s-ar putea determina accelerarea golirii stomacului. Totuși nu creșterea presiunii de umplere este cea care determină accelerarea golirii stomacului, deoarece în limitele volumului normal, creșterea de volum nu determină creșteri semnificative de presiune. Pe de altă parte, destînderea pereților gastrici inițiază reflexe vagale și mienterice locale, ambele crescînd activitatea pompei pilorice și inhibînd ușor în același timp sfincterul piloric. Astfel, aceste reflexe de întîndere joacă un rol important în golirea stomacului.

Efectul hormonului gastrină asupra golirii stomacului. În următorul capitol vom vedea că destînderea, la fel ca și prezența unor anumite tipuri de alimente în stomac – în special carnea – determină de asemenea eliberarea de către mucoasa antrală a unui hormon denumit gastrină, acesta avînd efecte puternice de stimulare a secreției gastrice acide de către glandele fundice. Gastrina are, de asemenea, un efect stimulator moderat

asupra funcțiilor motorii gastrice. Mult mai importantă este acțiunea de a crește activitatea pompei pilorice. În felul acesta are un rol important în declanșarea golirii gastrice.

Factorii duodenali care inhibă golirea gastrică

Efectul inhibitor al reflexelor nervoase enterogastrice de la nivelul duodenului. Cînd alimentele pătrund în duoden, în peretele acestuia sînt inițiate multiple reflexe nervoase ce ajung la stomac încetinînd sau oprînd golirea gastrică, dacă volumul de chim ajuns în duoden este prea mare. Aceste reflexe sînt mediate în special prin sistemul nervos enteric din peretele intestinal. Aceste reflexe au două efecte asupra golirii gastrice: în primul rînd, inhibă contracțiile propulsive antrale și în al doilea rînd, crește ușor pînă la moderat tonusul sfincterului piloric.

Printre factorii ce sînt continui monitorizați în duoden și care pot stimula reflexele enterogastrice cităm:

1. Gradul de distensie al duodenului;
2. Prezența oricărui grad de iritație a mucoasei duodenale;
3. Gradul de aciditate al chimului duodenal;
4. Gradul de osmolalitate al chimului;
5. Prezența unor anumiți produși de degradare în chim, în special produși de degradare a proteinelor și, probabil într-o măsură mai mică, a lipidelor.

Feedback-ul hormonal duodenal de inhibare a golirii gastrice – rolul grăsimilor. Nu numai reflexele nervoase din duoden inhibă golirea stomacului, ci și hormonii eliberați din porțiunea inițială a intestinului. Stimulul pentru eliberarea acestor hormoni este reprezentat în special de grăsimile ce pătrund în duoden, deși și alte tipuri de alimente pot determina eliberări hormonale, însă în proporție mai mică.

Pătrunzînd în duoden, grăsimile mobilizează cîteva tipuri de hormoni din epitelul duodenal și jejunul, fie legîndu-se cu "receptori" în celulele epiteliale, fie în alte moduri. Acești hormoni sînt transportați de torentul sanguin la stomac, unde: (1) inhibă activitatea pompei pilorice și în același timp (2) cresc ușor contracția sfincterului piloric. Aceste efecte sînt importante deoarece grăsimile sînt digerate mult mai încet decît majoritatea alimentelor.

Din nefericire, încă nu este foarte clar care sînt exact hormonii ce determină inhibiția hormonală prin feedback a stomacului. Cel mai puternic pare a fi *colecistokinina* (CCK), care este eliberată din mucoasa jejunală ca răspuns la prezența unui chim bogat în grăsimi. Acest hormon acționează ca un inhibitor competitiv ce blochează creșterea motilității gastrice determinate de gastrină. Un alt hormon este *secretina*, care este eliberată în special de mucoasa duodenală ca răspuns la pătrunderea chimului gastric acid prin pilor. Acest hormon are un efect general, dar slab, de scădere a motilității gastrointestinale.

În concluzie, o serie de hormoni sînt cunoscuți ca intervenînd în mecanismul de inhibare a golirii gastrice, ori de cîte ori pătrund din stomac în duoden cantități excesive de chim, în special acid sau bogat în grăsimi. CCK este probabil cel mai important.

Rezumatul controlului golirii gastrice

Golirea gastrică este controlată într-un grad moderat de o serie de factori gastrici ca: gradul de umplere a stomacului și

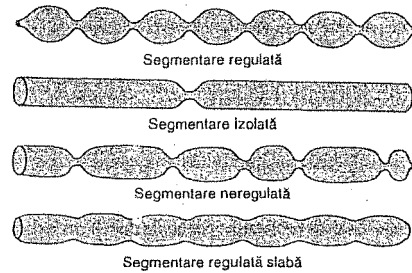


Fig.42-8. Mișcările de segmentare din intestinul subțire

efectul excitator al gastrinei asupra peristaltismului antral. Totuși, probabil un control mult mai important asupra golirii stomacului rezultă din semnalele de feedback de la nivelul duodenului, incluzând atât reflexele de feedback entero-gastrice cât și feedback-ul hormonal. Aceste două mecanisme inhibitorii de feedback lucrează împreună pentru a încetini rata de golire a stomacului când: (1) prea mult chim este deja în intestinul subțire sau (2) chimul este excesiv de acid, conține prea multe proteine neprelucrate sau grăsimi, este hipoton sau hipertonic, sau este iritant. Astfel rata de golire a stomacului este limitată la cantitatea de chim pe care o poate prelucra intestinul subțire.

MIȘCĂRILE INTESTINULUI SUBȚIRE

Mișcările de la nivelul intestinului subțire, la fel ca oriunde în tractul gastrointestinal, pot fi împărțite în *contracții de amestec și contracții propulsive*. Totuși, în mare măsură această separare este artificială deoarece, în principiu, toate mișcările intestinului subțire determină cel puțin în proporții diferite atât amestec cât și propulsie. Redăm în continuare clasificarea uzuală a acestor procese.

Contracțiile de amestec (contracțiile segmentare)

Cînd o porțiune a intestinului subțire este destinsă de chim, întinderea pereților intestinali determină apariția în lungul intestinului a unor contracții concentrice localizate, separate prin anumite intervale. Lățimea unui asemenea inel de contracție este de aproximativ 1 cm, astfel încît fiecare set de contracții determină "segmentarea" intestinului subțire, așa cum este ilustrat în fig.42-8, împărțind intestinul în segmente spațiate care au aspectul unui "lanț de cîrnăciori". Cînd un set de contracții segmentare se relaxează, începe un nou set, dar aceste contracții apar în puncte situate la jumătatea distanței dintre contracțiile precedente. Aceste contracții segmentare "fragmentează" chimul de 8-12 ori pe minut, în felul acesta determinînd amestecarea progresivă a particulelor alimentare solide cu secrețiile intestinului subțire.

Frecvența maximă a contracțiilor segmentare ale intestinului subțire este determinată de frecvența undelor lente din peretele intestinal, care reprezintă ritmul electric de bază, așa cum am discutat mai înainte. Deoarece frecvența acestora este de aprox. 12 pe minut în duoden și jejunul proximal,

frecvența maximă a contracțiilor segmentare în aceste zone este de aprox. 12 pe minut. În ileonul terminal însă, frecvența maximă este de obicei de 8-9 contracții pe minut.

Mișcările de propulsie

Peristaltismul intestinului subțire. Chimul este propulsat în intestinul subțire de undele peristaltice. Acestea pot să apară în orice parte a intestinului subțire, și se deplasează în direcție anală cu o viteză de 0,5-2 cm/s, și se mai rapid în intestinul proximal și mai lent în intestinul terminal. Totuși ele sînt în mod normal foarte slabe și de obicei se sting după ce traversează doar 3-5 cm, foarte rar ajung să traverseze 10 cm, astfel încît deplasarea chimului este foarte slabă; atât de slabă de fapt încît deplasarea netă a chimului de-a lungul intestinului este de aprox. 1 cm/min. Aceasta înseamnă că timpul necesar chimului pentru a trece de la pilor la valva ileocecală este în mod normal de 3-5 ore.

Controlul nervos și umoral al peristaltismului. Activitatea peristaltică a intestinului subțire crește postprandial. Acest fapt este determinat parțial de începerea pătrunderii chimului în duoden, dar și de așa numitul *reflex gastroenteric* care este inițiat de distensia stomacului și transmis în special prin plexul mienteric de la peretele stomacului la cel al intestinului subțire.

În afară de semnalele nervoase, peristaltismul intestinal mai este afectat și de către o serie de factori hormonal. Aceștia includ *gastrina*, *colecistokina*, *insulina* și *serotonina*, toți crescînd motilitatea intestinală, fiind secretați în diversele faze digestive. Pe de altă parte, *secretina* și *glucagonul* inhibă motilitatea intestinului subțire. Din nefericire, importanța cantitativă a fiecăruia din acești factori hormonalii în controlul motilității este discutabilă.

Hiperactivitatea peristaltică. (Peristaltic Rush). Deși peristaltismul intestinului subțire este foarte slab în mod normal, iritarea intensă a mucoasei intestinale, așa cum apare în unele cazuri de severe diaree infecțioase, poate provoca unde peristaltice puternice, foarte rapide denumite *rush peristaltic*. Acestea sînt inițiate parțial de reflexe nervoase extrinseci către trunchiul cerebral și înapoi spre intestin și, parțial, de stimularea reflexelor plexului mienteric. Aceste contracții peristaltice puternice traversează apoi în câteva minute distanțe mari de intestin subțire, măturînd conținutul intestinal în colon și în felul acesta intestinul subțire fiind eliberat de chimul excesiv de iritant sau de distensia excesivă.

Rolul valvei ileocecale

Un rol important al valvei ileocecale este de a preveni refluxul conținutului fecal din colon în intestinul subțire. Așa cum este ilustrat în fig.42-9, buzele valvei ileocecale protruzionează în lumenul cecului și de aceea sînt puternic închise în momentul în care presiunea din cec crește și tinde să împingă conținutul cecal înapoi, forșînd buzele valvei. În mod normal, valva rezistă la o presiune de 50-60 cm H₂O.

În plus, imediat deasupra valvei ileocecale, pe o lungime de cîțiva centimetri, peretele ileonului prezintă un strat muscular îngrosat denumit *sfincter ileocecal*. În mod normal, acesta se află într-o stare de ușoară contracție, întîrziînd evacuarea conținutului ileal în cec, exceptînd perioadele imediat de după ingestie, cînd reflexul gastroileal determină

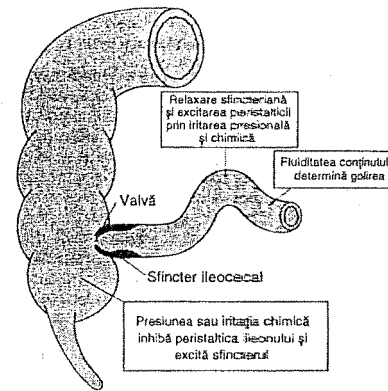


Fig.42-9. Eliminarea la golire a valvei ileocecale

intensificarea peristaltismului în ileon. De asemenea *gastrina*, eliberată din mucoasa stomacului ca răspuns la prezența alimentelor în stomac, crește contracțiile ileale și relaxează sfincterul ileocecal.

Rezistența la golire a valvei ileocecale prelungește șederea chimului în ileon, în felul acesta facilitînd absorbția. Doar o cantitate de 1500 ml de chim se evacuează în cec zilnic.

Controlul prin feedback al sfincterului ileocecal de către reflexele provenite de la cec. Gradul de contracție al sfincterului ileocecal, precum și intensitatea peristaltismului la nivelul ileonului terminal, sînt controlate de reflexe cu punct de plecare în cec. Ori de cîte ori cecul este destins, contracția sfincterului ileocecal se intensifică, iar peristaltismul ileal este inhibat, înăzîrînd astfel evacuarea suplimentară de chim din ileon. De asemenea, orice iritant la nivelul cecului întîrzie evacuarea. De exemplu, cînd o persoană are un apendice inflamat, iritația acestui vestigiu cecal poate determina un spasm atât de puternic al sfincterului ileocecal și de asemenea poate paraliza ileonul, încît poate bloca complet golirea acestuia. Reflexele de la cec spre sfincterul ileocecal și ileon sînt mediate atât local pe calea plexului mienteric cât și prin intermediul nervilor extrinseci, în special reflexe de la ganglionii simpatici prevertebrali.

MIȘCĂRILE COLONULUI

Principalele roluri ale colonului sînt: (1) absorbția apei și a electroliților din chim și (2) depozitarea materiilor fecale pînă la expulzia lor. Jumătatea proximală a colonului, ilustrată în fig.42-10, este răspunzătoare în principal de absorbție, iar jumătatea distală de depozitare. Deoarece pentru aceste funcții nu sînt necesare mișcări intense, mișcările de la nivelul colonului sînt de obicei lente. Deși într-o manieră lentă, mișcările au totuși caracteristici similare celor de la nivelul intestinului și pot fi ele împărțite în mișcări de amestec și de propulsie.

Mișcările de amestec - haustrațiile. Într-o manieră similară cu a mișcărilor de segmentare ale intestinului subțire, la nivelul colonului apar contracții circulare mari. Concomitent, musculatura longitudinală a colonului, agregată

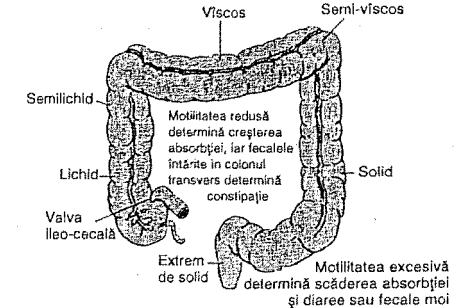


Fig.42-10. Funcțiile de absorbție și depozitare ale intestinului gros

în trei benzi longitudinale, denumite *tenii*, se contractă și ea. Aceste contracții combinate ale musculaturii circulare și longitudinale determină proiecția în afară a zonelor nestimulate ale peretelui colic, sub forma unor saci denumite *haustre*. De obicei, aceste contracții, odată inițiate, ating maximum de intensitate în aprox. 30 secunde și dispar în următoarele 60 secunde. De asemenea cînd apar, ele se deplasează lent în direcție anală în timpul perioadei lor de contracție, determinînd o propulsie minoră a conținutului colic. După alte cîteva minute, apar noi contracții hausturale în arii învecinate. În felul acesta conținutul colic este progresiv împins spre colonul sigmoid. În cursul acestei progresii, tot materialul fecal este expus gradat la suprafața colonului, iar substanțele dizolvate și apa sînt progresiv absorbite. Astfel, din cei 1500 ml de chim, doar 80-200 ml se pierd prin fecale.

Mișcările propulsive - "mișcările în masă". Unde peristaltice identice cu cele înfîlțite în intestinul subțire, pot fi cu greu observate în colon. În schimb, propulsia rezultă în principal prin: (1) *contracții hausturale* în direcție anală - deja discutate - și (2) *mișcări în masă*.

În colonul transvers și sigmoid, mișcările în masă au îndeosebi rol propulsiv. Aceste mișcări apar de obicei de cîteva ori pe zi; cele mai numeroase durează aprox. 15 min. în prima oră de la micul dejun.

O mișcare în masă este un tip de peristaltism modificat caracterizat prin următoarea secvență de evenimente: în primul rînd, apare un inel constrictiv într-un punct destins sau iritat al colonului, de cele mai multe ori în colonul transvers, apoi, rapid 20 cm sau mai mult din colonul *distal* față de acest punct, se contractă în bloc, asemănător unei mase unice, forșînd materiile fecale conținute în acel segment să se deplaseze în josul colonului. Forța acestor contracții se dezvoltă progresiv timp de aprox. 30 secunde, iar relaxarea se produce în următoarele 2-3 minute după care pot apărea alte contracții de acest gen tot mai distal față de cele precedente, deplasîndu-se în continuare de-a lungul colonului. Toate aceste serii de mișcări în masă durează între 10 minute și o jumătate de oră. Dacă defecația nu apare în acest timp, un nou set de mișcări în masă nu apare decît după o jumătate de zi sau chiar în ziua următoare.

Inițierea mișcărilor în masă de către reflexele gastrocolice și duodenocolice. Apariția mișcărilor în masă imediat postprandial este facilitată de *reflexele gastrocolice și duodenocolice*. Aceste reflexe sînt provocate de distensia stomacului și a duodenului. După secționarea nervilor

extrinseci, aceste reflexe se produc, dar cu o intensitate foarte slabă, probabil datorită faptului că stimulii reflexi conduși prin nervii extrinseci ai sistemului nervos autonom determină cea mai mare parte a intensității reflexelor gastrocolic și duodenocolic.

Iritația colonului poate de asemenea iniția mișcări intense în masă. De exemplu, când o persoană prezintă o stare ulcerosă a colonului (*colita ulcerosă*), aceasta are frecvent mișcări în masă ce persistă aproape tot timpul.

De asemenea, mișcările în masă pot fi inițiate prin stimularea intensă a sistemului nervos parasimpatic.

Defecația

În marea majoritate a timpului, rectul nu conține materii fecale. Acest fapt rezultă parțial datorită existenței la nivelul joncțiunii sigmoido-rectale, la aprox. 20 cm de anus, a unui sfincter funcțional slab. Totuși, când o mișcare în masă forțază fecalele în rect, este inițiată dorința de defecație, inclusiv contracția reflexă a rectului și relaxarea sfincterelor anale.

Trecerea continuă a materiilor fecale prin orificiul anal (incontinența fecală – n.trad.) este prevenită de contracția tonică a: (1) *sfincterului anal intern*, o îngroșare a musculaturii netede circulare de la nivelul anusului, și de (2) *sfincterului anal extern*, format din fibre musculare voluntare, striate ce înconjoară sfincterul anal intern și se întinde distal de el; sfincterul anal extern este controlat de fibre nervoase ale nervilor rușinoși, ce aparțin sistemului nervos somatic, deci este sub *control voluntar, conștient*.

Reflexele de defecație. În mod normal defecația este inițiată de *reflexe de defecație*. Unul din aceste reflexe este un *reflex intrinsec*, mediat prin sistemul nervos local, enteric. Adică, în momentul pătrunderii materiilor fecale în rect, distensia pereților rectali generează semnale aferente ce se transmit *plexului mienteric*, acesta inițind unde peristaltice în colonul descendent, sigmoid și rect forțând fecalele spre anus. Pe măsură ce unda peristaltică se aproprie de anus, sfincterul anal intern este relaxat de semnale inhibitorii provenite de la nivelul plexului mienteric; dacă în același timp sfincterul anal extern este relaxat voluntar, defecația va avea loc.

Totuși, reflexul intrinsec al defecației este foarte slab; pentru a fi eficient el trebuie întărit printr-un *reflex parasimpatic de defecație* ce implică segmentele sacrale ale măduvei spinării, așa cum se poate vedea în fig.42-11. Când sînt stimulate terminațiile nervoase de la nivelul rectului, sînt transmise semnale spre măduva spinării și, de aici, prin fibre eferente parasimpatice aparținînd *nervilor pelvici*, pornesc comenzi contractile spre colonul descendent, sigmoid, rect și anus, închizîndu-se astfel reflexul. Aceste semnale parasimpatice cresc intensitatea undelor peristaltice și relaxează sfincterul anal intern, astfel convertind defecația intrinsecă dintr-o mișcare slabă, ineficientă, într-un act motor puternic. Acesta este uneori eficient în vederea golirii dintr-o mișcare a intestinului gros, evacuuîndu-se întreg conținutul de la flexura splenică a colonului pînă la anus. Semnalele aferente ce pătrund în măduva spinării inițiază și alte efecte, cum ar fi: inspirație profundă, închiderea gotei, contracția mușchilor abdominali în vederea împingerii conținutului fecal, determinînd în același timp și coborîrea planșeului pelvin pentru a ajuta la expulzarea fecalelor.

Totuși, în afara reflexelor de defecație, mai sînt necesare și alte condiții pentru ca defecația să aibă loc. La o persoană

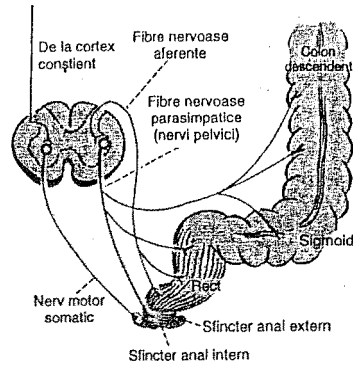


Fig.42-11. Căile aferente și eferente ale mecanismului parasimpatic pentru întărirea reflexului de defecație.

cu obiceiuri igienice formate, relaxarea sfincterului intern și deplasarea materiilor fecale spre anus inițiază în mod normal o contracție aproape instantanee a sfincterului extern, care va preveni temporar defecația. Cu excepția copiilor și a persoanelor inapte din punct de vedere mental, starea de conștiență stăpînește controlul voluntar al sfincterului anal extern și fie că îl relaxează permițînd defecația, fie că îl contractă atunci cînd condițiile sociale nu sînt acceptabile.

DEBITUL SANGVIN GASTROINTESTINAL

Vasele de sînge ale sistemului gastro-intestinal aparțin unui sistem mult mai extins, *sistemul circulator splanhnic*, ilustrat în fig.42-12. Acesta include irigația sangvină a tractului alimentar propriu-zis, plus irigația splinei, pancreasului și ficatului. Rețeaua acestui sistem este în așa fel alcătuită încît tot sîngele ce irigă intestinul, splina și pancreasul trece direct în ficat pe calea venei porte. În ficat sîngele trece prin milioane de capilare sinusoidale fine și, în final, părăsește ficatul prin venele hepatice care se deschid în vena cavă ce aparține mării circulații. Acest flux sangvin secundar prin ficat permite *celulelor reticuloendoteliale* de la nivelul sinusoidelor hepatice să îndepărteze bacteriile și celelalte particule ce ar putea intra în sîngele de la nivelul tractului gastro-intestinal, prevenind astfel accesul direct în circulația generală a unor agenți cu potențial patogen.

Multe substanțe nutritive absorbite din intestin sînt de asemenea transportate de sîngele portal tot la sinusoidale hepatice. Aici, aînt celulele reticuloendoteliale cit și *celulele parenchimului hepatic*, hepatocitele, extrag din sînge și depozitează temporar jumătate pînă la trei sferturi din substanțele absorbite la nivel intestinal. Multe transformări intermediare ale acestor substanțe au loc în ficat. Vom discuta rolurile nutritive ale ficatului în capitolele următoare.

Fig.42-13 ilustrează organizarea specială a fluxului de sînge printr-o vilozitate intestinală, arătînd interconexiunile dintre arteriolele mici și venele cu sistemul de anse capilare multiple. Pereții arteriolarilor prezintă o tunică musculară bine dezvoltată și au, de asemenea, rol activ în controlul fluxului de sînge de la nivelul vilozităților.

Efectul activității intestinale și a factorilor metabolici asupra debitului sangvin gastro-intestinal

În condiții normale fluxul de sînge din fiecare porțiune a tractului gastro-intestinal, la fel ca și în fiecare tunică a peretelui intestinal, este în relație direct proporțională cu nivelul activității locale. De exemplu, în cursul absorbției active, fluxul de sînge de la nivelul vilozităților și al regiunilor adiacente ale submucoasei este foarte mult crescut. În același mod, fluxul de sînge din tunica musculară a peretelui intestinal crește o dată cu creșterea activității motorii. De exemplu, postprandial, activitatea motorie, secretorie și absorbtivă crește și de asemenea crește și fluxul de sînge pînă la 100-150 %, creștere care durează de obicei 3-6 ore.

Cauzele posibile ale creșterii fluxului de sînge în cursul activității gastrointestinale. Deși cauzele precise ce determină creșterea fluxului sangvin o dată cu creșterea activității gastrointestinale sînt încă neclare, se cunosc totuși unele aspecte.

În primul rînd, în cursul proceselor digestive, mucoasa tractului intestinal eliberează o serie de substanțe vasodilatatoare. Majoritatea sînt hormoni peptidici, incluzînd *colecistokina*, *peptidul intestinal vasoactiv (VIP)*, *gastrina* și *secretina*. Acești hormoni sînt de asemenea importanți în controlul unor activități motorii și secretorii specifice gastrointestinale, după cum am mai discutat mai devreme în acest capitol.

În al doilea rînd, o serie de glande gastrointestinale eliberează în peretele intestinal două kinine, *kalidina* și *bradikina*, în același timp cu eliberarea secrețiilor în lumen. Aceste kinine sînt substanțe vasodilatatoare puternice, și care, după unii cercetători, ar fi responsabile de cea mai mare parte a vasodilatației de la nivelul mucoasei, ce are loc o dată cu secreția.

În al treilea rînd, *scăderea concentrației de oxigen* în peretele intestinal poate crește fluxul de sînge cu aproximativ 50%; de aceea creșterea ratei metabolice în cursul activității

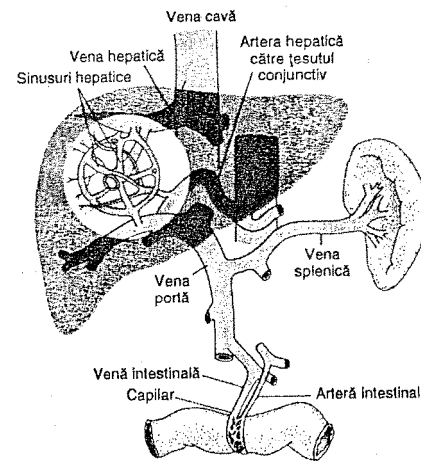


Fig.42-12. Circulația splanhnică

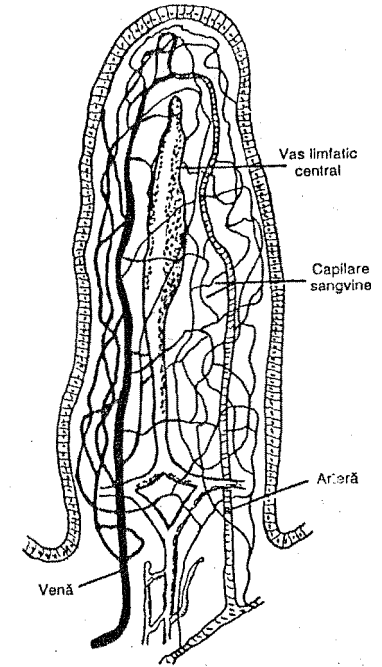


Fig.42-13. Microvascularizația vilozităților, arătînd o dispunere de tip contracurat a fluxului sangvin în arteriole și venele

intestinale probabil scade concentrația de oxigen suficient de mult pentru a determina vasodilatație. Probabil această lipsă de oxigen în vederea asigurării metabolismului mușchiiului neted din pereții vasculari este cauza vasodilatației. Un deficit de oxigen poate de asemenea determina eliberarea de adenosină, a cărei concentrație poate crește de patru ori chiar, aceasta fiind, de asemenea, un binecunoscut vasodilatator, care ar putea fi răspunzător de creșterea fluxului sangvin.

Așadar, explicațiile privitoare la creșterea fluxului sangvin în cursul creșterii activității gastrointestinale nu sînt încă epuizate. Este probabil vorba de o combinație a tuturor sau a multora din factorii citați mai sus și în plus alții nedescoperiți încă.

Controlul nervos al debitului de sînge gastro-intestinal

Stimularea nervilor parasimpatici ai *stomacului* și ai *colonului terminal* crește fluxul sangvin local în același timp cu creșterea secrețiilor glandulare. Totuși, acest flux crescut este probabil secundar creșterii activității glandulare crescute și nu reprezintă un efect direct al stimulării nervoase.

Stimularea simpatică, spre deosebire, are un efect direct vasoconstrictor arteriolar intens, cu reducerea marcată a fluxului sangvin. Totuși după cîteva minute de vasocon-

stricție, fluxul revine aproape la normal printr-un mecanism denumit "evadare autoreglatorie" ("autoregulatory escape"). Aceasta înseamnă că mecanismele metabolice vasodilatatorii locale stimulate de ischemie devin mai puternice decât

vasoconstricția simpatică și dilată din nou arteriolele, determinând astfel revenirea unui flux de sânge bogat în substanțe nutritive necesare glandelor și mușchilor gastrointestinali.

REFERINȚE

- Berk, J.E. et al: *Bockus Gastroenterology*. 4th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1985.
- Costa, M. et al: *Histochemistry of the enteric nervous system*. In Johnson, L.R. (ed.): *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 2nd ed., New York, Raven Press, 1987.
- Forie, J.G.: *Gastrointestinal physiology*. *Annu. Rev. Physiol.*, 48:73, 1986.
- Gonella, J. et al: *Extrinsic nervous control of motility of small and large intestines and related sphincters*. *Physiol. Rev.*, 67:902, 1987.
- Hunt, J.N.: *Mechanism and disorders of gastric emptying*. *Annu. Rev. Med.*, 34:219, 1983.
- Johnson, L.R. et al: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 2nd ed., New York, Raven Press, 1987.

- Kirschner, J.B. and Shorter, R.G. (eds.): *Diseases of the Colon, Rectum and Anal Canal*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1988.
- Mei, N.: *Intestinal chemosensitivity*. *Physiol. Rev.*, 65:211, 1985.
- Murphy, R.A.: *Muscle cells of hollow organs*. *News Physiol. Sci.*, 3:124, 1988.
- Shaffer, E. and Thompson, A.B.R. (eds.): *Modern concepts in Gastroenterology*. New York, Plenum Publishing Corp., 1989.
- Sternini, C.: *Structural and chemical organization of the myenteric plexus*. *Annu. Rev. Physiol.*, 50:81, 1988.
- Thompson, J.C. et al: *Gastrointestinal Endocrinology*. New York, McGraw-Hill Book Co., 1987.

INTREBĂRI

1. Descrieți tunicile peretelui intestinal.
2. Arătați caracteristicile mușchilor netezi intestinali, descriind în special joncțiunile "gap" și funcțiile lor.
3. Descrieți sistemul nervos enteric și discutați funcțiile acestuia în controlul local al activității gastrointestinale.
4. Explicați relația dintre sistemul nervos simpatic și parasimpatic cu sistemul nervos enteric al tractului gastrointestinal.
5. Care sînt cele două tipuri fundamentale de mișcări ale tractului gastrointestinal și care sînt rolurile lor.
6. Descrieți mecanismul masticației precum și controlul acesteia de către sistemul nervos.
7. Descrieți procesul deglutiției arătînd secvențele acesteia.
8. Descrieți controlul nervos al deglutiției.
9. Care este rolul esofagului în deglutiție și cum funcționează sfînterul esofagian inferior?
10. Care sînt caracteristicile mișcărilor stomacului și cum se formează chimul?
11. Care este rolul tonusului sfînterului piloric și al peristaltismului antral în procesul de evacuare gastrică?
12. Explicați controlul golirii stomacului de către factorii gastrici și intestinali.
13. Care este rolul gastrinei, al reflexului entero-gastric și al hormonilor intestinali în controlul evacuării gastrice?
14. Explicați diferențele și modul de funcționare a contracțiilor segmentare și a mișcărilor peristaltice de la nivelul intestinului subțire.
15. Descrieți rolul și controlul funcției valvei ileocecale.
16. Descrieți mișcările de amestec (hausstrahlile) și mișcările propulsive (în masă) de la nivelul colonului.
17. Explicați mecanismul defecației și controlul nervos al acesteia precum și reflexul de defecație.
18. Descrieți circulația splanhnică.
19. Explicați relația dintre fluxul de sânge gastrointestinal și activitatea motorie și secretorie intestinală.

43

Funcția secretorie a tractului alimentar

Toate glandele secretorii ale tractului gastrointestinal deservesc două funcții primare: prima – înfîlînită de la nivelul cavității bucale și pînă la ileonul terminal – este de a secreta enzime digestive; a doua – înfîlînită de la cavitatea bucală și pînă la anus – este datorată glandelor mucoase, a căror secreție de mucus asigură lubrifierea și protecția tuturor componentelor tractului alimentar.

Majoritatea secrețiilor digestive sînt fabricate ca răspuns la prezența alimentelor în tubul digestiv, iar cantitatea secretată de fiecare segment al tubului corespunde exact cu optumul necesar pentru asigurarea unei digestii corespunzătoare. Mai mult, în anumite porțiuni ale tractului gastrointestinal, înșăși compoziția în enzime și în alți constituenți se adaptează la felul alimentului. De aceea, scopul capitolului de față, este de a descrie diferitele secreții digestive, rolurile lor, precum și reglarea acestor secreții.

În al treilea rînd, la nivelul stomacului și al duodenului se află un mare număr de *glande tubulare* lungi.

În al patrulea rînd, anexate tractului alimentar, se află cîteva glande complexe – *glandele salivare, pancreasul și ficatul* – care produc o serie de secreții necesare digestiei și emulsionării lipidelor. Aceste glande se află complet în afara peretelui tractului alimentar și, prin aceasta, diferă de toate celelalte glande digestive.

Mecanismele fundamentale de secreție ale celulelor glandulare

Secreția substanțelor organice. Principiile fundamentale de secreție ale celulelor glandulare sînt ilustrate în fig.43-1.

1. Materialul nutritiv necesar pentru sinteza produsului de secreție difuzează sau este transportat activ din capilar la nivelul polului bazal al celulei glandulare.
2. Numeroase *mitocondrii* situate la polul bazal al celulei utilizează energia oxidativă pentru a sintetiza ATP.
3. Energia ATP împreună cu un substrat corespunzător, sînt folosite pentru sinteza substanțelor organice; această sinteză are loc aproape exclusiv la nivelul *reticulului endoplasmic* și a *complexului Golgi*. Ribozomii atașați de acest reticulum, sînt specific responsabili de sinteza proteinelor ce urmează a fi secretate.
4. Produsul de secreție este transportat prin sistemul tubular al reticulului endoplasmic, pe care îl parcurge în 20 minute, ajungînd în final la nivelul veziculelor din complexul Golgi, situate la polul secretor al celulei.
5. La nivelul aparatului Golgi, materialul este prelucrat, "împachetat", concentrat, și apoi descărcat în citoplasmă sub formă de vezicule secretorii, ce sînt depozitate la polul apical al celulei secretorii.
6. Veziculele rămîn stocate aici pînă cînd un impuls nervos ori un stimul hormonal comandă expulzarea conținutului

PRINCIPIILE GENERALE ALE ACTIVITĂȚII SECRETORII A TRACTULUI ALIMENTAR

Tipuri anatomice de glande

Cîteva tipuri de glande asigură diferitele tipuri de secreții la nivelul tractului alimentar. În primul rînd, la suprafața epitelului, printre celulele acestuia, se află miliarde de *celule singulare secretoare de mucus*, denumite *celule mucoase* sau *celule caliciforme*. Ele lucrează mai ales independent, răspunzînd la stimulările locale ale epitelului, prin export de mucus, direct la suprafața epitelului, lubrificîndu-l.

În al doilea rînd, cea mai mare parte din suprafața tractului gastrointestinal este presărată cu orificii, ce reprezintă locurile în care epitelul se invaginează pînă în submucoasă. La nivelul intestinului subțire, aceste invaginații se numesc *criptele lui Lieberkühn*. Ele sînt adînci și conțin celule secretorii specializate.

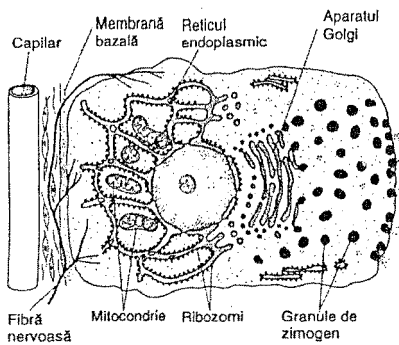


Fig.43-1. Funcționarea celulelor glandulare cu formarea și secreția enzimelor sau altor substanțe secretorii

lor prin membrana apicală. Acest ultim proces are loc, probabil, în următorul mod: semnalul de control determină mai întâi creșterea permeabilității membranei celulare pentru ionii de calciu, care intră în celulă. Calcii determină fuzionarea veziculelor cu membrana apicală, urmată de ruperea porțiunii externe a acestora, și golirea la exterior a conținutului lor. Acest proces se numește *exocitoză*.
Secreția apei și a electroliților. O a doua necesitate pentru secreția exocrină este secreția unei cantități suficiente de apă și electroliți, aflături de substanțele organice. Următorul mecanism este postulatul pentru a explica modul în care impulsul nervos determină traversarea celulei de către o mare cantitate de apă și săruri, care, în același timp, "spală" și substanțele organice aflate la polul apical:

1. Stimulul nervos exercită un efect specific asupra membranei bazale a celulei, determinând creșterea transportului activ spre interior a ionilor de clor.
2. Accentuarea electronegativității intracelulare ce rezultă în urma influxului de clor determină un influx pasiv de ioni pozitivi.
3. Acumularea acestor substanțe în celulă generează forțe osmotice care trag apa spre interior. Presiunea hidrostatică endocelulară crește, ducând la umflarea celulei.
4. Creșterea presiunii în interiorul celulei, îi provoacă acesteia mici rupturi la nivelul marginii secretorii, permițând fuga apei, a sărurilor și a substanțelor organice, prin polul secretor în lumenul glandular.

Cu toate că acest mecanism de secreție este încă parțial teoretic, el explică totuși cum este posibil ca stimulul nervos să regleze secreția. Evident că și stimulii hormonalii acționând asupra membranei celulare vor duce la rezultate similare.

Proprietățile lubrifiante și de protecție ale mucusului; importanța sa pentru tractul gastrointestinal

Mucusul este o secreție viscoasă, având în compoziție: apă, electroliți și un amestec de glicoproteine, care la rândul lor sunt formate din macromolecule polizaharidice de care se leagă mici cantități de proteine. Mucusul este în același timp un excelent lubrifiant și un protector al peretelui gastrointestinal. *Mai întâi*, fiind aderent, mucusul se atașează de

alimente și de alte particule acoperindu-le ca un film fin. *În al doilea rând*, el adere și de peretele intestinal, prevenind contactul direct dintre particulele alimentare și mucoasă. *În al treilea rând*, mucusul opune o rezistență joasă la frecare, încât particulele pot aluneca ușor în lungul tubului digestiv. *În al patrulea rând*, mucusul are rol de substanță adezivă, determinând formarea bolului fecal ce va fi eliminat în timpul contracției intestinelui gros. *În al cincilea rând*, este foarte rezistent la acțiunea hidrolitică a enzimelor digestive. Și *în al șaselea rând*, glicoproteinele din mucus au proprietăți amfotere, ceea ce înseamnă că ele sînt capabile să tamponeze mici cantități de acizi sau de alcali; de asemenea, frecvent mucusul conține cantități de bicarbonat care neutralizează specific acizii. În rezumat, mucusul asigură alunecarea ușoară a alimentelor, protejind în același timp epiteliul față de eventuale traume excoarctive sau chimice.

SECREȚIA SALIVEI

Glandele salivare. Proprietățile salivei. Principalele glande salivare sînt *glandele parotide, submandibulare și sublinguale*; în plus, mai există numeroase glande bucale mici. Debitul salivar zilnic este cuprins între 800 și 1500 ml, așa cum este prezentat în tabelul 43-1.

În salivă se întîlnesc două tipuri majore de secreții proteice: (1) *o secreție seroasă*, conținînd *pialina* (o alfa-amilază), care este enzima ce digere amidonul, și (2) *o secreție mucoasă*, conținînd *mucina*, cu rol de lubrifiere. Glandele parotide secretă exclusiv salivă seroasă, iar glandele submandibulare și sublinguale secretă ambele tipuri de salivă. Glandele bucale secretă exclusiv mucus. Saliva are un pH cuprins între 6,0 și 7,4 – domeniu favorabil acțiunii digestive a pialinei.

Secreția ionilor în salivă. Fig.43-2 ilustrează modul de secreție al glandei submaxilare, care este o glandă compusă tipică, fiind alcătuită atît din acini cît și din *ducturi salivare*. Secreția salivară se petrece în două etape: prima etapă implică acini; cea de a doua, ducturile salivare. Acini elaborează o *secreție primară*, care conține pialină și după caz și mucus, dizolvate într-o soluție de electroliți a căror concentrație nu diferă mult de cea a lichidului extracelular. Pe măsură ce secreția primară străbate ductul, au loc două procese de transport activ care modifică substanțial compoziția ionică a salivei.

Primul constă în reabsorbția activă a *ionilor de sodiu* la toate nivelele ducturilor salivare; concomitent, *ionii de potasiu* sînt secretați activ în schimbul celor de sodiu. Ca urmare, concentrația sodiului salivar scade în timp ce concentrația potasiului crește. Deoarece reabsorbția sodiului depășește cantitativ secreția potasiului, se creează un puternic potențial electronegativ în interiorul ducturilor de aproximativ

Tabel 43-1. SECREȚIA ZILNICĂ DE SUCURI DIGESTIVE

	Volum zilnic (ml)	pH
Saliva	1000	6,0-7,4
Suc gastric	1500	1,0-3,5
Suc pancreatic	1000	8,0-8,3
Bilă	1000	7,8
Secreția intestinului subțire	1800	7,5-8,0
Secreția glandelor Brunner	200	8,0-8,9
Secreția intestinului gros	200	7,5-8,0
TOTAL	6700	

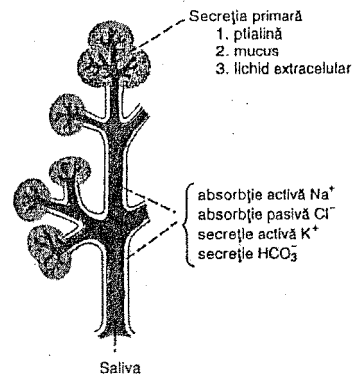


Fig.43-2. Formarea și secreția salivei de către glandele salivare

– 70 mV, iar acesta determină reabsorbția pasivă a ionilor de clor. Din această cauză, concentrația clorului scade împreună cu cea a sodiului la valori foarte joase.

Al doilea proces constă din secreția de către celulele ducturilor a *ionilor de bicarbonat* ce sînt adăugați la saliva ductală. Acest proces este datorat în parte schimbului ionic cu clorul, dar există și o secreție activă de bicarbonat.

Rezultatul net al acestor procese este o secreție *salivară de repaus* avînd concentrația clorului și sodiului de numai 15 mEq/l, fiecare, reprezentînd numai 1/7 pînă la 1/10 din concentrația lor plasmatică. Pe de altă parte, concentrația ionilor de potasiu este de aproximativ 30 mEq/l, de șapte ori mai mare ca în plasmă. De asemenea concentrația ionilor de bicarbonat atinge 50 pînă la 70 mEq/l, adică de de două pînă la trei ori concentrația plasmatică.

În timpul secreției salivare maxime însă, concentrația ionică a salivei diferă mult de a celei bazale, din cauza creșterii de peste 20 de ori a debitului de salivă primară provenită din acini. Acest flux mare secretor va străbate ducturile cu mare viteză, fapt ce împiedică efectuarea unor modificări semnificative în compoziția salivei primare. Din această cauză, în cazul unor salivări abundente, concentrația sodiului salivar crește, atîngînd jumătate sau chiar două treimi din cea plasmatică, în timp ce concentrația potasiului scade, pînă la numai de patru ori concentrația din plasmă.

Din cauza conținutului bogat în potasiu al salivei, în toate stările patologice de lungă durată asociate cu mari pierderi de salivă la exterior, bolnavii prezintă și un sindrom de depleție potasiică cu hipokaliemie și paralizii.

Importanța salivei pentru igiena bucală. În condiții bazale, în fiecare minut, se secretă aproximativ 0,5 ml salivă aproape exclusiv mucoasă. Secreția este continuă, dar diminuează foarte mult în timpul nopții. Această secreție joacă un rol extraordinar de important pentru sănătatea cavității bucale. Cavitățile bucale sînt pline cu bacterii patogene, care pot foarte ușor distruge țesuturile și pot de asemenea produce carii dentare. Totuși, saliva ajută la prevenirea acestor efecte dăunătoare pe mai multe căi: *măi întâi*, însuși fluxul salivar spală atît bacteriile patogene, cît și resturile alimentare care au rol de mediu nutritiv pentru acestea. *În al doilea rând*, saliva însăși conține o serie de factori care efectiv distruge bacteriile. Unul dintre aceștia este *ionul de tiocianat*, iar alții sînt reprezentați de o serie de *enzime proteolitice* care: (1) atacă bacteria, (2) favorizează pătrunderea în bacterie a

ionilor de tiocianat care au efect bactericid, și (3) digeră particulele alimentare contribuind astfel la îndepărtarea suportului metabolic al bacteriilor. *În al treilea rând*, saliva conține cantități semnificative de proteine-anticorpi ce pot distruge bacteriile bucale, inclusiv pe cele ce produc cariile dentare. De aceea, în absența salivei, mucoasa bucală se usurează, se infectează, iar dinții devin plini cu carii.

Reglarea nervoasă a secreției salivare. Figura 43-3 ilustrează căile nervoase parasimpatice care reglează salivarea, indicînd că glandele salivare sînt controlate în special prin *fibrelor parasimpatice* care transportă semnale de la *nucleii salivatori*. Nucleii salivatori sînt localizați la nivelul joncțiunii bulbo-pontine și sînt excitați atît prin stimulii gustativi cît și tactili proveniți de la nivelul limbii și al restului mucoasei bucale. Numeroși stimulii gustativi, în special gustul amar, declanșează o secreție salivară masivă, care poate avea un debit de 6-8 ml/minut, adică de aproximativ 3-20 de ori debitul secretor bazal. În mod similar, anumiți stimulii tactili, ca de exemplu prezența în cavitatea bucală a unor corpuri netede cum ar fi pietricelele șlefuite de apă, declanșează o salivare abundentă, în timp ce corpurile rugoase, provoacă o salivare mai redusă și chiar inhibiția salivării.

Salivarea poate fi de asemenea, stimulată sau inhibată prin impulsuri sosite la nucleii salivatori din partea centrilor superiori din sistemului nervos central. Spre exemplu, cînd cineva miroase ori mîncă alimentul preferat, salivarea este mai abundentă decît la mirosul sau consumul unor alimente neapetisante.

Salivarea are loc și ca urmare a unor reflexe cu punct de plecare stomacal sau intestinal superior – în special în urma ingestiei de alimente puternic iritante sau cînd o persoană are grețuri cauzate de o suferință gastro-intestinală. Saliva înghițită ajută la îndepărtarea factorului iritant, prin diluția sau neutralizarea substanței iritante.

SECREȚIA ESOFAGIANĂ

Întreaga secreție esofagiană are caracter mucoas, avînd rolul principal de lubrifiere în vederea deglutiției. Corpul esofa-

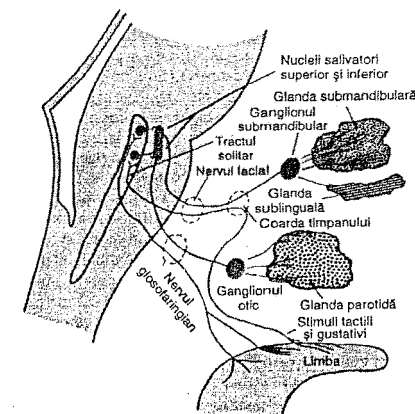


Fig.43-3. Reglarea nervoasă parasimpatică a secreției salivare

gului este tapetat cu numeroase *glande mucoase simple*, însă spre extremitatea gastrică și într-o mai mică măsură în porțiunea sa inițială, esofagul conține numeroase *glande mucoase compuse*. Mucusul secretat de glandele compuse din vecinătatea joncțiunii esofago-gastrice protejează peretele esofagian de acțiunea digestivă a sucului gastric ce regurgitează în porțiunea inferioară a esofagului.

SECRETIA GASTRICĂ

Caracteristicile secreției gastrice. Pe lângă celulele secretoare de mucus ce se află răspândite pe toată suprafața stomacului, mucoasa gastrică mai posedă încă două tipuri importante de glande tubulare: *glandele oxintice* (sau *fundice*), și *glandele pilorice*. Glandele oxintice (generatoare de acid) secretă *acid clorhidric*, *pepsinogen*, *factorul intrinsec* și *mucus*, iar glandele pilorice secretă mai ales *mucus* cu rol de protecție a mucoasei pilorice, dar și cantități reduse de *pepsinogen*, și, foarte important, secretă un hormon, *gastrina*. Glandele oxintice, în număr de câteva milioane, sînt răspândite pe suprafața corpului stomacului ce reprezintă cele 80 procente proximale ale stomacului. Glandele pilorice sînt localizate în porțiunea antrală a stomacului.

Secrețiile glandelor oxintice

În fig.43-4 este arătată o glandă oxintică tipică. Ea este alcătuită din trei tipuri celulare diferite: *celulele mucoase ale gîntului glandei*, care secretă în special mucus dar și puțin pepsinogen; *celulele peptice* (sau *principale*), care secretă mult pepsinogen, și *celulele parietale* (sau *oxintice*), care secretă acid clorhidric și factorul intrinsec.

Mecanismul de secreție a acidului clorhidric. Celulele parietale stimulate secretă o soluție acidă ce conține 160 mmoli/l acid clorhidric. pH-ul acestui acid este 0,8, ceea ce reprezintă o aciditate extremă. La acest pH, concentrația ionilor de hidrogen este de aproximativ trei milioane de ori mai mare decît în sângele arterial. Pentru a concentra ionii de hidrogen la o așa valoare, se consumă 1500 calorii pentru fiecare litru de suc gastric secretat.

În figura 43-5 este redată structura elementară a unei celule parietale. Se vede că aceasta conține cîteva *canalicule intracelulare* ce se deschid direct în lumenul glandei fundice. Acidul clorhidric este format la nivelul microvilliilor membranei canaliculelor, de unde este eliminat la exterior.

Există mai multe ipoteze ca privire la mecanismul de sinteză a acidului clorhidric. Una dintre ele este reprezentată în fig.43-6 și constă din următoarele etape:

1. Ionii de clor sînt transportați activ din citoplasma celulei parietale în lumenul canaliculului concomitent cu transportul activ de sodiu din lumen în celulă. Aceste două procese generează în interiorul canaliculului un potențial electric negativ cuprins între -40 și -70 mV care determină difuziunea pasivă din citoplasmă în canalicul a ionilor de potasiu și în mai mică măsură a celor de sodiu. Deci, în canalicul pătrunde clorura de potasiu și în mai mică măsură clorura de sodiu.
2. La nivelul citoplasmei apa este disociată în ioni de hidrogen și de hidroxil. Ionii de hidrogen sînt apoi secretați activ în canalicul la schimb cu ionii de potasiu; acest schimb ionic este catalizat de o ATP-ază H⁺/K⁺ dependentă. În același timp sodiul este reabsorbit activ

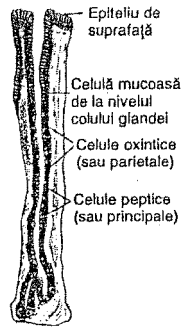


Fig.43-4. O glandă oxintică din corpul sau fundul stomacului

de o pompă de sodiu separată. Astfel, sînt reabsorbite mari cantități de ioni de potasiu și de sodiu și sînt secretate mari cantități de ioni de hidrogen, generîndu-se o soluție foarte concentrată de acid clorhidric.

3. Apa străbate celula spre canalicul prin osmoză. În acest fel, secreția finală conține acid clorhidric în concentrație de 155 mEq/l, clorură de potasiu în concentrație de 15 mEq/l, și cantități foarte mici de clorură de sodiu.

Secreția și activarea pepsinogenului. Celulele principale și mucoase ale glandelor gastrice secretă mai multe varietăți de pepsinogen, care îndeplinesc însă același rol. Pepsinogenul nu posedă activitate enzimatică digestivă, dar imediat ce vine în contact cu acidul clorhidric, și în special cu pepsina anterior formată plus acidul clorhidric, pepsinogenul este activat în pepsină. Activarea constă în clivarea moleculei de pepsinogen avînd greutate moleculară 42.500 în molecule de pepsină cu greutatea moleculară 35.000. Pepsina este o enzimă proteolitică activă în mediu acid (la un pH optim de 1,8-3,5); la valori de pH mai mari de 5, activitatea proteolitică a pepsinei scade, devenind în scurt timp inactivă. De aceea, prezența acidului clorhidric este absolut necesară, ca și a pepsinei, pentru digestia proteinelor în stomac; aceasta va fi discutată în capitolul următor.

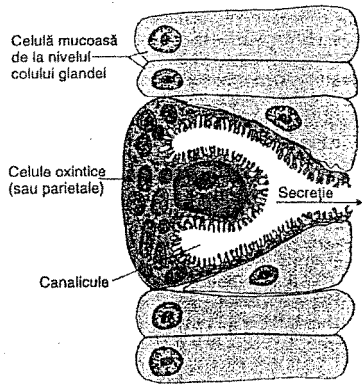


Fig.43-5. Anatomia canaliculilor într-o celulă parietală (oxintică).

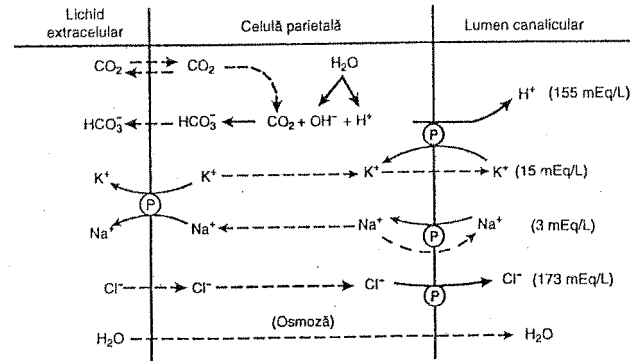


Fig.43-6. Mecanismul secreției de acid clorhidric (postulat)

Secreția factorului intrinsec. *Factorul intrinsec*, necesar pentru absorbția vitaminei B₁₂ la nivelul ileonului, este secretat de *celulele parietale*, odată cu secreția acidului clorhidric. De aceea, atunci cînd celulele formatoare de acid ale stomacului sînt distruse, situație adesea înfîlțită în gastritele cronice, pacientul prezintă nu numai *anaclorhidrie*, ci manifestă și o *anemie pernicioasă*, din cauza întîrzierii maturării eritrocitelor, ca urmare a lipsei de stimulare a măduvei osoase, consecutivă carenței de vitamina B₁₂. Acestea au fost discutate la capitolul 24.

Reglarea secreției gastrice prin mecanisme nervoase și hormonale

Stimularea secreției acide

Stimularea nervoasă. Aproximativ jumătate din impulsurile nervoase ce provoacă secreție gastrică provin din *nucleii motori dorsali ai nervilor vagi* și sînt conduse pe calea acestor nervi mai întîi la *sistemul nervos enteral* din peretele stomacului și apoi la glandele gastrice. Cealaltă jumătate de impulsuri secretorii este elaborată prin reflexe locale, care se desfășoară în întregime la nivelul sistemului nervos enteric. Majoritatea fibrelor secretorii eliberează *acetilcolina* ca neurotransmițător la nivelul terminațiilor din apropierea celulelor glandulare.

Stimularea nervoasă a secreției gastrice poate fi inițiată fie în creier, în special la nivelul sistemului limbic, fie chiar de la nivelul stomacului (reflexe intrinseci). Următoarele tipuri de stimuli pot iniția reflexe gastrosecretorii intrinseci: (1) distensia stomacului, (2) stimularea tactilă a suprafeței mucoasei gastrice și (3) stimularea chimică în special prin *aminoacizii* rezultați din digestia proteinelor alimentare, dar și prin acidul secretat deja de către glandele gastrice.

Stimularea secreției acide prin gastrină. Aît stimulii vagali, cit și cei generați local, pe lângă stimularea directă a glandelor gastrice, stimulează și mucoasa antrală care secretă hormonul numit *gastrină*. Acest hormon este un peptid secretat de *celulele "G"* (*gastrin cells*) din glandele pilorice. Gastrina este apoi absorbită în sânge și transportată la *glandele fundice*, unde stimulează foarte puternic *celulele parietale* și

de asemenea pe cele peptice, dar ceva mai slab. Astfel, efectul real al gastrinei este de stimulare a debitului secreției acide pe care o poate crește ca pînă la opt ori.

Rolul histaminei în reglarea secreției gastrice. *Histamina*, un derivat de aminoacid, stimulează de asemenea secreția acidă a *celulelor parietale*. La nivelul mucoasei gastrice se formează în permanență mici cantități de histamină, fie ca răspuns la prezența acidă în stomac, fie din alte motive. Aceste cantități acționînd izolat au un efect stimulator redus. Atunci cînd are loc o stimulare concomitentă a celulelor parietale prin acetilcolină sau gastrină, aceleași mici cantități de histamină produc o amplificare marcată a răspunsului secretor acid. Acest fapt este demonstrat de faptul cunoscut că prin blocarea cu cimetidină a acțiunii histaminei se reduce considerabil și efectele acetilcolinei sau ale gastrinei. Se poate spune că histamina este un *co-factor* necesar pentru stimularea secreției acide.

Efectul multiplicator al acetilcolinei, gastrinei și histaminei asupra stimulării secreției acide. Din cauză că nici unul din stimulorii primari ai secreției acide nu este pe deplin eficace cînd acționează de unul singur, s-a postulat că este necesar ca toți cei trei receptori membranari specifici la cîte una dintre aceste substanțe transmițători-hormoni să fie activați simultan pentru a declanșa secreția acidă efectivă. Histamina pare a fi prezentă tot timpul, în cantități mici, în condiții fiziologice. Apoi, cînd are loc stimularea nervilor gastrici, apare acetilcolina eliberată de terminațiile nervoase parasimpatice și gastrina eliberată de celulele G. În acest moment, sînt prezenți toți cei trei stimuli, și se va produce o secreție acidă abundentă.

Reglarea secreției de pepsinogen

Această reglare este mai puțin complexă ca reglarea secreției acide. Secreția de pepsinogen se produce ca răspuns la două tipuri de stimuli: (1) stimularea *celulelor peptice* de către *acetilcolina* eliberată de *nervii vagi* sau de alți nervi enterici, (2) stimularea celulelor peptice ca urmare a prezenței în stomac a secreției acide. De fapt, ritmul secreției de *pepsinogen* este puternic influențat de cantitatea de acid din stomac. La indivizii care nu mai pot secreta mari cantități de acid, are loc și o reducere importantă a secreției de pepsinogen, deși celulele peptice sînt normale.

Gastrina:Glu- Gly- Pro- Trp- Leu- Glu- Glu- Glu- Glu- Ala- Tyr- Gly- Trp- Met- Asp- Phe- NH₂HSO₃**Colecistokinina:**Lys- (Ala, Gly, Pro, Ser)- Arg- Val- (Ile, Met, Ser)- Lys- Asn- (Asn, Gln, His, Leu,
Pro, Ser₂)- Arg- Ile- (Asp, Ser)- Arg- Asp- Tyr- Met- Gly- Trp- Met- Asp- Phe- NH₂HSO₃**Secretina:**His- Ser- Asp- Gly- Thr- Phe- Thr- Ser- Glu- Leu- Ser- Arg- Leu- Arg- Asp- Ser-
Ala- Arg- Leu- Gln- Arg- Leu- Leu- Gln- Gly- Leu- Val- NH₂

Fig.43-7. Compoziția în aminoacizi a gastrinei-17, a colecistokininei și a secretinei

Inhibiția prin feedback a secreției gastrice cauzată de excesul de acid. Când pH-ul gastric scade sub 2 se produce o blocare a mecanismului de stimulare prin gastrină a secreției gastrice. Acesta este un mecanism de protecție a stomacului față de acțiunea excesului de aciditate, care ar provoca ulcer peptic. În afară de efectul protector, acest mecanism mai are rolul de a menține constantă aciditatea gastrică la un pH optim necesar activității pepsinei, care este cuprins între 2 și 3.

Compoziția chimică a gastrinei și a altor hormoni digestivi

Figura 43-7 ilustrează secvența aminoacizilor din structura gastrinei-17, precum și a colecistokininei și a secretinei, substanțe ce vor fi discutate mai târziu. De notat că toate sînt polipeptide, și că ultimii cinci aminoacizi ai gastrinei sînt identici cu ultimii cinci ai colecistokininei. Activitatea enzimatică specifică este cantonată la nivelul celor patru aminoacizi terminali ai gastrinei, și la nivelul celor opt aminoacizi terminali ai colecistokininei. În cazul secretinei sînt esențiali toți aminoacizii din structură. O gastrină sintetică ce conține cei patru aminoacizi terminali ai gastrinei naturale plus aminoacidul alanină, exercită toate efectele fiziologice ale gastrinei, motiv pentru care este utilizată în clinică pentru a mări secreția gastrică. Acest produs sintetic se numește *pentagastrină*.

SECREȚIA PANCREATICĂ

Pancreasul, situat paralel și în spatele stomacului, este o glandă compusă mare, avînd o structură similară cu a glandelor salivare. Acinii pancreatici secretă enzimele digestive, iar ducturile mici și mari secretă importante cantități dintr-o soluție bogată în bicarbonat de sodiu. Amestecul acestor două componente curge de-a-lungul canalului pancreatic principal care adeseori confluează cu coledocul, puțin mai înainte de vărsarea lor în duoden printr-un orificiu comun prevăzut cu sfîcterul Oddi. Secreția de suc pancreatic este stimulată mai ales de prezența chimului gastric la nivelul porțiunii superioare a intestinului subțire, iar compoziția sucului pancreatic este determinată pînă la un anumit punct de tipul alimentelor din chim. Pancreasul, pe lîngă secreția de suc pe care îl trimite în duoden, mai conține un număr imens de mase celulare – *insulele lui Langerhans* care secretă insulina, pe care o deversează în sînge. Acestea vor fi discutate la capitolul 52.

Secreția enzimelor digestive pancreatice

Sucul pancreatic are în compoziția sa enzime digestive pentru toate principiile alimentare: proteine, glucide și grăsimi. El mai conține mari cantități de ion bicarbonic, care neutralizează chimul acid deversat din stomac în duoden.

Cele mai importante enzime proteolitice ale sucului pancreatic sînt *tripsina*, *chimotripsina* și *carboxipolipeptidaza*. De departe cea mai abundentă este tripsina. Tripsina și chimotripsina scindează proteine native sau parțial digerate în polipeptide de diferite dimensiuni, dar nu eliberează aminoacizi. Carboxipolipeptidaza, pe de altă parte, desface peptidele în aminoacizi individuali, completînd digestia celei mai mari cantități a proteinelor pînă la stadiul de aminoacizi.

Enzima digestivă pentru glucide este *amilaza pancreatică*; ea digeră amidonul, glicogenul și alți compuși glucidici (cu excepția celulozei) pînă la stadiul de dizaharide și uneori trizaharide.

Principalele enzime pentru digestia grăsimilor sînt: *lipaza pancreatică*, capabilă să hidrolizeze grăsimile neutre în acizi grași și monogliceride; *colesterol esteraza*, care hidrolizează esterii colesterolului, și *fosfolipaza*, care desprinde acizii grași din fosfolipide.

Celulele pancreatice sintetizează enzimele proteolitice în formă inactivă de *tripsinogen*, *chimotripsinogen* și *procarboxipolipeptidază*. Ele se activează abia după ce au ajuns în tractul intestinal. Tripsinogenul este activat de o enzimă numită *enterokinaza*, secretată de mucoasa intestinală la contactul cu chimul gastric. Apoi chimotripsinogenul este activat de către tripsină spre a forma chimotripsina, și în manieră similară este activată și procarboxipolipeptidaza.

Secreția inhibitorului tripsinei. Faptul că enzimele sucului pancreatic nu devin active decît după ce au ajuns în intestin este deosebit de important, deoarece altfel, tripsina și celelalte enzime proteolitice ar digera însăși pancreasul. Din fericire, concomitent cu secreția enzimelor proteolitice aceleași celule secretă o altă substanță numită *inhibitorul tripsinei*. Această substanță este depozitată în citoplasma celulei glandulare, în jurul granulelor cu enzime, și astfel previne activarea tripsinei aît în interiorul celulei cît și la nivelul acinilor și a ducturilor pancreasului. Deoarece tripsina activează celelalte enzime proteolitice, inhibitorul tripsinei previne și activarea în continuare a acestora.

Totuși, în cazul afectării grave a pancreasului, sau ca urmare a blocării canalelor excretorii, are loc o mare acumulare de suc pancreatic în ariile afectate. În aceste condiții acțiunea inhibitorului tripsinei este depășită uneori, enzimele proteolitice se activează și literalmente digeră pancreasul în cîteva ore, stare

denumită *pancreatită acută*. Aceasta este deseori letală din cauza stării de șoc ce o însoțește. Dar chiar dacă nu este letală, conduce la o insuficiență pancreatică pentru tot restul vieții.

Secreția ionilor de bicarbonat

În timp ce enzimele sucului pancreatic sînt secretate numai de acini, celelalte două componente majore ale sucului, apa și bicarbonatul sînt secretate în mari cantități mai ales de către celulele epiteliale ale canalelor și ducturilor ce pornesc de la acini. Vom vedea în continuare că și mecanismele stimulatorii pentru (1) secreția de enzime sau (2) secreția de bicarbonat și apă sînt oarecum diferite. Cînd este stimulată secreția abundentă de suc, are loc o creștere a concentrației de bicarbonat pînă la 145 mEq/l, valoare de cinci ori mai mare ca în plasmă. Evident că această cantitate are menirea de a neutraliza acidul deversat de către stomac în duoden.

Reglarea secreției pancreatice

Secreția pancreatică este stimulată de patru stimuli fundamentali:

1. *Aceitilcolina*, eliberată de terminațiile nervoase parasimpatice vagale sau de alți nervi colinergici din sistemul nervos enteric.
2. *Gastrina*, eliberată în cantități foarte mari în faza gastrică a secreției stomacului.
3. *Colecistokinina (CCK)*, secretată de duoden și de jejunul superior, în momentul pătrunderii alimentelor în intestin.
4. *Secretina*, secretată tot de mucoasa duodenală și jejunală la contactul cu alimentele avînd un mare grad de aciditate. Primele trei substanțe, acetilcolina, gastrina, și colecistokinina, stimulează preponderent celulele acinare comparativ cu celulele ductale. De aceea, ele provoacă o secreție bogată în enzime digestive și relativ săracă în lichidul care le transportă. Lipsindu-le lichidul, majoritatea enzimelor stagnează temporar la nivelul acinilor și al ducturilor pînă ce este secretat mai mult lichid care va spăla tot acest conținut spre duoden.

În contrast cu cei trei stimuli fundamentali, secretina stimulează secreția de către epitelul ductal a unei soluții abundente de bicarbonat de sodiu, și nu stimulează aproape deloc secreția de enzime.

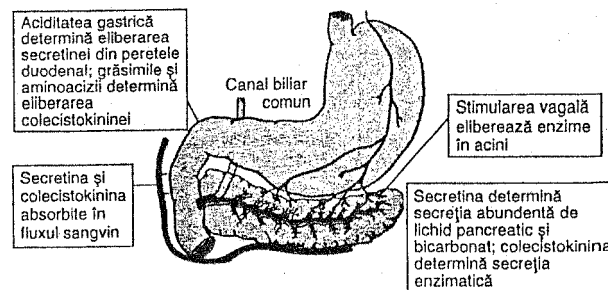


Fig.43-8. Reglarea secreției pancreatice

Stimularea secreției unor mari cantități de bicarbonat de către secretină – neutralizarea chimului acid. Secretina este un polipeptid format din 27 aminoacizi, prezentă în celulele "S" din mucoasa intestinului superior (duoden și jejunul inițial), sub formă inactivă de *prosecretină*. În momentul pătrunderii acidului din stomac în intestin, el declanșează eliberarea și activarea secretinei, care este preluată în continuare de sînge.

Secretina determină pancreasul să secrete mari cantități de suc foarte concentrat în bicarbonat (aprox. 145 mEq/l), dar cu o concentrație joasă în ioni de clor. Cînd pancreasul este stimulat numai de către secretină, sucii conține foarte puține enzime, deoarece secretina nu stimulează celulele acinare. Mecanismul de stimulare prin secretină este important din două motive: *mai tîrziu*, secretina începe să fie secretată din momentul în care pH-ul conținutului duodenal scade sub 4,5. Secreția ei devine maximă cînd pH-ul scade la 3,0 și pe măsură ce tot mai mult acid ajunge în duoden și jejun. Ca urmare, este stimulată imediat secreția abundentă de suc pancreatic foarte bogat în bicarbonat de sodiu care va neutraliza acidul clorhidric din duoden conform reacției:



Acidul carbonic rezultat, se descompune imediat în apă și dioxid de carbon. Acesta din urmă se absoarbe în sînge, lăsînd în duoden o soluție neutră de clorură de sodiu. În acest mod, conținutul acid deversat din stomac în duoden este neutralizat, iar activitatea peptică a sucului gastric este imediat blocată. Datorită faptului că mucoasa intestinului subțire nu poate rezista acțiunii peptice a sucului gastric acid, acest efect al sucului pancreatic reprezintă un mecanism foarte important, esențial, de protecție împotriva dezvoltării ulcerului duodenal, ce va fi discutat mai în detaliu în capitolul următor.

În *al doilea rînd*, secreția de bicarbonat a pancreasului asigură și un pH optim pentru activitatea enzimelor pancreatice. Toate acestea au o activitate optimă la un pH ușor alcalin sau neutru. Secreția de bicarbonat de sodiu are un pH apropiat de 8.

Colecistokinina – reglarea secreției de enzime pancreatice. Prezența alimentelor în porțiunea superioară a intestinului subțire mai stimulează de asemenea un alt grup de celule din mucoasa duodenală și a jejunului inițial, care va elibera un al doilea hormon, colecistokinina, un polipeptid cu 33 aminoacizi. Cel mai puternic efect stimulator al secreției

de CCK îl exercită *albumozele (proteoze)* și *peptonele* ca produși de digestie incompletă a proteinelor în stomac, precum și *acizii grași cu lanț lung*. La fel ca secretina, colecistokinina trece în sânge, ajunge la pancreas, dar nu stimulează secreția de bicarbonat de sodiu ci stimulează secreția de către celulele acinare a unor mari cantități de enzime digestive pancreatice, acțiune similară cu cea a acetilcolinei eliberată de nervii vagi sau a gastrinei, dar cu mult mai pronunțată.

În figura 43-8 sînt rezumați cei mai importanți factori implicați în reglarea secreției pancreatice. Debitul secretor zilnic este de aproximativ 1.000 ml.

SECRETIA BILEI ȘI FIZIOLOGIA CĂILOR BILIARE

Una din numeroasele funcții ale ficatului este secreția biliară. În mod normal, ficatul secretă zilnic între 800 și 1200 ml bilă. Bila îndeplinește două funcții importante:

Prima constă în rolul capital jucat de bilă în digestia și absorbția lipidelor, deși bila nu conține nici o enzimă digestivă. Acizii biliari însă au două acțiuni esențiale în aceste procese: (1) ei ajută la emulsionarea particulelor lipidice mari din alimente în numeroase particule lipidice mai mici care pot fi atacate de către lipazele din sucul pancreatic și (2) ei ajută la transportul și absorbția produșilor de digestie a lipidelor către și prin membrana mucoasei intestinale.

A doua, bila servește ca vehicul pentru excreția din sânge a unor cataboliți importanți. Aceștia includ *bilirubina* – catabolitul hemoglobinei, și excesul de *colesterol* sintetizat în celulele hepatice.

Anatomia funcțională a secreției biliare

Ficatul secretă bila în două etape: (1) mai întâi, bila este secretată de către hepatocite; această secreție inițială conține mari cantități de acizi biliari și de colesterol ce sînt secretate în minusculele *canalicule biliare* situate între celulele hepatice dispuse în cordoane. (2) Apoi, bila curge către periferie spre spațiile interlobulare, unde canaliculele se varsă în *ducturile biliare terminale*, și în continuare în canale biliare tot mai mari, continuînd cu *ductul hepatic* și apoi cu *ductul biliar comun*. De aici, bila fie că este deversată în duoden, fie că este deviată prin *canalul cistic* în vezicula biliară, așa cum arată fig.43-9. Pe tot acest traseu prin căile biliare, bila primește o secreție secundară suplimentară. Această secreție adițională este o soluție apoasă de ioni de sodiu și de bicarbonat, care uneori crește debitul biliar cu 100 la sută. Secreția secundară este stimulată de secretină, care crește secreția de ioni de bicarbonat ajutînd sucul pancreatic la neutralizarea acidului care vine din stomac.

Depozitarea bilei la nivelul veziculei biliare. Bila este secretată continuu de celulele hepatice și, în condiții normale, este depozitată în vezicula biliară pînă cînd este necesară în duoden. Capacitatea maximă a veziculei biliare este de 20 pînă la 60 ml. Cu toate acestea în veziculă poate fi stocată bila elaborată timp de 12 ore (aproximativ 450 ml) deoarece la nivelul mucoasei veziculei are loc un proces de reabsorbție de apă, clorură de sodiu și alți electroliți cu moleculă mică, concomitent fiind concentrați ceilalți constituenți ai bilei, și în primul rînd sărurile biliare. Cea mai mare parte a proceselor de absorbție se datorează transportului activ de sodiu prin epiteliul veziculei biliare. În mod normal, bila este concentrată de aproximativ cinci ori, dar poate fi concentrată maximal pînă la de 12 sau chiar de 20 de ori.

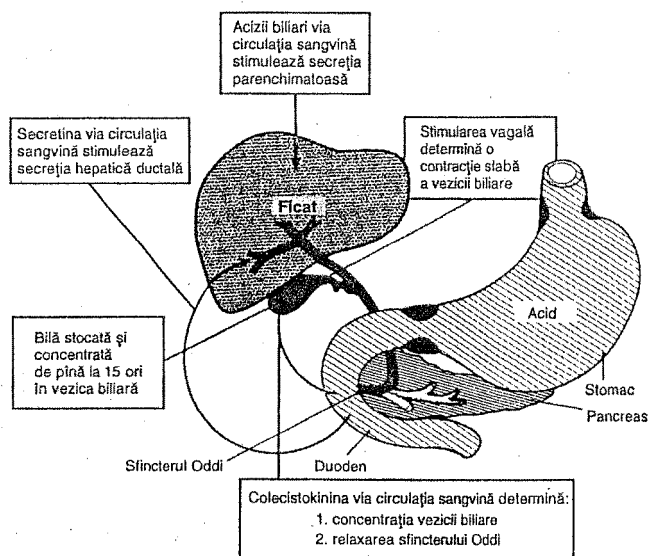


Fig.43-9. Secreția hepatică și golirea veziculei biliare

Cele mai abundente substanțe secretate în bilă sînt *sărurile biliare*, reprezentînd jumătate din toți solvițiii bilei. De asemenea, mai sînt secretate sau excrete în concentrații mari, *bilirubina*, *colesterolul*, *lecitina* precum și *electroliții obișnuiți* din plasmă. În cursul procesului de concentrare din vezicula biliară, apa și o importantă parte a electroliților (excepție fac ionii de calciu) sînt reabsorbite de mucoasa veziculei; dar, aproape toți ceilalți constituenți, în special sărurile biliare, substanțele lipidice, colesterolul, lecitina, precum și bilirubina, nu sînt reabsorbite și în consecință, se concentrează foarte mult în bila veziculară.

Evacuarea veziculei biliare – rolul colecistokininei. Atunci cînd începe digestia alimentelor în partea superioară a tractului alimentar, începe și evacuarea veziculei biliare, mai ales ca răspuns la pătrunderea în duoden a alimentelor bogate în lipide. Cel mai puternic stimul care comandă contracția veziculei biliare este *colecistokinina*. Este aceeași colecistokinină care stimulează și secreția de enzime a acinilor pancreatici. Stimulul care determină eliberarea hormonului din celulele mucoasei duodenale în sânge este reprezentat în special de pătrunderea grăsimilor în duoden.

Dar chiar dacă are loc o contracție puternică a veziculei biliare, evacuarea bilei va întâmpina dificultăți din cauză că, în mod normal, tonusul sfincterului Oddi este ridicat. Pentru o evacuare optimă este necesar ca înainte de contracția veziculei să se producă relaxarea sfincterului Oddi. La aceasta contribuie cel puțin trei factori diferiți: primul, însăși colecistokinina are și un efect ușor relaxant; dar acest efect nu este suficient pentru o golire semnificativă a vezicii. În al doilea rînd, contracțiile ritmice ale veziculei biliare se transmit ca unde peristaltice, în aval, în lungul ductului biliar comun (coledoc) spre sfincterul Oddi. Aceste unde peristaltice, prin partea lor frontală de relaxare, provoacă inhibiția parțială a sfincterului Oddi, cu puțin mai înainte de sosirea undei peristaltice. În al treilea rînd, cînd undele peristaltice străbat peretele duodenal, faza de relaxare a fiecăreia are un puternic efect relaxant asupra sfincterului Oddi concomitent cu relaxarea musculaturii peretelui intestinal. Ca rezultat, bila pătrunde în duoden în jeturi, în ritmul contracțiilor peristaltice duodenale.

În rezumat, vezicula biliară își golește în duoden depozitele sale de bilă concentrată ca răspuns mai ales la stimularea prin colecistokinină. Dacă din alimente lipsesc grăsimile, vezicula se golește defectuos. Dar cînd sînt prezente cantități adecvate de lipide, vezicula biliară se golește complet în interval de o oră.

Figura 43-9 rezumă secreția bilei, depozitarea ei în vezicula biliară și eliberarea ei din veziculă în intestin.

Sărurile biliare și rolul lor

Celulele ficatului fabrică 10 grame de *săruri biliare* pe zi. Precursorul sărurilor biliare este *colesterolul*, care fie că provine din alimente, fie că este sintetizat în celulele hepatice, în cadrul metabolismului lipidic. Colesterolul este convertit în *acizii colici* sau *chenodesoxicolici*, în cantități aproximativ egale. Acești acizi se conjugă în special cu glicina și, într-o măsură mai redusă, cu taurina, pentru a forma *acidul glicocolic*, respectiv *taurocolic*. Sărurile acestor acizi se secretă în bilă.

Sărurile biliare au două roluri importante la nivelul tractului intestinal. În primul rînd, ele au un efect de detergent asupra lipidelor din alimente, a căror tensiune superficială o reduc, permițînd fragmentarea, sub acțiunea agitației intesti-

nale, a globulelor mari în particule minuscule de lipide. Acesta este *efectul emulgator* sau *de detergent* al sărurilor biliare. În al doilea rînd, dar chiar mai important, ca funcția de emulsionare, sărurile biliare ajută la absorbția din tractul intestinal a acizilor grași, a monogliceridelor, colesterolului și a altor lipide. Ele realizează aceasta prin intermediul formării cu lipidele a unor complexe minuscule numite *miceli*. Micelile sînt foarte solubile în apă datorită grupărilor polare ale sărurilor biliare. Lipidele sînt transportate astfel către mucoasa, unde sînt absorbite. Acest mecanism va fi descris în detaliu în capitolul următor. În lipsa sărurilor biliare în intestin, se pierd prin fecale pînă la 40% din lipidele ingerate, iar individul prezintă un deficit metabolic din cauza acestor pierderi nutritive.

Secreția de colesterol – litiaza biliară

Celulele hepatice fabrică sărurile biliare pornind de la colesterol. În procesul de secreție al sărurilor biliare se secretă și colesterol reprezentînd cam o zecime din cantitatea de săruri, ceea ce înseamnă cam între 1 și 2 grame colesterol pe zi. Nu se cunoaște ce rol are colesterolul biliar, ci se consideră că el reprezintă un deșeu al sintezei acizilor biliari.

Colesterolul este aproape complet insolubil în apă pură. În bilă însă, colesterolul se asociază cu sărurile biliare și cu lecitina formînd *miceli* ultramicroscopice solubile în apă, așa cum se va explica în capitolul următor.

Totuși, în condiții anormale, colesterolul poate precipita, ducînd la formarea de *calculi biliari* de colesterol, așa cum se arată în fig.43-10. Din nefericire, pietrele înfundă căile biliare, ducînd la sistarea vîrsării bilei în intestin, înscîșită de dureri în regiunea veziculei biliare. Condițiile care favorizează precipitarea colesterolului sînt: (1) absorbția unei cantități prea mari de apă din bilă, (2) o prea mare absorbție a sărurilor biliare și a lecitinei din bilă, (3) o secreție prea mare de colesterol în bilă, și (4) inflamația epiteliului veziculei biliare. Ultimele două situații necesită explicații speciale.

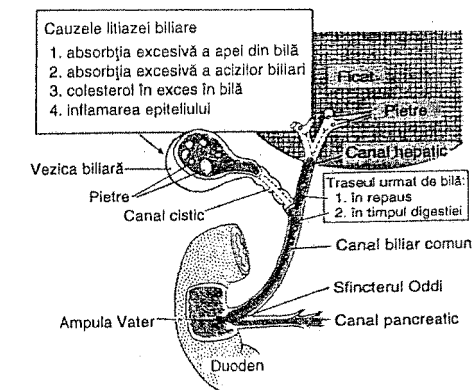


Fig.43-10. Formarea calculilor biliari

Cantitatea de colesterol din bilă depinde în parte de cantitatea de grăsimi ingerate, deoarece celulele hepatice sintetizează colesterol ca pe unul din numeroasele produse ale metabolismului lipidic al organismului. Din acest motiv o persoană care ani la rând consumă lipide în exces este predispusă la litiază biliară.

Inflamația epitelului mucoasei veziculei biliare se poate produce la cei cu infecții cronice latente. Inflamația schimbă condițiile absorbitive ale mucoasei veziculei biliare, permițând uneori absorbția unui exces de apă ori de săruri biliare, sau a altor substanțe necesare pentru a menține colesterolul în soluție. Ca rezultat, colesterolul începe să precipite, formând de obicei numeroase cristale minuscule de colesterol la suprafața mucoasei inflamate. Acestea, la rândul lor joacă rol de nucleu de precipitare în jurul cărora se depun alte noi cantități de colesterol, cu formarea unor pietre mari. În plus, ionii de calciu, care se află la o concentrație de cinci ori mai mare, precipită adesea aderând la aceste pietre, făcându-le opace la razele X, încât ele pot fi vizibile pe o radiografie abdominală.

SECREȚIILE INTESTINULUI SUBȚIRE

Secreția de mucus de către glandele lui Brunner

O zonă întinsă, prevăzută cu glande mucoase compuse denumite *glandele lui Brunner*, este localizată la nivelul primilor cîțiva centimetri ai peretelui duodenal, în special între pilor și papila lui Vater, locul de vărsare în duoden al bilei și sucului pancreatic. Aceste glande secretă mucus ca urmare a (1) stimulării tactile sau a iritației mucoasei duodenale; (2) stimulării vagale, care determină intensificarea acestei secreții concurente cu secreția gastrică pe care, de asemenea, o stimulează; și (3) hormonii gastrointestinali, în special secretina. Rolul mucusului secretat de glandele lui Brunner este de a proteja peretele duodenal față de acțiunea digestivă a sucului gastric. Răspunsul prompt și intens al acestor glande la stimulii iritanți corespunde perfect acestui scop.

Secreția sucului digestiv intestinal – criptele lui Lieberkühn

Pe întreaga suprafață a intestinului subțire, se află mici adinciuri ce poartă numele de *criptele lui Lieberkühn*. Una dintre acestea este ilustrată în fig.43-11. Secreția intestinală este elaborată de celulele epiteliale de la nivelul acestor cripte, într-un debit de 1800 ml pe zi. Secreția reprezintă lichid extracelular aproape pur avînd un pH ușor alcalin de 7,5-8. Această secreție este absorbită rapid la nivelul vilozităților. Este evident că această circulație a lichidului în cripte și vilozități asigură un vehicul apos pentru absorbția substanțelor din chim de îndată ce acesta vine în contact cu vilozitățile, absorbția fiind una dintre funcțiile primare ale intestinului subțire.

Mecanismul de secreție a lichidului apos. Mecanismul exact de secreție abundentă de către criptele lui Lieberkühn a acestui lichid apos nu este cunoscut. Se crede că sînt implicate cel puțin două procese secretorii active: (1) secreția activă la nivelul criptelor a ionilor de clor, și (2) secreția

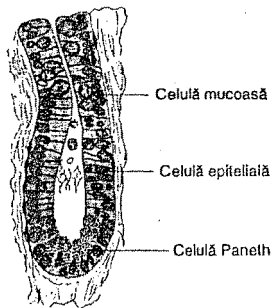


Fig.43-11. Criptă Lieberkühn, prezentă în toate zonele intestinului subțire, între vilozități, care secretă lichid extracelular aproape pur.

activă a ionilor de bicarbonat. Secreția activă a acestor ioni, în special a ionilor de clor, exercită o puternică atracție electrică asupra ionilor de sodiu care se secretă și ei. În final, toți acești ioni împreună atrag osmotic apă.

Efectul toxinei holerice asupra secreției intestinale. Toxina holerică excită puternic secreția lichidiană din criptele lui Lieberkühn, mai ales la nivelul jejunului. În cursul primei zile de infecție holerică, se pot pierde prin diaree între 5 și 10 litri de lichid, conducînd adesea la șoc circulator din cauza deshidratării, și culminînd cu moartea în numai cîteva ore. Din fericire, majoritatea cazurilor de holeră pot fi tratate cu succes prin administrarea unor mari cantități de soluție salină și de glucoză pe cale orală sau intravenoasă.

Se pare că acțiunea specifică a toxinei holerice este de a stimula pompa de clor de la nivelul criptelor lui Lieberkühn, ducînd la o masivă pierdere de lichid la nivelul tractului intestinal. Și alte cîteva bacterii pot de asemenea stimula transportul activ de clor la acest nivel, și, similar holerei, provoacă o diaree severă.

Enzimele din secreția intestinului subțire. Cînd secreția intestinului subțire este colectată fără detritusuri celulare, aceasta nu conține nici o enzimă. Totuși, celulele epitelului mucoasei, în special de la nivelul vilozităților, conțin enzime digestive, ce pot digera anumite substanțe în timp ce ele sînt absorbite prin epiteliu. Aceste enzime sînt: (1) cîteva *peptidaze* diferite, ce digeră peptidele pînă la aminoacizi, (2) patru enzime pentru hidroliza dizaharidelor în monozaharide – *zaharaza (sacraza), maltaza, izomaltaza și lactaza*, și (3) cantități mici de *lipază intestinală*, pentru hidroliza grăsimilor neutre în acizi grași și glicerol. Majoritatea, dacă nu toate aceste enzime se află la nivelul marginii în perie a celulei epiteliale intestinale. Se consideră că ele catalizează hidroliza alimentelor pe fața externă a membranei microvilului, înainte de absorbția produsilor finali.

Celulele epiteliale situate în profunzimea criptelor lui Lieberkühn, prezintă în mod continuu numeroase mitoze, iar celulele rezultate, alunecînd pe membrana bazală, migrează ascendent, spre vârful vilozității, de unde se desprind și cad în secrețiile intestinale. Durata vieții unei celule intestinale este de 5 zile. Această creștere celulară rapidă asigură repararea imediată a excoariațiilor mucoasei.

Reglarea secreției intestinului subțire

Stimulii locali. Cele mai importante mecanisme de reglare a secreției intestinului subțire sînt reflexele locale, în special reflexele inițiate de stimuli tactili sau iritanți. Cea mai mare parte a secreției este declanșată de prezența chimului. Cu cît chimul are un volum mai mare, cu atît secreția va fi mai abundentă.

SECREȚIILE INTESTINULUI GROS

Secreția de mucus. Mucoasa intestinului gros, similar cu cea a intestinului subțire, este căptușită cu criptele lui Lieberkühn, dar spre deosebire de intestinul subțire, această mucoasă nu prezintă vilozități. De asemenea, celulele epiteliale aproape că nu conțin deloc enzime. În schimb, epitelul criptelor conține numeroase celule mucoase care secretă exclusiv mucus. De asemenea, la nivelul suprafeței epitelului intestinului gros, se află numeroase celule secretoare de mucus.

Secreția preponderentă a intestinului gros este mucusul. Acesta conține mari cantități de ioni bicarbonat rezultați în urma transportului activ al acestor ioni la nivelul epitelului.

REFERINȚE

- Cheli, R. et al: Gastric Protection. New York. Raven Press, 1988.
Cooke, H.J.: Role of "little brain" in the gut in water and electrolyte homeostasis. *FASEB J.*, 3:127, 1989.
Daugherty, D. and Yamada, T.: Posttranslational processing of gastrin. *Physiol. Rev.*, 69:482, 1989.
Fushiki, T. and Iwai, K.: Two hypotheses of feedback regulation of pancreatic enzyme secretion. *FASEB J.*, 3:121, 1989.
Hopfer, U. and Liedtke, C.M.: Proton and bicarbonate transport mechanisms in the intestine. *Annu. Rev. Physiol.*, 49:51, 1987.
Johnson, L.R. et al: Physiology of the Gastrointestinal Tract. 2nd ed., New York. Raven Press 1987.
Kuipers, G.A.J. et al: Role of proton and bicarbonate transport in pancreatic cell function. *Annu. Rev. Physiol.*, 49:87, 1987.

Rata secreției de mucus este reglată în special prin stimularea tactică directă a celulelor mucoase de la suprafață, dar și prin reflexe locale ce stimulează secreția celulelor mucoase din profunzimea criptelor. De asemenea, stimularea nervilor pelvici, care asigură inervația parasimpatică a jumătate pînă la două treimi terminale ale intestinului gros, provoacă o secreție abundentă de mucus, concomitent cu intensificarea motilității, așa cum am discutat deja. De aceea, în timpul stimulării parasimpatice intense, ca în cazul tulburărilor emoționale, se secretă atît de mult mucus încît pacientul poate avea scaune mucoase, lipsite de materii fecale, la fiecare 30 minute.

Este evident că mucusul intestinului gros protejează peretele față de excoariații, dar, în plus, el oferă mediul aderenț necesar formării bolului fecal. Mai mult, el protejează peretele intestinului gros față de acțiunea bacteriilor din materiile fecale.

Secreția de apă și electroliți ca răspuns la iritație. Ori de cîte ori este iritat puternic un segment al intestinului gros, cum se întîmplă în cazul activării florei bacteriene din cursul enteritelor, mucoasa secretă mari cantități de apă și electroliți, pe lîngă secreția alcalină, vîscoasă de mucus. Aceasta are un efect de diluare a factorilor iritanți, și de accelerare a înaintării materiilor fecale spre anus. Rezultatul obișnuit este diareea, care ajută la grăbirea vindecării.

- Machen, T.E. and Paradiso, A.M.: regulation of intracellular pH in the stomach. *Annu. Rev. Physiol.*, 49:19, 1987.
Muallem, S.: Calcium transport pathways of pancreatic acinar cells. *Annu. Rev. Physiol.*, 51:83, 1989.
Petersen, O.H. and Gallacher, D.V.: Electrophysiology of pancreatic and salivary acinar cells. *Annu. Rev. Physiol.*, 50:65, 1988.
Reuss, O.H. and Stoddard, J.S.: role of H⁺ and HCO₃⁻ in salt transport in gall bladder epithelium. *Annu. Rev. Physiol.*, 49:35, 1987.
Sreenby, L.M.: The Salivary System. Boca Raton, Fla., CRC Press Inc., 1987.
Thompson, J.C. et al: Gastrointestinal Endocrinology. New York, McGraw-Hill Book Co, 1987.
Walsh, J.H.: Peptides as regulators of gastric acid secretion. *Annu. Rev. Physiol.*, 50:41, 1988.

INTREBĂRI

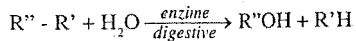
1. Explicați mecanismele fundamentale de secreție a substanțelor organice de către celulele glandulare, precum și mecanismul nervos de reglare a secreției de apă și electroliți.
2. Care sînt caracteristicile speciale ale mucusului, care-l fac extrem de eficace pentru lubrifierea și protecția tractului gastrointestinal?
3. Descrieți glandele salivare și explicați procesele secretorii din acini și ductele salivare.
4. Explicați de ce compoziția electrolică a salivei diferă de cea a plasmei.
5. Care este rolul salivei în menținerea igienei bucale?
6. Descrieți reglarea nervoasă a secreției salivare.
7. Explicați mecanismul de secreție a acidului clorhidric de către celulele oxintice.
8. Cum se secretă pepsina? Cum este ea activată? Ce proprietăți are?
9. Explicați mecanismul vagal și cel mediat prin gastrină de stimulare a secreției gastrice.
10. Redați compoziția generală a gastrinei, a secretinei și a colecistokininei.
11. Care este rolul histaminei în controlul secreției gastrice, și cum este blocată prin cimetidină acțiunea stimuloare a gastrinei asupra secreției gastrice?
12. Care este rolul pH-ului gastric și al diferiților factori intestinali în reglarea secreției gastrice?
13. Descrieți tipurile de secreții și mecanismele de secreție a diferiților compuși ai sucului pancreatic.
14. Descrieți reglarea secreției pancreatice de apă și de bicarbonat de sodiu; explicați rolul bicarbonatului de sodiu în duoden.
15. Explicați controlul secreției enzimelor pancreatice.
16. Redați anatomia funcțională a ficatului și explicați secreția biliară.
17. Explicați depozitarea și concentrarea bilei la nivelul veziculei biliare; explicați controlul golirii veziculei biliare.
18. Comentați destînul final al sărurilor biliare, al bilirubinei și al colesterolului secretat în bilă. De ce și în ce mod se formează calculii biliari?
19. Explicați caracteristicile secreției intestinului subțire și modul cum aceasta este reglată.
20. Care sînt caracteristicile specifice ale secreției intestinului gros, și cum este reglată această secreție?

Digestia și absorbția în tractul gastrointestinal; afecțiunile gastrointestinale

Alimentele care asigură supraviețuirea organismului, cu excepția unor mici cantități de substanțe cum sînt vitaminele și mineralele, pot fi clasificate în glucide, lipide și proteine. Acestea nu pot fi absorbite prin mucoasa gastrointestinală în forma lor naturală și din acest motiv nu pot fi utilizate fără a fi fost supuse în prealabil digestiei. De aceea, în acest capitol discutăm întii procesele prin care glucidele, lipidele și proteinele sînt digerate în componente suficiente de mici, absorbabile, și în al doilea rînd mecanismele prin care sînt absorbiți produșii finali ai digestiei precum și apa, electroliții și alte substanțe.

DIGESTIA DIFERITELOR ALIMENTE

Hidroliza, procesul de bază al digestiei. Aproape toate glucidele din dietă sînt fie *polizaharide mari*, fie *dizaharide*; *umbele sînt combinații de monozaharide* legate unele de altele. Zaharurile sînt digerate pînă la monozaharidele constitutive; pentru a realiza aceasta, enzime specifice catalizează reacția de combinare a ionilor de hidrogen și de hidroxil proveniți în apă cu poli- sau dizaharidele, și astfel acestea sînt fragmentate în monozaharide. Acest proces, numit *hidroliză*, digeră dizaharidele R'' - R' în prezența enzimelor digestive după cum urmează:



Aproape întreaga cantitate de grăsimi din dietă este constituită din trigliceride (grăsimi neutre), care sînt combinații de trei molecule de *acizi grași* cu o singură moleculă de *glicerol*. Digestia trigliceridelor constă din acțiunea unor enzime de digestie a lipidelor care scindează moleculele de acizi grași de molecula de glicerol. Și în acest caz este vorba de un proces de hidroliză.

În sfîrșit, proteinele sînt formate din *aminoacizi* legați între ei prin *legături peptidice*. În mod similar, digestia proteinelor

implică procesul de hidroliză, enzimele proteolitice combinînd ionii de hidroxil și de hidrogen proveniți din apă cu moleculele de proteine pentru a le scinda în aminoacizii constituenți.

De aceea chimia digestiei este în realitate foarte simplă, deoarece în cazul tuturor celor trei tipuri de alimente este implicat același proces de bază, *hidroliza*. Singura diferență este dată de enzimele necesare desfășurării reacțiilor fiecărui tip de aliment.

Toate enzimele digestive sînt proteine. Secreția lor de către diferitele glande gastrointestinale a fost discutată în capitolul precedent.

Digestia glucidelor

Există trei surse majore de glucide în dieta normală a omului. Acestea sînt zaharoza (sucroza), care este dizaharidul cunoscut popular ca zahăr rafinat, lactoza, care este un dizaharid din lapte și amidonul care este un polizaharid cu moleculă mare prezent în aproape toate alimentele, în special în cereale.

Figura 44-1 reprezintă schema digestiei principalelor glucide. Aceasta arată că amidonul este hidrolizat inițial pînă la maltoză, un dizaharid, sau pînă la alți polimeri mici de glucoză. Apoi aceștia, împreună cu alte dizaharide importante, lactoza și zaharoza, sînt hidrolizate pînă la monozaharidele *glucoză*, *galactoză* și *fructoză*.

Hidroliza amidonului începe în cavitatea bucală sub influența enzimei *ptialină*, care este secretată în principal în saliva glandei parotide. Acidul clorhidric din stomac asigură într-o mică măsură hidroliza suplimentară a amidonului. În final, cea mai mare parte a procesului de hidroliză se produce în porțiunile superioare ale intestinului subțire sub influența unei enzime, *amilaza pancreatică*.

Cele patru enzime, *lactaza*, *zaharaza* (*sucraza*), *maltaza* și *alfa-dextrinaza*, care scindează dizaharidele și polimerii mici de glucoză, sînt localizate în microvilii marginii în perie

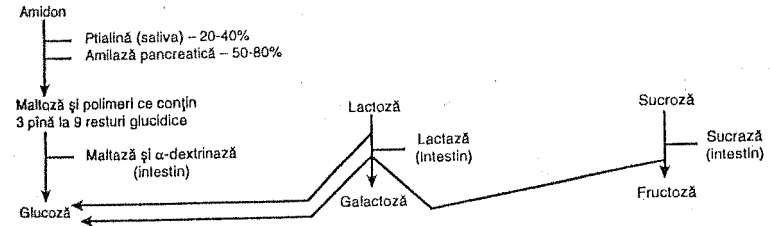


Fig.44-1. Digestia glucidelor

a celulelor epiteliale. Dizaharidele și polimerii mici sînt digerați pînă la monozaharide pe măsură ce vin în contact sau pătrund în microvili. Produșii de digestie, monozaharidele *glucoză*, *galactoză* și *fructoză* sînt imediat absorbiți în sângele portal.

Digestia lipidelor

De departe, cele mai frecvente lipide din dietă sînt lipidele neutre, cunoscute ca *trigliceride*, fiecare moleculă fiind formată dintr-un nucleu de glicerol și trei acizi grași.

În dieta obișnuită există de asemenea și mici cantități de *fosfolipide*, *colesterol* și *esteri de colesterol*. Fosfolipidele și esterii de colesterol conțin acizi grași și, de aceea, și ei pot fi considerați lipide. Pe de altă parte, colesterolul este un compus sterolic care nu conține acizi grași, dar are unele dintre caracteristicile fizice și chimice ale lipidelor; de asemenea, acesta provine din lipide și este metabolizat la fel ca lipidele. De aceea, din punct de vedere alimentar, colesterolul este considerat a fi o grăsime.

Deși cantități minime de lipide pot fi digerate în stomac sub influența lipazei gastrice, totuși 95-99% din digestia lipidelor se desfășoară în intestinul subțire, în principal sub influența *lipazei pancreatice*.

Emulsionarea lipidelor de către sărurile biliare. Primul pas în digestia lipidelor este fragmentarea globulelor de grăsime în picături mai mici, astfel încît enzimele digestive, care sînt insolubile, pot acționa la suprafața acestora. Acest proces este numit *emulsionarea* lipidelor, și se produce sub influența sărurilor biliare secretate prin bilă de către ficat. Sărurile biliare acționează ca un detergent scăzînd foarte mult tensiunea superficială la suprafața grăsimilor. Datorită scăderii tensiunii superficiale, globulele de lipide pot fi fragmentate în particule din ce în ce mai fine sub acțiunea mișcărilor gastrointestinale de amestecare, suprafața totală a lipidelor dublîndu-se cu fiecare înjumătățire a diametrului picăturilor de lipide.

Digestia lipidelor de către lipaza pancreatică și lipaza intestinală. Sub influența *lipazei pancreatice* cea mai mare parte a lipidelor este scindată în *beta-monogliceride* și *acizi grași*, așa cum se vede în figura 44-2. O mică parte nu ajung pînă la stadiul de monogliceride, dar, de obicei, acestea sînt puțin absorbite sau nu se absorb deloc.

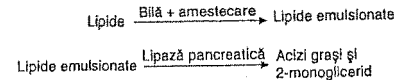


Fig.44-2. Digestia grăsimilor

Celulele epiteliale ale intestinului subțire conțin o cantitate mică de lipază, cunoscută sub numele de *lipază intestinală*. Aceasta asigură probabil într-o mică măsură digestia suplimentară a lipidelor.

Rolul sărurilor biliare în accelerarea digestiei lipidelor - formarea micelilor. Hidroliza trigliceridelor este un proces intens reversibil; de aceea, acumularea monogliceridelor și a acizilor grași liberi în vecinătatea lipidelor care trebuie digerate blochează rapid desfășurarea în continuare a digestiei. Din fericire, sărurile biliare joacă un rol important în îndepărtarea monogliceridelor și a acizilor grași liberi din vecinătatea globulelor lipidice supuse procesului de digestie aproape în același ritm cu care se formează acești produși finali de digestie. Această îndepărtare se produce astfel:

Sărurile biliare au proprietatea de a forma *miceli*, care sînt globule sferice, mici, cu diametrul de 3-4 nanometri, care au în compoziție 20-40 molecule de săruri biliare. Micelii se pot forma deoarece fiecare moleculă de sare biliară este compusă dintr-un nucleu sterolic care este foarte liposolubil și o grupare polară care este foarte hidro-solubilă. Nucleii sterolici ai acestor 20-40 molecule de săruri biliare din micelii se agregă și formează un globul mic de grăsime în mijlocul micelului. Această alcătuire permite ca grupările polare să proemine în afară și să acopere suprafața micelului. Deoarece aceste grupări polare sînt încărcate negativ și sînt hidro-solubile, întregul globul de miceliu poate să devină solubil în apa din lichidele digestive și să rămînă în soluție, în pofida dimensiunilor mari ale micelului.

Pe măsură ce se formează în timpul digestiei trigliceridelor, monogliceridele și acizii grași liberi trec și se dizolvă în porțiunea lipidică a micelului care îndepătează imediat acești produși finali ai digestiei din vecinătatea globulelor de lipide care urmează a fi digerate. Prin urmare, procesul de digestie poate continua nesfîrșit.

Micelii sărurilor biliare pot acționa și ca un transportor de monogliceride și de acizi grași liberi prin marginea în perie a celulelor epiteliale. Aici monogliceridele și acizii grași liberi se reabsorb, așa cum vom discuta mai tîrziu. După ce

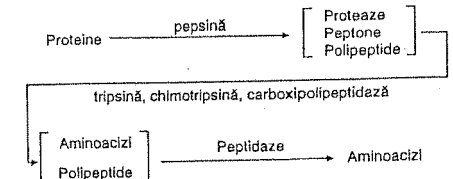


Fig.44-3. Digestia proteinelor.

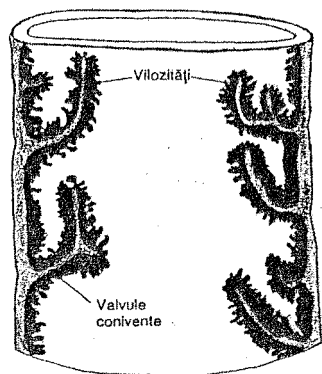


Fig.44-4. Secțiune longitudinală prin intestin subțire, indicând valvulele conivente acoperite de vilii.

eliberează aceste substanțe la nivelul marginii în perie, sărurile biliare se reîntorc în chimul intestinal pentru a fi refolosite în acest proces de "traversare".

Digestia proteinelor

Proteinele din dietă provin aproape exclusiv din carne și vegetale și sunt digerate în primul rând în stomac și în porțiunea proximală a intestinului subțire.

Așa cum este ilustrat în figura 44-3, digestia proteinelor începe în stomac, enzima *pepsină* scindând proteinele în *proteoză* (*albumoză*), *peptone* și *polipeptide* mari. Această enzimă acționează numai în mediu puternic acid, activitatea maximă fiind la un pH de 2-3. De aceea, acidul clorhidric secretat în stomac este esențial pentru digestia proteinelor. Totuși, în mod normal numai 20-30% din digestia totală a proteinelor are loc în stomac, cea mai mare parte desfășurându-se în porțiunea proximală a intestinului subțire.

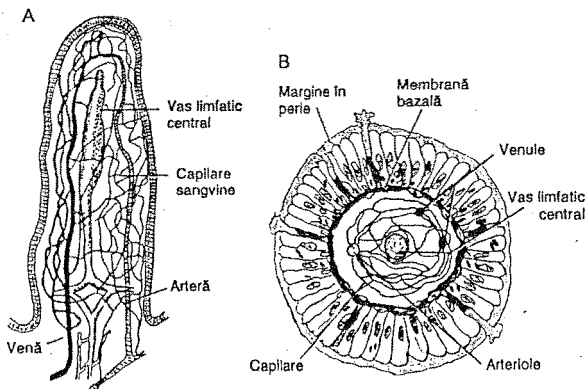


Fig.44-5. Organizarea funcțională a vililor. A, secțiune longitudinală; B, secțiune transversală, indicând celulele epiteliale și membrana bazală

Pepsina este deosebit de importantă pentru capacitatea ei de a digera collagenul, o proteină care este puțin atacată de celelalte enzime digestive. Deoarece collagenul este un constituent major al țesuturilor conjunctive din carne, digestia acestei substanțe este esențială, astfel încât restul cărnii să poată fi atacată de celelalte enzime digestive.

Proteinele sunt digerate în continuare în porțiunea proximală a intestinului subțire sub influența enzimelor pancreatice *tripsină*, *chymotripsină* și *carboxipolipeptidaze*. Produsii finali ai acestei digestii sunt în principal *mici polipeptide* plus *cîteva aminoacizi*.

În final, polipeptidele mici sunt digerate pînă la aminoacizi, atunci cînd vin în contact cu celulele epiteliale ale intestinului subțire. Aceste celule conțin multiple enzime (*peptidaze*) care transformă restul produsilor proteici în *tripeptide*, *dipeptide* și *cîteva aminoacizi* care sînt rapid absorbiți în celulele epiteliale. Aici restul de tripeptide și dipeptide sînt digerate pînă la aminoacizi.

Dacă alimentele au fost masticate corespunzător, iar bolul alimentar nu a avut dimensiuni mari, aproape 98% din proteine se transformă în final în aminoacizi și restul de 2% sînt excretate în fecale.

PRINCIPIILE DE BAZĂ ALE ABSORBȚIEI INTESTINALE

Bazele anatomice ale absorbției

Cantitatea totală de lichid care trebuie să se absoarbă zilnic este egală cu lichidul ingerat (aproape 1,5 litri) plus lichidul secretat în diverse sucuri gastrointestinale (aproape 7 litri). Acestea totalizează 8-9 litri, care se absorb în intestinul subțire aproape în totalitate, mai puțin 1,5 litri, care trec prin valva ileocecală în colon în fiecare zi.

Stomacul este o zonă a tractului gastrointestinal unde absorbția este redusă. Doar cîteva substanțe intens liposolubile, cum ar fi alcoolul și cîteva medicamente, pot fi absorbite în mici cantități.

Suprafața de absorbție a mucoasei intestinale – vilii intestinali. Figura 44-4 ilustrează suprafața de absorbție a mucoasei intestinale, arătînd numeroase pliuri numite *valvule conivente*; acestea cresc suprafața de absorbție a mucoasei de aproape trei ori.

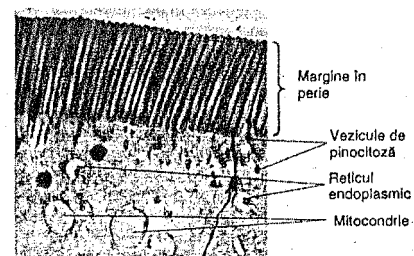


Fig.44-6. Marginea în perie a celulelor epiteliale intestinale, observîndu-se de asemenea, vezicule de pinocitoză, mitocondrii și rețicul endoplasmic imediat sub marginea în perie. (Colecția dr. William Lockwood)

De asemenea, întreaga suprafață a intestinului subțire, aproximativ din locul unde se varsă ductul biliar comun în duoden pînă la valva ileocecală, prezintă milioane de *vilozități* intestinale care se proiectează aproape 1 mm la suprafața mucoasei, așa cum se vede pe suprafața valvulelor conivente în figura 44-4, și în detaliu în figura 44-5. Aceste vilozități măresc suprafața de absorbție de încă zece ori.

În final, celulele epiteliale de pe suprafața vilozităților intestinale se caracterizează printr-o margine în perie, constituită din aproximativ 600 *microvili* avînd lungimea de 1 micron și un diametru de 0,1 microni, proeminînd din fiecare celulă; aceștia sînt ilustrați în imaginea electronomicroscopică din figura 44-6. Acești microvili cresc suprafața expusă conținutului intestinal de încă 20 de ori. Astfel, asocierea dintre valvulele conivente, vilozități intestinale și microvili crește suprafața de absorbție a mucoasei de aproape 600 de ori, rezultînd o suprafață totală mare de aproape 250 metri pătrați pentru întregul intestin subțire.

Figura 44-5 ilustrează organizarea generală a unei vilozități intestinale, evidențiînd în special aranjarea capilarelor sangvine și a chiliferului central. Sistemul vascular sanguin asigură absorbția lichidului și a substanțelor dizolvate în singele portal, iar *chiliferul central* asigură absorbția în limfatice.

Mecanismele de bază ale absorbției

Absorbția prin mucoasa gastrointestinală se realizează prin *transport activ* și prin *difuziune*, la fel ca și prin alte membrane. Principiile fizice ale acestor procese au fost explicate în capitolul 4.

Pe scurt, transportul activ furnizează energie pentru deplasarea substanțelor prin membrane. De aceea, substanța poate fi transportată împotriva unui gradient de concentrație sau împotriva unui potențial electric. Pe de altă parte, termenul de *difuziune* semnifică transportul simplu al substanțelor prin membrane ca rezultat al deplasării moleculelor *în sensul* și nu *împotriva* unui gradient electrochimic.

ABSORBȚIA ÎN INTESTINUL SUBȚIRE

În mod normal, substanțele absorbite zilnic din intestinul subțire constau din cîteva sute de grame de glucide, 100 sau

mai multe grame de lipide, 50-100 grame de aminoacizi, 50-100 grame de ioni și 7-8 litri de apă. Totuși, *capacitatea* de absorbție a *intestinului subțire normal* este mult mai mare, acesta putînd prelucra în 24 de ore cîteva kilograme de glucide, 500-1000 grame de lipide, 500-700 grame de aminoacizi și 20 sau mai mulți litri de apă. În plus, *intestinul gros* poate absorbi și mai multă apă și ioni, dar aproape deloc principii alimentare.

Absorbția apei

Absorbția izoosmotică. Apa este transportată prin membrana intestinală în întregime prin procesul de *difuziune*, trecînd în principal prin pori largi, de 0,7-1,5 nanometri, aflați între celulele epitelului intestinal. Mai mult, această difuziune respectă legile obișnuite ale osmozei.

Pe măsură ce substanțele dizolvate sînt transportate activ din lumenul intestinului în sînge, scade presiunea osmotică a chimului în timp ce crește presiunea osmotică de cealaltă parte a membranei, creîndu-se astfel un gradient osmotic care deplasează apa prin membrane. Apa difuzează atît de ușor prin membrana intestinală încît "urmează" aproape instantaneu substanțele transportate în circulație. Astfel, pe măsură ce se absorb ionii și principiile alimentare, se absoarbe un echivalent izoosmotic de apă. În acest fel, pe măsură ce chimul trece prin intestinul subțire se absorb aproape în întregime nu numai ionii și principiile alimentare, ci și aproximativ 80% din apă.

Absorbția ionilor

Transportul activ al sodiului. Douăzeci pînă la treizeci de grame de sodiu sînt secretate zilnic în diverse secreții intestinale. Majoritatea oamenilor au un aport alimentar suplimentar de 5-8 grame de sodiu zilnic. Adunînd aceste două cantități, intestinul subțire absoarbe 25-35 grame de sodiu zilnic, ceea ce înseamnă cam o șeptime din tot sodiul existent în organism.

Mecanismul de bază al absorbției sodiului din intestin este ilustrat în figura 44-7. Principiile acestui mecanism, care sînt discutate în capitolul 4, sînt la fel de importante ca cele ale absorbției sodiului din tubii uriniferi, așa cum am discutat în capitolul 21. Forța motrice care asigură absorbția sodiului rezultă din transportul activ de sodiu din interiorul celulelor epiteliale prin pereții laterali ai acestor celule, în spațiile intercelulare. Acesta este ilustrat prin săgețile groase din figura 44-7. Acest transport activ respectă legile uzuale ale acestui tip de transport: necesită un căraș, necesită energie, și este catalizat de o ATP-ază transportoare corespunzătoare din membrana celulară.

Următorul pas în procesul de transport este osmoza apei prin spațiile intercelulare. Această deplasare se produce datorită gradientului osmotic creat de concentrația mare a ionilor din spațiul intercelular. Cea mai mare parte a osmozei apare prin joncțiunile dintre marginile apicale ale celulelor epiteliale, dar o mică parte se produce chiar prin celule. Mișcarea osmotică a apei creează un flux de lichid în spațiul intercelular și în final în singele circulant din vilozități.

Transportul clorului. În cea mai mare parte a intestinului subțire, transportul prin epiteliu al ionilor de sodiu încărcăți pozitiv creează electronegativitate în chim și electro-

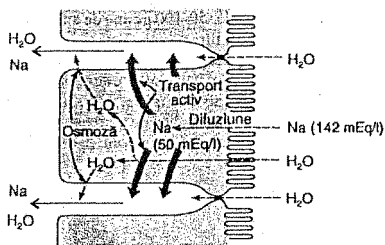


Fig.44-7. Absorbția sodiului prin epiteliul intestinal. Se observă absorbția osmotică a apei – adică apa "urmează" sodiul prin membrana epiteliială.

pozitivitate la capătul bazal al celulelor epiteliiale. Astfel, ionii de clor se deplasează de-a lungul acestui gradient electric "urmărind" ionii de sodiu.

Totuși, celulele epiteliiale ale ileonului distal și ale intestinului gros au proprietatea specială de absorbție activă a ionilor de clor. Aceasta apare prin intermediul unui mecanism de transport activ strâns cuplat cu secreția unui număr echivalent de ioni de bicarbonat. Avantajul acestui mecanism constă în aceea că furnizează ioni de bicarbonat pentru neutralizarea produșilor acizii formați de bacterii – în special în intestinul gros.

Absorbția altor ioni. Ionii de calciu sînt absorbiți activ, în special în duoden, iar absorbția ionilor de calciu este strict controlată în funcție de necesarul de calciu al organismului prin intermediul parathormonului secretat de glandele paratiroide și prin intermediul vitaminei D. Aceste efecte vor fi discutate la capitolul 53.

Ionii de fier sînt de asemenea absorbiți activ din intestinul subțire. Principiile absorbției fierului și reglarea sa în funcție de necesarul de fier al organismului au fost discutate la capitolul 24.

Potasiul, magneziul, fosfații și alți cîțiva ioni sînt de asemenea absorbiți activ prin mucoasă.

Absorbția principiilor alimentare

Absorbția glucidelor. În principal, toate glucidele sînt absorbite sub formă de monozaharide, numai un mic procent fiind absorbite ca dizaharide și aproape deloc sub formă de compuși glucidici mari. Mai mult, absorbția glucidelor se produce foarte puțin prin difuziune, deoarece monozaharidele au o greutate moleculară de 180, iar porii din mucoasă prin care se produce difuziunea sînt în principiu impermeabili pentru substanțele hidrosolubile cu greutate mai mare de 100.

Mecanismul de absorbție al monozaharidelor – rolul sodiului. Transportul celor mai multe dintre monozaharide încețază atunci cînd încetează transportul sodiului. Motivul este că energia necesară pentru transportul majorității monozaharidelor este asigurată prin sistemul de transport al sodiului. Să explicăm acest proces: o proteină mare, căraș (carrier), necesară transportului de glucoză și altor monozaharide, în special galactoză, se găsește în marginea în perie a celulelor epiteliiale. Totuși, acest căraș nu va transporta glucoza în absența transportului sodiului. De aceea, se crede că transportorul are locusturi receptoare alt pentru molecula de glucoză cît și pentru ionul de sodiu, astfel încît

cărașul nu va transporta glucoza în interiorul celulei dacă locul receptor pentru sodiu nu este ocupat simultan. Energia care determină deplasarea atît a ionului de sodiu cît și a moleculei de glucoză de pe fața exterioră a membranei pe cea interioară provine din diferența de concentrație a sodiului de o parte și de cealaltă a membranei; sodiul și glucoza sînt cuplate astfel încît trebuie să se deplaseze împreună. Aceasta înseamnă că pe măsură ce sodiul difuzează în interiorul celulei "trage" glucoza după el, asigurînd astfel energia necesară transportului glucozei. Din motive evidente, aceasta este denumită *teoria co-transportului sodiu-glucoză*.

Absorbția proteinelor. Așa cum am explicat anterior în acest capitol, cea mai mare parte a proteinelor sînt absorbite prin membrana luminală a celulelor epiteliiale sub formă de dipeptide, tripeptide și cîțiva aminoacizi liberi. Energia pentru cea mai mare parte a acestui transport este furnizată de mecanismul de co-transport cu sodiul, exact în același mod ca și co-transportul cu sodiu al glucozei. Astfel, majoritatea peptidelor sau a moleculelor de aminoacizi se leagă de o proteină transportoare specifică care necesită de asemenea legarea sodiului pentru producerea transportului. Ionii de sodiu se deplasează datorită gradientului electrochimic în interiorul celulei și atrag aminoacizii și peptidele. De aceea, acest fenomen este numit *co-transportul aminoacizilor sau al peptidelor*. S-au descris cel puțin cinci tipuri diferite de proteine transportoare pentru aminoacizi și peptide în membrana luminală a celulelor epiteliiale intestinale. Această multitudine de proteine transportoare este necesară datorită diverselor modalități de legare a diverșilor aminoacizi și peptide.

Absorbția lipidelor. La începutul capitolului am subliniat că atunci cînd lipidele sînt digerate pînă la monogliceride și acizi grași liberi acești produși finali se dizolvă în special în porțiunea lipidică a miceliilor formate de acizii biliari. Datorită dimensiunilor mici ale acestor miceli și încălzirii electrice mari de la exteriorul miceliilor, ele sînt solubile în chim. În această formă, monogliceridele și acizii grași sînt transportați la suprafața celulelor epiteliiale intestinale. Venind în contact cu aceste suprafețe, atît monogliceridele cît și acizii grași difuzează imediat prin membrana epiteliială, părăsind miceliile sărurilor biliare care difuzează înapoi în chim și absorb în continuare alte molecule de monogliceride și acizi grași transportîndu-le în mod similar prin celulele epiteliiale. Astfel, acizii biliari exercită o funcție de transport care este foarte importantă pentru absorbția lipidelor. În prezența unei cantități mari de acizi biliari, sînt absorbite aproximativ 97% din lipide; în absența acizilor biliari se absorb în mod normal doar 50-60%.

Mecanismul de absorbție al monogliceridelor și a acizilor grași prin marginea în perie se bazează pe faptul că ambele tipuri de substanțe sînt intens liposolubile. De aceea, ele se dizolvă în membrană și difuzează apoi în interiorul celulei.

După ce au intrat în celula epiteliială, acizii grași și monogliceridele sînt preluați de reticulul endoplasmic neted unde sînt în cea mai mare parte recominați pentru a forma noi trigliceride. Totuși, cîteva monogliceride sînt digerate mai departe pînă la glicerol și acizi grași de o lipază din celula epiteliială. Acizii grași se recomină cu glicerolul nou sintetizat pentru a forma trigliceride complete noi, mai degrabă, decît să aibă loc o simplă recombinare cu monogliceridele absorbite.

O dată formate, trigliceridele se agregă în interiorul reticulului endoplasmic sub formă de globule care mai conțin alături de colesterolul și fosfolipidele absorbite și mici

cantități de fosfolipide și colesterol nou sintetizate. Fosfolipidele se dispun în aceste globule cu porțiunea lor lipidică spre centru și cu porțiunea polară spre suprafață. Această dispunere produce o încărcare electrică de suprafață și face globulele miscibile cu lichidele din celulă. În plus, mici cantități de *betalipoproteină*, de asemenea sintetizată de reticulul endoplasmic, acoperă parțial suprafața fiecărui globul. Sub această formă globulul difuzează către marginea celulei epiteliiale și este excretată prin procesul de exocitoză în spațiul intercelular; de aici trece în limfă prin chiliferul central al vilului. Aceste globule se numesc *chilomicroni*.

Transportul chilomicronilor în limfă. Din chiliferul central al vilozităților, chilomicronii sînt propulsați împreună cu limfa sub acțiunea pompei limfatice către ductul toracic pentru a se vărsa în venele mari ale șitului.

ABSORBȚIA ÎN INTESTINUL GROS; FORMAREA MATERIILOR FECALE

Aproximativ 1500 mililitri de chim trec zilnic prin valva ileocecală în intestinul gros. Cea mai mare parte a apei și electroliților conținuți în chim sînt absorbiți în colon, rămînînd doar 50 pînă la 200 mililitri de lichid pentru a fi excretat în mazierele fecale.

Cea mai mare parte a procesului de absorbție din intestinul gros se produce în jumătatea proximală a colonului, această porțiune căpătînd numele de *colon de absorbție*, în timp ce funcția principală a colonului distal este de depozit și de aceea se numește *colonul de depozit*.

Absorbția și secreția electroliților și a apei. Mucoasa intestinului gros, ca și cea a intestinului subțire, are o mare capacitate de absorbție activă a sodiului; gradientul de potențial electric transepiteliial creat prin absorbția sodiului determină de asemenea și absorbția clorului. În plus, la fel ca și în porțiunea distală a intestinului subțire, mucoasa intestinului gros secretă activ ionii de bicarbonat în timp ce se absoarbe simultan o cantitate mică de ioni de clor în schimbul bicarbonatului. Bicarbonatul ajută la neutralizarea produșilor finali acizii rezultați din acțiunea bacteriilor din colon.

Absorbția ionilor de sodiu și clor creează și un gradient osmotic transepiteliial al mucoasei intestinului gros care la rîndul său produce absorbția apei.

Acțiunea bacteriilor din colon. Numeroase bacterii, în special bacili coliformi, sînt prezente în colonul de absorbție. Substanțele formate ca rezultat al activității bacteriene sînt vitamina K, vitamina B₁₂, tiamina, riboflavina și diverse gaze care contribuie la *flatulența* din colon. Vitamina K are o importanță deosebită deoarece cantitatea de vitamină provenită din alimente este în mod normal insuficientă pentru a menține normală coagularea sîngelui.

Compoziția materiilor fecale. În mod normal materiile fecale conțin trei sferturi apă și un sfert substanță solidă compusă din aproximativ 30% materie anorganică, 2-3% proteine și 30% alimente brute nedigerate și constituenții uscați ai sucurilor digestive, așa cum sînt pigmenții biliari și celule epiteliiale descumate.

Culoarea maron a materiilor fecale este datorată *stercobilinei* și *urobilinei* care sînt derivați ai bilirubinei. Mirosul este datorat, în principal, substanțelor rezultate sub acțiunea bacteriilor. Aceasta variază de la o persoană la alta, depinzînd de flora bacteriană din colonul fiecărei persoane și de tipul de alimente ingerate. De fapt, produșii mirositori includ indolul, scatolul, mercaptani și *hidrogenul sulfurat*.

AFECȚIUNILE GASTROINTESTINALE

Gastrita

Gastrita înseamnă inflamația mucoasei gastrice. Aceasta este frecvent înfîlînită în populație, în special la bătrîni.

Inflamația din gastrită poate fi doar superficială și de aceea nu este periculoasă, sau poate să penetreze adînc în mucoasa gastrică și în multe din cazurile cu evoluție îndelungată produce atrofia aproape completă a mucoasei gastrice. În unele cazuri gastrita poate fi acută și severă, cu excoriații ulcerative ale mucoasei stomacului datorate propriilor secreții peptice din stomac.

Cauza gastritei, în cele mai multe cazuri, este necunoscută. În trecut a fost atribuită în principal alimentelor iritante, dar în prezent practica clinică a demonstrat că nici un aliment nu poate fi la fel de iritant ca sucurile gastrice normale acido-peptice însele. De aceea, pacienților cu gastrită li se recomandă să mînce orice fel de aliment care nu le produce greșuri sau arsuri gastrice. Totuși, unele substanțe pot produce injurii severe ale barierei protectoare a mucoasei gastrice – adică a glandelor mucoase și a joncțiunilor strînse dintre celulele ce tapetează suprafața gastrică și due frecvent la grave gastrite acute sau cronice. Două dintre cele mai frecvente asemenea substanțe sînt *alcoolul* și *aspirina*.

Atrofia gastrică. La multe persoane care au gastrită cronică, mucoasa devine treptat atrofică pînă cînd activitatea secretorie a glandelor gastrice scade sau dispăre complet. De asemenea, se crede că anumite persoane dezvoltă autoimunitate împotriva propriei mucoase gastrice, ceea ce duce eventual la atrofia gastrică. Lipsa secrețiilor gastrice în atrofia gastrică conduce la *aclorhidrie* și ocazional la *anemie pernicioasă*.

Aclorhidria înseamnă de fapt absența secreției de acid clorhidric în stomac. În mod normal, cînd acidul clorhidric nu se secretă, nu se secretă nici pepsină, și chiar dacă există pepsină, în lipsa acidului diminuează foarte mult și acțiunea acesteia, deoarece pepsina necesită un mediu acid pentru a-și desfășura activitatea. Evident, în esență toate funcțiile digestive ale stomacului se pierd în cazul aclorhidriei.

Anemia pernicioasă în atrofia gastrică. Anemia pernicioasă, despre care am discutat la capitolul 24, însoțește în mod normal aclorhidria și atrofia gastrică. Secreția gastrică normală conține o glicoproteină numită *factor intrinsec* care este secretat de celeași celule parietale care secretă acidul clorhidric. Factorul intrinsec este necesar pentru absorbția adecvată a vitaminei B₁₂ în ileon. Acest factor se combină cu vitamina B₁₂ și acest complex se leagă apoi cu receptorii de pe suprafața celulelor epiteliiale ileale, o etapă indispensabilă pentru absorbția vitaminei B₁₂. În absența factorului intrinsec, nu se asigură o cantitate adecvată de vitamină B₁₂ din alimente. Apoi apare *maturarea insuficientă* a eritrocitelor în măduva osoasă hematogenă, rezultînd anemia pernicioasă.

Anemia pernicioasă apare de asemenea frecvent după rezecția celei mai mari părți a stomacului, practicată pentru tratamentul ulcerului gastric sau al cancerului gastric, sau cînd se rezecă ileonul – unde se absoarbe vitamina B₁₂.

Ulcerul peptic

Ulcerul peptic este o zonă de excoriație a mucoasei produse de acțiunea digestivă a sucului gastric. Figura 44-8 ilustrează

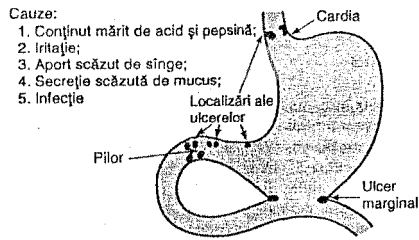


Fig.44-8. Ulcerul peptic

punctele tractului gastrointestinal în care apar frecvent ulcerile peptice, arătând că, de departe, cele mai frecvente localizări ale ulcerului peptic sînt în porțiunea primilor cîțiva centimetri din duoden. În plus, ulcerile peptice apar frecvent în zona antrală a micii curburii a stomacului sau, mai rar, în porțiunea inferioară a esofagului, unde există frecvent un reflux al sucurilor gastrice.

Cauza principală a ulcerăției peptice. Cauza cea mai frecventă a ulcerăției peptice este o secreție exagerată de suc gastric, în comparație cu protecția asigurată de stratul mucoas al stomacului și duodenului și de efectul neutralizant al sucurilor duodenale asupra acidității gastrice. Vom reaminti că toate zonele normale expuse sucurilor gastrice sînt prevăzute cu glande mucoase, începînd cu glandele mucoase de la nivelul esofagului inferior, continuînd cu celele mucoase ce acoperă mucoasa stomacului, apoi celele mucoase ale gîtului glandelor gastrice, glandele pilorice profunde care secretă în special mucus și în final glandele Brunner din partea superioară a duodenului care secretă un mucus intens alcalin.

În plus, alături de protecția mucoasei asigurată de către mucus, duodenul este de asemenea protejat de către secrețiile pancreatice alcaline care conțin mari cantități de bicarbonat de sodiu ce neutralizează acidul clorhidric din sucul gastric, inactivînd în acest fel pepsina și prevenind digestia mucoasei. Două mecanisme suplimentare asigură ca neutralizarea sucului gastric să fie completă:

1. Atunci cînd un exces de acid ajunge în duoden, acesta inhibă în mod reflex secreția gastrică și peristaltismul stomacului, scăzînd astfel viteza de golire a stomacului. Aceasta face ca secreția de suc pancreatic să acționeze un timp mai îndelungat pentru a neutraliza acidul deja prezent în duoden. După ce s-a produs neutralizarea, acest reflex se stinge și o nouă cantitate de conținut gastric intră în duoden.
2. Prezența acidului în intestinul subțire produce eliberarea de secretină din mucoasa intestinală. Apoi secretina trece în sânge și ajunge la pancreas unde stimulează secreția rapidă a sucului pancreatic, care conține bicarbonat de sodiu în concentrație mare, asigurînd astfel mari cantități de bicarbonat de sodiu pentru neutralizarea acidului. Aceste mecanisme au fost discutate în detaliu în capitolele 42 și 43 referitoare la motilitatea și secreția gastrointestinală.

Cauzele ulcerului peptic la om. Aproximativ 50% din pacienții cu ulcer peptic duodenal secretă de pînă la două ori mai mult acid clorhidric după injectarea unei doze test de *pentagastrină* comparativ cu indivizii sănătoși. De aceea, se

crede că ulcerile la acești pacienți sînt produse printr-o secreție excesivă de acid și pepsină din glandele gastrice. La restul de pacienți, care secretă cantități normale de acid, se crede că una din alte patru anomalii este cauza uzuală: (a) posibila secreție a unui mucus anormal care are o valoare protectoare mai mică, (b) diminuarea secreției de mucus, (c) incapacitatea mecanismelor de feedback duodeno-gastric de a limita viteza de golire a stomacului în duoden, sau (d) incapacitatea mecanismului de feedback secretină – pancreas de a determina o secreție suficient de alcalină de suc pancreatic pentru a neutraliza sucul gastric pe măsură ce intră în duoden.

Apariția ulcerelor peptice este strîns legată de ereditate. De exemplu, ca și părinții lor, descendenții celor ce secretă cantități excesive de acid gastric au tendința de a secreta și ei cantități mari de acid.

În mod paradoxal, ulcerile gastrice, spre deosebire de ulcerile duodenale, apar la persoane care au secreție normală sau scăzută de acid clorhidric. Totuși, acești pacienți, în mod invariabil au asociată o gastrită, ceea ce arată că ulcerăția din stomac rezultă cu siguranță ca urmare a reducerii rezistenței mucoasei gastrice la digestie și mai puțin unui exces de secreție a sucului gastric. Ulcerăția gastrică se produce frecvent la pacienți care au ingerat mari cantități de substanțe ce reduc rezistența mucoasei, așa cum sînt aspirina și alcoolul.

Bazele fiziologice ale tratamentului. Tratamentul medical uzual al ulcerului peptic este o combinație între (1) reducerea situațiilor stressante care pot duce la o secreție acidă excesivă, (2) administrarea de medicamente antiacide pentru neutralizarea excesului de acid din secrețiile gastrice, (3) administrarea medicamentului *cimetidină* sau a altuia asemănător, care blochează acțiunea gastrinei de stimulare a secreției de suc gastric, (4) interzicerea fumatului, deoarece studii statistice au arătat că fumătorii sînt de cîteva ori mai predispuși a face ulcer peptic față de nefumători, și (5) îndepărtarea factorilor care produc ulcerul, așa cum sînt alcoolul, aspirina sau alte substanțe care pot irita mucoasa gastrointestinală.

Tratamentul chirurgical al ulcerăției peptice constă de obicei din unul sau amîndouă din următoarele procedee: (1) *vagotomie* sau (2) *rezeția unei porțiuni de stomac*. Din fericire, totuși, datorită eficacității *cimetidinei*, procedurile chirurgicale mai drastice sînt mult mai puțin frecvent utilizate decît în trecut.

Vagotomia înseamnă secționarea nervilor vagi ai stomacului; aceasta blochează temporar aproape întreaga secreție de acid și pepsină din stomac și vindecă frecvent ulcerul sau ulcerile într-o săptămîină de la intervenția chirurgicală. Din nefericire, o mare cantitate din secreția bazală a stomacului revine după cîteva luni și la mulți pacienți se reface ulcerul. De asemenea, *atonia gastrică* (paralizia mișcărilor gastrice) survine de obicei după secționarea ambelor trunchiuri vagale; aceasta poate fi foarte neplăcută deoarece motilitatea stomacului este redusă atît de mult încît golirea stomacului devine minimă, ducînd la obstrucția parțială și uneori totală a pilorului. Pentru a preveni acest incident, chirurgii rezecă deseori antrul gastric și pilorul, iar corpul stomacului este anastomozat direct cu capătul proximal al duodenului.

Malabsorbția în intestinul subțire – sprue

Ocazional, principiile alimentare nu sînt bine absorbite din intestinul subțire, chiar dacă mîncarea este bine digerată.

Cîteva boli diferite pot determina scăderea absorbției prin mucoasă; acestea sînt frecvent clasificate sub denumirea generală de *sprue*. În mod evident, malabsorbția poate de asemenea să apară cînd mari porțiuni din intestinul subțire au fost rezecate.

Un tip de sprue avînd diferite denumiri, *sprue idiopatică*, *boala celiacă* (la copii) sau *enteropatia la gluten* rezultă din efectul toxic al proteinei *gluten* prezentă în anumite tipuri de cereale, în special *grîu* și *orez*. Glutenul produce distrugerea vilozităților la persoanele susceptibile, probabil ca reacție imunologică sau alergică. Vilii se tocesc sau dispar în totalitate, reducînd astfel o mare parte din suprafața de absorbție a intestinului. Îndepărtarea făinei de grîu și de orez din dietă, în special la copiii avînd această boală, determină frecvent vindecarea aparent miraculoasă în cîteva săptămîni.

Malabsorbția în sprue. În stadiile inițiale din sprue, absorbția lipidelor este mult mai afectată decît a altor produși de digestie. Lipidele apar în scaun aproape în întregime sub formă de săpunuri și mai puțin ca lipide neutre nedigerate, arătînd că este o problemă de absorbție și nu de digestie. În acest stadiu din sprue boala este frecvent numită *steatoree idiopatică*, ceea ce înseamnă un simplu exces de lipide în scaun de cauză necunoscută.

În cazurile mai severe de sprue, absorbția proteinelor, glucidelor, calciului, vitaminei K, acidului folic și a vitaminei B₁₂ ca și a multor alte substanțe importante este mult afectată. Drept rezultat, aceste persoane suferă de (1) deficit nutritiv sever, dezvoltînd deseori alterări tisulare severe, (2) osteomalacie (demineralizarea osoasă datorită lipsei de calciu), (3) o coagulare inadecvată a sîngelui datorată lipsei de vitamină K și (4) anemie macrocitară de tipul anemie pernicioasă datorată diminuării absorbției vitaminei B₁₂ și a acidului folic.

Constipația

Constipația înseamnă deplasarea lentă a materiilor fecale în intestinul gros și este frecvent asociată cu stagnarea și acumularea în colonul descendent a unor mari cantități de materii fecale deshidratate datorită timpului mai lung ce permite o absorbție aproape completă a lichidelor.

O cauză frecventă a constipației este lipsa obișnuinței unor scaune regulate care apare în timpul vieții prin inhibarea reflexelor normale de defecație. Noul-născut este rar constipat, dar o parte din procesul de învățare a copilului în primii ani de viață necesită învățarea controlului defecației și acest control se efectuează prin inhibarea reflexelor naturale ale defecației. Experiența clinică arată că dacă individul în mod voluntar își împiedică defecația atunci cînd apar aceste reflexe sau dacă individul folosește laxative în exces în locul unei funcții intestinale normale, reflexele devin progresiv mai puțin intense după o perioadă de timp și colonul devine frecvent *atonic*. Din acest motiv, dacă o persoană își stabilește obișnuința unui scaun regulat încă din copilărie, de obicei avînd scaun dimineața după micul dejun, cînd reflexele gastrocolice și duodenocolice produc mișcări în masă ale intestinului gros, este prevenită apariția constipației la maturitate.

Diareea

Diareea, opusul constipației, rezultă din mișcarea rapidă a materiilor fecale prin intestinul gros. Cauza principală a diareei este infecția tractului gastrointestinal numită *enterită*.

În diareile infecțioase banale, infecția este mai extinsă în intestinul gros și în partea distală a ileonului. Peste tot unde este prezentă infecția, mucoasa devine intens iritată, și își crește excesiv rata de secreție. În plus, motilitatea peretelui intestinal este de obicei de cîteva ori mai crescută. Drept rezultat, mari cantități de lichid sînt puse la dispoziție pentru "drenarea" agentului infecțios către anus, și în același timp mișcări puternice propulsive împing lichidul afară. Evident, acesta este un mecanism important pentru îndepărtarea infecției din tractul intestinal.

O importanță deosebită o are diareea produsă de *holeră*. Toxina holerică stimulează în mod direct secreția excesivă de electroliți (în special este stimulată secreția de clor concomitent cu inhibiția absorbției de clorură de sodiu – n.trad.) și de lichide din criptele Lieberkühn de la nivelul ileonului distal și colonului, și amplifică în mod caracteristic mecanismul de schimb bicarbonat – clor determinînd și secreția unei cantități mari de bicarbonat de sodiu în tractul intestinal. Pierderea de lichide și electroliți poate fi atît de mare, încît decesul poate să survină într-o zi sau două. De aceea, tratamentul de bază constă în înlocuirea lichidelor și a electroliților pe măsură ce acestea se pierd. Cu acest tip simplu de terapie, aplicată corespunzător, aproape nici un pacient cu *holeră* nu moare, dar în absența acestuia, mor 50% sau mai mult din pacienți.

Vărsăturile

Vărsăturile reprezintă modalitatea prin care porțiunea superioară a tractului gastrointestinal se eliberează de conținut cînd intestinul este foarte iritat, destins sau hiperexcitat. Stimulii care determină vărsăturile pot avea originea în oricare parte a tractului gastrointestinal, deși distensia și iritația duodenului produc stimulii cei mai puternici. Impulsurile sînt transmise atît prin vag cit și prin aferențele simpatică către *centrul vomei* din bulb, care se află lîngă tractul solitar, aproximativ la același nivel cu nucleul motor dorsal al vagului. Apoi se produc reacții motorii corespunzătoare pentru a produce actul de vomă și impulsul motor care determină de fapt vărsătura este transmis de la centrul vomei prin nervii cranieni, perechile a cincea, a șaptea, a noua, a zecea și a douăzeci și cîteva porțiunea superioară a tractului gastrointestinal și prin nervii spinali la diafragm și mușchii abdominali.

Vărsătura. O dată cu stimularea suficientă a centrului vomei și cu instituirea actului de vomă, primele efecte sînt: (1) o inspirație adîncă, (2) ridicarea osului hioid și a laringelui care trag și deschid sfincterul esofagian superior, (3) închiderea glotei și (4) ridicarea palatului moale pentru închiderea posterioară a narinelor. Apoi urmează o contracție puternică a diafragmului alături de contracția simultană a tuturor mușchilor abdominali. În mod evident, stomacul va fi strîns între cele două grupe musculare, producînd creșterea foarte mare a presiunii intragastrice. În final, se relaxează sfincterul esofagian inferior, permițînd expulzia conținutului gastric prin esofag în afară.

Astfel, vărsătura rezultă dintr-o acțiune de presă abdominală asociată cu deschiderea bruscă a sfincterilor esofagiene în așa fel încît conținutul gastric să fie expulzat.

Gazele din tractul gastrointestinal (flatulența)

Gazele din tractul gastrointestinal provin din trei surse: (1) aerul înghițit, (2) gaze eliberate ca rezultat al acțiunii bacteriene,

și (3) difuziunea gazelor din sânge în tractul gastrointestinal.

Cea mai mare parte a gazelor din stomac sînt azotul și oxigenul provenite din aerul înghițit și o mare parte din acestea sînt eliminate prin eructații.

Doar mici cantități de gaz sînt în mod normal prezente în intestinul subțire și acestea provin în principal din aerul care vine din stomac în tractul intestinal.

În intestinul gros, cea mai mare parte a gazelor provin din acțiunea bacteriană. Aceste gaze cuprind în special *bioxid de carbon, metan și hidrogen*. Cînd metanul și hidrogenul se amestecă în proporții potrivite cu oxigenul din aerul înghițit se formează uneori un amestec exploziv.

Se știe că anumite alimente produc mai multă flatulență în intestinul gros decît alte alimente adică fasole, varză,

ceapă, conopidă, porumb și anumite alimente iritante, așa cum este oțetul. Unele din aceste alimente fasolea de exemplu sîrvesc ca mediu propice pentru bacteriile producătoare de gaz, în special deoarece ele conțin glucide care fermentează și care se absorb puțin.

Cantitatea de gaze care intră sau se formează în intestinul gros în fiecare zi ajunge la 7-10 litri, în timp ce cantitatea medie de gaze eliminate este de obicei de numai 0,6 litri. Restul de gaze sînt absorbite prin mucoasa intestinală. Cel mai frecvent, o persoană elimină mari cantități de gaze nu datorită unei activități bacteriene excesive, ci datorită unei motilități mari a intestinului gros produsă prin iritație intestinală. Aceasta deplasează gazele prin intestinul gros fără ca ele să fie absorbite.

REFERINȚE

Digestia și absorbția

Buddington, R.K., and Diamond, J.M.: Ontogenetic development of intestinal nutrient transporters. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:601, 1989.

Ferraris, R.P., and Diamond, J.M.: Specific regulation of intestinal nutrient transporters by their dietary substrates. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:125, 1989.

Hurl, W.H. and Heidland, A. (eds.): *Proteases*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.

Johnson, L.R.: Regulation of gastrointestinal mucosal growth. *Physiol.Rev.*, 68:456, 1988.

Johnson, L. et al: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York, Raven Press, 1987.

Liedtke, C.M.: Regulation of Chloride Transport in Epithelia. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:143, 1989.

Seicheil, K.D.R. et al (eds.): *The Bile Acids*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.

Thompson, J.C. et al (eds.): *Gastrointestinal Endocrinology*. New York, McGraw-Hill Book Co., 1987.

Tulburări gastrointestinale

Bongiovanni, G.L. (ed.): *Essentials of Clinical Gastroenterology*. 2nd ed., New York, McGraw-Hill Book Co., 1988.

Gitnick, G. (ed.): *Handbook of Gastrointestinal Emergencies*. 2nd ed., New York, Elsevier Science Publishing Co., 1988.

Hayworth, M.F. and Jones, A.L.: *Immunology of the Gastrointestinal Tract and Liver*. New York, Raven Press, 1988.

Kirshner, J.B. and Shorter, R.G. (eds.): *Diseases of the Colon, Rectum and Anal Canal*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1988.

Rodolfo, C. et al (eds.): *Gastric Protection*. New York, Raven Press, 1988.

Shaffer, E. and Thomson, A.B.R.: *Modern Concepts in Gastroenterology*. New York, Plenum Publishing Corp., 1989.

Snape, W.J. Jr. (ed.): *Pathogenesis of Functional Bowel Disease*. New York, Plenum Publishing Corp., 1989.

INTREBĂRI

1. Explicați de ce hidroliza este modalitatea esențială de desfășurare a întregii digestii în tractul gastrointestinal.
2. Schematizați degeția glucidelor.
3. Schematizați degeția lipidelor.
4. Care este rolul sărurilor biliare în digestia lipidelor?
5. Schematizați digestia proteinelor.
6. Descrieți suprafața de absorbție a mucoasei intestinale, inclusiv anatomia detaliată a vilozităților și a microvililor.
7. Ce reprezintă absorbția izoosmotică a apei?
8. Descrieți absorbția activă a ionilor de sodiu prin epiteliul intestinal. De ce aceasta determină absorbția pasivă a ionilor de clor?
9. Descrieți mecanismele de co-transport ale absorbției glucozei și a aminoacizilor.
10. Explicați absorbția lipidelor prin epiteliul intestinal și formarea chilomicronilor care sînt apoi transportați în ductul toracic limfatic.
11. Care sînt caracteristicile specifice absorbției în intestinul gros și care este legătura acesteia cu formarea materiilor fecale?
12. Descrieți situațiile clinice de gastrită, atrofie gastrică și de anemie pernicioasă care apare la pacienții cu atrofie gastrică.
13. Ce este un ulcer peptic, care sînt cauzele lui, și de ce ulcerul peptic apare în special în primii cîțiva centimetri ai duodenului? Explicați tratamentul medical și chirurgical al ulcerelor peptice.
14. De ce se produce spruce idiopatică și care sînt efectele acestei boli?
15. Care sînt cauzele constipației și ale diareei?
16. Explicați mecanismul vărsăturii, inclusiv controlul nervos.
17. Explicați apariția gazelor în tractul gastrointestinal și cum diferă acestea în diverse segmente ale tractului gastrointestinal.

XII

Metabolism și termoreglare

- 45 Metabolismul glucidelor și formarea adenozin trifosfatului
- 46 Metabolismul lipidelor și al proteinelor
- 47 Metabolismul energetic, rata metabolică și termoreglarea
- 48 Echilibrul alimentar, reglarea alimentației, obezitatea și vitaminele

45

Metabolismul glucidelor și formarea adenozin trifosfatului

Următoarele câteva capitole se ocupă de metabolismul organismului, adică de procesele chimice care întrețin viața celulelor. În general, scopul acestui manual nu este acela de a prezenta în detaliu reacțiile chimice variate, pentru că acestea fac obiectul de studiu al disciplinei de biochimie. Într-adevăr, aceste capitole sînt destinate (1) unei treceri în revistă a proceselor chimice principale din celulă, și (2) unei analize a rolului fiziologic al acestora în special în legătură cu maniera în care aceste procese se încadrează în conceptul general de homeostazie.

Rolul adenozin trifosfatului (ATP) în metabolism

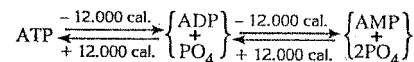
O mare parte a reacțiilor chimice din celule constă în esență din a face utilizabilă energia alimentelor pentru diferitele sisteme fiziologice celulare.

De exemplu, energia este necesară pentru (1) activitatea musculară, (2) secreția glandelor, (3) menținerea potențialelor de membrană din nervi și fibrele musculare, (4) sinteza de substanțe în celule și (5) absorbția alimentelor din tractul gastrointestinal. Adenozin trifosfatul (ATP) joacă un rol cheie în obținerea energiei din alimente, energie necesară tuturor acestor scopuri.

ATP este un compus chimic labil, prezent în toate celulele, care are structura chimică prezentată în fig. 45-1. Din această formulă se poate observa că ATP-ul este o combinație de adenină, riboză și trei radicali fosfat. Ultimii doi radicali fosfat sînt legați de restul moleculei prin așa numite *legături înalt energetice* (macroergice), care sînt indicate prin simbolul ~. Nivelul energiei libere în fiecare din aceste legături macroergice este de aproximativ 7.300 de calorii pe mol de ATP în condiții standard și de 12.000 calorii în condițiile de temperatură și de concentrație a reacțanților din organism. Deci, îndepărtarea fiecărui radical fosfat eliberează 12.000 calorii de energie. După pierderea de către ATP a unui radical

460

fosfat, acesta devine *adenozin difosfat* (ADP), iar după pierderea unui al doilea radical fosfat compusul devine *adenozin monofosfat* (AMP). Interconversiunile dintre ATP, ADP și AMP sînt următoarele:



ATP-ul este prezent peste tot în citoplasmă și nucleoplasmă tuturor celulelor, și toate mecanismele fiziologice esențiale care necesită energie pentru desfășurare, obțin această energie direct din ATP (sau din alți compuși macroergici similari – guanozin trifosfat, GTP, de exemplu). La rîndul lor, alimentele sînt oxidate gradat în celule, iar energia eliberată este utilizată pentru resinteza ATP-ului, ceea ce asigură menținerea unui aport permanent al acestei substanțe.

În rezumat, ATP-ul este un compus intermediar care are capacitatea particulară de a intra în mai multe reacții cuplate, reacții cu substanțele nutritive pentru extragerea energiei și reacții cu multe alte mecanisme fiziologice pentru a furniza energia necesară desfășurării lor. Din acest motiv, ATP-ul a fost frecvent denumit moneda energetică a organismului care poate fi cîștigată și cheltuită continuu.

Scopul principal al capitolului prezent este să explice cum poate fi utilizată energia glucidelor pentru a forma ATP (sau GTP) în celule. Cel puțin 99% din toate glucidele din organism sînt utilizate în acest scop.

TRANSPORTUL MONOZAHARIDELOR PRIN MEMBRANA CELULARĂ

Din capitolul precedent ne vom reaminti că produșii finali ai digestiei glucidice în tractul alimentar sînt aproape în întregime glucoză, fructoză și galactoză, iar glucoza

reprezintă de departe cantitatea cea mai mare dintre acestea. Aceste trei monozaharide sînt absorbite în singele portal și, după ce trec prin sinusoidale hepatice, sînt transportate peste tot în organism de către sistemul circulator. Dar, înainte ca ele să poată fi utilizate de către celule, trebuie să fie transportate prin membrana celulei în citoplasmă celulară.

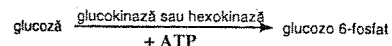
Monozaharidele nu pot difuza prin porii obișnuiți ai membranei celulare, pentru că greutatea moleculară maximă a substanțelor care pot face aceasta este de 100, în timp ce glucoza, fructoza și galactoza au toate greutăți moleculare de 180. De aceea, glucoza și unele din celelalte monozaharide se combină cu o *proteină transportoare* din membrană care le permite să difuzeze liber în interiorul celulei. După pasajul prin membrană ele se desfac de transportor. Acesta este un *mecanism de difuziune facilitată* și nu unul de transport activ. Aceste noțiuni sînt discutate în detaliu în capitolul 4.

Amplicarea transportului glucozei de către insulină

Rata transportului de glucoză prin membrana celulară este mult crescută de către insulină. Când pancreasul secretă cantități mari de insulină, rata transportului de glucoză în cele mai multe celule crește de 10 ori față de rata de transport când insulina nu se secretă deloc. Cantitatea de glucoză care poate difuza în interiorul celor mai multe celule din organism în absența insulinei, este mult prea mică în comparație cu cantitatea de glucoză necesară în mod normal metabolismului energetic celular. Excepție fac numai celulele nervoase și hepatice. Deci, de fapt, rata de utilizare a glucidelor în organism este controlată în principal de rata secreției de insulină de către pancreas. Funcțiile insulinei și controlul său asupra metabolismului glucidic vor fi discutate pe larg în capitolul 52.

Fosforilarea glucozei

Imediat după ce pătrunde în celule, glucoza se combină cu radicalul fosfat, în prezența glucokinazei sau a hexokinazei, așa cum se vede în următoarea reacție:



Această fosforilare este inițiată de enzima *glucokinază* în ficat sau *hexokinază* în majoritatea celorlalte celule.

Fosforilarea glucozei este aproape complet ireversibilă exceptînd celulele hepatice, epiteliul tubilor renali și celulele epiteliale intestinale în care glucozo-6-fosfata este prezentă și asigură desfășurarea reacției reversibile. Deci, în cele mai multe țesuturi din organism, fosforilarea servește pentru *captarea* glucozei în celulă; o dată ce a pătruns în celulă, glucoza nu va difuza înapoi – cu excepția acelor celule speciale care au fosfataza necesară.

Conversia fructozei și a galactozei în glucoză. În celulele hepatice enzime specifice inițiază interconversiunile între monozaharide, iar desfășurarea reacțiilor are o astfel de natură, încît atunci cînd ficatul eliberează monozaharidele înapoi în sînge, produsul final al acestor interconversiuni este aproape în întregime glucoza.

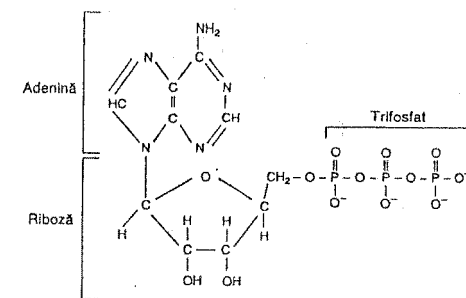


Fig.45-1. Structura chimică a ATP

În cazul fructozei, cea mai mare parte din ea este convertită în glucoză cînd este absorbită prin celulele epitelului intestinal în singele portal. Deci, în principal toate monozaharidele care circulă în sînge au ca produs final de conversie glucoza.

STOCAREA GLICOGENULUI ÎN FICAT ȘI MUȘCHI

După intrarea în celule, glucoza poate fi utilizată imediat pentru eliberarea de energie celulei respective, sau poate fi stocată sub formă de *glicogen*, care este un polimer al glucozei avînd o moleculă foarte mare.

Toate celulele din organism sînt capabile să stocheze cel puțin o cantitate mică de glicogen, dar unele celule pot stoca cantități mari, în special celulele hepatice, care pot stoca glicogen pînă la 5-8% din greutatea lor, și celulele musculare care pot stoca glicogen pînă la 1-3% din greutatea lor. Moleculele de glicogen pot fi polimerizate pînă la aproape orice greutate moleculară, greutatea moleculară medie fiind de cinci milioane sau mai mult; cea mai mare parte din glicogen precipită sub formă de granule solide.

Glicogeneza

Glicogeneza este procesul de formare a glicogenului, reacțiile chimice fiind ilustrate în fig. 45-2. Din această figură se poate vedea că, mai întîi, *glucozo-6-fosfat* devine *glucozo-1-fosfat*; acesta este apoi convertit în *uridin difosfat glucoză*, care se transformă în glicogen. Numele vase enzime specifice sînt necesare la realizarea acestor transformări. Orice monozaharid care se poate transforma în glucoză este evident că intră în aceste reacții. La fel și unii compuși mai mici, incluzînd *acidul lactic*, *glicerolul*, *acidul piruvic* și *unii aminoacizi dezaminați*, care, de asemenea, pot fi transformați în glucoză sau compuși înrudiți și apoi convertiți în glicogen.

Îndepărtarea rezervelor de glicogen – glicogenoliza

Glicogenoliza înseamnă descompunerea glicogenului pentru a recupera glucoza în celule. Glicogenoliza nu apare prin desfășurarea reversibilă a aceluiași reacții chimice care

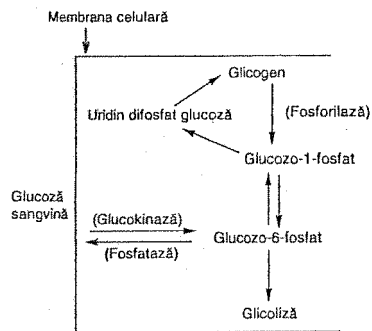


Fig.45-2. Reacțiile chimice ale glicogenogenezei și glicogenolizei. Se observă interconversia între glucoza sangvină și glicogenul hepatic. (Fosfataza necesară eliberării glucozei din celulă este prezentă în celulele hepatice, dar este absentă în majoritatea celorlalte celule).

au servit pentru sinteza glicogenului; în esență, fiecare moleculă de glucoză care se desprinde succesiv dintr-o ramificație a polimerului de glicogen este desfăcută prin procesul fosforilării catalizat de enzima fosforilază.

În condiții de repaus, fosforilaza este într-o formă inactivă, în așa fel încât glicogenul poate fi stocat, dar nu poate fi reconversit în glucoză. Când este necesară resinteză glucozei din glicogen, fosforilaza este prima care trebuie activată. Această activare este realizată în următoarele căi:

Activarea fosforilazei de către adrenalina și glucagon. Doi hormoni, adrenalina și glucagonul, pot să activeze în mod specific fosforilaza și astfel să determine rapid glicogenoliza. Efectul inițial al fiecăruia din acești doi hormoni este să crească formarea de *adenozin monofosfat ciclic* (AMPc) în celule. Apoi această substanță inițiază o cascadă de reacții chimice care activează fosforilaza, un proces discutat mai în detaliu în capitolul 52.

Adrenalina este eliberată de către medulosuprarenală atunci când este stimulat sistemul nervos simpatic. Apoi, adrenalina activează fosforilaza, astfel făcând glucoza disponibilă unei metabolizări rapide. Această funcție a adrenalinei apare mai marcată în celulele hepatice și musculare, unde contribuie, alături de celelalte efecte ale stimulării simpatiche, la pregătirea organismului pentru acțiune, așa cum s-a discutat în capitolul 41.

Glucagonul este un hormon secretat de către celulele α din pancreas atunci când concentrația de glucoză din sânge scade. El stimulează formarea de AMPc în principal în ficat și astfel activează fosforilaza. Efectul său primar este să elibereze glucoza din ficat în sânge, astfel readucând concentrația sangvină a glucozei la valoarea ei normală. Funcția glucagonului în reglarea glicemiei este discutată în capitolul 52.

Transportul glucozei în afara celulelor hepatice. Celulele hepatice conțin *fosfatază*, o enzimă care poate desface fosfatul din glucozo-6-fosfat și deci poate face glucoza disponibilă pentru retransportul în afara celulelor, în lichidul interstițial. Deci, când glucoza se formează în ficat, ca rezultat al glicogenolizei, cea mai mare parte din ea trece

imediat în sânge. Astfel, glicogenoliza hepatică determină o creștere imediată a concentrației glucozei sangvine. Glicogenoliza, în cele mai multe celule din organism și în special în celulele musculare, face numai să crească cantitatea de glucozo-6-fosfat disponibilă în interiorul celulelor și crește rata locală de utilizare a glucozei, dar ea nu eliberează glucoza în lichidele extracelulare deoarece lipsește fosfataza necesară pentru defosforilarea glucozo-6-fosfatului.

ELIBERAREA ENERGIEI DIN MOLECULA DE GLUCOZĂ PE CALEA GLICOLITICĂ

Oxidarea completă a unui mol de glucoză eliberează energie în cantitate de 686.000 calorii, din care doar 12.000 calorii sînt necesare pentru formarea unui mol de adenozin trifosfat (ATP). Deci va fi o pierdere apreciabilă de energie dacă glucoza se descompune imediat în apă și dioxid de carbon pentru formarea unei singure molecule de ATP. Din fericire, celulele conțin serii numeroase de protein-enzime care determină desfacerea moleculei de glucoză puțin câte puțin în mai multe trepte succesive, în care se eliberează energie în cantități mici pentru a forma la fiecare etapă câte o moleculă de ATP, astfel că în final pentru fiecare mol de glucoză utilizată de către celule se formează 38 de moli de ATP.

Scopul paragrafului următor este să descrie principiile de bază prin care molecula de glucoză este progresiv desecată, iar energia sa eliberată pentru formarea de ATP.

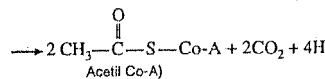
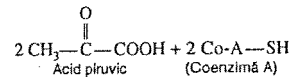
Glicoliza și formarea de acid piruvic

De departe cea mai importantă cale de eliberare a energiei de către molecula de glucoză este procesul glicolizei, urmat de oxidarea produșilor finali ai glicolizei. Glicoliza înseamnă desfacerea moleculei de glucoză pentru a forma două molecule de acid piruvic. Aceste procese se desfășoară în zece trepte de reacții chimice succesive, ilustrate în fig. 45-3. Fiecare treaptă este catalizată de către o enzimă proteică specifică. Inițial, glucoza este convertită în fructozo-1,6-fosfat și apoi se desface în două molecule cu câte trei atomi de carbon, fiecare dintre ele fiind transformată la rândul ei prin câte cinci trepte succesive în acid piruvic.

Formarea de adenozin trifosfat (ATP) în timpul glicolizei. În ciuda faptului că seriile glicolitice sînt compuse din multe reacții chimice, din fiecare moleculă de glucoză utilizată se formează doar două molecule de ATP. Cantitatea de 24.000 de calorii stocate sub formă de ATP, din cantitatea totală de 56.000 de calorii pierdute din glucoza inițială în timpul glicolizei, indică o *eficiență* de 43% pentru formarea de ATP. Restul de 57% se pierde sub formă de căldură.

Transformarea acidului piruvic în acetil-coenzima A

Următorul stadiu în degradarea glucozei este conversia celor două molecule de acid piruvic în două molecule de *acetyl-coenzimă A* (acetyl Co-A), în concordanță cu următoarele reacții:

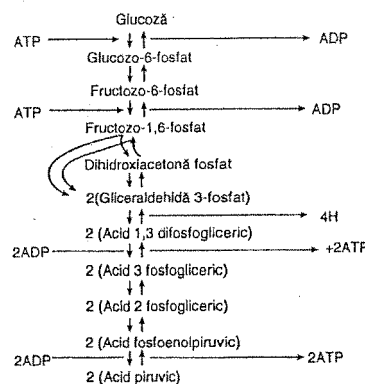


Din această reacție se poate vedea că două molecule de dioxid de carbon și patru atomi de hidrogen sînt eliberați, iar cele două molecule de acid piruvic rămase se combină cu coenzima A, un derivat al acidului pantotenic, pentru a forma două molecule de acetyl Co-A. În cursul acestor reacții nu se formează ATP, dar mai târziu se vor genera șase molecule de ATP o dată cu oxidarea celor patru atomi de hidrogen, așa cum vom discuta în următorul paragraf.

Ciclul Krebs

Stadiul următor în degradarea moleculei de glucoză se numește *ciclul Krebs* (care se mai numește și *ciclul acizilor tricarboksilici sau ciclul acidului citric*). Acesta constă dintr-o secvență de reacții chimice, ilustrată în fig. 45-4, în care porțiunea acetyl a acetyl-CoA este degradată în dioxid de carbon și atomi de hidrogen. Toate aceste reacții se desfășoară în *matricea mitocondriei*. Atomii de hidrogen eliberați sînt ulterior oxidați, așa cum vom arăta mai târziu, ceea ce va conduce la formarea unor cantități enorme de energie necesară pentru formarea de ATP.

Substanțele din partea stîngă în fig.45-4 sînt cele care intră în reacțiile chimice, iar cele din partea dreaptă sînt acelea care rezultă. Se observă cum la începutul lanțului de reacții chimice se găsește *acidul oxalacetic* care apare și la celălalt capăt al lanțului de reacții chimice; deci el este din nou sintetizat. Astfel ciclul poate continua la infinit.



Reacție netă:

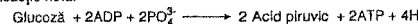


Fig.45-3. Secvența reacțiilor chimice responsabile de glicoliză.

În stadiul inițial al ciclului acidului citric, *acetyl-CoA* se combină cu *acidul oxalacetic* pentru a forma *acid citric*. Coenzima A din acetyl-CoA este eliberată și poate fi utilizată mereu și mereu pentru sintezarea unor noi cantități de acetyl-CoA din acidul piruvic. Porțiunea acetyl devine parte integrantă din molecula de acid citric. În timpul stadiilor succesive ale ciclului acidului citric, se adaugă mai multe molecule de apă, iar în unele etape ale ciclului se eliberează *dioxid de carbon* și *atomi de hidrogen*, așa cum se vede în partea dreaptă a figurii.

Rezultatele nete ale întregului ciclu al acidului citric sînt arătate în partea de jos a fig.45-4, unde se vede că pentru fiecare moleculă de glucoză inițial metabolizată, două molecule de acetyl-CoA intră în ciclul acidului citric împreună cu șase molecule de apă. Aceste molecule sînt apoi degradate în patru molecule de dioxid de carbon, 16 atomi de hidrogen și două molecule de coenzimă A.

Formarea de molecule de ATP în ciclul acidului citric. În timpul ciclului acidului citric înșiși, nu se eliberează o cantitate mare de energie. Pentru fiecare moleculă de glucoză metabolizată se sintetizează două molecule de ATP.

Formarea de ATP prin fosforilarea oxidativă a atomilor de hidrogen

În ciuda tuturor complexităților glicolizei și ciclului Krebs, în timpul acestor procese se sintetizează cantități extrem de mici de ATP, doar două molecule de ATP din schema glicolizei și altele două din ciclul Krebs.

În schimb, aproape 95% din ATP-ul final este sintetizat în timpul oxidării ulterioare a atomilor de hidrogen care sînt eliberați în aceste stadii timpurii ale degradării glucozei. Într-adevăr, funcția principală a tuturor acestor stadii primare este să extragă hidrogenul din molecula de glucoză, într-o formă care poate fi utilizată pentru oxidare.

Oxidarea hidrogenului este însoțită de o serie de reacții catalizate enzimatic ca: (a) transformarea atomilor de hidrogen în ioni de hidrogen și electroni și (b) utilizarea electronilor pentru a transforma oxigenul dizolvat în lichide în ioni hidroxil. Apoi, ionii de hidrogen și hidroxil se combină pentru a forma apă. În timpul acestei secvențe de reacții oxidative se eliberează cantități enorme de energie necesară pentru a forma ATP. Formarea ATP-ului pe această cale se numește *fosforilare oxidativă*. Ea se desfășoară în întregime în mitocondrie în cadrul unui proces înalt specializat numit mecanismul chimio-osmotic, ilustrat în figura 45-5.

Mecanismul chimio-osmotic de formare a ATP-ului

Ionizarea hidrogenului, lanțul transportorilor de electroni și formarea apei. Prima treaptă în fosforilarea oxidativă este ionizarea atomilor de hidrogen care sînt preluați din substraturile alimentare. Acești atomi de hidrogen sînt luați în parte în timpul glicolizei și o parte în timpul ciclului acidului citric; un atom devine imediat ion de hidrogen, H⁺, iar celălalt se combină cu NAD⁺ pentru a forma NADH. Porțiunea de sus a figurii 45-5 arată dispoziția ulterioară a NADH și H⁺ în mitocondrie. Treapta inițială constă din eliberarea celuilalt atom de hidrogen legat ca NADH pentru a forma un alt ion de hidrogen, H⁺, și a regenera molecula de NAD⁺, care va fi reutilizată mereu și mereu.

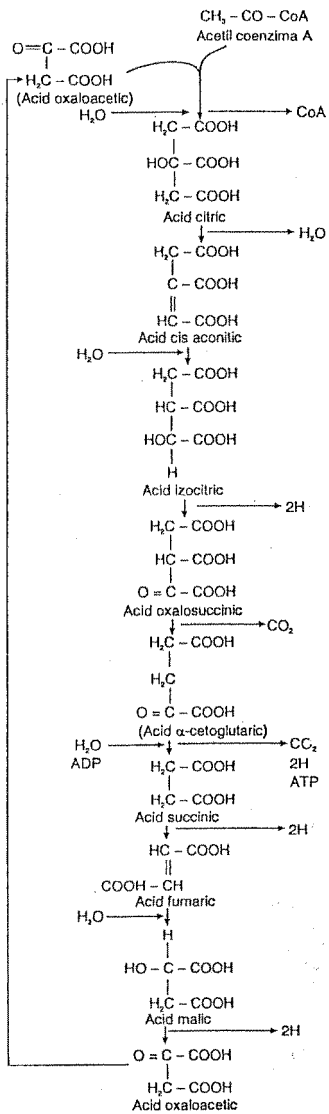
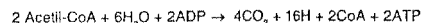


Fig. 45-4 Reacțiile chimice ale ciclului Krebs. Se observă eliberarea de dioxid de carbon și în special a unui număr mare de atomi de hidrogen în timpul ciclului.

Reacție netă pe moleculă de glucoză:



În timpul acestor transformări, electronii preluați de pe atomii de hidrogen în vederea ionizării lor intră imediat în lanțul transportorilor de electroni care este parte integrantă din membrana internă a mitocondrii (cristele mitocondriale).

Acest lanț de transport este format dintr-o serie de acceptori de electroni care pot fi reversibil reduși sau oxidați primind sau cedând electroni. Membrii importanți ai acestui lanț transportor de electroni includ flavoproteine, câteva sulfoproteine cu fier, ubiquinona, precum și citocromii B, C, C₁, A, și A₃. Fiecare electron este captat de unul din acești acceptori și apoi predat altuia pînă cînd în final ajunge la citocromul A₃, care se numește citocromoxidază deoarece este capabilă, prin cedarea a doi electroni, să determine combinarea oxigenului cu ionii de hidrogen pentru a forma apa.

Astfel, fig.45-5 ilustrează transportul electronilor prin lanțul de citocromi și utilizarea lor în final de către citocromoxidază cu formarea moleculelor de apă.

În timpul transportului acestor electroni prin lanțul respirator se eliberează energie care este mai tîrziu utilizată pentru sinteza ATP-ului, după cum urmează:

Expulzarea ionilor de hidrogen în camera exterioară a mitocondrii, determinată de lanțul transportor de electroni. Energia eliberată atunci cînd electronii trec prin lanțul transportor de electroni este utilizată pentru pomparea ionilor de hidrogen din matricea internă a mitocondrii în spațiul dintre membranele mitocondriale internă și externă. Aceasta creează o concentrație mare de ioni de hidrogen în acest spațiu și de asemenea creează un potențial electric negativ puternic în matricea internă.

Formarea ATP. Treapta finală a fosforilării oxidative este convertirea ADP în ATP. În această reacție de sinteză, un rol important îl joacă o proteină de forma unui mîner butonat care străbate membrana internă a mitocondrii pînă în matricea acesteia. Această moleculă este o ATP-ază, a cărei natură fizică este ilustrată în figura 45-5, numită ATP sintetază. Concentrația mare de ioni de hidrogen în spațiul dintre cele două membrane mitocondriale și diferența mare de potențial electric transmembranar de la nivelul cristei mitocondriale, creează un flux de ioni de hidrogen către matricea mitocondrială care străbate molecula ATP-azei. Cu această ocazie, energia fluxului de protoni este utilizată de către ATP-ază pentru sinteza ATP din ADP, prin legarea unui radical fosfat cu formarea unei noi legături macroergice. Pentru fiecare pereche de ioni de hidrogen transportați în lanțul respirator se formează pînă la trei molecule de ATP.

Rezumatul formării ATP în timpul catabolizării glucozei

Acum putem să calculăm numărul total de molecule de ATP sintetizate cu ajutorul energiei unei singure molecule de glucoză. Numărul este:

1. Două în timpul glicolizei
2. Două în timpul ciclului acidului citric și
3. 34 în timpul fosforilării oxidative, formînd un total de 38 de molecule de ATP sintetizate din fiecare moleculă de glucoză degradată pînă la dioxid de carbon și apă. Astfel, din cele 686.000 de calorii care se eliberează prin catabolismul unui mol de glucoză, 456.000 calorii sînt stocate sub formă de ATP. Aceasta înseamnă că întreaga eficiență a transferului de energie este de 66%. Restul de 34% din energie

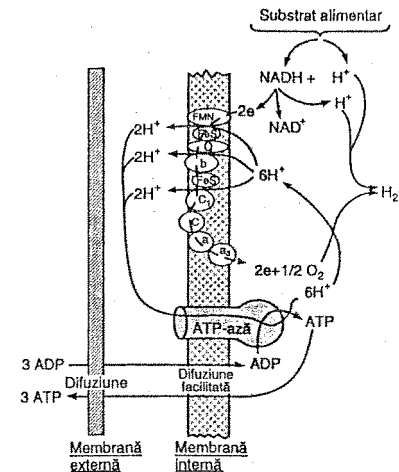


Fig.45-5. Mecanismul chimio-osmotic al fosforilării oxidative cu formarea ATP în cantități mari.

se transformă în căldură și deci nu poate fi utilizată de celulă pentru îndeplinirea funcțiilor sale specifice.

Controlul glicolizei și oxidării glucozei de către concentrația de adenosin difosfat (ADP) din celulă

Eliberarea continuă de energie din glucoză chiar și atunci cînd celula nu are nevoie de aceasta, ar fi un proces extrem de risipitor. Din fericire, glicoliza, ca și oxidarea consecutivă a atomilor de hidrogen este continuu controlată și pusă în acord cu necesitățile celulare de ATP. Acest control se îndeplinește în principal în felul următor:

Privind înapoi către reacțiile chimice descrise, observăm că în diferite stadii ADP-ul este convertit în ATP. Dacă ADP-ul nu este disponibil, reacțiile nu se pot produce și deci degradarea moleculei de glucoză este stopată. Deci, o dată ce tot ADP-ul din celulă a fost transformat în ATP, întregul proces glicolitic și oxidativ se oprește. Dar, atunci cînd mai mult ATP este utilizat de către diferite procese fiziologice din celulă, se formează noi cantități de ADP care declanșează automat glicoliza și oxidarea. Pe această cale, se menține tot timpul un important rezervor de ATP, cu excepția situației cînd activitatea celulei devine atât de mare încît ATP-ul este utilizat mai rapid decît este sintetizat.

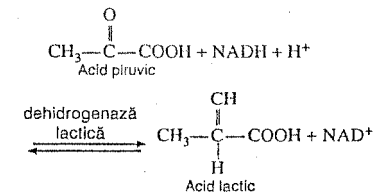
Eliberarea de energie în absența oxigenului – glicoliza "anaerobă"

Uneori, oxigenul devine fie indisponibil, fie insuficient, așa încît oxidarea celulară a glucozei nu poate avea loc. Totuși, chiar și în aceste condiții, o mică cantitate de energie poate fi eliberată către celule prin glicoliză, pentru că reacțiile

chimice glicolitice de obținere a acidului piruvic din glucoză nu necesită oxigen. Din nefericire, acest proces este extrem de risipitor de glucoză, deoarece în glicoliză sînt utilizate numai 24.000 de calorii de energie pentru formarea de ATP pentru fiecare mol de glucoză, ceea ce reprezintă puțin peste 3% din energia totală a moleculei de glucoză. Totuși, această eliberare de energie glicolitică către celule poate fi salvatoare de viață pentru cele câteva minute în care oxigenul poate fi indisponibil.

Formarea de acid lactic în timpul glicolizei anaerobe. Legea acțiunii maselor arată că pe măsură ce produșii finali ai unei reacții chimice cresc în mediul de reacție, rata de desfășurare a reacției se apropie de zero. Cei doi produși finali ai reacțiilor glicolitice (vezi figura 45-3) sînt (1) acidul piruvic, și (2) atomii de hidrogen sub formă de NADH și H⁺. Creșterea excesivă a cantităților acestora va stopa procesul glicolitic și va preveni formarea pe mai departe de ATP.

Din fericire, cînd cantitățile lor încep să devină excesive, acești produși finali reacționează unul cu celălalt pentru a forma acid lactic, după cum este arătat în ecuația următoare:



Astfel, în condiții anaerobe, cantități sensibile mai mari de acid piruvic sînt transformate în acid lactic, care difuzează ușor în afara celulelor, în lichidele extracelulare și chiar în lichidele intracelulare a altor celule mai puțin active.

Deci, acidul lactic reprezintă un fel de "groapă" în care produșii finali ai glicolizei pot dispărea, permițînd glicolizei să se desfășoare mai mult decît dacă acidul piruvic și hidrogenul nu ar fi îndepărtați din mediul de reacție. Într-adevăr, glicoliza s-ar putea desfășura doar cîteva secunde dacă nu ar exista această transformare. În schimb, se poate astfel desfășura pentru mai multe minute, alimentînd corpul cu cantități considerabile de ATP chiar în absența aportului respirator de oxigen.

Cînd o persoană începe să respire oxigen după o perioadă de metabolism anaerob, cantitățile suplimentare de NADH și de H⁺ ca și cantitățile suplimentare de acid piruvic care au crescut în lichidele organismului, sînt rapid oxidate, în special în ficat, astfel producîndu-se o mare reducere a concentrațiilor acestora. Ca rezultat, reacția chimică de formare a acidului lactic se inversează imediat, acidul lactic devenind din nou acid piruvic, care, eventual, este oxidat pentru a asigura o cantitate suplimentară de energie.

ELIBERAREA DE ENERGIE DIN GLUCOZĂ PE CALEA PENTOZO-FOSFATULUI

Cu toate că în principal toate glucidele utilizate de mușchi sînt degradate prin glicoliză pînă la acid piruvic și apoi convertite în dioxid de carbon și atomi de hidrogen în ciclul

Krebs, acest mecanism glicolitic și al acidului citric nu este singura cale prin care glucoza poate fi degradată pentru producerea energiei. O a doua cale importantă de degradare a glucozei este reprezentată de *calea pentozo-fosfatului* (șuntul pentozo-fosfat). Cu toate că acest proces nu este discutat aici, el este responsabil pentru 30% din desfacerea glucozei în ficat și pentru chiar mai mult decât atât în adipocite. Această cale este în mod special importantă în furnizarea energiei și a unor substraturi necesare conversiei glucidelor în lipide, așa cum va fi discutat în capitolul următor.

FORMAREA GLUCIDELOR DIN PROTEINE ȘI GRĂSIMI – GLUCONEOGENEZA

Când rezervele de glucoză din organism scad sub normal, cantități moderate de glucoză pot fi sintetizate din *aminoacizi* și din porțiunea *glicerol* a lipidelor. Acest proces se numește *gluconeogeneza*. Aproximativ 60% din aminoacizii proteinelor organismului pot fi ușor convertiți în glucoză, în timp ce restul de 40% au configurații chimice care face acest lucru dificil. Fiecare aminoacid este convertit în glucoză printr-un proces chimic ușor diferit. De exemplu, alanina poate fi convertită direct în acid piruvic, simplu, prin dezaminare, apoi, în ficat, acidul piruvic este convertit în glucoză.

Reglarea gluconeogenezei. Diminuarea glucidelor în celule și scăderea glicemiei sînt stimulii de bază care provoacă creșterea ratei gluconeogenezei. Diminuarea glucidelor poate în mod direct inversa multe din reacțiile glicolitice și ale

REFERINȚE

- Brazy, P.C. and Mandel, L.J.: Does availability of inorganic phosphate regulate cellular oxidative metabolism? *News Physiol.Sci.*, 1:100, 1986.
 Golnick, P.D.: Metabolism of substrates: Energy substrate metabolism during exercise and as modified by training. *Fed.Proc.*, 44:353, 1985.
 Jequier, E. and Platt, J.P.: Recent advances in human energetics. *News Physiol.Sci.*, 1:112, 1986.
 Kraus-Friedman, N.: Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *Physiol.Rev.*, 64:170, 1984.
 Lemasters, J.J. et al (eds.): *Integration of Mitochondrial Function*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.

INTREBĂRI

1. Descrieți caracteristicile speciale ale moleculei de ATP care-i permit să funcționeze ca o monedă energetică. La temperatura corpului și concentrațiile de ATP găsite în celule, câtă energie este prezentă în fiecare legătură fosfat-macroergică pe fiecare mol de ATP?
2. Cum este transportată glucoza prin membrana celulară, și care este efectul insulinei asupra acestui transport?
3. Cum poate fosforilarea glucozei să determine captarea de glucoză în celulă?
4. Care este compoziția glicogenului și care este rolul său în celule, în special în ficat și în mușchi?
5. Explicați, glicogenoliza și eliberarea de glucoză din ficat cînd glucoza este necesară în organism.
6. Explicați în general, calea glicolitică pentru degradarea moleculei de glucoză.
7. Descrieți conversia acidului piruvic în acetilcoenzima A și rolul ciclului acidului citric în convertirea acetilcoenzimei A în dioxid de carbon și atomi de hidrogen.

fosfogluconatului, permițînd astfel aminoacizilor dezaminați și glicerolului să fie convertiți în glucoză. Cu toate acestea, în plus, numeroși hormoni secretați de glandele endocrine sînt de o importanță specială în această reglare, după cum urmează:

Efectul corticotropinei și glucocorticoizilor în gluconeogeneza. Atunci cînd celulele nu au cantități suficiente de glucoză disponibile, glanda hipofiză anterioară, din motive incomplet cunoscute, începe să secrete cantități crescute de corticotropină, care stimulează cortexul adrenal să secrete cantități mari de *hormoni glucocorticoizi*, în special *cortizol*. La rîndul lui, cortizolul mobilizează proteinele din aproape toate celulele organismului, făcîndu-le disponibile în lichidele corpului sub formă de aminoacizi. O proporție mare dintre aminoacizi sînt imediat dezaminați în ficat și astfel furnizează substratul ideal pentru conversia în glucoză. Astfel, una dintre cele mai importante căi de promovare a gluconeogenezei este prin eliberarea glucocorticoizilor de către cortexul adrenal.

GLUCOZA SANGVINĂ

Concentrația normală de glucoză sangvină la o persoană care nu a mîncat un prînz în intervalul ultimelor 3 pînă la 4 ore este de aproximativ 90 mg/100 ml sînge, și chiar după un prînz conținînd cantități mari de glucoză, rar urcă pînă la 140 mg/100 ml sînge, doar dacă persoana nu suferă de diabet zaharat. Reglarea concentrației glucozei sanguine este intim legată de insulină și glucagon; acest subiect este discutat pe larg în legătură cu funcțiile acestor doi hormoni, în capitolul 52.

- Oomura, Y., and Yoshimatsu, H.: Neural network of glucose monitoring system. *J.Auton.Nerv.Syst.*, 10:359, 1984.
 Sairam, M.R.: Role of carbohydrates in glycoprotein hormone signal transduction. *FASEB J.*, 3:1915, 1989.
 Senior, A.E.: ATP synthesis by oxidative phosphorylation. *Physiol.Rev.*, 68:177, 1988.
 Storlien, L.H.: The role of ventromedial hypothalamic area in periprandial glucoeregulation. *Life-Sci.*, 36:505, 1985.
 Stryer, L.: *Biochemistry*. New York, W.H.Freeman Co., 1988.

8. Explicați mecanismul chimio-osmotic de formare a ATP-ului în mitocondrii.
9. Ce procent de ATP utilizat în mod normal de celule este format prin fosforilare oxidativă?
10. Cum poate concentrația ADP din celule să determine rata glicolizei?
11. Explicați mecanismul și importanța glicolizei anaerobe; de asemenea explicați formarea acidului lactic și descrieți de ce acesta este important pentru glicoliza anaerobă.
12. Explicați ce se înțelege prin gluconeogeneza, cum este controlată și care este importanța sa.
13. Care este concentrația normală de repaus a glucozei din sînge și cît de mult poate aceasta să crească după prînzuri la persoanele normale?

46

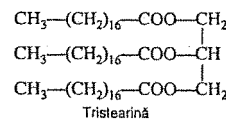
Metabolismul lipidelor și proteinelor

LIPIDELE ORGANISMULUI

Numeroși și diverși compuși chimici din alimentație și din corp sînt clasificați ca *lipide*. Acestea includ (1) *grăsimi neutre*, cunoscute ca trigliceride, (2) *fosfolipide*, (3) *colesterol* și (4) altele cîteva tipuri de lipide de mai mică importanță. Aceste substanțe au unele proprietăți fizice și chimice similare, în special ele sînt miscibile unele cu altele. Din punct de vedere chimic, componenta lipidică de bază atît a trigliceridelor cît și a fosfolipidelor sînt *acizii grași*, care sînt acizi hidrocarbonați organici cu lanț lung. Deși colesterolul nu conține acid gras, nucleul său sterolic este sintetizat prin degradarea produșilor moleculelor de acid gras, dîndu-i astfel multe din proprietățile fizice și chimice ale altor substanțe lipidice.

Trigliceridele sînt utilizate în organism în special pentru a furniza energia necesară diferitelor procese metabolice; această funcție ele o împart aproape egal cu glucozele. Totuși, unele lipide, în special colesterolul, fosfolipidele și unii derivați ai acestora, sînt utilizați în tot organismul pentru a promova și alte funcții intracelulare.

Structura chimică de bază a trigliceridelor (grăsimi neutre). Deoarece cea mai mare parte a acestui capitol se ocupă cu utilizarea trigliceridelor pentru energie, următoarea structură chimică de bază a moleculei de trigliceride trebuie înțeleasă:



Observați că trei molecule formate din trei lanțuri lungi de acid gras sînt legate cu o moleculă de glicerol.

TRANSPORTUL LIPIDELOR ÎN SÎNGE

Transportul din tractul gastrointestinal – chilomicronii

Ne reamintim din capitolul 44 că toate grăsimile din alimentație sînt absorbite în principal în limfă sub formă de *chilomicroni*, care au o dimensiune în jur de 0,4 microni. Chilomicronii sînt apoi transportați în ductul toracic și vărsați în sîngele venos la joncțiunea dintre venele jugulare și subclaviculare.

Îndepărtarea chilomicronilor din sînge. Chilomicronii sînt îndepărtați din plasmă cam în decurs de o oră. Cei mai mulți sînt îndepărtați din sîngele circulant cînd trec prin capilarele țesutului adipos și ale ficatului. Membranele adipocitelor conțin cantități mari dintr-o enzimă numită *lipoprotein-lipază*. Această enzimă hidrolizează trigliceridele din chilomicroni în acizi grași și glicerol. Acizii grași, fiind înalt miscibili cu membranele celulelor, difuzează imediat în adipocite. O dată pătrunși în aceste celule, acizii grași sînt resintetizați în trigliceride, glicerolul nou necesar fiind furnizat de procesele metabolice ale adipocitelor, așa cum vom discuta mai departe în acest capitol.

TRANSPORTUL ACIZILOR GRAȘI ÎN COMBINAȚIE CU ALBUMINELE PLASMATICE – ACIZII GRAȘI LIBERI

Cînd lipidele ce au fost stocate în adipocite trebuie să fie utilizate oriunde în organism, de obicei pentru producerea energiei, ele trebuie să fie mai întîi transportate către celelalte țesuturi. Transportul se face aproape în întregime sub formă de *acizi grași liberi*, care rezultă prin hidroliză, în urma căreia

are loc din nou desfacerea în acizi grași și glicerol, a trigliceridelor stocate în adipocite. O parte din stimulul pentru inițierea acestei hidrolize este chiar diminuarea concentrației de glicerol din celulă care survine atunci când glucoza nu este prezentă în cantități suficiente pentru a forma cantități noi de glicerol. În plus, o lipază celulară numită *triglicerid-lipază*, *hormon sensibilă*, devine activă prin una din numeroasele căi posibile și promovează hidroliza rapidă a trigliceridelor.

Părăsind adipocitele, acizii grași se ionizează puternic în plasmă și imediat se combină slab cu albuminele și cu alte proteine plasmatiche. Acidul gras care se leagă cu proteinele în această manieră se numește *acid gras liber sau acid gras neesterificat* (sau mai simplu AGL sau AGNE) pentru a-i distinge de alți acizi grași din plasmă care există sub formă de esteri ai glicerolului, colesterolului, sau alte substanțe.

Concentrația de acizi grași liberi din plasmă în condiții de repaus este de aproape 15 mg/100 ml de plasmă, care reprezintă un total de 0,45 grame de acizi grași în tot sistemul circulator. Totuși, deși pare destul de straniu, această cantitate mică asigură aproape tot transportul de lipide dintr-o parte în alta a corpului. Iată explicația:

(1) În ciuda cantității mici de acid gras în sânge, rata turnover-ului său este extrem de rapidă, la fiecare 2 până la 3 minute *jumătate din cantitatea de acid gras din plasmă fiind înlocuită cu o nouă cantitate provenită din adipocit*. Se poate calcula că la această rată, peste jumătate din toată energia necesară organismului poate fi furnizată de acizii grași liberi circulanți chiar și fără creșterea concentrației lor. (2) Toate situațiile care cresc rata de utilizare a grăsimilor pentru energia celulară cresc și concentrația acizilor grași liberi din sânge: această concentrație crește uneori de cinci până la opt ori. Fenomenul a fost consemnat în special în condiții de inanție sau la diabetici, când individul nu utilizează sau nu poate utiliza glucozele pentru energie.

Lipoproteinele

În faza interprandială, când în sânge nu mai există chilomicroni, peste 95% din toate lipidele din plasmă (în termeni de masă și nu în termeni de rată de transport) sînt sub formă de lipoproteine, care sînt particule mult mai mici decît chilomicronii dar similari în compoziție, conținînd un amestec de fosfolipide, trigliceride, colesterol și proteine. În acest amestec proteina ajunge pînă la 25-35% din toți constituenții, iar lipidele formează restul. Concentrația totală de lipoproteine din plasmă atinge aproape 700 de mg/100 ml de plasmă și poate fi descompusă în următoarele concentrații ale constituenților individuali:

	mg/100 ml plasmă
Colesterol	180
Fosfolipide	160
Trigliceride	160
Proteine	200

Tipuri de lipoproteine. Uneori, chilomicronii sînt și ei clasificați ca lipoproteine deoarece ei conțin lipide și proteine. În plus față de chilomicroni, există alte trei clase majore de lipoproteine: (1) *lipoproteine cu densitate foarte mică*, care conțin concentrații mari de trigliceride și concentrații moderate de fosfolipide și colesterol; (2) *lipoproteine cu*

densitate mică, care conțin relativ puține trigliceride, dar care au un procent foarte ridicat de colesterol; și (3) *lipoproteine cu densitate mare*, care conțin aproape 50% proteine cu cantități mai mici de lipide.

Formarea lipoproteinelor. Lipoproteinele sînt formate aproape în întregime în ficat, fapt care se explică prin aceea că majoritatea fosfolipidelor, colesterolului și trigliceridelor plasmatiche (cu excepția celor care intră în chilomicroni) sînt sintetizate în ficat.

Funcția lipoproteinelor. Funcția principală a lipoproteinelor în plasmă este să transporte lipidele lor speciale prin tot organismul. Turnover-ul trigliceridelor în lipoproteine este de mai multe grame pe oră și probabil jumătate din acest turnover este al colesterolului și fosfolipidelor.

Trigliceridele sînt sintetizate în principal din glucide și sînt transportate în țesutul adipos și alte țesuturi periferice sub formă de *lipoproteine cu densitate foarte mică*. *Lipoproteinele cu densitate mică* sînt reziduuri din lipoproteinele cu densitate foarte mică după ce acestea din urmă au eliberat cea mai mare parte din trigliceride în țesutul adipos, lăsînd cantități mari de colesterol și fosfolipide în lipoproteinele cu densitate mică. Pe de altă parte, *lipoproteinele cu densitate mare* îndepărtează colesterolul din țesuturile periferice și le îndreaptă spre ficat; prin urmare, acest tip de lipoproteine joacă un rol foarte important în prevenirea dezvoltării aterosclerozei, așa cum vom discuta mai departe în acest capitol.

DEPOZITELE DE GRĂSIME

Țesutul adipos

Cantități mari de grăsimi sînt stocate în două țesuturi importante din organism, țesutul adipos și ficat. Țesutul adipos este adesea denumit *depozit de grăsimi, sau grăsimea de rezervă*.

Rolul major al țesutului adipos este stocarea trigliceridelor pînă cînd acestea sînt solicitate în vederea producerii de energie oriunde în organism. Totuși, o funcție subsidiară este aceea de a reprezenta izolatorul de căldură al corpului, așa cum se discută în capitolul 47.

Celulele adipoase. Celulele adipoase din țesutul adipos sînt fibroblaști modificați care sînt capabili să stocheze trigliceride pure în volum de pînă la 80-95% din volumul lor. Celulele adipoase pot de asemenea să sintetizeze cantități foarte mici de acizi grași și trigliceride din glucide, această funcție suplimentînd-o pe aceea de sinteză a lipidelor în ficat, așa cum vom discuta mai departe în acest capitol.

Schimbul de lipide între țesutul adipos și sânge – lipazele tisulare. Așa cum am discutat mai înainte, în țesutul adipos sînt prezente cantități mari de lipaze. Unele dintre aceste enzime catalizează depunerea de trigliceride provenite din chilomicroni și alte lipoproteine. Altele, cînd sînt activate de hormoni, determină desfacerea trigliceridelor din adipocite și mobilizarea de acizi grași liberi. Din cauza turnover-ului rapid al acizilor grași, trigliceridele din adipocite sînt reînnoite aproximativ o dată la fiecare 2-3 săptămîni, ceea ce înseamnă că grăsimea stocată în țesuturi astăzi nu este aceeași grăsime cu cea stocată luna trecută, ceea ce subliniază starea dinamică a rezervelor lipidice.

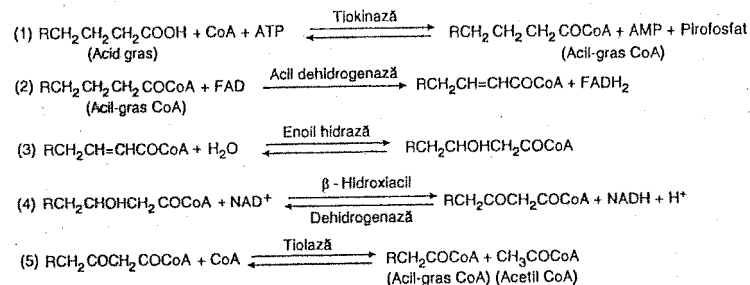


Fig. 46-1. β -oxidarea acizilor grași cu eliberare de acetil Co-A

Lipidele din ficat

Funcțiile principale ale ficatului în ceea ce privește metabolismul lipidelor sînt (1) să desfacă acizii grași în compuși mici care pot fi utilizați pentru energie, (2) să sintetizeze trigliceride în principal din glucide și într-o măsură mai mică din proteine și (3) să sintetizeze alte lipide din acizi grași, în special colesterol și fosfolipide.

Celulele hepatice, în plus față de conținutul de trigliceride, conțin și cantități mari de fosfolipide și colesterol, care sînt continuu sintetizate de către acestea. De asemenea, celulele hepatice sînt mult mai capabile decît alte țesuturi să desatureze acizi grași, așa încît trigliceridele ficatului sînt în mod normal mult mai nesaturate decît trigliceridele din țesutul adipos. Această capacitate a ficatului de a desatura acizi grași este importantă funcțional pentru toate țesuturile din corp, deoarece multe componente structurale ale tuturor celulelor din corp conțin cantități importante de grăsimi nesaturate, iar sursa lor principală este ficatul. Această desaturare este realizată de o *dehidrogenază* existentă în celulele hepatice.

UTILIZAREA TRIGLICERIDELOR PENTRU ENERGIE ȘI SINTEZA DE ATP

Aproximativ 40-45% din calorile dietei americane normale sînt derivate din grăsimi, al cărui nivel este aproape egal cu calorile derivate din glucide. Deci, utilizarea grăsimilor pentru producerea energiei este în mod meritat la fel de importantă ca utilizarea glucidelor. În plus, multe felcile ingerate la fiecare prînz sînt convertite în trigliceride și apoi stocate, fiind utilizate mai tîrziu ca trigliceride pentru producerea energiei.

Pătrunderea acizilor grași în mitocondrii. Degradarea și oxidarea acizilor grași se produce numai în mitocondrii. Deci prima treaptă în utilizarea acizilor grași este transportul lor în mitocondrii. Acesta este un proces catalizat enzimatic care utilizează *carnitina* ca o substanță de transport. O dată pătruns în mitocondrie, acidul gras se desface de carnitină după care este oxidat.

Degradarea acidului gras în acetilcoenzima A prin β -oxidare. Molecula de acid gras este degradată în mitocondrie prin eliberarea progresivă de fragmente de cîte 2 atomi de carbon pentru a forma acetilcoenzima A (acetil Co-A). Acest proces este ilustrat în figura 46-1; el se numește mecanismul

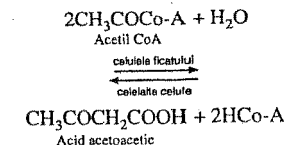
de β -oxidare pentru degradarea acizilor grași. În fiecare moment reacțiile acestei scheme trec printr-un ciclu complet, începînd din colțul din stînga sus al figurii și evoluînd către colțul din dreapta jos, unde vedem că s-a format o nouă moleculă de acetil Co-A, iar lanțul acidului gras devine mai scurt cu doi atomi de carbon. Acest proces se repetă mereu pînă cînd întreaga moleculă a acidului gras se transformă în acetil Co-A. De exemplu, din fiecare moleculă de acid stearic se formează nouă molecule de acetil Co-A.

Oxidarea acetil Co-A. Moleculele de acetil Co-A formate prin această β -oxidare a acizilor grași intră în ciclul Krebs, așa cum a fost explicat în capitolul precedent privind la formarea de acetil Co-A din glucoză, și sînt degradate în dioxid de carbon și atomi de hidrogen, la fel ca în stadiile finale ale metabolismului glucidic.

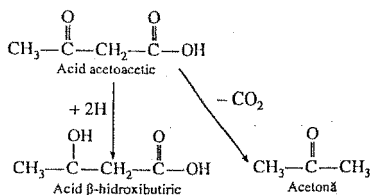
Cantitatea de ATP sintetizată prin oxidarea acizilor grași. Observați în figura 46-1 că pentru fiecare moleculă de acetil Co-A formată din lanțul acidului gras se eliberează patru atomi de hidrogen. Apoi, cantități suplimentare de hidrogen se eliberează în ciclul Krebs. Oxidarea tuturor acestor atomi de hidrogen dă naștere la formarea a 139 molecule de ATP pentru *fiecare moleculă de acid stearic oxidată*. De asemenea, alte 7 molecule de ATP sînt sintetizate pe alte căi în timpul acestui întreg proces, obținîndu-se un număr total de 146 molecule de ATP.

Formarea de acid acetoacetic în ficat – o cale accesorie de transport al lipidelor în sânge

O mare parte din degradarea acizilor grași pînă la acetil Co-A apare în ficat. Totuși, ficatul utilizează doar o mică proporție din acetil Co-A pentru propriile sale procese metabolice. În schimb, perechi de acetil Co-A se condensează pentru a forma molecule de *acid acetoacetic* după cum urmează:



Apoi o mare parte din acidul acetoacetic este convertită în acid β -hidroxibutiric, și cantități mai mici în acetona, în acord cu următoarea formulă:



Apoi acidul acetoacetic și acidul beta-hidroxibutiric difuzează liber prin membranele celulare și sînt transportați de sînge în țesuturile periferice. Aici, ele difuzează din nou în celule, unde reacțiile se inversează și se formează molecule de acetil Co-A. Acestea, la rîndul lor, intră în ciclul Krebs al celulei și sînt oxidate pentru producerea de energie, așa cum a fost explicat mai înainte.

Sinteza trigliceridelor din glucide

Ori de cîte ori o cantitate mare de glucide intră în organism, atunci aceasta este utilizată imediat pentru producerea de energie sau stocată sub formă de glicogen, iar excesul este convertit rapid în trigliceride și apoi stocat sub această formă în țesutul adipos. Cea mai mare parte din sinteza de trigliceride se desfășoară în ficat, dar o mică parte are loc și în celulele adipoase. Trigliceridele care sînt sintetizate în ficat sînt transportate în principal de către lipoproteine în celulele adipoase ale țesutului adipos unde sînt stocate pînă cînd este necesar ca ele să producă energie.

Conversia glucidelor în acizi grași. Prima treaptă de sinteză a acizilor grași din glucide este conversia acestora în acetil Co-A. Ne vom reaminti din capitolul precedent că această conversie apare în timpul degradării normale a glucozei de către sistemul glicolitic. De asemenea, am arătat mai devreme în acest capitol, că acizii grași sînt polimeri ai porțiunii acetil ai acetil Co-A. Deci, fără a intra în detaliile reacțiilor chimice, este ușor să înțelegem cum poate acetil Co-A să fie convertit în acizi grași.

Combinarea acizilor grași cu α -glicerofosfat pentru a forma trigliceride. Cînd prin procesul de sinteză lanțurile de acizi grași ajung să conțină 14 pînă la 18 atomi de carbon, atunci ele în mod automat se leagă de glicerol pentru a forma trigliceride.

Porțiunea glicerol a trigliceridului este furnizată de α -glicerofosfat, care este de asemenea un produs derivat din schema glicolitică de degradare a glucozei, ilustrată în figura 45-3 (capitolul 45).

Importanța reală a acestui mecanism de formare a trigliceridelor este aceea că α -glicerofosfatul prin concentrația sa controlează combinarea finală a acizilor grași cu glicerolul; la rîndul ei, concentrația de α -glicerofosfat este determinată de disponibilitatea glucidelor. Cînd glucidele formează cantități mari de α -glicerofosfat, echilibrul se schimbă pentru a promova formarea și stocarea de trigliceride. Cînd glucidele nu sînt disponibile, întregul proces se comută în direcție opusă, așa încît un exces de acizi grași poate deveni disponibil pentru substituirea deficitului de metabolizare a glucidelor.

Importanța sintezei și stocării de lipide. Sinteza lipidelor din glucide este de o importanță specială din două motive: (1) capacitatea diferitelor celule din corp de a stoca glucide

sub formă de glicogen este în general slabă; doar cîteva sute de grame sînt stocate în ficat, mușchii scheletici și toate celelalte țesuturi ale organismului la un loc. Deci, sinteza lipidelor reprezintă o cale prin care întregul exces de glucide ingerate (și proteine de asemenea) poate fi stocat și utilizat mai tîrziu. Într-adevăr, o persoană obișnuită are de 200 de ori mai multă energie stocată sub formă de grăsimi decît sub formă de glucide. (2) Fiecare gram de grăsime conține de 2,25 ori mai multe calorii de energie utilizabilă decît fiecare gram de glicogen. Deci, pentru o greutate dată, un individ poate stoca de departe mai multă energie sub formă de grăsimi decît sub formă de glucide, ceea ce este important cînd un animal este pus în situația de a supraviețui temporar fără aport de alimente.

Sinteza trigliceridelor din proteine

Mulți aminoacizi pot fi convertiți în acetil Co-A, așa cum vom discuta mai tîrziu în acest capitol. Evident, acest acetil Co-A poate fi convertit în trigliceride. Deci, atunci cînd o persoană are în dietă o cantitate mai mare de proteine decît pot utiliza țesuturile sale, fie direct ca proteine, fie pentru producerea directă a energiei, atunci o mare parte din excesul de energie este stocat sub formă de grăsime.

Reglarea hormonală a utilizării grăsimilor

Cel puțin șapte dintre hormonii secretați de către glandele endocrine au efecte marcate asupra utilizării grăsimilor.

Probabil că cea mai marcată creștere în utilizarea grăsimilor este cea care apare în timpul exercițiului fizic intens. Această creștere rezultă aproape în întregime din eliberarea în timpul efortului de *adrenalină* și *noradrenalină* de către medulosuprarenală, ca rezultat al stimulării simpatică. Acești doi hormoni activează direct *triglicerid-lipaza hormon sensibilă*, care este prezentă din abundență în celulele adipoase. Aceasta activează apoi degradarea rapidă a trigliceridelor și mobilizarea acizilor grași. Uneori concentrația plasmatică a acizilor grași crește de 5-8 ori. Și alte tipuri de stress care activează sistemul nervos simpatic vor crește mobilizarea și utilizarea acizilor grași într-o manieră similară.

De asemenea, stress-ul determină eliberarea de către hipofiza anterioară de cantități mari de *corticotropină* care, la rîndul ei, determină cortexul adrenal să secrete cantități excesive de *glucocorticoizi* (în special cortizol). Amîndouă, corticotropina și glucocorticoizii activează fie aceeași triglicerid-lipază hormon sensibilă care este activată și de către adrenalină și noradrenalină, fie o altă lipază similară, care reprezintă un alt mecanism de creștere a eliberării de acizi grași din țesutul adipos.

Hormonul de creștere are un efect similar, dar mai puțin eficient decît al corticotropinei și glucocorticoizilor, de activare a lipazei hormon sensibilă. Deci, hormonul de creștere poate avea un efect mediu de mobilizare a grăsimilor.

Deficitul de insulină activează de asemenea lipaza hormon sensibilă și deci mobilizarea rapidă a acizilor grași. Cînd glucidele nu sînt disponibile în dietă, secreția de insulină diminuează și aceasta la rîndul ei stimulează metabolismul acizilor grași.

În sfîrșit, *hormonii tiroidieni* determină mobilizarea rapidă a grăsimilor, un proces care se crede că este rezultat indirect,

adică dintr-o rată crescută a metabolismului energetic în toate celulele din corp sub influența acestor hormoni.

Efectele diferiților hormoni asupra metabolismului sînt discutate în capitolele următoare în legătură cu fiecare dintre ei.

FOSFOLIPIDELE ȘI COLESTEROLUL

Fosfolipidele

Cele trei tipuri majore de fosfolipide din corp sînt *lecitinele*, *cefalinele* și *sfinngomielinele*. O lecitină este arătată în figura 46-2.

Fosfolipidele conțin una sau mai multe molecule de acid gras și un radical de acid fosforic; ele conțin de obicei și o bază azotată. Deși structurile chimice ale fosfolipidelor variază într-o oarecare măsură, proprietățile lor fizice sînt similare, pentru că ele sînt lipide solubile, sînt transportate împreună sub formă de lipoproteine în sînge și par să fie utilizate în mod similar în tot corpul pentru scopuri structurale variate.

Fosfolipidele sînt sintetizate în toate celulele din corp, deși unele celule au o capacitate mai specială de a le sintetiza. Probabil că 90% sau mai mult dintre fosfolipide intră în sînge sub formă de lipoproteine care sînt sintetizate în celulele hepatice.

Colesterolul

Colesterolul, a cărui formulă este ilustrată în fig. 46-3, este prezent în alimentația tuturor indivizilor, și poate fi absorbit din tractul gastrointestinal în limfa intestinală. El este puternic liposolubil și doar ușor solubil în apă, și este capabil să formeze esteri cu acizii grași. Într-adevăr, aproximativ 70% din colesterolul plasmatic este sub formă de esteri ai colesterolului. Cu toate că prin tractul gastrointestinal se absoarbe zilnic colesterol, care se numește *colesterol exogen*, o mare cantitate, numită *colesterol endogen*, este sintetizată în celulele organismului. În mod fundamental, tot colesterolul endogen care circulă în lipoproteinele plasmatică este sintetizat de către ficat, dar toate celelalte celule din corp pot sintetiza cantități mici de colesterol.

Rolurile structurale ale fosfolipidelor și colesterolului

În capitolul 2 a fost arătat că mari cantități de fosfolipide și colesterol sînt prezente în membrana celulară la fel ca și în membranele organelor intracelulare ale acestora. Pentru formarea membranelor, sînt necesare substanțe care să nu fie solubile în apă, și în general, singurele substanțe din corp care nu sînt solubile în apă (cu excepția substanțelor anorganice din os) sînt în principal lipidele și unele proteine. Astfel, integritatea fizică a celulelor din tot corpul se bazează în principal pe fosfolipide, trigliceride, colesterol și unele proteine insolubile. Unele fosfolipide sînt afit hidrosolubile cît și liposolubile, ceea ce le conferă proprietăți speciale de a ajuta la scăderea tensiunii superficiale dintre membrane și lichidele din jur.

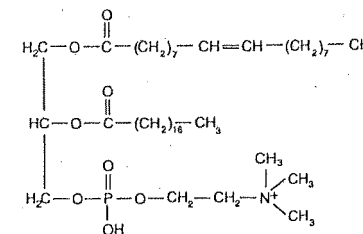


Fig. 46-2. O lecitină

Un alt fapt care denotă că fosfolipidele și colesterolul sînt legate în principal de formarea elementelor structurale ale celulelor este rata mică a turnover-ului acestor substanțe. De exemplu, fosfolipidele formate în creier rămîn aici pentru mai multe luni sau poate chiar ani.

ATEROSCLEROZA

Ateroscleroza este în principal o boală a arterelor mari în care depozite de lipide, numite *plăci ateromatose*, apar în straturile intimal și subintimal ale arterei. Aceste plăci conțin în special cantități mari de colesterol, motiv pentru care adesea se mai numesc simplu *depozite de colesterol*. Ele sînt adesea asociate cu modificări degenerative în peretele arterial; în stadiul tardiv al bolii, fibroblaștii infiltrază ariile degenerate și determină scleroza progresivă a arterelor. În plus, calciul adesea precipită cu lipidele și dă naștere *plăcilor calcificate*. Cînd apar aceste două procese, arterele devin extrem de rigide, și boala se numește de acum *arterioscleroză*, sau mai simplu "rigidizarea arterelor".

Este evident că arterele arteriosclerotice își pierd cea mai mare parte din distensibilitatea lor și, din cauza arilor degenerative, ele se pot rupe ușor. De asemenea, plăcile ateromatose adesea străbat intima și protruzionează înspre sîngele circulant, unde suprafața lor rugoasă permite dezvoltarea cheagurilor de sînge, ceea ce duce la formarea de trombi sau embolusuri. Aproape jumătate din populație moare datorită unor complicații ale arteriosclerozei; aproape două treimi dintre aceste morți sînt datorate trombozei uneia sau a mai multor artere coronare, iar restul de o treime datorită trombozei sau hemoragiei vaselor din alte organe ale corpului, în special creierul, rinichii, ficatul, tractul gastrointestinal, membre și așa mai departe.

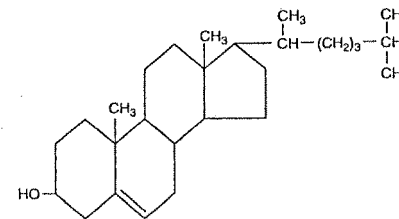


Fig. 46-3. Colesterolul

Rolul lipoproteinelor cu densitate mică în determinarea aterosclerozel. Așa cum am discutat mai devreme în capitol, toate lipoproteinele sînt inițial sintetizate în ficat. Mai mult, cea mai mare parte dintre acestea sînt sintetizate sub formă de lipoproteine cu densitate foarte mică ce conțin cantități foarte mari de trigliceride și colesterol. Totuși, multe din porțiunile trigliceridice și de colesterol ale lipoproteinelor sînt eliberate în țesuturi, astfel încît lipoproteinele se transformă din lipoproteine cu densitate foarte mică în lipoproteine cu densitate mică. În acest stadiu, multe dintre acestea sînt recaptate de către ficat, și constituenții lor sînt reutilizați pentru transportul mai multor trigliceride și de colesterol. Totuși, procesul de recaptare necesită prezența receptorilor în membranele celulare hepatice pentru atașarea părții proteice a lipoproteinelor. Multe persoane au o deficiență ereditară a acestor receptori în așa fel încît lipoproteinele cu densitate mică nu sînt captate, dar în schimb continuă să crească în sînge, determinînd depunerea unor cantități mai mari de colesterol în țesuturi și pereții arteriali. De fapt, cînd recaptarea devine insuficientă, ficatul însuși sintetizează mai multe noi lipoproteine, făcînd situația din ce în ce mai complicată.

Lipoproteinele cu densitate mare formează o entitate complet deosebită de lipoproteinele cu densitate foarte mică și de cele cu densitate mică. Și ele sînt sintetizate în principal în ficat, dar au capacitatea de a îndepărta colesterolul din țesuturi, mai degrabă decît de a determina depozite suplimentare. Deși sistemul lipoproteinelor cu densitate mare este departe de a fi înțeles, se cunoaște că persoanele cu nivele sanguine înalte ale lipoproteinelor cu densitate mare au o probabilitate scăzută de a dezvolta ateroscleroza.

PROTEINELE ORGANISMULUI

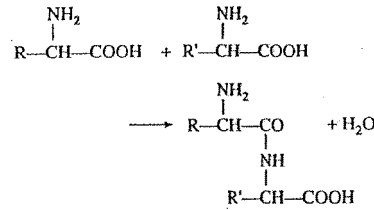
Aproape 75% din substanțele solide ale organismului sînt proteine. Acestea includ *proteine structurale*, *enzime*, *proteine care transportă oxigenul*, *proteine musculare care determină contracția*, și multe alte tipuri care dezvoltă funcții specifice atît intracelular cît și extracelular, în tot organismul.

Proprietățile chimice de bază care explică funcțiile diverse ale proteinelor sînt atît de extensive încît ele constituie cea mai mare parte din toată disciplina de biochimie. Din acest motiv, discuția prezentă se referă la aspectele generale ale metabolismului proteic.

Aminoacizii

Constituenții principali ai proteinelor sînt aminoacizii, dintre care 20 sînt prezenți în organism în cantități semnificative. Fig.46-4 ilustrează formulele chimice ale celor 20 de aminoacizi, unde se vede că ei toți au două caracteristici comune: Fiecare aminoacid are un grup acid ($-\text{COOH}$) și un radical azotat care se găsește într-o vecinătate strînsă cu radicalul acid, adesea reprezentat de grupul amino ($-\text{NH}_2$).

Legăturile peptidice și lanțurile peptidice. În proteine, aminoacizii sînt grupați în lanțuri lungi prin așa numitele *legături peptidice*, dintre care una este ilustrată în următoarea reacție:



Observați în această reacție că radicalul amino al unui aminoacid se combină cu radicalul carboxil al celuilalt aminoacid. Un atom de hidrogen este eliberat din radicalul amino, un radical hidroxil este eliberat din radicalul carboxil, și acestea două se combină pentru a forma o moleculă de apă.

Se observă că după ce legătura peptidică a fost formată, un radical amino și un radical carboxil persistă în noua moleculă, amîndoi fiind capabili să se combine cu aminoacizi suplimentari pentru a forma un lanț peptidic. Unele molecule proteice mai complicate au sute de mii de aminoacizi legați în principal prin legături peptidice, cea mai mică proteină avînd de obicei mai mult de 20 de aminoacizi legați prin legături peptidice.

Proteinele fibrilare

Multe din substanțele proteice foarte complexe au aspect fibrilar și se numesc *proteine fibrilare*. În molecula acestora, mai multe lanțuri separate sînt menținute împreună în fascicule paralele prin punți transversale. Variantele mai importante de proteine fibrilare sînt (1) *colagenul* - cu subtipurile sale, ce reprezintă proteinele structurale de bază ale țesutului conjunctiv, tendoanelor, cartilajului, și osului; (2) *elastina*, care formează fibrele elastice ale tendoanelor, arterelor și țesutului conjunctiv; (3) *cheratinele*, care sînt proteinele structurale ale părului și unghiilor; și (4) *actina* și *miozina*, proteinele contractile din mușchi.

TRANSPORTUL ȘI STOCAREA AMINOACIZILOR

Aminoacizii din sînge

Concentrația normală de aminoacizi din sînge este între 35 și 65 mg/100 ml plasmă. Aceasta este o medie de aproape 2 mg/100 ml pentru fiecare din cei 20 de aminoacizi, deși unii sînt prezenți în concentrații de departe mai mari decît alții. Deoarece aminoacizii sînt acizi relativ puternici, ei există în sînge mai ales în stare ionizată și reprezintă între 2 și 3 mEq din toți ionii negativi din sînge.

Traseul aminoacizilor absorbiți din tractul gastrointestinal. Ne vom reaminti din capitolul 44 că producții finali ai digestiei proteinelor în tractul gastrointestinal sînt aproape numai aminoacizi și că moleculele peptidice sau proteice sînt rar absorbite în sînge. Imediat după un prînz, concentrația aminoacizilor în sînge urcă, dar creșterea este de obicei de numai cîteva miligrame la 100 de ml deoarece, după ce intră în sînge, aminoacizii în exces sînt absorbiți în timp de 5-10

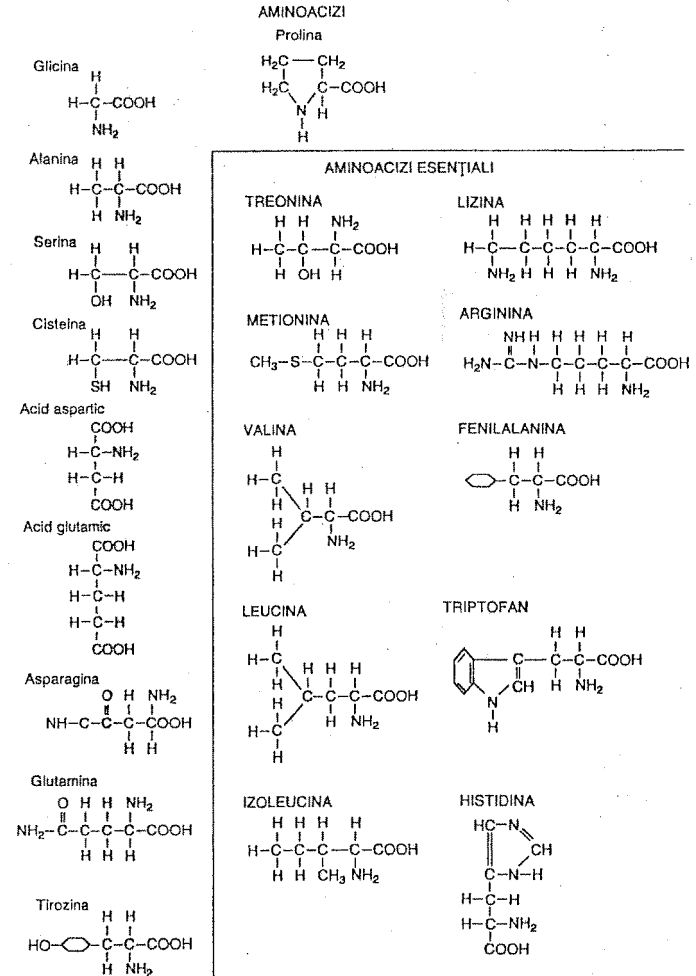


Fig.46-4. Aminoacizii. Se observă cei 10 aminoacizi esențiali care nu pot fi sintetizați deloc sau în cantități suficiente în organism.

minute de către celulele din întregul organism. Deci, aproape niciodată în sînge nu se acumulează concentrații mari de aminoacizi. Cu toate acestea, rata turnoverului aminoacizilor este atît de rapidă încît multe grame de proteine sub formă de aminoacizi pot fi transportate dintr-o parte în alta a organismului în fiecare oră.

Transportul aminoacizilor în celule. Moleculele ale aproape tuturor aminoacizilor sînt mult prea mari pentru a difuza prin porii membranelor celulare. În schimb, aminoacizii sînt transportați prin membrană doar prin transport activ

sau difuziune facilitată, utilizînd mecanisme de transport. Originea unor asemenea mecanisme de transport este puțin înțeleasă, dar unele sînt discutate în capitolul 4.

Stocarea aminoacizilor ca proteine în celule

Aproape imediat după ce au pătruns în celule, aminoacizii sînt conjugați sub influența enzimelor intracelulare în proteine

și cele mai mici cantități de ATP din celule, energia din fosfocreatina este preluată pentru a resintetiza ATP. Acest efect face ca nivelul ATP-ului să fie menținut la valoarea maximă atât timp cât există fosfocreatina în celulă. Din acest motiv, fosfocreatina poate fi denumită ca o componentă "tampon".

Rezumat al utilizării energiei de către celule

Pe baza datelor expuse în ultimele câteva capitole și a discuției precedente, putem acum sintetiza un tablou complet al utilizării energiei de către celule, așa cum este ilustrat în figura 47-1. Această figură arată formarea ATP-ului în timpul degradării inițiale a glicogenului și a glucozei, denumită metabolism "anaerob", deoarece acest stadiu inițial nu necesită oxigen; figura mai arată utilizarea aerobă ulterioară a componentelor derivate din glucide, lipide, proteine și alte substanțe pentru sinteza suplimentară de ATP. La rândul său, ATP-ul se află în echilibru reversibil cu fosfocreatina din celulă, și deoarece în celule există mari cantități de fosfocreatina, o mare parte a energiei din celulă este stocată în acest depozit de energie.

Să ne oprim acum la energia folosită pentru activitatea musculară. Mare parte din această energie învinge pur și simplu vâscozitatea mușchilor înșiși sau a țesuturilor înconjurătoare, astfel încât este permisă mișcarea membrilor. La rândul ei, mișcarea produce frecare între țesuturi, care generează căldură.

Ne putem de asemenea referi la energia consumată de inimă pentru a pompa sângele. Sângele destinde sistemul arterial, densitatea reprezentând ea însăși un rezervor de energie potențială. Totuși, pe măsură ce sângele curge prin vasele periferice, frecarea dintre diferitele straturi de sânge între ele precum și frecarea dintre sânge și pereții vasculari transformă această energie în căldură.

Din acest motiv, putem spune că în mare, întreaga cantitate de energie consumată în organism este transformată în căldură. Singura excepție veritabilă se produce atunci când mușchii efectuează un lucru mecanic exterior organismului.

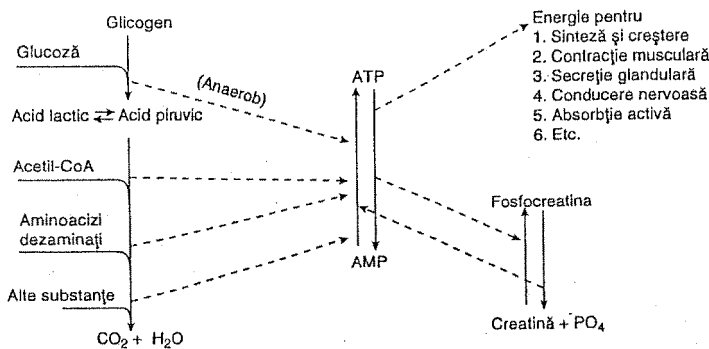


Figura 47-1. Schema generală a transferului de energie de la alimente către sistemul acidului adenilic și apoi către elementele funcționale ale celulelor. (Modificat după Sasaki and Levine: Carbohydrate Metabolism. Chicago, University of Chicago Press. © 1946, 1952 by The University of Chicago. All rights reserved.)

De exemplu, când mușchii ridică un obiect la o anumită înălțime sau efectuează urcarea unor trepte, se creează o energie potențială în exteriorul organismului prin ridicarea unei mase împotriva gravitației. Dar, pe ansamblu, aceasta nu depășește în mod normal 1% din întreaga energie metabolică a organismului. Din acest motiv, măsurarea producției de căldură a corpului este o metodă excelentă de studiu al metabolismului general al organismului.

RATA METABOLISMULUI

Caloria. Pentru a discuta despre rata folosirii energiei în organism, denumită "rata metabolismului", este necesar să se folosească o anumită unitate pentru a exprima cantitatea de energie eliberată din diferitele principii alimentare sau cheltuită de diferitele procese funcționale ale organismului. Cel mai frecvent, *caloria* este unitatea folosită în acest scop. Vom reaminti că *1 calorie*, scrisă cu minuscula *c*, este cantitatea de căldură necesară pentru a crește temperatura unui gram de apă cu 1°C. Caloria este însă o unitate mult prea mică pentru exprimarea cu ușurință schimbările energetice din organism. Din acest motiv, în mod obișnuit se folosește kilocaloria, sau în vorbirea curentă caloria mare, care este echivalentă cu 1000 calorii.

Măsurarea ratei metabolismului calorimetria indirectă

Calorimetria indirectă. Deoarece mai mult de 95% din energia cheltuită de organism provine din reacția oxigenului cu diferitele nutrienți, rata metabolismului poate fi calculată cu o foarte bună aproximație din rata consumului de oxigen. În cazul unei diete echilibrate, *cantitatea de energie eliberată pe litru de oxigen utilizat în organism este în medie 4,825 kcal.*, și aceasta variază rareori cu mai mult de ± 3%. De aceea, folosind acest *echivalent caloric* al oxigenului, se poate calcula cu aproximație rata eliberării de căldură în organism

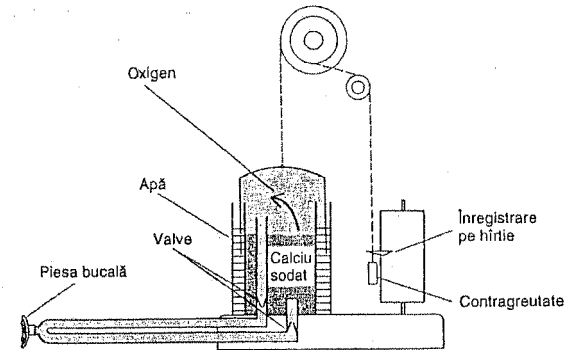


Figura 47-2. Metabolimetru

din cantitatea de oxigen utilizată într-o perioadă de timp dată. Această metodă se numește *calorimetrie indirectă*.

Metabolimetru. Figura 47-2 ilustrează metabolimetru, un dispozitiv care măsoară consumul de oxigen al organismului și deci folosit pentru calorimetria indirectă. Acest aparat este alcătuit dintr-un cilindru cu apă în care plutește un alt cilindru în interiorul căruia există o cameră de oxigen conectată la o piesă bucală prin intermediul a două tuburi flexibile. În aceste tuburi există niște valve care asigură circulația aerului într-un singur sens, adică printr-un tub oxigenul din cameră intră în gură, iar prin celălalt tub aerul expirat. Înainte ca aerul expirat să reîntre în camera de oxigen, acesta trece printr-un recipient care conține perle de calciu sodic (var stins, calce sodată) care reacționează chimic cu dioxidul de carbon din aerul expirat, reținându-l. Deci, pe măsură ce oxigenul este consumat de organismul individului respectiv, iar dioxidul de carbon este absorbit de calciu sodic, cilindru care reprezintă camera de oxigen, care este precis contrabalansat de o greutate, se va scufunda treptat în apă, datorită consumării oxigenului. Această cameră este conectată la o peniță inscripționată care înregistrează pe hirtie distanța de utilizare a oxigenului de către organism.

Factorii care afectează rata metabolismului

Factorii care cresc activitatea chimică a celulei cresc de asemenea și rata metabolismului. Unii dintre aceștia sunt prezentați mai jos.

Efortul fizic. Factorul care de departe determină cel mai intens efect asupra ratei metabolismului este efortul fizic susținut. Episoade scurte de contracții musculare maxime de numai câteva secunde, în care mușchii izolat, eliberează o cantitate de căldură de sute de ori mai mare decât în condiții normale de repaus. În corpul întreg însă, efortul muscular maximal poate crește producția totală de căldură în câteva secunde de circa 50 de ori față de normal sau o poate menține crescută de aproximativ 20 de ori față de normal timp de câteva minute la atleții bine antrenați, ceea ce reprezintă o creștere a ratei metabolismului la 2000% față de normal.

Necesarul de energie pentru activitățile zilnice. Atunci când un adult normal de aproximativ 70 kg stă întins în pat toată ziua, acesta utilizează cam 1650 kcal în 24 de ore. Procesul de alimentare crește cantitatea de energie cheltuită cu încă 200 sau mai multe kcal., astfel încât același individ care stă întins în pat și primește o dietă echilibrată are nevoie de un aport zilnic de 1850 kcal.

Tabletul 47-1 ilustrează rata utilizării energiei în timpul desfășurării diferitelor activități. Observați că urcatul scării

Tabletul 47-1. CHELTUIELILE ENERGETICE PE ORĂ ÎN TIMPUL DIFERITELOR TIPURI DE ACTIVITATE ALE UNUI BĂRBAT ADULT DE 70 KILOGRAME.

Forma de activitate	Kcal/oră
Somn	65
Stat întins liniștit, treaz	77
Stat pe scaun în repaus	100
Stat relaxat în picioare	105
Îmbrăcare și dezbrăcare	118
Croitone	135
Dactilografiere rapidă	140
Efort fizic ușor	170
Pimbare (viteză de 6 km/h)	200
Timplărie, prelucrarea metalului, vopsit industrial	240
Efort fizic moderat	290
Efort fizic intens	450
Tăiatul lemnelor	480
Înot	500
Alergare (viteză de 10 km/h)	570
Efort fizic epuizant	600
Marș forțat (viteză de 10 km/h)	650
Urcatul scării	1100

Extras din datele culese de Prof. M. SW. Rose

necesitate de aproximativ 17 ori mai multă energie decât șederea relaxată în pat. În general, în decurs de 24 de ore un muncitor poate ajunge la o rată maximă de utilizare a energiei de 6000 până la 7000 kcal, altfel spus, de trei ori și jumătate mai mare decât rata metabolismului bazal.

Hormonii tiroidieni. Cînd glanda tiroidă secretă mari cantități de tiroxină, rata metabolismului crește cu 60 până la 100% peste normal. Pe de altă parte, absența completă a secreției tiroidiene scade rata metabolismului la 50-60% față de normal. Aceste efecte pot fi ușor explicate de rolul esențial al tiroxinei, care constă în creșterea ratei de activitate a aproape tuturor reacțiilor chimice în toate celulele organismului. Această relație între tiroxină și rata metabolismului va fi tratată în detaliu în capitolul 50 în legătură cu funcția tiroidei, deoarece una din cele mai utile metode de diagnostic al secreției tiroidiene anormale este determinarea ratei metabolismului bazal al pacientului.

Stimularea simpatică. Stimularea sistemului nervos simpatic cu eliberare de noradrenalină și adrenalină crește rata metabolismului în majoritatea țesuturilor organismului. Acești hormoni afectează în mod direct celulele producînd glicogenoliză și aceasta, alături de alte efecte intracelulare ale acestor hormoni, cresc activitatea celulară.

Stimularea maximală a sistemului nervos simpatic poate crește rata metabolismului la unele animale inferioare pînă la cîteva sute de procente, dar intensitatea acestui efect la om este mai redusă, fiind probabil de 15% sau mai puțin la adult, dar de 100% la nou-născut.

Rata metabolismului bazal

Valoarea metabolismului bazal ca metodă de comparare a ratelor metabolismului între indivizi. Deseori este importantă măsurarea activității native a tuturor țesuturilor independent de efort fizic sau alți factori exteriori care ar face imposibilă compararea ratelor metabolismului a doi indivizi. Pentru aceasta rata metabolismului se măsoară în așa-numitele *condiții bazale*; această rată este numită *rata metabolismului bazal*. La adultul normal, rata metabolismului bazal este în medie de 70 kcal. pe oră.

Pentru măsurarea ratei metabolismului bazal sînt necesare următoarele condiții bazale:

1. Post alimentar de cel puțin 12 ore;
2. Un somn odihnitor în noaptea dinaintea determinării;
3. Fără efort fizic intens după noaptea cu somn odihnitor și repaus complet în poziție orizontală de cel puțin 30 minute înaintea determinării;
4. Eliminarea tuturor factorilor psihici și fizici care produc excitație;
5. Temperatură confortabilă a aerului ambiant, între 20 și 27°C;

Constanța ratei metabolismului bazal la indivizi diferiți. Dacă se măsoară rata metabolismului bazal la o mulțime de indivizi diferiți și se face compararea rezultatelor în cadrul unei singure grupe de vîrstă, greutate și sex, s-a găsit că 85% din indivizi normali au rata metabolismului bazal cuprinsă între -10% și +10% față de valoarea medie. Astfel, este evident că măsurarea ratei metabolismului în condiții bazale oferă un mijloc excelent de comparare a ratelor metabolismului de la individ la individ.

TEMPERATURA CORPORALĂ

În interiorul corpului – adică în “miezul organismului”, temperatura rămîne aproape constantă, cu o variație de $\pm 0,5^\circ\text{C}$ în decursul întregii vieți, cu excepția cazului în care individul respectiv face o boală febrilă. Într-adevăr, un individ complet dezbrăcat poate fi expus unor temperaturi de 13°C sau 60°C aer uscat, fără curenți, cu menținerea aproape constantă a temperaturii corporale interne. Din acest motiv, este evident că mecanismul de control al temperaturii corporale reprezintă un sistem de control excelent proiectat.

Temperatura normală a corpului. Nu există o singură valoare a temperaturii care să poată fi considerată normală, deoarece măsurătorile la numeroși indivizi au arătat un interval al temperaturilor normale, așa cum se vede în figura 47-3, de la aproximativ 36°C pînă la $37,2^\circ\text{C}$. Prin măsurarea intrarectală, temperatura are valori cu aproximativ $0,6^\circ\text{C}$ mai mari decât prin măsurarea orală. Temperatura normală medie este în general considerată a fi 37°C . Totuși, în timpul efortului fizic susținut, cu generarea unor cantități excesive de căldură, temperatura intrarectală poate crește pînă la $38,3^\circ\text{C}$ și chiar 40°C pentru perioade scurte de timp.

ECHILIBRUL DINTRE PRODUCEREA ȘI PIERDEREA DE CĂLDURĂ

Căldura este generată în mod continuu în corp ca un produs secundar de metabolism, și este de asemenea în permanență pierdută în mediul înconjurător. Cînd rata producției de căldură este egală cu rata pierderii, persoana respectivă este considerată a fi în echilibru termic. Cînd cele două rate sînt inegale, căldura și deci și temperatura corpului, în mod evident vor crește sau vor scădea.

Sistemul izolator al corpului

Pielea, țesuturile subcutanate și grăsimea din acestea sînt un izolator termic pentru țesuturile din interiorul organismului. Grăsimea este deosebit de importantă deoarece

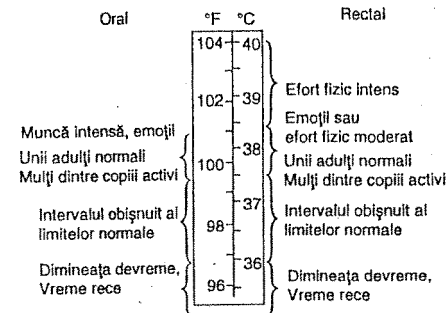


Figura 47-3. Intervalul estimativ de variație a temperaturii corpului la individul normal. (După E. F. DuBois: Fever. Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1948.)

conduce căldura de trei ori mai încet decât alte țesuturi. Dacă nu există un flux sangvin de la organele interne încălzite către piele, proprietățile izolatoare ale organismului masculin normal sînt de aproximativ trei pătrimi din proprietățile izolatoare ale unui costum obișnuit de haine. La femei, această izolație este încă și mai bună.

Izolarea realizată de țesuturile subcutanate este un mijloc eficace de menținere a temperaturii interne centrale normale, chiar dacă temperatura pielii se apropie de temperatura aerului ambiant.

Sistemul “iradiant” al organismului: circulația sîngelui de la interiorul corpului către piele

Vasele sangvine penetrează țesuturile grase subcutanate izolatoare și se distribuie abundent imediat sub piele. Deosebit de important este un plex venos subcutanat care primește sînge de la capilarele pielii, ilustrat în figura 47-4. În majoritatea zonelor expuse ale corpului – mîini, picioare și urechi – sîngele ajunge în plex chiar direct din arterele mici, prin venele cu un strat muscular bine dezvoltat, ale *anastomozelor arteriovenoase*. Debitul sangvin prin plexul venos poate avea variații foarte mari, de la foarte puțin peste zero pînă la 30% din debitul cardiac total. Un debit sangvin crescut determină transportul cu mare ușurință al căldurii din interiorul corpului către piele, în timp ce reducerea la minim a debitului sangvin subcutanat scade transportul de căldură la o optime din valoarea maximă.

Evident, pielea este astfel un sistem “iradiant” eficient, iar fluxul sîngelui către piele reprezintă un mecanism extrem de eficient de transmitere a căldurii din interiorul corpului către piele.

Controlul dirijării căldurii către piele exercitat de sistemul nervos simpatic. Dirijarea căldurii către piele prin intermediul sîngelui este controlată de gradul de vasoconstricție a arteriolelor și a anastomozelor arteriovenoase care aprovizionează cu sînge plexul venos al pielii. Această vasoconstricție, la rîndul ei, este controlată aproape în întregime de sistemul nervos simpatic ca răspuns la modificările temperaturii centrale și ale temperaturii mediului ambiant. Acest efect va fi discutat mai tîrziu în capitol în legătură cu controlul hipotalamic al temperaturii corpului.

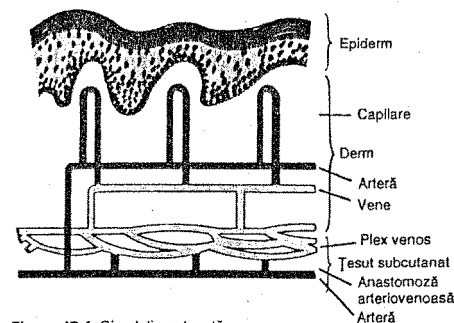


Figura 47-4. Circulația cutanată.

Pierderea de căldură – termoliza

Varietele modalități de pierdere a căldurii prin piele sînt schematizate în figura 47-5. Acestea sînt: *iradierea*, *conducția* și *evaporarea*. De asemenea, convecția aerului are un rol foarte important în pierderea de căldură aflat prin conducție cît și prin evaporare. Cantitatea de căldură pierdută prin fiecare din aceste trei modalități diferite variază în mod evident în funcție de condițiile atmosferice.

Iradiera. Așa după cum se vede în figura 47-5, un individ dezbrăcat complet, aflat într-o încăpere cu temperatura normală, pierde cam 60% din producția totală de căldură prin iradiere.

Pierderea de căldură prin iradiere înseamnă pierderea de energie sub forma razelor infraroșii, unde electromagnetice care iradiază dinspre piele către orice obiect înconjurător care este mai rece decît pielea. Această pierdere crește pe măsură ce scade temperatura obiectelor din jur.

Conducția. De obicei se pierd cantități minime de căldură – probabil cam 3% din total – prin conducție directă dinspre corp către alte obiecte, cum ar fi un scaun sau un pat. Totuși, pierderile de căldură prin *conducție către aer* reprezintă o proporție considerabilă din pierderea totală de căldură a organismului, chiar și în condiții normale. Vom reaminti că de fapt căldura este energia cinetică a mișcării moleculare, iar moleculele ce compun pielea suferă în permanență o mișcare de vibrație. Astfel, mișcarea vibratorie a moleculelor pielii poate crește viteza de mișcare a moleculelor de aer ce vin în contact direct cu pielea. Dar, o dată ce temperatura aerului imediat în vecinătatea pielii devine egală cu temperatura pielii, schimbările suplimentare de căldură dinspre corp către aer se autolimitează; aceasta nu se întîmplă dacă aerul încălzit se îndepărtează de piele, astfel încît noi cantități de aer neîncălzit sînt aduse în permanență în contact cu pielea, fenomen numit *convecție*.

Convecția. Mișcarea aerului este cunoscută sub numele de convecție, iar îndepărtarea căldurii din corp prin curenții de aer este denumită în mod obișnuit pierdere de căldură prin convecție. De fapt, căldura trebuie întîi *condusă* către aer și de aici îndepărtată prin curenții de convecție.

Un mic procent de convecție apare întotdeauna în jurul corpului datorită tendinței aerului încălzit, de lîngă pielea, de a se ridica. De aceea, o persoană complet dezbrăcată aflată într-o încăpere cu temperatură de confort pierde cam 12% din căldură prin conducție către aer și apoi prin convecție.

Evaporarea. În timpul evaporării apei la suprafața corpului, pentru fiecare gram de apă evaporată se pierde 0,58 kcal. Apa se evaporă *insensibil* prin piele și plămîni într-o

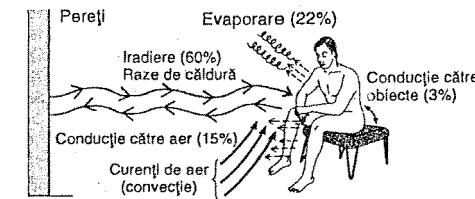


Figura 47-5. Mecanismele pierderii de căldură din organism.

rată de aproximativ 600 ml pe zi. Aceasta determină o pierdere continuă de căldură de 12 până la 16 kcal/oră. Din nefericire, această evaporare insensibilă a apei direct prin piele și plămâni nu poate fi controlată în scopul termoreglării, deoarece se produce ca urmare a difuziunii continue a moleculelor de apă, indiferent de temperatura corpului. Totuși, pierderile suplimentare de căldură prin evaporare pot fi controlate prin reglarea intensității sudorației, despre care vom discuta mai târziu.

Evaporarea ca mecanism esențial de răcire la temperaturi ridicate. În discuțiile anterioare asupra iradierii și conducției, s-a arătat că, alături de temperatura corpului este mai mare decât mediului înconjurător, se pierde căldură prin iradiere și conducție, dar dacă temperatura mediului înconjurător este mai mare decât a pielii, corpul nu mai pierde căldură, ci dimpotrivă, primește căldură prin iradiere și conducție de la mediul înconjurător. În aceste condiții, singura modalitate prin care corpul poate pierde căldura este evaporarea. De aceea, orice factor care împiedică o evaporare corespunzătoare în situațiile în care temperatura mediului ambiant este mai mare decât temperatura corpului determină creșterea temperaturii corpului la valori anormale de ridicate. Acest lucru se întâmplă uneori la persoanele care au o absență congenitală a glandelor sudoripare. Acești indivizi suportă temperatura scăzută la fel ca indivizii normali, dar este foarte probabil ca ei să moară prin șoc termic în zonele tropicale, deoarece în absența sistemului de răcire prin evaporare temperatura corpului va rămâne la valori mai mari decât ale mediului ambiant.

Sudorația și reglarea acesteia de către sistemul nervos vegetativ

Când corpul se supraîncălzește, glandele sudoripare secretă mari cantități de sudoare la suprafața pielii pentru a realiza o răcorire rapidă a corpului prin evaporare. Excitarea ariei preoptice din partea anterioară a hipotalamusului stimulează sudorația. Impulsurile din această zonă care produce sudorație sunt transmise pe căile vegetative către măduva spinării și de aici pe căile simplice către glandele sudoripare din întreaga suprafață a pielii.

Debitul sudoral. Pe vreme rece, debitul sudoral este de fapt zero, dar pe vreme foarte călduroasă debitul sudoral este de la 0,7 l pe oră la persoanele neacclimatizate și de până la 1,5-2 l pe oră la indivizii cu acclimatizare maximă la căldură. Astfel, în timpul sudorației maxime, un individ poate pierde mai mult de 1,5 litri pe oră.

Mecanismul secreției sudoripare. Glanda sudoripară, ilustrată în figura 47-6 este o structură tubulară alcătuită din două părți: (1) o porțiune răsucită, profundă, care secretă sudoarea și (2) o porțiune tubulară care se deschide la suprafața pielii. La fel ca și glandele salivare, porțiunea secretorie a glandei sudoripare secretă un lichid numit *secreție precursoră*; apoi constituenții acestui lichid se schimbă pe măsură ce trec prin tub.

Secreția precursoră este un produs de secreție activă a celulelor epiteliale din porțiunea încolăcită a glandei sudoripare. Fibrele nervoase simplice colinergice (fibre care secretă acetilcolină) care se termină pe sau în vecinătatea celulelor glandulare stimulează secreția.

Deoarece prin sudoare se pierd mari cantități de clorură de sodiu, este deosebit de important să știm modul în care

glandele sudoripare elimină clorul și sodiul în timpul procesului secretor. Când debitul secreției sudorale este foarte redus, concentrațiile sodiului și clorului din sudoare sînt de asemenea foarte scăzute, deoarece cea mai mare parte a acestor ioni se reabsoar din secreția precursoră înainte ca aceasta să ajungă la suprafața corpului; concentrațiile lor sînt uneori scăzute până la 5 mEq/l fiecare. Pe de altă parte, când debitul secreției crește progresiv, debitul reabsorbției clorului de sodiu nu crește corespunzător, astfel încît concentrațiile acestuia în sudoare la individul normal neacclimatizat cresc de obicei pînă la nivelul maxim de 60 mEq/l, sau aproape jumătate față de nivelul plasmatic.

Efectul aldosteronului asupra pierderii de sodiu prin sudoare. Acclimatizarea la căldură. Aldosteronul acționează aproape în același mod asupra glandelor sudoripare ca și asupra tubilor uriniferi: crește rata reabsorbției active a sodiului în tubi. Reabsorbția sodiului atrage după sine și reabsorbția clorului datorită încărcăturii electrice care ia naștere de-a lungul epitelului o dată cu reabsorbția sodiului. Importanța efectului aldosteronului este de a diminua pierderile de clorură de sodiu prin sudoare cînd concentrația sanguină a clorului de sodiu este deja scăzută.

Sudorația intensă, care apare desori în mediile înconjurătoare în permanență supraîncălzite, poate realiza o depleție a electroliților din lichidele extracelulare, în particular a sodiului și clorului. Un individ care transpiră intens poate pierde chiar 15 pînă la 20 grame de clorură de sodiu zilnic

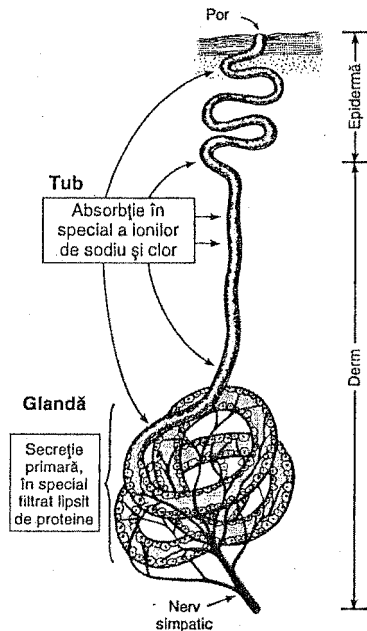


Figura 47-6. O glandă sudoripară înervată de un nerv simpatic. O secreție primară este formată de către porțiunea glomerulară, dar mulți - dacă nu toți - electroliți se reabsorb în porțiunea tubulară, rămînînd o secreție apoasă, diluată.

pînă ce se acclimatizează. Pe de altă parte, după patru pînă la șase săptămîni de acclimatizare, pierderile de clorură de sodiu pot scădea pînă la 3-5 grame zilnic. Această modificare se produce datorită creșterii secreției de aldosteron ca urmare a scăderii rezervelor de sare ale organismului.

REGLAREA TEMPERATURII CORPULUI

Figura 47-7 ilustrează cu aproximație ce se întîmplă cu temperatura unui organism complet dezbrăcat după câteva ore de expunere într-un mediu cu aer uscat, fără curenți, cu temperatura variînd între 0 și 75°C. Evident, dimensiunile acestei curbe variază în funcție de mișcarea aerului, de umiditatea acestuia și chiar de natura obiectelor înconjurătoare. Totuși, în general, între 13 și 60°C în aer uscat, corpul este apt să-și mențină perioade lungi de timp temperatura normală între 36 și 37,8°C.

Temperatura corpului este reglată aproape în întregime prin mecanisme nervoase de control prin feedback și aproape toate funcționează prin intermediul unui centru al termoreglării localizat în hipotalamus. Inșă, pentru ca aceste mecanisme de feedback să poată funcționa, este necesară existența unor detectori pentru temperatură care să sesizeze dacă temperatura corpului crește sau scade. Unii dintre acești receptori sînt descriși în cele ce urmează.

Receptorii termici. Probabil cei mai importanți receptori termici care controlează temperatura corpului sînt *neuronii sensibili la căldură specializați din aria preoptică din hipotalamus*. Acești neuroni, în cea mai mare parte, își cresc descărcările de impulsuri pe măsură ce temperatura crește și își scad rata descărcărilor pe măsură ce temperatura scade, dar cîțiva dintre ei funcționează exact invers. Rata descărcărilor se modifică uneori de pînă la zece ori la o modificare a temperaturii corporale cu 10°C.

Pe lîngă acești neuroni din aria preoptică sensibili la căldură există și alți receptori termosenzibili, care sînt: (1) *termoreceptorii din piele*, receptori atât pentru căldură cît și pentru rece (dar receptorii pentru rece sînt de patru pînă la zece ori mai

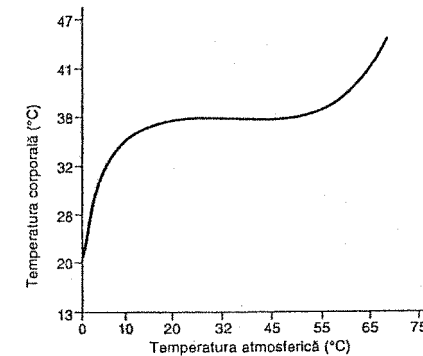


Figura 47-7. Efectul temperaturii atmosferice ridicate și al celei scăzute timp de câteva ore asupra temperaturii corporale interne, arătînd că aceasta rămîne constantă în pofida modificărilor importante ale temperaturii atmosferice.

numeroși decît cei pentru căldură) care transmit impulsuri nervoase către măduva spinării și de aici către regiunea hipotalamică a creierului, pentru a interveni în controlul temperaturii corpului și (2) *receptorii din măduva spinării, din abdomen și posibil din alte structuri interne ale corpului* care transmit semnale - în special semnale pentru rece - către sistemul nervos central pentru a interveni în controlul temperaturii corporale.

Experiențele din ultimii ani au arătat că receptorii din zona preoptică au rolul cel mai important în controlul temperaturii atunci cînd temperatura corporală crește peste normal. Dar, la temperaturi joase, receptorii periferici pentru rece au probabil un rol la fel de important.

Integrarea semnalelor termostactice pentru căldură și pentru rece în hipotalamusul posterior. Termostatul hipotalamic

Semnalele care iau naștere în receptorii periferici sînt transmise *hipotalamusului posterior* unde sînt integrate cu semnalele receptoare de la aria preoptică pentru a produce semnalele finale pentru controlul pierderii și producției de căldură. De aceea, vorbim în general despre mecanismul global hipotalamic de control al temperaturii ca fiind reprezentat de *termostatul hipotalamic*.

Figura 47-8 ilustrează eficiența termostatului hipotalamic în inițierea modificărilor de temperatură atunci cînd temperatura corporală crește sau scade prea mult. Linia continuă arată că pe măsură ce crește temperatura corpului - aproape cu certitudine la 37°C - începe sudorația, care

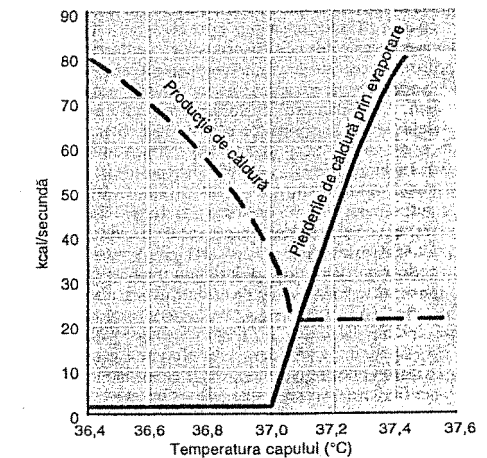


Figura 47-8. Efectul temperaturii hipotalamusului asupra (1) pierderii de căldură prin evaporare și (2) asupra producției de căldură determinată în principal de activitatea musculară și tremurat. Această figură demonstrează valoarea extrem de critică a temperaturii la care începe creșterea pierderilor de căldură și încetează producția crescută de căldură. (După date din Benzinger, Kitzinger și Pratt, în Hardy [ed.]: Temperature, Part 3, p.637. Reinhold Publishing Corp.)

apoi crește rapid dacă temperatura rămâne crescută. Pe de altă parte, sudorația încetează la orice temperatură mai mică decât nivelul critic de 37°C.

De asemenea, termostatul hipotalamic controlează rata producției de căldură, ilustrată prin linia punctată. La orice temperatură mai mare de 37,1°C, producția de căldură rămâne aproape constantă, dar ori de câte ori temperatura scade sub acest nivel, diferitele mecanisme de creștere a producției de căldură sînt puternic activate, în special creșterea excitabilității musculare, culminînd cu frisonul.

Mecanismul creșterii pierderilor de căldură la supraîncălzirea organismului

Supraîncălzirea ariei termostatului preoptic crește rata pierderilor de căldură din organism în două moduri principale: (1) prin stimularea glandelor sudoripare pentru a produce pierdere de căldură prin evaporare și (2) prin inhibarea centrilor simpatici din hipotalamusul posterior, care în mod obișnuit contractă vasele din piele; această inhibiție permite vasodilatația și, deci, creșterea pierderilor de căldură prin piele.

Mecanismul conservării căldurii și al producției crescute de căldură cînd scade temperatura corporală

Cînd temperatura centrală a corpului scade sub aproximativ 37°C, intră în acțiune mecanisme speciale de conservare a căldurii deja existente în organism, iar alte mecanisme intră în acțiune pentru a crește și mai mult rata producției de căldură, după cum urmează:

Conservarea căldurii. Vasoconstricția cutanată. Unul din primele efecte care determină conservarea căldurii în corp este vasoconstricția intensă a vaselor cutanate din întregul organism. Hipotalamusul posterior amplifică foarte mult semnalele nervoase simpatică către vasele cutanate și se produce o vasoconstricție cutanată puternică în tot organismul. În mod evident, această vasoconstricție previne transportul căldurii din interiorul corpului către piele. Consecutiv, datorită vasoconstricției maxime, căldura care poate ieși din corp este doar cea care poate fi condusă direct prin straturile izolatoare de grăsime ale pielii. Acest mecanism poate reduce pierderile de căldură prin piele de opt ori și deci conservă aceste cantități de căldură în organism.

Piloerecția. O a doua modalitate de conservare a căldurii, atunci cînd hipotalamusul se răcește, este piloerecția – adică ridicarea firelor de păr. Evident, acest efect nu este important la om datorită pilozității reduse, dar la animalele inferioare ridicarea firelor de păr pe vreme rece reține un strat gros de aer izolator chiar lîngă piele, astfel încît transferul de căldură către mediul înconjurător scade foarte mult.

Oprirea sudorației. Sudorația este complet abolită prin răcirea termostatului preoptic sub 37°C. În mod evident aceasta va face ca răcirea corpului prin evaporare să se oprisească, cu excepția evaporării insensibile.

Creșterea producției de căldură. Producția de căldură crește prin trei modalități diferite atunci cînd temperatura termostatului corpului scade sub 37°C.

Stimularea hipotalamică a frisonului. În porțiunea dorsomedială a hipotalamusului posterior lîngă peretele ventriculului al treilea este localizată o arie numită *centrul motor primar al frisonului*. Această zonă este inhibată în mod normal de semnale ce transmit informația de "cald" de la termostatul din zona preoptică, dar este stimulată de semnale ce transmit informația de "rece" de la pielea și de la măduva spinării. De aceea, ca răspuns la frig, acest centru este activat și transmite impulsuri prin ambele tracturi laterale, descendent prin trunchiul cerebral, spre cordoanele laterale ale măduvei spinării și în final la motoneuronii anteriori. Aceste impulsuri nu sînt ritmice și nu determină tremurul muscular în sine, ba dimpotrivă, ele cresc tonusul musculaturii întregului organism și sensibilitatea reflexului de întindere a fusurilor neuromusculare. Cînd tonusul musculaturii crește peste un anumit nivel critic apare frisonul. Se crede că acesta se produce ca urmare a oscilațiilor de feedback ale mecanismului reflexului de întindere. În timpul frisonului maxim, producția de căldură a organismului poate crește de patru pînă la cinci ori față de normal.

Excitația chimică simpatică a producției de căldură. Atît stimularea simpatică cît și adrenalina circulantă (și noradrenalina într-o măsură mai mică) pot produce o creștere imediată a ratei metabolismului celular; acest efect este denumit *termogeneză chimică*. Totuși, așa cum am discutat mai devreme în capitol, la adult termogeneză chimică rareori poate crește producția de căldură cu mai mult de 10-15%, înșă la copiii termogeneză chimică poate crește rata producției de căldură cu pînă la 100%, ceea ce este probabil un factor foarte important în menținerea temperaturii corporale normale la nou-născut.

Secreția crescută de tiroxină ca o cauză de producție crescută de căldură. Răcirea ariei preoptice din hipotalamus crește de asemenea și eliberarea de *hormon eliberator de tireotropină* (TRH) din hipotalamus. Acest hormon este transportat prin venele sistemului port hipotalamic pînă la hipofiză, unde stimulează secreția de *tireotropină* (TSH). Aceasta la rîndul ei stimulează secreția de tiroxină de către glanda tiroidă, așa cum vom explica în capitolul 50. Tiroxina crescută crește rata metabolismului celular al întregului organism. Totuși, această creștere a metabolismului datorată mecanismului tiroidian nu se produce imediat, ci necesită cîteva săptămîni în care glanda tiroidă să se hipertrofieze pentru a asigura noul nivel al secreției de tiroxină.

Expunerea animalelor la frig excesiv timp de cîteva săptămîni poate determina creșterea dimensiunilor glandei tiroide cu pînă la 20-40%. Din păcate totuși, indivizii umani acceptă rareori să fie expuși unor temperaturi atît de scăzute ca cele la care au fost testate animalele. De aceea, încă nu știm care este importanța tiroidei în adaptarea la frig a omului.

Controlul comportamental al temperaturii corporale

În afară de mecanismul termostatic hipotalamic de control al temperaturii corporale, organismul are un alt mecanism nervos care de obicei este chiar mai puternic. Acest mecanism este controlul comportamental al temperaturii corporale, care poate fi explicat astfel: ori de câte ori temperatura internă a corpului crește prea mult, semnale pornite din aria preoptică declanșează la individul respectiv o senzație psihică de supraîncălzire. Ori de câte ori temperatura corporală scade

prea mult, semnale de la piele și probabil și de la alți receptori periferici creează senzația de frig. De aceea, individul va împina mediului înconjurător modificările adecvate (sau va alege un mediu adecvat) pentru a restabili confortul termic. Acesta este un sistem cu mult mai puternic de control al temperaturii corporale decît au recunoscut în trecut cei mai mulți fiziologi; într-adevăr, pentru om acesta este singurul mecanism eficient de control al temperaturii corporale în mediile extrem de reci.

Reglarea temperaturii interne corporale după secționarea măduvei spinării. După secționarea măduvei spinării la nivel cervical deasupra locului prin care nervii simpatici ies din măduvă, reglarea automată a temperaturii corporale devine extrem de redusă – de fapt aproape inexistentă – deoarece hipotalamusul nu mai poate controla nici fluxul sangvin cutanat și nici gradul de sudorație în nici o regiune a corpului. De aceea, la acești indivizi, temperatura corporală trebuie reglată în principal prin răspunsul psihic al pacientului la senzațiile de rece sau de cald din regiunea capului. Altfel spus, dacă unui astfel de pacient îi este prea cald sau are cefalee datorată căldurii, acesta știe că trebuie să răcorească mediul ambiant; invers, senzația de frig înseamnă că este necesar un mediu ambiant mai cald.

ANOMALII ALE REGLĂRII TEMPERATURII CORPORALE

Febra

Febra, care reprezintă creșterea temperaturii corporale peste limita obișnuită a normalului, poate fi determinată de boli cerebrale, de substanțe toxice care afectează centrul termoreglării, de boli bacteriene, de tumori cerebrale sau de deshidratare.

Comutarea termostatului hipotalamic în – bolile febrile – efectul pirogenilor

Multe proteine, produși de hidroliză a proteinelor și alte anumite substanțe, cum ar fi toxinele lipopolizaharidice secretate de bacterii, pot determina comutarea termostatului hipotalamic la un punct mai înalt. Substanțele care determină

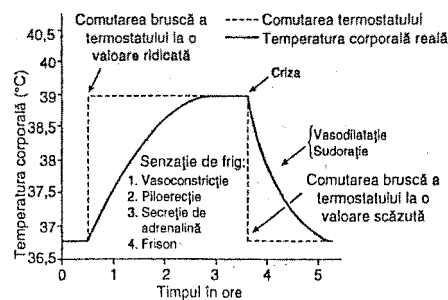


Figura 47-9. Efectele comutării termostatului hipotalamic.

acest efect sînt denumite *pirogene*. Agenții pirogeni secretați de bacteriile toxice sau eliberați din țesuturile degradate produc febra din cursul bolilor. Cînd termostatul hipotalamic este comutat la o temperatură mai ridicată decît normal, intră în activitate toate mecanismele de creștere a temperaturii corporale, inclusiv conservarea căldurii precum și producția crescută de căldură. În cîteva ore de la comutarea termostatului hipotalamic la un nivel mai ridicat, temperatura corporală se apropie de acest nivel.

Pentru a avea o idee clară despre efectul extrem de intens al pirogenilor de comutare a termostatului hipotalamic, este suficient a ști că doar cîteva nanograme de pirogeni bacterieni purificați injectați unei persoane pot determina creșterea temperaturii corporale cu 5,6°C.

Caracteristicile condițiilor generatoare de febră

Senzația de frig. Cînd termostatul este comutat brusc de la nivelul normal la un nivel mai înalt ca urmare a distrucției țesuturilor, a substanțelor pirogene sau a deshidratării, sînt necesare cîteva ore pentru ca temperatura corpului să atingă noul nivel. De exemplu, termostatul hipotalamic poate fi comutat brusc la valoarea de 39°C, așa cum se vede în figura 47-9. Deoarece temperatura sangvină este mai scăzută decît temperatura termostatului hipotalamic, apar răspunsurile vegetative obișnuite care determină creșterea temperaturii corporale. În timpul acestei perioade, individul respectiv are o senzație intensă de frig, deși temperatura corporală poate fi mai mare decît normal. De asemenea, pielea e rece din cauza vasoconstricției, iar corpul tremură din cauza frisonului. Senzația de frig persistă pînă cînd temperatura corporală atinge valoarea de 39°C. Apoi, după ce temperatura corporală atinge acest nivel, individul respectiv nu mai are senzația de frig, dar nici de cald. Așa timp cît se continuă efectul factorului care a determinat comutarea termostatului hipotalamic la acest nivel mai înalt, temperatura corporală este reglată aproape în același mod ca și normal, dar la un nivel mai ridicat al temperaturii.

Criza, sau "flush"-ul. Dacă se îndepărtează brusc factorul care a determinat creșterea temperaturii, termostatul hipotalamic este comutat brusc la nivelul normal, mai scăzut, așa cum este ilustrat în figura 47-9. În această situație, temperatura singelui este tot 39°C, dar hipotalamusul încearcă acum să regleze temperatura corporală la valoarea de 37°C. Această situație este similară cu supraîncălzirea ariei preoptice, care determină o sudorație intensă și încălzirea bruscă a pielii datorită vasodilatației generalizate. Această modificare bruscă a situației în cursul unei boli febrile este cunoscută sub numele de criză sau mai precis, "flush" (îmbujorare). Înainte de apariția antibioticelor, doctorii așteptau apariția crizei, deoarece o dată apărută, aceștia știau că temperatura pacientului va scădea în scurt timp.

Șocul termic

Limitele temperaturii maxime la care poate sta o persoană depind aproape în totalitate de gradul de umiditate. Dacă aerul este complet uscat și circula curenți de convecție a aerului suficienți pentru a produce o evaporare rapidă la nivelul corpului, un individ poate rezista cîteva ore la o temperatură

a aerului de peste 55°C fără efecte evidente de îmbolnăvire. Pe de altă parte, dacă aerul are o umiditate de 100% sau corpul este în apă, temperatura corporală începe să crească dacă temperatura ambianță crește peste 34,4°C. Dacă persoana respectivă face o muncă foarte grea, nivelul critic al temperaturii poate scădea la 29-32°C în această atmosferă umedă.

Din păcate, aceasta este o limită a ratei de pierdere a căldurii chiar și în condițiile unei sudorații maxime. Mai mult, dacă hipotalamusul este supraîncălzit peste o temperatură critică, scade capacitatea acestuia de termoreglare, iar sudorația diminuează. Prin urmare, temperatura corporală ridicată tinde să se perpetueze, dacă nu se ia în mod special măsuri de scădere a căldurii corporale.

Cînd temperatura corporală crește la 41-42,5°C individul respectiv face șoc termic. Simptomele sînt: amețeli, dureri abdominale, uneori delir și, eventual, pierderea conștiinței, dacă temperatura corpului nu este rapid scăzută. Multe din aceste simptome sînt rezultatul unui grad ușor de șoc circulator dezvoltat ca urmare a pierderilor excesive de lichide și electroliți prin sudoare înainte de instalarea simptomelor. Totuși, hiperpirexia prin ea însăși dăunează suplimentar țesuturilor organismului, în special creierului, și de aceea este, fără îndoială, responsabilă de multe din aceste efecte. De fapt, uneori chiar și câteva minute de temperatură corporală foarte ridicată pot fi fatale. Din acest motiv, mulți specialiști cu autoritate recomandă tratamentul imediat al șocului termic prin plasarea pacientului într-o baie de apă cu gheață. Totuși, deoarece aceasta determină deseori frison necontrolabil cu o creștere considerabilă a ratei producției de căldură, alții au sugerat că răcorirea pielii cu un burete ar fi mult mai eficientă pentru scăderea rapidă a temperaturii corporale.

Efectele nocive ale temperaturilor ridicate. Cînd temperatura corporală crește peste 41-42,5°C, parenchimul multor celule începe să fie distrus. Modificările patologice ale celor care au murit prin hiperpirexie sînt hemoragii locale și degenerări parenchimatose ale celulelor din întregul organism, dar în special din creier. Din păcate, o dată distruși, neuronii nu pot fi niciodată înlocuiți. Afectările ficatului, ale

rinichilor sau ale altor organe pot fi de asemenea atât de importante, încît insuficiența unuia sau a mai multora dintre aceste organe poate provoca moartea, uneori la cîteva zile după șocul termic.

Antipireticele. Aspirina, antipirina, aminopirina și un număr de alte substanțe cunoscute ca antipiretice au asupra termostatului hipotalamic un efect opus pirogenilor. Altfel spus, ele determină comutarea acestuia la un nivel mai scăzut, producînd scăderea temperaturii corporale, deși de obicei nu cu mai mult de 1-2 grade. Aspirina este deosebit de eficientă în comutarea la un nivel mai scăzut a termostatului hipotalamic atunci cînd acesta a fost modificat de către pirogeni, dar aspirina nu reduce temperatura normală. Pe de altă parte, aminopirina reduce chiar și temperatura corporală normală. Evident, aceste medicamente pot fi folosite pentru a preveni afectarea organismului de către temperaturile corporale extrem de ridicate din timpul stărilor febrile.

Expunerea organismului la frig excesiv

Un individ care stă într-o baie de gheață timp de 20-30 minute, moare de obicei prin stop cardiac sau fibrilație ventriculară, dacă nu este tratat imediat. În acest timp, temperatura corporală internă scade la aproximativ 25°C. Totuși, dacă victima este încălzită rapid prin aplicații calde externe, deseori viața sa poate fi salvată.

Dacă temperatura corporală a scăzut sub 29,5°C, capacitatea hipotalamusului de a regla temperatura este abolită complet și este profund afectată atunci cînd temperatura corporală scade sub aproximativ 34,5°C. Unul din motivele acestei scăderi a capacității de reglare a temperaturii este că rata reacțiilor chimice, și deci și producția de căldură, în fiecare celulă este mult redusă de temperaturile scăzute. De asemenea este posibil să apară somnul și chiar coma, care reduc activitatea mecanismelor de termoreglare din sistemul nervos central și de asemenea împiedică frisonul. Această incapacitate de reglare a temperaturii va accelera și mai mult scăderea temperaturii corporale și conduce rapid la moarte.

INTREBĂRI

1. De ce concentrația ATP-ului rămîne aproape de nivelul maxim pînă cînd se consumă toată fosfocreatina din celulă?
2. Ce se înțelege prin funcția fosfocreatinei de a "tampona" concentrația ATP-ului?
3. Explicați funcționarea metabolismului și principiile fiziologice ale calorimetriei indirecte.
4. În ce mod următorii factori afectează rata metabolismului: efortul fizic, hormonii tiroidieni, stimularea simpatică.
5. Care sînt condițiile bazale necesare pentru determinarea ratei metabolismului bazal?
6. Explicați modalitatea prin care următorii factori contribuie la pierderea de căldură a organismului: iradierea, conducția, convecția, evaporarea.
7. De ce este necesară evaporarea pentru menținerea temperaturii corporale atunci cînd temperatura mediului înconjurător este mai mare decît a corpului? Descrieți o glandă sudoripară și formarea sudorii.
8. De ce în mod normal concentrația clorurii de sodiu din sudoare este foarte scăzută și de ce aceasta scade și mai mult la aclimatizarea la cald? Care este rolul aldosteronului în aclimatizarea la căldură a procesului de sudorație?
9. Explicați sistemul izolator al organismului și modul în care se transferă căldură în cantitate redusă de la interiorul organismului către piele. Cine reglează rata transferului de căldură către piele?
10. Explicați controlul temperaturii cutanate de către centrul hipotalamic al termoreglării.
11. Care sînt diferenții receptori termici din organism?
12. Descrieți organizarea hipotalamusului pentru controlul temperaturii corporale. Ce se înțelege prin termostatul hipotalamic?
13. Enumerați mecanismele prin care organismul conservă căldura și crește producția de căldură atunci cînd organismul se răcește.
14. Descrieți mecanismul frisonului.
15. Ce se înțelege prin excitația chimică a producției de căldură?
16. Cum intervine comportamentul în controlul temperaturii?
17. Ce se înțelege prin febră și ce sînt pirogenii?
18. De ce apare senzația de frig atunci cînd termostatul hipotalamic este comutat brusc la un nivel mai ridicat decît temperatura corporală actuală?
19. Explicați cauza crizei sau a "flush"-ului.
20. Ce se înțelege prin șoc termic și în ce mod afectează acesta organismul?
21. Explicați efectele distructive ale frigului extrem asupra organismului.

REFERINȚE

Metabolismul energetic și rata metabolismului

- Bray, G.A.: Regulation of energy balance. *Physiologist*, 28:185, 1985.
 Calder, W.A.III: Scaling energetics of homeothermic vertebrates: An operational allometry. *Annu.Rev.Physiol.* 49:107, 1987.
 Kim, C.H. et al (eds.): *Advances in Membrane Biochemistry and Bioenergetics*. New York, Plenum Publishing Corp., 1989.
 Oppenheimer, J.H.: Thyroid hormone action at the nuclear level. *Ann.Intern.Med.*, 102:374, 1985.
 Plowman, P.N.: *Endocrinology and Metabolic Diseases*. New York, Elsevier Science Publishing Co., 1987.
 Stryer, L.: *Biochemistry*. New York, W.H.Freeman Co., 1988.
 Van der Laarse, W.J. and Wolodger, R.C.: Energetics at the single cell level. *News Physiol.Sci.*, 4:91, 1989.

Reglarea temperaturii organismului

- Boulant, J.A. and Dean, J.B.: Temperature receptors in the central nervous system. *Annu.Rev.Physiol.*, 48:639, 1986.
 Felig, P. et al (eds.): *Endocrinology and Metabolism*. 2nd ed., New York, Mc-Graw-Hill Book Co., 1987.
 Gordon, C.J. and Heath, J.E.: Integration and central processing in temperature regulation. *Annu.Rev.Physiol.*, 48:595, 1986.
 Harrison, M.H.: Effects of thermal stress and exercise on blood volume in humans. *Physiol.Rev.* 65:149, 1985.
 Hong, S.K. et al: Humans can acclimatize to cold: a lesson from Korean women divers. *News Physiol.Sci.*, 2:79, 1987.
 Kluger, M.G.: Fever: A hot topic. *News Physiol.Sci.*, 1:25, 1986.
 Lipton, J.M. and Clarck, W.G.: Neurotransmitters in temperature control. *Annu.Rev.Physiol.*, 48:613, 1986.
 Simon, E. et al: Central and peripheral thermal control of effectors in homeothermic temperature regulation. *Physiol.Rev.*, 66:235, 1986.
 Spray, D.C.: Cutaneous temperature receptors. *Annu.Rev.Physiol.*, 48:625, 1986.

48

Echilibrul alimentar, reglarea aportului alimentar, obezitatea și vitaminele

Ingestia de alimente trebuie să fie întotdeauna suficientă pentru a asigura necesarul metabolic al organismului și în același timp să nu producă obezitate. De asemenea, deoarece alimentele conțin proteine, glucide și lipide în proporții diferite, trebuie menținut un anumit echilibru între cele trei tipuri diferite de alimente, astfel încât toate compartimentele metabolice ale organismului să fie aprovizionate cu materialele necesare. De aceea, în acest capitol vom discuta în special problemele echilibrului între clasele mari de alimente și mecanismele homeostatice intrinseci ale organismului care determină reglarea aportului alimentar în concordanță cu nevoile metabolice ale organismului.

ECHILIBRUL ALIMENTAR

Conținutul energetic al alimentelor. Energia eliberată din fiecare gram de glucide oxidate până la dioxid de carbon și apă este de 4,1 kcal., iar cea eliberată din lipide este 9,3 kcal. Energia eliberată din proteinele din alimente prin oxidarea fiecărui gram până la dioxid de carbon, apă și uree este în medie 4,35 kcal. De asemenea, aceste variate substanțe diferă și prin proporția în care sînt absorbite din tractul gastrointestinal: glucidele în procent de aproximativ 98%, lipidele cam 95% și 92% proteinele. De aceea, cu aproximație, *energia fiziologic disponibilă* din fiecare gram din cele trei tipuri diferite de alimente este:

	kcalorii
Glucide	4,0
Lipide	9,0
Proteine	4,0

Compoziția aproximativă a dietei. Un american mediu își ia aproximativ 15% din energie din proteine, cam 40% din lipide și 45% din glucide. În cea mai mare parte a restului

lumii cantitatea de energie preluată din glucide este cu mult mai mare decît cea derivată din proteine și lipide împreună. Într-adevăr, în unele zone din Mongolia, energia derivată din proteine și lipide împreună nu depășește 15-20%. (În România proporțiile sînt: 50% glucide, 35% lipide și 15% proteine; n. trad.)

Necesarul zilnic de proteine. Zilnic sînt degradate și folosite în scop energetic 20-30 grame de proteine. De aceea, toate celulele trebuie să continue să sintetizeze noi proteine care să le înlocuiască pe cele distruse și, în acest scop, este necesar un aport alimentar zilnic de proteine. Un individ mediu își poate menține depozitele normale de proteine printr-un *aport zilnic de 30-55 grame*, dar pentru siguranță se recomandă un supliment de încă 30 grame.

Proteine parțiale. Un alt factor care trebuie luat în considerare în analiza proteinelor din dietă este calitatea lor, respectiv dacă acestea sînt *proteine complete sau parțiale*. Proteinele complete au o compoziție în aminoacizi în proporții *corespunzătoare între ei*, astfel că toți aminoacizii pot fi complet folosiți pentru a sintetiza proteine în celulele umane. În general, proteinele de origine animală sînt aproape complete, comparativ cu cele de origine vegetală (legume, fructe și cereale). Cînd dieta conține proteine parțiale, este necesară o creștere minimă a aportului de proteine pentru a menține o sinteză proteică normală. Un exemplu în acest sens îl constituie dieta multor africani, care este alcătuită în special din porumb. Proteina din porumb nu conține aproape deloc triptofan, ceea ce înseamnă că, de fapt, această dietă este lipsită aproape complet de aport proteic deoarece, dacă lipsește chiar și un singur aminoacid necesar sintezei proteinelor animale, sinteza proteică încetează complet, iar ceilalți aminoacizi sînt folosiți în scop energetic. Prin urmare mulți africani, în special copiii, au un sindrom de deficit proteic numit *kwashiorkor*, care constă din încetarea creșterii, letargie, gîndire întîrziată și edeme hipoproteice.

Studiul echilibrului dintre utilizarea lipidelor și glucidelor – coeficientul respirator

Cînd este oxidată glucoza, numărul de molecule de dioxid de carbon eliberate este exact egal cu numărul moleculelor de oxigen necesar în procesul oxidativ. Acest raport al eliberării de dioxid de carbon față de consumul de oxigen se numește *coeficient respirator*. Astfel, pentru glucoză, coeficientul respirator este 1,00. Pe de altă parte, prin oxidarea trioleinei (cel mai abundent lipid din organism) se eliberează 57 molecule de dioxid de carbon în timp ce se consumă 80 molecule de oxigen. Prin urmare, în această situație coeficientul respirator este de 0,71. În final, prin oxidarea alaninei, un aminoacid din proteine, se eliberează 5 molecule de dioxid de carbon pentru fiecare 6 molecule de oxigen consumat, cu un coeficient respirator de 0,83.

Deoarece din întreaga energie metabolică a unui individ doar o mică parte provine din proteine, și deoarece coeficientul respirator al proteinelor este aproximativ media coeficienților respiratori ai lipidelor și glucidelor, (vezi paragraful precedent), putem aproxima destul de bine cantitățile de lipide și de glucide metabolizate în organism prin simpla măsurare a coeficientului respirator deci măsurînd aportul de oxigen și eliminarea de dioxid de carbon. De exemplu, dacă coeficientul respirator este aproximativ 0,71, organismul arde aproape exclusiv lipide și aproape deloc glucide. Dacă, pe de altă parte, coeficientul respirator este 1,00, organismul metabolizează probabil numai glucide și deloc lipide. În final, un coeficient respirator de 0,85 indică faptul că se utilizează cantități aproximativ egale de lipide și glucide.

REGLAREA APORTULUI ALIMENTAR

Foamea. Termenul de *foame* înseamnă dorința de alimente și se asociază cu o serie de fenomene obiective. De exemplu, la o persoană care nu a mîncat timp de cîteva ore, stomacul prezintă contracții intense, ritmice, numite *contracții de foame*. Acestea produc senzația că stomacul se strînge sau se roade și uneori chiar durere numită foame dureroasă. În afară de foamea dureroasă, un individ flămînd devine mai încordat și mai agitat decît de obicei.

Unii fiziologi definesc foamea drept contracții tonice ale stomacului. Totuși, chiar și după rezecția totală de stomac, apar senzații psihice de foame iar dorința de alimente îl face pe individul respectiv să caute alimentele adecvate.

Apetitul. Termenul de *apetit* este deseori folosit în același sens ca și foamea, exceptînd faptul că, de obicei, se referă la dorința față de un anumit tip de aliment, și nu de mîncare în general. De aceea, apetitul ne ajută să determinăm calitatea alimentelor pe care le mîncăm o persoană.

Sațietatea. Sațietatea este opusul foamei; ea înseamnă senzația de împlinire a căutării de alimente. Sațietatea, de obicei, apare după un prînz îndestulător, cînd depozitele nutritive ale individului respectiv, țesutul adipos și depozitele de glicogen, sînt deja pline.

Centrii nervoși de reglare a aportului alimentar

Centrii foamei și ai sațietății. Stimularea *hipotalamusului lateral* face ca animalul respectiv să mînce pe lăcomie, în

timp ce stimularea *nucleilor ventromediali ai hipotalamusului* provoacă sațietate totală, și nici chiar în prezența unei mîncări extrem de apetisante animalul respectiv nu va mînce dacă este stimulată această zonă. Invers, o leziune care distruge nucleii ventromediali produce același efect ca și stimularea nucleilor hipotalamici laterali – adică lăcomie și alimentare continuă pînă cînd animalul devine extrem de obez, uneori de patru ori mai mare decît dimensiunile normale. Leziunile nucleilor hipotalamici laterali provoacă un efect opus – absența completă a dorinței de alimentare și inaniția progresivă a animalului. De aceea, putem eticheta nucleii laterali ai hipotalamusului ca *centru al foamei sau de alimentare*, iar nucleii ventromediali ai hipotalamusului ca *centru al sațietății*.

Centrul foamei acționează prin stimularea directă a pornirii de a căuta hrana. Pe de altă parte, se crede că centrul sațietății operează primar prin inhibarea centrului foamei.

Alți centri nervoși cu rol în alimentare. Dacă se îndepărtează creierul deasupra mezencefalului, animalul poate încă să desfășoare mișcările mecanice de bază ale procesului de hrănire. El poate saliva, își linge buzele, mestecă mîncarea, înghite. De aceea se consideră că mișcările propriuzise din timpul alimentării sînt controlate de centri din partea inferioară a trunchiului cerebral. Astfel, funcția centrului foamei din hipotalamus este de a controla cantitatea de hrană ingerată și de a stimula centrul inferior ai acestei activități.

Centrii superiori hipotalamusului joacă, de asemenea, un rol important în controlul alimentării, în special în controlul apetitului. Acești centri sînt în special *amigdala* și cîteva arii corticale ale sistemului limbic, strîns conectate cu hipotalamusul. Vom reaminti de la discuțiile privitoare la simțul mirosului că amigdala este una din părțile importante ale sistemului nervos olfactiv. Leziunile care distrug amigdala au demonstrat că unele dintre zonele acesteia cresc mult apetitul în timp ce altele îl inhibă. În plus, stimularea unor zone din amigdala inițiază actul mecanic al hrănirii. Totuși, cel mai important efect al distrugerii amigdalei de ambele părți ale creierului este "orbirea psihică" în alegerea alimentelor. Altfel spus, animalul (și probabil că și omul) pierde total sau parțial mecanismul de control al apetitului asupra tipului și calității alimentelor ingerate.

Regiuni corticale ale sistemului limbic incluzînd regiunile infraorbitale, girusul hipocampic și girusul cingulat au teritorii a căror stimulare determină fie creșterea, fie descreșterea activităților de hrănire. Aceste zone par să aibă un rol special în impulsianarea animalului de a căuta hrana atunci cînd îi este foame. Se presupune că acești centri sînt de asemenea responsabili, probabil împreună cu amigdala și hipotalamusul, de alegerea calității alimentelor ingerate. De exemplu, o experiență anterioară dezagreabilă cu aproape orice tip de aliment deseori determină pierderea ulterioară a apetitului individului respectiv față de acel aliment.

Factorii care reglează aportul alimentar

Putem clasifica reglarea aportului alimentar în (1) *reglare nutritivă*, care constă în menținerea cantităților normale de depozite nutritive în organism, și (2) *reglarea alimentației*, care este în legătură directă cu efectele imediate ale alimentării asupra tractului digestiv și este uneori numită *reglare periferică sau pe termen scurt*.

Reglarea nutritivă. Unui animal care a fost înfometat o perioadă lungă de timp și căruia i se dă posibilitatea alimentării nelimitate, mîncă mult mai mult decît un animal

care are o dietă regulată. Dimpotrivă, un animal care a fost hrănit forțat timp de câteva săptămâni mănâncă puțin, atunci când este lăsat să se alimenteze liber. Astfel, centrul foamei din hipotalamus este adaptat statusului nutritiv al organismului. Unii din factorii nutritivi care controlează activitatea centrului foamei sînt următorii:

Disponibilul de glucoză pentru celulele organismului – teoria glucostatică a foamei și a reglării alimentare. Mult timp s-a știut că o scădere a glicemiei se asociază cu apariția foamei, ceea ce a dus la așa-numita *teorie glucostatică a foamei și a reglării alimentare*, după cum urmează: Când nivelul glucozei sangvine scade prea mult, aceasta determină automat creșterea aportului alimentar al animalului care eventual va reduce nivelul glicemiei la normal. Există două particularități care susțin, de asemenea, teoria glucostatică: (1) O creștere a nivelului glucozei sangvine crește activitatea electrică măsurată în centrul sațietății din nucleii ventromediali ai hipotalamusului și o scădere simultană a activității electrice în centrul foamei din nucleii laterali. (2) Studii chimice arată că nucleii ventromediali (centrul sațietății) concentrează glucoza, în timp ce altele zone din hipotalamus nu pot concentra glucoza; de aceea, se presupune că o creștere a depozitelor de glucoză din organism limitează alimentarea prin creșterea gradului de sațietate.

Efectul concentrației sangvine a aminoacizilor asupra alimentării. O creștere a concentrației sangvine a aminoacizilor reduce de asemenea aportul alimentar, iar scăderea acesteia mărește aportul alimentar. În general, însă, acest efect nu este la fel de puternic ca mecanismul glucostatic.

Efectul produșilor metabolismului lipidic asupra alimentării – reglarea pe termen lung. Nivelul global al aportului alimentar variază aproape invers cu cantitatea de țesut adipos din organism. Astfel, cu cât este mai mare cantitatea de țesut adipos, scade aportul alimentar. De aceea, mulți fiziologi cred că reglarea pe termen lung a alimentării este controlată în principal de producții metabolismului lipidic într-un mod necunoscut. Aceasta este numită teoria lipostatică a reglării aportului alimentar. Această teorie este susținută și de faptul că, în medie, concentrația pe termen lung a acizilor grași liberi în sânge este direct proporțională cu cantitatea de țesut adipos din organism. De aceea, probabil că acizii grași liberi sau alți produși similari ai metabolismului lipidic acționează în același mod ca și glucoza și aminoacizii, printr-un efect regulator de feedback negativ asupra alimentării. Este de asemenea posibil, dacă nu probabil, că acesta este cel mai important mecanism de reglare a alimentării pe termen lung.

Un rezumat al reglării nutritive pe termen lung. Deși informațiile noastre asupra diversilor factori care reglează aportul alimentar prin feedback pe termen lung sînt imprecise, putem face următoarea afirmație generală: Când depozitele de substanțe nutritive ale organismului scad sub normal, centrul foamei din hipotalamus devine extrem de activ iar individul va avea o senzație intensă de foame; pe de altă parte, când depozitele de substanțe nutritive sînt mari, individul nu mai are senzația de foame și dezvoltă o senzație de sațietate.

Reglarea alimentară (reglarea pe termen scurt, non-metabolică). Intensitatea senzației de foame sau de sațietate poate fi temporar crescută sau scăzută prin obișnuință. De exemplu, o persoană normală are obiceiul de a mânca trei mese pe zi și dacă una lipsește, acesta va avea senzația de foame în momentul mesei respective în pofida unor depozite nutritive tisulare adecvate. Dar, în afara obișnuinței, alți cîțiva stimuli fiziologici pe termen scurt, în principal legați de tractul

digestiv, pot modifica dorința de alimentare pentru cîteva ore la un moment dat, după cum urmează:

Plenitudinea gastrointestinală. Când tractul gastrointestinal se destinde, în special stomacul și duodenul, stimulii inhibitorii suprimă temporar centrul foamei, reducînd astfel dorința de alimente. Acest efect probabil depinde în principal de semnalele senzitive transmise prin nervii vagi, dar o parte a acestui efect se menține chiar și după ce au fost îndepărtați nervii vagi și simpatici din porțiunea superioară a tractului gastrointestinal. De aceea, semnale somatice senzitive de la abdomenul destins pot avea de asemenea un oarecare rol. Recent, s-a descoperit că feedback-ul hormonal pe termen scurt suprimă de asemenea aportul alimentar, deoarece hormonul *colecistokinină*, care este eliberat în principal ca răspuns la pătrunderea grăsimilor în duoden, precum și *insulina*, care este secretată de pancreas ca răspuns la creșterea glucidelor, au ambele un efect puternic de inhibare a continuării aportului alimentar.

Evident, aceste mecanisme au o importanță deosebită în oprirea aportului alimentar în timpul unui prînz bogat.

Inregistrarea alimentelor de către receptorii orali. Când un individ cu fistula esofagiană primește cantități mari de mîncare, chiar dacă această mîncare este imediat eliminată în exterior, intensitatea senzației de foame scade după ce o cantitate medie de alimente a trecut prin gură. Acest efect apare în pofida faptului că tractul gastrointestinal de fapt nu s-a umplut. De aceea, se spune că diverși "factori orali" legați de alimentare, așa cum este mestecatul, salivarea, înghițitul, și gustul "înregistrează" alimentele pe măsură ce trec prin gură, și după ce trece o anumită cantitate, este inhibat centrul hipotalamic al foamei.

Importanța integrității sistemelor de reglare afît pe termen lung cît și pe termen scurt în alimentare. Sistemul de reglare pe termen lung, în special mecanismul de feedback lipostatic, ajută în mod evident un animal să-și mențină constante depozitele nutritive din țesuturi, împiedicînd creșterea sau scăderea lor peste măsură. Pe de altă parte, stimulii regulatori pe termen scurt fac ca animalul să mănînce doar atunci cînd tractul gastrointestinal poate primi alimente. Mîncarea trece prin tractul gastrointestinal aproape continuu, în cît mecanisme sale de digestie, absorbție și depozitare pot funcționa într-un tempo regulat și nu doar atunci cînd animalul are nevoie de alimente pentru energie. Într-adevăr, mecanismele de digestie, absorbție și depozitare își pot crește nivelul de activitate peste normal numai de patru – cinci ori, în timp ce rata utilizării în scop energetic a alimentelor depozitate crește uneori de 20 de ori față de normal.

Este important deci ca aportul alimentar să fie mai degrabă continuu (dar într-un ritm la care tractul gastrointestinal să se poată acomoda), reglat în principal de mecanismele pe termen scurt. Totuși, este la fel de important ca obiceiul de alimentare zilnică, ritmică să fie modulat în plus sau în minus de către sistemul de reglare pe termen lung, bazat pe nivelul depozitelor nutritive din organism.

OBEZITATEA

Aportul energetic comparativ cu cheltuielile energetice. Când organismul primește cantități mai mari de energie sub forma alimentelor decît cantitatea totală de energie cheltuită, greutatea corporală crește. De aceea, în mod evident obezitatea este determinată printr-un aport excesiv de energie

comparativ cu consumul energetic. Pentru fiecare 9,3 kcal. de aport excesiv de energie, se depozitează 1 gram de grăsime.

Aportul excesiv de energie apare numai în timpul fazei de instalare a obezității; o dată devenită obeză, pentru ca o persoană să rămînă astfel, nu este necesar decît ca aportul energetic să fie egal cu consumul de energie. Pentru ca individul obez să slăbească este necesar ca cheltuiala de energie să fie mai mare decît aportul. Într-adevăr, studii efectuate pe obezi au arătat că obezitatea, o dată instalată, aceștia au un aport alimentar aproape egal cu cel al indivizilor normoponderali.

Efectul activității musculare asupra consumului energetic. Cam o treime din energia folosită zilnic de către un individ normal este consumată în activitățile musculare, dar la muncitorii ce efectuează munci grele se consumă astfel două treimi și uneori chiar trei sferturi din cantitatea totală de energie. Deoarece activitatea musculară este de departe cea mai importantă modalitate de consum a energiei în organism, deseori se spune că obezitatea se produce ca urmare a unui raport prea mare între aportul alimentar și efortul fizic zilnic.

Reglarea anormală a alimentării ca o cauză patologică a obezității

Discuțiile anterioare cu privire la mecanismele care reglează alimentarea au subliniat că rata alimentării este reglată în mod normal în funcție de depozitele nutritive ale organismului. Când aceste depozite ating un anumit nivel optim la o persoană normală, alimentarea este în mod automat redusă pentru a preveni depozitarea excesivă de substanțe nutritive. Totuși, la multe persoane obeze acest lucru nu se împlinște, deoarece alimentarea nu se reduce în mod automat pînă cînd greutatea corporală este mult peste normal. De aceea, obezitatea este deseori produsă de o anomalie a mecanismului de reglare a alimentării. Aceasta se poate produce atît datorită unor factori psihogeni care afectează reglarea, cît și datorită unor anomalii reale ale hipotalamusului însuși.

Obezitatea psihogenă. Studii efectuate asupra pacienților obezi au arătat că un mare procent al obezității este determinat de factori psihogeni. Probabil cel mai obișnuit factor psihogen care contribuie la instalarea obezității este ideea foarte răspîndită că obiceiurile alimentare sănătoase cer trei prînzuri zilnice și fiecare din ele trebuie să fie îndestulător. Mulți copii sînt forțați să deprindă acest obicei de către părinți foarte insistenți și apoi aceștia continuă astfel tot timpul vieții lor.

Factorii genetici și obezitatea. Obezitatea are cu siguranță un caracter familial. Mai mult, de obicei gemenii identici au greutatea care diferă cu cel mult 1 kg unul față de altul dacă trăiesc în condiții asemănătoare, și cu 2,5 kg dacă au condiții de viață foarte diferite. Acest fapt poate fi datorat parțial obiceiurilor alimentare dobîndite în copilărie, dar în general se crede că această asemănare foarte mare între gemeni este controlată genetic.

Aceste gene pot determina o alimentare anormală în cîteva moduri diferite, cum ar fi (1) o anomalie genetică a centrului foamei care fixează nivelul depozitelor nutritive prea sus sau prea jos sau (2) factori psihici ereditari anormali care stimulează apetitul sau care fac ca alimentarea să fie un mecanism de "eliberare".

De asemenea se știe că o anomalie genetică în *biochimismul depozitelor de grăsimi* produce obezitate la o anumită

linie de șobolani. La acești șobolani, grăsimea este stocată cu ușurință în țesutul adipos, dar cantitatea de lipază hormon-sensibilă din țesutul adipos este mult redusă, astfel încît poate fi îndepărtată doar o cantitate mică de grăsime. În mod evident se va produce o cale metabolică într-un singur sens, grăsimea fiind depozitată continuu, dar niciodată eliberată. Acesta este de asemenea un mecanism posibil al obezității la unii indivizi.

Supraalimentația în copilărie ca o posibilă cauză a obezității. Rata formării de noi celule adipoase este extrem de mare în primii cîțiva ani de viață și cu cît este mai mare rata depunerii de grăsime, cu atît devine mai mare numărul de celule adipoase. La copiii obezi numărul de celule adipoase este deseori de trei ori mai mare decît la copiii normali. După adolescență, numărul de celule adipoase rămîne constant tot restul vieții. De aceea, se sugerează că supraalimentarea copiilor, în special a copiilor mici, poate conduce la obezitate. Se crede că individul care are un număr excesiv de celule adipoase are fixat un nivel superior al mecanismului hipotalamic de reglare prin feedback a dimensiunilor țesuturilor adipoase.

La persoanele care au devenit obeze la maturitate sau la vîrsta a treia, cea mai mare parte a obezității provine din hipertrofierea celulelor adipoase deja existente. Acest tip de obezitate este mult mai ușor de tratat decît cea de o viață întreagă.

INANIȚIA

Golirea depozitelor nutritive din țesuturile organismului în timpul inaniției. Deși țesuturile consumă preferențial glucoză în scop energetic și mai puțin lipide și proteine, cantitatea de glucoză depozitată în organism este de numai cîteva sute de grame (în principal glicogen în ficat și mușchi), și poate asigura energia totală necesară funcțiilor organismului numai pentru o jumătate de zi. De aceea, cu excepția primelor cîteva ore de inaniție, efectele majore sînt depleția progresivă a țesutului adipos și a proteinelor. Deoarece lipidele sînt sursa principală de energie, rata eliminării lor este constantă, așa cum se vede în figura 48-1, pînă ce aproape toate depozitele lipidice sînt îndepărtate.

Proteinele au trei faze diferite de depleție: inițial depleția rapidă, apoi o depleție mult încetinită, și în final din nou o depleție rapidă, cu puțin timp înainte de deces. Depleția inițială rapidă este provocată de transformarea proteinelor în glucoză în procesul de gluconeogeneza din ficat. Glucoza astfel formată (cam două treimi din ea) este folosită pentru a asigura energia necesară creierului, care în condiții normale aproape că nu folosește alt substrat metabolic în scop energetic, decît glucoza. Totuși, după ce depozitele proteice ușor mobilizabile au fost eliminate în timpul primei faze a inaniției, proteinele rămase nu mai sînt la fel de ușor de îndepărtat din țesuturi. În acest timp, rata gluconeogenezei scade la o treime pînă la o cincime față de valoarea ei anterioară, iar rata eliminării de proteine este mult diminuată, așa cum se vede în figura 48-1. Disponibilul redus de glucoză inițiază apoi o serie de evenimente care duc la cetoză, care înseamnă formarea mult accelerată de corpi cetonici, așa cum am arătat în capitolul 46. Din fericire, corpii cetonici (în special acidul acetoacetic și acidul hidroxibutiric), la fel ca și glucoza, pot traversa bariera hematoencefalică și pot fi utilizați de celulele creierului în scop energetic. Deci aproximativ două treimi din energia folosită de creier provine

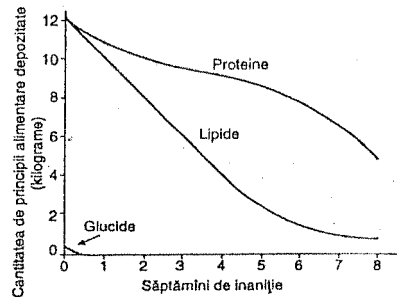


Figura 48-1. Efectul inaniției asupra depozitelor nutritive din organism.

acum din acești corpi cetonici. Această secvență de evenimente are ca efect conservarea cel puțin în parte a depozitelor proteice din organism.

Totuși, în final sosește momentul când depozitele lipidice sînt de asemenea aproape complet golite și singura sursă de energie care a mai rămas este reprezentată de proteine. În acest moment, depozitele proteice intră din nou într-o fază de depleție rapidă. Deoarece proteinele sînt esențiale pentru menținerea funcțiilor celulare, decesul survine de obicei cînd au fost eliminate jumătate din proteinele din organism.

VITAMINELE

Necesarul zilnic de vitamine. O vitamină este un compus organic necesar în cantități mici pentru funcționarea normală a metabolismelor organismului și care nu pot fi sintetizate în celulele organismului. Atunci cînd vitaminele lipsesc din dietă, pot apărea deficiente metabolice specifice.

Tabelul 48-1 enumeră cantitățile necesare zilnic din cele mai importante vitamine, pentru un adult mediu. Acest necesar variază considerabil, depinzînd de unii factori precum (a) mărimea corpului, (b) rata de creștere, (c) intensitatea efortului fizic, (d) bolile și febra, și (e) necesarul special în vitamina D pentru femeile gravide și cele care alăptează. De asemenea, un număr de deficiente metabolice se produc

Tabelul 48-1. CANTITĂȚILE DE VITAMINE NECESARE ZILNIC

A	5000 UI*
Tiamină	1,5 mg
Riboflavină	1,8 mg
Niacină	20 mg
Acid ascorbic	45 mg
D	400 UI*
E	15 UI*
K	—
Acid folic	0,4 mg
B ₁₂	3 μg
Piridoxină	2 mg
Acid pantotenic	necunoscut

* UI = unități internaționale

patologic atunci cînd vitaminele însele nu pot fi utilizate în mod corespunzător în organism; în aceste situații, necesarul de una sau mai multe astfel de vitamine poate fi extrem de mare.

Vitamina A

Precursorii vitaminei A se găsesc din abundență în multe tipuri de vegetale. Aceștia sînt *pigmenții carotenoidi* galbeni și roșii care, avînd structurile chimice similare vitaminei A, pot fi transformați în organism în vitamină A. Vitamina A există în organism în special sub formă de *retinol*.

Rolul principal al vitaminei A în metabolismul organismului nu se cunoaște, excepțind legătura acesteia cu formarea pigmentilor retinieni fotosensibili (discuțat în capitolul 34). Mai mult, vitamina A este necesară și pentru creșterea normală a majorității celulelor din organism și în special pentru creșterea și proliferarea normală a diferitelor tipuri de celule epiteliale. Cînd vitamina A lipsește, structurile epiteliale ale organismului tind să devină stratificate și keratinizate. De aceea, carența de vitamină A se manifestă prin (1) descumarea pielii și uneori acnee, (2) încetinirea creșterii animalelor tinere, (3) încetinirea reproducerii la unele animale, asociată în special cu atrofia epitelului germinativ testicular și uneori cu întreruperea ciclului sexual feminin, și (4) keratinizarea corneei cu opacifierea consecutivă a acesteia și orbire.

Tiamina (Vitamina B₁)

Tiamina acționează în sistemele metabolice ale organismului în principal ca *sosfat de tiamină*; acest compus acționează ca o *co-carboxilază*, intervenind în special în decarboxilarea acidului piruvic, despre care am discutat în capitolul 45.

Carența de tiamină produce o scădere a utilizării acidului piruvic și a unor aminoacizi de către țesuturi, cu creșterea utilizării lipidelor. Astfel, tiamina este necesară în mod deosebit în metabolismul final al glucidelor și a multor aminoacizi. Probabil scăderea utilizării acestor principii alimentare este responsabilă de debilitățile asociate carenței de tiamină.

Carența de tiamină și sistemul nervos. Sistemul nervos central depinde aproape în totalitate de metabolismul glucidelor pentru necesarul său energetic. În carența de tiamină utilizarea glucozei de către țesutul nervos poate să scadă cu 50-60%. De aceea, este ușor de înțeles că deficitul de tiamină poate afecta foarte mult funcția sistemului nervos central. Celulele nervoase ale sistemului nervos central prezintă frecvent cromatoliză și turgescență în carențele de tiamină, modificări caracteristice celulelor nervoase cu nutriție săracă.

De asemenea, carența de tiamină poate produce *degenerarea tecilor de mielină* ale fibrelor nervoase afit din nervii periferici cît și din sistemul nervos central. Leziunile nervilor periferici determină frecvent o creștere mare a iritabilității acestora, producînd o polinevrită caracterizată prin durere iradiată de-a lungul unuia sau a mai multor nervi periferici. De asemenea, în carențele grave de tiamină, fibrele

nervilor periferici și fibrele tracturilor din măduva spinării pot degenera într-o asemenea măsură încît uneori se poate produce *paralizie*.

Carența de tiamină și sistemul cardiovascular. Carența de tiamină slăbește de asemenea mușchiul cardiac, astfel că un individ cu carență de tiamină poate să dezvolte uneori *insuficiență cardiacă*. *Edeme periferice și ascită* pot apărea într-o mare măsură la unii indivizi cu carență de tiamină, în parte datorită insuficienței cardiace, dar și prin vasodilatația arteriolară produsă de carența de tiamină.

Carența de tiamină și tractul gastrointestinal. Printre simptomele gastrointestinale produse de carența de tiamină sînt indigestia, constipația severă, anorexia, atonia gastrică și hipoclorhidria. Toate aceste efecte sînt probabil consecința incapacității mușchilor netezi și a glandelor tractului gastrointestinal de a prelua suficientă energie din metabolismul glucidelor.

Tabloul general al carenței de tiamină, incluzînd polinevrită, simptomele cardiovasculare și disfuncțiile gastrointestinale, este deseori cunoscut ca *beriberi* — în special atunci cînd predomină simptomele cardiovasculare.

Niacina

Niacina, denumită și *acid nicotinic*, funcționează în organism cu rol de coenzimă sub formă de nicotinamid adenin dinucleotid (NAD) și nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (NADP). Aceste coenzime sînt acceptori de hidrogen, care se combină cu atomii de hidrogen pe măsură ce aceștia sînt îndepărtați de pe substraturile nutritive de către diferite tipuri de dehidrogenaze. Cînd există o carență de niacină, nu se poate menține rata normală de dehidrogenare; de aceea, oxidarea hidrogenului și furnizarea consecutivă de energie din alimente către elementele funcționale ale celulelor nu se pot produce la ratele normale.

Deoarece NAD și NADP operează în toate celulele organismului, este ușor de înțeles că deficitul de niacină poate produce simptome multiple. Clinic, carența de niacină produce în principal simptome gastrointestinale, neurologice și o dermatită caracteristică. Leziunile patologice apar în multe părți ale sistemului nervos central și prin urmare se pot produce demență permanentă sau multe tipuri diferite de psihoze. De asemenea, pielea are o crustă pigmentată și crăpată în zonele expuse iritației mecanice sau iradierii solare; astfel, pielea nu are capacitatea de a repara diferitele leziuni iritative. În fine, carența de niacină produce o iritație și o inflamație intensă a suprafețelor mucoase ale gurii și a altor porțiuni ale tractului gastrointestinal, astfel apărînd multiple anomalii digestive.

Entitatea clinică denumită *pelagră* este produsă în principal de carența de niacină. *Pelagra* este mult exacerbată la persoanele cu o dietă bogată în porumb (precum la mulți africani), deoarece porumbul nu conține aminoacidul triptofan — care poate fi transformat în organism în cantități mici în niacină.

Riboflavină (Vitamina B₂)

În mod normal riboflavină se combină în țesuturi cu acidul fosforic și formează două coenzime, *flavin mononucleotid* (FMN) și *flavin adenin dinucleotid* (FAD). La rîndul lor

acestea acționează ca transportori de hidrogen în cîteva sisteme oxidative importante din organism.

Carența de riboflavină la animalele inferioare provoacă *dermatită severă, vărsături, diaree, spasticitate musculară* care în final duce la slăbire musculară și apoi *moartea* precedată de comă și scăderea temperaturii corporale. Astfel, carența severă de riboflavină poate produce aproape aceleași efecte ca și carența de niacină; probabil că aceste modificări care se produc în fiecare din aceste situații sînt determinate de deprimarea generală a proceselor oxidative celulare.

La om, riboflavină este atît de abundentă în dietă încît carența de riboflavină nu a fost niciodată atît de severă încît să se producă modificările importante observate la animalele de experiență, dar probabil că un deficit ușor de riboflavină este frecvent înțilnit. Cea mai frecvent înțilnită leziune caracteristică deficitului de riboflavină este probabil cheiloza, care este inflamația și crăparea comisurilor bucale. În plus, deseori apare o dermatită fină, crustoasă la nivelul comisurilor nărilor, poate apărea și o keratită a corneei cu invazia acesteia de către vase sangvine mici.

Deși manifestările sale sînt de obicei relativ ușoare, carența de riboflavină se asociază cu deficitul de tiamină sau niacină. De aceea, multe sindroame carențiale, incluzînd pelagra, beriberi, sprue și *kwashiorkor* sînt determinate probabil de un deficit combinat al mai multor vitamine și, de asemenea, de proteine.

Vitamina B₁₂

Se descriu cîțiva compuși diferiți de *cobalamină* care exercită activitate de vitamină B₁₂.

Vitamina B₁₂ are multiple funcții metabolice, acționînd ca o coenzimă acceptoare de hidrogen. De exemplu, în acest fel intervine în transformarea unor aminoacizi și a unor compuși similari în alte substanțe. Funcția sa cea mai importantă este de a avea rol de coenzimă în reducerea ribonucleotidelor pînă la deoxiribonucleotide, un pas important în formarea genelor și care poate explica funcțiile majore ale vitaminei B₁₂: (1) asigurarea creșterii și (2) maturarea eritrocitelor. Aceasta din urmă a fost descrisă în capitolul 24.

Un efect particular al carenței de vitamină B₁₂ este *anemia pernicioasă*, în care eritrocitele nu se mai maturează corespunzător și de aceea sînt rapid distruse în sistemul circulator. În plus, deseori se produce o demielinizare a fibrelor nervoase mari din măduva spinării, în special din cordoanele posterioare și uneori și din cordoanele laterale. Prin urmare, indivizii cu anemie pernicioasă prezintă frecvent o pierdere simultană a sensibilității periferice și, în cazurile grave, chiar paralizază.

Acidul folic (Acidul pteroilglutamic)

Cîțiva diferiți acizi pteroilglutamici exercită "efectul acidului folic". Acidul folic acționează ca un transportor de grupări hidroximetil și formil. Probabil cel mai important rol al său în organism este intervenția în sinteza purinelor și a timinei, necesare formării acidului deoxiribonucleic. De aceea, acidul folic este necesar reproducerii genelor celulare. Aceasta explică probabilitatea unuia din cele mai importante funcții ale acidului folic, și anume de a asigura creșterea.

Acidul folic este un promotor mai activ al creșterii decât vitamina B₁₂ și, la fel ca și aceasta din urmă, este importantă și pentru maturarea eritrocitelor, așa cum am discutat în capitolul 19. Totuși, vitamina B₁₂ și acidul folic au fiecare funcții specifice și diferite în promovarea creșterii și a maturării eritrocitelor.

Piridoxina (Vitamina B₆)

Piridoxina există sub forma *piridoxal fosfatului* în celule și are rol de coenzimă pentru multiple reacții chimice ale metabolismului aminoacizilor și proteinelor. Rolul său cel mai important este cel de coenzimă în transaminare pentru sinteza aminoacizilor. De asemenea, se crede că intervine în transportul unor aminoacizi prin membranele celulare.

La om, carența de piridoxină se știe că produce convulsii, dermatită și tulburări gastrointestinale precum grețurile și vărsăturile la copii. Totuși, această carență este rară.

Acidul pantotenic

Acidul pantotenic este în principal încorporat în organism în coenzima A, care are multiple roluri metabolice celulare. Două din acestea au fost discutate în capitolele 45 și 46 și sînt (1) acetilarea acidului piruvic decarboxilat pentru formarea acetil Co-A înainte ca aceasta să intre în ciclul Krebs, și (2) degradarea moleculelor de acizi grași în mai multe molecule de acetil Co-A prin β -oxidare. Astfel, deficitul de acid pantotenic poate produce o încetinire a metabolismului glucidic, cit și aceluși lipidic.

Totuși, la om, nu a fost demonstrat nici un sindrom carențial bine definit, probabil deoarece această vitamină este larg răspîndită în aproape toate alimentele și deoarece mici cantități din această vitamină pot fi sintetizate probabil în organism. Totuși, aceasta nu înseamnă că acidul pantotenic nu are valoare în sistemele metabolice ale organismului; într-adevăr, este probabil la fel de necesar ca orice altă vitamină.

Acidul ascorbic (Vitamina C)

Acidul ascorbic este esențial pentru activarea enzimei *prolil-hidroxi-lază*, care asigură desfășurarea hidroxilării în reacțiile de formare a hidroxiprolinei, un constituent integral al collagenului. În absența acidului ascorbic, collagenul format este defectuos și slab. De aceea, această vitamină este esențială în creșterea țesutului subcutanat, a cartilajului, oaselor și dinților.

Carența de acid ascorbic timp de 20-30 de săptămîni, așa cum apărea în trecut frecvent în timpul călătoriilor pe mare, produce *scorbutul*, unele din efectele sale fiind:

Unul dintre cele mai importante efecte ale scorbutului este *înfrîzirea vindecării rănilor*. Aceasta este datorată incapacității celulelor de a depozita fibrile de collagen și substanțe cement intercelulare. Prin urmare, vindecarea rănilor necesită câteva luni în loc de câteva zile, cum este normal.

Lipsa de acid ascorbic determină *scăderea creșterii osoase*. Celulele cartilajelor de creștere epifizară continuă să prolifereze, dar nu se depune matrice de collagen între celule, iar oasele se fracturează ușor la nivelul punctului de creștere, datorită osificării insuficiente. De asemenea, cînd un os deja osificat se fracturează la un individ cu carență de acid ascorbic, osteoblastele nu pot secreta o nouă matrice pentru

depunere de os nou. În consecință, osul fracturat nu se vindecă.

Pereții vaselor sanguine devin extrem de fragili în scorbut datorită incapacității celulelor endoteliale de a sta strîns lipite unele de altele și de a forma fibrile de collagen prezente în mod normal în pereții vaselor. Capilarele sînt cele care se rup în special și, ca rezultat, apar multiple hemoragii mici peteșiale pe tot corpul. Hemoragiile de sub piele determină pete purpurice cîteodată pe întreg corpul.

În scorbutul grav celulele musculare se fragmentează cîteodată; apar leziuni ale gingiilor cu pierderea dinților; se produc infecții bucale; pot apărea de asemenea hematemeză (vărsături cu sînge), scaune cu sînge, hemoragii cerebrale; și, în final, se produce febră înaltă înainte de deces.

Vitamina D

Vitamina D crește absorbția de calciu de la nivelul tractului gastrointestinal și, de asemenea, controlează depozitele de calciu din oase. Mecanismul prin care vitamina D crește absorbția de calciu este asigurarea transportului activ al calciului prin epiteliul ileonului. Crește formarea de proteină care leagă calciul (calcium-binding protein) în celulele epiteliale care ajută la absorbția calciului. Funcțiile specifice ale vitaminei D legate de metabolismul calciului în întregul organism și în formarea oaselor sînt prezentate în detaliu în capitolul 53.

Vitamina E

Cîțiva compuși înrudiți pun în evidență așa-numita activitate a vitaminei E. Doar în rare situații apare deficitul de vitamină E la om. La animalele inferioare lipsa de vitamină E determină degenerarea epitelului germinal din testicul, ceea ce determină sterilitate masculină. Lipsa de vitamină E poate, de asemenea, să determine resorbția fătului după concepție la femelă. Datorită acestor efecte ale carenței, vitamina E este uneori numită vitamină antisterilitate.

De asemenea, la fel ca și majoritatea celorlalte vitamine carența de vitamină E împiedică creșterea normală.

Se crede că vitamina E acționează în principal în legătură cu acizii grași nesaturați, prevenind oxidarea lipidelor nesaturate. În absența vitaminei E, cantitatea de lipide nesaturate din celule începe să scadă, determinînd o structură și o funcție anormale ale organelor celulare precum mitocondriile, lizozomii și chiar ale membranei celulare.

Vitamina K

Vitamina K este necesară pentru formarea în ficat a protrombinei (factorul II), factorului VII (proconvertina), factorului IX și factorului X, importanți în coagularea sîngelui. De aceea, cînd se produce deficitul de vitamină K, formarea cheagului este înfrîzită. Rolul acestei vitamine a fost prezentat în detaliu în capitolul 26.

Cîțiva diferiți compuși, atît naturali cît și sintetici, pun în evidență acțiunea vitaminei K. Deoarece vitamina K este sintetizată de bacterii în colon, de obicei nu este necesar aportul prin dietă al acesteia. Atunci cînd bacteriile din colon sînt distruse prin administrare de antibiotice în cantități mari, apare rapid deficitul de vitamină K datorită aportului redus al acesteia în dieta normală.

REFERINȚE

- Berger, H.: Vitamins and Minerals in Pregnancy and Lactation. New York, Raven Press, 1988.
 Flint, D.J. et al: Can obesity be controlled? News Physiol.Sci., 2:1, 1987.
 Guthrie, H.A.: Introductory Nutrition. 7th ed., St.Louis, C.V.Mosby Co., 1988.
 Hanson, L.A.: Biology of Human Milk. New York, Raven Press, 1988.
 Katch, F.I. and McArdle, W.D.: Nutrition, Weight Control and Exercise. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.
 Kinney, J.M. et al: Nutrition and Metabolism in Patient Care. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1988.
 Maho, Y.L. et al: Starvation as a treatment for obesity: The need to conserve body protein. News Physiol.Sci., 3:21, 1988.
 Muno, N.H., and Danford, D.E.: Nutrition, Aging and the Elderly. New York, Plenum Publishing Corp., 1989.

- Nicolaidis, S.: What determines food intake? The ischymetric theory. News Physiol.Sci., 2:104, 1987.
 Oomura, Y.: Regulation of feeding by neural responses to endogenous factors. News Physiol.Sci., 2:199, 1987.
 Paige, D.M.: Clinical Nutrition. St.Louis, C.V.Mosby Co., 1988.
 Shils, M.E. and Young, V.R.: Modern Nutrition in Health and Disease. 7th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.
 Weinsier, R.L. et al: Handbook of Clinical Nutrition: Clinician's manual for the Diagnosis and Management of Nutritional Problems. St.Louis, C.V.Mosby Co., 1988.
 Williams, S.R.: Nutrition and Diet Therapy. 6th ed., St.Louis, C.V.Mosby Co., 1989.

INTREBĂRI

1. Ce cantitate de energie disponibilă fiziologic poate fi eliberată, cu aproximație, din fiecare din cele trei categorii de principii alimentare din dietă: glucidele, lipidele și proteinele?
2. Ce se înțelege prin proteină parțială și de ce sînt necesare cantități mult mai mari de proteine pentru a menține echilibrul proteic atunci cînd mîncăm mai mult proteine parțiale?
3. Cum poate fi folosit coeficientul respirator pentru determinarea utilizării relative a glucidelor și lipidelor în sistemele metabolice ale organismului?
4. Descrieți localizarea centrilor foamei și ai sațietății din hipotalamus.
5. În ce mod contribuie amigdală în controlul aportului alimentar?
6. Explicați rolul glicemiei, al lipemiei și al concentrației aminoacizilor în sînge în reglarea aportului alimentar.
7. De ce sînt importante pentru reglarea aportului alimentar atît mecanismul pe termen lung cît și mecanismul pe termen scurt? Care sînt diferitele mecanisme ale reglării pe termen scurt?
8. La un individ foarte obez, dar care a ajuns la un nivel de greutate stabilă, care este statusul echilibrului dintre aport și consum energetic?
9. Explicați rolul fiecăruia dintre factorii următori în obezitate: statusul fiziologic al persoanei, factorii genetici și supraalimentarea în copilărie.
10. În inaniție ce durată de viață au depozitele de glucide și lipide, și care este secvența depleției proteinelor în timpul inaniției?
11. Descrieți rolurile și efectele clinice ale carenței fiecăreia dintre următoarele vitamine: (a) vitamina A, (b) tiamina, (c) niacina, (d) riboflavina, (e) vitamina B₁₂, (f) acid folic, (g) piridoxină, (h) acid pantotenic, (i) acid ascorbic, (j) vitamina D, (k) vitamina E și (l) vitamina K.

Endocrinologia și reproducerea

- 49 Introducere în endocrinologie; hormonii hipofizari (pituitari)
- 50 Hormonii metabolici ai tiroidei
- 51 Hormonii corticosuprarenalei
- 52 Insulina, glucagonul și diabetul zaharat
- 53 Hormonul paratiroidian, calcitonina, metabolismul fosfo-calcic, vitamina D, osul și dinții
- 54 Funcția de reproducere a bărbatului, hormonii sexuali masculini și glanda pineală
- 55 Fiziologia femeii în afara sarcinii și hormonii sexuali feminini
- 56 Sarcina, lactația, fiziologia fetală și neonatală

Introducere în endocrinologie Hormonii hipofizari (pituitari)

Funcțiile organismului sînt reglate de două sisteme majore de control: (1) sistemul nervos, care a fost prezentat, și (2) sistemul hormonal sau endocrin.

În general, sistemul hormonal se ocupă de controlul funcțiilor metabolice ale organismului, reglînd intensitatea reacțiilor chimice din celule, transportul substanțelor prin membranele celulare, sau alte aspecte ale metabolismului celular cum sînt creșterea și secreția. Unele efecte hormonale apar în secunde, în timp ce altele necesită mai multe zile ca să se manifeste, după care continuă săptămîni, luni sau chiar ani.

Între sistemele hormonal și nervos există multe interrelații. De exemplu, cel puțin două glande, *medulosuprarenala* și *retrohipofiza*, secretă hormoni numai ca răspuns la stimuli nervoși, iar cîțiva *hormoni ai hipofizei anterioare* sînt de asemenea secretați într-o măsură semnificativă, numai ca răspuns la activitatea nervoasă și neuroendocrină din hipotalamus (detalii vor fi oferite mai departe în acest capitol).

Natura hormonilor

Un hormon este o substanță chimică secretată în lichidele organismului de către o celulă sau de un grup de celule și care exercită un efect de *control* fiziologic asupra altor celule din organism.

În multe părți ale acestui manual am discutat deja despre diferiți hormoni, dintre care unii sînt numiți *hormoni locali*, și alții *hormoni generali* (sistemici). Exemple de hormoni locali sînt *acetilcolina*, eliberată de terminațiile nervoase parasimpatice și motorii somatice. (Acetilcolina este considerată mai ales ca mediator chimic în sistemul nervos. – n.trad.); *secretina*, eliberată de peretele duodenal și transportată prin sînge către pancreas pentru a produce o secreție alcalină, bogată în apă; *colecistochina*, eliberată în intestinul subțire, care produce contracția vezicii biliare și

stimulează secreția de enzime de către pancreas. De aceea, acești hormoni cu evidente efecte localizate, poartă numele de hormoni locali.

Pe de altă parte, hormonii sistemici sînt secretați de către *glande endocrine* specifice localizate în diferite regiuni din organism, așa cum se vede în figura 49-1. Acești hormoni sînt secretați în sînge și produc efecte fiziologice la distanță. Cîțiva dintre hormonii generali exercită efecte asupra tuturor sau aproape a tuturor celulelor din organism; exemple sînt *hormonul de creștere* adenohipofizar și hormonii tiroidieni. Alți hormoni sistemici acționează în primul rînd asupra unor țesuturi specifice; de exemplu, corticotropina secretată de glanda hipofiză anterioară stimulează specific cortexul adrenal, iar *hormonii ovarieni* au efecte specifice pe endometrul uterin. Tesuturile afectate specific pe această cale se numesc țesuturi țintă. În acest capitol de endocrinologie ne vom întîlni cu multe exemple de asemenea țesuturi țintă.

Iată care sînt hormonii sistemici cu roluri importante în organism și pe care îi vom analiza în detaliu în capitolele următoare:

Hormonii hipofizei anterioare

1. *Hormonul de creștere*, care determină creșterea aproape a tuturor celulelor și țesuturilor din corp. (Somatotropul – STH sau growth hormone – GH)
2. *Adrenocorticotropina* (ACTH), care stimulează secreția de hormoni adrenocorticali de către cortexul adrenal.
3. *Hormonul tireostimulant* (TSH), care stimulează glanda tiroidă să secrete tiroxina și triiodotironina.
4. *Hormonul foliculostimulant* (FSH), ce stimulează creșterea foliculilor ovarieni înainte de ovulație; de asemenea inițiază formarea spermei în testicul.
5. *Hormonul luteinizant* (LH), care joacă un rol important în producerea ovulației; de asemenea determină secreția de hormoni sexuali feminini de către ovare și de testosteron de către testicul.
6. *Prolactina* stimulează dezvoltarea sînilor și secreția laptelui.

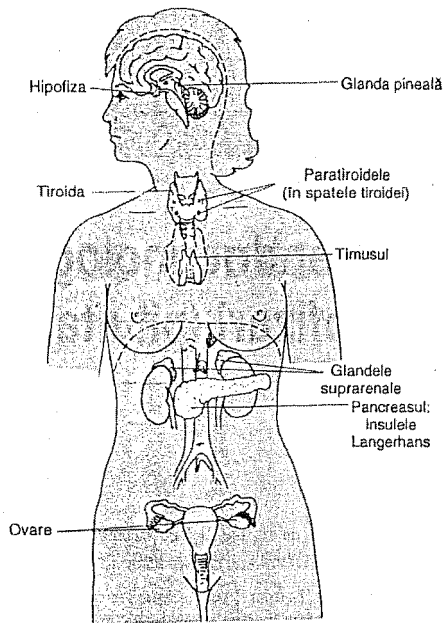


Fig.49-1. Localizările anatomice ale principalelor glande endocrine.

Hormonii hipofizei posterioare

1. **Hormonul antidiuretic** (numit și vasopresină) care determină retenția de apă la nivelul rinichilor, iar în concentrații crescute produce vasoconstricția vaselor sanguine în tot corpul și creșterea presiunii sanguine.
2. **Oxitocina**, care stimulează contracțiile uterine în timpul nașterii; de asemenea stimulează contracția celulelor mioepiteliale din canalele galactofore ceea ce produce eiecția laptelui în timpul suptului.

Hormonii cortexului suprarenalian

1. **Cortizolul** are funcții metabolice complexe în controlul metabolismului proteinelor, glucidelor și lipidelor.
2. **Aldosteronul** reduce excreția sodiului de către rinichi și crește excreția de potasiu; astfel determină creșterea nivelului sodiului din organism și scăderea potasiului.

Hormonii glandei tiroide

1. și 2. **Tiroxina și triiodotironina** cresc viteza reacțiilor chimice în aproape toate celulele din corp ceea ce crește nivelul general al metabolismului organismului.
3. **Calcitonina** stimulează depunerea de calciu în oase și astfel scade concentrația de calciu din lichidul extracelular.

Hormonii insulelor Langerhans din pancreas

1. **Insulina** stimulează pătrunderea glucozei în majoritatea celulelor din organism, în acest fel controlând intensitatea metabolismului glucidic.
2. **Glucagonul** crește eliberarea de glucoză de către ficat în lichidele circulante din corp.

Hormonii ovarieni

1. **Estrogenii** stimulează dezvoltarea organelor sexuale feminine, sînilor și caracterelor sexuale secundare.
2. **Progesteronul** stimulează dezvoltarea "laptelui uterin" de către glandele endometriale uterine; de asemenea stimulează dezvoltarea aparatului secretor al sînilor.

Hormonii testiculari

1. **Testosteronul** stimulează dezvoltarea organelor sexuale masculine; de asemenea stimulează dezvoltarea caracterelor sexuale secundare masculine.

Hormonul glandei paratiroide

1. **Parathormonul (PTH)** controlează concentrația ionilor de calciu din corp reglînd (a) absorbția calciului din intestin, (b) excreția renală a calciului și (c) eliberarea calciului din oase.

Hormonii placentari

1. **Gonadotropina corionică umană** stimulează creșterea corpului galben și secreția de estrogeni și progesteron de către corpul galben.
2. **Estrogenii** stimulează creșterea organelor sexuale ale mamei și a unora dintre țesuturile fătului
3. **Progesteronul** stimulează în special dezvoltarea endometriului uterin înaintea implantării ovulului fertilizat; probabil stimulează dezvoltarea unor țesuturi și organe fetale; ajută la inițierea dezvoltării aparatului secretor al sînilor materni.
4. **Somatomatomotropina umană** probabil stimulează dezvoltarea unor țesuturi fetale ca și a sînilor materni.

MECANISMELE DE ACȚIUNE A HORMONILOR

Receptorii hormonal și activarea lor

În mod invariabil, hormonii se combină mai întii cu **receptorii hormonal** de pe suprafața membranelor celulare sau din interiorul celulelor. Combinația dintre hormon și receptor declanșează în celulă o cascadă de reacții. Toți sau aproape toți receptorii hormonal sînt proteine foarte mari, și fiecare receptor este aproape todeauna foarte specific pentru un singur hormon.

Activarea receptorilor. Receptorii în stare nelegată sînt inactivi; de asemenea și mecanismele intracelulare asociate cu ei sînt inactiv. Există și situații mai rare cînd receptorii nelegați se găsesc într-o formă activă și devin inhibați atunci cînd fixează un ligand.

Există cîi diferite de activare în funcție de tipul receptorului. De exemplu, în capitolul 31 am discutat despre feluritele tipuri de receptori localizați în membranele postsinaptice ale neuronilor și activați de hormonii sinaptici, numiți și substanțe transmițătoare (mediatori). Mediatorul se combină cu receptorul și determină modificări conformaționale ale moleculei receptorului; aceasta la rîndul ei modifică permeabilitatea membranei pentru unul sau mai mulți ioni, în special sodiu, clor, potasiu și calciu. Cîțiva dintre hormonii sistemici funcționează pe această cale; de exemplu adrenalina și noradrenalina modifică permeabilitatea membranei celulare în cîteva țesuturi țintă.

În plus față de acest efect direct al unor receptori hormonal de a modifica permeabilitatea membranei celulare, mai sînt de asemenea două mecanisme generale importante prin care funcționează un mare număr de hormoni: (1) prin **activarea sistemului AMPc din celule**, care apoi activează alte funcții

intracelulare, sau (2) prin **activarea genelor celulare**, care determină formarea unor proteine intracelulare și care, la rîndul lor, produc activarea specifică a unor funcții celulare. Aceste două mecanisme generale sînt descrise în cele ce urmează:

Mecanismul de control al funcției celulare prin intermediul AMPciclic – mesagerul secund pentru medierea hormonală

Efectele celor mai mulți hormoni asupra celulelor se exercită prin formarea intracelulară de **3'-5' adenosin monofosfat ciclic (AMPc)**. O dată format, AMPc declanșează efectele intracelulare ale hormonilor. Astfel, **AMPc este un mediator hormonal intracelular**. De aceea el se numește "mesager secund" pentru medierea acțiunii hormonilor – "mesagerul prim" fiind chiar hormonul activator inițial. S-a demonstrat că mecanismul AMPc este calea pe care următorii hormoni (și mulți alții) pot stimula țesuturile țintă:

1. Adrenocorticotropina
2. Hormonul tiro-stimulant
3. Hormonul luteinizant
4. Hormonul foliculo-stimulant
5. Vasopresina
6. Hormonul paratiroidian
7. Glucagonul
8. Catecolaminele
9. Secretina
10. Hormonii hipotalamici de eliberare

Figura 49-2 ilustrează în detaliu mecanismul de acțiune al AMPc. Hormonul stimulant se fixează pe un receptor specific care este situat pe suprafața membranei celulei țintă. Combinația dintre hormon și receptor activează enzima **adenilat ciclaza**, care nu este altceva decît porțiunea din proteina receptor care protruzează la interiorul membranei celulare spre citoplasmă. Acest proces determină **conversia imediată a unei importante cantități din ATP-ul citoplasmatic în AMPc**.

O dată format în interiorul celulei, AMPc activează și alte enzime. De fapt el activează o **cascadă de enzime**. Adică, prima enzima activată o activează pe următoarea și aceasta la rîndul ei o activează pe a treia și așa mai departe. Importanța acestui mecanism este că doar cîteva molecule de adenilat ciclază activate în membrana celulară pot determina activarea mai multor molecule de enzimă secundară și acestea, la rîndul lor activează mult mai multe molecule de enzimă terțiară, și așa mai departe. În acest fel, nivele foarte mici de hormon activ de pe suprafața celulei pot iniția o cascadă foarte puternică de activare în întreaga celulă.

Acțiunea specifică care apare în fiecare tip de celulă țintă, ca răspuns la AMPc, depinde de natura mecanismului intracelular, unele celule avînd un set de enzime în timp ce altele au enzime diferite. Aceasta face ca celulele țintă să îndeplinească funcții diferite, cum sînt:

1. Inițierea sintezei chimice intracelulare specifice;
2. Determinarea contracției sau relaxării musculare;
3. Inițierea secreției celulare;
4. Alterarea permeabilității celulare;
5. Precum și multe alte posibile efecte.

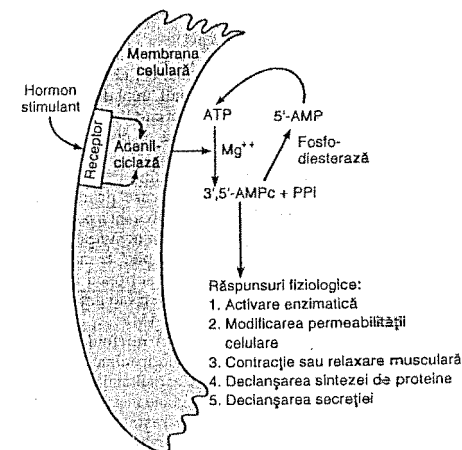


Fig.49-2. Mecanismul AMPc prin care numeroși hormoni își exercită funcția de control celular

Astfel, o celulă tiroidiană stimulată de AMPc sintetizează hormonii metabolici tiroxina și triiodotironina, în timp ce același AMPc, într-o celulă adrenocorticală determină secreția de hormoni steroizi adrenocorticali. Pe de altă parte, AMPc afectează celulele epiteliale ale tubilor renali determinînd creșterea permeabilității lor la apă.

Rolul ionilor de calciu și al calmodulinei ca un alt sistem mesager secund. Un alt sistem mesager secund acționează ca răspuns la intrarea ionilor de calciu în celule. În urma acțiunii unui hormon ce activează receptorii de membrană care deschid canale de calciu. După ce au pătruns în celulă, ionii de calciu se leagă de o proteină numită **calmodulină**. Ca urmare, apare o modificare conformațională care activează calmodulina, determinînd multiple efecte în interiorul celulei pe o cale asemănătoare cu cea a AMPc. De exemplu calmodulina activează multe alte enzime în plus față de cele activate de către AMPc, ceea ce determină un set suplimentar de reacții metabolice intracelulare. Una dintre funcțiile specifice ale calmodulinei este să activeze miozin kinaza care apoi acționează direct pe miozina mușchiului neted și determină contracția acestuia.

Efectul hormonilor steroizi asupra genelor care determină sinteza proteică

O a doua cale majoră prin care unii hormoni acționează, în mod special hormonii secretați de cortexul adrenal, ovare și testicule, constă în determinarea sintezei de proteine în celulele țintă; unele dintre aceste proteine sînt enzime care, la rîndul lor, activează alte funcții celulare.

Secvența evenimentelor în acțiunea steroizilor este următoarea:

1. Hormonii steroizi pătrund în citoplasmă celulară, unde se leagă cu un **receptor proteic** specific.
2. Hormonul combinat cu proteina receptor difuzează sau este transportat în nucleu.

3. Această combinație activează specific genele pentru a forma ARN mesager.

4. ARN mesager difuzează în citoplasmă promovând translația la nivelul ribozomilor și sinteza de noi proteine. Pentru a da un exemplu, aldosteronul, unul din hormonii secretați de cortexul adrenal, pătrunde în citoplasma celulelor tubulare renale care conțin o proteină receptor specifică aldosteronului. După aceasta urmează secvența de evenimente de mai sus. După 45 de minute, încep să apară în celulele tubulare renale proteinele care promovează reabsorbția sodiului din tubi și secreția tubulară a potasiului. Astfel, apare o întârziere caracteristică în acțiunea finală a hormonului steroid, de la 45 de minute până la mai multe ore, care este în contrast evident cu acțiunea aproape instantanee a unor peptide sau hormoni derivați din peptide, care stimulează celula prin mecanismul AMPc.

Acțiunea hormonilor tiroidieni în nucleul celular. Hormonii tiroidieni tiroxina și triiodotironina activează mecanismele genetice pentru sinteza mai multor tipuri diferite de proteine intracelulare, probabil o sută sau mai multe. Multe dintre aceste enzime promovează creșterea activității metabolice intracelulare, așa cum vom discuta mai în amănunt în capitolul 50.

MĂSURAREA CONCENTRAȚIEI SANGVINE A HORMONILOR – DOZAREA RADIOIMUNOLOGICĂ

Majoritatea hormonilor sînt prezenți în sînge în cantități extrem de mici, unele în concentrații de o milionime dintr-un miligram (1 picogram) pe mililitru. De aceea, cu câteva excepții, a fost aproape imposibil de măsurat aceste concentrații prin metode chimice. Din fericire, cu 25 de ani în urmă s-a dezvoltat o metodă extrem de sensibilă care a revoluționat dozarea hormonilor, a precursorilor lor și a produșilor lor finali de metabolism. Aceasta este metoda *radioimunodozării* (RIA – *radioimmunoassay*).

Principiul dozării radioimmunologice este următorul:

Mai întîi se obține un anticorp cu o mare specificitate pentru hormonul care trebuie să fie determinat.

Se ia apoi o cantitate mică din acești anticorpi peste care se adaugă simultan (a) o cantitate de ser (de la un subiect) conținînd hormonul care trebuie să fie măsurat și (b) o cantitate adecvată de hormon standard purificat, din același tip cu cel ce urmează a fi dozat și care a fost marcat în prealabil cu un izotop radioactiv. Totuși, trebuie îndeplinită și o altă condiție: trebuie să existe anticorpi în cantitate mică astfel încît să nu se lege toți hormonii (marcați și cei din lichidul biologic în care se face dozarea). În aceste condiții hormonul natural din lichidul investigat și hormonul standard radioactiv *competiționează pentru locurile de legătură* de pe anticorp. În acest proces al competiționării, numărul de molecule de hormon marcat sau nu care sînt fixate de anticorpii specifici este proporțional cu concentrațiile acestora din amestec.

În al treilea rînd, după ce amestecul și-a găsit echilibrul, complexul anticorp-hormon este separat de restul soluției, iar cantitatea de hormon legat cu anticorp este măsurată prin tehnici de măsurare radioactivă. Dacă anticorpii au fixat o cantitate mare de hormoni radioactivi, înseamnă că aceștia au dominat cantitativ hormonii naturali pe care dorim să-i dozăm. Concluzia este că *hormonul natural se află într-o concentrație mică*. Inverse, dacă s-a legat doar o cantitate mică

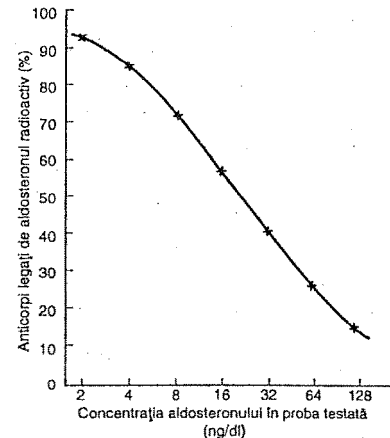


Fig. 49-3. O "curbă standard" de dozare radioimunologică a aldosteronului (După Dr. Manis Smith)

de hormon radioactiv, este clar că a existat o cantitate mare de hormon natural pentru a completa locurile de legătură ale anticorpului.

În al patrulea rînd, pentru a face testul cît mai sensibil, se practică etalonarea cu soluții standard de hormon nemarcat și la diferite concentrații. Apoi, curbă standard este marcată așa cum se vede în figura 49-3. Prin compararea curbelor radioactive înregistrate în timpul procedurii originale, se poate determina cu o eroare de ± 10 -15% concentrația hormonului în lichidul de analizat. Astfel se poate măsura adesea, a trilioana ($1/10^{12}$) parte dintr-un gram de hormon.

GLANDA HIPOFIZĂ; FUNCȚIILE EI MULTIPLE DE CONTROL ȘI RELAȚIILE SALE CU HIPOTALAMUSUL

Glanda pituitară, reprezentată în figura 49-4, numită de asemenea și *glanda hipofiză*, are mai puțin de 1 cm în diametru și aproximativ 0,5 până la 1 g greutate; ea ocupă șaua turcească de la baza creierului și este în legătură cu hipotalamusul prin *tija hipofizară* (sau *hipofizară*). Din punct de vedere fiziologic, glanda hipofiză este împărțită în două porțiuni distincte: *hipofiza anterioară*, denumită și *adenohipofiză* și *hipofiza posterioară*, denumită și *neurohipofiză*.

Hipofiza anterioară secretă șase hormoni foarte importanți și mulți alții mai puțin importanți, iar hipofiza posterioară secretă doi hormoni importanți. Hormonii hipofizei anterioare joacă roluri majore în controlul funcțiilor metabolice din întregul corp, așa cum se vede în figura 49-5; astfel: (1) *Hormonul de creștere* stimulează creșterea prin intensificarea sintezei proteice, multiplicării celulare și diferențierii celulare. (2) *Adrenocorticotropina* controlează secreția unora din hormonii suprarenalei, care la rîndul lor afectează metabolismul glucozei, proteinelor și lipidelor. (3) *Hormonul tiro-stimulant* controlează rata de secreție a tiroxinei de către glanda tiroidă, iar tiroxina controlează intensitatea majorității

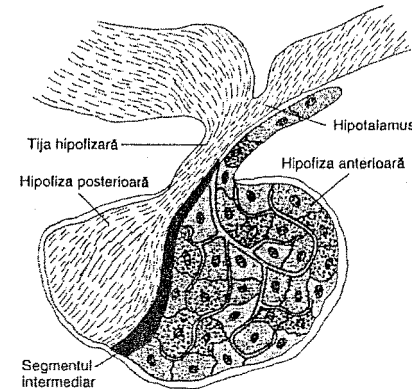


Fig. 49-4. Glanda hipofiză

reacțiilor chimice din întregul corp. (4) *Prolactina* stimulează dezvoltarea glandei mamare și producția de lapte. Hipofiza mai secretă și doi hormoni gonadotropi, (5) *hormonul foliculo-stimulant* și (6) *hormonul luteinizant*, care controlează atât creșterea gonadelor cît și funcțiile lor în reproducere.

Glanda hipofiză anterioară conține cel puțin cinci tipuri diferite de celule secretorii. De obicei, există un tip anume de celulă pentru fiecare hormon important care se sintetizează în această glandă. Cu ajutorul unor coloranți specifici atașați unor anticorpi de mare afinitate care se leagă fiecare de un anumit hormon, aceste tipuri variate de celule pot fi diferențiate unul de celălalt. Singura mare excepție de la această regulă generală este aceea că hormonul luteinizant și hormonul foliculo-stimulant par a fi secretați de același tip de celulă.

Cei doi hormoni secretați de hipofiza posterioară joacă alte roluri: (1) *Hormonul anti-diuretic* controlează rata de excreție a apei în urină și pe această cale ajută la controlul concentrației de apă în lichidele organismului. (2) *Oxitocina* (a) contractă alveolele glandelor mamare, astfel ajutînd la eliminarea laptelui din glandele lactate către mamelon în timpul suptului și (b) contractă uterul, astfel ajutînd la expulzia fătului la sfîrșitul gestației.

Controlul secreției glandei hipofize de către hipotalamus – hormonii hipotalamici de eliberare și de inhibare

Secreția hipofizară anterioară este controlată de hipotalamus prin intermediul *hormonilor de eliberare* (*releasing*) și *hormonilor (sau factorilor) inhibitori*, secretați de hipotalamusul însuși și apoi conduși către hipofiza anterioară prin vase mici de sînge denumite *vasele hipotalamo-hipofizare* (Sistemul port hipotalamo-hipofizar a fost pentru prima dată descris de anatomistul român Gigore T. Popa – n.trad.). În hipofiza anterioară, acești hormoni eliberatori și inhibitori acționează asupra celulelor glandulare și le controlează secreția. Acest sistem de control va fi discutat mai tîrziu în acest capitol.

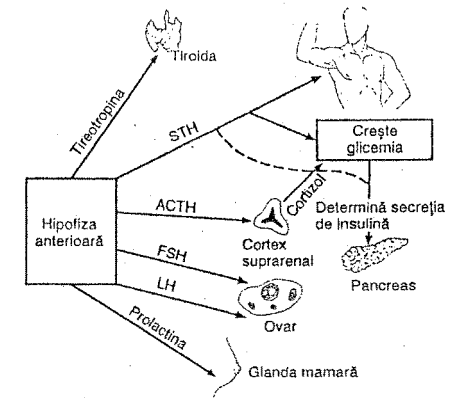


Fig. 49-5. Funcțiile metabolice ale hormonilor adenohipofizari

Hipotalamusul primește semnale de la aproape toate sursele posibile din sistemul nervos. Astfel, dacă o persoană suportă o durere, o parte din semnalele specifice pentru durere se îndreaptă către hipotalamus. La fel, atunci cînd o persoană suferă de o depresie puternică sau de o excitație deosebită, semnalul este transmis și către hipotalamus. Stimulii olfactivi, care semnifică alături de mirosuri plăcute cît și neplăcute, au componente puternice care se transmit prin nucleii amigdaleni spre hipotalamus. Anumite porțiuni din hipotalamus sînt excitate sau inhibate *chiar de către concentrațiile de principii alimentare, electroliți, apă și variații hormonale din sînge*. Astfel, hipotalamusul este un centru de colectare a informațiilor în legătură cu starea homeostazică a organismului, iar aceste informații la rîndul lor sînt utilizate în controlul secreției glandulare hipofizare.

Sistemul port hipotalamo-hipofizar

Hipofiza anterioară este o glandă bogat vascularizată cu sinusuri capilare care se extind printre celulele glandulare. Aproape tot sîngele care pătrunde în aceste sinusuri trece mai întîi printr-un pat capilar din țesutul hipotalamusului inferior și apoi prin *vasele mici portale hipotalamo-hipofizare* trece în jos, de-a lungul tije hipofizare și pătrunde în hipofiza anterioară. Astfel, figura 49-6 ilustrează o arteră mică ce irigă porțiunea inferioară a hipotalamusului, denumită *eminența mediană*. Ghemuri vasculare mici pătrund către *substanța eminenței mediane* și apoi se reintorc către suprafața sa, se unesc și formează vasele portale hipotalamo-hipofizare. Acestea la rîndul lor merg în jos de-a lungul tije pituitare pentru a drena în sinusurile hipofizei anterioare.

Secreția în eminența mediană a hormonilor de eliberare și a hormonilor inhibitori. Neuronii speciali din hipotalamus sintetizează și secretă *hormonii hipotalamici de eliberare și de inhibare*. Acești neuroni se găsesc în diferite porțiuni ale hipotalamusului și își trimit fibrele în eminența mediană. Terminațiile acestor fibre sînt diferite de majoritatea terminațiilor din sistemul nervos central prin aceea că funcția lor nu este de a transmite semnale de la un neuron la altul, ci

de a secreta hormonii de eliberare și cei inhibitori în lichidele tisulare. Acești hormoni sînt imediat absorbiți în capilarele hipotalamo-hipofizare și transportați direct la sinusurile glandei adenohipofizare.

Rolul hormonilor de eliberare și de inhibare. Rolul hormonilor de eliberare și de inhibare este de a controla secreția hormonilor hipofizei anterioare. Pentru fiecare tip de hormon hipofizar anterior există de obicei un hormon de eliberare corespunzător; pentru unii dintre hormonii hipofizei anterioare există de asemenea un hormon inhibitor hipotalamic corespunzător. Pentru majoritatea hormonilor hipofizari anteriori, hormonii hipotalamici de eliberare joacă rolul cel mai important; numai pentru prolactină se pare că hormonul inhibitor este cel care exercită controlul major. Hormonii hipotalamici de eliberare și inhibitori de importanță majoră sînt:

1. Hormonul de eliberare a tireotropinei (TRH), care determină eliberarea de către glanda hipofiză anterioară a hormonului tireo-stimulant.
2. Hormonul de eliberare a corticotropinei releasing hormon (CRH), care determină eliberarea de adrenocorticotropină.
3. Hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH), care determină eliberarea de hormon de creștere.
4. Hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH), care determină eliberarea hormonilor luteinizant și foliculo-stimulant.
5. Factorul inhibitor al prolactinei (PIF), care determină inhibiția secreției de prolactină.

ROLURILE FIZIOLOGICE ALE HORMONILOR HIPOFIZEI ANTERIOARE

Toți hormonii hipofizei anterioare, cu excepția hormonului de creștere, își îndeplinesc rolurile lor specifice prin stimularea unor "glande țintă", tiroida, corticosuprenală, ovarele, testiculele și glandele mamare. Rolurile fiecăruia dintre hormonii adenohipofizari, excepționd hormonul de creștere, sînt atît de întin legate cu funcțiile respectivelor glande țintă, încît rolurile lor vor fi discutate în subcapitolele care urmează în legătură cu funcțiile acestor glande țintă. Spre deosebire de ceilalți hormoni, hormonul de creștere nu acționează prin intermediul unei glande țintă, dar în schimb își exercită efectul aproape asupra tuturor țesuturilor din organism.

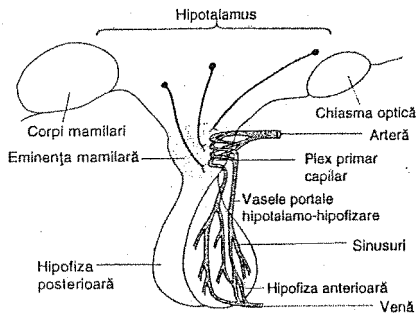


Fig.49-6. Sistemul port hipotalamo-hipofizar

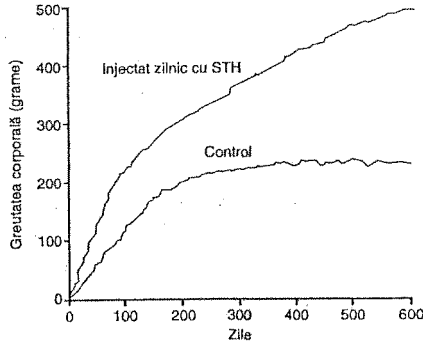


Fig.49-7. Comparăție între creșterea în greutate a unui șobolan injectat cu STH și a unui șobolan normal

ROLURILE FIZIOLOGICE ALE HORMONULUI DE CREȘTERE

Hormonul de creștere (GH), denumit și *hormonul somatotrop (STH)*, este o moleculă proteică mică care conține 191 de aminoacizi într-un singur lanț și are o greutate moleculară de 22.005. El stimulează creșterea tuturor țesuturilor din corp, care sînt capabile de creștere. El promovează atît creșterea mărimii celulelor cît și intensificarea mitozelor cu creșterea numărului celulelor. Ca un exemplu, figura 49-7 ilustrează curbele de creștere a doi șobolani, unul care a primit injecții zilnice cu hormon de creștere, comparativ cu altul nou-născut care nu a primit hormon de creștere.

Efectele metabolice ale hormonului de creștere

Pe lîngă efectul de stimulare a creșterii în general, hormonul de creștere îndeplinește, la fel de bine, și alte funcții metabolice specifice, în special:

1. Crește rata de sinteză proteică în toate celulele din corp.
2. Crește mobilizarea acizilor grași din țesutul adipos ca și utilizarea acestora pentru producția de energie.
3. Scade rata de utilizare a glucozei în întregul organism.

Astfel, de fapt, hormonul de creștere crește cantitatea de proteine a organismului, utilizează rezervele de grăsimi și conservă glucidele.

Rolul hormonului de creștere în creșterea depozitelor proteice

De fapt, esența funcției de creștere a depozitelor proteice determinată de hormonul de creștere nu este cunoscută încă, deși se cunosc o serie de efecte diferite care conduc toate la creșterea proteinelor. Aceste efecte sînt:

1. Creșterea transportului de aminoacizi prin membranele celulare. Hormonul de creștere mărește direct

transportul a cel puțin unora și poate chiar a majorității aminoacizilor, prin membranele celulelor către interiorul acestora. Aceasta determină creșterea concentrației aminoacizilor în celule și se presupune că, cel puțin în parte, răspunde de creșterea sintezei proteice.

2. Creșterea sintezei proteice de către ribozomi. Chiar dacă aminoacizii intracelulari nu sînt crescuți, hormonul de creștere produce stimularea sintezei proteice la rate înalte. Se pare că acest efect apare în urma acțiunii directe a hormonului asupra mecanismului ribozomal care este pus să producă un număr mare de molecule proteice.

3. Crește sinteza de ARN. După perioade mai lungi de timp, hormonul de creștere stimulează procesul de transcripție în nucleu, producînd o creștere a sintezei de ARN. Acesta, la rîndul lui promovează sinteza proteică.

4. Scăderea catabolismului proteinelor și al aminoacizilor. În plus față de creșterea sintezei proteice, apare și o scădere a descompunerii proteinelor intracelulare și a utilizării proteinelor și aminoacizilor în vederea producerii de energie. O explicație probabilă a acestui efect este aceea că hormonul de creștere mobilizează de asemenea cantități mari de acizi grași liberi din țesutul adipos și aceștia la rîndul lor sînt utilizați pentru furnizarea celei mai mari părți din energia celulelor organismului; astfel hormonul de creștere acționează ca un potențial "economizor proteic".

Rezumat. Hormonul de creștere mărește aproape toate etapele aportului de aminoacizi în celule și ale sintezei proteice; în același timp reduce catabolismul proteic.

Efectul STH în creșterea utilizării lipidelor în vederea producției de energie

Hormonul de creștere determină în mod specific eliberarea de către țesutul adipos a acizilor grași, ceea ce produce o creștere a concentrației acestora în mediul intern. În plus, intensifică la nivelul țesuturilor conversia acizilor grași în acetil-CoA, cu utilizarea ulterioară a acestuia pentru producția de energie. Astfel, în prezența hormonului de creștere, lipidele sînt utilizate preferențial, în scop energogenetic, înaintea glucidelor și a proteinelor.

Efectul hormonului de creștere asupra metabolismului glucidic

Hormonul de creștere are trei efecte principale asupra metabolismului celular al glucozei. Aceste efecte sînt (1) scăderea utilizării glucozei în scop energetic, (2) creșterea marcată a depozitelor celulare de glicogen, și (3) diminuarea pătrunderii glucozei în celule.

Scăderea utilizării glucozei în scop energetic. Din nefericire, nu cunoaștem mecanismul precis prin care hormonul de creștere scade utilizarea glucozei de către celule. Totuși, probabil că acest efect apare parțial în urma creșterii mobilizării și utilizării acizilor grași în vederea producției de energie, ca rezultat al activității hormonului de creștere. Astfel, acizii grași formează cantități mari de acetil-CoA, care la rîndul ei declanșează mecanisme de feedback ce blochează degradarea glicolitică a glucozei și glicogenului.

Creșterea depozitelor de glicogen. Deoarece glucoza și glicogenul nu pot fi utilizate energogenetic, glucoza care intră

în celule este rapid polimerizată în glicogen și depozitată. Celulele sînt astfel rapid saturate cu glicogen și nu mai pot face noi depozite.

Diminuarea pătrunderii intracelulare a glucozei și creșterea concentrației de glucoză în sînge. Cînd se administrează pentru prima dată hormon de creștere unui animal, crește pătrunderea intracelulară a glucozei, iar concentrația plasmatică a acesteia scade ușor. Cu toate acestea, pe măsură ce celulele se saturează cu glicogen și utilizarea glucozei în scop energetic scade, va scădea și pătrunderea intracelulară a glucozei. În aceste condiții de scădere a pătrunderii intracelulare a glucozei, concentrația sanguină a glucozei crește, uneori cu 50-100% peste valorile normale.

Stimularea creșterii cartilajului și osului – rolul somatomedinelor

Deși am discutat pe larg rolul hormonului de creștere în stimularea creșterii, acesta nu are un efect *direct* asupra creșterii elementelor cartilajinoase și osoase ale scheletului. De exemplu, dacă se introduce hormon de creștere într-o cultură de condrocite cartilajinoase, deci în afara organismului, nu se va observa nici o proliferare sau mărire a condrocitelor, în timp ce injecțiile hormonului la animal produce o creștere și proliferare a cartilajelor și oaselor. Pe scurt, s-a stabilit că hormonul de creștere acționează asupra cartilajului și osului într-un mod indirect, adică determinînd ficatul să sintetizeze numeroase proteine mici numite *somatomedine*, cu greutate moleculară variînd între 4500 și 7500. Aceste somatomedine, în special *somatomedina-C*, acționează asupra osului și cartilajului promovînd creșterea lor. Funcția lor de bază este să determine producerea de către condrocite a condroitin sulfatului și colagenului, ambele fiind necesare pentru creșterea cartilajului și osului.

Alte efecte metabolice și de creștere ale somatomedinelor. Hormonul de creștere adăugat direct țesuturilor izolate din corp poate determina toate efectele metabolice discutate mai înainte, cu excepția creșterii cartilajelor și osului, doar dacă este administrat în concentrații de cîteva ori mai mari decît cele cunoscute ca existînd în organism. Pe de altă parte, diferitele somatomedine, în concentrații foarte mici, pot determina aceleași efecte metabolice ca și cele care rezultă din acțiunea directă a hormonului de creștere. Deci, este probabil că majoritatea funcțiilor metabolice ale hormonului de creștere sînt rezultatul nu al acțiunii directe asupra țesuturilor ci al celei indirecte, prin intermediul somatomedinelor.

Reglarea secreției hormonului de creștere

Cu mai mulți ani în urmă se credea că hormonul de creștere este secretat în principal în timpul perioadei de creștere după care, la adolescență, dispăre din sînge. Cu timpul, această părere s-a dovedit a fi foarte departe de adevăr, deoarece după adolescență secreția hormonului de creștere continuă cu o intensitate aproape tot atît de mare ca și în copilărie. Mai mult, rata secreției hormonului de creștere se poate intensifica în interval de cîteva minute în relație cu starea de nutriție a persoanei sau în urma unui stress ca foamea, hipoglicemia, exercițiul fizic, excitație și traumatisme.

Concentrația normală a hormonului de creștere în plasma adultului este de aproape 3 ng/ml iar la copil de 5 ng/ml. Aceste valori adesea cresc pînă la 50 de ng/ml după scăderea rezervelor de proteine și glucide din corp. În condiții acute, hipoglicemia este de departe cel mai puternic stimulator al secreției de hormon de creștere, mai mult decît scăderea concentrației sanguine a aminoacizilor. Pe de altă parte, în condiții cronice, gradul depleției proteice celulare pare să fie mai mult corelată cu nivelul secreției hormonului de creștere decît cu disponibilitatea de glucoză. De exemplu, nivelele extrem de înalte de hormon de creștere care apar în timpul înfometării sînt în strînsă legătură cu nivelul depleției proteice.

Astfel, este aproape sigur că secreția hormonului de creștere este controlată moment cu moment de starea nutrițională și de stress a organismului, și se pare că factorul cel mai important în controlul secreției hormonului de creștere este nivelul proteinelor celulare, deși modificările ale glicemiei pot, de asemenea, să determine alterarea rapidă și dramatică a secreției acestuia. Prin urmare, se poate postula că hormonul de creștere operează într-un sistem de control de tip feedback după cum urmează: cînd țesuturile încep să sufere de malnutriție, în special în urma scăderii aportului proteic, sînt secretate cantități mari de hormon de creștere. La rîndul lui hormonul de creștere stimulează sinteza de proteine noi, dar în același timp conservă proteinele deja prezente în celule.

Rolul hipotalamusului și hormonului de eliberare a hormonului de creștere (GHRH). Toate buclele de reglare de tip feedback care sînt implicate în secreția hormonului de creștere se pare că traversează hipotalamusul. Mai mult, hipotalamusul secretă *hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH)*, care la rîndul lui stimulează secreția de către hipofiza anterioară a STH. Centrul hipotalamic care determină secreția hormonului de eliberare a hormonului de creștere este *nucleul ventro-median*, același nucleu care ajută la controlul celorlalte aspecte ale metabolismului, cum ar fi intensitatea senzației de foame și de sațietate.



Fig.49-8. Un pacient acromegalic. (Colecția Dr. Herbert Langford.)

Tulburări ale secreției hormonului de creștere

Nanismul. Majoritatea cazurilor de nanism apar ca rezultat al deficienței de secreție de hormon de creștere de către hipofiza anterioară. În general, caracterele morfologice ale corpului se dezvoltă proporțional, dar rata dezvoltării este mult scăzută. Un copil care atinge vîrsta de 10 ani poate avea o dezvoltare corporală corespunzătoare vîrstei de 4-5 ani, în timp ce aceeași persoană cînd atinge vîrsta de 20 de ani poate avea dezvoltarea corporală a unui copil de 7 sau 10 ani.

Două treimi din cei cu nanism hipofizar nu trec prin pubertate și nu secretă cantități suficiente de hormoni gonadotropi pentru a-și dezvolta funcțiile sexuale de adult. La o treime totuși, deficiența este numai de hormon de creștere; acești indivizi se maturizează sexual și ocazional se pot reproduce.

Gigantismul. Uneori, celulele hipofizei anterioare producătoare de hormon de creștere devin extrem de active și adesea apar tumori cu celule secretoare de hormon de creștere (celulele acidofile) care se dezvoltă în interiorul glandei. Ca urmare, se produc cantități mari de hormon de creștere. Toate țesuturile organismului vor crește rapid, inclusiv oasele și dacă epifizele oaselor lungi nu au fuzionat cu diafizele, mai ales dacă aceasta se înșimplă înainte de adolescență, individul crește în înălțime în așa fel încît poate deveni un gigant, cu o înălțime de peste 2,5 m.

Majoritatea gigantilor, din nefericire, pot dezvolta un hipopituitarism dacă tulburarea lor hormonală inițială nu este tratată, deoarece tumora hipofizară continuă să crească pînă cînd glanda însăși este distrusă. Această insuficiență hormonală hipofizară globală poate conduce la moarte în perioada de vîrstă a adultului tînăr. Totuși, o dată gigantismul diagnosticat, dezvoltarea ulterioară a bolii poate fi adesea oprită prin îndepărtarea chirurgicală a tumorii din glanda hipofiză sau prin iradierea glandei.

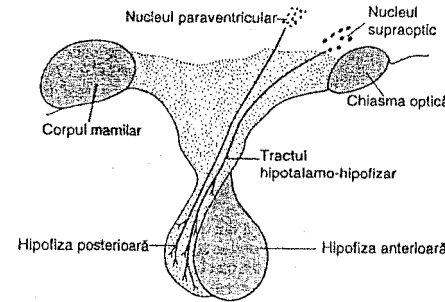


Fig.49-9. Controlul hipotalamic al hipofizei posterioare.

Acromegalia. Dacă o tumoră cu celule secretoare de hormon de creștere apare după adolescență, adică după ce epifizele oaselor lungi fuzionează cu diafizele, persoana nu mai poate crește în înălțime; în schimb țesuturile moi pot continua să crească și oasele pot crește în grosime. Această situație patologică se numește *acromegalie*. Creșterea în grosime este mai marcată la oasele mici ale mîinilor și picioarelor și la *oasele membranoase*, inclusiv craniu, nas, baze frontale, creste osoase supraorbitare, mandibulă și porțiuni din vertebre, a căror creștere, în orice caz, nu încetează la adolescență. În consecință, așa cum se vede în figura 49-8 (o acromegalie tipică), mandibula protruzează către înainte, uneori aprox. 1,25 cm; regiunea frontală a capului proemînă din cauza dezvoltării excesive a creștelor osoase supraorbitare; iar nasul crește de două ori față de dimensiunile normale. De asemenea, picioarele se dezvoltă la dimensiuni care necesită schimbarea numărului la pantofii, iar degetele de la mînă devin auzi de groase încît aceasta capătă o mărime de aproximativ două ori față de normal. În plus față de aceste efecte, modificările vertebrale conduc de obicei la o deformare a spatelui de tip cocoșă. În final, cele mai multe organe cu țesuturi moi, mai ales limba, ficatul și în special rinichii capătă dimensiuni mult crescute (prin hiperplazie celulară; a se deosebi de infiltrarea tisulară din afecțiunile tiroidiene - n.trad.)

GLANDA HIPOFIZĂ POSTERIOARĂ ȘI RELAȚIA SA CU HIPOTALAMUSUL

Glanda hipofiză posterioară, denumită și *neurohipofiză*, este compusă în special din celulele glial-like numite *pituitice*. Totuși, pituiticele nu secretă hormoni; ele acționează numai ca o structură simplă de suport pentru un mare număr de *fibre nervoase terminale* sau de *terminații butonate* ce aparțin tracturilor nervoase care își au originea în *nucleii supraoptici și paraventriculari* din hipotalamusul anterior așa cum se observă și în figura 49-9. Aceste tracturi trec către neurohipofiză prin *țija pituitară (țija hipofizară)*. Terminațiile nervoase sînt niște umflături butonate care vin în contact cu suprafețele capilarelor spre care secretă cei doi hormoni hipofizari posteriori: (1) *hormonul antidiuretic (ADH)*, denumit și *vasopresină*, și (2) *oxitocina*. Amîndoi acești hormoni sînt polipeptide mici, fiecare conștinînd nouă aminoacizi. Ei sînt aproape identici unul cu celălalt, diferind doar prin doi aminoacizi.

Dacă țija pituitară este tăiată în apropierea glandei hipofize, lăsînd întregul hipotalamus intact, hormonii hipofizari anteriori continuă, după o scădere tranzitorie de cîteva zile, să fie secretați aproape normal, dar ei sînt secretați în acest caz de capetele nervoase secționare în hipotalamus și nu de terminațiile nervoase din glanda hipofiză posterioară. Explicația pentru acest fenomen este aceea că, inițial, hormonii sînt sintetizați în corpii celulelor neuronale și apoi sînt transportați către terminațiile nervoase din glanda hipofiză posterioară, avînd nevoie de mai multe zile pentru a părăsi glanda.

ADH este sintetizat în primul rînd în nucleul supraoptic, pe cînd oxitocina este sintetizată în primul rînd în nucleul paraventricular. Totuși, fiecare din acești nuclei poate sintetiza și o cantitate mică de hormon secundar, de pînă la 1/6 din cantitatea de hormon primar.

În condiții de repaus, cantități mari atît de ADH, cît și de oxitocină se acumulează în terminațiile nervoase din glanda hipofiză posterioară. Apoi, cînd impulsurile nervoase sînt transmise în jos, de-a lungul fibrelor pleacă din nucleii supraoptici și paraventriculari, hormonii sînt imediat eliberați din terminațiile nervoase și absorbiți în capilarele adiacente.

Rolul fiziologic al hormonului antidiuretic (vasopresina)

Cantități extrem de mici de hormon antidiuretic (ADH) - doar 2 nanograme - injectate unei persoane îi pot provoca acesteia antidiurezie, adică scăderea excreției de apă de către rinichi. Acest efect antidiuretic a fost discutat în detaliu în capitolul 22. Pe scurt, în absența ADH-ului, ductele colectoare și tubii colectori sînt aproape total impermeabili la apă, ceea ce împiedică reabsorbția semnificativă a apei și deci permite o pierdere extremă de apă în urină. Pe de altă parte, în prezența ADH-ului, permeabilitatea la apă a acestor ducte crește mult, ceea ce permite ca o mare cantitate de apă din lichidul tubular să fie reabsorbită, conservînd astfel apa din întregul organism.

Reglarea producției de ADH

Reglarea osmotică. Cînd lichidele corpului sînt concentrate, nucleul supraoptic este excitat, impulsurile sînt transmise către hipofiza posterioară și ADH-ul este secretat. Acesta merge apoi pe cale sangvină către rinichi, unde crește permeabilitatea la apă a tubilor și a ductelor colectoare. Ca urmare, cea mai mare parte din apa din lichidul tubular este reabsorbită, în timp ce electroliții continuă să fie pierduți în urină. Aceasta are ca efect diluția lichidului extracelular, pe care îl reduce la o compoziție osmotică normală. Detaliile acestui mecanism au fost de altfel discutate în capitolul 22 în legătură cu controlul electroliților din lichidele organismului.

Stimularea secreției de ADH de către scăderea volumului sangvin - efectul presor al ADH-ului. ADH, în concentrații medii sau crescute are un efect foarte puternic de constricție a arteriolelor și deci de creștere a presiunii arteriale. De asemenea, unul din cei mai puternici stimuli de creștere a secreției de ADH este pierderea severă de volum sangvin. O pierdere de sînge în jur de 10% va provoca o creștere moderată a secreției de ADH, iar o pierdere de sînge

în jur de 25% va fi urmată de o creștere a secreției de ADH de 20 până la 50 de ori față de valorile normale.

Creșterea secreției se pare că este rezultatul, în special, al scăderii presiunii intraatriale provocate de scăderea volumului sanguin. Se presupune că relaxarea receptorilor atriali de întindere determină trimiterea de semnale pe cale senzorială către hipotalamus pentru a stimula secreția de ADH. Totuși, la acest proces de control al secreției de ADH participă și baroreceptorii din regiunile carotidiană, aortică și pulmonară.

Secreția marcată de ADH care urmează unei hemoragii severe se pare că joacă un rol foarte important în homeostazia presiunii arteriale. Deoarece ADH are acest efect presor puternic el a mai fost denumit și *vasopresină*.

Oxitocina

Efectele pe uter. O substanță oxitocică este aceea care determină contracția uterului gravid. Hormonul *oxitocină*, așa cum arată și numele său, stimulează puternic uterul gravid, în special la sfârșitul gestației. Se crede că acest hormon este responsabil, cel puțin parțial, de nașterea fătului. Acest efect va fi discutat în capitolul 56, în legătură cu reproducerea și sarcina.

Efectul oxitocinei asupra ejecției laptelui. Oxitocina joacă, de asemenea un rol important și în procesul lactației, pentru că ea produce expulzia laptelui din alveolele glandei în ducte în așa fel încât sugarul poate obține acum laptele prin supt. Acest efect, de asemenea, va fi discutat în capitolul 56.

REFERINTE

Endocrinologie generală

- Blalock, J.E.: A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.*, 69:1, 1989.
- Conn, P.M. (ed.): *Neuroendocrine Peptide Methodology*. San Diego, Cal., Academic Press, 1988.
- DeGroot, L.J. et al: *Endocrinology*, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1989.
- Evans, R.M.: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*, 240:889, 1988.
- Goodman, H.M.: *Basic Medical Endocrinology*. New York, Raven Press, 1988.
- Greengard, P. and Alan. R.G.: *Advances in second Messenger and Phosphoprotein Research*. New York, Raven Press, 1988.
- Martini, L. and Ganong, W.F., (eds.): *Frontiers in Neuroendocrinology*. New York, Raven Press, 1988.
- Sowers, J.R. and Felicieta, J.V.: *Endocrinology of Aging*. New York, Raven Press, 1988.

Hormonii hipofizari

- Bercu, B.B. (ed.): *Basic and Clinical Aspects of Growth Hormone*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
- Campion, D.R. et al (eds.): *Animal Growth Regulation*. New York, Plenum Publishing Corp., 1989.
- Collu, R. et al: *Pediatric Endocrinology*, 2nd ed., New York, Plenum Publishing Corp., 1989.
- Felig, P. et al (eds.): *Endocrinology and Metabolism* 2nd ed., New York, McGraw-Hill book Co., 1987.
- Gash, D.M. and Boer, G.J. (eds.): *Vasopressin*, New York, Plenum Publishing Corp., 1987.
- Kannan, C.R.: *The Pituitary Gland*. New York, Plenum Publishing Corp., 1987.
- Kudlow, J.E. et al: *Biology of Growth Factors*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
- Muller, E.E.: Neural control of somatotropic function. *Physiol. Rev.*, 67:962, 1987.
- Nishimoto, I. and Kojima, I.: Calcium signalling system triggered by insulin-like growth factor II. *News Physiol. Sci.*, 4:94, 1989.
- Robbins, R.J. and Melmed, S. (eds.): *Acromegaly*. New York, Plenum Publishing Corp., 1987.

INTREBĂRI

- Explicați rolul receptorilor de membrană în activarea de către hormoni a celulelor țesutare.
- Descrieți mecanismul AMPc, ca sistem mesager secund în controlul funcției celulare.
- Explicați rolul de mesager secund al calmodulinei.
- Explicați cum acționează asupra genelor celulare atât hormonii steroizi, cât și hormonii tiroidieni, pentru a obține efectele hormonale.
- Descrieți relațiile dintre glanda hipofiză și hipotalamus, în special sistemul port hipotalamo-hipofizar.
- Enumerați cei mai importanți hormoni eliberatori și inhibitori secretați de hipotalamus și funcțiile lor.
- Explicați prin ce mecanism hormonul de creștere stimulează creșterea depozitelor proteice.
- Care este efectul acțiunii hormonului de creștere asupra mobilizării hipidelor și utilizării lor în scop energetic?
- Care sînt efectele hormonului de creștere asupra metabolismului glucidic?
- Explicați rolul somatomedinelor în stimularea creșterii oaselor și cartilajelor ca și în îndeplinirea altor funcții posibile ale hormonului de creștere.
- Care sînt factorii nervoși și metabolici principali care pot determina creșterea secreției hormonului de creștere? Cum controlează hipotalamusul, prin intermediul hormonului eliberator al hormonului de creștere, secreția hipofizară a somatotropului?
- Explicați cauzele nanismului, ale gigantismului și ale acromegaliei.
- Descrieți secreția și eliberarea de hormoni ai hipofizei anterioare.
- Care sînt funcțiile principale ale hormonului anti-diuretic?
- Care sînt funcțiile principale ale oxitocinei?

50

Hormonii metabolici ai tiroidei

Necesarul de iod pentru sinteza tiroxinei și triiodotironinei

Pentru sinteza unor cantități normale de tiroxină și triiodotironină, este necesară o ingestie *anuală* de 50 de mg de iod, sau de aproximativ *1 mg pe săptămână*. Pentru prevenirea deficienței alimentare în săruri de iod se utilizează sare iodată în proporție de o parte iodură de sodiu la 100.000 părți clorură de sodiu.

Pompa de iod (iodocaptarea)

Primul stadiu în sinteza hormonilor tiroidieni, arătat și în figura 50-2, este transferul iodului din lichidul extracelular în celulele glandulare tiroidiene și apoi în foliculi. Membrana bazală a celulei tiroidiene are capacitatea specifică de a transporta în mod activ iodul către interiorul celulei; aceasta poartă numele de *pompa de iod*, sau *iodocaptarea*. În condiții normale, pompa de iod poate concentra iodul în interiorul celulei de aproape 30 de ori față de concentrația sa din sânge. Când glanda tiroidă devine activă la maximum, acest raport poate deveni de 250 la 1.

Tireoglobulina și biochimia sintezei tiroxinei și triiodotironinei

Sinteza și secreția tireoglobulinei de către celulele tiroidiene. Celulele tiroidiene sînt niște celule glandulare tipic secretoare de proteine, așa cum se vede și în fig.50-2. Reticulul endoplasmatic și complexul Golgi sintetizează și secretă în foliculi o moleculă glicoproteică mare, cu o greutate moleculară de 670.000, numită *tireoglobulină*.

Fiecare moleculă de tireoglobulină conține 140 de aminoacizi de tirozină care reprezintă substratul major cu

SINTEZA ȘI SECREȚIA HORMONILOR TIROIDIENI

Cel mai abundent hormon secretat de către glanda tiroidă este *tiroxina*. Sînt secretate de asemenea și cantități moderate, de *triiodotironină*. Funcțiile acestor doi hormoni sînt calitativ aceleași, dar ele diferă mult în intensitatea și rapiditatea acțiunii lor. Triiodotironina este de patru ori mai puternică decît tiroxina, dar este prezentă în sânge în cantități mai mici și persistă în sânge un timp mult mai scurt decît tiroxina.

Anatomia fiziologică a glandei tiroide. Glanda tiroidă este compusă, așa cum se vede și în figura 50-1, dintr-un număr mare de *foliculi* plini cu o substanță secretorie numită *coloid* și cîmpușii cu *celule epiteliiale cuboidale* care își evacuează produsul de secreție către interiorul foliculilor. Constituentul major al coloidului este o glicoproteină mare, *tireoglobulina*, care conține în molecula sa hormonii tiroidieni. După ce au fost secretați în foliculi, hormonii tiroidieni, pentru a putea funcționa în organism, trebuie să fie eliberați în sânge trecînd prin epiteliul folicular; acest proces este foarte lent.

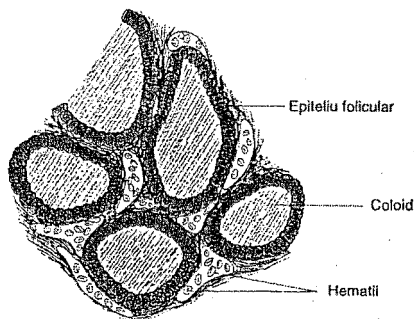


Fig. 50-1. Aspectul microscopic al glandei tiroide: este prezentată secreția de tireoglobulină în folicul.

care se combină iodul pentru a forma hormonii tiroidieni. Acești hormoni se formează în interiorul moleculei de tireoglobulină. Aceasta înseamnă că resturile aminoacidului tirozină ca și hormonii tiroxină și triiodotironină formați din ele, rămân părți ale moleculelor de tireoglobulină în timpul întregii perioade de sinteză a hormonilor tiroidieni.

Pe lângă secreția tireoglobulinei, celulele glandulare furnizează iodul, enzimele și alte substanțe necesare pentru sinteza hormonilor tiroidieni.

Oxidarea ionului de iod. O treaptă esențială în sinteza hormonilor tiroidieni o reprezintă conversia ionilor de iod într-o formă oxidată care este apoi capabilă să se combine direct cu tirozina. Această oxidare a iodului este promovată de către o enzimă, *peroxidaza*, care împreună cu *peroxidul de hidrogen* furnizează un sistem capabil să oxideze ionul de iod. Peroxidaza este localizată fie în membrana apicală a celulei, fie în citoplasma imediat adiacentă acestei membrane, și furnizează iodul oxidat exact în același punct al celulei unde molecula de tireoglobulină apare din aparatul Golgi.

Iodarea tirozinei și sinteza hormonilor tiroidieni. Iodul oxidat, chiar și în formă moleculară, se va lega direct cu aminoacidul tirozină, dar lent; în celula tiroidiană, iodul oxidat este asociat cu o enzimă, *iodaza*, care face ca procesul să se desfășoare în secunde sau minute. De aceea, aproape la fel de repede ca eliberarea moleculei de tireoglobulină din

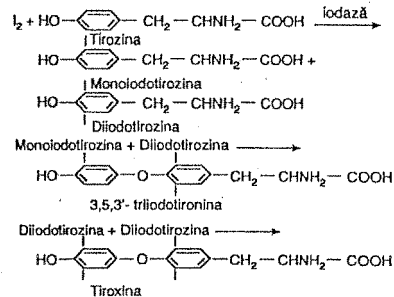


Fig. 50-3. Chimia formării tiroxinei și triiodotironinei.

aparatul Golgi sau cu secreția acesteia prin membrana apicală în folicul, iodul se fixează pe aproape o șesime din reziduurile de tirozină ale moleculei de tireoglobulină.

Figura 50-3 arată stadiile succesive ale iodării tirozinei și formarea, în final, a celor doi hormoni tiroidieni importanți, tiroxina și triiodotironina. Tirozina se iodează pentru a forma mai întâi *monoiiodotirozina* și apoi formează *diiiodotirozina*. După aceea, în următoarele câteva minute, ore, sau zile, din ce în ce mai multe reziduuri de diiodotirozină se cuplează între ele. Produsul reacției de cuplare este tiroxina, care, de asemenea, rămâne în componența moleculei de tireoglobulină. Dacă o moleculă de monoiiodotirozină se cuplează cu o moleculă de diiodotirozină, se va forma o moleculă de triiodotironină.

Stocarea tireoglobulinei. După terminarea sintezei hormonilor tiroidieni, fiecare moleculă de tireoglobulină conține una până la trei molecule de tiroxină, iar la fiecare moleculă de triiodotironină înțelmin în medie zece molecule de tiroxină. În această formă, hormonii tiroidieni sînt stocați în foliculi, pentru mai multe luni. De fapt, nivelul total stocat este suficient, el ajunge să asigure necesarul organismului pentru mai multe luni (2-3 luni). De aceea, chiar atunci cînd sinteza hormonilor tiroidieni încetează în întregime, efectele deficienței nu vor fi observate decît după mai multe luni.

Eliberarea tiroxinei și triiodotironinei din glanda tiroidă

Tireoglobulina nu este eliberată în circulația sanguină ca atare; tiroxina și triiodotironina sînt mai întâi clivate din molecula de tireoglobulină și apoi eliberate ca hormoni liberi. Acest proces se produce după cum urmează: suprafața apicală a celulelor tiroidiene emite continuu prelungiri (pseudopode) în cavitatea coloidală a foliculului; pseudopodele se închid în jurul unor porțiuni mici din coloid și formează vezicule pinocitare în interiorul celulelor tiroidiene. Apoi, lizozomii fuzionează imediat cu aceste vezicule și formează vezicule digestive care conțin enzime lizozomale amestecate cu coloid. *Proteazele* aflate printre aceste enzime digeră moleculele de tireoglobulină, eliberînd tiroxina și triiodotironina, care apoi difuzează prin polul bazal al celulelor tiroidiene în sângele din capilarele înconjurătoare. Pe această cale hormonii tiroidieni sînt eliberați în sânge.

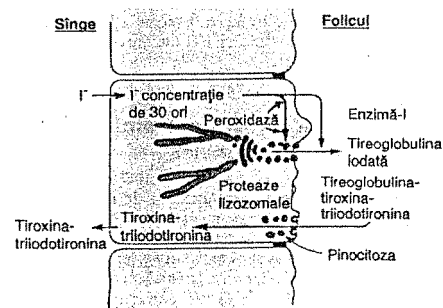


Fig. 50-2. Mecanismele celulare tiroidiene pentru transportul iodului, formarea tiroxinei și triiodotironinei și eliberării tiroxinei și triiodotironinei în sânge.

Transportul tiroxinei și triiodotironinei către țesuturi

Legarea tiroxinei și triiodotironinei de proteinele plasmatiche. O dată pătrunsă în circulație, aproape întreaga cantitate de tiroxină și triiodotironină se combină imediat cu diferite proteine plasmatiche, în special cu o globulină (*thyroxine-binding-globuline* - TBG), care este o glicoproteină. Apoi, în decurs de șase zile se eliberează la țesuturi jumătate din tiroxina legată de proteine; timpul de înjumătățire al triiodotironinei circulante este cu mult mai scurt (aproximativ o zi), din cauza afinității sale mult mai mici pentru proteinele de transport.

După ce au pătruns în interiorul celulelor, ambii acești hormoni se leagă de proteine intracelulare, tiroxina fixîndu-se din nou mai puternic decît triiodotironina. Aici sînt din nou stocați, dar de data aceasta în celulele țintă, unde hormonii tiroidieni sînt utilizați lent, pe o perioadă de mai multe zile sau săptămîni.

Latența și durata de acțiune a hormonilor tiroidieni. După injectarea la om a unei doze mari de hormoni tiroidieni, un efect semnificativ asupra ratei metabolice poate fi observat doar după 2-3 zile, ceea ce demonstrează că există o *perioadă de latență lungă* pînă la instalarea activității tiroxinei. O dată activitatea declanșată, ea crește progresiv și atinge maximum în 10 sau 12 zile, așa cum se vede în figura 50-4. Apoi, activitatea descrește cu o perioadă de înjumătățire de 15 zile. O parte din activitate mai persistă 6 săptămîni pînă la 2 luni de la injectare.

Acțiunile triiodotironinei apar de aproape patru ori mai rapid decît cele ale tiroxinei, cu o perioadă de latență scurtă de 6 pînă la 12 ore și o activitate celulară maximă care apare la 2-3 zile.

O mare parte din latența și perioada prelungită de acțiune a acestor hormoni se datorează faptului că ei sînt legați de proteine, aîit în plasmă cît și în celule, eliberarea lor fiind lentă. Cu toate acestea, vom arăta în discuțiile ce urmează că o parte din perioada de latență rezultă și din însăși maniera în care acești hormoni acționează în interiorul celulelor.

FUNCȚIILE HORMONILOR TIROIDIENI ÎN ȚESUTURI

Efectul hormonilor tiroidieni de creștere a transcripției unui număr mare de gene

Efectul general al hormonilor tiroidieni este de a determina la nivelul nucleului transcripția masivă a unui număr mare de gene. Prin urmare, practic în toate celulele din corp, cresc în număr mare *proteinele-enzimele*, *proteinele structurale*, *proteinele de transport* și alte substanțe. Rezultatul net al tuturor acestora este o creștere generală a activității funcționale în tot organismul.

Conversia tiroxinei (T₄) în triiodotironină (T₃) și activarea receptorilor nucleari. Înainte de a acționa în sensul creșterii transcripției genice, aproape toată tiroxina este deiodată de un ion de iod, transformîndu-se astfel în triiodotironină. Aceasta la rîndul ei este foarte strîns legată de receptorii celulari ai hormonilor tiroidieni.

Receptorii hormonilor tiroidieni sînt fie atașați de lanțurile de ADN, fie se află în imediata lor vecinătate. După legarea

de hormonul tiroidian, ei se activează și inițiază procesul de transcripție. Se formează un număr mare de tipuri diferite de ARN messenger, proces urmat după câteva minute sau ore de translația ARN-ului la nivelul ribozomilor din citoplasmă cu sinteza a sute de tipuri noi de proteine. Cu toate acestea, nu toate proteinele sînt sintetizate în același ritm, unele apar foarte încet, iar altele într-un ritm de cel puțin șase ori mai mare. Se crede că majoritatea, dacă nu toate acțiunile hormonilor tiroidieni, sînt urmarea activității enzimatice ca și a altor funcțiuni îndeplinite de aceste proteine noi.

Căile importante de creștere a activității metabolice celulare

Hormonii tiroidieni cresc activitățile metabolice în toate sau aproape toate țesuturile din organism. Atunci cînd se secretă cantități mari de hormoni tiroidieni, intensitatea metabolismului bazal poate crește cu 60 pînă la 100% peste nivelul normal. Rata utilizării alimentelor pentru producția de energie este accelerată semnificativ. Deși *rata* sintezei proteice crește mult, are loc, în același timp, și o creștere a catabolismului proteic. Este accelerat și ritmul de creștere la persoanele tinere. Procesele mentale sînt mult intensificate, iar activitatea majorității glandelor endocrine este accelerată.

Efectul hormonilor tiroidieni asupra mitocondriilor. Cînd unui animal i se administrează tiroxină și triiodotironină, în majoritatea celulelor din corp crește aîit numărul cît și mărimea mitocondriilor. Mai mult, și suprafața totală a membranei mitocondriale crește aproape direct proporțional cu creșterea ratei metabolice a întregului animal. Prin urmare, pare să fie o deducție aproape evidentă că una dintre funcțiile principale ale tiroxinei poate fi pur și simplu să crească numărul și activitatea mitocondriilor, iar acestea, la rîndul lor, să crească rata de formare a adenozin-trifosfatului (ATP) pentru a asigura energia necesară funcțiilor celulare. Înșă, dacă ne gîndim mai bine, creșterea numărului și activității mitocondriilor ar putea fi și *rezultatul* creșterii activității celulare dar, la fel de bine și cauza care ar putea conduce la această creștere.

Hormonii tiroidieni cresc transportul ionilor prin membranele celulare. Ca răspuns la hormonul tiroidian, una din enzimele care se activează este și *Na⁺/K⁺ ATP-aza*. Aceasta, la rîndul ei, crește rata de transport aîit a ionului de sodiu cît și a celui de potasiu prin membranele celulare din unele țesuturi. Din cauza faptului că acest proces utilizează

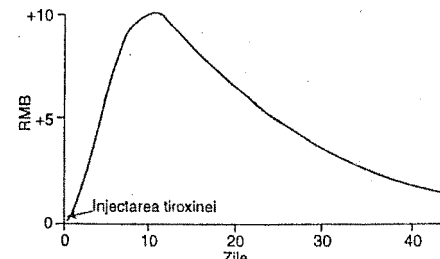


Fig. 50-4. Efectul aproximativ de prelungire a ratei metabolismului bazal (RMB) determinat de administrarea unei singure doze mari de tiroxină.

energie și crește de asemenea cantitatea de căldură produsă în corp, s-a sugerat că acesta ar putea fi unul din mecanismele prin care hormonul tiroidian crește rata metabolică a organismului. Hormonii tiroidieni cresc și permeabilitatea pentru sodiu a membranelor majorității celulelor, prin urmare activează în continuare pompa de sodiu și cresc producția de căldură.

Efectul hormonilor tiroidieni asupra creșterii

Hormonul tiroidian are asupra procesului de creștere atât efecte generale, cât și specifice. De exemplu, de mult timp se cunoaște că hormonul tiroidian are un rol esențial în modificările morfologice ale mormolocului de broască. La om, efectul hormonului tiroidian asupra creșterii se manifestă în principal la copilul în creștere. La copiii cu hipotiroidie, rata creșterii este mult întârziată, pe când la cei cu hipertiroidie apare adesea o creștere excesivă a scheletului copilului care va deveni foarte înalt pentru vârsta lui. Totuși, datorită maturării mai rapide a scheletului la hipertiroidieni, epifizele se închid la o vârstă mai mică, așa încât durata creșterii este scurtată. Ceea ce va limita și eventuala creștere în înălțime la vârsta adultă.

Un efect important al hormonului tiroidian este acela de stimulare a creșterii și dezvoltării creierului în timpul vieții fetale și în primii ani ai vieții postnatale. Dacă fătul nu secretă o cantitate suficientă de hormon tiroidian, are creșterea și maturația creierului înainte de naștere și imediat după, vor fi mult retardate. Fără o terapie specifică de suplănire a hormonului tiroidian absent, înlocuită în primele zile sau săptămâni de la naștere, copilul fără glanda tiroidă va rămâne cu un deficit mintal tot restul vieții sale. Aceasta o vom discuta în detaliu mai târziu, în acest capitol.

Efectele hormonilor tiroidieni asupra unor funcții specifice ale organismului

Efecte asupra metabolismului glucidic. Hormonul tiroidian stimulează aproape toate etapele metabolismului glucidic, inclusiv captarea rapidă a glucozei de către celule, creșterea glicolizei, creșterea gluconeogenezei, creșterea ratei de absorbție din tractul gastrointestinal și chiar creșterea secreției de insulină împreună cu efectele ei secundare asupra metabolismului glucidic. Probabil că toate aceste efecte sînt rezultatul creșterii generale a activității enzimatică produsă de hormonul tiroidian.

Efectul asupra metabolismului lipidic. Toate etapele esențiale ale metabolismului lipidic sînt intensificate de hormonul tiroidian. Deoarece lipidele reprezintă sursa majoră de energie pe durată lungă, rezervele lipidice din organism sînt sărăcite mult mai repede decât celelalte elemente tisulare. În particular, sînt mobilizate lipide din rezervele de grăsimi, ceea ce duce la creșterea concentrației acizilor grași liberi din plasmă; de asemenea, hormonul tiroidian accelerează mult oxidarea acizilor grași liberi de către celule.

Efectul asupra lipidelor plasmatice și hepatice. Creșterea secreției tiroidiene determină scăderea concentrației plasmatice de colesterol, fosfolipide și trigliceride, chiar dacă hormonii tiroidieni cresc acizii grași liberi. Pe de altă parte, scăderea secreției tiroidiene mărește mult concentrația de colesterol, fosfolipide și trigliceride și aproape todeauna

determină formarea excesivă de depozite lipidice în ficat. Cantitatea mare de colesterol din plasma circulantă, înțînă în hipotiroidism, este adesea asociată cu arterioscleroza severă, aspecte discutate în capitolul 46.

Efectul asupra ratei metabolismului bazal. Deoarece hormonul tiroidian crește metabolismul în aproape toate celulele din corp, cantitățile excesive de hormon tiroidian pot ocazional crește rata metabolismului bazal cu 60 pînă la 100% peste valorile normale. Pe de altă parte, cînd nu se secretă hormoni tiroidieni, rata metabolismului bazal scade la aproape jumătate din normal, adică devine - 30 pînă la -50%.

Efectul asupra greutății corporale. Creșterea marcată a producției de hormon tiroidian este aproape todeauna urmată de o scădere a greutății organismului, iar scăderea producției de hormon tiroidian aproape todeauna crește greutatea organismului; dar aceste efecte nu apar întotdeauna deoarece hormonul tiroidian crește apetitul și aceasta poate contrabalansa modificările ratei metabolice.

Efectul asupra sistemului cardiovascular. Fluxul sanguin și debitul cardiac. Creșterea metabolismului tisular intensifică utilizarea oxigenului față de normal și determină creșterea cantității de produși finali metabolici care trebuie îndepărtați din țesuturi. Aceste efecte produc vasodilatație în cele mai multe dintre țesuturi, ceea ce crește fluxul sanguin tisular. Crește în special fluxul sanguin cutanat datorită necesității crescute de eliminare a căldurii.

Ca o consecință a creșterii fluxului sanguin, crește și debitul cardiac, uneori cu 60% peste valorile normale în condițiile unei producții excesive de hormon tiroidian, dar scăzînd pînă la 50% din normal în hipotiroidismul sever.

Frecvența cardiacă. Sub influența hormonilor tiroidieni, frecvența cardiacă crește considerabil mai mult decît ne-am aștepta judecînd după creșterea debitului cardiac. Acest efect este de importanță specială deoarece frecvența cardiacă este un semn sensibil utilizat de clinicieni pentru a determina cînd un pacient are o producție excesivă sau diminuată de hormon tiroidian.

Efectul asupra respirației. Rata crescută a metabolismului crește utilizarea oxigenului ca și producția de dioxid de carbon; acestea activează toate mecanismele de creștere a frecvenței și profunzimii respirației.

Efectul asupra tractului gastrointestinal. În plus față de creșterea apetitului și a aportului alimentar, care tocmai au fost discutate, hormonul tiroidian crește și rata de secreție a sucurilor digestive și motilitatea tractului gastrointestinal. Adesea se produce diaree. Diminuarea producției de hormon tiroidian determină constipație.

Efectul asupra sistemului nervos central. În general, hormonul tiroidian crește rapiditatea proceselor cerebrale, dar adesea produce și disociația lor; pe de altă parte, scăderea producției hormonale diminuează aceste funcții. Individul hipertiroidian este extrem de nervos, are tendință psihonevrotică cu complexe de anxietate, îngrijorare extremă sau paranoia.

Efectul asupra activității musculare. O ușoară creștere a hormonului tiroidian determină, de obicei, creșterea forței contractile a mușchilor, dar cînd cantitatea de hormon devine excesiv de mare, mușchii devin slăbiți din cauza creșterii catabolismului proteinelor. Pe de altă parte, reducerea producției hormonale face ca mușchii să devină extrem de greoi și să se relaxeze încet după o contracție.

Tremorul muscular. Unul dintre cele mai caracteristice semne ale hipertiroidismului este un fin tremor al mușchilor. Acesta are o frecvență rapidă de 10 pînă la 15

tremurături (fasciculații) pe secundă. Tremorul poate fi ușor vizualizat punînd o foaie de hîrtie pe degetele întinse ale mîinii și consemnînd intensitatea vibrațiilor acesteia. Acest tremor se pare că se datorează creșterii reactivității sinapselor neuronale din arile medulare care controlează tonusul muscular. Tremorul este un mijloc important de apreciere a intensității efectului hormonului tiroidian asupra sistemului nervos central.

Efectul asupra somnului. În urma efectelor hormonului tiroidian de epuizare a musculaturii cît și a sistemului nervos central, pacientul hipertiroidian are o stare permanentă de oboseală, dar din cauza efectelor excitatorii pe care hormonul le are asupra sinapselor, pacientul nu se poate odihni. Pe de altă parte, la hipotiroidieni este caracteristică somnolența extremă.

REGLAREA SECREȚIEI HORMONILOR TIROIDIENI

Pentru menținerea unei activități metabolice normale în organism, este necesară secreția permanentă a unei cantități precise de hormoni tiroidieni, și pentru a se produce aceasta, mecanisme de feedback specifice operează prin hipotalamus și glanda hipofiză anterioară pentru a controla rata secreției tiroidiene. Acest sistem este ilustrat în figura 50-5 și poate fi explicat după cum urmează:

Efectele hormonului tiro-stimulant asupra secreției tiroidiene. Hormonul tiro-stimulant (TSH), cunoscut și ca tireotropina, este un hormon al hipofizei anterioare, o glicoproteină cu o greutate moleculară de aproape 28.000; el crește secreția de tiroxină și triiodotironină în glanda tiroidă. Efectele sale specifice asupra tiroidei sînt: (1) crește proteoliza tireoglobulină în foliculi avînd ca rezultat eliberarea hormonului tiroidian în circulația sanguină și scăderea a însăși substanța foliculară; (2) crește activitatea pompei de iod, care intensifică captarea iodului de către celulele glandulare, ceea ce crește raportul dintre concentrația iodului intracelular și a celui extracelular de cîteva ori; (3) crește iodarea tirozinei și cuplarea iodotirozinelor pentru formarea hormonilor

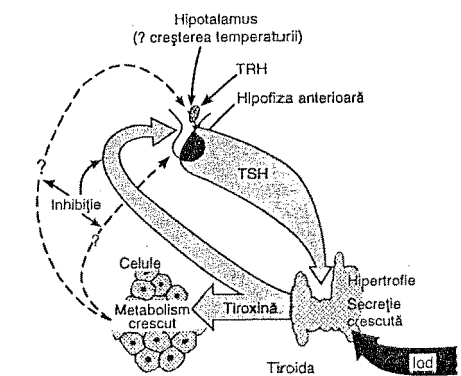


Fig. 50-5. Reglarea secreției tiroidiene.

tiroidieni; (4) crește mărimea și activitatea secretorie a celulelor tiroidiene; și (5) crește numărul de celule tiroidiene, plus o modificare a formei din celulele cuboidale în celule cilindrice și plicaturarea epiteliului tiroidian către interiorul foliculilor. În concluzie, hormonul tiro-stimulant crește toate activitățile cunoscute ale celulelor glandulare tiroidiene.

Rolul AMPc în efectele de stimulare produse de TSH. În încercarea de a explica multiplele și variatele efecte ale hormonului tiro-stimulant asupra celulei tiroidiene, a fost cercetată mai mulți ani posibilitatea existenței unei singure acțiuni primare a acestui hormon. Experimentele recente au arătat că, aproape sigur, acest hormon are un asemenea efect primar, acela de a activa adenilat-ciclaza din membrana celulei tiroidiene. Aceasta, la rîndul ei, determină formarea în celulă de AMPc, care apoi acționează ca un mesager secund și activează aproape toate sistemele din celula tiroidiană. Rezultatul este o creștere imediată a eliberării de hormoni tiroidieni, urmată de o creștere de lungă durată a țesutului glandular însuși. Această metodă de control a activității celulei tiroidiene este similară cu funcționarea AMPc în alte țesuturi țintă din corp.

Reglarea hipotalamică a secreției de TSH a hipofizei anterioare - hormonul eliberator al tireotropinei (TRH)

Stimularea electrică a mai multor arii hipotalamice, dar în mod particular a nucleului paraventricular, crește secreția de TSH a hipofizei anterioare și, în mod corespunzător, crește activitatea tiroidei. Acest control asupra secreției hipofizare anterioare este exercitat prin intermediul unui hormon hipotalamic, hormonul de eliberare al tireotropinei (TRH), care este secretat de către terminații nervoase în eminența mediană a hipotalamusului și apoi transportat de aici către hipofiza anterioară prin singele portal hipotalamo-hipofizar, așa cum am explicat în capitolul 49. TRH a fost obținut în stare purificată, dovedindu-se a fi o substanță foarte simplă, o tripeptid amidă: piroglutamil-histidil-prolin-amida.

TRH are un efect direct asupra celulelor glandulare ale hipofizei anterioare de creștere a eliberării de către acestea a hormonului tiro-stimulant. Cînd sistemul circulator portal dinspre hipotalamus către glanda hipofiză anterioară este blocat, în așa fel încît TRH nu mai poate ajunge la hipofiza anterioară, rata de secreție a TSH de către hipofiza anterioară este mult scăzută, dar nu este redusă la zero.

Efectele frigului și ale altor stimuli neurogeni asupra secreției de TSH. Unul din cei mai bine cunoscuți stimuli de creștere a ratei secretorii de TSH de către hipofiza anterioară este expunerea unui animal la frig. Expunerea unor șobolani la frig pentru mai multe săptămâni determină uneori creșterea eliberării de hormoni tiroidieni cu mai mult de 100% și crește rata metabolismului bazal cu pînă la 50%. Intradevăr, chiar oamenii care s-au deplasat în regiunile arctice au suportat o creștere a ratei metabolismului bazal între 15 și 20 % peste normal.

Reacții emoționale diverse pot de asemenea afecta eliberarea de TRH și TSH și astfel, indirect, să afecteze secreția de hormon tiroidian.

Atunci cînd tija hipofizară este tăiată, nu se observă nici unul din efectele de mai sus, nici cele produse de emoții și nici cele produse de frig, ceea ce dovedește că aceste efecte sînt mediate, toate, pe cale hipotalamică.

Efectul feedback negativ al hormonului tiroidian asupra secreției de TSH de către hipofiza anterioară – reglarea de tip feedback a secreției tiroidiene. Creșterea nivelului hormonului tiroidian seric are drept urmare scăderea secreției de TSH a hipofizei anterioare. Când rata de secreție a hormonului tiroidian crește în jur de 1,75 ori față de normal, rata secreției de TSH scade la zero. Acest efect feedback frenator apare chiar și atunci când hipofiza anterioară a fost complet separată de hipotalamus. Prin urmare, așa cum este ilustrat și în figura 50-5, este probabil că o creștere a hormonului tiroidian inhibă secreția de TSH de către hipofiza anterioară printr-o acțiune directă asupra hipofizei însăși, deși, probabil în mod secundar și mult mai slab, acționează și asupra hipotalamusului.

Un mecanism care a fost sugerat pentru efectul feedback asupra hipofizei anterioare este acela prin care hormonul tiroidian reduce numărul receptorilor pentru TRH de pe suprafața celulelor secretatoare de TSH. Prin urmare, efectul de stimulare a acestor celule de către TRH-ul hipotalamic este mult redus.

Indiferent de mecanismul acestui feedback, rolul său este să mențină o concentrație aproape constantă de hormoni tiroidieni liberi în lichidele circulante din corp.

BOLILE TIROIDEI

Hipertiroidismul

Cele mai multe efecte ale hipertiroidismului se evidențiază din discuția precedentă în legătura cu efectele fiziologice variate ale hormonilor tiroidieni. Cu toate acestea, vom menționa unele efecte speciale în conexiune cu dezvoltarea și tratamentul hipertiroidismului.

Cauze de hipertiroidism (gușa toxică, tirotoxicoză, boala Graves). La cei mai mulți pacienți cu hipertiroidism, glanda tiroidă este crescută de două până la trei ori față de mărimea normală, cu plierea masivă către interiorii foliculilor a stratului celulelor foliculare, în așa fel încât numărul de celule crește de multe ori față de mărimea glandei. De asemenea, fiecare celulă își crește rata de secreție de mai multe ori; studiile de captare a iodului radioactiv arată că o



Fig. 50-6. Pacientă cu hipertiroidism exoftalmic. Se observă protruzia globilor oculari și rețracția pleoapelor superioare. Metabolismul bazal era de +40%. (După Dr. Leonard Posey).

asemenea glandă hiperplazică secretă hormon tiroidian cu o rată de 5 până la 15 ori mai mare față de normal.

Aceste modificări în glanda tiroidă sînt similare cu cele determinate de o secreție excesivă de hormon tiro-stimulant. Cu toate acestea, studiile de radioimunodozare au arătat că în plasmă concentrațiile de TSH sînt, de obicei, mai mici decît normalul, și nu mărite; adesea ele sînt în mod practic egale cu zero. Pe de altă parte, în sîngele mării majorității a pacienților au fost găsiți unul sau mai mulți anticorpi globulinici avînd acțiuni similare cu cele ale TSH. Acești anticorpi se leagă de membranele celulelor tiroidiene și se crede că ei se leagă de aceiași receptori de membrană de care se fixează și TSH, ceea ce determină activarea continuă a celulelor avînd ca rezultat apariția hipertiroidismului. Unul dintre acești anticorpi, care se găsește la 50 pînă la 80% din pacienții tireotoxici, se numește *tireo-stimulina cu acțiune prelungită* (*long-acting thyroid stimulator = LATS*). Aproape sigur, anticorpii care determină hipertiroidismul apar în urma unei stări de autoimunizare ce s-a dezvoltat împotriva țesutului tiroidian. Probabil, că odată, în antecedentele persoanei, a fost eliberat un exces de antigene celulare tiroidiene din celulele tiroidiene și aceasta a avut ca rezultat formarea de anticorpi împotriva glandei tiroide însăși.

Simptomele hipertiroidismului. Simptomele hipertiroidismului se evidențiază din discuția precedentă asupra fiziologiei hormonilor tiroidieni: intoleranță la căldură, creșterea transpirației, scădere medie sau masivă în greutate, grade variate de diaree, slăbiciune musculară, nervozitate și alte afecțiuni psihice, fatigabilitate extremă, dar însoțită de insomnie, și tremurături ale mîinilor.

Exoftalmia. Cei mai mulți, dar nu toți dintre cei cu hipertiroidism, suferă într-un grad mai mare sau mai mic de o protruzie a globilor oculari, așa cum este ilustrat și în figura 50-6. Această situație se numește *exoftalmie*.

Cauza acestei protruzii este umflarea edematoasă a țesuturilor retro-orbitare și modificările degenerative ale mușchilor extraoculari. Factorul sau factorii care inițiază aceste modificări sînt încă controversați. La cei mai mulți dintre acești pacienți s-au găsit în sînge anticorpi care reacționează cu țesuturile retro-orbitare. Deci, sînt multe motive să credem că exoftalmia ca și hipertiroidismul însuși, sînt procese autoimune. De obicei, exoftalmia se ameliorează mult în urma tratamentului hipertiroidismului.

Teste de diagnostic pentru hipertiroidism. În mod uzual, la pacienții cu hipertiroidism, testul cu cea mai mare acuratețe este măsurarea directă, în plasmă, a tiroxinei și triiodotironinei "libere"; aceasta se face prin utilizarea procedeelor de radioimunodozare.

Alte teste frecvent utilizate sînt:

1. Rata metabolismului bazal este în mod obișnuit crescută pînă la +30% sau pînă la +60% în hipertiroidismul sever.
2. Rata de captare de către glanda tiroidă normală a unei doze standard de iod radioactiv injectate, măsurat cu un detector radioactiv calibrat plasat în fața gîtului, este de aproape 4% pe oră. La o persoană hipertiroidiană poate crește pînă la 20-25% pe oră.

Tratamentul fiziologic în hipertiroidism. Tratamentul cel mai direct al hipertiroidismului este îndepărtarea chirurgicală a glandei. Totuși, tratamentul cazurilor mai puțin severe poate fi efectuat cu medicamente antitiroidiene cum ar fi propiltiouracilul, care blochează formarea de hormoni tiroidieni de către celulele tiroidiene.

Hipotiroidismul

Efectele hipotiroidismului sînt în general opuse celor ale hipertiroidismului, dar și aici, din nou, sînt interesate cîteva mecanisme fiziologice particulare.

Gușa coloidă endemică. Termenul de *gușă* înseamnă o creștere a mărimii glandei tiroide. Așa cum am arătat cînd am discutat despre metabolismul iodului, în fiecare an sînt necesare aproape 50 mg de iod pentru sinteza unor cantități adecvate de hormon tiroidian. În unele zone ale globului, în special în Alpii elvețieni și în regiunea Marilor Lacuri din Statele Unite, solul conține cantități insuficiente de iod, astfel încît alimentele nu conțin nici chiar aceste cantități minime de iod. De aceea, înainte de introducerea sării iodate, multe persoane care locuiesc în aceste areale au suferit de mărirea exagerată a glandei tiroide, numită *gușa endemică*.

Lată care este mecanismul de apariție și dezvoltare a gușii endemice mari: scăderea iodului împiedică producția de hormon tiroidian de către glanda tiroidă; ca rezultat, nu există hormon tiroidian care să inhibe producția de TSH de către hipofiza anterioară, ceea ce permite acesteia să secrete cantități excesive de TSH. TSH-ul stimulează celulele tiroidiene să secrete în foliculii cantități enorme de tiroglobulină (coloid), iar glanda crește din ce în ce mai mare. Dar, din nefericire, datorită scăderii iodului, nu se sintetizează tiroxina și triiodotironina. Foliculii capătă dimensiuni enorme, iar toată glanda tiroidă poate ajunge pînă la 300-500 grame sau mai mult, ceea ce înseamnă mai mult de 10 ori față de greutatea normală.

Gușa coloidă idiopatică netoxică. Glande tiroidiene mărite, aproape identice cu cele întâlnite în gușa endemică, apar frecvent chiar atunci cînd persoana afectată obține prin dietă cantități suficiente de iod. Aceste glande gușogene pot să secrete cantități normale de hormon tiroidian, dar mult mai frecvent secreția de hormon tiroidian este deprimată, ca în gușa endemică coloidă.



Fig. 50-7. Pacient cu mixedem. (Colecția Dr. Herbert Langford).

Cauza precisă a măririi glandei tiroide la pacienții cu gușă coloidă idiopatică nu este cunoscută, dar cei mai mulți dintre acești pacienți au semne de ușoară tiroidită; deci, s-a sugerat că tiroiditele determină lent un hipotiroidism care conduce la creșterea secreției de TSH urmată de creșterea progresivă a porțiunilor neinflamate ale glandei. Aceasta ar putea explica de ce glandele sînt adesea foarte nodulare, cu unele porțiuni în creștere și altele distruse de procesul de tiroidită.

La unele persoane cu gușă coloidă, glanda tiroidă are sisteme enzimatice anormale, care conduc la scăderea sintezei de hormoni tiroidieni, ceea ce conduce la stimularea excesivă a glandei de către TSH. Și, în sfîrșit, unele alimente conțin *substanțe gușogene* cu activitate antitiroidiană, care și ele conduc la stimularea prin TSH a creșterii glandei tiroide. Asemenea substanțe gușogene se găsesc în unele varietăți de napi și de varză.

Caracteristicile hipotiroidismului. Indiferent dacă hipotiroidismul se datorează gușii coloide endemice, gușii coloide idiopatică, distrugerii glandei tiroide prin iritație, îndepărtării chirurgicale a glandei sau distrugerii glandei tiroide prin alte variate afecțiuni, efectele fiziologice sînt aceleași. Acestea includ somnolență extremă, de pînă la 14-16 ore de somn pe zi; slăbiciune musculară extremă, încetinirea ritmului cardiac; scăderea debitului cardiac; scăderea volumului sanguin; constipație; încetinirea activității mentale; insuficiența multor funcții trofice ale organismului evidențiate prin scăderea creșterii părului și descumări ale pielii; vocea capătă un ton răgușit ca orăcăitul broaștei; și, în cazurile severe, întregul corp ia un aspect edematos numit mixedem.

Mixedemul. Pacientul cu o scădere aproape totală a funcției tiroidiene dezvoltă mixedem. Figura 50-7 arată o asemenea pacient cu pungi sub ochi și umflarea feței. În aceste condiții, din motive încă neexplicate, în spațiile interstițiale se adună cantități mari de proteoglicani care conțin în principal acid hialuronic; se formează astfel un edem caracterizat prin prezența unui gel mixomatos în spațiile interstițiale.

Arterioscleroza în hipotiroidism. Scăderea hormonului tiroidian crește cantitatea de lipide din sînge, în special cu cantități mari de colesterol; creșterea colesterolului sanguin se asociază de obicei cu ateroscleroza și arterioscleroza. Deci, mulți pacienți hipotiroidieni, în mod particular cei cu mixedem, suferă de arterioscleroză severă care conduce la insuficiența circulatorie periferică, surditate și, adesea, scleroză coronariană marcată, care conduc toate la deces prematur.

Teste de diagnostic în hipotiroidism. Testele deja descrise pentru diagnosticul hipertiroidismului dau rezultate opuse în hipotiroidism. Tiroxina liberă din sînge este scăzută. Rata metabolismului bazal în mixedem este cuprinsă între -30% și -50%. Rata de captare radioactivă a iodului de către glanda tiroidă (cu excepția hipotiroidiei prin aport deficitar de iod) măsoară mai puțin de 1% pe oră față de normalul de 4% pe oră. Totuși, pe drept cuvînt, la fel de importante pentru diagnostic ca și testele variate de diagnostic sînt simptomele caracteristice de hipotiroidism deja discutate.

Tratamentul hipotiroidismului. Figura 50-4 arată efectul tiroxinei asupra ratei metabolismului bazal, ilustrînd că hormonul are o durată de acțiune mai mare de o lună. În consecință, este ușor să menținem un anumit nivel de activitate hormonală tiroidiană prin ingestia zilnică a unei tablete de glandă tiroidiană uscată sau de tiroxină. Mai mult, tratamentul corespunzător aplicat unui pacient cu hipotiroidism poate avea o asemenea succes, încît un pacient

cu mixedem în antecedente, corect tratat, poate trăi până la 90 de ani, după un tratament efectuat la 50 de ani.

Cretinismul. Hipotiroidismul sever în timpul copilăriei duce la cretinism, și este caracterizat în mod special printr-o insuficiență a creșterii. Cretinismul rezultă din (a) insuficiența congenitală a glandei tiroide (*cretinismul congenital*), (b) incapacitatea glandei tiroide de a produce hormon tiroidian din cauza unei deficiențe genetice a glandei, sau (c) absența iodului din alimentație (*cretinismul endemic*). Severitatea cretinismului endemic variază mult, depinzând de nivelul iodului din dietă, iar într-o anumită regiune geografică toată populația poate avea tendințe către cretinism.

Un nou-născut fără glandă tiroidă la naștere poate avea un aspect și funcții absolut normale din cauză că el a fost alimentat cu hormoni tiroidieni de la mamă în timpul vieții intrauterine, dar la câteva săptămâni după naștere mișcările sale devin foarte lente iar creșterea fizică și mintală sînt mult înfrizate. În orice moment, tratamentul unui cretin adesea produce revenirea la normal a creșterii fizice, dar dezvoltarea sa mintală va fi permanent retardată, exceptînd cazurile în care tratamentul s-a instituit din primele luni după naștere,

REFERINȚE

- Burrow, G.N. et al: Thyroid Function and Disease. Philadelphia. W.B.Saunders Co., 1989.
 Delange, F. et al (eds.): Research in Congenital Hypothyroidism. New York, Plenum Publishing Corp., 1989.
 DeLong, G.R. et al (eds.): Iodine and the Brain. New York, Plenum Publishing Corp., 1989.
 Dussault, J.H. and Ruel, J.: Thyroid hormones and brain development. Annu.Rev.Physiol., 49:321, 1987.
 Felig, P. et al (eds.): Endocrinology and metabolism. 2nd ed., New York. McGraw-Hill Book Co., 1987.

- Green, W.L. (ed.): The Thyroid. New York, Elsevier Science Publishing Co., 1987.
 LiVolsi, V.A.: Pathology of the Thyroid. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1989.
 Medeiros-Neto, G.A. and Gaitan, E. (eds.): Frontiers in thyroidology. New York, Plenum Publishing Corp., 1987.
 Pinchers, A. et al (eds.): Thyroid Autoimmunity. New York, Plenum Publishing Corp., 1987.
 Samuels, H.H. et al: Regulation of gene expression by thyroid hormone. Annu.Rev.Physiol., 51:623, 1989.

INTREBĂRI

1. Explicați anatomia funcțională a secreției și eliberării în sânge a hormonilor tiroidieni metabolici.
2. Care este importanța captării iodului pentru sinteza hormonilor tiroidieni?
3. Enumerați treptele chimice ale sintezei hormonilor tiroidieni în interiorul structurii tireoglobulinei.
4. Explicați depozitarea tireoglobulinei și eliberarea de hormoni tiroidieni metabolici din tireoglobulină în sângele circulant.
5. Cum sînt transportate către țesuturi tiroxina și triiodotironina?
6. Explicați mecanismul prin care hormonii tiroidieni determină creșterea sintezei proteice în celule și arătați cum aceasta afectează rata metabolică din organism.
7. Care este efectul hormonilor tiroidieni asupra sistemelor enzimatice celulare, în special asupra sistemelor de enzime din mitocondrie?
8. Care este efectul hormonului tiroidian în creștere, în special la copil?
9. Explicați pe scurt efectele hormonului tiroidian asupra metabolismului glucidic, lipidic, greutateii corporale, funcționării sistemului cardiovascular, funcției tractului gastrointestinal, funcției sistemului nervos central, tremorului muscular și somnului.
10. Care sînt structurile chimice ale TRH și TSH, și care sînt rolurile lor în controlul secreției hormonilor tiroidieni?
11. Care sînt mecanismele de feedback din țesuturile corpului către hipotalamus, hipofiză și glanda tiroidă care joacă roluri importante în reglarea secreției hormonilor tiroidieni?
12. Explicați cauzele și efectele hipertiroidismului.
13. Ce este exoftalmia și care sînt cauzele ei?
14. Ce se înțelege prin gușa coloidă endemică și care sînt cauzele ei?
15. Care sînt cauzele hipotiroidismului și care sînt efectele sale în organism?
16. Ce este mixedemul și de ce apare în hipotiroidismul sever?
17. Care sînt caracteristicile cretinismului și cum se produce această anomalitate în cazul insuficienței hormonilor tiroidieni?

51

Hormonii corticosuprarenalei

Cele două *glande suprarenale*, fiecare dintre ele cîntărind aproape 4 grame, se întind deasupra polilor superiori ai celor doi rinichi. Fiecare glandă se compune din două părți distincte, *medulosuprarenala* și *corticosuprarenala*. Medulosuprarenala, situată central, reprezintă 20% din glandă, iar activitatea ei este strîns legată de cea a sistemului nervos simpatic; ea secretă hormonii *adrenalina* și *noradrenalina* ca răspuns la stimularea simpatică. La rîndul lor, acești hormoni, acționînd în tot organismul, determină aproape aceleași efecte ca și nervii simpatici. Acești hormoni și efectele lor au fost discutate în detaliu în capitolul 41 în legătură cu sistemul nervos simpatic.

Corticosuprarenala secretă un grup de hormoni complet diferiți, numiți *corticosteroidi*. Toți acești hormoni sînt sintetizați plecînd de la colesterol și, deci, ei au formule chimice similare. Totuși, existența unor diferențe mici între structurile lor moleculare le conferă acestor hormoni numeroase funcții diferite și foarte importante.

Mineralocorticoidii și glucocorticoidii. Corticosuprarenala secretă două tipuri majore de hormoni suprarenalieni, *mineralocorticoidii* și *glucocorticoidii*. În plus față de aceștia, sînt secretate și cantități mici de hormoni sexuali, în special *hormoni androgeni*, care exercită aproximativ aceleași efecte în corp ca și testosteronul, hormonul sexual masculin. În mod normal, aceștia sînt prezenți în cantități atât de mici, încît au o importanță mică, deși în unele anomalii secretorii ale corticosuprarenalei, pot fi secretați în cantități apreciabile care să conducă la apariția unor efecte masculinizante.

Mineralocorticoidii au fost denumiți astfel din cauza efectelor lor asupra electroliților din lichidul extracelular, în particular sodiul și potasiul. *Glucocorticoidii* au fost denumiți astfel datorită efectului lor important de creștere a concentrației sanguine a glucozei. Totuși, glucocorticoidii au și efecte suplimentare atît asupra metabolismului proteinelor, cît și asupra metabolismului lipidic, care sînt, probabil, la fel, dacă nu chiar mai importante pentru funcționarea organismului, decît efectele asupra metabolismului glucidic.

Din cortexul suprarenal au fost izolați peste 30 de steroizi diferiți, dar numai 2 dintre aceștia sînt de importanță majoră pentru funcția endocrină în corpul uman: *aldosteronul*, care este principalul mineralocorticoid și *cortizolul*, care este principalul glucocorticoid.

Biochimia hormonilor corticosuprarenalei

Figura 51-1 ilustrează formulele chimice ale aldosteronului și cortizolului. *Aldosteronul* are un atom de oxigen legat la carbonul 18 din nucleul de colesterol, care este cel mai important în conferirea activității mineralocorticoide a aldosteronului. Activitatea glucocorticoidă a *cortizolului* este datorată, în principal, de prezența unei grupări ceto la carbonul 3 și hidroxilarea atomilor de carbon 11 și 21.

În afară de aldosteron și cortizol, care sînt principalii hormoni mineralocorticoid și respectiv glucocorticoid, sînt secretați în mod normal de către cortexul adrenal și mici cantități de alți steroizi avînd unul sau amîndouă din aceste tipuri de activități. Există numeroși alți hormoni steroizi, care nu se sintetizează în glandele suprarenale, ci care au fost sintetizați artificial și care sînt utilizați în diferite scheme terapeutice. Cei mai importanți dintre acești hormoni corticosuprarenalieni sînt următorii:

Mineralocorticoidi
 Aldosteronul (foarte puternic, realizează 95% sau mai mult din toată activitatea mineralocorticoidă).

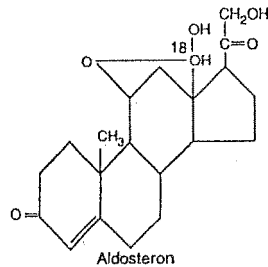
Dezoxicorticosteronul (1/15 din activitatea aldosteronului, secretat în cantități foarte mici).

Corticosteronul (activitate slabă).

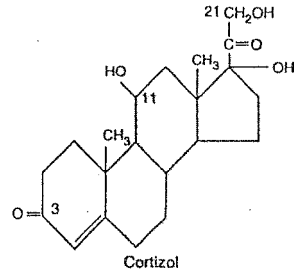
9- α -Fludrocortison (sintetic, pușin mai puternic decît aldosteronul).

Glucocorticoidi

Cortizolul (foarte puternic, răspunde de aproape 95% din activitatea glucocorticoidă).



Aldosteron



Cortizol

Fig.51-1. Cel doi corticosteroidi importanți.

Corticosteronul (aproape 4% din activitatea totală glucocorticoidă, dar mult mai puțin puternic decât cortizolul). Cortizonul (sintetic, aproape la fel de puternic ca și cortizolul).

Prednisonul (sintetic, de patru ori mai puternic decât cortizolul).

Dexametazona (sintetic, de 30 de ori mai puternic decât cortizolul).

ROLURILE MINERALOCORTICOIZILOR – ALDOSTERONUL

Încetarea secreției corticosuprenale produce de obicei moartea în intervalul de la 3 zile la 2 săptămâni dacă pacientul nu primește terapie intensivă cu săruri sau terapie mineralocorticoidă. Fără mineralocorticoizi, concentrația de potasiu din lichidul extracelular crește în mod marcat, concentrațiile sodiului și clorului scad, iar volumul total al lichidului extracelular și volumul singelui de asemenea devin reduse. Pacientul dezvoltă în curând o scădere a debitului cardiac care conduce la o stare asemănătoare șocului, urmată de moarte. Această cascadă de evenimente poate fi prevenită prin administrarea de aldosteron sau alt mineralocorticoid. Deci, mineralocorticoizii sînt destinați să fie acea parte dintre hormonii corticosteroidi, salvatoare imediată a vieții, în timp ce glucocorticoizii au rolul, de o importanță particulară, de a ajuta o persoană să reziste la diferitele tipuri de stress, așa cum vom discuta mai târziu în acest capitol.

Aldosteronul îndeplinește cel puțin 95% din activitatea mineralocorticoidă a secreției corticosuprenale, dar cortizolul, glucocorticoidul major secretat de către cortexul adrenal, are și el un nivel redus de activitate mineralocorticoidă.

Efectele renale ale aldosteronului

De departe, cea mai importantă funcție a aldosteronului este să determine transportul sodiului și potasiului prin pereții tubulari renali și, într-o măsură mai mică, transportul ionilor de hidrogen. Mecanismele acestor efecte au fost discutate în detaliu în capitolul 21. Totuși, să prezentăm pe scurt efectele aldosteronului asupra rinichiului și lichidelor din corp.

Reabsorbția tubulară a sodiului și secreția de potasiu. Vom reaminti din capitolul 21 că aldosteronul determină un transport prin schimb între sodiu și potasiu, adică sodiul se

absoarbe simultan cu excreția potasiului prin celulele epiteliale tubulare, în tubul distal și ductul colector. Deci, aldosteronul determină conservarea sodiului în lichidul extracelular, în timp ce potasiul este excretat în urină.

O concentrație înaltă de aldosteron în plasmă poate reduce pierderea de sodiu prin urină la doar câteva miligrame zilnic. În același timp, pierderea de potasiu în urină crește de mai multe ori.

Invers, încetarea totală a secreției de aldosteron poate determina o pierdere de sodiu prin urină de pînă la 20 de grame pe zi, un nivel egal cu o cincime din tot sodiul din corp. Dar, în același timp, potasiul este conservat cu tenacitate.

Deci, efectul net al excesului de aldosteron din plasmă este creșterea cantității totale de sodiu din lichidul extracelular și scăderea potasiului. La rîndul ei, creșterea reabsorbției tubulare a sodiului determină și reabsorbția apei, în principal datorită faptului că sodiul reabsorbit produce o osmoză a apei prin epitelii tubulari. Astfel, un exces de aldosteron poate crește volumul lichidului extracelular pînă la 10-15% peste nivelul normal, sau volumul poate scădea pînă la 20-25% sub normal în absența aldosteronului.

Hipokaliemia și paralizia musculară; hiperkaliemia și toxicitatea cardiacă. Pierderea prin urină a unei cantități excesive de potasiu sub influența aldosteronului determină o scădere serioasă a concentrației plasmatice de potasiu, adesea de la valoarea normală de 4,5 mEq/l pînă la o valoare de 1-2 mEq/l. Aceasta se numește *hipokaliemie*. Cînd concentrația ionilor de potasiu scade aproximativ jumătate din normal, apare adesea paralizie musculară sau cel puțin o slăbiciune musculară severă. Aceasta se întimplă ca urmare a efectelor asupra membranelor fibrelor musculare și nervoase (vezi capitolul 5), prin care este împiedicată transmiterea potențialelor de acțiune.

Pe de altă parte, într-o deficiență hormonală de aldosteron, concentrația ionului de potasiu în lichidul extracelular poate crește peste normal, determinînd *hiperkaliemie*. Cînd crește de la 60% pînă la 100% peste normal, se manifestă cu putere toxicitatea cardiacă serioasă, inclusiv slăbirea contracției miocardului și aritmii; creșterea în continuare a concentrației potasiului conduce inevitabil la stop cardiac.

Efectul aldosteronului de creștere a secreției tubulare de ioni de hidrogen, cu apariția unei alcaloze ușoare. Deși aldosteronul, în principal, determină secreția potasiului în tub la schimb cu reabsorbția sodiului, la un nivel mult mai mic el produce secreția ionilor de hidrogen în schimbul sodiului. Efectul evident este de scădere a concentrației ionilor de hidrogen în lichidul extracelular. Totuși, acest efect nu este unul puternic, de obicei el producînd doar un grad mic de alcaloză.

Efectul aldosteronului asupra funcției circulatorii. În absența secreției de aldosteron, o scădere a volumului lichidului extracelular pînă la 20-25% din normal și o scădere comparabilă a volumului plasmatic determină dezvoltarea rapidă a *șocului circulator*. Într-adevăr, în absența completă a aldosteronului, o persoană netratată cu aport extern de sare și/sau fără administrare de mineralocorticoizi de sinteză, va muri prin șoc circulator în interval de 4 pînă la 8 zile.

În cazul hipersecreției de aldosteron, se constată o creștere a volumului lichidului extracelular cît și a volumului sanguin și a debitului cardiac. Toate acestea pot crește, în primele câteva zile ale excesului de aldosteron, pînă la 15-25% peste normal, dar după apariția compensărilor, volumul și debitul cardiac revin, de obicei, la nu mai mult de 5-10% peste valorile normale. Cu toate acestea, după o perioadă mai lungă de timp, chiar și aceste mici creșteri sînt suficiente să producă hipertensiune moderată pînă la severă, așa cum vom discuta mai departe în acest capitol în legătură cu aldosteronismul primar.

Mecanismul celular de acțiune al aldosteronului

Deși de mai mulți ani sînt cunoscute toate efectele mineralocorticoizilor în organism, acțiunea principală a aldosteronului asupra celulelor tubulare pentru a crește transportul sodiului este încă doar parțial cunoscută. Secvența evenimentelor care conduc la creșterea reabsorbției sodiului pare să fie următoarea:

În primul rînd, datorită solubilității sale în lipidele membranelor celulare, aldosteronul difuzează în interiorul celulelor epiteliale tubulare.

În al doilea rînd, în citoplasma celulelor tubulare, aldosteronul se combină cu un *receptor proteic* cu specificitate mare, o proteină cu o asemenea configurație stereomoleculară încît nu se combină decât cu aldosteronul și alți cîțiva compuși extrem de asemănători.

În al treilea rînd, complexul aldosteron-receptor difuzează în nucleu unde induce transcripția unor porțiuni specifice din ADN pentru a se forma unul sau mai multe tipuri de ARN-mesager, corelat cu procesul de transport al sodiului și potasiului.

În al patrulea rînd, ARN mesager difuzează în citoplasmă, unde împreună cu ribozomii, determină sinteza proteică. Proteina formată reprezintă una sau mai multe enzime, sau substanțe de transport, necesare transportului sodiului și potasiului, probabil o ATP-ază specifică care catalizează transferul de energie din ATP-ul citoplasmatic către mecanismul de transport sodiu-potasiu din membrana celulară.

Astfel, aldosteronul nu are efect imediat asupra transportului de sodiu și potasiu, dar trebuie așteptată secvența evenimentelor care conduc la formarea substanței sau substanțelor intracelulare specifice necesare transportului. Sînt necesare aproximativ 20 pînă la 30 de minute înainte de apariția unui ARN nou în celule, și aproximativ 45 de minute pentru ca ratele de transport ale sodiului și potasiului să înceapă să crească; efectul atinge maximum numai după mai multe ore.

Reglarea secreției de aldosteron

Reglarea secreției aldosteronului este atît de întim legată de reglarea concentrației electroliților lichidului extracelular, a volumului lichidului extracelular, a volumului sanguin, a

presiunii arteriale și a multor alte aspecte ale funcției renale, încît nu este posibilă discutarea reglării secreției aldosteronului independent de toți acești factori. Acest subiect a fost deja prezentat în capitolul 22, la care cititorul se va raporta. Totuși, este important să enumerăm aici, de asemenea, factorii cei mai importanți cunoscuți ca avînd roluri esențiale în reglarea secreției de aldosteron. În ordinea probabilității a importanței lor ei sînt:

1. Creșterea concentrației ionului de potasiu în lichidul extracelular stimulează secreția;
2. Creșterea activității sistemului renin-angiotensină stimulează secreția;
3. Creșterea cantității de sodiu din sînge *inhibă* secreția;
4. Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) din glanda hipofiză anterioară stimulează secreția.

Efectul pronunțat puternic al ionilor de potasiu este extrem de important, deoarece el stabilește un puternic mecanism feedback de control al concentrației ionilor de potasiu din lichidul extracelular după cum urmează: (1) O creștere a concentrației ionilor de potasiu determină creșterea secreției de aldosteron. (2) Aldosteronul, la rîndul lui, afectează puternic rinichii, determinînd creșterea secreției de potasiu. (3) Prin urmare, concentrația ionilor de potasiu revine la normal. Acest efect al ionilor de potasiu asupra secreției de aldosteron rezultă din influența directă a ionilor de potasiu asupra celulelor corticosuprenale însele, deși mecanismul intracelular nu este cunoscut.

Cînd un animal sau o ființă umană este supusă unei diete sărace în sodiu, după mai multe zile, rata de secreție a aldosteronului crește marcat chiar dacă concentrația ionilor de sodiu din lichidele organismului nu scade semnificativ. S-au emis următoarele sugestii în legatură cu cauza acestui fenomen:

1. Diminuarea sodiului duce la diminuarea volumului lichidului extracelular, rezultînd scăderea debitului cardiac și a fluxului sanguin renal. Scăderea fluxului sanguin renal determină creșterea sintezei de angiotensină, care stimulează secreția de aldosteron.
2. Scăderea sodiului determină retenția potasiului de către rinichi. Creșterea potasiului poate conduce, de asemenea, la creșterea secreției de aldosteron.

Efectul sistemului renin-angiotensină asupra secreției de aldosteron. Infuzia, la animalul de experiență, a unor cantități moderate de angiotensină poate determina creșterea secreției de aldosteron de pînă la 8 ori valorile normale. Totuși, dacă infuzia de angiotensină este continuată, rata secreției de aldosteron scade în aproape 12 ore pînă la valori de numai 50-100% peste normal. Chiar și așa, în multe situații clinice, sistemul renin-angiotensină este cauza secreției excesive de aldosteron datorită formării adesea a unor cantități enorme de angiotensină.

ROLURILE GLUCOCORTICOIZILOR

Chiar dacă mineralocorticoizii pot salva viața unui animal adrenalectomizat, organismul său mai nu poate avea funcțiile normale. Astfel, sistemele metabolice de utilizare a glucidelor, proteinelor și lipidelor sînt mult derreglate. Mai mult, fără hormoni glucocorticoizi, animalul nu poate rezista tipurilor diferite de stress fizic și chiar psihic, iar îmbolnăviri minore, cum ar fi infecțiile tractului respirator, pot conduce la moarte. De aceea, în mod legitim, se consideră că

glucocorticoizii au funcții la fel de importante pentru menținerea vieții animalului ca și mineralocorticoizii. Funcțiile acestea vor fi explicate în cele ce urmează.

Cel puțin 95% din activitatea glucocorticoidă a secrețiilor corticosuprenale rezultă din secreția de *cortizol*, cunoscut și sub numele de *hidrocortizon*. În plus, o mică parte din activitatea glucocorticoidă este susținută de *corticosteron*, care este secretat în cantități mici.

Efectele cortizolului asupra metabolismului glucidic

Stimularea gluconeogenezei. De departe cel mai cunoscut efect metabolic al cortizolului ca și al altor glucocorticoizi este acela de stimulare a gluconeogenezei (formarea de glucoză din proteine și alte câteva substanțe) în ficat, uneori crescând rata gluconeogenezei de 6 până la 10 ori. Aceasta rezultă în special din două efecte ale cortizolului:

În primul rând, nivelul tuturor enzimelor necesare conversiei aminoacizilor în glucoză este crescut în celulele hepatice. Aceasta se datorează faptului că glucocorticoizii activează transcripția ADN-ului în nucleul celulei hepatice asemănător cu modul de acțiune al aldosteronului în celulele tubulare renale, cu formarea de ARN-mesager care, la rândul lui, conduce la așezarea în ordine a enzimelor necesare gluconeogenezei.

În al doilea rând, cortizolul determină mobilizarea aminoacizilor din țesuturile extrahepatice, în special din mușchi. Ca rezultat, crește numărul aminoacizilor plasmatici capabili să intre în procesul gluconeogenetic al ficatului, și astfel să faciliteze formarea de glucoză.

Scăderea utilizării glucozei de către celule. Cortizolul determină, de asemenea, scăderea ratei de utilizare a glucozei de către celule. Deși cauza acestui efect nu este cunoscută, cei mai mulți fiziologi cred că, undeva între punctul de intrare al glucozei în celulă și degradarea sa finală, cortizolul acționează direct scăzând rata de utilizare a glucozei.

Creșterea glicemiei și diabetul suprarenal. Ambele efecte descrise până acum, atât creșterea gluconeogenezei cât și scăderea ratei de utilizare a glucozei de către celule, conduc la creșterea concentrației sanguine a glucozei. Creșterea concentrației glucozei sanguine este uneori atât de mare, 50% sau mai mult peste normal, încât se justifică denumirea de *diabet suprarenal* (însemnând creșterea concentrației sanguine a glucozei); el are multe asemănări cu diabetul hipofizar, care a fost discutat în capitolul 49, dar este cu totul diferit de diabetul determinat de lipsa insulinei.

Efectele cortizolului asupra metabolismului proteinelor

Scăderea proteinelor celulare. Unul dintre efectele principale ale cortizolului asupra sistemelor metabolice din corp este scăderea rezervelor de proteine în aproape toate celulele din corp cu excepția celor din ficat. Această scădere este produsă atât prin reducerea sintezei proteice, cât și prin creșterea catabolismului proteinelor în celule. Amândouă aceste efecte pot rezulta din scăderea transportului aminoacizilor în țesuturile extrahepatice, discutată mai departe, dar aceasta probabil nu este singura cauză, deoarece,

de asemenea, cortizolul deprimă formarea de ARN în multe țesuturi extrahepatice, în special în mușchi și țesutul limfatic.

Cortizolul determină creșterea proteinelor din ficat și plasmă. În același timp cu scăderea proteinelor oriunde în corp, proteinele hepatice cresc. Mai mult, proteinele plasmatică (care sînt produse de ficat și apoi eliberate în sânge) sînt de asemenea crescute. Acestea sînt excepții raportate la scăderea proteinelor, care apare peste tot în corp. Această diferență este probabil determinată de creșterea enzimelor hepatice necesare pentru sinteza proteinelor.

Creșterea aminoacizilor în sânge, scăderea transportului de aminoacizi în celulele extrahepatice și creșterea transportului în celulele hepatice. Studiul recent pe țesuturi izolate au demonstrat efectul depresor al cortizolului asupra transportului de aminoacizi în celulele musculare, și poate și în alte celule extrahepatice. Dar, prin contrast, el crește transportul în celulele hepatice.

Creșterea concentrației plasmatică a aminoacizilor, plus mărirea transportului aminoacizilor de către cortizol în celulele hepatice ar putea sta, cel puțin în parte, la baza utilizării sporite a aminoacizilor de către ficat în prezența cortizolului – aceste efecte ar fi următoarele: (1) creșterea ratei de dezaminare a aminoacizilor de către ficat, (2) creșterea sintezei proteice în ficat, (3) creșterea formării de proteine plasmatică de către ficat, și (4) creșterea conversiei aminoacizilor în glucoză, adică toate acestea însemnând creșterea gluconeogenezei.

Astfel, este posibil ca cele mai multe efecte ale cortizolului asupra sistemelor metabolice din corp să fie explicate foarte simplu prin această capacitate a cortizolului de a mobiliza aminoacizii.

Efectele cortizolului asupra metabolismului lipidelor

Mobilizarea acizilor grași. Cortizolul facilitează mobilizarea acizilor grași din țesutul adipos, în mare măsură în aceeași manieră în care realizează mobilizarea aminoacizilor din mușchi. În urma acestei acțiuni crește concentrația acizilor grași liberi din plasmă, ca și utilizarea lor pentru producerea energiei. Cortizolul crește moderat oxidarea intracelulară a acizilor grași, probabil în urma reducerii disponibilității de produși glicoliciți pentru metabolism.

Creșterea mobilizării lipidelor, combinată cu intensificarea oxidării lor intracelulare, este unul din factorii care ajută la comutarea sistemelor metabolice intracelulare de la utilizarea glucozei pentru energie la utilizarea acizilor grași, mai ales în timpul înfometării și a altor tipuri de stress. Totuși, acest mecanism al cortizolului necesită mai multe ore pentru a se dezvolta; el nu este la fel de rapid și puternic ca efectul similar produs de scăderea insulinei și pe care-l vom discuta în capitolul ce urmează. Cu toate acestea, el este un factor de conservare a glucozei și glicogenului din corp pentru o perioadă lungă de timp.

Alte efecte ale cortizolului

Rolul cortizolului în diferitele tipuri de stress. Este uimitor cum aproape în orice tip de stress, indiferent dacă este fizic sau neurogenic, are loc o creștere marcată de ACTH (hormon adrenocorticotrop) secretat de către hipofiza

anterioară, urmată la interval de câteva minute de o creștere mare a secreției de cortizol de către glanda corticosuprenală. Iată care sînt câteva din tipurile de stress care determină creșterea eliberării de cortizol:

1. Aproape orice tip de traumatism.
2. Infecția.
3. Căldura și frigul intense.
4. Injecție cu noradrenalină și alte medicamente simpatomimetice.
5. Actul chirurgical.
6. Injecția unor substanțe necrozante în piele.
7. Limitarea mișcărilor unui animal.
8. Aproape orice boală debilitantă.

Astfel, o varietate foarte largă de stimuli nespecifici poate determina o creștere marcată a secreției de cortizol de către cortexul adrenal.

Cu toate că se cunoaște această creștere frecventă a secreției de cortizol în situații de stress, încă nu sîntem siguri dacă ea are un beneficiu semnificativ pentru animal. Se presupune, dar sînt la fel de plauzibile și alte explicații, că glucocorticoizii determină mobilizarea rapidă a aminoacizilor și grăsimilor din depozitele lor celulare, punîndu-le la dispoziție pentru producerea energiei, precum și pentru sinteza altor compuși necesari diferitelor țesuturi ale organismului. Într-adevăr, este bine cunoscut faptul că, atunci cînd proteinele sînt eliberate de majoritatea celulelor țesulare, celulele hepatice pot utiliza aminoacizii mobilizați pentru formarea glucozei și sinteza de proteine noi. De asemenea, s-a arătat că țesuturile temporar sărăcite de proteine, pot utiliza aminoacizii mobilizați în vederea sintetizării de proteine noi, esențiale pentru viața propriilor celule. Se poate ca aminoacizii să fie utilizați pentru sinteza unor substanțe intracelulare esențiale ca purinele, pirimidinele și creatinfosfatul, care sînt necesare pentru menținerea vieții celulei.

Efectele antiinflamatorii ale cortizolului. Cînd un țesut este afectat de traumatism, infecție cu bacterii, sau pe altă cale, el aproape totdeauna devine inflamăat. Inflamația produce mai multe distrugerii în țesut decît afecțiunea însăși. De obicei, administrarea unor cantități mari de cortizol poate bloca această inflamație sau chiar să inverseze multe dintre efectele ei, o dată începute.

În principal, inflamația are cinci stadii importante: (1) eliberarea de către celulele țesuturilor afectate a unor substanțe care activează procesele inflamatorii – substanțe chimice ca histamina, bradikina și enzime proteolitice; (2) creșterea fluxului sanguin în aria inflamată, determinată de unii produși eliberați de țesuturi, aspect care poartă numele de *eritem*; (3) extravazarea din capilarele din zonele afectate a unor cantități mari de plasmă aproape pură, urmată de coagularea lichidului țesular, ceea ce determină *edemul de tip pufos*; (4) infiltrarea arii cu leucocite; și, în final, (5) vindecarea țesutului, care este adesea însoțită, cel puțin parțial, de o creștere de țesut fibros cicatricial.

Unul dintre cele mai importante efecte antiinflamatorii ale cortizolului este capacitatea sa de a determina *stabilizarea membranelor lizozomale intracelulare*; adică cortizolul face mult mai dificilă față de normal ruperea membranelor lizozomale. Prin urmare, cele mai multe din enzimele proteolitice eliberate de celulele afectate și care determină inflamația (multe dintre aceste enzime sînt formate în lizozomi), sînt eliberate în cantități mult diminuate.

Chiar dacă procesul inflamator este bine instalat, administrarea de cortizol poate adesea să reducă inflamația în decurs de ore pînă la mai multe zile. Efectul imediat este acela de

blocare a celor mai importanți factori care promovează inflamația. Apoi rata vindecării crește apreciabil. Acest efect rezultă din activitatea acestorași factori care permit organismului să reziste la multe alte tipuri de stress fizic cînd sînt eliberate cantități mari de cortizol; probabil, grăbirea vindecării rezultă din mobilizarea aminoacizilor și utilizarea lor la repararea țesuturilor afectate; poate să rezulte, de asemenea, din creșterea nivelurilor de glucoză și acizi grași disponibili pentru producerea energiei celulare; sau poate că el depinde de efectul catalitic al cortizolului în procesul de inactivare sau îndepărtare a produșilor reacției inflamatorii.

Indiferent de mecanismele precise prin care apar efectele antiinflamatorii, acest efect al cortizolului poate juca un rol major în combaterea unor tipuri de îmbolnăviri, ca artrita reumatoidă, febra reumatică și glomerulonefrita acută. Toate acestea sînt caracterizate de o inflamație locală severă, și efectele dăunătoare asupra organismului sînt determinate în principal de inflamația însăși, și nu de alte aspecte ale bolii. Cînd la pacienții cu aceste boli sînt administrați cortizol sau alți glucocorticoizi, inflamația se reduce, aproape invariabil, într-un interval de 24 pînă la 48 de ore; chiar numai pentru aceasta, cortizolul singur, deși nu corectează patologia afecțiunii de bază, ci numai previne efectele distrugătoare ale răspunsului inflamator, poate fi considerat ca o soluție terapeutică pentru salvarea vieții.

Reglarea secreției de cortizol – hormonul adrenocorticotrop (ACTH)

Controlul secreției de cortizol prin ACTH. Spre deosebire de secreția aldosteronului de către cortexul adrenal, care este controlată în principal de acțiunea *directă* a potasiului și angiotensinei asupra celulelor adrenocorticale însele, aproape nici un alt stimul nu are efecte directe asupra celulelor adenale pentru a controla secreția de cortizol. În schimb, secreția de cortizol este controlată aproape în întregime de către *hormonul adrenocorticotrop* (ACTH) secretat de către glanda hipofiză anterioară, așa cum se vede în figura 51-2. Acest hormon, denumit și *corticotropină* sau *adrenocorticotropină*, este un lanț mare polipeptidic compus din 39 de aminoacizi. De asemenea, el crește și producția de androgeni suprarenalieni de către cortexul adrenal. Și pentru secreția de aldosteron sînt necesare cantități mici de ACTH, el avînd un rol permisiv ce permite altor factori mai importanți să-și exercite controlul lor mult mai puternic.

Controlul hipotalamic asupra secreției de ACTH – hormon de eliberare a corticotropinei (CRH). În același mod în care și alți hormoni hipofizari sînt controlați de către hormoni hipotalamici de eliberare (releasing), denumiți și factori de eliberare, tot astfel, un factor important de eliberare controlează secreția de ACTH. Acesta este denumit *hormonul de eliberare al corticotropului* (*corticotropin releasing hormon* – CRH). El este un *peptid mic* secretat în capilarele plexului primar din sistemul port hipofizar, situat în eminența mediană din hipotalamus, și apoi este transportat în glanda hipofiză anterioară, unde induce secreția de ACTH.

În absența CRH, glanda hipofiză anterioară poate secreta doar cantități mici de ACTH. În schimb, cele mai multe din cauzele care determină creșterea ratei de secreție a ACTH-ului inițiază această secreție prin semnale care pleacă din hipotalamus și apoi sînt transmise de către CRH hipofizei anterioare.

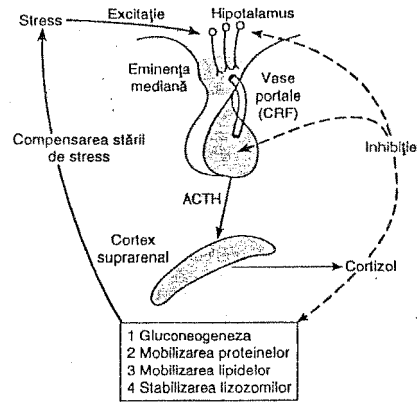


Fig.51-2. Mecanismul reglării secreției glucocorticoide

Efectul stress-ului fiziologic asupra secreției de ACTH. S-a arătat mai devreme în acest capitol că aproape orice tip de stress fizic sau psihic, poate conduce în interval de câteva minute la creșterea apreciabilă a secreției de ACTH și prin urmare și de cortizol; aceasta din urmă poate crește de până la 20 de ori. Acest efect este ilustrat sugestiv de diagramele din figura 51-3, care arată creșterea, de mai multe ori, a concentrației plasmatice de corticosteron la un șobolan, la câteva minute după fracturarea oaselor gambei (la șobolan, corticosteronul este glucocorticoidul principal secretat de cortexul adrenal în locul cortizolului). Se crede că în timpul unui stress, stimulii dureroși sînt transmiși mai întâi ascendent prin trunchiul cerebral, în aria perifornică a hipotalamusului și de aici în nucleul paraventricular din hipotalamus și eventual în eminiența mediană, așa cum se vede în figura 51-2, unde CRH este secretat și eliberat în sistemul port hipofizar.

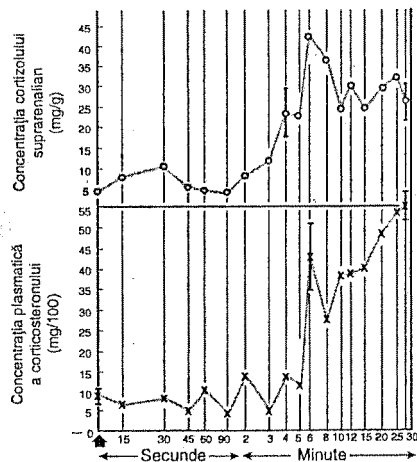


Fig. 51-3. Răspunsul rapid al cortexului suprarenalei de șobolan, la stress-ul provocat de fractura tibiei și fibulei (După Dr. Guillemin, Dear și Lipscomb).

În câteva minute, întreaga această secvență de control conduce la eliberarea în sânge a unei cantități mari de glucocorticoizi.

Efectul inhibitor al cortizolului asupra hipotalamusului și hipofizei anterioare – scăderea secreției de ACTH. Cortizolul are efecte feedback negative directe asupra (1) hipotalamusului, scăzînd formarea de CRH, și (2) a hipofizei anterioare, scăzînd formarea de ACTH. Aceste feedback-uri ajută la reglarea concentrației plasmatice de cortizol. Adică, ori de cîte ori concentrația devine prea mare, aceste feedback-uri, în mod automat, readuc concentrația înapoi la normal.

Sistemul de control al secreției cortizolului – rezumat. Figura 51-2 ilustrează întregul sistem de control al secreției cortizolului. Organul-cheie al acestui control este hipotalamusul, care este stimulat de către diferitele tipuri de stress. Stress-urile activează întregul sistem provocînd eliberarea rapidă a cortizolului, care, la rîndul lui, inițiază o serie de efecte metabolice directe pentru îndepărtarea caracterului dăunător al stării de stress. În plus, există și un efect de feedback direct al cortizolului asupra hipotalamusului și hipofizei anterioare, prin care concentrația de cortizol în plasmă scade, atunci cînd nu mai există starea de stress. Totuși, stimulii de stress sînt unii foarte puternici; ei pot adesea să întrerupă controlul feedback inhibitor exercitat direct de către cortizol.

Secreția de hormon melanocito-stimulator (MSH) concomitent cu cea de ACTH

Cînd hipofiza anterioară secretă ACTH, sînt secretați simultan alți cîțiva hormoni cu structuri chimice similare, în special *hormonul melanocito-stimulator* (MSH). În condiții normale, acest hormon nu este secretat în cantități semnificative din punct de vedere al acțiunii sale în organism, situație care se schimbă atunci cînd secreția de ACTH crește mult, ca în boala Addison, care va fi discutată mai tîrziu.

MSH stimulează *melanocitele*, localizate din abundență în pielea la marginea dintre derm și epiderm, să formeze pigment *melanic*, care se va dispersa în celulele epidermului. Injectarea de hormon melanocito-stimulator la o persoană, timp de 8 pînă la 10 zile, poate conduce la închiderea putenică la culoarea a pielii. Efectul este mai mare la persoanele la care culoarea pielii este genetic închisă față de persoanele cu pielea de culoare albă.

La unele animale inferioare, există un "lob" intermediar al glandei hipofize, numit *pars intermedia*, dezvoltat mult, situat între lobi hipofizari anterior și posterior. Acest lob secretă în mod special cantități mari de hormon melanocito-stimulator. Mai mult, această secreție este controlată independent de către hipotalamus ca răspuns la intensitatea stimulilor luminoși la care este expus un animal sau ca răspuns la alți factori din mediu inconjurător. De exemplu, unele animale arctice au vara blana de culoare închisă, în timp ce iarna blana lor este de culoare albă.

ACTH-ul, din cauza similitudinii sale cu MSH-ul, are a 30-a parte din activitatea melanocito-stimuloare a acestuia din urmă. În schimb, la om, cantitățile de MSH secretate sînt extrem de mici, pe cînd acelea de ACTH sînt mari, de aceea ACTH-ul este considerat mai important în mod normal decît MSH-ul pentru determinarea nivelului de melanină din piele.



Fig.51-4. Pacient cu boală Cushing înainte de adrenalectomie subtotală (stînga) și după adrenalectomia subtotală (dreapta). (Colecția Dr. Leonard Posey).

PATOLOGIA CORTICOSUPRARENALEI

Boala Addison - hipocorticismul

Boala Addison rezultă în urma incapacității corticosuprarenalei de a sintetiza hormonii corticosuprarenali, care, cel mai frecvent, este determinată de *atrofia primară* a cortexului adrenal, probabil în urma unui proces autoimun dirijat împotriva acestuia dar, de asemenea, frecvent determinată și de distrugerile provocate de un proces tuberculos sau de invazia canceroasă. Iată care sînt tulburările principale din boala Addison:

Deficitul mineralocorticoid. Insuficiența secreției de aldosteron scade reabsorbția sodiului și, în consecință, permite pierderea din abundență prin urină a ionilor de sodiu, de clor și a apei. Rezultatul net este scăderea marcată a volumului lichidului extracelular. Mai mult, persoana respectivă dezvoltă o hiperkaliemie (exces de potasiu în lichidul extracelular) și acidoză din cauza scăderii cantității de potasiu și hidrogen excretați la schimb cu reabsorbția ionilor de sodiu.

În urma scăderii volumului lichidului extracelular, volumul plasmatic scade și el, concentrația de hematii crește mult, debitul cardiac scade și pacientul poate muri prin șoc. Moartea apare adesea la un pacient netratat în 4 zile pînă la 2 săptămîni după încetarea secreției mineralocorticoide.

Deficitul glucocorticoid. Pierderea secreției de cortizol la o persoană cu boala Addison face imposibilă menținerea concentrației normale de glucoză din sânge între mese din cauza incapacității de a sintetiza prin gluconeogenază cantități semnificative de glucoză. Mai mult, scăderea cortizolului reduce mobilizarea proteinelor și grăsimilor din țesuturi, prin aceasta depimînd și multe alte funcții metabolice din corp. Această "lenevire" a mobilizării energiei cînd cortizolul nu este disponibil este unul dintre efectele păgubitoare majore ale insuficienței de glucocorticoizi. Deci, chiar și atunci cînd există în exces cantități de glucoză și alte nutrimente, mușchii pacientului sînt totuși slăbiți, ceea ce arată că glucocorticoizii sînt de asemenea necesari pentru menținerea și a altor funcții metabolice ale țesuturilor în afara metabolismului energetic simplu.

Lipsa unei secreții glucocorticoide adecvate face ca o persoană cu boala Addison să fie foarte susceptibilă la efectele

nocive ale diferitelor tipuri de stress, și astfel, uneori, chiar o infecție respiratorie ușoară poate provoca moartea.

Tratamentul unei persoane cu boala Addison. O persoană cu boala Addison poate trăi în viață în câteva zile din cauza unei slăbiciuni extreme și eventual a șocului circulator. Dacă o asemenea persoană primește cantități mici de glucocorticoizi și de mineralocorticoizi, administrate zilnic, ea poate să trăiască timp de mulți ani.

Criza addisoniană. Așa cum s-a arătat mai devreme în acest capitol, în cazul unor tipuri diferite de stress-uri fizice sau psihice, organismul răspunde ocazional prin secreția unor cantități mari de glucocorticoizi. La o persoană cu boala Addison, debitul de glucocorticoizi nu crește în timpul stress-ului. Ori de cîte ori o asemenea persoană este supusă diferitelor tipuri de traumatisme, boli, sau alte stress-uri, ca de exemplu intervențiile chirurgicale, ea dezvoltă o nevoie acută pentru cantități excesive de glucocorticoizi, care trebuie furnizați în cantități de ordinul a zece ori sau mai mult față de normal pentru a preveni afectarea severă sau chiar moartea.

Nevoia de asemenea cantități extreme de glucocorticoizi, ca și tabloul debilitant asociat în timpul stress-ului, se numește *criza addisoniană*.

Boala Cushing – hipercorticismul

Hipersecreția de cortizol de către cortexul adrenal determină un complex de efecte hormonale numit boala Cushing, și care poate apare fie în urma existenței unei tumori secretante de cortizol, fie prin hiperplazia generală a cortexului adrenal al celor două glande. Hiperplazia, la rîndul ei, este adesea determinată de creșterea secreției de ACTH de către hipofiza anterioară. Cele mai multe aspecte patologice ale bolii Cushing se datorează nivelului anormal de cortizol, dar, adesea, și creșterea secreției de androgeni poate să aibă o asemenea semnificație patologică.

O caracteristică specială a bolii Cushing este mobilizarea de grăsimi din partea inferioară a corpului, concomitent cu depunerea în exces a acestora în regiunea toracică, ceea ce dă pacientului un aspect de "torace de bizon". Secreția excesivă

de steroizi dă feței un aspect edematos, iar potențialul androgenic al unor hormoni determină acnee și hirsutism (creșterea excesivă a părului facial). Aspectul feței pacientului este acela de "lună plină", așa cum este ilustrat în figura 51-4, la un pacient cu boala Cushing înainte de tratament.

Efectele asupra metabolismului glucidelor și proteinelor. Abundența secreției de hormoni glucocorticoizi din boala Cushing determină creșterea ale glicemiei pînă la valori de 200 mg/100 ml de sînge după mese, ceea ce reprezintă așa numitul diabet adrenal (suprarenal). Acest efect rezultă, în principal, din intensificarea gluconeogenezei.

Efectele glucocorticoizilor asupra catabolismului proteinelor în boala Cushing sînt adesea profunde, producînd o scădere masivă a proteinelor peste tot în organism cu excepția ficatului și plasmelor. Pierderea proteinelor din mușchi, în special, provoacă o stare de slăbiciune extremă. Scăderea sintezelor proteice în tesuturile limfoide conduce la deprimarea sistemului imun, așa încît mulți dintre acești pacienți mor prin infecții. Chiar și fibrele de colagen din țesutul subcutanat sînt diminuate, așa încît țesuturile subcutanate se rup ușor, ceea ce conduce la apariția *striurilor purpurice* (*vergeturi*); acestea sînt cicatrici în care țesuturile subcutanate s-au deștrănat. În plus, scăderea rezervelor de proteine din oase determină *osteoporoză* cu scăderea rezistenței mecanice a oaselor.

Tratamentul bolii Cushing. Tratamentul în boala Cushing constă în îndepărtarea chirurgicală a unei tumori

adrenale, dacă este cazul, sau reducerea secreției de ACTH, dacă este posibil. Glande hipofizare hipertrofiate sau chiar tumori mici hipersecretante de ACTH pot fi îndepărtate chirurgical sau prin microchirurgical sau pot fi distruse prin iradiere. Dacă secreția de ACTH nu poate fi ușor scăzută, singurul tratament care dă satisfacție este adrenalectomia bilaterală urmată de administrarea de steroizi adrenali pentru a face față oricărui insuficiență care poate apare.

Hiperaldosteronismul primar

Ocazional, în zona glomerulară a corticosuprarenalei se poate dezvolta, printre celulele de aici, o tumoră de dimensiuni reduse care secretă cantități mari de aldosteron. Efectele excesului de aldosteron sînt cele discutate mai devreme în acest capitol. Cele mai importante efecte sînt hipokaliemia, o ușoară creștere a volumului lichidului extracelular și a volumului sangvin, creșterea foarte ușoară a concentrației sodiului din plasmă (o creștere de 2 pînă la 3%), și hipertensiune moderată. Ceea ce interesează, sub aspect patologic, în hiperaldosteronismul primar este paralizia musculară determinată de hipokaliemie. Paralizia este cauzată de efectul deprimant al hipokaliemiei asupra transmisiei potențialului de acțiune, așa cum a fost explicat în capitolul 5.

Tratamentul aldosteronismului primar constă de obicei din îndepărtarea chirurgicală a tumorii suprarenale.

REFERINȚE

Burnstein, K.L., and Cidlowski, J.A.: Regulation of gene expression by glucocorticoids. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:683, 1989.
 D'Agata, R., and Chrousos, G.P.: Recent Advances in Adrenal Regulation and Function. New York, Raven Press, 1987.
 DeGroot, L.J. (ed.): *Endocrinology*, 2nd ed. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1989.
 Funder, J.W.: Adrenal steroids: New answers, new questions. *Science*, 237:236, 1987.
 Jones, M.T., and Gilham, B.: Factors involved in the regulation of adrenocorticotropic hormone/β-hipotropic hormone. *Physiol.Rev.*, 68:743 1988.
 Kanner, C.R.: *The Adrenal Gland*, New York, Plenum Publishing Corp., 1983.

Moudgil, V.K. (ed.): *Steroid Receptors in Health and Disease*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
 Parker, L.: *Adrenal Androgens in Clinical Medicine*. San Diego, CA, Academic Press, 1988.
 Quinn, S.J., and Williams, G.H.: Regulation of aldosterone secretion. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:409, 1988.
 Schatzberg, A.F., and Nemeroff, C.B. (eds.): *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*. New York, Raven Press, 1988.
 Seldin, D.W., and Giebisch, G.: *The Regulation of Potassium Balance*. New York, Raven Press, 1989.
 Seldin, D.W., and Giebisch, G.: *The Regulation of Sodium and Chloride Balance*. New York, Raven Press, 1989.

INTREBĂRI

1. Care este diferența între medulosuprarenală și corticosuprarenală?
2. Descrieți, în general, structura chimică a hormonilor corticosuprarenalieni.
3. De ce sînt hormonii corticosuprarenalieni împărțiți în mineralocorticoizi și glucocorticoizi?
4. Care sînt efectele aldosteronului asupra absorbției sodiului și secreției potasiului de către tubii renali?
5. Explicați mecanismul prin care hipokaliemia determină paralizie musculară, și mecanismul prin care hiperkaliemia determină toxicitate cardiacă.
6. Explicați mecanismul celular de acțiune al aldosteronului.
7. Redați pe scurt reglarea secreției de aldosteron. Care sînt efectele specifice ale ionilor de potasiu și ale angiotensinei asupra secreției de aldosteron?
8. Care sînt cei mai importanți glucocorticoizi secretați în corp?
9. Care sînt efectele cortizolului asupra metabolismului glucidic? Cum intensifică cortizolul gluconeogeneza?
10. Care este efectul cortizolului asupra metabolismului proteinelor, în special în mobilizarea aminoacizilor din țesuturile periferice, și care sînt efectele sale asupra proteinelor din ficat și din plasmă?

11. Care sînt efectele cortizolului asupra metabolismului lipidic?
12. Explicați ce se cunoaște în prezent în legătură cu rolul cortizolului în protejarea organismului împotriva diferitelor tipuri de stress.
13. Care este rolul cortizolului în neutralizarea efectelor inflamației, și de ce este astăzi important?
14. Care sînt caracteristicile chimice ale CRH și ale ACTH și care este rolul acestora în controlul secreției glucocorticoide de către corticosuprarenală?
15. Care sînt efectele feedback din organism care ajută la controlul secreției de ACTH de către hipofiza anterioară, și deci și controlul secreției de glucocorticoizi?
16. Care este relația dintre ACTH și hormonul melanocitostimulator și care sînt efectele amîndurora asupra pigmentației?
17. Care sînt cauzele bolii Addison și care sînt anomaliile funcționale pe care le determină în organism?
18. Care sînt cauzele bolii Cushing și care sînt anomaliile funcționale pe care le determină în organism?
19. Care sînt caracteristicile clinice ale hiperaldosteronismului primar și care sînt mecanismele fiziologice ale acestor efecte?

52

Insulina, glucagonul și diabetul zaharat

Pancreasul, alături de funcțiile sale digestive, secretă și doi hormoni importanți, *insulina* și *glucagonul*. Scopul acestui capitol este de a discuta rolul acestor hormoni în reglarea metabolismului glucidic, lipidic și protidic și de asemenea de a aborda pe scurt *diabetul zaharat*, afecțiune determinată de hiposecreția de insulină.

Anatomia funcțională a pancreasului. Pancreasul este alcătuit din două tipuri majore de țesut, așa cum se vede și în figura 52-1: (1) *actinii*, care secretă sucurile digestive în duoden și (2) *insulele Langerhans*, care secretă insulina și glucagonul direct în sînge. Secrețiile digestive ale pancreasului au fost discutate în capitolul 43.

Insulele Langerhans din pancreasul uman conțin trei tipuri majore de celule: celulele *alfa*, *beta* și *delta* care se deosebesc între ele prin structura și caracteristicile lor tinctoriale. Celulele beta secretă insulina, celulele alfa secretă glucagon și celulele delta secretă somatostatina, ale cărei funcții și importanță nu sînt încă bine clarificate.

INSULINA

Insulina este un polipeptid foarte mare (sau o mică proteină), cea umană avînd o greutate moleculară de 5808. Este compusă din două lanțuri de aminoacizi conectate între ele prin punți disulfidice.

Înainte ca insulina să-și exercite funcția, ea trebuie să se lege de o *proteină receptor* de dimensiuni mari situată în membrana celulară.

Funcția de bază a insulinei: activarea receptorilor de pe celulele țintă de către insulina și efectele celulare obținute

Pentru a-și iniția efectele pe celulele țintă, insulina se leagă mai întîi de o proteină-receptor membranară, pe care o

activează. Această proteină-receptor are o greutate moleculară de aproximativ 300000. Receptorul activat, și nu insulina, determină efectele care urmează.

Receptorul pentru insulină este o combinație de patru subunități distincte, legate între ele prin punți disulfidice. *două subunități alfa*, care se află în întregime în afara membranei celulare, și *două subunități beta*, care penetrează prin membrană, un capăt al fiecăreia ajungînd în interiorul citoplasmei celulare. Insulina se leagă de subunitățile α în exteriorul celulei, datorită legăturilor acestora cu subunitățile β, porțiunile din subunitățile β care pătrund în celulă se autofosforilează. Aceasta le face să devină o enzimă activată, o *protein-kinază* locală, care, la rîndul ei, determină fosforilarea multor alte enzime din citosol. Efectul net este activarea unei părți din aceste enzime, în timp ce altele sînt inactivate. Astfel, pe această cale indirectă, insulina dirijează mașinăria metabolică intracelulară pentru a produce efectele dorite. Din păcate din acest punct, mecanismele moleculare sînt în întregime necunoscute.

Efectele finale ale stimulării insulinice sînt evidente. Ele sînt, în fapt, următoarele:

1. În cîteva secunde după ce insulina se leagă de receptorii săi membranari, membranele celulelor musculare, adipocitelor și a multor altor tipuri de celule din organism – constituind aproape 80% din toate celulele – devin foarte permeabile la glucoză. Aceasta permite intrarea rapidă a glucozei în celule. În interiorul celulei, glucoza este imediat fosforilată și devine un substrat pentru toate etapele metabolismului glucidic. Transportul crescut de glucoză rezultă, se pare, din deschiderea porților în interiorul unei proteine transportoare de glucoză, o proteină membranară cu greutatea moleculară de aproximativ 55000.
2. În plus față de creșterea permeabilității membranare la glucoză, membrana celulară devine, de asemenea, mai permeabilă pentru mulți aminoacizi, ioni de potasiu, magneziu și fosfați.

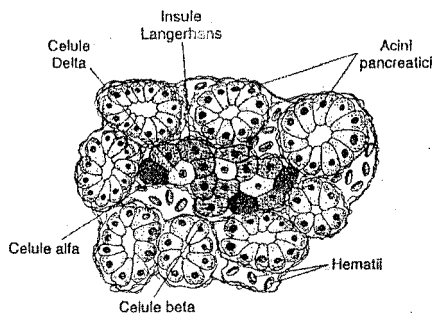


Fig. 52-1. Anatomia funcțională a pancreasului.

- Efecte mai lente apar în decursul următoarelor 10-15 minute, având rolul de a schimba nivelele de activitate a multor alți enzime metabolice intracelulare. Aceste efecte rezultă în principal, din modificarea stării de fosforilare a enzimelor.
- Multe efecte lente continuă să apară în mai multe ore până la câteva zile. Acestea rezultă din modificarea ritmurilor de traducere a ARN-urilor mesager: la nivelul ribozomilor în sensul formării de noi proteine. Efecte chiar și mai lente rezultă și din modificarea ritmurilor de transcripție a ADN-ului în nucleul celular. În acest fel, insulina remodelează o mare parte din mașinăria enzimatică celulară în vederea atingerii scopurilor sale metabolice.

Efectul insulinei asupra metabolismului glicidic

Imediat după un prinz bogat în glucide, glucoza absorbită în sânge determină secreția rapidă de insulină. Insulina, la rândul ei, determină o captare, o stocare și o utilizare rapidă a glucozei în aproape toate țesuturile organismului, dar în special de mușchi, țesutul adipos și ficat.

Efectul insulinei de stimulare a metabolismului glucozei în mușchi

În cea mai mare parte a zilei, țesutul muscular nu depinde de glucoză, ci de acizii grași pentru producerea energiei sale. Principalul motiv este reprezentat de faptul că, în *repauș membrana musculară* este foarte puțin permeabilă la glucoză, excepție făcând momentul când fibra musculară este stimulată de insulină; între mese, cantitatea de insulină secretată este prea mică pentru a determina intrarea în celulele musculare a unor cantități semnificative de glucoză.

Totuși, în două condiții mușchii utilizează mari cantități de glucoză. Una este cea din timpul perioadelor de efort fizic moderat sau greu. Această utilizare a glucozei nu necesită mari cantități de insulină, deoarece fibrele musculare aflate în exercițiu, din motive neînțelese, devin foarte permeabile la glucoză, chiar în absența insulinei, datorită însuși procesului contractil.

Cea de-a doua condiție este perioada de câteva ore postprandial în care mușchii utilizează mari cantități de glucoză. În acest timp concentrația glucozei în sânge (glicemia) este mare; de asemenea pancreasul secretă mari cantități de insulină și această insulină suplimentară determină un transport rapid al glucozei în celulele musculare. Aceasta face ca, postprandial, celulele musculare să utilizeze preferențial glucidele față de acizii grași, deoarece insulina inhibă puternic eliberarea acizilor grași din țesutul adipos. Acest efect îl vom trata în detaliu mai târziu.

Stocarea glicogenului în mușchi. Dacă mușchii nu sînt în exercițiu în timpul perioadei postprandiale și totuși glucoza este transportată din abundență în interiorul celulelor musculare, atunci cea mai mare parte a glucozei, în loc să fie utilizată pentru producerea energiei, este stocată sub formă de glicogen muscular pînă la o limită a concentrației de aproximativ 2%. Glicogenul poate fi mai târziu utilizat de către mușchi în vederea producerii de energie. Este folosit mai ales pentru scurte perioade de necesități energetice extreme ale mușchilor și chiar pentru a produce descărcări de energie anaerobă timp de câteva minute prin desfacerea glicolitică a glicogenului în acid lactic, fapt ce se poate produce chiar în absența oxigenului.

Facilitarea de către insulină a transportului de glucoză prin membrana celulei musculare. Insulina are un efect direct asupra membranei celulei musculare în sensul *facilitării transportului glucozei*. Acesta este ilustrat de rezultatele experimentale cuprinse în diagrama din figura 52-2. Curba inferioară intitulată "control" arată concentrația glucozei libere măsurată în interiorul celulei, fiind insulina nu este prezentă. Ea ilustrează păstrarea valorii aproape zero a concentrației intracelulare a glucozei, în ciuda creșterii concentrației sale extracelulare pînă la 750 mg/dl. Din contră, curba intitulată "insulina" arată creșterea concentrației de glucoză pînă la 400 mg/dl, cînd s-a adăugat insulina. Deci, este clar că insulina poate crește ritmul de transport al glucozei în celulele musculare aflate în repaus de minimum 10-20 de ori.

Efectul insulinei asupra stimulării captării hepatice, stocării și utilizării glucozei.

Unul dintre cele mai importante efecte ale insulinei este de a determina ca cea mai mare parte a glucozei absorbită

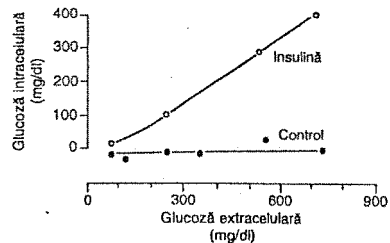


Fig. 52-2. Efectul insulinei de creștere a concentrației de glucoză în interiorul celulelor musculare. Observați că în absența insulinei (control) concentrația glucozei intramusculare rămâne aproape de 0, în ciuda concentrațiilor extracelulare foarte mari ale glucozei. (După Park, Morgan, Kaji și Smith în Eisenstein (ed.): The Biochemical Aspects of Hormone Action. Boston, Little, Brown & Co.)

după un prinz să fie stocată aproape imediat în ficat sub formă de glicogen. Apoi, între mese, deci în lipsa alimentelor, cînd glicemia începe să scadă, glicogenul hepatic este retransformat în glucoză, care este eliberată înapoi în sânge pentru a menține concentrația glucozei sanguine deasupra unui nivel minim.

Mecanismul prin care insulina provoacă captarea și stocarea glucozei în ficat include mai multe trepte aproape simultane:

- Insulina *inhibă fosforilaza hepatică*, enzima care determină desfacerea glicogenului hepatic în glucoză. Aceasta desigur previne distrugerea glicogenului aflat deja în celulele hepatice.
- Insulina determină *creșterea captării* de către hepatocite a glucozei din sânge. Ea realizează acest lucru prin *creșterea activității glucokinazei*, enzima care fosforilează glucoza după ce aceasta a difuzat în hepatocite. O dată fosforilată, glucoza este reținută *temporar* în hepatocite, deoarece glucoza fosforilată nu poate difuza înapoi prin membrana celulară.
- Insulina crește, de asemenea, activitățile enzimelor care stimulează sinteza glicogenului.

Efectul net al tuturor acestor acțiuni este de a crește cantitatea de glicogen din ficat, care se poate realiza pînă la un nivel total de 5-6% din masa hepatică, echivalent cu aproape 100 de grame glicogen stocat.

Eliberarea între mese a glucozei din ficat. După terminarea mesei, cînd glicemia începe să scadă, se produc mai multe evenimente care determină eliberarea glucozei din ficat înapoi în torrentul circulator:

- Scăderea glucozei sanguine determină scăderea secreției pancreatice a insulinei.
- Lipsa insulinei inversează toate efectele citate mai sus legate de stocarea glicogenului, în primul rînd prin stoparea în continuare a sintezei hepatice de glicogen și prin prevenirea captării hepatice ulterioare a glucozei din sânge de către ficat.
- Lipsa insulinei (alături de creșterea glucagonului, care se va discuta mai târziu) activează enzima *fosforilază*, care determină desfacerea glicogenului în *glucozofosfat*.
- Glucozofosfataza*, care a fost inhibată de către insulină, se activează în lipsa insulinei și determină separarea de glucoză a radicalului fosfat; aceasta permite glucozei libere să difuzeze înapoi în sânge.

Astfel, după un prinz cînd glucoza din sânge este în exces, ficatul o îndepărtează, și o restituie în sânge atunci cînd este nevoie de ea, între mese. De obicei, aproape 60% din glucoză de la un prinz este stocată în acest fel în ficat, pentru a se reîntoarce mai târziu în sânge.

Alte efecte ale insulinei asupra metabolismului glucidelor în ficat. Cînd cantitatea de glucoză care intră în celulele hepatice este mai mare decît cea care poate fi stocată sub formă de glicogen, *insulina determină conversia întregii cantități de glucoză în exces în acizi grași*. Din aceștia, în continuare, se sintetizează trigliceride, care la rîndul lor vor intra în componența lipoproteinelor cu densitate foarte mică și vor fi transportate spre țesuturile adipoase și depozitate ca grăsimi.

Insulina *inhibă și gluconeogeneza*, în principal, prin scăderea cantităților și activităților enzimelor hepatice care intervin în gluconeogeneza.

Lipsa de efect a insulinei asupra recaptării glucozei și utilizării ei de către creier

Creierul este total diferit de cele mai multe țesuturi din organism prin aceea că insulina are un efect redus sau chiar absent asupra recaptării sau utilizării glucozei. În schimb, *celulele cerebrale sînt permeabile la glucoză fără ajutorul insulinei*.

În mod particular față de alte celule din corp, celulele cerebrale utilizează pentru producerea energiei doar glucoza. De aceea, este esențial ca nivelul sangvin al glucozei să fie totdeauna menținut deasupra unui prag critic, fapt ce reprezintă una dintre cele mai importante funcții ale sistemului de control al glicemiei. Cînd aceasta scade foarte mult, la valori de 20-50 mg/dl, apar simptomele *șocului hipoglicemic*, caracterizat prin iritabilitate nervoasă progresivă ce duce la leșin, convulsii și chiar comă.

Efectul insulinei asupra metabolismului glicidic în alte celule

Insulina crește transportul glucozei și utilizarea de către multe alte celule ale corpului (cu excepția celulelor cerebrale, așa cum s-a spus) în același mod în care afectează transportul glucozei prin membrana celulei musculare. Transportul glucozei în celulele adipoase este esențial pentru a furniza glicerolul necesar depozitării lipidelor în celule.

Efectul insulinei asupra metabolismului lipidelor

Insulina afectează pe termen lung și metabolismul lipidic. Deși nu sînt la fel de evidente ca efectele imediate ale insulinei asupra metabolismului glicidic, efectele pe termen lung asupra metabolismului lipidic sînt la fel de importante. Lipsa insulinei pe termen lung are urmări dramatice prin cauzarea aterosclerozei extreme, ce duce frecvent la atacuri cardiace, accidente vasculare cerebrale și alte accidente vasculare. Dar mai întîi, să discutăm efectele imediate ale insulinei asupra metabolismului lipidic.

Efectul excesului de insulină asupra sintezei și stocării lipidelor

Insulina are mai multe efecte diferite, prin care determină stocarea lipidelor în țesutul adipos. Ea crește utilizarea glucozei de către majoritatea țesuturilor organismului, fapt ce automat scade utilizarea grăsimilor, funcționînd astfel ca un "economizor de lipide". Totuși, insulina favorizează sinteza de acizi grași. Aproape toată această sinteză are loc în hepatocite, acizii grași fiind apoi transportați sub formă de lipoproteine spre celulele adipoase pentru a fi stocate. Totuși, o mică parte din sinteza are loc chiar în interiorul adipocitelor.

Stocarea lipidelor în celulele adipoase. Insulina are două efecte esențiale care sînt necesare pentru stocarea lipidelor în adipocite:

1. Insulina *inhibă acțiunea lipazei hormon sensibilă*. Aceasta este enzima care produce hidroliza trigliceridelor deja stocate în adipocite. De aceea, eliberarea acizilor grași în sângele circulant este inhibată.
2. Insulina *favorizează transportul glucozei prin membrana celulară* în interiorul adipocitelor în același mod în care stimulează și transportul glucozei în celulele musculare. O parte din această glucoză este apoi utilizată pentru a sintetiza cantități mici de acizi grași, dar și mai important, formează și cantități mari de *alfa-glicerofosfat*. Această substanță furnizează *glicerolul* care se combină cu acizii grași pentru a forma trigliceridele care reprezintă forma de stocare a lipidelor în celulele adipocite. De aceea, când insulina nu este disponibilă, stocarea unor cantități mari de acizi grași transportați sub formă de lipoproteine din ficat este aproape total blocată.

Creșterea utilizării metabolice a lipidelor determinată de deficitul de insulină

Toate aspectele lipolizei și utilizării lipidelor pentru producerea energiei sînt *mult amplificate în absența insulinei*. Aceasta se produce chiar și fiziologic, în perioada dintre mese, cînd secreția de insulină este minimă, și devine foarte importantă în diabetul zaharat, cînd secreția de insulină este aproape zero. Efectele rezultante sînt cele ce urmează:

Lipoliza grăsimilor de depozit și eliberarea acizilor grași liberi în deficitul de insulină. În absența insulinei, sînt inversate toate efectele sale menționate mai înainte, inclusiv acela ce determina stocarea grăsimilor. Cel mai important efect este că *lipaza hormon sensibilă* din adipocite este foarte mult activată. Aceasta produce hidroliza trigliceridelor stocate, eliberînd cantități mari de acizi grași și glicerol în sângele circulant. Consecutiv, în cîteva minute, începe să crească concentrația plasmatică a acizilor grași liberi. Ei devin principalul substrat energetic folosit de aproape toate țesuturile organismului, cu excepția creierului. Figura 52-3 ilustrează efectele aproximative ale deficitului de insulină asupra concentrației plasmatică a acizilor grași liberi, a glucozei și a acidului aceto-acetic. Notați că, imediat după îndepărtarea pancreasului, concentrația acizilor grași liberi din plasmă începe să crească mult mai rapid chiar decît concentrația glucozei.

Efectul deficitului de insulină asupra concentrațiilor plasmatică ale colesterolului și fosfolipidelor. Excesul de acizi grași în plasmă favorizează și conversia hepatică a unei părți din acizii grași în fosfolipide și colesterol, două produse majore ale metabolismului lipidic. Aceste două substanțe, împreună cu trigliceridele formate concomitent în exces în ficat, sînt apoi descărcate în sânge sub formă de lipoproteine. Ocazional, lipoproteinele plasmatică cresc de trei ori în absența insulinei, rezultînd o concentrație procentuală plasmatică totală a lipidelor de mai multe ori mai mare decît normalul – care este de 0,6g/dl. Această concentrație lipidică mare, mai ales nivelul crescut al colesterolului, duce la dezvoltarea rapidă a aterosclerozei la persoanele cu diabet sever.

Efectele acidotice ale deficitului de insulină. Deficitul insulinei cauzează de asemenea formarea în hepatocite a unor cantități excesive de *acid acetoacetic* din acizi grași. Se eliberează atît de mult acid acetoacetic din ficat, încît acesta nu poate fi metabolizat în întregime de către țesuturi. Așa cum este ilustrat în figura 52-3, concentrația sa crește în

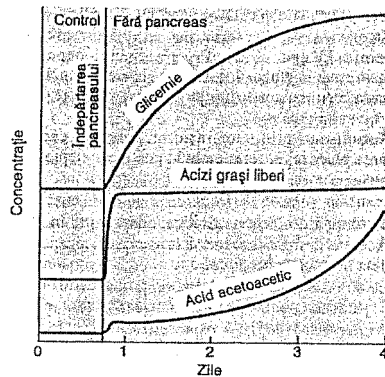


Fig.52-3. Efectul îndepărtării pancreasului asupra concentrației glucozei sanguine, a acizilor grași plasmatici și a acidului acetoacetic.

timpul zilelor ce urmează încetării secreției de insulină, uneori atîngînd valori de 10 mEq/l sau mai mult. Vom vedea mai tîrziu că în diabetul sever, acidul acetoacetic poate determina *acidoză severă și comă*, care frecvent poate duce la moarte.

Efectul insulinei asupra metabolismului proteic și asupra creșterii

Efectul insulinei asupra sintezei și stocării proteinelor. În timpul orelor care urmează unei mese, cînd cantități excesive de alimente sînt disponibile în sângele circulant, nu doar glucidele și lipidele, dar și proteinele sînt în aceeași măsură stocate în țesuturi; este nevoie de insulină pentru acest efect. Modalitatea în care insulina determină stocarea proteinelor nu este la fel de bine înțeleasă ca și mecanismele ce interesează stocarea glucidelor și lipidelor. S-a observat că:

1. Insulina determină transportul activ al multor aminoacizi în celulă. Astfel ea își împarte cu hormonul de creștere capacitatea de a stimula captarea aminoacizilor de către celule.
2. Insulina are un efect direct asupra ribozomilor, *creșcind traducerea ARN-ului mesager*, deci sinteza de proteine noi. Intr-un mod neexplicat, insulina "declanșează" activitatea ribozomală.
3. De-a lungul unei perioade mai mari de timp, insulina *crește de asemenea și ritmul de transcripție a secvențelor genice* selecționate de ADN nuclear, formînd astfel cantități mari de ARN și determinînd sinteza suplimentară de proteine. Se produce mai ales o vastă gamă de enzime necesare stocării glucidelor, lipidelor și proteinelor.
4. Insulina *inhibă, de asemenea, catabolismul proteinelor*, scăzînd astfel și ritmul de eliberare a aminoacizilor din celule, mai ales din celulele musculare.

În concluzie, insulina favorizează formarea de proteine și, de asemenea, împiedică degradarea proteinelor. Din contră, orice stocare de proteine se oprește atunci cînd insulina nu mai este disponibilă.

Efectul insulinei asupra creșterii – efectul său sinergic cu cel al hormonului de creștere. Deoarece insulina este necesară pentru sinteza de proteine, ea este tot atît de

importantă pentru creșterea unui organism ca și hormonul de creștere. Acest fapt este ilustrat de fig.52-4, care arată că un șobolan fără pancreas și fără hipofiză, în lipsa oricărei terapii, crește cu greu. În plus, administrarea fie de hormon de creștere, fie de insulină, fiecare în parte, nu determină aproape deloc creșterea. Totuși, combinația acestor doi hormoni poate produce o creștere foarte accelerată. Astfel, rezultă că cei doi hormoni funcționează sinergic în favorizarea creșterii, fiecare îndeplinind o funcție specifică distinctă de a celuilalt. Probabil, o parte a necesității prezenței ambilor hormoni rezultă din faptul că fiecare favorizează captarea celulară a unor specii diferite de aminoacizi, toți la un loc fiind necesari pentru realizarea creșterii.

Controlul secreției de insulină

Stimularea secreției de insulină de către glucoza sanguină

Cînd glucoza sanguină este cuprinsă între valorile normale de 80-90 mg/dl, ritmul de secreție al insulinei este minim, de ordinul a 25 ng/min/kg corp. Dacă însă concentrația glucozei sanguine crește brusc la un nivel de 2-3 ori peste normal și se menține la acest nivel crescut, secreția de insulină crește marcat în 2 etape, așa cum este ilustrat în fig.52-5, în care se observă modificările plasmatică ale insulinei.

1. Concentrația plasmatică de insulină crește de aproape 10 ori în primele 3-5 minute după o ridicare bruscă a glicemiei; aceasta rezultă din eliberarea imediată a insulinei preformate existentă în celulele β ale insulelor lui Langerhans. Totuși, ritmul inițial crescut de secreție nu se menține; concentrația de insulină scade în următoarele 5-10 minute la aproape jumătate din pulsația inițială.
2. După aproape 15 minute, secreția de insulină crește a 2-a oară și atinge un nou platou în 2-3 ore, de această dată existînd un ritm de secreție chiar mai mare decît cel din faza inițială. Această secreție rezultă atît din eliberarea suplimentară de insulină preformată cît și din activarea sistemului enzimatic care sintetizează și eliberează insulină nouă din celulă.

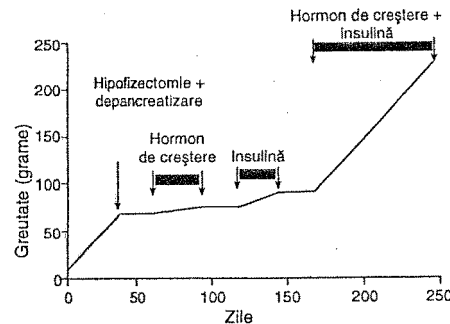


Fig.52-4. Efectul hormonului de creștere, al insulinei și al hormonului de creștere plus insulină la un șobolan depancreatizat și hipofizectomizat.

Relația de feedback dintre concentrația sanguină a glucozei și ritmul de secreție a insulinei. Cînd glicemia crește peste 100 mg/dl, ritmul de secreție a insulinei crește rapid, atîngînd un vîrf maxim de aproximativ 10-25 de ori mai mare decît nivelul bazal, ceea ce corespunde unei glicemii între 400 și 600 mg/dl, așa cum este ilustrat în fig.52-6. Astfel, creșterea secreției de insulină sub stimulul glucidic este realizată foarte intens, atît ca rapiditate cît și ca amplitudine a secreției efective; oprirea secreției de insulină este aproape tot atît de rapidă, apărînd la cîteva minute după revenirea concentrației sanguine a glucozei spre nivelul bazal.

Acest răspuns al secreției de insulină la o creștere a glicemiei reprezintă un mecanism de feedback necesar reglării concentrației sanguine a glucozei. Astfel, orice creștere a glucozei sanguine mărește și secreția de insulină, iar insulina la rîndul ei determină transportul glucozei în ficat, mușchi și alte celule, readucînd astfel concentrația sanguină a glucozei înapoi spre valoarea normală.

Stimularea secreției de insulină de către unii aminoacizi

În plus față de excesul de glucoză care stimulează secreția de insulină, mulți aminoacizi au un efect similar. Cei mai puternici sînt *arginina și lizina*. Această stimulare a secreției de insulină pare să fie un răspuns cu scop precis, avînd în vedere că insulina, la rîndul ei, favorizează transportul de aminoacizi în celulele tisulare și, de asemenea, stimulează formarea intracelulară de proteine. Deci, insulina este importantă pentru utilizarea adecvată a aminoacizilor în exces, în același mod în care ea este importantă pentru utilizarea glucidelor.

Rolul insulinei în comutarea între metabolismele glucidic și lipidic

Din discuțiile precedente ar trebui să fie clar că insulina favorizează utilizarea glucidelor și scade utilizarea lipidelor pentru producerea de energie. Din contră, lipsa insulinei

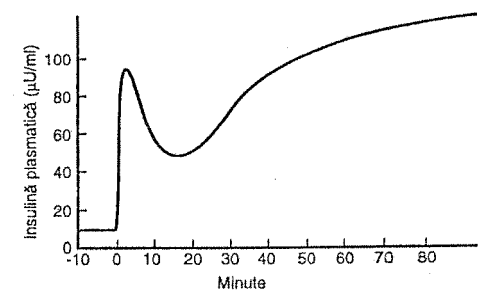


Fig.52-5. Creșterea plasmatică a concentrației insulinei după o creștere bruscă a glucozei sanguine de 2-3 ori față de normal. Observați o descărcare bruscă, masivă de insulină, și apoi o creștere întîrziată, dar continuă și mai importantă a concentrației insulinei după 15-20 minute.

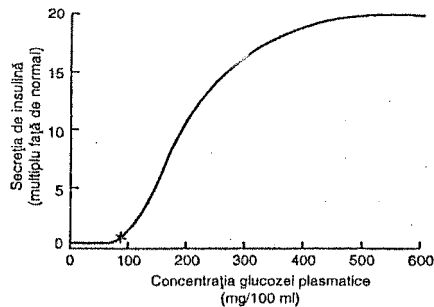


Fig. 52-6. Creșterea aproximativă a secreției insulinice în funcție de diferitele niveluri ale glucozei plasmatice.

determină în principal utilizarea lipidelor în detrimentul glucidelor, excepție făcând țesutul cerebral. În plus, semnalul care controlează acest mecanism rapid de comutare este, în principal, concentrația sangvină a glucozei. Când aceasta este scăzută, secreția de insulină este suprimată și lipidele sînt utilizate aproape exclusiv pentru producerea energiei cu excepția creierului; cînd glicemia este mare, secreția de insulină este stimulată și glucidele sînt utilizate în locul lipidelor pînă cînd glucoza sangvină în exces este stocată. De aceea, una dintre cele mai importante funcții ale insulinei este să controleze care dintre aceste două principii alimentare vor fi utilizate de către celule pentru producerea energiei la un moment dat.

GLUCAGONUL ȘI FUNCȚIILE SALE

Glucagonul, un hormon secretat de celulele α din insulele Langerhans, are mai multe funcții care sînt opuse celor ale insulinei. Cea mai importantă este aceea de creștere a concentrației sangvine a glucozei.

Ca și insulina, glucagonul este un polipeptid mare. Are o greutate moleculară de 3485 și este compus dintr-un lanț de 29 aminoacizi. După injectarea de glucagon purificat unui animal se produce un profund efect *hiperglicemic*. Un microgram de glucagon pe kg corp poate crește concentrația sangvină a glucozei cu aproximativ 20 mg/dl de sînge în 20 de minute. Din această cauză, glucagonul este frecvent numit *hormon hiperglicemiant*.

Cele două efecte majore ale glucagonului asupra metabolismului glucozei sînt (1) depolimerizarea glicogenului hepatic (*glicogenoliza*) și (2) creșterea gluconeogenezei.

Glicogenoliza și creșterea concentrației sangvine a glucozei produse de glucagon. Cel mai dramatic efect al glucagonului este reprezentat de abilitatea lui de a determina glicogenoliza în ficat, care, în continuare, crește nivelul sangvin al glucozei în cîteva minute.

Glucagonul realizează aceasta prin următoarea cascadă de evenimente:

1. El activează *adenilat-ciclaza* din membrana celulelor hepatice,
2. care determină formarea de *AMPciclic*,
3. care activează *proteina reglatoare a protein kinazei*,
4. care activează *protein kinaza*,
5. care activează *fosforilază-b kinaza*,

6. care convertește *fosforilaza b* în *fosforilază a*,
7. care favorizează degradarea glicogenului în glucozo-1-fosfat,
8. care este apoi defosforilată și glucoza eliberată din hepatocite.

Această secvență de evenimente este extrem de importantă din mai multe motive. Mai întii, dintre toate funcțiile de *mesager secund* îndeplinite de AMPciclic aceasta este una dintre cele mai bine studiate. În al doilea rînd, ilustrează un sistem în cascadă în care fiecare substanță rezultantă este produsă în cantitate mai mare decît substanța precedentă; de aceea, această secvență reprezintă un puternic mecanism *amplificator*, care explică de ce doar cîteva micrograme de glucagon pot avea un asemenea efect extrem de hiperglicemiant.

Perfuzia de glucagon timp de aproape 4 ore poate determina o glicogenoliză hepatică atît de intensă încît toate rezervele de glicogen ale ficatului să fie total epuizate.

Gluconeogeneza determinată de glucagon. Chiar și după ce tot glicogenul hepatic s-a epuizat sub influența glucagonului, continuarea perfuziei cu acest hormon determină mai departe hiperglicemie. Aceasta rezultă din efectul glucagonului de a crește ritmul gluconeogenezei în hepatocite. Aceasta se realizează prin activarea enzimelor numeroase necesare gluconeogenezei. De asemenea, glucagonul crește extracția aminoacizilor din sînge de către celulele hepatice, ceea ce îi face disponibili în cantitate mai mare pentru a fi convertiți în glucoză.

Efectul glucagon-like al adrenalinei. Adrenalina (și într-o măsură mai mică și noradrenalina) este de asemenea un promotor puternic al glicogenolizei hepatice avînd un efect aproape identic cu cel al glucagonului, cu toate că nu chiar atît de puternic.

Reglarea secreției de glucagon

Efectul inhibitor al glucozei sangvine. Modificările glicemiei au un efect exact opus asupra secreției glucagonului față de efectul asupra secreției insulinei. Astfel, o scădere a glicemiei crește secreția de glucagon. Mai ales cînd glicemia scade la un nivel de 70 mg/dl de sînge, pancreasul secretă cantități mari de glucagon. Glucagonul mobilizează rapid glucoza din ficat; astfel glucagonul ajută la protecția împotriva hipoglicemiei.

Efectul excitator al aminoacizilor. Concentrațiile mari de aminoacizi, așa cum apar în sînge după un prînz proteic (mai ales *alanina* și *arginina*), stimulează secreția de glucagon. Acesta este același efect pe care îl au aminoacizii în stimularea secreției de insulină. Deci, în acest caz, răspunsurile glucagonului și insulinei nu sînt opuse.

Importanța stimulării de către aminoacizi a secreției de glucagon este aceea că glucagonul, care favorizează apoi conversia rapidă a aminoacizilor în glucoză, pune astfel la dispoziția țesuturilor mai multă glucoză.

REGLAREA GLICEMIEI – REZUMAT

O persoană sănătoasă are nivelul glicemiei controlat în limite foarte strînse, între 80-90 mg/dl de sînge, pe nemîncate, dimineața înainte de micul dejun. Această concentrație crește la 120-140 mg/dl în timpul primei ore după o masă, dar

sistemele feedback de control ale glicemiei aduc concentrația glucozei foarte rapid înapoi spre nivelul de control, de obicei cam la două ore după ultima administrare de glucoză. Invers, în cazul anulării oricărui aport alimentar, funcția de gluconeogeneză hepatică furnizează glucoza necesară pentru a menține nivelul bazal al glucozei sangvine.

Mecanismele care realizează acest înalt grad de control au fost prezentate în acest capitol. Iată care sînt acestea pe scurt:

1. Ficatul funcționează ca un foarte important *sistem tampon al glucozei sangvine*. Adică, atunci cînd glicemia crește la o concentrație mare după un prînz, crește și ritmul de secreție al insulinei, în așa fel încît 2/3 din glucoza absorbită din intestin este stocată aproape imediat în ficat sub formă de glicogen. Apoi, în orele următoare, cînd atît glicemia cît și ritmul de secreție al insulinei scad, ficatul eliberează glucoza înapoi în sînge.
 2. Este foarte clar că atît insulina cît și glucagonul funcționează ca niște sisteme de control feedback foarte importante și separate între ele, cu rol în menținerea unei concentrații normale a glucozei sangvine. Cînd nivelul său crește prea mult, se secretă insulină; insulina, la rîndul ei, determină ca nivelul glicemiei să scadă spre normal. Din contră, o scădere a glicemiei stimulează secreția de glucagon; glucagonul funcționează în direcție opusă, în sensul creșterii glucozei spre normal. În condiții normale, mecanismul de feedback insulinic este mult mai important decît mecanismul glucagonic.
 3. De asemenea, în hipoglicemie, efectul direct al glucozei sangvine scăzute asupra hipotalamusului stimulează direct sistemul nervos simpatic. În schimb, adrenalina secretată de medulosuprarenale determină în continuare eliberarea de glucoză din ficat. Aceasta, de asemenea, ajută la protecția împotriva hipoglicemiei severe.
 4. În final, pe o perioadă de ore și zile, atît hormonul de creștere cît și cortizolul sînt secretați ca răspuns la o hipoglicemie prelungită, iar ei scad rata de utilizare a glucozei de către majoritatea celulelor organismului. Aceasta ajută la readucerea concentrației sangvine a glucozei către normal.
- Importanța reglării glicemiei.** Ne putem pune întrebarea de ce este importantă menținerea constantă a concentrației sangvine a glucozei, mai ales dacă, în absența glucozei, majoritatea celulelor pot utiliza lipidele și proteinele în producerea energiei? Răspunsul este că glucoza este *singura* sursă de hrană care poate fi în mod normal utilizată de creier, rinichi și epiteliul *geminativ al goradelor* în cantități suficiente pentru a le asigura energia necesară. De aceea, este important de menținut o concentrație sangvină a glucozei la un nivel suficient de ridicat pentru a asigura nutriția necesară.

Cea mai mare parte a glucozei formată prin gluconeogeneză în timpul perioadei interdigestive este folosită pentru metabolismul cerebral. Într-adevăr, este important ca pancreasul să nu secrete deloc insulină în tot acest timp, pentru că altfel, rezervele sîrăce de glucoză existente, ar trece toate în mușchi și în alte țesuturi periferice, lăsînd creierul fără sursă sa nutritivă normală.

DIABETUL ZAHARAT

În majoritatea cazurilor, diabetul zaharat este consecința secreției scăzute de insulină de către celulele β din insulele

lui Langerhans. Ereditatea joacă un rol major în determinarea persoanelor ce vor fi sau nu afectate de diabet. Uneori ea acționează prin creșterea susceptibilității celulelor β la virusuri sau prin favorizarea dezvoltării anticorpilor autoimuni împotriva celulelor β , ceea ce duce la distrugerea lor. În alte circumstanțe pare să fie o simplă tendință ereditară care conduce la degenerarea celulelor β .

Obezitatea joacă și ea un rol în apariția diabetului. Un motiv este acela că, în obezitate, celulele β din insulele lui Langerhans devin mai puțin sensibile la stimularea determinată de creșterea glicemiei; de aceea, nivelurile sangvine de insulină nu cresc atunci cînd este nevoie. Alt motiv este acela că obezitatea scade numărul de receptori pentru insulină din celulele țintă din tot corpul, ceea ce face ca nivelul disponibil de insulină să fie chiar mai puțin eficient în producerea efectelor sale metabolice obișnuite.

Fiziopatologia diabetului

Majoritatea caracteristicilor metabolice din diabetul zaharat pot fi atribuite unuia din următoarele 3 efecte majore ale lipsei insulinei: (1) scăderea utilizării glucozei de către celulele organismului, cu o creștere consecutivă a concentrației glucozei sangvine la valori de 300-1200 mg/dl; (2) mobilizarea crescută a lipidelor din zonele cu țesut adipos, ceea ce determină un metabolism lipidic anormal și, în același timp, depunerea de lipide pe pereții vasculari, rezultînd ateroscleroza; și (3) depleția de proteine în țesuturile organismului.

Totuși, la diabetul zaharat apar în plus unele probleme fiziopatologice specifice, care nu sînt atît de evidente. Acestea sînt următoarele:

Eliminarea apei și glucozei prin urină de către persoanele diabetice. O proporție semnificativă de glucoză se elimină prin urină atunci cînd cantitatea de glucoză care intră în tubii renali din filtratul glomerular este prea mare. În mod obișnuit, eliminarea de glucoză prin urină începe atunci cînd nivelul său sangvin crește peste 180 mg/dl. De aceea, se afirmă frecvent că *pragul* sangvin pentru apariția glucozuriei este aproximativ 180 mg/dl.

Pierderea de glucoză prin urină produce *diureză*, care înseamnă pierderea unei cantități de apă prin urină, datorită efectului osmotic al glucozei din tubi, ceea ce inhibă reabsorbția tubulară a apei. Efectul final este deshidratarea spațiului extracelular, care apoi determină și o deshidratarea spațiilor intracelulare. Astfel, una dintre caracteristicile importante ale diabetului este tendința apariției deshidratării intra- și extracelulare, stări care sînt frecvent asociate cu colapsul circulator.

Acidoza în diabet. Trecerea de la metabolismul glucidic la cel al lipidelor a fost deja discutată. Cînd organismul depinde aproape în întregime de lipide pentru producerea energiei, nivelul acidului acetoacetic (și β -hidroxibutiric, un derivat al acidului acetoacetic) în lichidele organismului poate crește de la 1 mEq/l la maximum 10 mEq/l. Aceasta produce evident acidoză.

Evident, toate reacțiile uzuale care apar în acidoza metabolică sînt prezente și în acidoza diabetică, inclusiv *respirația rapidă și profundă*. Dar, cel mai important este faptul că acidoza poate duce rapid la comă și moarte, așa cum se va discuta mai tîrziu.

Tratamentul diabetului

Teoria tratamentului diabetului zaharat se bazează pe administrarea unei cantități suficiente de insulină pentru a permite ca metabolismele glucidic, lipidic și proteic ale pacientului să fie cât mai normale posibil. Terapia optimă poate preveni majoritatea efectelor acute ale diabetului și poate întârzia mult și efectele cronice.

În mod normal, pacienții cu diabet sever primesc o doză unică, zilnică de insulină, cu acțiune de lungă durată (un preparat care eliberează insulina încet); aceasta crește metabolismul glucidic general de-a lungul unei zile întregi. Apoi, cantități adiționale de insulină normală (un preparat cu durată de acțiune scurtă, de câteva ore) sînt administrate în acele momente ale zilei cînd glucoza sanguină tinde să-și crească prea mult nivelul (în timpul meselor de exemplu). Totuși, fiecărui pacient îi este stabilită o schemă proprie de tratament.

Dieta diabeticului. Necesitățile de insulină ale unui diabetic sînt stabilite împreună cu pacientul pe baza unei diete standard ce conține cantități bine controlate de glucide, deoarece orice schimbare în cantitatea de glucide ingerată modifică necesitățile de insulină. La o persoană normală, pancreasul are capacitatea de a-și ajusta cantitatea de insulină produsă în funcție de aportul de glucide, dar la persoana diabetică această funcție de control este total pierdută. În timpul diabetului cu obezitate, boala poate fi frecvent controlată doar prin simpla scădere ponderală. Lipidele în cantitate redusă scad și necesitățile de insulină și pancreasul poate deseori să suplinească nevoile.

Relația între tratament și arterioscleroză. Pacienții diabetici au o tendință foarte puternică de a dezvolta arterioscleroză, arterioscleroză, boală coronariană severă și multiple leziuni microcirculatorii. Într-adevăr, cei care au un diabet prost controlat în timpul copilăriei, sînt predispuși să moară de afecțiuni cardiace spre 20 de ani.

La începutul tratării diabetului, tendința era de a reduce drastic consumul de glucide din dietă astfel încît necesitățile de insulină să fie minimalizate. Această procedură ținea glicemia sub valorile normale și prevenea pierderea de glucoză prin urină, dar nu și anomaliile metabolismului

lipidic, în special ateroscleroza. Consecutiv, tendința actuală este de a permite pacientului o dietă glucidică aproape normală și apoi de a da simultan mari cantități de insulină pentru a metaboliza glucidele. Aceasta scade ritmul metabolismului lipidic și, în plus, scade nivelul crescut al colesterolului sanguin care apare în diabet ca urmare a metabolismului lipidic anormal.

Datorită faptului că aceste complicații ale diabetului, ca ateroscleroza, susceptibilitatea crescută la infecții, retinopatia diabetică, cataracta, hipertensiunea, și afectarea renală cronică, sînt mai mult în legătură cu nivelul lipidelor sangvine decît cu cel al glucozei sangvine, multe clinici ce tratează diabetul administrează suficientă glucoză și insulină pentru a aduce concentrațiile lipidelor sangvine aproape de normal.

Coma diabetică

Dacă diabetul nu este controlat satisfăcător, apar deshidratare severă și acidoză; uneori, chiar cînd persoana primește tratament, modificări sporadice în ratele metabolice ale celulelor, așa cum se poate întîmpla în timpul acceselor de febră, pot de asemenea precipita deshidratarea și acidoza.

Dacă pH-ul lichidelor organismului scade sub 7 aproximativ, persoana diabetică intră în comă. În plus față de acidoză, deshidratarea se pare că exarcebează coma. Cînd o persoană diabetică atinge acest stadiu, finalul este de obicei fatal, dacă nu se instituie un tratament imediat. Într-adevăr, în loc de 60-80 de unități de insulină pe zi, cît sînt în mod normal necesare pentru controlul diabetului sever, trebuie date valori de câteva ori mai mari de insulină în prima zi de tratament a comei.

Adesea, administrarea insulinei nu va putea influența de una singură fiziologia perturbată din coma diabetică. În plus, este în mod normal necesară și corectarea imediată a afecțiunii de deshidratare și a acidozei. Deshidratarea este în mod normal corectată de administrarea rapidă de mari cantități de soluție de clorură de sodiu, iar acidoza este frecvent corectată prin administrarea de soluții de bicarbonat sau lactat de sodiu.

REFERINȚE

- Baskin, D.J. et al: Insulin in the brain. *Annu. Rev. Physiol.*, 49:335, 1987.
Camerini-Davalos, R.A. and Cole, H.S.: *Prediabetes*. New York, Plenum Publishing Co., 1988.
DeGroot, L.J. (ed.): *Endocrinology*. 2nd ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1989.
Felig, P. et al (eds.): *Endocrinology and Metabolism*. 2nd ed., New York, McGraw-Hill Book Co., 1987.
Goren, H.J. et al: *Insulin Action and Diabetes*. New York, Raven Press, 1988.
Krall, L.P. and Beaser, R.: *Insulin Diabetes Manual*. 12th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.

- Meisler, M.H. and Howard, G.: Effects of insulin on gene transcription. *Annu. Rev. Physiol.*, 51:701, 1989.
Nishimoto, I. and Kojima, J.: Calcium signalling system triggered by insulin-like growth factor II. *News Physiol. Sci.*, 4:94, 1989.
Prentki, M., and Marschinsky, F.M.: Ca²⁺ cAMP and phospholipid-derived messengers in coupling mechanisms of insulin secretion. *Physiol. Rev.*, 67:1185, 1987.
Sonne, O.: Receptor-mediated endocytosis and degradation of insulin. *Physiol. Rev.*, 68:1129, 1988.
Standaert, M.L. and Pollet, R.J.: Insulin-glycerolipid mediators and gene expression. *FASEB J.*, 2:2453, 1988.

INTREBĂRI

1. Descrieți anatomia funcțională a pancreasului, responsabilă de secreția hormonilor pancreatici.
2. Care este structura chimică a insulinei?
3. Explicați efectul insulinei asupra captării glucozei de către ficat și asupra eliberării sale mai târziu din ficat înapoi în sînge.
4. Explicați rolul insulinei în creșterea utilizării glucozei de către mușchi. Cum crește insulina transportul membranal de glucoză?
5. Care este efectul insulinei asupra captării glucozei de către creier?
6. Explicați efectul insulinei asupra stocării de lipide în țesutul adipos.

7. Explicați efectele deficitului de insulină asupra eliberării de acizi grași din țesuturile adipoase ca și asupra creșterii concentrației plasmatice a lipidelor.
8. Cum stimulează insulina creșterea organismului și de ce în lipsa insulinei se produce depleție proteică celulară și slăbire musculară?
9. Explicați modul în care secreția de insulină este controlată de către glicemie.
10. Care factori mai intervin în controlul secreției de insulină?
11. Explicați rolul insulinei în comutarea dintre metabolismul glucidic și lipidic.
12. Explicați mecanismul de acțiune în cascadă prin care cantități foarte mici de glucoagon pot elibera de un număr foarte mare de glucoză din ficat.
13. Explicați factorii care reglează secreția de glucoagon.
14. Comentați mecanismul global de control metabolic și hormonal al glicemiei.
15. Ce se întîmplă cu următorii factori în caz de diabet: glicemia, glicozuria, diureza, echilibrul acido-bazic al mediului intern, concentrația sanguină a colesterolului și a altor lipide, precum și starea de hidratare a organismului?
16. Care este scopul fundamental al tratamentului în diabet, și cum se realizează el prin dietă, insulină cu acțiune rapidă și insulină cu acțiune lentă?
17. Care sunt caracteristicile comei diabetice, și care sînt bazele fiziologice ale tratamentului ei?

53

Hormonul paratiroidian, calcitonina, metabolismul fosfo-calcic, vitamina D, osul și dinții

Fiziologia parathormonului și a calcitoninei sînt strîns legate de metabolismul fosfo-calcic, de funcția vitaminei D și de formarea oaselor și dinților. De aceea, ele sînt discutate împreună în acest capitol.

CALCIUL ȘI FOSFAȚII ÎN LICHIDUL EXTRACELULAR ȘI PLASMĂ – FUNCȚIA VITAMINEI D

Absorbția calciului și a fosfaților

Sursele cele mai importante de calciu în dietă sînt, de departe, laptele și produsele lactate, care sînt și sursele majore de fosfați. Deși aceștia sînt prezenți și în alte alimente, mai ales în carne.

Calciul se absoarbe greu în tractul digestiv, datorită relativei insolubilități a multora din compușii săi, și, de asemenea, deoarece cationii bivalenți se absorb greu prin mucoasa intestinală. Dimpotrivă, fosfații se absorb extrem de bine în toate situațiile, cu excepția momentului cînd în dietă există un exces de calciu; acesta tinde să formeze compuși de fosfat de calciu aproape insolubili care, în loc să fie absorbiți, trec mai departe în intestinul gros și sînt eliminați prin materiile fecale. Cu alte cuvinte, problema majoră a absorbției calciului și fosfaților este de fapt exclusiv o problemă de absorbție a calciului, deoarece dacă acesta este absorbit, vor fi absorbiți și fosfații.

Aproximativ șapte optimi din aportul zilnic de calciu nu este absorbit și deci este eliminat prin fecale; optimea rămasă compensează cantitatea care este eventual eliminată prin urină.

Vitamina D și rolul său în absorbția calciului

Vitamina D are un puternic efect de stimulare a absorbției calciului din intestin; are de asemenea și importante efecte

asupra depunerii și reabsorbției osoase a acestuia, după cum se va vorbi mai tîrziu în capitol. Totuși, nu vitamina D este substanța activă care produce de fapt aceste efecte. Vitamina D trebuie mai întîi convertită în ficat și rinichi printr-o succesiune de reacții, pînă la produsul final activ, *1,25-dihidroxicolecalciferol*. Figura 53-1 ilustrează succesiunea treptelor care duc la formarea acestei substanțe din vitamina D. Iată cîteva din trăsăturile importante ale acestei scheme:

Compușii vitaminei D. Din familia vitaminei D fac parte mai mulți compuși diferiți, derivați din steroli, și ei îndeplinesc mai mult sau mai puțin aceleași funcții. Cel mai important dintre ei este *colecalfiferolul*, numit și vitamina D₃. Cea mai mare parte din această substanță este formată în piele ca rezultat al iradierii *7-dehidrocolesterolului* de către razele ultraviolete solare. Prin urmare, expunerea corespunzătoare la soare previne deficitul vitaminei D.

Conversia colecalfiferolului la 25-hidroxicolecalciferol în ficat și controlul său prin feedback. Primul pas în activarea colecalfiferolului este conversia sa în 25-hidroxicolecalciferol; conversia are loc în ficat. Procesul este totuși unul limitat, deoarece însuși 25-hidroxicolecalciferolul are un efect inhibitor de feedback asupra reacțiilor de conversie. Acest efect de feedback este extrem de important din două motive:

În primul rînd, mecanismul de feedback reglează cu mare precizie concentrația 25-hidroxicolecalciferolului în plasmă. Aportul oral de vitamina D₃ poate varia și de o sută de ori, și totuși concentrația 25-hidroxicolecalciferolului rămîne în limită de cîteva procente față de valoarea sa normală. În mod evident, acest grad înalt de control prin feedback previne acțiunea excesivă a vitaminei D₃ atunci cînd este prezentă într-o concentrație prea mare în dietă.

În al doilea rînd, această conversie controlată a vitaminei D₃ în 25-hidroxicolecalciferol conservă vitamina D₃ pentru utilizarea viitoare, deoarece, o dată convertită, ea persistă în organism numai puțin timp, în timp ce vitamina D₃ poate fi stocată în ficat pînă la cîteva luni.

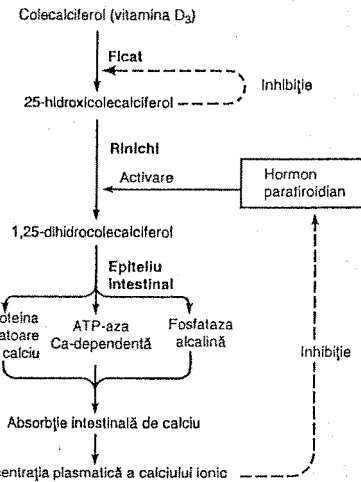


Fig. 53-1. Activarea vitaminei D₃ pentru a forma 1,25-dihidroxicolecalciferolul, și rolul vitaminei D în controlul concentrației plasmatice de calciu.

Formarea 1,25-dihidroxicolecalciferolului în rinichi și controlul său de către parathormon. Figura 53-1 ilustrează faptul că 25-hidroxicolecalciferolul este convertit în rinichi în 1,25-dihidroxicolecalciferol. Acesta din urmă este forma activă a vitaminei D; nici unul din produșii anteriori din schema din fig. 53-1 nu are un efect prea important de tip vitamină D. De aceea, în absența rinichilor vitamina D este aproape total ineficientă.

Remarcați, de asemenea, din fig. 53-1 că transformarea 25-hidroxicolecalciferolului în 1,25-dihidroxicolecalciferol necesită prezența parathormonului. În absența acestuia, nu se formează de loc sau aproape de loc 1,25-dihidroxicolecalciferol. Prin urmare, parathormonul exercită un efect puternic în determinarea efectelor vitaminei D în organism, în mod specific efectele pe absorbția calciului din intestin și efectele osoase.

Efectele hormonale ale 1,25-dihidroxicolecalciferolului asupra epitelului intestinal pentru favorizarea absorbției calciului. 1,25-dihidroxicolecalciferolul are asupra epitelului intestinal cîteva efecte ce favorizează absorbția intestinală a calciului. Probabil efectul cel mai important este că determină formarea în celulele epitelului intestinal a unei *proteine care leagă calciul*. Rata absorbției calciului pare să fie direct proporțională cu cantitatea acestei proteine ce leagă calciul. Mai mult, această proteină rămîne în celule vreme de cîteva săptămîni după ce 1,25-dihidroxicolecalciferolul a fost îndepărtat din organism, determinînd astfel un efect prelungit asupra reabsorbției calciului.

Alte efecte ale 1,25-dihidroxicolecalciferolului care ar putea juca un rol în favorizarea absorbției calciului sînt (1) formarea unei ATP-aze, stimulate de calciu, în marginea în perie a celulelor epiteliale și (2) formarea unei fosfataze alcaline în celulele epiteliale. Din păcate, detaliile exacte ale absorbției calciului sînt încă necunoscute.

Efectul de feedback al concentrației ionului de calciu asupra formării 1,25-dihidroxicolecalciferolului. Vom vedea mai tîrziu în capitol că rata secreției parathormonului este controlată aproape în întregime și foarte puternic de concentrația ionilor de calciu. Creșterea concentrației ionilor de calciu inhibă imediat secreția parathormonului; în absența acestui hormon, nu se poate forma 1,25-dihidroxicolecalciferol în rinichi. Deci acesta este un mecanism de feedback *negativ* pentru controlul atît al concentrației plasmatice a 1,25-dihidroxicolecalciferolului, cît și al concentrației ionilor de calciu. Mai exact, o creștere a concentrației ionilor de calciu scade secreția de parathormon, ceea ce duce la scăderea 1,25-dihidroxicolecalciferolului, ceea ce va diminua absorbția ionilor de calciu din tractul intestinal, și, astfel, concentrația ionilor de calciu este readusă la valoarea sa normală.

Calciul în plasmă și lichidul interstițial

Concentrația calciului în plasmă este de aproximativ 9,4 mg/dl, cu variații normale între 9,0 și 10,0 mg/dl; aceasta echivalează cu aproximativ 2,4 mmol/l. Din aceste limite este evident că nivelul plasmatic al calciului este menținut între limite înguste, mai ales de către parathormon, după cum se va discuta mai tîrziu în acest capitol.

În plasmă, calciul este prezent în trei forme diferite, după cum se vede în fig. 53-2. (1) Aproximativ 40% din calciu este combinat cu proteinele plasmatice și prin urmare nu este difuzibil prin membrana capilară. (2) Aproximativ 10% din calciu (0,2 mmol/l) este difuzibil prin membrana capilară, dar se află combinat cu alte substanțe din lichidul plasmatic sau interstițial (citrat și fosfat, de exemplu) astfel încît nu este ionizat. (3) Restul de 50% din calciul plasmatic este atît difuzibil prin membrana capilară, cît și ionizat. Prin urmare, plasma și lichidul interstițial au în mod normal o *concentrație a calciului ionic de aproximativ 1,2 mmol/l*. Calciul ionic este important pentru majoritatea funcțiilor calciului în organism, inclusiv efectele asupra sistemului cardio-vascular, sistemul nervos și asupra formării oaselor.

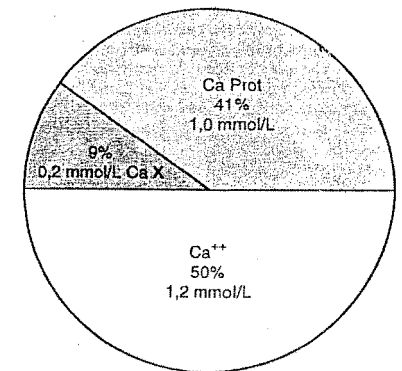


Fig. 53-2. Distribuția calciului ionic (Ca⁺⁺), calciului difuzibil, dar nelionizat (Ca X) și a proteinelor nefiduzibile de calciu (Ca Prot) în plasma sanguină.

Fosfații anorganici în lichidul extracelular

Fosfații anorganici se află în plasmă în principal sub două forme: HPO_4^{2-} și H_2PO_4^- . Împreună, concentrația lor este de aproximativ 1,3 mmoli/l. Deoarece este dificil de determinat chimic raportul exact între HPO_4^{2-} și H_2PO_4^- din sânge, în mod obișnuit cantitatea totală de fosfat se exprimă în termen de miligrame de fosfor pe decilitru de sânge. Cantitatea medie de fosfat anorganic reprezentată de ambii ioni fosfat este în jur de 4 mg/dl.

Efectele concentrației anormale a calciului în lichidele organismului

Tetania produsă de hipocalcemie. Când concentrația ionilor de calciu în lichidul extracelular scade sub normal, sistemul nervos devine din ce în ce mai excitabil datorită permeabilității crescute a membranei neuronale. În special fibrele nervoase periferice devin atât de excitabile, încât încep să descarce spontan, inițiind impulsuri nervoase ce se transmit mușchilor scheletici periferici, unde produc o contracție tetanică. În consecință, hipocalcemia produce tetanie.

Figura 53-3 ilustrează tetania mîinii, care apare de obicei înainte să se dezvolte tetania generalizată în întregul corp. Aceasta poartă numele de *spasm carpopedal*.

De obicei la om, hipocalcemia acută nu produce alte efecte semnificative în afară de tetanie, deoarece aceasta ucide pacientul înainte ca efectele să se dezvolte. Tetania apare de obicei când concentrația calciului în sânge scade de la nivelul său normal de 9,4 mg/dl la aproximativ 6 mg/dl, valoare ce se află numai cu 35% sub concentrația normală a calciului, și este de obicei letală în jur de 4 mg/dl.

La animalele de experiență, la care nivelul calcemiei poate fi redus sub valoarea letală, hipocalcemia extremă poate produce dilatație marcată a inimii, modificări în activitatea enzimelor celulare, creșterea permeabilității membranare și în alte celule decât cele nervoase, și scăderea coagulabilității sîngelui.

Hipercalcemia. Când nivelul calciului în organism crește peste valoarea normală, sistemul nervos este deprimat, și activitățile reflexe ale sistemului nervos central devin foarte lente. De asemenea, creșterea calcemiei provoacă constipație și lipsa apetitului, probabil datorită contractilității scăzute a

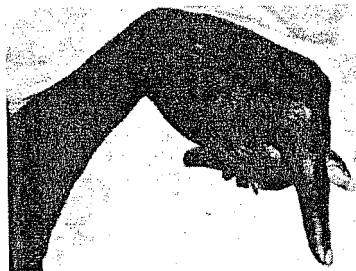


Fig. 53-3. Tetanie hipocalcemică a mîinii, numită "spasm carpopedal". (Colecția Dr. Herbert Langford.)

pereților musculari ai tractului gastrointestinal. Efectele depressive ale nivelului crescut al calciului încep să apară când nivelul sanguin al calciului crește peste aproximativ 12 mg/dl, și pot deveni marcate când nivelul calciului crește peste 15 mg/dl. Când nivelul calciului crește peste aproximativ 17 mg/dl în lichidele organismului, este posibil ca fosfatul de calciu să precipite peste tot în sânge și țesuturile moi, un efect care poate fi rapid letal.

OSUL ȘI RELAȚIA SA CU CALCIIUL ȘI FOSFAȚII EXTRACELULARI

Osul este alcătuit dintr-o *matrice organică* solidă care este foarte mult întărită de depozitele de *săruri de calciu*. Osul compact obișnuit conține aproximativ 30% din greutate matrice și 70% săruri. Totuși, *osul nou format* poate avea un procent mult mai mare de matrice decât de săruri.

Matricea organică a osului. Matricea organică a osului este alcătuită 90–95% din *fibre de collagen*, iar restul este un mediu omogen denumit *substanța fundamentală*. Fibrele de collagen se extind în primul rînd de-a lungul liniilor de forță de tensiune. Aceste fibre dau osului marea sa rezistență la tensiune.

Substanța fundamentală este alcătuită din lichid extracelular și *proteoglicani*, mai ales *acid hialuronic* și *condroitin-sulfat*. Funcția exactă a acestora nu este cunoscută, deși ei ajută probabil la controlul depunerii sărurilor de calciu.

Mineralele osului. Sărurile cristaline depuse pe matricea organică a osului sînt reprezentate în special de *calciu și fosfați*, iar formula celei mai importante săruri cristaline, *hidroxiapatita*, este $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Fiecare cristal – cu o lungime de aproximativ 40 nm, cu grosimea de 10 pînă la 3 nm și lățimea de 10 nm – are forma unei plăci lungi și plate. Raportul relativ între calciu și fosfor poate varia foarte mult în diverse condiții nutriționale, raportul Ca/P în unități de greutate variind între 1,3 și 2,0.

Printre mineralele osului se numără și ionii de *magneziu, sodiu, potasiu și carbonat*, deși studiile prin difracție cu raze X nu au putut demonstra cristale bine individualizate formate de aceștia. Prin urmare, se presupune că aceștia sînt mai degrabă adsorbiți pe suprafața cristalelor de hidroxiapatită decât organizați în cristale distincte proprii. Această capacitate a multor tipuri diferite de ioni de a se adsorbi pe suprafața cristalelor osoase se extinde și la mulți alți ioni străini osului în mod obișnuit, cum ar fi *stronțiu, uraniu, plutoniu și alte elemente transurricane, plumbul, aurul, alte metale grele, și cel puțin 9 din cele 14 produse radioactive majore eliberate de explozia bombei de hidrogen*. Depunerea substanțelor radioactive în os poate produce o iradiere prelungită a țesuturilor osoase, și dacă se depune o cantitate suficientă, se poate dezvolta uneori aproape invariabil un cancer osteogen.

Rezistența la tensiune și la compresiune a osului. Fiecare fibră de collagen a osului este alcătuită din segmente periodice, repetitive la fiecare 64 nm ai lungimii sale; cristalele de hidroxiapatită se află adiacent fiecărui segment de fibră, și se leagă strîns de aceasta. Această legare intimă împiedică cristalele și fibrele de collagen să alucească din loc, ceea ce este esențial pentru a asigura rezistența osului. În plus, segmentele fibrelor de collagen învecinate se suprapun, făcînd ca și cristalele de hidroxiapatită să fie suprapuse ca și cărămizile dintr-un zid.

Fibrele de collagen ale osului, ca și cele din tendoane, au o mare rezistență la tensiune, în timp ce sărurile de calciu, care au proprietăți fizice similare marmorei, au o mare rezistență la compresiune. Aceste proprietăți combinate, la care se adaugă gradul de legare între fibrele de collagen și cristale, creează o structură osoasă care are o mare rezistență atât la întindere, cât și la compresiune. Prin urmare, oasele sînt structurate exact ca și betonul armat. Oțelul din betonul armat asigură rezistența la întindere, în timp ce cimentul, nisipul și piatra asigură rezistența la compresiune. Într-adevăr, rezistența la compresiune a osului este mai mare decât a betonului armat, iar rezistența la întindere se apropie de cea a betonului armat.

PRECIPITAREA ȘI ABSORBȚIA CALCIIULUI ȘI FOSFAȚILOR ÎN OS – ECHILIBRUL CU LICHIDUL EXTRACELULAR

Starea de suprasaturație a ionilor de calciu și fosfați în lichidul extracelular față de hidroxiapatită. Concentrațiile ionilor de calciu și fosfați în lichidul extracelular sînt considerabil mai mari decât cele necesare pentru a produce precipitarea hidroxiapatitei. Totuși, avînd în vedere că este necesar un mare număr de ioni pentru a forma o singură moleculă de hidroxiapatită, e foarte greu ca ei să se adune în același timp. De aceea, cristalele de hidroxiapatită nu reușesc să precipite în alte țesuturi decât în oase, în ciuda stării de suprasaturație a ionilor.

Mecanismul calcificării osoase. Primul stadiu al formării osului este secreția de collagen și substanța fundamentală de către *osteoblaste*. Colagenul polimerizează rapid pentru a forma fibre de collagen, iar țesutul care rezultă devine *osteoid*, un material similar cartilagiului, dar diferit de acesta prin faptul că în el precipită sărurile de calciu. Pe măsură ce se formează osteoidul, unii osteoblaști rămîn încastrați în el, și sînt denumiți *osteocite*.

În cîteva zile după formarea osteoidului, sărurile de calciu încep să precipite pe suprafața fibrelor de collagen. Precipitatele apar la intervale periodice de-a lungul fibrei de collagen, formînd nuclee minuscule care treptat, în timp de zile și săptămîni, cresc pînă la produsul finit, *cristalele de hidroxiapatită*.

Sărurile de calciu care se depun inițial nu sînt cristale de hidroxiapatită, ci compuși amorfi (necristalini), probabil un amestec de săruri de tipul $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, și altele. Apoi, printr-un proces de substituție și adicție de atomi, aceste săruri sînt remodelate în cristalele de hidroxiapatită.

Încă nu se știe ce anume face sărurile de calciu să se depună în osteoid. Una dintre teorii susține că la momentul formării lor, fibrele de collagen sînt dinainte special constituite pentru a produce precipitarea sărurilor de calciu. Se mai presupune și că osteoblaștii ar secreta în osteoid o substanță care neutralizează un inhibitor care previne în mod normal cristalizarea hidroxiapatitei. O dată inhibitorul neutralizat, se presupune că afinitatea naturală a fibrelor de collagen pentru sărurile de calciu determină precipitarea. În susținerea acestei teorii vine faptul că fibrele de collagen din alte țesuturi ale organismului pregătite adecvat produc la fel ca și cele din os, precipitarea cristalelor de hidroxiapatită din plasmă.

CALCIUL DE SCHIMB

Dacă se injectează intravenos săruri solubile de calciu, concentrația ionilor de calciu poate fi crescută imediat pînă la valori foarte mari. Totuși, în 30 minute pînă la o oră, concentrația ionilor de calciu revine la normal. În mod similar, dacă se îndepărtează din lichidele circulante cantități mari de calciu, concentrația ionilor de calciu revine la normal în 30 de minute pînă la o oră. Aceste efecte sînt rezultatul faptului că osul, ca și alte țesuturi ale organismului, conține un tip de calciu de schimb, care este totdeauna în echilibru cu ionii de calciu din lichidul extracelular. Cea mai mare parte a calciului de schimb se află în os, și se ridică în mod normal la 0,4 pînă la 1,0% din calciul osos total. Cea mai mare parte din calciu de schimb este probabil reprezentată de săruri ușor mobilizabile, cum ar fi CaHPO_4 și alte săruri amorfice.

Importanța calciului de schimb pentru organism este aceea de a realiza un mecanism rapid de tampon care împiedică concentrația ionilor de calciu din lichidul extracelular să crească la niveluri excesive sau să scadă la valori foarte mici în condițiile trecătoare de disponibilitate excesivă sau scăzută de calciu.

Osteogeneza și osteoliza – remodelarea osului

Osteogeneza realizată de osteoblaste. Osul este în permanență format de către *osteoblaste*, și este continuu lizat acolo unde sînt active *osteoclastele*. Osteoblastele se găsesc pe suprafețele e terioare ale oaselor și în cavitățile oaselor, după cum se vede în fig.53-4. În toate oasele vii se desfășoară o oarecare activitate osteoblastică (pe aproximativ 4% din suprafața totală a oaselor la adult), astfel încît în permanență se formează pușin os nou.

Osteoliza – funcția osteoclastelor. Osul este de asemenea permanent lizat în prezența osteoclastelor, care sînt în mod normal active în orice moment pe aproximativ 1% din suprafețele osoase. Mai tîrziu în capitol se va vedea că parathormonul controlează activitatea osteolitică a osteoclastelor.

Din punct de vedere histologic, osteoliza are loc în imediata vecinătate a osteoclastelor, cum este ilustrat în fig. 53-4. Se crede că mecanismul osteolizei este următorul: Osteoclastele emit către os prelungiri similare vilozităților și secretă din aceste "vilozități" două tipuri de substanțe: (1) enzime proteolitice, eliberate din lizozomii osteoclastelor, și (2) cîtiva acizi, incluzînd acidul citric și acidul lactic. Enzimele digeră probabil, sau dezorganizează matricea organică a osului, în timp ce acizii solubilizează sărurile minerale ale osului.

Echilibrul între osteogeneza și osteoliza. În mod normal, excepțînd oasele în creștere, rata osteogenezei și cea a osteolizei sînt egale, astfel încît masa totală a osului rămîne constantă. De obicei, osteoclastele există sub forma unor mici populații, și o dată ce o populație de osteoclaste începe să se dezvolte, ea consumă din os vreme de aproximativ trei săptămîni, săpînd un tunel ce poate avea circa 1 mm în diametru și o lungime de mai mulți milimetri. La sfîrșitul acestei perioade, osteoclastele dispar, și tunelul este invadat în schimb de osteoblaste. Urmează apoi osteogeneza, vreme de cîteva luni, osul nou fiind depus în straturi succesive pe suprafața internă a cavității, pînă ce tunelul este umplut.

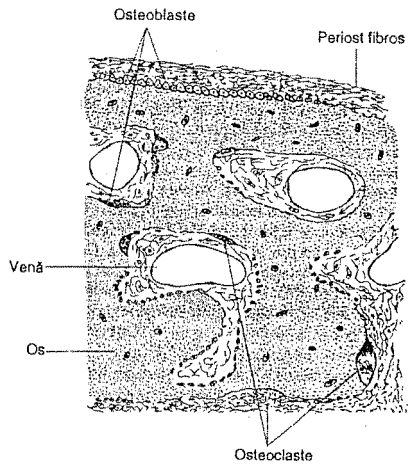


Fig. 53-4. Activitatea osteoclastică și osteoblastică în cadrul aceluiași os.

Osteogeneza încetează când osul începe să stînjenească vasele de sînge ce irigă zona. Canalul prin care trec aceste vase, numit *canal haversian*, este deci tot ce rămîne din cavitatea inițială. Fiecare teritoriu osos nou format în acest mod se numește *osteon*, ilustrat în fig. 53-5.

Importanța remodelării continue a osului. Formarea și liza ososă continuă au câteva funcții fiziologice importante. În primul rînd, osul își ajustează de obicei rezistența proporțional cu gradul de solicitare a osului. Prin urmare, oasele se îngroașă cînd sînt supuse la încărcări mari. În al doilea rînd, chiar forma osului poate fi remodelată pentru a susține adecvat forțele mecanice, prin osteoliză și osteogeneză conform modelului sarcinilor la care este supus. În al treilea rînd, pe măsură ce matricea organică bătrînă degerează, este nevoie de matrice organică nouă. Pe această cale se menține consistența normală a osului. Într-adevăr, oasele copiilor, la care rata osteogenezei și a lizei este rapidă, sînt mai puțin fragile în comparație cu oasele bătrîne. la care rata genezei și lizei osoase este lentă.

Controlul ratei depunerii osoase de către sarcina aplicată osului. Osul este format în raport de solicitarea compresivă pe care trebuie să o suporte. De exemplu, oasele atleților devin considerabil mai grele decît ale nesportivilor. De asemenea, dacă o persoană are un picior în ghips, dar continuă să calce pe celălalt picior, membrul din ghips devine mai subțire și decalciat, în timp ce piciorul opus rămîne gros și calcifiat normal. Prin urmare, solicitarea fizică continuă stimulează depunerea osteoblastică a osului.

S-a presupus că osteogeneza în punctele de solicitare compresivă este cauzată de un *efect piezo-electric*, după cum urmează: Compresiunea osului produce un potențial negativ la locul compresiiei și un potențial pozitiv în altă parte în os. S-a demonstrat că minime cantități de curent ce trec prin os determină activitate osteoblastică la polul negativ al fluxului de curent, ceea ce ar putea explica osteogeneza crescută la locurile de compresiune.

Repararea unei fracturi. Fractura unui os activează într-un anumit mod, maximal toate osteoblastele periostale și

intraosose implicate în ruptură. Aproape imediat sînt formate extrem de multe osteoblaste noi din *celulele osteoprogenitoare*, care sînt celulele stem ale osului. Prin urmare, în scurt timp se dezvoltă între cele două capete rupte ale osului o mare aglomerare de țesut osteoblastic și matrice organică osoasă nouă urmată curînd de depunerea sărurilor de calciu. Aceasta poartă numele de *calus*. În lunile ce urmează el este remodelat într-o structură osoasă corespunzătoare.

PARATHORMONUL

Se știe de multă vreme că activitatea crescută a glandei paratiroidice produce absorbția rapidă a sărurilor de calciu din oase cu hipercalcemie consecutivă în lichidul extracelular; invers, hipofuncția glandelor paratiroidice produce hipocalcemie, adesea cu tetanie consecutivă cum s-a descris mai devreme în capitol. De asemenea, parathormonul este important atît pentru metabolismul fosfaților, cît și cel al calciului.

Anatomia fiziologică a glandelor paratiroidice. La om există în mod normal patru glande paratiroidice; ele sînt localizate imediat în spatele glandei tiroide - cîte una în spatele fiecărui pol superior și cîte una în spatele fiecărui pol inferior al tiroidei. Fiecare glandă paratiroidă are o lungime de circa 6 mm, o lățime de 3 mm și o grosime de 2 mm și are un aspect macroscopic de grăsime maronie; din acest motiv, paratiroidicele sînt dificil de localizat.

Indepărtarea a jumătate din glandele paratiroidice produce de obicei anomalii fiziologice reduse. Indepărtarea a trei din cele patru glande produce o hipoparatiroidie tranzitorie. Chiar o cantitate mică de țesut paratiroidian restant este de obicei capabilă de o hipertrofie suficientă pentru a acoperi funcția tuturor glandelor.

Glanda paratiroidă umană, ilustrată în fig. 53-6, conține mai ales *celule principale* și *celule oxifile*, acestea din urmă

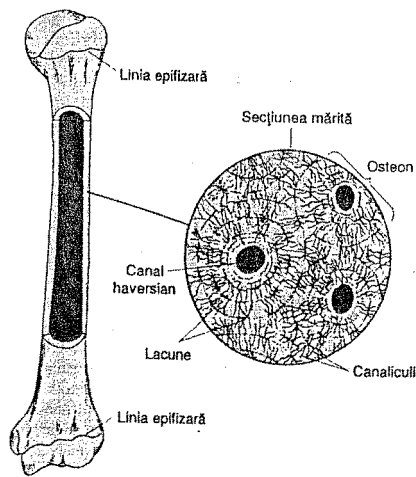


Fig. 53-5. Structura osului.

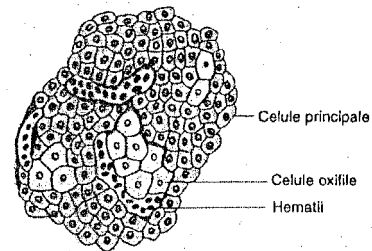


Fig. 53-6. Structura histologică a glandei paratiroidice.

lipsind la multe animale și la omul tînăr. Celulele principale secretă cea mai mare parte din parathormon. Funcția celulelor oxifile nu e certă; se crede că sînt celule principale îmbătrînite, care nu mai secretă hormon.

Biochimia parathormonului. Parathormonul a fost izolat în forma pură. El este o proteină mică cu o greutate moleculară de aproximativ 9500 și este alcătuită dintr-un lanț polipeptidic de 84 de aminoacizi.

Efectul parathormonului asupra concentrației calciului și fosfaților în lichidul extracelular

Figura 53-7 ilustrează efectul asupra concentrațiilor sanguine ale calciului și fosfaților al infuziei bruște de parathormon la un animal, precum și efectul continuării infuziei pentru un timp nedefinit. Remarcați că la începutul administrării, concentrația calciului începe să crească și atinge un platou după circa 4 ore. Pe de altă parte, concentrația fosfaților scade și atinge un nivel de platou scăzut într-o oră sau două. Creșterea concentrației calciului se datorează în principal (1) unui efect direct al parathormonului de a produce resorbția calciului și fosfaților din os și (2) unui efect asupra rinichiului de a scădea excreția calciului în urină. Scăderea concentrației fosfaților, pe de altă parte, se datorează unui efect foarte puternic al parathormonului asupra rinichiului, rezultînd o excreție excesivă renală a fosfaților care este de obicei suficient de importantă pentru a depăși absorbția crescută a fosfaților din oase.

Absorbția calciului și fosfaților din oase produsă de parathormon

Se pare că parathormonul determină absorbția calciului și fosfaților din oase prin două efecte distincte. Un efect, foarte rapid, intervine în cîteva minute și rezultă probabil din activarea celulelor osoase deja existente pentru a stimula absorbția de calciu și fosfați. A doua fază este mult mai lentă, avînd nevoie de cîteva zile sau chiar de săptămîni pentru a intra deplin în funcție, și rezultă din proliferarea osteoclastelor, urmată de resorbția osteoclastică crescută a osului, și nu numai de o simplă resorbție a sărurilor de calciu și fosfați din os.

Faza rapidă a resorbției calciului și fosfaților — osteoliza. Atunci cînd se injectează doze mari de parathormon, concen-

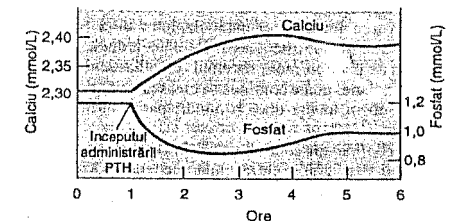


Fig. 53-7. Modificări aproximative ale concentrațiilor calciului și fosfatului în decursul primelor 5 ore de administrare PTH în doze moderate.

trația ionilor de calciu în sînge începe să crească în cîteva minute, cu mult înainte ca orice celulă osoasă nouă să se poată dezvolta. Studiile histologice au demonstrat că parathormonul determină îndepărtarea sărurilor minerale osoase din matricea osoasă în vecinătatea osteocitelor aflate în structura osului însuși, dar și în vecinătatea osteoblastelor de pe suprafața osului. Totuși, de cele mai multe ori nu ne gîndim la osteocite sau osteoblaste ca la celule ce determină reabsorbția mineralelor osoase, deoarece aceste două tipuri de celule au natură osteoblastică și sînt în mod normal asociate cu depunerea osoasă și calcificarea sa. Studiile recente au demonstrat însă că osteoblastele și osteocitele formează un sistem de celule interconectate care se întinde peste tot pe suprafețele osoase, cu excepția unor mici suprafețe învecinate osteoclastelor. De la un osteocit la altul, prin toată structura osului, se extînd prelungiri lungi, filiforme, care fac legătura și cu osteocitele și osteoblastele de suprafață. Acest sistem extensiv poartă numele de *sistemul membranar osteocitic*, și se crede că realizează o membrană care separă osul însuși de lichidul extracelular. Între membrana osteocitică și os se află o cantitate mică de lichid numită simplu *lichidul osos*. Unele experimente indirecte sugerează că membrana osteocitică pompează ioni de calciu din lichidul osos către lichidul extracelular, realizînd o concentrație a ionilor de calciu în lichidul osos de o treime din cea a lichidului extracelular. Cînd pompa osteocitică este activată în exces, concentrația calciului în lichidul osos scade și mai mult, și atunci sărurile de fosfat de calciu sînt resorbite din os. Acest efect este denumit *osteoliză*, și decurge fără resorbția matricei osoase. Cînd pompa este inactivată, concentrația calciului în lichidul osos crește la un nivel mai înalt, și atunci sărurile de fosfat de calciu se redepon pe matrice.

Dar unde își are parathormonul locul în acest scenariu? Se pare că parathormonul este capabil să stimuleze puternic pompa de calciu, producînd astfel îndepărtarea rapidă a sărurilor de fosfat de calciu din cristalele osoase amorfe aflate lîngă membrana osteocitică. Se crede că parathormonul stimulează resorbția calciului prin creșterea permeabilității la calciu a versantului dinspre lichidul osos al membranei osteocitice, permițînd astfel ionilor de calciu să difuzeze din lichidul osos în celule. Apoi, pompa de calciu de pe celălalt versant al membranei celulare transferă ionii de calciu în continuare în lichidul extracelular.

Faza lentă a absorbției osoase și a eliberării fosfaților de calciu — activarea osteoclastelor. Un efect mult mai bine cunoscut al parathormonului este activarea osteoclastelor. Acestea, la rîndul lor, trec în îndeplinirea îndatoririi lor obișnuite de a găuri osul.

Activarea sistemului osteoclastic se petrece în două faze: (1) activarea imediată a osteoclastelor deja formate și (2) formarea de noi osteoclaste. De obicei, după câteva zile de exces de parathormon, sistemul osteoclastic devine bine dezvoltat, dar el poate continua să crească chiar timp de luni de zile sub influența unei stimulări paratiroidiene foarte importante.

Osul conține atât de mult calciu în comparație cu calciul total din întreg lichidul extracelular (cam de 1000 de ori mai mult), încât chiar atunci când parathormonul produce o creștere importantă a concentrației calciului în lichide, este imposibil de evidențiat un efect imediat pe toate oasele. Totuși, administrarea sau hipersecreția prelungită de parathormon determină în cele din urmă resorbție evidentă în toate oasele, cu dezvoltarea unor cavități mari umplute cu osteoclaste foarte mari, multinucleate.

Efectul parathormonului asupra excreției renale a calciului și a fosfaților

Administrarea de parathormon determină pierderea imediată și rapidă a fosfaților prin urină. Acest efect se datorează scăderii reabsorbției tubulare renale a ionilor fosfat.

Parathormonul produce și *reabsorbția* tubulară a calciului și a scăderea reabsorbției fosfaților. Dacă nu ar exista acest efect al parathormonului de a crește reabsorbția calciului, pierderea continuă a calciului prin urină ar duce la depleția osoasă de calciu.

Efectul vitaminei D asupra osului și relația sa cu activitatea paratiroidiană

Vitamina D joacă un rol important atât în depunerea cât și în resorbția osoasă. Administrarea unor cantități excesive de vitamina D determină resorbția osoasă în același fel ca și administrarea de parathormon. De asemenea, în absența vitaminei D, efectul de resorbție osoasă produs de parathormon este mult diminuat sau chiar împiedicat. Este posibil, dacă nu chiar probabil prin urmare, ca parathormonul să funcționeze și în os la fel ca în intestin și rinichi – adică prin conversia vitaminei D în 1,25-hidroxicolecalciferol, care la rândul său acționează pentru a produce resorbția osoasă.

În cantități mult mai mici, vitamina D stimulează calcificarea oaselor. Una din căile prin care o face este creșterea absorbției calciului și fosfaților din intestin. Totuși, chiar în absența unei asemenea creșteri, ea tot mărește mineralizarea osului. Nici acest mecanism nu este cunoscut, dar el rezultă probabil din capacitatea 1,25-hidroxicolecalciferolului de a determina transportul ionilor de calciu prin membranele celulare – probabil prin membranele celulare ale osteocitelor și osteoblastelor.

Controlul secreției parathormonului de către concentrația ionilor de calciu

Chiar cea mai mică scădere a concentrației ionilor de calciu în lichidul extracelular determină glandele paratiroidiene să-și crească ritmul secreției și uneori să se hipertrofieze. De exemplu, glandele paratiroidiene devin mult mărite în *rahitism*,

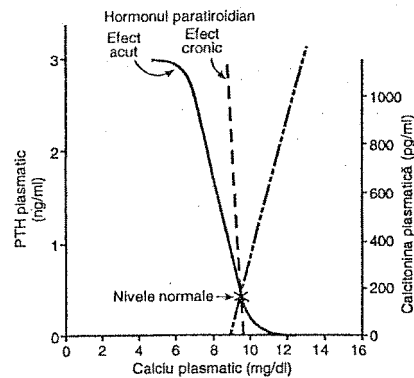


Fig. 53-8. Efectul aproximativ al concentrației plasmatice a calciului, asupra concentrației hormonului paratiroidian și a calcitoninei. Observați în special că modificările pe termen lung, cronice, chiar și cu un mic procent al calciului seric, pot cauza o creștere de până la 100% a concentrației PTH.

în care nivelul calciului este scăzut cu numai câteva procente; ele se hipertrofiază și în timpul sarcinii, deși scăderea concentrației ionilor de calciu în lichidul extracelular al mamei este abia măsurabilă; ele mai sînt foarte mult mărite și în timpul lactației, deoarece se folosește calciu pentru formarea laptelui.

Pe de altă parte, orice situație care se însoțește de creșterea concentrației ionilor de calciu determină o scădere a activității și a dimensiunilor glandelor paratiroidiene. Asemenea situații includ (1) cantități excesive de calciu în dietă, (2) creșterea vitaminei D în dietă, și (3) resorbție osoasă produsă de alți factori decât parathormonul (de exemplu, resorbție osoasă produsă de boli ale oaselor).

Figura 53-8 ilustrează cantitativ relația dintre concentrația plasmatică a calciului și concentrația plasmatică a parathormonului. Curba continuă arată relația acută, când concentrația calciului este modificată pe o perioadă de câteva ore. Ea arată că o scădere a concentrației calciului de la 9,4 la 8,4 mg/dl dublează sau triplează concentrația plasmatică a parathormonului. Pe de altă parte, relația cronică aproximativă ce apare când concentrația ionilor de calciu se modifică pe timp de mai multe săptămâni, permițând glandelor să se hipertrofieze, este ilustrată de linia punctată; ea demonstrează că, în mod cronic, o scădere de aproximativ 1% a calciului poate determina o creștere de 100% a parathormonului. Aceasta este deci baza sistemului de feedback extrem de puternic al organismului pentru controlul concentrației plasmatice a ionilor de calciu.

CALCITONINA

În urmă cu aproximativ 30 de ani a fost descoperit un nou hormon care are efecte *slabe* asupra calciului sanguin în comparație cu parathormonul. Acest hormon poartă numele de *calcitonină*, deoarece reduce concentrația sanguină a ionilor de calciu. La om, el nu este secretat de glandele paratiroidiene ci de glanda tiroidă, de *celulele parafoliculare*, sau celulele C, din interstițiul dintre foliculii tiroidieni.

Calcitonina este un polipeptid mare cu o greutate moleculară de aproximativ 3400; are un lanț de 32 de aminoacizi.

Efectul calcitoninei de scădere a concentrației plasmatice a calciului. La animalele tinere, calcitonina scade foarte rapid concentrația sanguină a ionilor de calciu, începând la câteva minute după injectare. Deci efectul calcitoninei asupra concentrației sanguine a ionilor de calciu este exact opus celui al parathormonului, și apare de câteva ori mai repede.

Calcitonina reduce concentrația plasmatică a calciului în cel puțin două moduri diferite:

1. Efectul imediat este de a diminua activitatea resorbțivă a osteoclastelor și probabil și efectul osteolitic al membranei osteocitice din întreg osul, înclinând astfel balanța în favoarea depunerii calciului în sectorul de săruri de calciu rapid schimbabile.
2. Efectul al doilea și mai prelungit, este să împiedice formarea de noi osteoclaste.

La adult, calcitonina are numai un efect discret asupra concentrației plasmatice a calciului. Motivul este că rata zilnică de resorbție și de depunere osoasă este mică, și efectul stimulator al calcitoninei nu poate modifica această rată suficient de mult încît efectul să fie vizibil.

Efectul concentrației plasmatice a calciului asupra secreției de calcitonină

O creștere a concentrației plasmatice a calciului de aproximativ 10% produce o creștere imediată de trei pînă la șase ori a ratei secreției calcitoninei, fapt ilustrat de linia punctată din fig. 53-8. Aceasta oferă un al doilea mecanism de feedback hormonal pentru controlul concentrației plasmatice a ionilor de calciu, dar unul care acționează exact invers decît sistemul parathormonului. Mai exact, o creștere a concentrației ionilor de calciu produce o creștere a secreției de calcitonină, și aceasta, la rîndul său, scade concentrația plasmatică a calciului înapoi la valoarea normală.

Totuși, există două diferențe majore între sistemele de feedback al calcitoninei și al parathormonului. În primul rînd, mecanismul calcitoninei acționează mai rapid, atîngînd vîrfurile activității în mai puțin de o oră, în contrast cu cele 3 sau 4 ore necesare pentru a se atinge activitatea maximală după începutul secreției paratiroidiene.

A doua diferență este că mecanismul calcitoninei acționează mai ales ca un reglator pe termen scurt și are efect mic pe termen lung asupra concentrației ionilor de calciu – opus efectului puternic pe termen lung al sistemului parathormonului. După cum s-a arătat mai sus, mecanismul calcitoninei este oricum foarte slab la adultul normal. De aceea, pe perioade lungi de timp, sistemul parathormonului este cel care reglează aproape integral nivelul cronic al calciului în lichidul extracelular.

FIZIOLOGIA PARATIROIDIANĂ ȘI BOLILE OASELOR

Hipoparatiroidismul

Cînd glandele paratiroidiene nu secretă suficient parathormon, osteoclastele devin aproape complet inactice.

Ca rezultat, resorbția osoasă este atât de deprimată încît nivelul calciului în lichidele organismului scade.

Dacă glandele paratiroidiene sînt îndepărtate brusc, nivelul calcemiei scade de la valoarea normală de 9,4 mg/dl pînă la 6-7 mg/dl în timp de 2-3 zile. Cînd se atinge acest nivel, apar semnele obișnuite de tetanie. Printre mușchii organismului deosebit de sensibili la spasmul tetanic se numără și mușchii laringelui. Spasmul laringian obstruează respirația, ceea ce reprezintă cauza obișnuită de moarte în tetanie, dacă nu se aplică tratamentul adecvat.

Tratamentul hipoparatiroidismului

Parathormonul. Pentru tratamentul hipoparatiroidismului se folosește uneori hormonul paratiroidian. Totuși, datorită costului acestui hormon, datorită faptului că efectul său durează numai câteva ore, și deoarece tendința organismului de a dezvolta anticorpi împotriva sa îl face tot mai puțin activ, parathormonul se folosește foarte rar în prezent în tratamentul hipoparatiroidismului.

Terapia cu calciu și vitamina D. La majoritatea pacienților, administrarea de cantități extrem de mari de vitamina D, pînă la 100.000 unități pe zi, împreună cu 1-2 grame de calciu, este suficientă pentru a menține concentrația calciului în limite normale. Cîteodată este utilă administrarea 1,25-dihidroxicolecalciferolului în locul forme neactivate de vitamina D, datorită acțiunii sale mult mai puternice și mai rapide, dar aceasta poate produce și efecte nedorite, fiind uneori dificil de preîntîmpinat hiperactivitatea acestei forme activate a vitaminei D.

Hiperparatiroidismul

Cauza hiperparatiroidismului este cel mai adesea o tumoră a uneia din glandele paratiroidiene.

În hiperparatiroidism se dezvoltă o activitate osteoclastică extremă în oase, și aceasta duce la creșterea concentrației ionice a calciului în lichidele extracelulare, în timp ce concentrația ionului fosfat scade (dar nu totdeauna), datorită excreției renale crescute de fosfați.

În hiperparatiroidismul sever, resorbția osteoclastică a osului depășește curînd depunerea osteoblastică și osul poate fi "mîncat" aproape complet. Într-adevăr, motivul pentru care un individ cu hiperparatiroidism se prezintă la medic este adesea un os fracturat. Radiografiile oaselor pun în evidență decalcifiere extinsă și uneori, zone chistice mari ale oaselor, umplute cu osteoclaste, în forma așa ziselor *tumori cu celule gigante*. Evident, oasele slăbite se fracturează la traumatisme minore.

Tratamentul hiperparatiroidismului este, bineînțeles, îndepărtarea chirurgicală a tumorii paratiroidiene, dar acest lucru este dificil, deoarece aceste tumori au adeseori dimensiuni de numai cîțiva milimetri și sînt dificil de găsit în timpul operației.

Rahitismul

Rahitismul apare mai ales la copii ca rezultat al deficienței de calciu sau fosfați în lichidul extracelular. Totuși, de obicei rahitismul nu se datorează carenței de calciu sau fosfați în dietă, ci carenței de vitamina D. Pe de altă parte, dacă copilul este expus la soare în mod adecvat, razele ultraviolete vor forma în piele suficientă vitamina D, pentru a preveni rahitismul, prin stimularea absorbției calciului și fosfaților din intestin, după cum s-a menționat mai devreme în capitol.

Copiii care stau în casă în timpul iernii nu primesc de obicei cantități suficiente de vitamina D dacă aceasta nu este suplimentată în dietă. Rahitismul are tendința să apară mai ales primăvara, deoarece vitamina D formată în cursul verii precedente poate fi acumulată în ficat vreme de câteva luni, și de asemenea datorită faptului că absorbția calciului și fosfaților din oase trebuie să se desfășoare vreme de câteva luni până să apară semnele clinice de rahitism.

Efectele rahitismului asupra oaselor. În timpul deficienței prelungite de calciu și fosfați în lichidele extracelulare, secreția crescută de parathormon protejează organismul de hipocalcemie, stimulând absorbția osteoclastică a oaselor; aceasta face ca oasele să devină progresiv slăbite și să suporte o solicitare fizică marcată, determinând o activitate osteoblastică rapidă. Osteoblastele depun cantități mari de matrice organică osoasă, osteoidul, care nu se calcifică, deoarece concentrațiile calciului și fosfaților sunt insuficiente pentru a produce calcificarea. Prin urmare, osteoidul nou format, necalcificat, ia progresiv locul celuilalt os, care este reabsorbit.

Evident, în rahitism hiperplazia glandelor paratiroidice este foarte marcată, datorită nivelului scăzut al calciului sanguin.

Tetania din rahitism. În stadiile precoce ale rahitismului, tetania nu apare aproape niciodată, deoarece glandele paratiroidice stimulează continuu resorbția osteoclastică a osului, și mențin astfel aproape normal nivelul calciului în lichidele organismului. Totuși, când osul este spoliat de calciu, nivelul calcemiei poate scădea rapid. Semnele obișnuite ale tetaniei se dezvoltă când nivelul sanguin al calciului scade sub 7mg/dl , și copilul poate muri de spasm tetanic laringean dacă nu se administrează calciu intravenos, ceea ce ameliorează tetania imediat.

Tratamentul rahitismului. Tratamentul rahitismului constă în furnizarea unor cantități adecvate de calciu și fosfați în dietă, și de asemenea în administrarea vitaminei D.

Osteoporoza

Osteoporoza este cea mai comună boală osoasă la adulți, mai ales la vârstă înaintată. Este o boală diferită de osteomalacia din rahitism, deoarece rezultă mai ales din scăderea matricei organice a osului și mai puțin din calcificarea osoasă anormală. De obicei, în osteoporoză activitatea osteoblastică a osului e mai mică decât în mod normal, și prin urmare și rata depunerii osteoidului este scăzută. Uneori totuși, ca în hiperparatiroidism, cauza lizei osoase este activitatea osteoclastică excesivă.

Printre cauzele comune ale osteoporozei se numără (1) lipsa solicitării fizice a oaselor datorată lipsei de activitate; (2) malnutriția într-un asemenea grad încât nu se pot forma suficiente proteine matriciale; (3) lipsa secreției de estrogeni după menopauză, deoarece estrogenii au o acțiune de stimulare osteoblastică; și (4) vîrsta înaintată la care scad marcat hormonul de creștere și alți factori de creștere, pe lângă faptul că multe din funcțiile anabolice proteice sunt oricum diminuate, astfel încît matricea osoasă nu se poate depune în mod satisfăcător.

FIZIOLOGIA DINȚILOR

Dinții taie, triturază și amestecă alimentele. Pentru a îndeplini aceste funcții, maxilarele au mușchi puternici, capabili să creeze o forță de ocizie de 25-50 kg între dinții

frontali și de 75-100 kg între molari. Dinții superiori și inferiori sînt prevăzuți cu proeminențe și fațete care se întrepătrund, astfel încît fiecare set de dinți se potrivește cu celălalt. Această potrivire poartă numele de ocizie, și permite ca particulele mici din alimente să fie prinse și triturate între suprafețele dinților.

Funcția diferitelor părți ale dinților

Figura 53-9 ilustrează o secțiune sagitală printr-un dinte, arătînd principalele porțiuni funcționale: *smalțul*, *dentina*, *cimentul* și *pulpa*. Dintele mai poate fi împărțit și în *coroană*, care este porțiunea ce proemină din gingie în cavitatea bucală, și *rădăcina*, care este porțiunea care pătrunde în alveola osoasă a maxilarului. Porțiunea dintre coroană și rădăcină unde dintele este înconjurat de gingie poartă numele de *col*.

Dentina. Partea principală a dintelui este alcătuită din dentină, care are o structură puternică, osoasă. Dentina este alcătuită în principal din cristale de hidroxiapatită similare celor din os, dar mult mai dense. Ele sînt integrate într-o rețea puternică de fibre de collagen. Cu alte cuvinte, constituenții principali ai dentinei sînt cam aceiași cu ai osului. Diferența majoră este de organizare histologică, deoarece dentina nu conține osteoblaste, osteoclaste sau spații pentru vasele de sînge. În schimb, ea este formată și hrănită de un strat de celule numite *odontoblaste*, care cîmpușesc peretele cavității pulpare.

Sărurile de calciu din dentină o fac foarte rezistentă la forțele de compresiune, în timp ce fibrele de collagen o întăresc și o fac rezistentă la forțele de întindere care pot apare cînd dinții sînt loviți de obiecte solide.

Smalțul. Suprafața externă a dintelui este acoperită de un strat de smalț, care este format înainte de erupția dinților, de celule epiteliale speciale numite *ameloblaste*. O dată ce dintele a erup, nu se mai formează smalț. Smalțul este alcătuit din cristale de hidroxiapatită foarte mari și extrem de dense, cu ioni de carbonați, magneziu, sodiu, potasiu și alți ioni

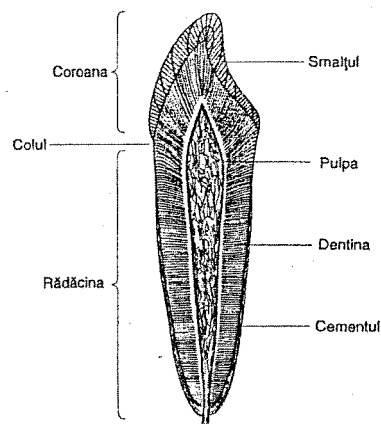


Fig.53-9. Părțile funcționale ale dintelui

adsorbiți și incluși într-o rețea foarte puternică și aproape insolubilă de fibre proteice similare (dar nu identice) cu keratina din păr. Structura densă cristalină a sărurilor face smalțul extrem de dur, mult mai dur decât dentina. De asemenea, rețeaua proteică specială face smalțul foarte rezistent la acizii, enzime și alți agenți corozivi, deoarece această proteină este una din cele mai insolubile și mai rezistente dintre toate proteinele cunoscute.

Cimentul. Cimentul este o substanță de tip osos, secretată de celulele *membranei periodontale*, care cîmpușește alveola dentară. Multe fibre de collagen trec direct din osul maxilar prin membrana periodontală în cement. Aceste fibre de collagen și cimentul țin dintele în loc. Cînd dinții sînt supuși unei solicitări excesive, stratul de cement devine mai gros și mai puternic. De asemenea, el crește în grosime și rezistență cu vîrsta, făcînd dinții să fie progresiv mai ferm fixați în maxilare.

Pulpa. Interiorul fiecărui dinte este umplut cu pulpa, care este alcătuită din țesut conjunctiv cu o bogăție de fibre nervoase, vase de sînge și limfatice. Celulele ce cîmpușesc suprafața cavității pulpare sînt odontoblastele, care, în anii de formare a dinților, depun dentina, dar în același timp strîmtoarează din ce în ce mai mult cavitatea pulpară, făcînd-o mai mică. Mai tîrziu în cursul vieții, dentina își încetează creșterea, iar cavitatea pulpară rămîne din acel moment la o dimensiune constantă. Totuși, odontoblaștii rămîn viabili și trimit prelungiri în mici *tubuli dentinali* care penetrează întreaga dentină; ei sînt importanți pentru a asigura nutriția și pentru schimbul de calciu, fosfați și alte minerale.

Dentiția

Omul și majoritatea mamiferelor dezvoltă două seturi de dinți în cursul vieții. Primii dinți sînt denumiți *dinții deciduali* sau *dinții de lapte*, care la om sînt în număr de 20. Aceștia erup între a șaptea lună și al doilea an de viață, și durează pînă în al șaselea pînă în al treisprezecelea an. După pierderea fiecărui dinte decidual, un dinte definitiv îl înlocuiește, și apar și 8 pînă la 12 molari adționali posterior pe maxilare, făcînd ca numărul total de dinți permanenți să fie de 28-32, în funcție de apariția *molarilor de minte*, lucru care nu se întîmplă la toată lumea.

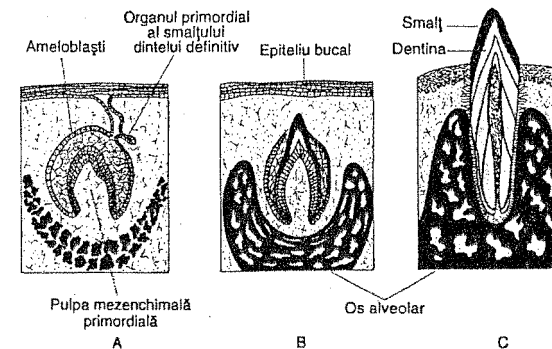


Fig.53-10. A. mugurele dentar primitiv; B. dintele în dezvoltare; C. dintele în erupție.

Formarea dinților. Figura 53-10 ilustrează formarea și erupția dinților. Figura 53-10 A arată invaginarea epitelului oral în *lamina dentară*; apoi urmează dezvoltarea unui organ producător al dintelui. Celulele epiteliale externe formează ameloblastele, care produc smalțul pe exteriorul dintelui. Celulele epiteliale interne se invaginează în sus, pentru a forma cavitatea pulpară, precum și odontoblastele care secretă dentina. Astfel, smalțul se formează la exteriorul dintelui, dentina la interior, dînd naștere dintelui primitiv, după cum se vede în fig. 53-10 B.

Erupția dinților. În timpul copilăriei timpurii, dinții încep să protruzioneze din osul maxilar prin epitelul oral în cavitatea bucală. Cauza erupției este necunoscută, deși s-au lansat mai multe teorii pentru a explica fenomenul. Cea mai probabilă dintre ele este că creșterea rădăcinii dintelui, ca și a osului subiacent, împinge progresiv dintele înainte.

Dezvoltarea dinților permanenți. În timpul vieții fetale, în lamina dentală se formează de asemenea și un organ formator al dintelui pentru fiecare dinte permanent, în cursul primilor 6 pînă la 20 de ani ai vieții. Cînd fiecare dinte permanent este deplin format, ca și dinții deciduali, el este împins în sus prin osul maxilar. În acest mod el erodează rădăcina dintelui decidual și îl face chiar să se slăbească și să cadă. Cîrînd după aceea, dintele permanent erupe pentru a lua locul celui inițial.

Factori metabolici în dezvoltarea dinților. Rata dezvoltării și viteza erupției dinților poate fi accelerată de hormonii tiroidieni și de creștere. Depunerea sărurilor în dintele în formare este de asemenea influențată considerabil de mulți factori metabolici, cum ar fi aportul de calciu și fosfați în dietă, cantitatea de vitamina D prezentă, și rata secreției paratiroidiene. Cînd toți acești factori sînt normali, și smalțul și dentina vor fi sănătoase, dar cînd ei sînt deficitari, și calcificarea dinților se va face defectuos, iar dinții vor fi anormali toată viața.

Schimburile minerale în dinți

Sărurile dinților, ca și ale oaselor, sînt alcătuite în principal din hidroxiapatită cu carbonați adsorbiți și diverși cationi legați împreună într-o substanță cristalină dură. Sărurile noi sînt depuse în mod constant, în timp ce sărurile vechi se resorb

din dinți, cum se întâmplă și în oase. Totuși, experimentele au demonstrat că depunerea și resorbția au loc mai ales în dentină și cement, și mult mai puțin în smalț. Ceea ce se întâmplă în smalț este mai degrabă prin schimb de minerale cu saliva decât cu lichidele din cavitatea pulpară. Rata depunerii și resorbției mineralelor în cement este aproximativ egală cu cea a osului maxilar înconjurător, în timp ce rata depunerii și resorbției mineralelor în dentină este de numai o treime față de cea a osului. Cementul are caracteristici aproape identice cu cele ale osului obișnuit, inclusiv prezența de osteoblaste și osteoclaste, în timp ce dentina nu are aceste caracteristici, cum s-a arătat mai sus; această diferență este indiscutabil cauză ratei diferite a schimburilor minerale.

Mecanismul prin care sărurile sînt depuse și se resorb din dentină nu este clar. E probabil ca micile prelungiri ale odontoblastelor ce protruzionează în tubulii dentinei să fie capabile de resorbția sărurilor și de furnizarea de noi săruri care să le înlocuiască pe cele vechi.

În rezumat, în dentina și cimentul dinților au loc schimburi minerale rapide, deși mecanismul acestor schimburi în dentină nu este cunoscut. Pe de altă parte, smalțul dezvoltă schimburi minerale extrem de lente, astfel încît își menține aproape toată viața compoziția minerală originală.

Anomalii dentare

Cele mai cunoscute anomalii dentare sînt *carilele* și *malocluzia*. Cariile înseamnă eroziunea dinților, în timp ce malocluzia înseamnă imposibilitatea proeminențelor dinților superiori și inferiori de a se întrepătrunde cum trebuie.

Cariile și rolul fluorului. Cariile rezultă din acțiunea bacteriilor asupra dinților, fapt general acceptat de cercetători; cel mai des implicat este *Streptococcus mutans*. Primul eveniment în dezvoltarea cariilor este depunerea *plăcii bacteriene*, un film de produși din salivă și alimente precipitați pe dinți. Această placă este populată de un mare număr de bacterii disponibile pentru a forma carii. Totuși, aceste bacterii depind în mare măsură de glucide pentru hrana lor. Atunci cînd au glucide la dispoziție, sistemele lor metabolice sînt puternic activate și de asemenea se și multiplică. În plus, ele formează acizi, mai ales acid lactic, și enzime proteolitice. Acizii sînt veriga esențială în producerea cariilor, deoarece sărurile de calciu ale dinților se dizolvă lent în mediu foarte acid. O dată sărurile resorbite, matricea organică este digerată rapid de enzimele proteolitice.

REFERINȚE

- Avioli, M. and Crane, S.M.: Metabolic Bone Disease. 2nd ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1989.
 Canalis, E.: Bone-related growth factors. Triangle, 27:11, 1988.
 Carney, S.L. and Muir, H.: The structure and function of cartilage proteoglycans. Physiol.rev., 68:858, 1988.
 Chambers, T.J.: The effect of calcitonin on the osteoclast. Triangle, 27:53, 1988.
 DeLuca, H.F.: The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. FASEB J., 2:224, 1988.
 Einhorn, T.A.: Biochemical properties of bone. New York, Plenum Publishing Co., 1989.
 Grossman, L.I. et al: Endodontic practice. 11th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.

Smalțul este cu mult mai rezistent decît dentina la demineralizarea produsă de acizi, în primul rînd pentru că cristalele smalțului sînt foarte dense și sînt de circa 200 de ori mai mari decît cristalele dentinei. Prin urmare, smalțul dinților este prima barieră în calea dezvoltării cariilor. O dată ce caria a penetrat smalțul pînă la dentină, procesul continuă de cîteva ori mai rapid datorită înaltei solubilități a sărurilor dentinei.

Datorită faptului că bacteriile ce produc carii sînt dependente de glucide, se spune adesea că o dietă bogată în glucide va duce la dezvoltarea excesivă a cariilor. Totuși nu cantitatea de glucide ingerate, ci frecvența cu care sînt consumate este importantă. Dacă glucidele sînt consumate în porții mici în decursul întregii zile, cum sînt bomboanele, bacteriilor li se oferă substratul metabolic preferat multe ore din zi, și dezvoltarea cariilor este extremă. Dacă glucidele, chiar în cantitate mare, sînt consumate numai în timpul meselor, extinderea cariilor este mult redusă.

Dinții unor oameni sînt mai rezistenți la carii decît ai altora. Studiile au arătat că dinții copiilor care beau apă conținînd o mică cantitate de fluor dezvoltă un smalț mai rezistent la carii decît smalțul copiilor care beau apă ce nu conține fluor. Fluorul nu face smalțul mai dur decît obișnuit, dar, în schimb, înlocuiește ionii hidroxil din cristalele de hidroxiapatită, ceea ce face smalțul de cîteva ori mai puțin solubil. Se crede de asemenea și ca fluorul ar putea fi toxic pentru unele bacterii. În fine, cînd în smalț se dezvoltă mici cavități, se presupune că fluorul potentează depunerea fosfatului de calciu pentru a "vindeca" suprafața smalțului. Indiferent de mecanismul exact prin care fluorul protejează dinții, se știe că mici cantități de fluor depuse în smalț fac dinții de circa trei ori mai rezistenți la carii decît dinții fără fluor.

Malocluzia. Malocluzia este de obicei cauzată de anomalii congenitale care fac dinții de pe un maxilar să crească într-o poziție anormală. În malocluzie, dinții nu-și pot îndeplini corespunzător acțiunea de tăiere și triturare normală. Uneori, malocluzia se poate datora și unei dispoziții anormale a mandibulei față de maxilar, determinînd efecte neplăcute cum ar fi dureri ale articulației temporomandibulare sau deteriorarea dinților.

Ortodontistul poate corecta adesea malocluzia prin aplicarea unei presiuni blinde continue asupra dinților cu niște chingi potrivite. Presiunea blîndă produce absorbția osului alveolar pe versantul comprimat al alveolei dentare, și depunerea de os nou pe versantul pus în tensiune. Pe această cale, dintele se mută progresiv într-o poziție nouă, direcționat de presiunea aplicată.

- Martin, R.B. and Burr, D.B.: Structure, Function and Adaption of Compact Bone. New York, Raven Press, 1989.
 Mingetti, P.P. and Norman, A.W.: 1,25(OH)₂-vitamin D receptors: Gene regulation and genetic circuitry. FASEB J., 2:3043, 1988.
 Provenza, D.V.: Fundamentals of Oral Histology and Embriology. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.
 Riggs, B.L., and Melton, L.J., III: Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management. New York, Raven Press, 1988.
 Tam, C.S. et al (eds.): Metabolic Bone Disease: Cellular and Tissue Mechanisms. Boca Raton, Fla., CRC Press Inc., 1988.
 Wosney, J.M. et al: Novel Regulators of Bone Formation: Molecular clones and activities. Science, 242:1528, 1988.

ÎNTREBĂRI

1. Explicați etapele prin care vitamina D este convertită în 1,25-dihidroxi-colecalciferol. Care este rolul parathormonului în această conversie?
2. Care este mecanismul de feedback din procesul de conversie de la întrebarea precedentă care menține concentrația 1,25-dihidroxicolecalciferolului la un nivel constant?
3. Cum funcționează 1,25-dihidroxicolecalciferolul în controlul absorbției calciului din tractul intestinal?
4. Ce proporție din calciul plasmatic se află sub formă ionică?
5. Care sînt efectele hipocalcemiei și hipercalecemiei asupra organismului?
6. Descrieți cum sînt structurate matricea organică a osului și sărurile minerale osoase pentru a oferi osului rezistență atît la compresiune cît și la întindere.
7. Care este compoziția hidroxiapatitei?
8. În timpul calcificării oaselor, care sînt primele săruri depuse în os și cum sînt ele convertite în hidroxiapatită?
9. Ce se înțelege prin calciu de schimb, și cum funcționează acesta pentru a tampona concentrația calciului în lichidul extracelular?
10. Explicați mecanismul histologic prin care osul este remodelat în permanență. Ce valoare are remodelarea continuă a osului?
11. Care este compoziția chimică a parathormonului?
12. Ce efect are parathormonul asupra concentrației plasmatice a calciului și fosfaților? Cum acționează parathormonul asupra osului pentru a cauza îndepărtarea calciului? Care este diferența între faza rapidă și faza lentă de resorbție a calciului și a fosfatului?
13. Care este efectul parathormonului asupra excreției renale a calciului și fosfaților?
14. Descrieți efectul concentrației plasmatice a ionilor de calciu asupra ratei secreției parathormonului. Cum funcționează acesta ca un mecanism de feedback negativ al concentrației ionilor de calciu?
15. Care este compoziția chimică a calcitoninei, și unde este ea produsă în organism?
16. Cum diferă funcțiile calcitoninei de ale parathormonului?
17. Ce produce tetania în hipoparatiroidism?
18. În hiperparatiroidism, de ce primul semn al bolii este un os fracturat?
19. În rahitism, de ce apar tetania, simptomele slăbiciunii oaselor și lipsa creșterii osoase în lunile de primăvară ale anului? Descrieți efectele rahitismului asupra oaselor.
20. Descrieți părțile funcționale ale dinților.
21. Care sînt caracteristicile speciale ale dinților care îi fac foarte rezistenți la carii?
22. Cum se desfășoară schimburile minerale în diferitele părți ale dintelui?
23. Descrieți cauza și dezvoltarea cariilor. Care este rolul fluorului în prevenirea cariilor?

Funcția de reproducere a bărbatului, hormonii sexuali masculini și glanda pineală

Funcțiile masculine de reproducere pot fi împărțite în trei subdiviziuni principale: în primul rând, spermatogeneza, care înseamnă mai simplu formarea spermiei; în al doilea rând, desfășurarea actului sexual masculin; și în al treilea rând, reglarea funcțiilor sexuale masculine de către diverși hormoni. Mai sînt asociate acestor funcții reproductive și efectele hormonilor sexuali masculini asupra organelor sexuale accesorii, asupra metabolismului celular, asupra creșterii și asupra altor funcții ale organismului.

Anatomia funcțională a organelor sexuale masculine. Figura 54-1 ilustrează diferitele porțiuni ale sistemului reproducător masculin. Testiculul este alcătuit din aproximativ 900 tubi seminiferi contorți, fiecare cu o lungime de peste jumătate de metru, în care se formează sperma. Sperma se varsă apoi în epididim, un alt tub pliat de aproximativ 6 metri lungime. Epididimul se continuă cu canalul deferent, care imediat înainte de a pătrunde în corpul prostatei, se lărgeste formînd ampula canalului deferent. Veziculele seminale, localizate fiecare de o parte și de cealaltă a prostatei, își varsă conținutul în capătul prostatic al ampulei, iar conținutul atît al ampulei cit și al veziculelor seminale trece prin ductul ejaculator ce traversează corpul prostatei pentru a se varsa în uretra internă. Ductele prostatei se varsă din glanda prostatică în ductul ejaculator. În fine, uretra este ultima verigă de legătură între testicul și exterior. În uretră se varsă mucus provenit dintr-un mare număr de glande uretrale minuscule, localizate de-a lungul întregii sale întinderi, dar și mai mult din glandele bulbouretrale localizate bilateral lingă originea uretrei.

SPERMATOGENEZA

Spermatogeneza se desfășoară în toți tubii seminiferi în cursul vieții sexuale active, începînd în medie de la vîrsta de 13 ani ca rezultat al stimulării de către hormonii gonadotropi ai hipofizei anterioare, și continuînd în tot restul vieții.

Etapile spermatogenezei

Tubii seminiferi, unul dintre ei fiind ilustrat în figura 54-2 A, conțin un mare număr de celule epiteliale germinative de dimensiuni mici sau medii, denumite *spermatogonii*, localizate în două sau trei straturi de-a lungul lîmbeei externe a epitelului tubular. Acestea se multiplică continuu, pentru a se reinnoi, iar o parte din ele se diferențiază trecînd prin etape distincte de dezvoltare pînă la formarea spermiei, după cum se vede în figura 54-2 B.

În cursul spermatogenezei, o parte din spermatogonii cresc continuu pentru a forma celule considerabil mai mari, numite *spermatocite*. Spermatocitele se divid apoi în două etape prin procesul de *meioză* (în care nu se formează noi cromozomi, ci se separă doar perechile de cromozomi) pentru a forma patru *spermatoide*, cu cite 23 de cromozomi fiecare. Spermatoidele nu se mai divid, ci se maturează vreme de aproape două luni, pentru a deveni spermatozoizi.

Cromozomii sexuali. În fiecare spermatogonie, una din cele 23 de perechi de cromozomi poartă informația genetică care determină sexul eventualei progeneraturi. Această pereche este alcătuită dintr-un cromozom X, denumit *cromozomul feminin*, și un cromozom Y, *cromozomul masculin*. În cursul diviziunii meiotice, cromozomii care determină sexul sînt împărțiți între spermatoide, astfel încît jumătate din spermatozoizi devin *spermatozoizi masculini*, conținînd cromozomul Y, și cealaltă jumătate sînt *spermatozoizi feminini*, conținînd cromozomul X. Sexul produsului de concepție depinde de care dintre cele două tipuri de spermatozoizi fecundează ovulul. Aceasta se va mai discuta în capitolul 56.

Formarea spermatozoizilor. Cînd spermatoidele sînt inițial formate, ele mai păstrează caracteristicile obișnuite ale celulelor epitelioide, dar pe măsură ce se maturează, cea mai mare parte din citoplasma lor dispare, și fiecare spermatoidă începe să se alungească pînă ia forma spermatozoidului, ilustrat în fig. 54-3, compus din *cap*, *gît*, *corp* și *coadă*. Pentru

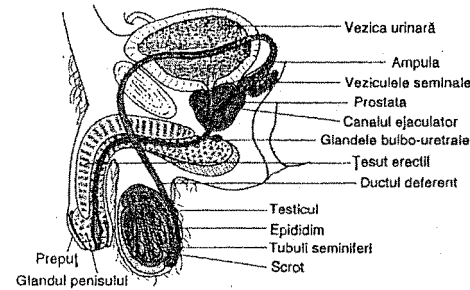


Fig. 54-1. Aparatul reproducător masculin (modificat după Fawcett: Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1985)

a forma capul, materialul nuclear se condensează într-o masă compactă, iar membrana celulară se contractă în jurul nucleului. Materialul nuclear este cel care fecundează ovulul.

La extremitatea capului spermatozoidului se află un înveliș numit *acrozom*, format din aparatul Golgi, ce conține hialuronidază și proteaze, cu rol important în pătrunderea spermatozoidului în ovul.

Centriolii sînt agregați în gîtul spermatozoidului, iar *mitocondriile* sînt dispuse în spirală în corp.

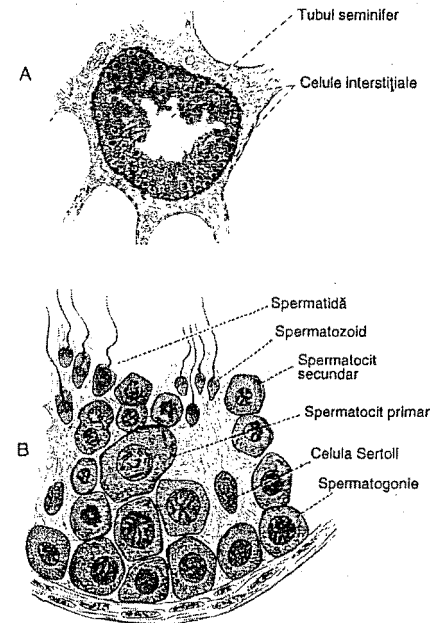


Fig. 54-2. A, Secțiune transversală prin tubul seminifer. B, Spermatogeneza.

În prelungirea corpului se întinde o coadă lungă, care este în primul rând o excrescență a unui dintre centrioli. Coadă are aproape aceeași structură ca și cilii, descriși în detaliu în capitolul 2. Coadă conține o pereche de microtubuli centrali, și nouă perechi de microtubuli dispuși periferic. Această structură poartă numele de *axonemă*.

Mișcarea pendulară a cozii (mișcare flagelară) asigură motilitatea spermatozoidului. Această mișcare rezultă din mișcarea de alunecare longitudinală în sus și în jos între tubulii anteriori și posteriori ai axonemei. Spermatozoizii normali se deplasează în linie dreaptă cu o viteză de 1 pînă la 4 mm/minut.

Funcția celulelor Sertoli. Celulele Sertoli din epitelul germinativ, cunoscute sub numele de *celule sustentaculare*, sînt ilustrate în fig. 54-2 B. Ele sînt celule mari, ce se întind de la baza epitelului seminifer pînă la lumenul tubului. Spermatoidele se atașează de celulele Sertoli, între ele existînd o interrelație specifică care face spermatoidele să se transforme în spermatozoizi. Celulele Sertoli asigură materialul nutritiv, hormonii și enzimele necesare pentru a produce modificările adecvate ale spermatozoidului. Celulele Sertoli îndepărtează și citoplasma în exces pe măsură ce spermatoidele sînt transformate în spermatozoizi, proces numit *spermatiație*.

Maturarea spermatozoizilor în epididim. După formarea lor în tubii seminiferi, spermatozoizii trec în epididim. Spermatozoizii izolați din tubii seminiferi sînt complet imobili și nu pot fertiliza ovulul. Totuși, după o ședere de 18 pînă la 24 de ore în epididim, ei își dezvoltă capacitatea de mișcare, deși unele proteine inhibitorii din lichidul epididimar încă le împiedică mișcarea pînă după ejaculație. De asemenea, spermatozoizii devin capabili să fecundeze ovulul, un proces denumit *maturare*. Epididimul secretă o mare cantitate de lichid conținînd hormoni, enzime și produse nutritive speciale, esențiale pentru maturarea spermatozoizilor.

Depozitarea spermatozoizilor. O cantitate mică de spermatozoizi poate fi stocată în epididim, dar cea mai mare parte se stochează în ductul deferent și ampula ductului deferent. Ei pot rămîne depozitați în aceste zone, menținîndu-și fertilitatea cel puțin o lună, deși în cursul unei activități sexuale normale depozitarea nu se face mai mult de cîteva zile.

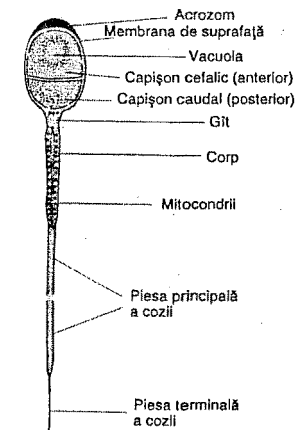


Fig. 54-3. Structura spermatozoidului uman.

Fiziologia spermatozoidului matur. Spermatozoidii mobili și fertili normali sînt capabili de mișcare flagelară prin medii lichide într-un ritm de aproximativ 1 pînă la 4 mm/min. Mai mult decît aît, spermatozoidii normali se deplasează în linie dreaptă și nu în cercuri. Activitatea spermatozoidilor este mult crescută în medii neutre sau ușor alcaline, cum există în sperma ejaculată, și este mult deprimată în medii ușor acide, iar mediile puternic acide pot produce moartea rapidă a spermatozoidilor. Deși spermatozoidii pot trăi multe săptămîni în tubii genitali ai testiculelor, viața lor în tractul genital feminin este de numai 1-2 zile.

Funcția veziculelor seminale

Veziculele seminale sînt glande secretorii căpșușite cu un epiteliu care secretă un material mucoïd conținînd din abundență fructoză precum și alte substanțe nutritive, ca și mari cantități de prostaglandine și fibrinogen. În timpul procesului de ejaculație, fiecare veziculă seminală își golește conținutul în canalul ejaculator, curînd după ce ductul deferent evacuează sperma. Aceasta aducînd mult la cantitatea de spermă ejaculată, iar fructoza și celelalte substanțe din lichidul seminal au o valoare nutritivă considerabilă pentru spermatozoidii ejaculați pînă cînd unul dintre ei fecundează ovulul. Se crede că prostaglandinele ajută fecundația în două moduri: (1) acționînd asupra mucusului cervical pentru a-l face mai receptiv la spermatozoidi, și (2) probabil producînd contracții antiperistaltice ale uterului și trompelor uterine pentru a deplasa spermatozoidii către ovare (cîțiva spermatozoidi ajung la capătul uterin al trompelor în 5 minute).

Funcția prostatei

Glanda prostatică secretă un lichid subțire, lăptos, alcalin, ce conține acid citric, calciu și alte cîteva substanțe. În timpul emisiei, capsula prostatei se contractă simultan cu ductul deferent, astfel încît lichidul lăptos se adaugă volumului spermei. Caracterul alcalin al secreției prostateice poate fi foarte important pentru reușita fecundării ovulului, deoarece lichidul vasului deferent este relativ acid datorită prezenței produșilor finali de metabolism ai spermatozoidilor, și prin urmare inhibă fertilitatea și motilitatea spermatozoidilor. De asemenea, și secrețiile vaginale feminine sînt acide (pH între 3,5 și 4,0). Spermatozoidii nu se mișcă optimal pînă ce pH-ul lichidului înconjurător nu crește aproximativ pînă la 6-6,5. Prin urmare, e probabil ca lichidul prostatic să neutralizeze aciditatea acestor alte lichide după ejaculare, crescînd astfel fertilitatea și mobilitatea spermatozoidilor.

Sperma

Sperma, care este ejaculată în cursul actului sexual masculin, este alcătuită din lichidele provenite din canalul deferent, veziculele seminale, glanda prostatică și glandele mucoase, mai ales cele bulbouretrale. Cea mai mare parte din spermă este reprezentată de lichidul din veziculele seminale (aproximativ 60%), care este ejaculat ultimul și servește la spălarea spermatozoidilor din ductul ejaculator și uretră. PH-ul mediu al spermei amestecate este de aproximativ 7,5, lichidul prostatic alcalinizînd celelalte componente ale spermei. Lichidul prostatic conferă spermei un aspect lăptos, în timp ce lichidul din veziculele

seminale și din glandele mucoase dau spermei consistența mucoidă. Într-adevăr, o enzimă de coagulare din lichidul prostatic determină fibrinogenul din lichidul din veziculele seminale să formeze un coagul slab, care se poate dizolva în cursul următoarelor 15 pînă la 30 de minute sub acțiunea unei fibrinolizine formate dintr-o profibrinolizină prostatică. În primele minute după ejaculare, sperma rămîne relativ imobilă, posibil datorită viscozității cheagului. După ce acesta se dizolvă, spermatozoidii devin imediat foarte mobili.

Deși spermatozoidii pot trăi multe săptămîni în ductele genitale masculine, o dată ce sînt ejaculați în spermă, durata lor maximă de viață este de numai 24 pînă la 48 de ore la temperatura corpului. La temperaturi mai scăzute, totuși, sperma poate fi păstrată cîteva săptămîni, și dacă este congelată la temperaturi foarte joase (sub -100°C), spermatozoidii se pot conserva ani de zile.

Efectul numărului de spermatozoidi asupra fertilității. Cantitatea obișnuită de spermă ejaculată la fiecare act sexual este în medie de circa 3,5 ml, și în fiecare mililitru de spermă se află în medie 120 milioane de spermatozoidi, deși chiar la indivizii normali numărul poate varia între 35 milioane și 200 milioane. Prin urmare, în fiecare ejaculat se află în medie 400 milioane de spermatozoidi. Cînd numărul de spermatozoidi într-un mililitru scade sub aproximativ 20.000.000, e posibil ca persoana să fie infertilă. Astfel, deși este nevoie de un singur spermatozoid pentru a fecunda ovulul, totuși ejaculatul trebuie să conțină un număr enorm de spermatozoidi pentru ca măcar unul să fecundeze ovulul. Un motiv posibil ar fi acela că este nevoie de enzimele mai multor spermatozoidi pentru a permite penetrarea unuia dintre ei prin învelișul protector al ovulului.

Enzimele acrozomale, "reacția acrozomală" și penetrarea ovulului

Cînd ovulul este expulzat din foliculul ovarian în cavitatea abdominală și trompa uterină, el poartă cu sine numeroase straturi de celule granuloase. Înainte ca un spermatozoid să fecundeze ovulul, el trebuie să treacă mai întîi prin stratul de celule granuloase, și apoi trebuie să penetreze prin învelișul gros al ovulului însuși, zona pellucidă. Din fericire, acrozomul începe să-și elibereze enzimele. Se crede că dintre ele, hialuronidaza este deosebit de importantă pentru a deschide calea printre celulele granuloase astfel încît spermatozoidul să ajungă la ovul.

O dată ajuns la zona pellucidă a ovulului, membrana anterioară a spermatozoidului se leagă specific de o proteină receptoare în zona pellucidă. Apoi, rapid, întreaga membrană anterioară a acrozomului se dizolvă, și toate enzimele acrozomale sînt eliberate. În cîteva minute, acestea deschid o cale de penetrare pentru trecerea capului spermatozoidului prin zona pellucidă, și materialul genetic al spermatozoidului pătrunde în ovul pentru a produce fecundația; apoi începe să se dezvolte embrionul, după cum se va discuta în capitolul 56.

ACTUL SEXUAL MASCULIN

Stimulul neuronal pentru desfășurarea actului sexual masculin

Cele mai importante semnale nervoase pentru inițierea actului sexual masculin au originea în glandul penisului,

acesta conținînd un sistem înalt organizat de terminații senzitive care transmite către sistemul nervos central o modalitate senzorială specială numită *senzația sexuală*. Acțiunea de masare a glandului din timpul contactului stimulează terminațiile senzoriale, iar senzațiile sexuale trec prin nervul rușinos, apoi prin plexul sacrat în regiunea sacrată a măduvei spinării, și în fine în sus prin măduvă către arii nedefinite din creier. În măduvă pot intra și impulsuri din arii învecinate penisului pentru a ajuta la stimularea actului sexual. De exemplu, stîmulara scrotului și structurilor perineale poate în general trimite în măduvă impulsuri care se adaugă senzațiilor sexuale. Senzațiile sexuale pot avea originea chiar și în structuri interne, cum ar fi iritate ale uretrei, vezica urinară, prostata, veziculele seminale, testiculele și canalul deferent. Într-adevăr, una din cauzele "îndemului sexual" este probabil umplerea în exces a organelor sexuale cu secreții. Infecția și inflamația acestor organe sexuale poate uneori produce dorințe sexuale continue, iar drogurile afrodisiace, cum ar fi cantaridele, cresc apetitul sexual prin iritația mucoasei vezicale și uretrale.

Elementele psihice ale stimulării sexuale masculine. Stimulii psihici potrivii pot crește foarte mult capacitatea unei persoane de a desfășura actul sexual. Simpla imagineare sau visare a actului sexual poate face actul sexual masculin să se producă și să culmineze cu ejacularea. Într-adevăr, la mulți bărbați apar *emisiile nocturne* în timpul viselor în unele etape ale vieții sexuale, mai ales în timpul adolescenței.

Integrarea la nivelul măduvei spinării a actului sexual masculin. Deși factorii psihici joacă de obicei un rol important în actul sexual masculin și de fapt îl pot iniția, creierul probabil că nu este absolut necesar pentru desfășurarea sa, deoarece stimularea genitală poate produce ejacularea la unele animale și uneori și la om după ce măduva spinării a fost secționată deasupra regiunii lombare. Prin urmare, actul sexual masculin rezultă din mecanisme reflexe intrinseci integrate în măduva sacrată și lombară, și aceste mecanisme pot fi activate prin stimulare sexuală fie psihică, fie directă, fie ambele.

Etapile actului sexual masculin

Erecția; rolul nervilor parasimpatici. Erecția este primul efect al stimulării sexuale masculine, și gradul erecției este proporțional cu gradul de stimulare, fie ea fizică sau psihică.

Erecția este produsă de impulsuri parasimpatice care pornesc de la segmentul sacrat al măduvei spinării și ajung la penis. Impulsurile parasimpatice dilată arterele penisului, permițînd sîngelui să curgă cu presiune mare în *tesutul erectil* al penisului, ilustrat în fig.54-4. Tesutul erectil este alcătuit din sinusoido venoase mari, cavernoase, care în mod normal sînt relativ goale, dar se dilată puternic cînd sîngele pătrunde în ele cu presiune. Corpul erectilii sînt în plus înconjurați și de învelișuri fibroase puternice; prin urmare, presiunea crescută din sinusoido determină balonizarea tesutului erectil în așa măsură încît penisul devine dur și alungit.

Lubrifierea, o altă funcție parasimpatică. În timpul stimulării sexuale, pe lîngă inițierea erecției, impulsurile parasimpatice stimulează și glandele uretrale și bulbouretrale să secrete mucus. Acesta curge de-a lungul uretrei în timpul actului sexual pentru a ajuta la lubrifierea contactului. Totuși, cea mai mare parte a lubrifierii în timpul contactului sexual este asigurată de organele sexuale feminine, și nu de cele

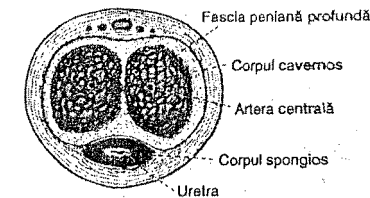


Fig.54-4. Tesutul erectil penian

masculine. Fără o lubrifiere satisfăcătoare, actul sexual masculin reușește rareori, deoarece contactul sexual nelubrifiat produce impulsuri dureroase care mai degrabă inhibă decît să excite senzațiile sexuale.

Emisia și ejaculația; o funcție nervoasă simpatică. Emisia și ejaculația reprezintă punctul culminant al actului sexual masculin. Cînd stimulul sexual devine extrem de intens, centrul reflecției medulare încep să emită *impulsuri simpatic* care părăsesc măduva la nivelul L1-L2 și se transmit organelor genitale pentru a iniția *emisia*, preludivul ejaculației.

Emisia începe cu contracția ductului deferent și a ampulei sale pentru a produce expulzia spermatozoidilor în uretra internă. Apoi, prin contracția veziculelor seminale și a învelișului muscular al prostatei se expulzează și lichidul seminal și lichidul prostatic, forșînd spermatozoidii să înainteze. Toate aceste lichide se amestecă cu mucusul deja secretat de glandele bulbouretrale și formează sperma. Procesul pînă la acest punct se numește *emisie*.

Umplerea uretrei interne generează apoi impulsuri ce se transmit regiunilor sacrate ale măduvei. Ca răspuns, impulsurile de la măduva sacrată stimulează în continuare contracția ritmică a organelor genitale interne precum și contracția mușchilor scheletici ischiocavernoși și bulbocavernoși, care comprimă bazele tesutului erectil al penisului. Aceste efecte produc împreună creșteri ritmice, în valuri, a presiunii în ductele genitale și uretră, care proiectează sperma din uretră către exterior. Acest proces poartă numele de *ejaculație*. În același timp, contracțiile ritmice ale mușchilor pelvici și chiar ale unor mușchi ai trunchiului produc mișcări propulsive ale pelvisului și penisului, care ajută de asemenea la propulsia spermei în cele mai profunde recessuri ale vaginului și poate chiar prin colul uterin pînă în uter.

Întreaga perioadă de emisie și ejaculație poartă numele de *orgasm masculin*. La sfîrșitul său, excitația sexuală masculină dispare aproape complet în timp de 1-2 minute, și erecția încetează, un proces denumit *rezoluție*.

TESTOSTERONUL ȘI ALȚI HORMONI SEXUALI MASCULINI

Secreția de testosteron de către celulele interstițiale ale testiculelor. Testiculele secretă cîteva hormoni sexuali masculini, denumiți colectiv *androjeni*. Totuși unul dintre ei, *testosteronul*, este cu mult mai abundent și mai puternic decît ceilalți și de aceea poate fi considerat hormonul semnificativ care este responsabil de efectele hormonale masculine.

Testosteronul este produs de *celulele interstițiale Leydig*, ce se află în interstițiile dintre tubii seminiferi, după cum se

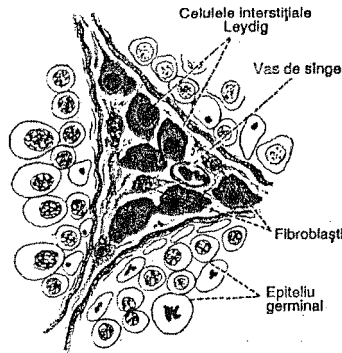


Fig. 54-5. Celulele interstițiale Leydig localizate în interstii între tubii seminiferi

vede în fig. 54-5, și constituie aproximativ 20% din masa testiculelor adultului. Celulele interstițiale testiculare nu sînt numeroase la copil, dar sînt numeroase la nou-născutul de sex masculin precum și la adultul de sex masculin în orice moment după pubertate; în ambele perioade, testiculele secretă cantități mari de testosteron.

Secreția de androgeni în altă parte în organism. Termenul *androgen* este folosit sinonim cu termenul de hormon sexual masculin, dar include și hormonii sexuali masculini produși în altă parte în organism în afară de testicule. De exemplu, glanda suprarenală secretă cel puțin cinci androgeni, deși activitatea masculinizantă globală a acestora este în mod normal atât de slabă încît nu produce caracteristici masculine semnificative nici măcar la femei. Dacă se dezvoltă însă o tumoră suprarenală cu celule producătoare de androgeni, cantitatea de hormoni androgeni produși poate fi suficient de mare pentru a determina caracterile sexuale secundare masculine obișnuite.

Biochimia testosteronului. Toți androgenii sînt compuși sterolici, cum este ilustrat de formula din fig. 54-6 pentru *testosteron* și hormonul apropiat, *dihidrotestosteron*, secretat de asemenea de testicule în mici cantități. Alți în testicule cît și în suprarenale, androgenii pot fi sintetizați fie din colesterol, fie pornind de la acetil-coenzima A.

Metabolismul testosteronului. După secreția de către testicule, testosteronul, în cea mai mare parte legat slab de

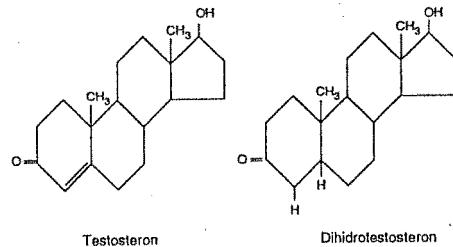


Fig. 54-6. Testosteronul și dihidrotestosteronul

proteinele plasmatice, circulă prin sânge vreme de 30 minute pînă la o oră înainte de a se fixa în țesuturi sau de a fi degradat în produși inactivi, care sînt ulterior excretați.

Cea mai mare parte din testosteronul fixat în țesuturi este convertit în cadrul celulelor în dihidrotestosteron, ilustrat în fig. 54-6; aceasta este forma sub care testosteronul își desfășoară multe din funcțiile intracelulare.

Degradarea și excreția testosteronului. Testosteronul care nu se fixează în țesuturi este rapid convertit, în principal în ficat, în *androsteron* și *dehidroepiandrosteron*, și este simultan conjugat fie ca glucuronizi fie ca sulfați. Aceștia se excretă fie prin bilă în tractul intestinal, fie prin urină.

Funcțiile testosteronului

În general, testosteronul este responsabil de caracteristicile distinctive ale organismului masculin. Chiar în timpul vieții fetale, testiculele produc mici cantități de testosteron ca urmare a stimulării de către gonadotropina corionică placentară, dar în timpul copilăriei nu se produce practic deloc testosteron pînă la vârsta de 10-13 ani. Apoi producția de testosteron crește rapid la începutul pubertății și persistă pe durata aproape a întregii vieți, scăzînd gradat după vârsta de 40 de ani și ajungînd probabil la o treime din valoarea de vîrf la vârsta de 80 de ani.

Funcțiile testosteronului în timpul dezvoltării fetale. Fătul de sex masculin începe să elaboreze testosteron cam din a doua lună de viață embrionară. Injectarea de cantități mari de hormoni sexuali masculini la animalele gestante produce dezvoltarea organelor sexuale masculine la făt, chiar dacă fătul este de sex feminin. De asemenea, îndepărtarea testiculelor fetale la un făt masculin determină dezvoltarea organelor sexuale feminine. Prin urmare, prezența sau absența testosteronului la făt este factorul determinant pentru dezvoltarea organelor genitale și caracteristicilor masculine sau feminine. Cu alte cuvinte, testosteronul secretat de creștele genitale și apoi de testiculele ce se dezvoltă din ele este răspunzător de dezvoltarea caracterelor sexuale masculine, inclusiv creșterea unui penis și a scrotului și nu formarea clitorisului și vaginului. De asemenea, el determină dezvoltarea prostatei, a veziculelor seminale și a ductelor genitale masculine, deprîmînd în același timp formarea de organe genitale feminine.

Efectul asupra coborîrii testiculelor. Testiculele coboară în scrot de obicei în ultimele două luni de sarcină, cînd ele secretă cantități adecvate de testosteron. Dacă un copil de sex masculin se naște cu testiculele neoborîte, administrarea de testosteron va determina testiculele să coboare, dacă canalele inghinale sînt suficient de largi pentru a permite testiculelor să treacă. Chiar și administrarea de hormoni gonadotropi, care stimulează celulele interstițiale testiculare să producă testosteron, poate determina coborîrea testiculelor. Prin urmare, stimulul coborîrii testiculelor este testosteronul, indicînd din nou că testosteronul este un hormon important pentru dezvoltarea sexuală masculină în cursul vieții fetale.

Efectul testosteronului asupra dezvoltării caracterelor sexuale primare și secundare ale adultului. Secreția de testosteron după pubertate face penisul, scrotul și testiculele să se mărească de aproximativ opt ori pînă în jurul vârstei de 20 de ani. În plus, testosteronul determină ca în același timp să se dezvolte caracterile sexuale secundare ale bărbatului, începînd la pubertate și terminînd la maturitate. Caracterile

sexuale secundare, pe lîngă organele sexuale propriu-zise, completează distincția între bărbați și femei, după cum urmează:

Distribuția părului pe corp. Testosteronul determină creșterea părului (1) pe pubis, (2) pe față, (3) de obicei pe piept, și (4) mai rar pe alte regiuni ale corpului, cum ar fi spatele. El face de asemenea ca părul pe majoritatea părților corpului să fie mai prolific.

Chelia. La unii bărbați, testosteronul scade creșterea părului în virful capului; un bărbat care nu are testicule funcționale nu cheleşte. Totuși, mulți bărbați virili nu chelesc niciodată, deoarece chelia este rezultatul a doi factori: primul este *fondul genetic* pentru dezvoltarea cheliei și, al doilea, supraadăugă acestui fond genetic, e reprezentat de *mari cantități de hormoni androgeni*. O femeie care moștenește terenul genetic potrivit și dezvoltă o tumoră androgenică cu secreție îndelungată, cheleşte ca și un bărbat.

Efectul asupra vocii. Testosteronul secretat de testicule sau injectat în organism produce hipertrofia mucoasei laringiene și mărirea laringelui. Aceste efecte produc inițial o voce relativ discordantă, "spartă", dar ea se schimbă progresiv într-o voce de bas tipic masculină.

Efectul asupra pielii. Testosteronul crește grosimea pielii pe tot corpul și crește consistența țesuturilor subcutanate.

Efectul asupra sintezei proteice și dezvoltării musculare. Una din cele mai importante caracteristici masculine este dezvoltarea unei musculaturi tot mai mari după pubertate; bărbații înregistrează o creștere a masei musculare în medie cu 50% mai mult decît femeile. Aceasta se asociază cu o creștere a sintezei proteice și în alte părți ale organismului. Multe din modificările cutanate se datorează depunerii de proteine în piele, și chiar și schimbarea vocii rezultă, măcar parțial, din funcția anabolizantă proteică a testosteronului.

Datorită efectului foarte mare al testosteronului asupra musculaturii, acesta (sau mai des un androgen de sinteză) este folosit pe scară largă de sportivi pentru a-și îmbunătăți performanțele musculare. Această practică a fost sever descurajată datorită efectelor nocive ale excesului de testosteron pe termen lung, după cum se va discuta în capitolul 57 în relație cu fiziologia sportului. Testosteronul mai este uneori folosit la bătrînețe ca un "hormon de întinerire" pentru a îmbunătăți puterea și vigoarea mușchilor.

Efectul asupra creșterii oaselor și retenției de calciu. După pubertate sau după injectarea prelungită de testosteron, oasele cresc semnificativ în grosime și de asemenea depun cantități substanțiale de săruri de calciu. Astfel, testosteronul crește cantitatea totală de matrice osoasă și determină și retenția de calciu. Creșterea matricei osoase este pusă pe seama funcției anabolizante proteice generale a testosteronului.

Cînd se secretă cantități mari de testosteron (sau orice alt androgen) la copilul încă în creștere, rata creșterii osoase crește marcat, producînd și un salt în creșterea întregului corp. Totuși, testosteronul face ca epifizele oaselor lungi să se unească cu diafizele într-o etapă precoce a vieții. De aceea, în ciuda rapidității creșterii, unirea rapidă a epifizelor împiedică individul să crească atât de înalt cît ar fi crescut dacă testosteronul n-ar fi fost secretat de loc. Chiar și la bărbați normali, înălțimea finală a adultului este ușor mai mică decît cea care ar fi fost atinsă dacă persoana ar fi fost castrată înainte de pubertate.

Efectul asupra hematiilor. În medie, bărbații au aproximativ cu 700.000 hematii pe milimetru cub mai mult decît

femeile. Această diferență se poate datora în parte ratei metabolice crescute ca urmare a administrării de testosteron și mai puțin unui efect direct al testosteronului asupra producției de hematii.

Mecanismul intracelular fundamental de acțiune a testosteronului

Este posibil ca toate, sau aproape toate efectele enumerate mai sus să fie rezultatul creșterii sintezei proteice în celulele țintă. Acest efect a fost studiat foarte mult la nivelul prostatei, unul dintre organele cel mai mult afectate de testosteron. În această glandă, testosteronul pătrunde în celule la cîteva minute după secreție, aici este convertit în *c-hidrotestosteron*, și se leagă de o proteină receptoare citoplasmatică. Acest complex migrează apoi în nucleu, unde se leagă de o proteină nucleară ce induce procesul de transcripție ADN-ARN. După 30 de minute, ARN polimeraza devine activată, și concentrația de ARN începe să crească în celule; acest proces este urmat de creșterea progresivă a proteinelor celulare. După cîteva zile, crește și cantitatea de ADN în glandă, precum și numărul de celule prostatice.

Prin urmare, s-a afirmat că testosteronul stimulează mult producția proteică în general, crescînd mai specific acele proteine din organele sau țesuturile țintă, răspunzătoare de dezvoltarea caracterelor sexuale masculine.

Controlul funcțiilor sexuale masculine de către hormonii gonadotropi ai hipofizei anterioare – FSH și LH

Hipofiza anterioară secretă doi hormoni gonadotropi majori: (1) *hormonul foliculo-stimulant (FSH)* și (2) *hormonul luteinizant (LH)*. Amîndoi joacă roluri esențiale în controlul funcției sexuale masculine.

Reglarea producției de testosteron de către LH. Celulele interstițiale Leydig produc testosteron atunci cînd testiculele sînt stimulate de LH-ul hipofizar, iar cantitatea de testosteron secretată variază aproximativ direct proporțional cu cantitatea disponibilă de LH.

Injectarea de LH purificat la copil face ca celulele similare fibroblaștilor din zonele interstițiale testiculare să se dezvolte în celule interstițiale Leydig, deși celulele Leydig mature nu există în mod normal în testiculele copilului pînă la vârsta de aproximativ 10 ani.

Efectul gonadotropinelor corionice umane asupra testiculelor fetale. În cursul gestației, placenta secretă cantități mari de *gonadotropina corionică umană*, un hormon cu proprietăți aproape identice cu LH. Acest hormon stimulează formarea celulelor interstițiale în testiculele fetale, și stimulează secreția de testosteron. După cum s-a accentuat mai devreme în capitol, secreția de testosteron în cursul vieții fetale este necesară pentru a induce formarea organelor sexuale masculine.

Reglarea spermatogenezei de către FSH și testosteron. Conversia spermatogoniilor în spermatoците în tubii seminiferi este stimulată de FSH din hipofiza anterioară. Aceasta rezultă din stimularea de către FSH a celulelor Sertoli, care sînt răspunzătoare de convertirea spermatozoidelor în spermatozoizi, un proces numit *spermiție*.

Totuși, FSH singur nu poate desăvârși formarea spermatozoizilor. Pentru ca spermatogeneza să se desfășoare complet, trebuie ca celulele interstițiale să secrete simultan testosteron. Astfel, testosteronul ce difuzează de la celulele interstițiale către tubii seminiferi pare să fie necesar pentru maturarea finală a spermatozoizilor. Având în vedere că testosteronul este secretat de celulele interstițiale sub influența LH, pentru ca spermatogeneza să se poată produce hipofiza anterioară trebuie să secrete atât FSH cât și LH.

Reglarea secreției hipofizare de LH și FSH de către hipotalamus factorul de eliberare al gonadotropinei (GnRF - Gonadotrophin-Releasing Factor)

Gonadotropinele, ca și corticotropina și tireotropina, sînt secretate de hipofiza anterioară în principal ca răspuns la activitatea nervoasă hipotalamică. De exemplu, stimulii psihici pot afecta fertilitatea unui animal mascul, cum s-a demonstrat de faptul că transportul unui taur în condiții neconfortabile poate cauza o sterilitate temporară aproape completă. Se știe că și la om, stimulii psihici foarte variați care se transmit hipotalamusului pot produce efecte inhibitorii sau excitatorii foarte marcate asupra secreției de gonadotropine, pe această cale alterînd uneori foarte mult gradul de fertilitate.

Hormonul de eliberare a gonadotropinelor (GnRH), hormonul hipotalamic care stimulează secreția de gonadotropine. Și la bărbați și la femei, hipotalamusul controlează secreția de gonadotropine pe calea sistemului port hipotalamo-hipofizar, după cum s-a discutat în capitolul 49. Deși există doi hormoni gonadotropi, hormonul luteinizant și hormonul foliculo-stimulant, a fost descoperit un singur hormon de eliberare hipotalamic; acesta se numește *hormonul de eliberare al gonadotropinei (GnRH)*. Avînd în vedere că acest hormon are un efect puternic de inducere a secreției de hormon luteinizant de către hipofiza anterioară, el este adesea denumit și *hormonul de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH)*.

Inhibiția reciprocă a secreției antehipofizare de hormoni gonadotropi de către hormonii testiculari. Controlul prin feedback al secreției de testosteron. Următoarele sisteme de feedback negativ operează continuu pentru a controla foarte precis rata secreției de testosteron:

1. Hipotalamusul secretă *hormonul de eliberare al gonadotropinei*, care stimulează hipofiza anterioară să secrete *hormon luteinizant*.
2. Hormonul luteinizant la rîndul său stimulează *hiperplazia celulelor Leydig* testiculare și stimulează și producția de *testosteron* de către acestea.
3. Testosteronul apoi influențează prin *feedback negativ* hipotalamusul, inhibînd producția de hormon de eliberare gonadotropinic. Aceasta va reduce în mod evident rata de producere a testosteronului. Pe de altă parte, cînd producția de testosteron este scăzută, lipsa inhibiției hipotalamice duce la revenirea secreției de testosteron la nivelul normal.

Controlul prin feedback al spermatogenezei - rolul inhibinei. Se știe, de asemenea, că spermatogeneza testiculară inhibă secreția de FSH. Se presupune ca celulele Sertoli secretă un hormon care are în principal un efect inhibitor direct asupra hipofizei anterioare (dar posibil și un efect slab asupra hipotalamusului) pentru a inhiba secreția de FSH. Din

celulele Sertoli în cultură a fost izolat un hormon glicoproteic cu o greutate moleculară între 10.000 și 30.000 și numit *inhibină*, care este probabil responsabil de cea mai mare parte a controlului prin feedback al secreției de FSH și al spermatogenezei. Această buclă de feedback este următoarea:

1. Hormonul foliculo-stimulant stimulează celulele Sertoli care asigură nutriția spermatozoizilor în dezvoltare.
2. Celulele Sertoli eliberează inhibina, care, la rîndul său, influențează prin feedback negativ hipofiza anterioară și inhibă producția de FSH. Astfel, această buclă de feedback menține spermatogeneza la o rată constantă, fără subproducție sau supraproducție, lucru necesar funcției reproducătoare masculine.

Pubertatea și reglarea debutului ei. În primii 10 ani de viață, copilul de sex masculin nu secretă aproape de loc gonadotropine și prin urmare nici testosteron. Apoi, pe la vârsta de 10 ani, hipofiza anterioară începe să secrete cantități progresiv crescînde de gonadotropine, cu o creștere consecutivă corespunzătoare a funcției testiculare. La vârsta de aproximativ 13 ani, copilul de sex masculin atinge capacitatea sexuală deplină a adultului. Această perioadă de schimbare este numită *pubertate*.

Cauza debutului pubertății este următoarea: *În timpul copilăriei, hipotalamusul pur și simplu nu secretă cantități suficiente de hormon de eliberare gonadotropinic*. Apoi, din motive neînțelese, un proces de maturare cerebrală determină hipotalamusul să înceapă să secrete GnRH la vremea pubertății. Această secreție nu va apare dacă conexiunile neuronale dintre hipotalamus și alte părți ale creierului nu sînt intacte. De aceea, opinia actuală este că procesul de maturare are loc probabil în altă parte în creier și nu în hipotalamus. Unul din locurile presupuse este amigdala.

ANOMALII ALE FUNCȚIEI SEXUALE MASCULINE

Prostata și anomaliile sale

Prostata rămîne relativ mică în toată copilăria, dar începe să crească la pubertate sub influența testosteronului. Această glandă ajunge la o dimensiune aproape staționară în jurul vârstei de 20 de ani și rămîne la această dimensiune pînă la aproximativ 50 de ani. Din acest moment, la unii bărbați începe să degeneze o dată cu scăderea producției de testosteron de către testicule. Frecvent, la bărbați mai în vîrstă se dezvoltă în prostată un adenofibrom benign care produce obstrucție urinară. Această hipertrofie nu este produsă de testosteron.

Cancerul prostatei este o cauză de moarte extrem de obișnuită, producînd aproximativ 2-3 % din decesele din rîndul bărbaților.

O dată cancerul prostatic apărut, celulele canceroase sînt de obicei stimulate de către testosteron să crească mai rapid, și sînt inhibate de îndepărtarea testiculelor, astfel încît testosteronul să nu poată fi produs. De asemenea, cancerul prostatic poate fi inhibat de obicei de administrarea de estrogeni. Unii pacienți cu cancer prostatic care de-a meta-stazat la aproape toate oasele poate fi tratat cu succes vreme de cîteva luni sau chiar ani prin îndepărtarea testiculelor, terapie estrogenică sau amîndouă; ca urmare a acestui tratament, metastazele degenează și oasele se vindecă. Acest tratament nu oprește complet cancerul, dar îi poate încetini evoluția și diminuează foarte mult durerile osoase severe.

Tumorile testiculare și hipergonadismul la bărbat

Rareori, în testicul se poate dezvolta o tumoră a *celulelor interstițiale*, dar dacă apare, ea poate produce cantități de testosteron de 100 de ori față de normal. Cînd apar asemenea tumori la copiii mici, ele determină creșterea rapidă a musculaturii și a oaselor, dar și unirea rapidă a epifizelor, astfel încît înălțimea eventualului adult va fi cu mult mai mică decît cea atînsă altfel. Evident, asemenea tumori cu celule interstițiale vor produce o dezvoltare excesivă a organelor sexuale și a caracterelor sexuale secundare. La bărbatul adult, tumorile mici cu celule interstițiale sînt greu de diagnosticat deoarece trăsăturile masculine sînt deja prezente.

Mult mai comune decît tumorile celulelor interstițiale sînt tumorile epitelului germinativ. Deoarece celulele germinative sînt capabile să se diferențieze în aproape orice tip de celulă, multe din aceste tumori conțin tipuri multiple de țesuturi, cum ar fi țesut placentar, păr, dinți, os și piele, toate găsite la un loc în aceeași masă tumorală numită *teratom*. Adesea aceste tumori nu secretă hormoni, dar dacă în tumoră se dezvoltă o cantitate semnificativă de țesut placentar, el poate secreta cantități mari de gonadotropină corionică umană, care are aceleași efecte cu LH-ul. De asemenea, aceste tumori secretă adesea estrogeni, ceea ce duce la ginecomastie, adică creșterea excesivă a sînilor.

GLANDA PINEALĂ - FUNCȚIA SA DE A CONTROLA FERTILITATEA SEZONIERĂ

Glanda pineală este un mic corp glandular și de țesut nervos ce proemină la nivelul mezencefalului deasupra și înapoia colicuilor superiori. Unii fiziologi au afirmat multă

vreme că glanda pineală ar avea roluri importante în controlul activităților sexuale și reproducerii, funcții despre care alții au afirmat că nu erau decît fanteziile zeloase ale fiziologilor ocupați cu decepțiile sexuale.

Dar acum, după ani de controverse și dispute, se pare că avocații sexului au cîștigat în cele din urmă. Pentru că, la unele animale inferioare la care glanda pineală a fost îndepărtată sau au fost secționat circuitele nervoase către glanda pineală, perioadele anuale de fertilitate sezonieră se pierd. Pentru aceste animale, o asemenea fertilitate sezonieră este foarte importantă, deoarece ea permite nașterea progeniturilor în lunile de primăvară și de vară, cînd supraviețuirea este cea mai probabilă. Mecanismul acestui efect nu este clar în întregime, dar pare să fie următorul:

Mai înții, glanda pineală este controlată de impulsuri nervoase inițiate de cantitatea de lumină văzută de ochi în fiecare zi. De exemplu, la hamster peste 13 ore de întuneric zilnic vor activa glanda pineală, în timp ce mai puțin întuneric nu o activează.

Apoi, glanda pineală secretă melatonină plus alte cîteva substanțe. Melatonina sau una din celelalte substanțe trece apoi fie prin sînge fie prin lichidul celui de-al treilea ventricul la hipofiza anterioară pentru a inhiba secreția de hormoni gonadotropi, iar gonadele sînt inhibate sau chiar involuează. Aceste fenomene se petrec în primele luni de iarnă. Dar după aproximativ 4 luni de inactivitate, secreția de hormoni gonadotropi scapă de efectul inhibitor al glandei pineale, și gonadele reîncep să funcționeze, gata pentru o activitate deplină de primăvară.

Dar are glanda pineală funcții similare în controlul reproducerii și la om? Răspunsul la această întrebare este departe de a fi cunoscut. Totuși, tumorile din regiunea glandei pineale se asociază adesea cu disfuncții serioase hipo- sau hipergonadale. Astfel, probabil că glanda pineală joacă măcar un rol oarecare în controlul activității sexuale și reproducerii la om.

REFERINȚE

- Cooke, B.A. and Sharpe, R.M.: The Molecular and Cellular Endocrinology of the Testis. New York, Raven Press, 1988.
DeGroot, L.J. et al (eds.): Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1989.
Hinton, B.T. and Turner, T.T.: Is the epididymis a kidney analogue? News Physiol.Sci., 3:28, 1988.
Knobil, E. et al (eds.): The Physiology of Reproduction. New York, Raven Press, 1988.
Leung, P.C.K. et al (eds.): Endocrinology and Physiology of Reproduction. New York, Plenum Publishing Corp., 1987.
Mahesh, V.B. et al (eds.): Regulation of Ovarian and Testicular Function. New York, Plenum Publishing Corp., 1987.

INTREBĂRI

1. Descrieți anatomia funcțională a testiculelor și a celorlalte organe sexuale masculine.
2. Enumerați etapele spermatogenezei.
3. Ce anume determină sexul spermatozoizilor?
4. Enumerați caracteristicile spermatozoidului matur.
5. Care este funcția celulelor Sertoli în timpul formării spermatozoizilor?

- Marx, J.L.: Sexual responses are almost all in the brain science, 241:903, 1988.
Negro-Villar, A. et al: Andrology and Human Reproduction. New York, Raven Press, 1988.
Reppert, S.M. et al: Putative melatonin receptors in human biological clock. Science, 242:78, 1988.
Soules, M.R.: Problems in Reproductive Endocrinology and Infertility. New York, Elsevier Science Publishing Co., 1989.
Spark, R.F.: The Infertile Male. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.
Wasserman, P.M. Eggs, sperm and sugar. A recipe for fertilization. News Physiol.Sci., 3:120, 1988.

6. Care este rolul epididimului în timpul maturării spermatozoizilor?
7. Care sînt rolurile veziculelor seminale și ale prostatei în formarea spermei?
8. Care este compoziția spermei?
9. Care este relația dintre numărul de spermatozoizi și fertilitate, și ce rol ar putea juca secreția de hialuronidază și proteinaze de către spermatozoid în acest efect?

10. Care sînt tipurile de stimuli care duc la senzații sexuale și culminația actului sexual?
11. Care sînt rolurile nervilor parasimpatici și simpatici în erecție, lubrifiere, emisie și ejaculație?
12. Care este biochimia testosteronului, și de care celule este el produs?
13. Care sînt funcțiile testosteronului în timpul dezvoltării fetale?
14. Care este efectul testosteronului asupra organelor sexuale masculine în timpul adolescenței?
15. Care sînt efectele testosteronului asupra părului, cheliei, vocii, pielii, dezvoltării musculare, creșterii osoase și asupra hematiilor?
16. Care sînt mecanismele intracelulare fundamentale prin care testosteronul își îndeplinește majoritatea funcțiilor?
17. Explicați controlul secreției de testosteron de către GnRH și LH. Enunțați mecanismul de feedback care menține la un nivel relativ constant rata secreției de testosteron.
18. Explicați efectele GnRH, FSH, LH și testosteronului în controlul spermatogenezei.
19. Care este mecanismul de feedback pentru controlul spermatogenezei? Cum acționează hormonul inhibină?
20. Ce produce debutul pubertății?
21. De ce tumorile epitelului germinativ sînt adesea de tipul teratomului, în care se găsesc multiple tipuri de țesuturi, cum ar fi păr, dinți, piele și așa mai departe?
22. Explicați cum ar putea controla glanda pineală fertilitatea sezonieră la animale.

55

Fiziologia femeii în afara sarcinii și hormonii sexuali feminini

Funcțiile sexuale și de reproducere feminine pot fi împărțite în două faze majore: Prima – de pregătire a organismului pentru concepție, și a doua, perioada de gestație. Capitolul de față se ocupă de pregătirea organismului pentru gestație, iar capitolul următor prezintă fiziologia sarcinii.

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A ORGANELOR SEXUALE FEMININE

Figura 55-1 ilustrează principalele organe ale tractului reproducător feminin, incluzînd *ovarele*, *trompele uterine*, *uterul* și *vaginul*. Reproducerea începe cu dezvoltarea ovulelor în ovare. La mijlocul fiecărui ciclu sexual lunar, din foliculul ovarian este expulzat în cavitatea abdominală un singur ovul. Acesta trece apoi prin trompele uterine în uter, și dacă a fost fecundat de un spermatozoid, se implantează în uter, unde se dezvoltă într-un făt, o placenta și membrane fetale.

La pubertate, cele două ovare conțin 300.000 pînă la 400.000 de ovule. Fiecare ovul, înconjurat de un singur strat de *celule granulose*, poartă numele de *folicul primordial*. În timpul tuturor anilor fertili ai femeii, numai aproximativ 400 din acești foliculi se dezvoltă suficient pentru a-și expulza ovulele; restul degenerază. La sfîrșitul capacității reproductive, numită *menopauză*, mai rămîn în ovare numai cîțiva foliculi primordiali, și chiar și aceștia degenerază curînd după aceea.

SISTEMUL HORMONAL FEMININ

Sistemul hormonal feminin, ca și cel masculin, este alcătuit din trei niveluri ierarhice hormonale:

1. Un hormon de eliberare hipotalamic: *hormonul de eliberare al gonadotropinei (GnRH)*.

2. Hormonii hipofizei anterioare: *hormonul foliculo-stimulant (FSH)* și *hormonul luteinizant (LH)*, ambele secretate ca răspuns la același hormon de eliberare hipotalamic.

3. Hormonii ovarieni: *estrogenii* și *progesteronul*, care sînt secretați de ovare ca răspuns la cei doi hormoni adenohipofizari.

Diverșii hormoni nu sînt secretați în cantități constante, stabile, ci la rate foarte mult diferite în timpul diferitelor faze ale ciclului lunar sexual al femeii, după cum va fi explicat mai tîrziu în capitol.

Înainte de a fi posibil să discutăm interrelațiile dintre acești diverși hormoni, este necesar mai întîi să descriem unele din funcțiile lor specifice și relațiile lor cu funcționarea ovarelor.

FUNCȚIA HORMONILOR GONADOTROPI HIPOFIZARI ÎN CONTROLUL CICLULUI OVARIAN LUNAR

Anii fertili normali ai femeii sînt caracterizați prin modificări ritmice lunare ale ratei secreției hormonilor feminini, însoțite de schimbări corespunzătoare ale organelor sexuale. Acest model ritmic este denumit *ciclu sexual feminin* (sau mai pușin riguros, *ciclu menstrual*). Durata ciclului este de aproximativ 28 de zile. El poate fi de numai 20 de zile sau lung de 45 de zile chiar la femeile perfect normale, deși lungimea anormală a ciclului este adesea asociată cu o scădere a fertilității.

Cele două rezultate semnificative ale ciclului sexual feminin sînt: în primul rînd, în fiecare lună din ovare se eliberează în mod normal un *singur* ovul matur, astfel încît la un moment dat un singur făt poate începe să crească. În al doilea rînd, endometrul uterin este pregătit pentru implantarea ovulului fecundat la momentul potrivit al lunii.

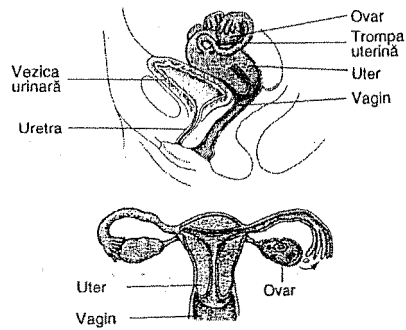


Fig. 55-1. Organele reproducătoare feminine.

Hormonii gonadotropi antehipofizari. Schimbările ovariene din timpul ciclului sexual sînt în întregime dependente de hormonii gonadotropi secretați de hipofiza anterioară. Ovarile care nu sînt stimulate de acești hormoni gonadotropi rămîn complet inactivă, lucru care se întîmplă practic în toată perioada copilăriei, cînd nu se secretă aproape de loc gonadotropi. Totuși, în jurul vârstei de 8 ani, glanda hipofiză începe să secreteze cantități progresiv crescînde de hormoni gonadotropi, care culminează cu inițierea ciclurilor sexuale lunare între 11 și 15 ani; această culme se numește *menarhă*, și această perioadă din viața unei fete se numește *pubertate*.

Hipofiza anterioară secretă doi hormoni diferiți, cunoscuți ca fiind esențiali pentru funcția ovarelor: (1) *hormonul foliculo-stimulant (FSH)*, și (2) *hormonul luteinizant (LH)*. Amîndoi sînt glicoproteine mici cu greutate moleculară în jur de 30.000.

În cursul fiecărei luni a ciclului sexual feminin, există o creștere și descreștere ciclică a FSH și LH, după cum se vede în jumătatea inferioară a fig.55-2. Aceste variații ciclice determină la rîndul lor modificări ovariene ciclice, explicate în subcapitolele următoare.

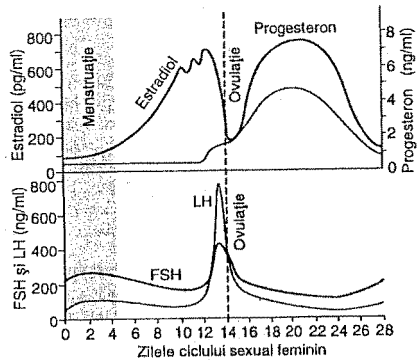


Fig.55-2. Concentrațiile plasmatice aproximative ale hormonilor gonadotropi și ovarieni în timpul ciclului sexual feminin normal.

Creșterea foliculară – funcția FSH-ului

Figura 55-3 ilustrează diversele etape ale creșterii foliculare în ovare, arătînd în primul rînd foliculul primordial. În timpul copilăriei, foliculii primordiali nu cresc, dar la pubertate, cînd încep să fie secretate cantități mari de FSH și LH din hipofiza anterioară, ovarele în întregime, dar mai ales numeroși foliculi din cadrul lor, încep să crească. Prima etapă a creșterii foliculare constă în mărirea ovulului însuși, și creșterea unor straturi adiționale de celule granuloase; atunci, foliculul este cunoscut sub numele de *folicul primar*. Apoi, cu cîteva săptămîni înainte de ovulație, multe straturi de celule granuloase se mai dezvoltă încă, precum și cîteva straturi de celule tecale în jurul celulelor granuloase. Celulele tecale își au originea în stroma ovariană, și capătă curînd caractere epiteloidale. Din acest moment, combinația de celule granuloase și tecale este cea care secretă hormonii ovarieni – estrogeni și progesteron.

Foliculii veziculari. La începutul fiecărui ciclu sexual feminin, în momentul menstruației, concentrația hormonilor hipofizari FSH și LH crește. Ei produc în fiecare lună creșterea accelerată a celulelor tecale și granuloase în aproximativ 20 de foliculi ovarieni. Aceste celule, la rîndul lor, secretă un *lichid folicular* ce conține o concentrație înaltă de estrogeni, unii din hormonii sexuali feminini importanți, ce se vor discuta mai tîrziu. Acumularea acestui lichid în folicul determină apariția unui antru în masa celulelor tecale și granuloase, cum este ilustrat în a treia etapă din figura 55-3.

După formarea antrului, celulele tecale și granuloase continuă să prolifereze, rata secreției lor se accelerează, și fiecare din foliculi în creștere este acum denumit *folicul vezicular*.

Pe măsură ce foliculul vezicular se mărește, celulele tecale și granuloase încep să se dezvolte mai ales la unul din poli foliculului. Ovulul este localizat în această masă.

Maturația unui singur folicul și atrezia celorlalți. După o săptămînă sau mai mult de creștere – dar înainte de ovulație – unul din foliculi începe să crească mai mult decît ceilalți; restul încep să involueze (un proces numit *atrezie*), și se spune că acești foliculi devin *atrețici*. Cauza atreziei nu este cunos-

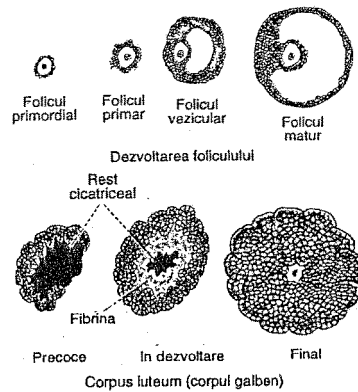


Fig. 55-3. Stadiile dezvoltării foliculare în ovar, indicînd și formarea corpului galben. (Modificat după Arey: Developmental Anatomy, 7th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1974)

cută, dar s-a postulat a fi următoarea: foliculul care se dezvoltă mai mult decît ceilalți secretă și mai mult estrogen. Acesta declanșează un *feedback pozitiv* în acel unic folicul local, deoarece estrogenul în exces determină un număr crescut de receptori pentru FSH și LH pe celulele granuloase și tecale, stimulînd astfel o creștere explozivă a ratei secreției lichidului și hormonilor în acel folicul cu creștere rapidă. În același timp, cantitățile mari de estrogen din folicul acționează asupra hipotalamusului pentru a deprimă secreția de FSH și LH de către hipofiza anterioară; se crede că în acest fel este blocată creșterea în continuare a foliculilor mai puțin bine dezvoltați, care nu și-au inițiat propriul mecanism intrinsec de stimulare prin *feedback pozitiv*. Prin urmare, foliculul cel mai mare continuă să crească datorită efectelor sale intrinseci de *feedback pozitiv*, în timp ce ceilalți foliculi se opresc din creștere și, într-adevăr, involuează.

Acest proces de atrezie este evident important prin aceea că permite unui singur folicul să crească suficient de mare pentru a expulza ovulul. Acest folicul unic atinge o dimensiune de aproximativ 1-1,5 cm la momentul ovulației.

Ovulația

La o femeie cu un ciclu sexual normal de 28 de zile, ovulația are loc la 14 zile de la debutul menstruației.

Cu puțin timp înainte de ovulație, peretele folicular ce proemină în afară, începe să se umfle, și o mică zonă din centrul capsulei, numită *stigma*, protruzează ca un mamelon. După aproximativ o jumătate de oră, lichidul începe să se scurgă din folicul prin stigma. După aproximativ 2 minute, stigma se rupe larg, și se expulzează în abdomen un lichid mai viscos, care a ocupat porțiunea centrală a foliculului. Acest lichid viscos antrenează cu sine ovulul, înconjurat de cîteva mii de celule granuloase numite *corona radiată*.

Necesitatea LH pentru ovulație – vîrfurile preovulator al LH. Hormonul luteinizant este necesar pentru creșterea foliculară finală și ovulație. Fără acest hormon, chiar în prezența a mari cantități de FSH, foliculul nu va progresa pînă la etapa ovulației.

Cu aproximativ 2 zile înainte de ovulație, din motive incomplet cunoscute, dar care sînt discutate mai tîrziu în capitol, rata secreției LH de către hipofiza anterioară crește marcat, ridicîndu-se de șase pînă la de zece ori, și atingînd un vîrf cu 16 ore înainte de ovulație. FSH crește de asemenea de circa două ori în același timp, și cei doi hormoni acționează sinergic pentru a produce umflarea extrem de rapidă a foliculului ce culminează cu ovulația.

Corpul galben – faza luteală a ciclului ovarian

În cursul ultimei zile dinainte de ovulație și continuînd încă o zi după aceea, celulele granuloase suferă sub influența hormonului luteinizant transformări fizice și chimice rapide, un proces denumit *luteinizare*. Astfel, masa de celule granuloase rămase în ovar pe locul foliculului rupt devine *corpul galben*, după cum este ilustrat în jumătatea inferioară a fig.55-3; acesta secretă apoi cantități mari din hormonii progesteron și estrogeni. Aceste celule devin foarte mari și dezvoltă incluziuni lipidice care dau celulelor o culoare galbuie distinctivă, de la care provine termenul de *luteum* care înseamnă *galben*.

La femeia normală, corpul galben crește pînă la aproximativ 1,5 cm, atingînd acest stadiu de dezvoltare la aproximativ 7 sau 8 zile după ovulație. După aceea, el începe să involueze și își pierde funcția secretorie precum și caracteristicile lipidice la aproximativ 12 zile după ovulație, devenind așa zisul *corpus albicans*, care va fi înlocuit în săptămînilor următoare cu țesut conjunctiv.

Rolul LH-ului. Conversia celulelor granuloase în *celule luteale* ale corpului galben necesită prezența hormonului luteinizant (LH). Într-adevăr, de aici provine numele său. De asemenea, dacă LH continuă să fie prezent, gradul de creștere a corpului galben este mărit, secreția sa este mai mare, și viața sa este prelungită.

Sfîrșitul ciclului ovarian și începutul ciclului următor. După mai multe zile de fază luteală a ciclului ovarian, cantitățile mari de estrogen și progesteron secretate de corpul galben determină un efect de *feedback* la nivelul hipotalamusului pentru a descrește secreția atât a FSH cît și a LH. Prin urmare, în această perioadă în ovar nu mai încep să crească noi foliculi. Totuși, cînd corpul galben degenează complet la sfîrșitul celor 12 zile ale vieții sale (în aproximativ a 26-a zi a ciclului sexual feminin), pierderea inhibiției prin *feedback* permite acum din nou hipofizei anterioare să înceapă să secreteze cantități crescute de FSH și LH. FSH-ul și LH-ul inițiază creșterea a noi foliculi pentru a începe un nou ciclu ovarian. În același timp, secreția extrem de scăzută de progesteron și estrogen duce la menstruație, după cum este explicat mai tîrziu.

Rezumat

Aproximativ la fiecare 28 de zile, hormonii gonadotropi FSH și LH din hipofiza anterioară determină începutul creșterii unor noi foliculi în ovare, dintre care unul ajunge să ovuleze în a 14-a zi a ciclului. În timpul acestei creșteri foliculare timpurii, se secretă estrogeni.

Dupa ovulație, celulele secretorii ale foliculului se transformă în corpul galben, care secretă cantități mari atât de progesteron cît și de estrogeni. Corpul galben degenează în alte două săptămîni, drept care hormonii ovarieni estrogeni și progesteron scad foarte mult și începe menstruația. Urmează apoi un nou ciclu ovarian.

FUNCȚIILE HORMONILOR OVARIENI – ESTRADIOLUL ȘI PROGESTERONUL

Cele două tipuri de hormoni sexuali ovarieni sînt *estrogenii* și *progesteronele*. De departe cel mai important dintre estrogeni este *estradiolul*, și de departe cea mai importantă progesterină este *progesteronul*. În principal, estrogenii stimulează proliferarea și creșterea celulelor specifice legate de sex din organism, responsabile de dezvoltarea majorității caracterelor sexuale secundare feminine. Pe de altă parte, progesteronele sînt implicate aproape integral în pregătirea finală a uterului pentru sarcină și a sînilor pentru lactație.

Biochimia hormonilor sexuali

Estrogenii. La femeia normală, în afara gestației, estrogenii sînt secretați în cantitățile cele mai mari numai de ovare, deși

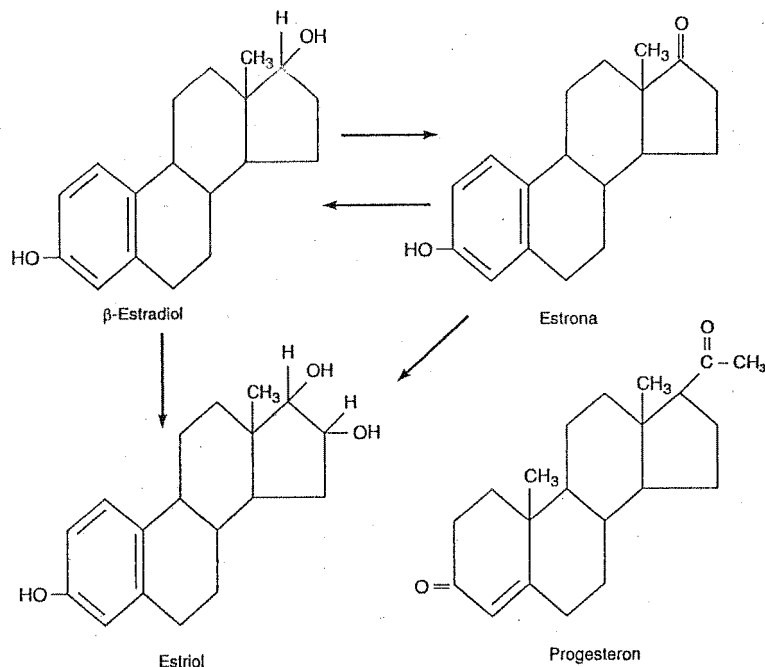


Fig.55-4. Formulele chimice ale hormonilor feminini principali

mici cantități se secretă și în corticosuprarenale. În timpul sarcinii, și placenta secretă cantități importante, după cum se va discuta în capitolul următor.

În plasma femeii, numai trei estrogeni se găsesc în cantități semnificative: *β-estradiolul*, *estrona* și *estriolul*, ale căror formule sînt ilustrate în fig.55-4. Principalul estrogen secretat de ovare este *β-estradiolul*. Se mai secretă mici cantități de estronă, iar estriolul este un produs estrogenic oxidativ foarte slab, derivat atît din estradiol, cît și din estronă, conversia avînd loc în principal în ficat.

Potența estrogenică a *β-estradiolului* este de 12 ori mai mare decît a estronei și de 80 de ori mai mare decît a estriolului. Luînd în considerare aceste potențe relative, efectul estrogenic total al *β-estradiolului* este de obicei de multe ori mai mare decît ale celorlalte două la un loc. Din aceste motive, *β-estradiolul* este considerat a fi estrogenul major, deși efectele estrogenice ale estronei sînt departe de a fi neglijabile.

Progesteronele. De departe cea mai importantă progestină este progesteronul. Totuși, o dată cu acesta se mai secretă și mici cantități dintr-o altă progestină, *17-α-hidroxi-progesteron*, care are în esență aceleași efecte. Totuși, pentru rațiuni practice, este bine să se considere de obicei progesteronul ca singura progestină importantă.

La femeia normală în afara sarcinii, progesteronul este secretat în cantități semnificative numai în timpul celei de-a doua jumătăți a fiecărui ciclu ovarian, cînd este produs de corpul galben.

Sinteza estrogenilor și progestinelor. Remarcați din formulele chimice ale estrogenilor și progesteronului din fig.55-4 că toți sînt steroizi. Ei sînt sintetizați în ovare în principal din colesterol derivat din sînge, și în mică măsură și din acetil-coenzima A, din care mai multe molecule se pot combina pentru a forma nucleul steroic respectiv.

Funcțiile estrogenilor – efectele asupra caracterelor sexuale primare și secundare

Principală funcție a estrogenilor este de a produce proliferarea celulară și creșterea țesuturilor din organele sexuale și din alte țesuturi legate de reproducere.

Efectul asupra organelor sexuale. În timpul copilăriei, estrogenii sînt secretați numai în cantități foarte mici, dar după pubertate cantitatea de estrogeni secretată sub influența hormonilor gonadotropi hipofizari crește de 20 de ori sau chiar mai mult. În această perioadă, organele sexuale ale femeii se modifică de la cele ale unui copil la cele ale unui adult. Trompele uterine, uterul și vaginul cresc în dimensiuni. De asemenea, se măresc și organele genitale externe, cu depunere de grăsime pe pube și în labiile mari, și cu mărirea labiilor mici.

În plus, estrogenii transformă epiteliul vaginal dintr-unul cuboid într-unul stratificat, care este considerabil mai rezistent

la traumatisme și infecții decît epiteliul prepubertar. Mai importante, însă, sînt transformările ce se petrec în endometru sub influența estrogenilor, deoarece aceștia produc o proliferare marcată a endometrului și dezvoltarea glandelor endometriale, care vor fi mai tîrziu folosite pentru a ajuta la nutriția oului implantat. Aceste efecte sînt discutate mai tîrziu în capitol, în legătură cu ciclul endometrial.

Efectul asupra sînilor. Estrogenii produc depunere de grăsime pe sîni, dezvoltarea țesuturilor stromale ale sînilor, și creșterea unui sistem extensiv canalicular. Lobulii și alveolele sînilor se dezvoltă puțin, dar este rolul progesteronului și al prolactinei să producă creșterea determinantă și funcționalitatea acestor structuri. Pe scurt, estrogenii inițiază creșterea sînilor și a aparatului producător de lapte al sînilor, și sînt de asemenea responsabili de aspectul caracteristic al sînilor femeii mature, dar ei nu desăvîrșesc conversia sînilor în organe producătoare de lapte – subiect ce se va discuta în capitolul următor.

Efectul asupra scheletului. Estrogenii stimulează activitatea osteoblastică. De aceea, la pubertate, cînd femeia intră în anii săi fertili, crește rapid în înălțime vreme de cîțiva ani. Totuși, estrogenii mai au un efect puternic asupra creșterii scheletului, care poate opri creșterea în înălțime: estrogenii provoacă unirea rapidă a epifizelor cu diafizele oaselor lungi. Acest efect este mult mai puternic la femeie decît efectul similar al testosteronului la bărbat. Ca rezultat, creșterea unei femei încetează cu cîțiva ani înainte decît creșterea unui bărbat. Femeia eunuc, care este complet lipsită de producție de estrogeni, crește de obicei ceva mai înaltă decît femeia matură normală, deoarece epifizele sale nu se unesc devreme.

Efectul asupra depunerii de grăsime. Estrogenii determină depunerea unor cantități crescute de grăsime în țesutul subcutanat. Prin urmare, densitatea globală a corpului femeii, măsurată prin flotajul în apă, este considerabil mai mică decît cea a corpului bărbatului, care conține mai multe proteine și mai puțină grăsime. În afară de depunerea de grăsime pe sîni și în țesutul subcutanat, estrogenii determină o depunere adiposă deosebit de mare pe fese și coapse, producînd lărgirea șoldurilor, ceea ce este caracteristic pentru silueta feminină.

Efectele asupra pielii. Estrogenii fac ca pielea să fie mai bine vascularizată decît normal; acest efect duce adesea la sîngerări mai mari ale suprafețelor tăiate decît la bărbat.

Funcțiile intracelulare fundamentale ale estrogenilor

Pînă acum am discutat despre efectele globale ale estrogenilor asupra organismului. Mecanismul celular ce stă la baza acestor efecte este: estrogenii circulă prin sînge vreme de numai cîteva minute înainte de a fi "livrați" către celulele țintă. Intrînd în aceste celule, ei se combină în 10-15 secunde cu molecule proteice "receptoare" și apoi, în combinație cu această proteină, interacționează cu segmente specifice ale ADN-ului cromozomial din nucleu. Acest fapt inițiază imediat procesul de transcripție; prin urmare, în cîteva minute începe să se formeze ARN. În plus, după mai multe ore se poate produce și ADN nou, ducînd eventual la diviziunea celulei. ARN-ul difuzează în citoplasmă, unde determină o sinteză proteică mult crescută, și prin urmare modificarea funcției celulei.

Una din diferențele principale între efectele anabolice ale estrogenilor și cele ale testosteronului este că estrogenul își exercită efectul aproape exclusiv în cîteva organe țintă specifice, cum ar fi uterul, sîni, scheletul și anumite zone adipoase ale organismului, în timp ce testosteronul are un efect relativ general.

Funcțiile progesteronului

Efectul asupra uterului. De departe, cea mai importantă funcție a progesteronului este de a favoriza modificările secretorii ale endometrului, pregătind astfel uterul pentru implantarea oului fecundat. Această funcție va fi discutată mai tîrziu în legătură cu ciclul endometrial al uterului.

Efectul asupra trompelor uterine. Progesteronul favorizează și modificările secretorii din mucoasa ce căpтуșește trompele uterine. Aceste secreții sînt importante pentru nutriția oului fecundat, în diviziune, în timpul celor cîteva zile cît acesta traversează trompa uterină înainte de implantarea sa în uter.

Efectele asupra sînilor. Progesteronul favorizează dezvoltarea lobulilor și alveolelor sînilor, stimulînd celulele alveolare să prolifereze, să se mărească și să capete o natură secretorie. Totuși, progesteronul nu determină de fapt alveolele să secrete lapte, deoarece, după cum se va discuta în capitolul următor, laptele este secretat numai dacă sîni pregătiți sînt în continuare stimulați de către prolactina din hipofiza anterioară.

Progesteronul face de asemeni sîni să-și mărească volumul. O parte din creșterea de volum este datorată dezvoltării secretorii din lobuli și alveole, dar o parte rezultă într-o oarecare măsură din creșterea lichidului din țesutul subcutanat.

Ciclul endometrial și menstruația

Asociază producției ciclice de estrogeni și progesteron de către ovare este prezent și un ciclu endometrial, cu următoarele etape: în primul rînd, proliferarea endometrului uterin; în al doilea rînd, modificările secretorii ale endometrului; în al treilea rînd, descuamarea endometrului, cunoscută ca *menstruație*. Diversele faze ale ciclului endometrial sînt ilustrate în fig.55-5.

Faza proliferativă (estrogenică) a ciclului endometrial. La începutul fiecărui ciclu menstrual, cea mai mare parte a

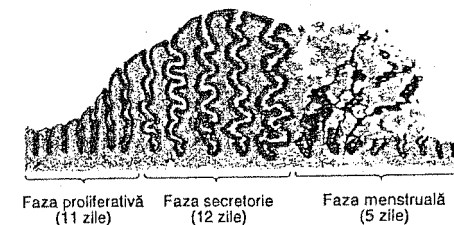


Fig.55-5. Fazele dezvoltării endometrului și menstruația în timpul ciclului sexual feminin lunar

endometriul se descuamează prin menstruație. După aceasta, numai un strat subțire de stromă endometrială rămâne la baza endometriului original, și singurele celule epiteliale rămase sînt cele din porțiunile adînci ale glandelor și criptelor endometriale restante. *Sub influența estrogenilor*, secretați în cantitate mare de foliculii veziculari ai ovarului în prima parte a ciclului ovarian, celulele stromale și epiteliale proliferază rapid. Suprafața endometrială este reepitelizată în 4 pînă la 7 zile după începutul menstruației. În primele două săptămîni ale ciclului sexual – adică pînă la ovulație – endometru crește mult în grosime, datorită numărului crescut de celule stromale și creșterii progresive a glandelor endometriale, precum și datorită creșterii vaselor de sînge în endometru, toate acestea fiind efecte favorizate de estrogeni. În momentul ovulației, endometru are o grosime de 2-3 mm.

Faza secretorie (progesterativă) a ciclului endometrial. În timpul celei de-a doua jumătăți a ciclului sexual, corpul galben secretă cantități mari de progesteron, dar și de estrogeni. Estrogenii produc o ușoară proliferare celulară adițională, iar progesteronul determină o considerabilă creștere de volum și o modificare secretorie a endometriului. Glandele își cresc sinuoșitatea, se acumulează substanțe secretorii în celulele epiteliale glandulare, iar glandele secretă mici cantități de lichid endometrial. De asemenea, crește și citoplasma celulelor stromale; în aceste celule cresc foarte mult depunerile de lipide și glicogen, iar aflutul de sînge către endometru continuă să crească proporțional cu dezvoltarea activității secretorii. În cursul fazei secretorii, grosimea endometriului aproape se dublează, astfel încît, către sfîrșitul ciclului lunar, endometru are o grosime de 5-6 mm. Scopul final al tuturor modificărilor endometriale este de a produce un endometru înalt secretor, conținînd cantități mari de substanțe nutritive stocate, care pot asigura condițiile potrivite implantării oului fecundat în timpul celei de-a doua jumătăți a ciclului lunar.

Menstruația. Cu aproximativ două zile înaintea sfîrșitului ciclului lunar, hormonii ovarieni estrogenici și progesteronici scad brusc la niveluri joase de secreție, după cum este ilustrat în fig.55-2, după care survine menstruația. Menstruația se datorează reducerii subite atât a progesteronului cît și a estrogenilor la sfîrșitul ciclului ovarian lunar. Primul efect este stimularea scăzută a celulelor endometriale de către cei doi hormoni, urmată rapid de involuția endometriului însuși pînă la aproximativ 65% din grosimea sa anterioară. În timpul celor 24 de ore ce preced menstruația, vasele de sînge ce irigă straturile mucoase ale endometriului devin vasospastice, probabil datorită vreunui efect al involuției, cum ar fi eliberarea de material vasoconstrictor. Vasospasmul și pierderea stimulării hormonale determină începerea necrozării endometriului, zonele hemoragice extinzîndu-se într-un interval de 24 pînă la 36 de ore. Treptat, straturile necrotice externe ale endometriului se separă de uter în punctele hemoragiilor, pînă cînd, la aproximativ 48 de ore de la începutul menstruației, toate straturile superficiale ale endometriului sînt descuamate. Tesutul descuamat și sîngele din cavitatea uterină inițiază contracții uterine care expulzează conținutul uterin.

În timpul menstruației normale, se pierd aproximativ 40 ml de sînge și încă 35 ml de lichid seros. În mod normal, acest lichid menstrual este incoagulabil, deoarece o dată cu materialul necrotic endometrial se elimină și *fibrinolizina*.

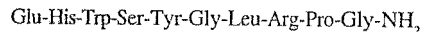
În 4 pînă la 7 zile după debutul menstruației, pierderea de sînge încetează, deoarece în acest moment endometru este deja reepitelizat.

REGLAREA RITMULUI LUNAR FEMININ: INTERRELAȚIA ÎNTRE HORMONII OVARIENI ȘI HORMONII HIPOTALAMICI ȘI HIPOFIZARI

După ce am prezentat modificările ciclice majore ce au loc în cursul ciclului sexual feminin, putem încerca să explicăm mecanismul ritmic fundamental ce stă la baza acestor variații ciclice.

Funcția hipotalamusului în reglarea secreției de gonadotropine – hormonul de eliberare al gonadotropinelor

Dupa cum s-a arătat în capitolul 49, secreția majorității hormonilor antehipofizari este controlată de factori de eliberare formați în hipotalamus și transportați apoi pînă la hipofiza anterioară pe calea sistemului port hipotalamo-hipofizar. În cazul gonadotropinelor, cel puțin un factor de eliberare, *hormonul de eliberare al gonadotropinelor (GnRH)*, este important. Acesta a fost purificat, și identificat ca fiind un decapeptid cu următoarea formulă:



Secreția intermitentă, pulsatilă a GnRH de către hipotalamus – și eliberarea pulsatilă a LH de către hipofiza anterioară. Hipotalamusul nu secretă în mod continuu GnRH, ci în pulsuri cu durată de câteva minute ce intervin la fiecare 1 pînă la 3 ore. Mai mult, cînd GnRH este injectat continuu astfel încît să fie disponibil tot timpul și nu în vîrfuri, efectele sale de a determina eliberarea de FSH și LH de către hipofiza anterioară se pierd complet. De aceea, din motive necunoscute, natura pulsatilă a eliberării de GnRH este absolut esențială funcției sale.

Eliberarea pulsatilă a GnRH determină de asemenea și o eliberare pulsatilă de LH.

Intr-o mică măsură, secreția de FSH crește și scade o dată cu vîrfurile hipotalamice de GnRH, dar asupra secreției de FSH efectul este mai prelungit și persistă multe ore, și nu se schimbă de la vîrf la vîrf.

Centrii hipotalamice de eliberare a GnRH. Activitatea neuronală ce determină eliberarea pulsatilă a GnRH are loc în primul rînd în hipotalamusul mediobazal. Numeroși centri neuronali din sistemul limbic al creierului trimis impulsuri către hipotalamus pentru a modifica atât intensitatea eliberării de GnRH, cît și frecvența pulsațiilor, furnizînd astfel o posibilă explicație a modificării frecvenței a funcției sexuale feminine de către factorii psihici.

Efectele de feedback negativ ale estrogenilor, progesteronului și inhibinei asupra secreției de hormon foliculostimulator și hormon luteinizant

Estrogenii în cantități mici și progesteronul în cantități mari inhibă producția de FSH și LH. Aceste efecte de feedback operează în principal direct pe hipofiza anterioară,

dar într-o măsură mai mică asupra hipotalamusului, pentru a scădea secreția de GnRH, modificînd în special frecvența pulsațiilor de GnRH.

Pe lângă efectele de feedback ale estrogenilor și progesteronului, mai este implicat și un alt hormon. Acesta este *inhibina*, care este secretat o dată cu steroizii sexuali de către corpul galben. Inhibina inhibă secreția de FSH de către hipofiza anterioară, și într-o măsură mai mică și secreția de LH. De aceea, se crede că inhibina ar putea fi importantă în mod special pentru a produce scăderea secreției de FSH și LH către sfîrșitul lunii sexuale feminine.

Efectul de feedback pozitiv al estrogenului înainte de ovulație – vîrfurile preovulator al hormonului luteinizant

Din motive incomplet înțelese, hipofiza anterioară secretă cantități mult crescute de LH pentru o perioadă de 1 pînă la 2 zile, începînd cu 24-48 de ore înainte de ovulație. Acest efect este ilustrat în fig.55-2, și figura arată de asemenea și un vîrf preovulator mic al FSH.

Experimentele au arătat că infuzia de estrogeni la o femeie, peste rata critică, vreme de 2-3 zile în cursul primei jumătăți a ciclului ovarian va determina o creștere accelerată a foliculilor și de asemenea o secreție rapid accelerată de estrogeni ovarieni. În timpul acestei perioade, atât secreția de FSH, cît și cea de LH de către hipofiza anterioară este la început ușor deprimată. Apoi, dintr-o dată, secreția de LH crește de 6 pînă la 8 ori, iar secreția de FSH de aproximativ două ori. Cauza acestei creșteri bruște a secreției de gonadotropine nu este cunoscută. Totuși, cîteva din cauzele posibile sînt: (1) s-a sugerat că la acest moment al ciclului estrogenul are un ciudat *efect de feedback pozitiv* pentru a stimula secreția pituitară a gonadotropinelor; acest fenomen este într-o mare contradicție cu efectul sau normal de feedback negativ care intervine în restul ciclului lunar feminin, (2) Celulele granulosei foliculare încep să secrete progesteron în cantități mici, dar în creștere, cu aproximativ o zi înaintea vîrfurilor preovulator al LH, și s-a presupus că acesta poate fi factorul care stimulează secreția excesivă de LH.

Indiferent de cauză, fără acest vîrf preovulator de LH, ovulația nu poate avea loc.

Oscilațiile feedback-ului sistemului hipotalamo-hipofizo-ovarian

Acum, după ce am discutat multe din datele cunoscute despre interrelațiile diferitelor componente ale sistemului hormonal feminin, ne putem depărta de zona faptelor dovedite către domeniul speculațiilor și să încercăm să explicăm oscilația feedback-ului care controlează ritmul ciclului sexual feminin. El pare să funcționeze aproximativ în următoarea secvență de trei evenimente succesive:

1. **Secreția postovulatorie de hormoni feminini și depresia gonadotropinelor.** Partea cea mai ușor de explicat a ciclului este reprezentată de evenimentele din faza postovulatorie – între ovulație și începutul menstruației. În această perioadă, corpul galben secretă cantități mari atât de progesteron cît și de estrogeni, și probabil și hormonul suplimentar inhibina. Toți acești hormoni au împreună un

efect combinat de feedback negativ asupra hipofizei anterioare și hipotalamusului, pentru a determina supresia FSH și LH, scăzîndu-le secreția la cel mai mic nivel 3-4 zile înainte de începutul menstruației. Aceste efecte sînt ilustrate în fig.55-2.

2. **Faza creșterii foliculare.** Cu două-trei zile înainte de menstruație, corpul galben involuează, iar secreția de estrogeni, progesteron și inhibina scade la un nivel foarte jos. Aceasta eliberează hipotalamusul și hipofiza anterioară de efectele de feedback ale acestor hormoni; după circa o zi de la momentul debutului menstruației, FSH crește de două ori; apoi la mai multe zile de la debutul menstruației, se dublează și secreția de LH. Acești hormoni inițiază o nouă creștere foliculară și o creștere progresivă a secreției de estrogen, care atinge un vîrf la aproximativ 12,5-13 zile după începutul menstruației. În cursul primelor 11-12 zile ale creșterii foliculare, rata secreției gonadotropinelor FSH și LH scade ușor, datorită efectului de feedback negativ în principal al estrogenilor asupra hipofizei anterioare. Urmează apoi o creștere subită a ambilor hormoni, ducînd la vîrfurile preovulator al LH, urmat de ovulație.

3. **Vîrfurile preovulator al LH și FSH; ovulația.** După aproximativ 11,5-12 zile de la debutul menstruației, declinul secreției de FSH și LH se întrerupe brusc. Se crede că nivelul estrogenic înalt de la acest moment (sau începutul secreției progesteronului de către foliculii) determină un efect de feedback pozitiv în principal asupra hipofizei anterioare, după cum s-a explicat mai devreme, care duce la o creștere extrem de mare a secreției de LH și, în mai mică măsură, de FSH. Indiferent de cauza acestei izbucniri preovulatorii a LH și FSH, LH-ul duce atât la ovulație, cît și la secrețiile consecutive ale corpului galben. Astfel, sistemul hormonal începe un nou ciclu pînă la următoarea ovulație.

Pubertatea

Pubertatea semnifică începutul vieții sexuale adulte, și după cum s-a arătat mai devreme în capitol, ea este produsă de creșterea secreției de hormoni gonadotropici de către hipofiză, începînd aproximativ cu al optulea an de viață.

La femeie, ca și la bărbat, hipofiza și ovarele infantile sînt capabile de o funcționare deplină dacă sînt stimulate adecvat. Totuși, la fel ca și la bărbat și din motive încă necunoscute, hipotalamusul nu secretă cantități semnificative de factor de eliberare gonadotropic în timpul copilăriei. Experimentele au arătat că hipotalamusul însuși este perfect capabil să secrete acest factor, dar există o lipsă de impulsuri adecvate din alte zone ale creierului, care să determine secreția. De aceea, se crede în prezent că începutul pubertății este inițiat de un proces de maturare ce se petrece în creier în altă parte decît în hipotalamus, probabil undeva în sistemul limbic.

Menopauza

La vîrsta de 40-50 de ani, ciclurile sexuale ale femeii devin neregulate, și la multe dintre ele ovulația nu se mai produce. După cîteva luni sau cîteva ani, ciclurile se întrerup complet. Această încetare a ciclurilor se numește *menopauză*.

Cauza menopauzei o reprezintă "epuizarea" ovarelor. Cu alte cuvinte, în decursul vieții sexuale a femeii, mulți foliculi primordiali cresc la fiecare ciclu sexual pentru a deveni

foliculi veziculari, și eventual aproape toate ovulele fie sînt ovulate (circa 0,1% din total), fie degenerază. De aceea în jurul vârstei de 45 de ani, nu mai rîmîn decît puțini foliculi pentru a fi stimulați de FSH și LH; și producția de estrogeni a ovarelor scade pe măsură ce numărul foliculilor primordiali se apropie de zero. Cînd producția de estrogeni scade sub o valoare critică, estrogenii nu mai pot inhiba producția de FSH și LH suficient pentru a determina cicluri oscilatorii. Prin urmare, FSH și LH (mai ales FSH) sînt produși de aici înainte în cantități mari și continue. Estrogenii continuă să fie produși în cantități subcritice o scurtă perioadă după menopauză, dar în timp de cîțiva ani, pe măsură ce ultimii foliculi reștanți devin atretici, producția de estrogeni de cîtore ovare scade pînă aproape de zero.

ANOMALII DE SECREȚIE OVARIANĂ

Hipogonadismul. Secreția subnormală a ovarelor se poate datorata unor ovare insuficient formate sau lipsei ovarelor. Cînd ovarele lipsesc de la naștere sau nu devin niciodată funcționale, se produce *eunuchismul feminin*. În această situație, de obicei nu apar caracterele sexuale secundare, iar organele sexuale rîmîn infantile. Foarte caracteristică acestei situații este creșterea excesivă a oaselor lungi, deoarece epifizele nu se unesc cu diafizele acestor oase atît de repede ca la femeia adolescentă normală. Prin urmare, femeia eunuc este la fel de înaltă ca și un bărbat cu un fond genetic similar, dacă nu chiar mai înalt.

Cînd se îndepărtează ovarele unei femei deplin dezvoltate, organele sexuale regresează într-o oarecare măsură, astfel încît uterul capătă o dimensiune aproape infantilă, vaginul devine mai mic, iar epiteliul vaginal devine subțire și este ușor de lezat. Sîinii se atrofiază și atîrnă, iar părul pubian devine considerabil mai subțire. Aceleași modificări intervin și după menopauză.

Neregularitatea menstruelor și amenoreea datorate hipogonadismului. Cantitatea de estrogeni produsă de ovare trebuie să se ridice peste un nivel critic pentru a fi capabilă să inhibe producția de FSH în așa măsură încît să producă un ciclu sexual oscilator. În consecință, în hipogonadism sau cînd gonadele secretă cantități mici de estrogen ca rezultat al altor factori, este probabil ca ciclul ovarian să nu se desfășoare normal. Pot trece mai multe luni între ciclurile menstruale, sau menstruația poate înceta complet (amenoree). În mod caracteristic, în aceste cicluri ovariene prelungite, ovulația adesea nu se mai produce, posibil datorită unei secreții insuficiente de hormon luteinizant, care este necesar pentru ovulație.

Hipersecreția de cîtore ovare. Hipersecreția hormonală ovariană este o entitate clinică extrem de rară, deoarece secreția excesivă de estrogeni scade automat producția de gonadotropine hipofizare, și aceasta limitează producția de hormoni ovarieni. Prin urmare, hipersecreția de hormoni feminizanți devine evidentă clinic numai cînd se dezvoltă o tumoră feminizantă.

Arareri se poate dezvolta în ovar o tumoră a celulelor granulatoase, mai des după menopauză decît înainte. O asemenea tumoră secretă cantități mari de estrogeni, care și exercită efectele estrogenice obișnuite, inclusiv hipertrofia endometriului uterin și sîngerări neregulate ale acestuia. De fapt, sîngerarea este adesea primul indiciu de existență a unei asemenea tumori.

ACTUL SEXUAL FEMININ

Stimularea actului sexual feminin. Ca și la bărbat, buna desfășurare a actului sexual feminin depinde atît de stimuli psihici, cît și de stimularea sexuală locală.

Tot ca și la bărbat, simpla reprezentare a unor gînduri erotice poate conduce femeia la dorința sexuală, ceea ce ajută foarte mult la realizarea actului sexual feminin. Această dorință este probabil bazată atît pe pregătirea preexistentă, cît și de stimularea fiziologică, deși interesul sexual crește direct proporțional cu nivelul secreției hormonilor sexuali. Apetitul sexual se modifică și în cursul ciclului lunar, atîngînd un vîrf în jurul momentului ovulației, probabil datorită nivelului crescut al secreției de estrogeni în perioada preovulatorie.

Stimularea sexuală locală la femei se petrece mai mult sau mai puțin la fel ca și la bărbat, avînd în vedere că măsura, iritația sau alte tipuri de stimulare a regiunii perineale, a organelor sexuale și a tractului urinar creează senzații sexuale. Glandul *clitorisului* este în mod special sensibil la inițierea senzațiilor sexuale. Ca și la bărbat, impulsurile senzoriale sexuale sînt trimise cîtore segmentele sacrate ale măduvei prin nervul rușinos și plexul sacrat. O dată ce aceste impulsuri pîtrund în măduva spinării, ele sînt transmise cîtore creierului; unele reflexe integrate la nivel medular sacrat și lombar sînt măcar în parte răspunzătoare de reacțiile sexuale feminine.

Erecția și lubrifierea feminină. Localizat în jurul vestibulului vaginal și extinzîndu-se pînă la clitoris, se află un țesut erectil aproape identic cu țesutul erectil al penisului. Țesutul erectil, ca și cel al penisului, este controlat de nervii parasimpatici care iau calea nervilor pelvici pînă la organele genitale externe. În faza inițială a stimulării sexuale, parasimpaticul dilată arterele, permițînd acumularea rapidă a sîngelui în țesutul erectil, astfel încît vestibulul vaginal se strînge în jurul penisului; aceasta ajută mult bărbatul pentru a acumula suficient excitație sexuală pentru ca ejaculația să se producă.

Impulsurile parasimpatice merg și la glandele Bartholin localizate bilateral lingă labiile mici, și stimulează producția de mucus imediat în interiorul vestibulului vaginal. Acest mucus este responsabil de o mare parte a lubrifierii în timpul contactului sexual, deși o contribuție importantă o are și mucusul secretat de epiteliul vaginal, și o contribuție mai mică mucusul din glandele uretrale masculine. Lubrifierea este necesară pentru a stabili în cursul contactului sexual un masaj satisfăcător, și nu o senzație de iritație, care poate fi provocată de un vagin uscat. Măsura reprezintă tipul optim de senzație pentru a declanșa reflexele adecvate ce vor culmina atît cu orgasmul masculin cît și cu cel feminin.

Orgasmul feminin. Cînd stimularea sexuală locală atinge maximum de intensitate, și mai ales cînd senzațiile locale sînt susținute de impulsuri condiționate psihice potrivite din partea creierului, se inițiază reflexele care duc la *orgasmul feminin*, (numit și *climaxul feminin* în literatura anglo-saxonă - n.trad.). Orgasmul femeii este analog cu emisia și ejaculația la bărbat, și ajută probabil la fecundarea ovulului. Într-adevăr, se știe că femeia este ceva mai fertilă atunci cînd însămițarea se face printr-un contact sexual normal decît prin metode artificiale, indicînd o funcție importantă a orgasmului feminin. Efectele posibile care ar putea duce la creșterea fertilității sînt:

În primul rînd, în timpul orgasmului, mușchii perineali ai femeii se contractă ritmic, fapt ce rezultă din reflexe medulare

similare celor ce determină ejaculația la bărbat. Este de asemenea posibil ca unele reflexe simpatice să crească motricitatea uterină și a trompelor uterine în timpul orgasmului, ajutînd astfel transportul spermatozoizilor cîtore ovul, dar informațiile legate de acest subiect sînt destul de sărace.

În al doilea rînd, la multe animale inferioare, copulația stimulează secreția de oxitocină de cîtore hipofiza posterioară; acest efect este probabil mediat de nucleii amigdalozii ce trimit impulsuri hipotalamusului și de aici hipofizei posterioare. Oxitocina la rîndul său determină creșterea contractilității ritmice a uterului, care s-a presupus că ar ajuta la transportul rapid al spermatozoizilor. La vacă s-a demonstrat că spermatozoizii străbat întreaga lungime a trompei uterine în aproximativ 5 minute, o viteză de cel puțin zece ori mai mare decît ar putea atinge numai mișcările, de înot ale spermatozoizilor. Nu se știe dacă același lucru se petrece și la femeie.

În afară de efectele posibile ale orgasmului asupra fertilității, senzațiile sexuale intense care se dezvoltă în timpul orgasmului se transmit creierului și determină o punere în tensiune a mușchilor din tot corpul. Dar după culminarea actului sexual, aceasta face loc în minutele care urmează unei senzații de satisfacție caracterizată printr-o liniște relaxată, un efect denumit *rezoluție*.

FERTILITATEA FEMININĂ

Perioada fertilă a fiecărui ciclu sexual. Ovulul rîmîne viabil și capabil de a fi fecundat probabil nu mai mult de 24 de ore după ce este expulzat din ovar. De aceea, spermatozoizii trebuie să fie disponibili cînd după ovulație pentru a se produce fecundația. Pe de altă parte, cîtore spermatozoizi pot rîmîne viabili în tractul genital feminin pînă la 72 de ore, deși cei mai mulți dintre ei nu rezistă mai mult de 24 de ore. Prin urmare, pentru ca fecundația să aibă loc, contactul sexual trebuie să se producă în intervalul de o zi înainte de ovulație pînă la o zi după ovulație.

Metoda ritmică de contracepție. O metodă contraceptivă adesea folosită este evitarea contactului sexual în apropierea momentului ovulației. Dificultatea acestei metode constă în imposibilitatea prevederii momentului exact al ovulației. Totuși, intervalul dintre ovulație și următorul început al menstruației este aproape întotdeauna între 13 și 15 zile. Cu alte cuvinte, dacă periodicitatea ciclului menstrual este de 28 de zile, atunci ovulația se produce aproximativ în a 14-a zi a ciclului. Dacă periodicitatea ciclului este de 40 de zile, ovulația se petrece de obicei aproximativ în a 26-a zi a ciclului. În fine, dacă periodicitatea este de 21 de zile, ovulația are loc în a 7-a zi. De aceea, s-a afirmat că evitarea contactului sexual 4 zile înainte de data calculată a ovulației și 3 zile după aceea previne concepția. Această metodă contraceptivă poate fi folosită însă numai dacă periodicitatea ciclului menstrual este regulată.

Supresia hormonală a fertilității - "pilula". Se știe de mult că administrarea fie de estrogen, fie de progesteron în doză potrivită în prima jumătate a ciclului lunar al femeii poate inhiba ovulația. Motivul este că administrarea oricăruia

din aceștia poate preveni vîrfurile preovulator al secreției de LH de cîtore hipofiză, care după cum vă amintiți este esențial pentru ovulație.

Nu este perfect înțeles motivul pentru care administrarea de estrogen sau progesteron previne saltul preovulator al secreției de LH. Totuși, studiile experimentale au sugerat că imediat înainte de apariția saltului este prezentă probabil o depresie bruscă a secreției de estrogeni de cîtore foliculii ovarieni, și că acesta ar putea fi semnalul necesar pentru a declanșa mecanismul de feedback ce duce la salt. În mod evident, administrarea de hormoni sexuali poate preveni depresia hormonală inițială care probabil inițiază semnalele pentru ovulație.

Problema metodelor de supresie hormonală este reprezentată de crearea unor combinații potrivite de estrogeni și progesterone care să deprime ovulația, dar să nu producă efectele nedorite ale acestor doi hormoni. De exemplu, prea mult din oricare dintre acești hormoni poate produce o sîngerare menstruală anormală. Totuși, utilizarea unor progesterative sintetice în locul progesteronului, mai ales 19-norsteroidii, împreună cu mici cantități de estrogeni, vor împiedica de obicei ovulația și vor permite totuși o menstruație aproape normală. De aceea, aproape toate "pilulele" folosite pentru controlul fertilității sînt combinații de estrogeni sintetici cu progesterative sintetice. Motivul principal pentru care se utilizează produși sintetici este că *hormonii naturali* sînt aproape în întregime distruși de ficat în scurt timp după absorbtia din tractul gastrointestinal în circulația portală. Mulți din *hormonii sintetici* pot rezista acestei distrucții hepatice, și pot fi deci administrați oral.

Medicația se începe de obicei în etapele precoce ale ciclului lunar și se continuă dincolo de momentul cînd ovulația ar trebui să aibă loc în mod normal. Apoi medicația se întrerupe, permițînd menstruației să se producă și unui nou ciclu să înceapă.

Anovulația și sterilitatea feminină. Aproximativ o căsătorie din șase pînă la opt este infertilă; la circa 60% din acestea, infertilitatea se datorează sterilității feminine.

Uneori nu se poate evidenția nici o anomalie a tractului genital feminin, în care caz trebuie trasă concluzia că infertilitatea se datorează fie unei funcționări anormale a sistemului genital, fie unei dezvoltări anormale a ovulului însuși.

Totuși, una din cele mai comune cauze de sterilitate feminină este lipsa ovulației. Ea se poate datorita fie unei hipersecreții de gonadotropi, în care caz intensitatea stimulării hormonale nu este suficientă pentru a produce ovulația, sau se poate datorita unor ovare anormale care nu permit ovulația. De exemplu, uneori există o capsulă groasă la exteriorul ovarelor, care împiedică ovulația.

Lipsa ovulației datorată hipersecreției de hormoni gonadotropi hipofizari poate fi tratată de obicei prin administrarea de *gonadotropină corionică umană*, un hormon despre care se va vorbi în capitolul următor și care se extrage din placenta umană. Acest hormon, deși secretat de placenta, are aproape aceleași efecte ca și hormonul luteinizant și prin urmare este un stimulator puternic al ovulației. Totuși, utilizarea excesivă a acestui hormon poate produce ovulația din mai mulți foliculi simultan, rezultînd o sarcină multiplă. Mame tratate cu acest hormon pentru infertilitate au dat naștere pînă la șapte copii.

REFERINȚE

- DeGroot, L.J. et al (eds.): Endocrinology 2nd ed. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1989.
- DeJong, F.H.: Inhibin. *Physiol.Rev.* 68:555, 1988.
- Dicztausy, E. and Bygdeman, M.: Fertility Regulation today and tomorrow. New York, Raven Press, 1987.
- Dufau, M.L.: Endocrine regulation and communicating functions of the Leydig cells. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:483, 1988.
- Gruhn, J.G. and Kazer, R.R.: Hormonal Regulation of the Menstrual Cycle. New York, Plenum Publishing Corp., 1989.
- Keyes, P.L. and Wiltbank, M.C.: Endocrine Regulation of the Corpus Luteum. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:465, 1988.
- Knobil, E. et al (eds.): The Physiology of Reproduction. New York, Raven Press, 1988.

- Richards, J.S. and Hedin, L.: Molecular aspects of hormone action in ovarian follicular development, ovulation and luteinization. *Annu.Rev.Physiol.*, 50:441, 1988.
- Rories, C. and Spelsberg, T.C.: Ovarian steroid action on gene expression: Mechanism and models. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:653, 1989.
- Soules, M.F.: Problems in Reproductive Endocrinology and Infertility. New York, Elsevier Science Publishing Co., 1989.
- Wasserman, P.M.: Eggs, sperm and sugar. A recipe for fertilization. *News Physiol.Sci.*, 3:120, 1988.
- Wynn, R.M. and Jollie, W. (eds.): The Biology of the Uterus. 2nd ed., New York, Plenum Publishing Corp., 1989.

ÎNTREBARI

1. Descrieți anatomia funcțională a organelor sexuale feminine.
2. Descrieți modificările lunare ale ovarelor și controlul ciclului ovarian de către hormonii gonadotropi antehipofizari.
3. Care sînt caracteristicile foliculilor veziculari, ce secretă ei și care este soarta lor?
4. Descrieți ovulația. Care sînt rolurile FSH și LH care conduc la ovulație, și care este rolul vîrfului preovulator al LH?
5. Descrieți formarea corpului galben, secreția sa de progesteron și estrogeni și controlul său de către LH.
6. Descrieți, în general, biochimia estrogenilor și progesteronului.
7. Care sînt efectele estrogenilor asupra organelor sexuale feminine, sînilor și pielii?
8. Cum acționează intracelular estrogenii pentru a-și exercita funcțiile?
9. Care sînt efectele funcționale ale progesteronului asupra uterului, trompelor uterine și sînilor?
10. Descrieți schimbările lunare ale endometriului uterin. Care sînt rolurile estrogenilor și progesteronului în controlul ciclului endometrial?
11. Descrieți modificările secvențiale ale endometriului ce determină menstruația, și efectele hormonale care duc la menstruație.
12. Explicați rolul hipotalamusului în secreția GnRH și efectul acestei secreții în controlul secreției de FSH și LH de către hipofiza anterioară. Care este cauza vîrfului preovulator al hormonului luteinizant?
13. Explicați modificările secvențiale în ratele secreției ale GnRH, hormonilor hipofizari și hormonilor ovarieni responsabili de ciclul sexual lunar al femeii.
14. Ce anume conduce la pubertate?
15. Care este cauza menopauzei?
16. Care sînt caracteristicile clinice ale hipogonadismului?
17. Care sînt caracteristicile clinice ale hipersecreției ovariene?
18. Descrieți impulsurile senzoriale sexuale care conduc la excitația feminină în cursul actului sexual.
19. Care este rolul sistemului nervos parasimpatic în erecția și lubrifierea feminină, și care este rolul posibil al sistemului nervos simpatic în orgasmul feminin?
20. Cum se poate calcula cu o precizie rezonabilă perioada de cîteva zile ale ciclului sexual feminin cînd femeia este fertilă?
21. Care este baza fiziologică a supresiei hormonale a fertilității?
22. Cum poate fi tratată hormonal sterilitatea feminină cauzată de anovulație?

56

Sarcina, lactația, fiziologia fetală și neonatală

În cele două capitole precedente, au fost descrise funcțiile sexuale masculine și feminine pînă la momentul fecundării ovulului. Dacă ovulul este fecundat, începe o secvență complet nouă de evenimente, numită *gestație*, sau *sarcină*, iar ovulul fecundat se poate dezvolta pînă la stadiul de făt la termen. Capitolul de față discută aceste procese.

Maturația ovulului

Cu puțin înainte ca ovulul să fie eliberat din folicul, fiecare din cele 23 de perechi de cromozomi își pierde unul dintre parteneri, astfel încît în ovulul matur rămîn 23 de cromozomi *desperecheați*. Ovulația se petrece în acest moment, și curînd după aceea, de obicei după ce ovulul pătrunde în capătul ovarian al trompei uterine, se produce fecundația.

Fecundația ovulului

După copulație, primii spermatozoizi sînt transportați prin uter spre capătul ovarian al trompelor uterine în 5-10 minute. Aceasta reprezintă o viteză de cîteva ori mai mare decît cea care se poate pune exclusiv în seama motricității spermatozoidilor înșiși, ceea ce sugerează că și mișcările propulsive ale uterului și trompelor uterine pot fi răspunzătoare de o mare parte din deplasarea spermatozoidilor. Totuși, chiar cu acest ajutor, din aproape o jumătate de miliard de spermatozoizi depuși în vagin numai 1000-3000 reușesc să străbată trompele uterine pentru a ajunge în proximitatea ovulului.

Pentru fecundarea ovulului este necesar un singur spermatozoid, procesul fiind ilustrat în fig.56-1. Mai mult, în ovul nu pătrunde aproape niciodată mai mult de un spermatozoid din următorul motiv: zona pellucidă a ovulului are o structură reticulară și, o dată străpunsă, o substanță (poate una din enzimele proteolitice ale acrozomului sperma-

tozoidului) difuzează prin această rețea pentru a împiedica penetrația de către alți spermatozoizi. Într-adevăr, mulți spermatozoizi încearcă să penetreze zona pellucidă, dar sînt inactivați înainte de a străbate numai o porțiune din drum.

O dată spermatozoidul pătruns în ovul, capul său își mărește rapid volumul pentru a forma *pronucleul masculin*, care este de asemenea ilustrat în fig.56-1. Mai tîrziu, cei 23 de cromozomi ai pronucleului masculin și cei 23 ai *pronucleului feminin* se vor alinia pentru a realcătu un set complet de 46 de cromozomi (23 de perechi) în oul fecundat.

Determinarea sexului. Sexul copilului este determinat de tipul de spermatozoid care fecundează ovulul – adică dacă este un spermatozoid masculin sau feminin. Să ne reamintim din capitolul 54 că un spermatozoid masculin poartă un *cromozom sexual (heterocromozom; gonozom) Y* și 22 de *cromozomi autozomali*, în timp ce un spermatozoid feminin poartă aceeași 22 de cromozomi autozomali, dar un *cromozom sexual X*. Pe de altă parte, ovulul are numai un heterocromozom X. După recombinația pronucleilor masculin și feminin în timpul fecundării, oul fecundat conține 44 de cromozomi autozomali și fie 2 cromozomi X, ceea ce determină dezvoltarea unui copil de sex feminin, fie un cromozom X și unul Y, ceea ce determină dezvoltarea unui copil de sex masculin.

Transportul și implantarea oulului pe cale de dezvoltare

Pătrunderea oulului în trompa uterină. Cînd se produce ovulația, ovulul împreună cu celulele sale granuloase atașate, numite *corona radiată*, este expulzat direct în cavitatea peritoneală și trebuie apoi să intre într-una din trompele uterine corespunzătoare ovarului care a ovulat. Fimbriile fiecărei trompe se dispun în mod natural în jurul ovarelor, iar suprafețele interne ale tentaculelor fimbriate sînt captușite

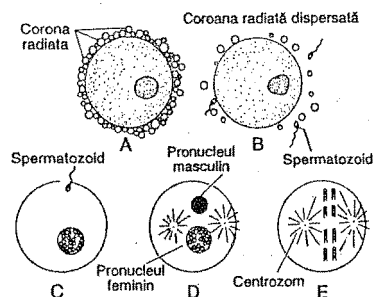


Fig.56-1. Fecundarea ovulului, cu: A, ovulul matur înconjurat de corona radiată; B, dispersarea coronei radiată; C, pătrunderea spermatozoidului; D, formarea pronucleilor feminin și masculin; E, reorganizarea setului de cromozomi și începerea diviziunii ovulului. (Modificat după Arey: Developmental Anatomy, 7th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1974.)

cu epitelii ciliate, *cilii* bădind continuu către *ostiumul* trompei uterine. Se poate, de fapt, vedea un curent slab de lichid care curge către ostium. Pe această cale ovulul pătrunde în una din trompele uterine.

Transportul oului prin trompa uterină. De obicei, fecundarea oului se produce curând după ce ovulul pătrunde în trompa uterină. După fecundație, este de obicei nevoie de 3-4 zile pentru transportul oului prin trompă până în cavitatea uterină. Transportul este realizat în principal de un flux slab de lichid prin trompa uterină, rezultat din acțiunea epitelului ciliat care captează trompa, cili bădind totdeauna către uter. Este de asemenea posibil ca și contracțiile ușoare ale trompei uterine să ajute la trecerea oului.

Transportul întârziat al oului prin trompa uterină permite desfășurarea citorva etape de diviziune, iar oul se dezvoltă mai întâi într-o masă de celule numită *morulă*, apoi în stadiul de *blastocist*, curând după ce pătrunde în uter. În acest timp, celulele secretorii care captează trompa uterină produc mari cantități de secreții. Acestea sunt folosite pentru nutriția oului în dezvoltare.

Implantarea blastocistului în uter. Nidația. După ce ajunge în uter, *morula* în dezvoltare și apoi blastocistul rămân de obicei încă 2-5 zile în cavitatea uterină înainte de a se implanta în endometru, ceea ce înseamnă că, de regulă, implantarea se produce în a șaptea sau a opta zi după ovulație. În acest timp, masa celulară în dezvoltare își obține hrana din secrețiile endometriale, numite lapte uterin. Figura 56-2 ilustrează o etapă foarte precoce a implantării, arătând că blastocistul are o cavitate, iar embrionul începe să se dezvolte pe unul dintre pereții cavității.

Implantarea se datorează activității *celulelor trofoblastice* care se dezvoltă pe suprafața blastocistului. Aceste celule secretă enzime proteolitice care digeră și lichefiază celulele endometriului. Simultan, multe din lichidele și substanțele nutritive eliberate pe această cale sunt absorbite activ în blastocist ca rezultat al fagocitozei de către celulele trofoblastice; substanțele absorbite furnizează materialul de întreținere a creșterii în continuare. În același timp, celule trofoblastice adiționale formează cordoane de celule care se extind în straturile profunde ale endometriului de care se atașează. Astfel, blastocistul sapă o cavitate în endometru și se atașează în același timp de pereții acestuia.

O dată ce s-a produs implantarea, celulele trofoblastice și blastocistice subiacente proliferază rapid; acestea, împreună cu celule din endometrul matern, formează placenta și diferitele membrane ale gravității.

Nutriția intrauterină precoce a embrionului. Pe măsură ce celulele trofoblastice invadează endometrul, îl digeră și îl infiltrază, substanțele nutritive stocate în celulele endometriale mari, numite *celule decoriale*, sunt folosite de către embrion pentru creșterea și dezvoltarea adecvată. În timpul primei săptămâni după implantare, acesta este singurul mijloc prin care embrionul își poate căpăta hrana, și embrionul continuă să obțină o bună parte din hrană pe această cale vreme de cel puțin 8 săptămâni, deși și placenta începe să furnizeze substanțe nutritive în cantități mici după aproximativ a șaisprezecea zi de la fecundație (ceva mai mult de o săptămână după implantare).

FUNCȚIA PLACENTEI

Structura placentei este ilustrată în figura 56-3. Remarcați că singele fătului circulă prin două *artere ombilicale* către capilarele vilozităților, și de acolo înapoi prin *vena ombilicală* la făt. Singele matern circulă de la *arterele uterine* către *sinusurile sangvine* mari care înconjură vilozitățile, și apoi înapoi prin *vene uterine* materne.

Partea de jos a fig.56-3 ilustrează singele fetal în capilarele vilozităților care pătrund în sinusurile (lacurile) sanguine ale placentei. Capilarele vilozităților sunt acoperite cu un endoteliu extrem de subțire și sunt înconjurate de un strat de *țesut mezenchimal*, acoperit la exteriorul vilozității de un strat de *celule trofoblastice*.

Difuziunea prin membrana placentară

Funcția majoră a placentei este de a permite *difuziunea* substanțelor nutritive din singele matern către singele fetal, și difuziunea produsilor de excreție de la făt înapoi la mamă.

În primele luni de dezvoltare, permeabilitatea placentară este destul de redusă, deoarece membranele vilozitare nu au fost încă reduce până la grosimea minimă. Totuși, pe măsură ce placenta se maturizează, permeabilitatea crește progresiv până în ultima lună de sarcină.

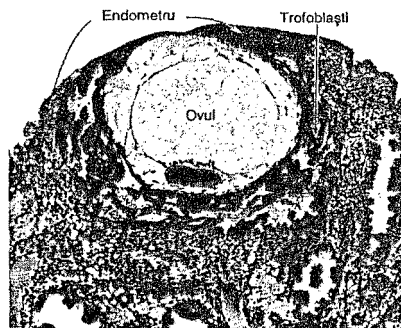


Fig.56-2. Implantarea blastocistului uman; se observă digestia trofoblastică și invazia endometriului (colecția Dr. Arthur Hertig)

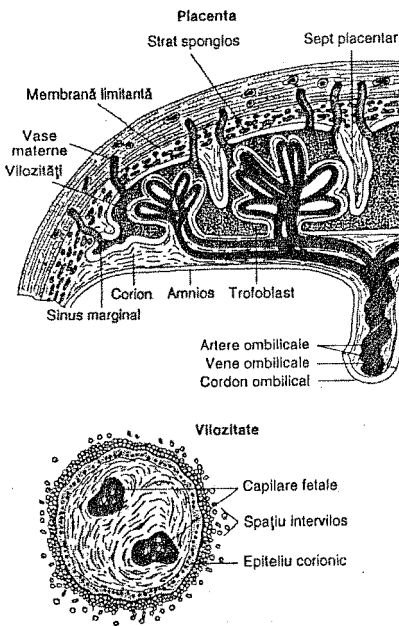


Fig.56-3. Sus, organizarea placentei mature. Jos, interrelația dintre singele fetal din capilarele vilozite și singele matern din spațiile intervilozite. (Modificat după Gray și Goss: Anatomy of the Human Body, 25^{ed.}, 1948. Philadelphia, Lea & Fabiger and from Arey: Developmental Anatomy, 7th ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1974)

Difuziunea oxigenului prin membrana placentară. Pentru difuziunea oxigenului prin membrana placentară se aplică aproape exact aceleași principii ca și în cazul membranei pulmonare; aceste principii au fost discutate în capitolul 28. Oxigenul dizolvat în singele din sinusurile placentare mari trece pur și simplu prin membrana vilozităților în singele fetal datorită unui gradient de presiune al oxigenului între singele matern și cel fetal. PO_2 medie în singele matern din sinusurile placentare este de aproximativ 50 mm Hg către sfârșitul sarcinii, iar PO_2 medie în singele care părăsește vilozitățile și se întoarce la făt după ce a fost oxigenat este de aproximativ 30 mm Hg. De aceea, gradientul mediu pentru difuziunea oxigenului prin membrana placentară este de aproximativ 20 mm Hg.

S-ar putea pune întrebarea cum de este posibil ca fătul să obțină suficient oxigen când singele fetal ce părăsește placenta are o PO_2 de numai 30 mm Hg. Totuși, cea mai mare parte din hemoglobina fătului este *hemoglobina fetală*, un tip de hemoglobină sintetizată la făt înainte de naștere. La aceste valori scăzute ale PO_2 , hemoglobina fetală poate transporta cu 20-30% mai mult oxigen decât hemoglobina maternă.

De asemenea, *concentrația hemoglobinei în singele fetal este cu aproximativ 50% mai mare decât la mamă*, ceea ce este de asemenea un factor important ce crește cantitatea de oxigen transportată la țesuturile fetale.

Difuziunea dioxidului de carbon prin membrana placentară. Dioxidul de carbon se formează continuu în

țesuturile fetale, în același fel în care se formează în țesuturile materne. Singura cale de excreție a dioxidului de carbon este prin placenta. În singele fetal PCO_2 urcă până la 48 mm Hg, spre deosebire de 40-45 mm Hg în singele matern. Astfel, se dezvoltă un mic gradient de presiune a dioxidului de carbon de o parte și de cealaltă a membranei placentare, dar acesta este suficient pentru a permite o difuziune adecvată a dioxidului de carbon din singele fetal către cel matern, deoarece extrema solubilitate a dioxidului de carbon în apa membranei placentare permite dioxidului de carbon să difuzeze de 20 de ori mai rapid decât oxigenul.

Difuziunea substanțelor nutritive prin membrana placentară. Celelalte substraturi metabolice de care fătul are nevoie difuzează în singele fetal în același mod cu oxigenul. De exemplu, nivelul glucozei în singele fetal este de regulă cu 20-30% mai scăzut decât nivelul glucozei în singele matern, deoarece glucoza este rapid metabolizată de făt. Aceasta va determina o difuziune rapidă a noi cantități de glucoză din singele matern în singele fetal.

Datorită mării solubilități a acizilor grași prin membranele celulare, și aceștia difuzează din singele matern în singele fetal. De asemenea și substanțe ca potasiul, sodiul și clorul difuzează din singele matern în singele fetal.

Absorbția activă la nivelul membranei placentare. Celulele care captează suprafețele externe ale vilozităților sunt capabile să absoarbă activ anumite substanțe nutritive din singele matern către placenta, cel puțin în cursul primei jumătăți a sarcinii, și poate chiar în decursul întregii perioade de gestație. De exemplu, concentrația de *aminoacizi* măsurată în singele fetal este mai mare decât în singele matern, iar *calciul* și *fosfatul anorganic* se află în concentrații mai mari în singele fetal decât în cel matern. Aceste efecte arată că membrana placentară este capabilă să absoarbă activ mici cantități din anumite substanțe chiar și în ultima parte a sarcinii.

Excreția prin membrana placentară. În același mod în care dioxidul de carbon difuzează din singele fetal în singele matern, și alți produși de excreție formați la nivelul fătului difuzează în singele matern și sunt apoi excretați de rinichii mamei o dată cu producția sa proprie de excreție. Ei includ mai ales produși finali cum ar fi *ureea*, *acidul uric* și *creatinina*. De exemplu, nivelul ureei în singele fetal este numai cu puțin mai mare decât în singele matern, deoarece ureea difuzează cu mare ușurință prin membrana placentară.

FACTORII HORMONALI ÎN TIMPUL SARCINII

În timpul sarcinii, placenta produce cantități mari de *gonadotropină corionică umană*, *estrogeni*, *progesteron* și *somatotropină corionică umană*, primul dintre aceștia și poate și al patrulea, fiind esențiali pentru continuarea sarcinii.

Gonadotropina corionică umană și efectele sale - persistența corpului galben și împiedicarea menstruației

În mod normal, menstruația se produce la aproximativ 14 zile după ovulație, în care moment cea mai mare parte a endometriului secretor uterin se desprinde de peretele uterului

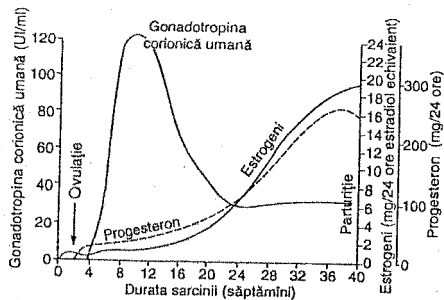


Fig. 56-4. Ratele secreției de estrogeni, progesteron și gonadotropină corionică în diferitele stadii ale sarcinii.

și este expulzat la exterior. Dacă acest lucru s-ar întâmpla după implantarea oului, sarcina s-ar termina. Totuși, acest fapt este preîntâmpinat de secreția de gonadotropină corionică umană, după cum urmează:

Simultan cu dezvoltarea celulelor trofoblastice din ou, încă în fazele precoce de diviziune, gonadotropina corionică umană este secretată în lichidele materne. După cum se vede în fig. 56-4, secreția acestui hormon poate fi măsurată prima dată la 8 zile după ovulație, exact atunci când oul se plantează în endometru. Apoi, rata secreției crește rapid până la un maxim la aproximativ 8 săptămâni după ovulație, și scade treptat la o valoare relativ scăzută după 16-20 de săptămâni de la ovulație.

Funcția gonadotropinei corionice umane. Gonadotropina corionică umană este o glicoproteină cu o greutate moleculară de 39.000 și cu o structură și o funcție foarte asemănătoare hormonului luteinizant secretat de hipofiză. De departe cea mai importantă funcție a sa este de a împiedica involuția normală a corpului galben la sfârșitul ciclului menstrual feminin. Ea stimulează chiar corpul galben să secrete cantități și mai mari din hormonii săi obișnuiți, progesteron și estrogeni. Excesul de hormoni face endometrul să continue să crească și să stocheze cantități mari de substanțe nutritive suplimentare, și nu să fie pierdut prin menstruație.

Dacă se îndepărtează corpul galben înainte de aproximativ a șaptea până la a unsprezecea săptămână de sarcină, se produce de obicei avort spontan, dar după această perioadă, placenta însăși secretă cantități suficiente de progesteron și de estrogeni pentru a menține sarcina.

Efectele gonadotropinei corionice umane asupra testiculelor fetale. Gonadotropina corionică umană exercită și un *efect de stimulare a celulelor interstițiale* testiculare, determinând producția de testosteron de către feții de sex masculin. Această mică secreție de testosteron în cursul gestației este factorul care determină creșterea organelor sexuale masculine la făt. Câte sfârșitul sarcinii, testosteronul secretat de testiculele fetale determină și coborarea testiculelor în scrot.

Secreția de estrogeni de către placenta

Placenta, ca și corpul galben, secretă atât estrogeni cât și progesteron. Fig. 56-4 arată că producția zilnică de estrogeni placentari crește marcat, până la de 30 de ori normalul, către sfârșitul sarcinii.

Funcția estrogenilor în timpul sarcinii. În capitoul precedent în discuția despre estrogeni, s-a accentuat faptul că acești hormoni exercită, în principal, o funcție proliferativă asupra anumitor organe reproducătoare sau asociate. În timpul sarcinii, cantitățile extreme de estrogeni determină (1) mărirea uterului, (2) mărirea sânilor și creșterea țesutului glandular al sânilor, și (3) mărirea organelor genitale externe feminine.

De asemenea, estrogenii relaxează diversele ligamente pelvice, astfel încât articulațiile sacroiliace devin relativ mobile iar simfiza pubiană elastică. Aceste modificări facilitează trecerea fătului prin canalul pelvian.

Există suficiente motive pentru a se presupune că estrogenii afectează și dezvoltarea fătului în cursul sarcinii, influențând de exemplu rata reproducerii celulare la embrionul de vîrstă mică.

Secreția de progesteron de către placenta

Și progesteronul este un hormon esențial pentru sarcină. În plus față de secreția în cantități moderate de către corpul galben la începutul sarcinii, el este secretat în cantități foarte mari de către placenta, în medie un sfert de gram pe zi către sfârșitul sarcinii. Într-adevăr, rata secreției progesteronului crește de aproape zece ori în timpul sarcinii, după cum se vede în fig. 56-4.

Efectele speciale ale progesteronului, care sînt esențiale pentru desfășurarea normală a sarcinii, sînt următoarele:

1. După cum s-a accentuat mai devreme, progesteronul provoacă dezvoltarea de celule deciduale în endometru, aceste celule avînd un rol important în nutriția embrionului în fazele timpurii de dezvoltare.
2. Progesteronul are un efect special de scădere a contractilității uterului gravid, împiedicînd astfel ca prin contracțiile uterine să se producă un avort spontan.
3. Progesteronul contribuie și la dezvoltarea oului înainte de implantare, deoarece el stimulează în mod specific creșterea secrețiilor trompelor uterine și ale uterului pentru a asigura materialul nutritiv necesar dezvoltării morulei și blastocistului. Există motive să se creadă și că progesteronul afectează și diviziunea celulară în dezvoltarea precoce a embrionului.
4. Progesteronul secretat în timpul sarcinii ajută și la pregătirea sînilor pentru lactație, după cum se va discuta mai tîrziu în capitol.

Somatomotropina corionică umană

Recent a fost descoperit un nou hormon, numit somatomatotropina corionică umană. El este o proteină cu o greutate moleculară de aproximativ 38.000, care începe să fie secretată cam din a cincea săptămână de sarcină și crește progresiv în tot restul sarcinii. Somatomatotropina corionică are mai multe efecte importante:

În primul rînd, cînd este administrată la diferite tipuri de animale inferioare, somatomatotropina umană produce dezvoltarea cel puțin parțială a sînilor.

În al doilea rînd, acest hormon are slabe acțiuni similare celor ale hormonului de creștere, determinînd depunerea de proteine în țesuturi în același mod ca și hormonul de creștere.

În al treilea rînd, s-a descoperit recent că somatomatotropina corionică umană are acțiuni importante atît pe metabolismul glucidic cît și pe cel lipidic matern, efecte probabil importante pentru nutriția fătului. Hormonul determină scăderea utilizării de glucoză de către mamă, lăsînd cantități mai mari de glucoză disponibile pentru făt. Hormonul favorizează și eliberarea de acizi grași liberi din depozitele adipoase ale mamei, oferind astfel o sursă alternativă de energie pentru metabolismul ei.

De aceea se conturează ideea că somatomatotropina corionică umană este un hormon cu acțiune metabolică generală care are implicații nutriționale specifice și pentru mamă și pentru făt.

RĂSPUNSUL MAMEI LA SARCINĂ

Prezența în uter a unui făt în creștere adaugă o încărcătură fiziologică suplimentară mamei, și în mare parte răspunsul matern la sarcina se datorează acestei încărcături crescute. Oricum, efectele speciale includ cele ce urmează:

Fluxul de sînge placentar; debitul cardiac. În timpul stadiilor avansate ale gestației, prin circulația placentară a mamei circulă în fiecare minut aproximativ 625 ml de sînge. Acest flux crește debitul cardiac al mamei în același fel ca și sînturile arteriovenoase. Acest factor, la care se adaugă și o creștere a metabolismului mamei, determină o creștere a debitului cardiac matern cu 30-40% peste normal.

Volumul sanguin al mamei. Volumul de sînge matern cu puțin timp înainte de nașterea copilului este cu aproximativ 30% mai mare decît normal. Această creștere se datorează cel puțin în parte secreției crescute de aldosteron și de estrogeni în timpul sarcinii, acești hormoni provocînd creșterea retenției hidrice de către rinichi.

În momentul nașterii copilului, mama are 1-2 litri de sînge suplimentar în sistemul său circulator. Din acesta, în timpul expulziei fătului se pierde în mod normal numai un sfert, asigurînd mamei un considerabil factor de siguranță.

Nutriția în timpul sarcinii. Fătul în creștere își rezervă prioritatea pentru multe din elementele nutritive din corpul mamei, și multe porțiuni ale fătului continuă să se dezvolte chiar dacă mama nu consumă o dietă suficient de hrînitoare.

De departe cea mai intensă creștere a fătului are loc în ultimul trimestru de sarcină; greutatea copilului aproape se dublează în ultimele două luni de sarcină. De obicei, mamele nu absorb din tractul gastrointestinal în ultima lună cantități de proteine, calciu, fosfor și fier suficiente pentru făt. Totuși, de la începutul sarcinii organismul matern a stocat aceste substanțe pentru a fi folosite în ultimele luni de sarcină. O parte din stocare se face în placenta, dar cea mai mare parte folosește depozitele materne obișnuite.

Dacă în alimentația mamei nu sînt prezente elementele nutritive adecvate, în timpul sarcinii pot apărea o serie de carențe la mamă. Asemenea deficiențe apar adesea pentru calciu, fosfați, fier și vitamine. De exemplu, fătul are nevoie de aproximativ 375 mg de fier pentru a-și forma sîngele, și mama mai are nevoie de încă 600 mg pentru a-și forma propriul ei sînge suplimentar. Stocul normal de fier nehemoglobinic al mamei la începutul sarcinii este de numai 100 mg. De aceea, în general obstetricienii suplimentează dieta mamei cu substanțele necesare. Este extrem de important ca mama să primească cantități mari de vitamina D, deoarece deși fătul consumă o cantitate mică de calciu, chiar și în mod normal calciul se absoarbe slab din tractul

gastrointestinal. În fine, cu puțin înainte de naștere, în dieta mamei se adaugă adesea vitamina K, astfel încît copilul să aibă suficientă protrombină pentru a preveni hemoragia postnatală.

Lichidul amniotic și formarea sa. În mod normal, volumul lichidului amniotic (lichidul care înconjură fătul în uter) este între 500 ml și 1 litru. Studiile cu izotopi ale ratei formării lichidului amniotic arată că, în medie, apa lichidului amniotic este complet înlocuită la fiecare 3 ore, iar electroliții sodiu și potasiu sînt înlocuiți la fiecare 15 ore. Și totuși, în mod curios, sursele lichidului și punctele de reabsorbție sînt în mare parte necunoscute. O parte din lichid provine din excreția renală a fătului, iar o parte din absorbția acestuia se petrece pe calea tractului gastrointestinal fetal. Se crede că aproximativ jumătate din turnover-ul lichidului se petrece prin membranele amniotice.

Preeclampsia și eclampsia

În jur de 4% din femeile însărcinate dezvoltă o creștere rapidă a tensiunii arteriale asociată cu pierdere mare de proteine prin urină într-un moment oarecare din ultimele 4 luni de sarcină. Această condiție, numită *preeclampsie*, este adesea caracterizată prin retenție de apă și sare de către rinichi, creștere în greutate și dezvoltarea edemelor. În plus, se produc spasme arteriale în multe regiuni ale corpului, cele mai semnificative fiind în rinichi, creier și ficat. Se reduce atît fluxul sanguin renal cît și rata filtrării glomerulare, modificări ce sînt exact opuse celor ce se petrec la gravida normală. Efectele renale sînt produse măcar parțial de îngroșarea membranei glomerulare, ce conține un depozit proteic pe membrana bazală.

S-au făcut multiple încercări pentru a demonstra că preeclampsia este produsă de excesul de hormoni placentari sau suprarenali, dar dovada bazei hormonale încă lipsește. O altă ipoteză plauzibilă ar fi că preeclampsia rezultă dintr-un tip oarecare de autoimunitate sau alergie datorat prezenței fătului. Într-adevăr, simptomele acute dispar în cîteva zile după nașterea copilului.

Eclampsia este un grad sever de preeclampsie caracterizat prin spasticitate vasculară extremă în întreg organismul, convulsii clonice urmate de comă, diureză mult scăzută, disfuncție hepatică, adesea hipertensiune extremă, și o stare toxică generalizată a organismului. De obicei, ea apare înainte de parturiție. Fără tratament, un procent foarte mare din pacientele eclamplice mor. Totuși mortalitatea a fost redusă sub 1% cu o utilizare optimă și imediată a drogurilor vasodilatatoare cu acțiune rapidă pentru a reduce tensiunea arterială la normal, urmată de întreruperea imediată a sarcinii – prin operația cezariană dacă este nevoie.

PARTURIȚIA

Contractilitatea uterină crescută în apropierea termenului

Parturiția înseamnă pur și simplu procesul prin care copilul este născut. La sfârșitul sarcinii, uterul devine din ce în ce mai excitabil pînă cînd în cele din urmă el începe contracții ritmice puternice cu o asemenea forță încît copilul este expulzat. Cauza exactă a activității uterine crescute nu se cunoaște, dar cel puțin

două categorii de efecte conduc către contracțiile culminante răspunzătoare de parturiri; acestea sînt, în primul rînd, modificări hormonale progresive care determină creșterea excitabilității musculaturii uterine și, în al doilea rînd, modificările mecanice progresive datorate mării copilului.

Factorii hormonal care determină creșterea contractilității uterine.

Raportul dintre estrogeni și progesteron. Progesteronul inhibă contractilitatea uterină în timpul sarcinii, ajutînd astfel la prevenirea expulziei fătului. Pe de altă parte, estrogenii au o tendință clară de a crește gradul contractilității uterine. Amîndoi acești hormoni sînt secretați în cantități progresiv crescînde în tot cursul sarcinii, dar începînd cu luna a șaptea, secreția de estrogeni crește mai mult decît cea de progesteron. De aceea, s-a afirmat că *raportul estrogeni/progesteron* crește suficient către sfîrșitul sarcinii pentru a fi măcar în parte răspunzător de contractilitatea uterină crescută.

Efectul oxitocinei asupra uterului. Oxitocina este un hormon secretat de hipofiza posterioară, care produce în mod specific contracție uterină (vezi capitolul 49). Experimentele pe animale au arătat ca iritația sau întinderea colului uterin, cum se întîmplă la sfîrșitul sarcinii, determină reflexe neurogenice care măresc rata secreției oxitocinei. Așadar, acest hormon ajută probabil considerabil la creșterea contracțiilor uterine.

Factorii mecanici care cresc contractilitatea uterului
Intinderea musculaturii uterine. Simpla întindere a organelor cu musculatură netedă le crește de obicei contractilitatea. În plus, întinderea intermitentă, ca cea produsă în uter datorită mișcărilor fătului, pot de asemenea declanșa contracția musculaturii netede.

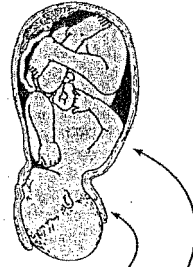
Rețineți mai ales că gemenii sînt născuți în medie cu *19 zile* mai devreme decît copiii unici, ceea ce accentuează asupra importanței întinderii mecanice pentru favorizarea parturirii.

Intinderea sau iritația cervixului. Există mulți le motive să se creadă că întinderea sau iritația colului uterin este deosebit de importantă pentru a declanșa direct contracțiile uterine. Mecanismul acestui efect este probabil transmiterea potențialelor de acțiune chiar prin mușchiul uterin, de la cervix la corpul uterin.

Inceputul travaliului – o teorie de inițiere a sa prin feedback pozitiv

În cursul majorității lunilor de sarcină uterul trece prin episoade periodice de contracții ritmice slabe și lente, numite *contracțiile Braxton Hicks*. Acestea devin progresiv mai puternice către sfîrșitul sarcinii; uneori ele se transformă brusc, în câteva ore, în contracții excepționale de puternice care încep să întindă cervixul, și mai tirziu forțează copilul să înainteze prin canalul pelvian. Acest proces poartă numele de travaliu, iar contracțiile puternice care duc în final la parturiri sînt denumite *contracțiile travaliului*.

Pe baza unei noi înțelegeri în ultimii ani a sistemelor de control, a fost propusă o teorie pentru a explica pe baza feedback-ului pozitiv debutul travaliului. Această teorie sugerează că întinderea cervixului de către capul fătului ajunge în cele din urmă să fie suficient de puternică pentru a declanșa o creștere reflexă a contractilității corpului uterin. Aceasta împinge copilul înainte, ceea ce va destinde și mai mult cervixul și va iniția un nou ciclu. Astfel procesul se continuă iarăși și iarăși, pînă ce copilul este expulzat. Această



1. Capul copilului întinde colul...
2. Colul întins determină contracții ale fundului uterin
3. Contracțiile fundului uterin împing copilul în jos și întinde mai mult colul uterin...
4. Ciclul se repetă din nou, iar și iar...

Fig.56-5. Teoria inceperii contracțiilor uterine puternice în timpul travaliului.

teorie este ilustrată în fig.56-5. Cunoaștem deci cel puțin două feedback-uri pozitive care ar putea duce la nașterea copilului, după cum urmează:

(1) Intinderea cervixului determină întregul corp uterin să se contracte, ceea ce va întinde și mai mult cervixul datorită împingerii în jos a capului copilului. (2) Intinderea cervicală stimulează și hipofiza să secrete oxitocină, care este o altă cauză de creștere a contractilității uterine.

Pentru a rezuma teoria, putem afirma că există mulți factori care cresc contractilitatea uterină către sfîrșitul sarcinii. Este posibil ca o contracție uterină să fie suficient de puternică pentru a irita destul uterul astfel încît să-i crească și mai mult contractilitatea printr-un feedback pozitiv, și să dea naștere unei a doua contracții uterine mai puternice decît prima, unei a treia mai puternice decît a doua și așa mai departe. O dată ce aceste contracții devin suficient de puternice pentru a determina acest tip de feedback crescător, cu fiecare contracție mai mare decît precedenta, procesul se continuă pînă la desăvîrșire.

Contracțiile musculaturii abdominale în timpul travaliului

După ce contracțiile travaliului devin puternice și dureroase, reflexe neurogene ce pornesc de la canalul pelvian la măduva spinării și de aici înapoi la mușchii abdominali determină contracții intense ale mușchilor abdominali în paralel cu contracțiile uterine. Contracțiile abdominale se adaugă considerabil forțelor feedback-ului pozitiv care duc la expulzia copilului.

Mecanica parturirii

La începutul travaliului, contracțiile puternice apar numai la fiecare 30 de minute. Pe măsură ce travaliul progresează, contracțiile ajung să apară la fiecare 1 pînă la 3 minute, și intensitatea contracțiilor crește mult cu numai o scurtă perioadă de relaxare între contracții.

Contracțiile combinate ale musculaturii uterine și abdominale în cursul nașterii copilului exercită asupra fătului o forță de

împingere în jos de aproximativ 11 kilograme în cursul fiecărei contracții puternice. Din fericire, contracțiile travaliului se produc intermitent, deoarece contracțiile puternice stînjesc sau uneori chiar opresc fluxul de sînge prin placenta și ar produce moartea fătului dacă contracțiile ar fi continue.

În 19 nașteri din 20, prima parte din corpul copilului expulzat este capul; în majoritatea celorlalte situații sînt prezentate mai întîi fesele. Capul acționează ca un împingător pentru a deschide structurile canalului pelvian pe măsură ce fătul este forțat să înainteze în jos.

Primul mare obstacol în expulzia fătului este colul uterin. Către sfîrșitul sarcinii, acesta devine moale, ceea ce-i permite întinderea cînd durerile travaliului determină contracțiile corpului uterin. Așa numita *prima etapă a travaliului* este perioada de dilatație cervicală progresivă, care se continuă pînă cînd deschiderea cervicală este la fel de mare ca și capul fătului. Această perioadă durează de obicei între 8 și 24 de ore la primipare, dar adesea numai cîteva minute dacă mama a avut multe nașteri.

O dată ce colul s-a dilatat complet, se rup de obicei membranele fetale, și lichidul amniotic se pierde prin vagin. Apoi capul copilului înaintează rapid prin canalul pelvian și, cu forța suplimentară de sus, continuă să-și deschidă drumul prin canal pînă ce se realizează nașterea. Aceasta este a *doua etapă a travaliului*; ea poate dura între un minut după multe nașteri, și pînă la jumătate de oră sau mai mult la prima naștere.

Separarea și expulzia placentei

În timpul următoarelor 10 pînă la 45 de minute după nașterea copilului, uterul se contractă pînă la o dimensiune foarte mică, ceea ce produce un efect de *forfecare* între pereții uterului și placenta și separarea consecutivă a placentei din locul său de implantare. Separarea placentei deschide sinusurile placentare și determină sîngerare. Totuși, sîngerarea este limitată la o medie de 350 ml prin următorul mecanism: fibrele musculare netede ale musculaturii uterine sînt aranjate "în opturi" în jurul vaselor de sînge în trecerea lor prin peretele uterin. De aceea, contracția uterului după expulzia fătului contractă vasele care alimentau anterior placenta cu sînge.

Durerile travaliului

Cu fiecare contracție uterină, mama trăiește o durere considerabilă. Durerea la începutul travaliului se datorează în principal hipoxiei mușchiului uterin rezultat din compresia vaselor de sînge aferente uterului. Aceste dureri ale travaliului diminuează considerabil cînd se secționază *nervii hipogastrici*, care duc fibrele senzoriale ce pleacă de la uter. În a doua etapă a travaliului, cînd fătul este expulzat prin canalul pelvian, dureri mult mai severe se datorează întinderii cervicale, întinderii perineale și întinderii sau ruperii structurilor canalului vaginal însuși. Aceste dureri sînt transmise prin nervii somatici, și nu prin nervii hipogastrici.

Involuția uterului

Uterul involuează în cursul primelor 4-5 săptămîni după parturiri. Greutatea sa ajunge într-o săptămîină la mai puțin de jumătate din greutatea sa imediat după naștere, iar în 4 săptămîni poate ajunge la fel de mică ca și înainte de sarcină.

În timpul involuției precoce a uterului, situsul placentar al endometriului se autolizează, determinînd o scurgere vaginală cunoscută sub numele de *lohiu*, care este mai întîi sanguinolentă și mai apoi seroasă, și continuă în total vreme de aproximativ o săptămîină și jumătate. După acest timp, suprafața endometrială va redeveni reepitelizată și gata pentru o viață sexuală normală în afara unei noi sarcini.

LACTAȚIA

Dezvoltarea sînilor

Sinii încep să se dezvolte la pubertate; această dezvoltare este stimulată de estrogenii ciclurilor sexuale lunare care stimulează creșterea stromei și sistemului de ducte plus depunerea de grăsime pentru a da volum sînilor. Totuși, în timpul sarcinii se petrece o creștere adițională importantă, și țesutul glandular devine numai atunci complet dezvoltat pentru producția de lapte propriu-zis.

Pe toată durata sarcinii, cantitățile enorme de estrogeni secretați de placenta – plus cantitățile adiționale de hormon de creștere, prolactină și alți hormoni – stimulează sistemul de ducte al sînilor să crească și să se ramifice. Simultan crește și stroma sînilor, în ea depunîndu-se mari cantități de grăsime.

Apoi acțiunea progesteronului determină creșterea lobulilor, înmugurirea alveolelor și dezvoltarea caracteristicilor secretorii în toate celulele alveolelor, efecte care se produc în majoritate ca răspuns la cantitatea foarte mare de progesteron secretată de placenta în timpul sarcinii.

Inițierea lactației – funcția prolactinei

Deși estrogenii și progesteronul sînt esențiali pentru dezvoltarea anatomică a sînilor în timpul sarcinii, amîndoi acești hormoni au și un efect specific de a inhiba de fapt secreția de lapte. Pe de altă parte, hormonul *prolactină* are exact efectul opus, favorizarea secreției de lapte. Acest hormon este secretat de hipofiza anterioară a mamei, și concentrația sa în sînge crește în mod constant din a cincea săptămîină de sarcină pînă la nașterea copilului, la care moment are o valoare foarte mare, de obicei de circa zece ori nivelul normal negravid. Acest fapt este ilustrat în fig.56-6. În plus, placenta secretă cantități mari de *somatomotropină corionică umară*, care are de asemenea ușoare proprietăți lactogene, susținînd astfel prolactina hipofizară maternă. Chiar așa, datorită supresiei de către estrogeni și progesteron, pînă la nașterea copilului se secretă în fiecare zi numai cîteva mililitri de lichid. Acest lichid se numește *colostru*; el conține practic aceleași concentrații de proteine și lactoză ca și laptele, dar nu conține aproape deloc grăsimi, și rata sa maximă de producție este de aproximativ 1/100 din rata producției de lapte ulterioare.

Imediat după nașterea copilului, pierderea bruscă a secreției de estrogeni și de progesteron de către placenta permite efectului lactogenic al prolactinei hipofizare materne să-și exercite rolul sau natural de stimulare a secreției lactate, și în 2-3 zile sinii încep să secrete cantități abundente de lapte în locul colostrului.

După nașterea copilului, *nivelul bazal* al secreției de prolactină revine în următoarele cîteva săptămîni pînă la nivelul negravid, după cum se vede în fig.56-6. Totuși, de fiecare dată cînd mama își alăptează copilul, impulsurile

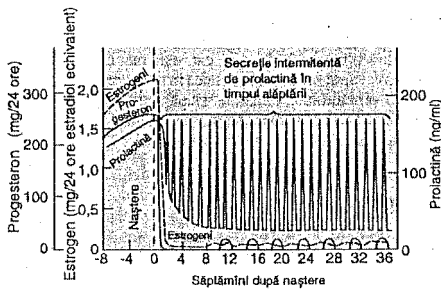


Fig. 56-6. Modificările ratei secreției de estrogeni, progesteron și prolactină de la 8 săptămâni înainte de naștere până la 36 de săptămâni după. Se observă în special scăderea secreției de prolactină până la nivelul bazal în decurs de câteva săptămâni, dar și perioade intermitente de secreție marcată de prolactină (aproximativ 1 oră) în și după perioada de alăptare.

nervoase transmise de la mamele la hipotalamus determină o creștere de aproximativ zece sau douăzeci de ori a secreției de prolactină ce durează circa o oră, ceea ce se vede de asemenea din figură. Prolactina, la rândul său, acționează asupra sinșilor pentru a furniza laptele pentru următorul alăptat. Dacă creșterea secreției de prolactină lipsește, dacă este blocată ca urmare a lezării hipotalamice sau hipofizare, sau dacă alăptarea nu este continuată, sinșii își pierd în câteva zile capacitatea de a produce lapte. Totuși, producția de lapte poate continua și după ce copilul continuă să sugă, dar în mod normal rata producției laptelui scade considerabil după 7-9 luni.

Controlul hipotalamic al secreției de prolactină. Deși secreția majorității hormonilor antehipofizari este crescută de factori de eliberare neurosecretori transmiși de la hipotalamus la hipofiza anterioară prin sistemul port hipotalamo-hipofizar, secreția de prolactină este în mod normal controlată de un efect exact opus. Hipotalamusul sintetizează un hormon inhibitor al prolactinei (PIH). Acest hormon este probabil mica amină dopamina. În condiții normale, la hipofiza anterioară se transmit cantități mari de PIH astfel încât rata normală a secreției de prolactină este foarte mică. Totuși, se bănuiește că, în timpul lactației, factorul de eliberare al prolactinei (PRF) poate fi produs intermitent în timpul alăptării, provocând virfurile de secreție a prolactinei ce apar în acel moment.

Procesul de ejecție în cursul secreției lactate – rolul oxitocinei

Laptele este secretat continuu în alveolele sinșilor, dar el nu curge cu ușurință din alveole în sistemul de ducte și prin urmare de obicei nu curge continuu prin mameleane. Laptele trebuie ejectat din alveole în ducte pentru a face posibilă alăptarea. Acest proces se datorează unei combinații de reflexe neurogene și hormonale implicând hormonul oxitocină după cum urmează:

Când copilul sugă la sân, se transmit impulsuri senzoriale prin nervii somatici la măduva spinării și de aici la hipotalamus, provocând astfel secreția de oxitocină. Acest hormon ajunge prin sânge la sinși, unde determină contracția celulelor mioepiteliale ce înconjoară pereții externi ai

Tabel 56-1 COMPOZIȚIA PROCENTUALĂ A LAPTELUI

	Lapte uman	Lapte de vacă
Apă	88,5	87,0
Grăsimi	3,3	3,5
Lactoza	6,8	4,8
Cazelnă	0,9	2,7
Lactalbumină și alte proteine	0,4	0,7
Electroliti	0,2	0,7

alveolelor, expulzând astfel laptele din alveole în ducte. Astfel, la 30 de secunde până la un minut de când copilul începe să sugă, laptele începe să curgă. Acest proces poartă numele de **ejecția laptelui**.

Suptul la un sân face laptele să curgă nu numai la un sân ci și la cel opus. De asemenea, este deosebit de interesant că plinsetul copilului este adesea un impuls suficient pentru a provoca ejecția laptelui.

Compoziția laptelui și epuizarea metabolică a mamei datorată lactației

În tabelul 56-1 sînt trecute componentele laptelui uman și ale laptelui de vacă.

La nivelul lactației maxime se pot forma 1,5 l de lapte în fiecare zi. La această cantitate de lapte, o mare cantitate de substraturi metabolice sînt luate de la mamă. De exemplu, în fiecare zi în lapte se găesc aproximativ 50 de grame de grăsimi și aproximativ 100 de grame de lactoză care trebuie să derive din glucoza mamei. De asemenea, se pot pierde zilnic 2-3 grame de fosfați de calciu, și dacă mama nu bea cantități mari de lapte și nu are un aport adecvat de vitamina D, pierderea de calciu și fosfați prin lactație va fi cu mult mai mare decît aportul acestor substanțe. Pentru a acoperi pierderea de fosfați și de calciu, glandele paratiroide se măresc mult, și oasele se decalcifică progresiv. Problema decalcifierii de obicei nu este foarte mare în cursul sarcinii, dar poate deveni o problemă serioasă în cursul lactației.

CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA FUNCȚIONALĂ A FĂTULUI

În cursul primelor 2-3 săptămîni de gestație, fătul rămîne la dimensiuni aproape microscopice, dar apoi dimensiunile sale cresc aproape proporțional cu vîrsta. La 12 săptămîni lungimea fătului este de aproximativ 10 cm; la 20 de săptămîni de aproximativ 25 cm, și la termen (40 de săptămîni) de aproximativ 53 cm. Deoarece greutatea fătului este proporțională cu cubul lungimii, greutatea crește aproximativ proporțional cu cubul vîrstei fătului. Greutatea fătului nu reprezintă decî aproape nimic în primele luni, și ajunge la numai jumătate de kilogram la 5,5 luni de gestație. Apoi în cursul ultimului trimestru de sarcină, fătul cîștigă foarte mult în greutate, astfel încît cu 2 luni înainte de naștere greutatea este în medie de 1,5 kg; la o lună înainte de naștere 2 kg, și la naștere, 3,2 kg.

Dezvoltarea sistemelor de organe fetale

În cursul primei luni după fecundarea oului, toate organele diferite ale fătului sînt deja cel puțin în parte formate, iar în cursul următoarelor 2-3 luni sînt stabilite micile detalii ale diferitelor organe. După a patra lună, organele fătului sînt în linii generale aceleași cu ale copilului nou-născut, inclusiv cele mai mărunte structuri ale organelor. Totuși, dezvoltarea celulară a acestor structuri este de obicei departe de a fi definitivă, și are nevoie de cele 5 luni de sarcină rămase pentru maturare deplină. Chiar și la nașterea celulele anumitor structuri, mai ales din sistemul nervos, rinichi și ficat, încă nu sînt complet dezvoltate, după cum se va discuta în detaliu mai tîrziu în capitol.

Sistemul circulator. Inima umană începe să bată în timpul celei de-a patra săptămîni după fecundație, contractîndu-se la o frecvență de aproximativ 65 bătăi pe minut. Frecvența crește constant pe măsură ce fătul crește și ajunge la aproximativ 140 pe minut imediat înainte de naștere.

Formarea celulelor sanguine. Hematiile nucleate încep să se formeze în sacul vitelin și în straturile mezoteliale ale placentei din a treia săptămîna a dezvoltării fetale. O săptămîna mai tîrziu încep să se formeze hematiile anucleate de către mezenchimul fetal și de către endoteliul vaselor de sînge fetale. Apoi, în aproximativ a șasea săptămîna și ficatul începe să formeze celule sanguine, iar în a treia lună și splina și alte tesuturi limfoide din organism încep să formeze celule sanguine. În fine, cam din a treia lună, măduva osoasă începe să producă din ce în ce mai multe hematii și leucocite în timp ce celelalte structuri își pierd complet capacitatea de a produce celule sanguine, cu excepția limfocitelor.

Sistemul respirator. Este evident că în timpul vieții fetale respirația nu se poate desfășura. Se realizează totuși mișcări respiratorii începînd cu sfîrșitul primului trimestru de sarcină. Stimulii tactili și asfizia fetală mai ales determină mișcări respiratorii.

Sistemul nervos. Majoritatea reflexelor periferice ale fătului sînt bine dezvoltate în a treia sau a patra lună de sarcină. Unele funcții înalte mai importante ale sistemului nervos sînt totuși încă nedezvoltate chiar la naștere. Într-adevăr, mielinizarea unor cîi majore ale sistemului nervos central se desăvîrșește abia după aproximativ un an de viață postnatală.

Tractul gastrointestinal. Chiar și la mijlocul sarcinii, fătul ingeră și absoarbe cantități mari de lichid amniotic, iar în decursul ultimelor 2-3 luni, funcțiile gastrointestinale se apropie de cele ale unui nou-născut normal. În tractul gastrointestinal se formează continuu mici cantități de meconiu, care este excretat din intestin în lichidul amniotic. Meconiul este alcătuit în parte din reziduuri neabsorbite ale lichidului amniotic, și parte din produsele excretoare de la mucoasa și glandele gastrointestinale.

Rinichii. Rinichii fetali sînt capabili de a excreta urina cel puțin în ultima jumătate a sarcinii, și în mod normal se produce urinarea *in utero*. Totuși, sistemele renale de control al reglării balanței hidro-electrolitice și acido-bazice sînt aproape inexistente pînă după mijlocul vieții fetale și nu ating dezvoltarea completă pînă aproximativ la o lună după naștere.

ADAPTAREA COPILULUI LA VIAȚA EXTRAUTERINĂ

Inceputul respirației

Cel mai evident efect al nașterii asupra copilului este pierderea legăturii placentare cu mama, și prin urmare

pierderea mijloacelor de susținere metabolică; de departe cea mai importantă adaptare imediată de care copilul are nevoie este să înceapă să respire.

Cauza respirației la naștere. După o expulzie complet normală de către o mamă care nu a fost deprimată de anestezie, copilul începe de obicei să respire imediat și are de la bun început un ritm respirator perfect normal. Promptitudinea cu care copilul începe să respire sugerează că respirația este inițiată de expunerea bruscă la lumea exterioară, rezultînd probabil dintr-o ușoară stare de asfizie ce apare în cursul procesului nașterii dar și din impulsuri senzoriale cu originea în pielea răcită brusc. Totuși, dacă copilul nu respiră imediat, organismul său devine progresiv mai hipoxic și mai hipercapnic, ceea ce aduce stimulii suplimentari centrului respirator și determină respirația în decurs de câteva secunde pînă la câteva minute după naștere.

Respirația întîrziată sau anormală la naștere – riscul de hipoxie. Dacă mama a fost deprimată de o anestezie general în cursul expulziei, care anesteziază cel puțin parțial și copilul, e probabil ca respirația să fie întîrziată mai multe minute, ceea ce demonstrează importanța utilizării celei mai limitate anestezii obstetricale cu puțință. De asemenea, copiii care au suferit traumatisme în cursul expulziei sînt lenși la respirat și cîteodată nu respiră de loc. Aceasta poate fi rezultatul a două efecte posibile: În primul rînd, la o mică parte dintre copii, hemoragia intracraniană sau contuzia cerebrală determină un sindrom de stivire cu depriarea importantă a centrului respirator. În al doilea rînd, și probabil și mai important, hipoxia fetală prelungită în timpul expulziei determină o serioasă depresie a centrului respirator. În cursul expulziei apare adesea hipoxie datorită (1) compresiei cordonului ombilical, (2) dezlipirii premature a placentei, (3) contracției excesive a uterului, care întrerupe fluxul de sînge la placență, sau (4) anesteziei excesive a mamei.

Gradul de hipoxie pe care un copil îl poate tolera. La adult, lipsa respirației pentru numai 4 minute produce adesea moartea, dar un nou-născut supraviețuiește adesea după 10 pînă la 15 minute de absență a respirației după naștere. Din păcate, însă, dacă respirația întîrzie mai mult de 8-10 minute, apar alterări definitive ale creierului. Într-adevăr, se dezvoltă leziuni mai ales în regiunea trunchiului cerebral, afectînd astfel multe din funcțiile motorii ale organismului. Se presupune că aceasta este una din cauzele *spasticității musculare*.

Expansiunea plămînilor la naștere. La naștere, pereții alveolelor sînt tînuși lipiți de către tensiunea superficială a lichidului viscos care le umple. Este necesară o presiune negativă de peste 25 mm Hg pentru a se opune acestui efect al tensiunii superficiale și deci pentru a deschide alveolele pentru prima dată. Dar, o dată alveolele deschise, respirația poate fi efectuată în continuare cu mișcări respiratorii relativ slabe. Din fericire, primele inspiruri ale noului-născut sînt extrem de puternice, fiind de obicei capabile să creeze o presiune negativă de pînă la 50 mmHg în spațiul interpleural.

Figura 56-7 ilustrează forțele imense de care este nevoie pentru a deschide plămîni la instalarea respirației. La stînga este ilustrată curba volum-presiune (curba complianței) pentru prima respirație după naștere. Observați mai întîi cea mai de jos curbă, care arată că plămîni nu se expansionează de loc pînă cînd presiunea negativă nu atinge -40 cm H₂O (30 mm Hg). Apoi, pe măsură ce presiunea crește la -60 cm H₂O, în plămîni intră numai 40 ml de aer. Apoi, pentru a dezumfla plămîni este necesară o presiune pozitivă considerabilă, probabil datorită rezistenței opuse de lichidul viscos din bronhiolae.

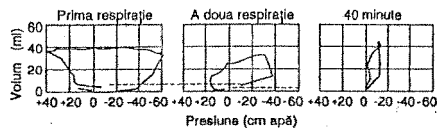


Fig. 56-7. Curbele volum-presiune ale plămînilor la un nou-născut imediat după naștere indicînd (a) forțele foarte mari necesare primelor două respirații și (b) dezvoltarea unei complianțe cvasinormale în decursul primelor 40 de minute de la naștere. (După Smith: Sci. Am., 209:32, 1963)

Remarcați că a doua respirație este cu mult mai ușoară. Totuși, respirația nu devine complet normală decît după circa 40 de minute după naștere, cum este ilustrat de a treia curbă de complianță, a cărei formă este comparabilă cu cea a adultului normal.

Sindromul de detresă respiratorie. Unii copii, mai ales cei prematuri, dezvoltă o detresă respiratorie severă în primele ore sau zile după naștere, și mor adesea după circa o zi. Alveolele acestor copii în momentul morții conțin cantități mari dintr-un lichid proteic, aproape ca și cum plasma pură s-ar fi scurs din capilare în alveole.

Una din cele mai caracteristice constatări în acești copii este imposibilitatea de a secreta cantități adecvate de *surfactant*, o substanță secretată în mod normal în alveole care scade tensiunea superficială a lichidului alveolar, permițînd astfel alveolelor să se deschidă cu ușurință. Celulele secretoare de *surfactant* (pneumocitele de tip II) nu încep să producă *surfactant* pînă în ultimele 1 pînă la 3 luni de gestație. De aceea, mulți copii prematuri și unii la termen se nasc fără capacitatea de a secreta *surfactant*, ceea ce determină afi o tendință a plămînilor de a se colaba, cit și de a dezvolta edem pulmonar. Rolul *surfactantului* în prevenirea acestor efecte a fost discutat în capitolul 27.

Adaptările circulatorii la naștere

Aproape la fel de importante ca și instalarea respirației la naștere sînt și reajustările circulatorii imediate care să permită un flux de sînge adecvat prin plămîni. Plămîni fiind aproape complet nefuncționali în viața fetală, nu este necesar ca inima fătului să pompeze mult sînge prin plămîni. Inima fetală însă trebuie să pompeze cantități mari de sînge către placentă. După cum se vede în fig. 56-8, cea mai mare parte a sîngelui ajuns în atriu drept din vena cavă inferioară este direcționat pe o cale scurtă prin peretele posterior al atrului drept și deci prin *foramen ovale* direct în atriu stîng. Astfel, sîngele bine oxigenat de la placentă intră în inima stîngă fără a trece prin ventriculul drept către plămîni. În schimb, el este pompat de ventriculul stîng în special către vasele capului și membrilor superioare.

Sîngele ce sosește în atriu drept din vena cavă superioară este direcționat în jos prin valva tricuspidă în ventriculul drept. Acest sînge este în principal sînge desaturat de la regiunea capului fătului, și este pompat de ventriculul drept în artera pulmonară. Apoi aproape tot sîngele trece prin *canalul arterial* în aorta descendentă și prin cele două artere ombilicale către placentă, unde acest sînge desaturat se oxigenează.

Modificările circulației fetale la naștere. Principalele modificări ale circulației fetale la naștere au fost discutate în

capitolul 18 în legătură cu anomaliile congenitale ale canalului arterial și foramen ovale care persistă în viața postnatală. Pe scurt, acestea sînt următoarele:

În primul rînd, încetează imensul flux de sînge prin placentă, ceea ce *aproape dublează rezistența vasculară sistemică la naștere*. Aceasta va crește evident presiunea aortică precum și presiunile din ventriculul și atriu stîng.

În al doilea rînd, *rezistența vasculară pulmonară scade foarte mult* ca rezultat al expansiunii plămînilor. În plămîni fetală neexpansiunea, vasele de sînge sînt comprimate datorită volumului pulmonar mic. Imediat după expansiune, aceste vase nu mai sînt comprimate, și rezistența la fluxul de sînge scade de mai multe ori. De asemenea, în viața fetală hipoxia pulmonară determină o vasoconstricție tonică considerabilă a vaselor de sînge pulmonare, dar cînd aerajia plămînilor elimină hipoxia se produce vasodilatație. Aceste modificări reduc rezistența la fluxul de sînge prin plămîni de circa 5 ori, ceea ce *va reduce presiunea arterială pulmonară, presiunea în ventriculul drept, și presiunea în atriu drept*.

Inchiderea foramen ovale. Presiunea atrială dreaptă scăzută și presiunea atrială stîngă crescută ce apar secundar modificărilor rezistențelor vasculare sistemice și pulmonare de la naștere determină o tendință a sîngelui de a se întoarce din atriu stîng în atriu drept, mai degrabă decît să curgă în sensul invers, ca în viața fetală. Prin urmare, mica valvă ce se află peste foramen ovale pe versantul stîng al septului atrial se închide, împiedicînd curgerea în continuare a sîngelui.

Inchiderea canalului arterial. Efecte similare se produc și în ceea ce privește canalul arterial, deoarece rezistența sistemică crescută *crește presiunea în aorta*, în timp ce rezistența pulmonară scăzută *reduce presiunea în artera pulmonară*. Ca o consecință, imediat după naștere sîngele începe să curgă înapoi din aortă în artera pulmonară mai degrabă decît în direcția opusă ca în viața fetală. Totuși, după numai cîteva ore, peretele muscular al canalului arterial se

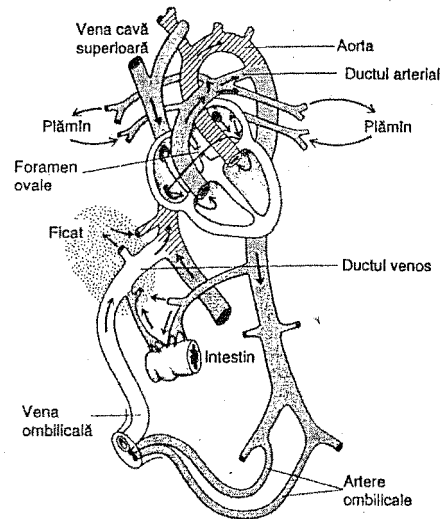


Fig. 56-8. Organizarea circulației fetale (Modificat după Arey: Developmental Anatomy, 7th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1974)

contractă marcat, și în decurs de 1 pînă la 8 zile constricția devine suficientă pentru a opri tot fluxul de sînge. Acest fenomen poartă numele de *inchiderea funcțională a canalului arterial*. Apoi, în timp, în următoarele 1 pînă la 4 luni, canalul arterial este de obicei *obstruat* anatomic prin creșterea de țesut fibros în lumenul său.

Inchiderea canalului rezultă aproape sigur din creșterea oxigenării sîngelui care trece prin canal. În viața fetală, PO_2 a sîngelui din canal era de numai 15-20 mm Hg, dar crește pînă în jur de 100 mmHg în cîteva ore după naștere. Numeroase experimente au demonstrat că gradul contracției mușchului neted din peretele canalului este strîns legat de disponibilitatea de oxigen.

În plus, din motive necunoscute, nivelul prostaglandinelor în sîngele circulant scade, și aceasta ajută de asemenea la închiderea canalului.

La un caz din cîteva mii, canalul arterial nu se închide, rezultînd *canalul arterial persistent*, consecințele cărui au fost discutate în capitolul 18.

PROBLEME FUNCȚIONALE SPECIALE LA NOU-NĂSCUT

Cea mai importantă caracteristică a noului născut este instabilitatea diverselor sisteme de control hormonal sau neurogen. Aceasta este în parte rezultatul dezvoltării imature a diferitelor organe ale corpului, și, în parte, rezultatul faptului că sistemele de control pur și simplu încă nu s-au adaptat modului de viață complet nou.

Debitul cardiac. Debitul cardiac al noului născut este în medie de 550 ml pe minut, adică de circa două ori mai mult decît la adult dacă se raportează la greutatea corporală. Uneori, copiii se nasc cu un debit cardiac deosebit de mic datorat unei hemoragii prin membrana placentară către sîngele mamei, produsă înainte de naștere.

Presiunea arterială. Presiunea arterială în cursul primei zile după naștere este în medie de 70/50; ea crește încet în cursul lunilor următoare pînă la aproximativ 90/60. Apoi urmează o creștere mult mai lentă în cursul anilor următori pînă la presiunea arterială a adultului, atînsă la adolescență.

Echilibrul hidric, echilibrul acido-bazic și funcția renală. Rata ingestiei de lichide și a excreției de lichide la nou născut, raportată la greutate, este de 7 ori mai mare decît la adult, ceea ce înseamnă că și o ușoară alterare a balanței hidrice poate produce rapid anomalii. De asemenea, rata metabolică a noului născut este de două ori mai mare decît la adult, raportată la masa corporală, ceea ce înseamnă că se formează în mod normal de două ori mai mult acid, ducînd la o tendință la acidoză la nou-născut. În fine, dezvoltarea funcțională a rinichilor nu este completă pînă aproximativ la sfîrșitul primei luni de viață. De exemplu, rinichii noului născut sînt capabili să concentreze urina numai pînă la o dată și jumătate osmolaritatea plasmei, și nu de trei-patru ori, cum este normal la adult.

Prin urmare, luînd în considerare imaturitatea rinichiului împreună cu turnover-ul hidric mare și formarea rapidă de acizi la nou născut, se poate ușor înțelege că acidoza și deshidratarea sînt printre cele mai importante probleme ale perioadei de sugară.

Funcția hepatică. În primele cîteva zile de viață, funcția hepatică poate fi destul de deficientă, fapt evidențiat de următoarele efecte :

1. Ficatul noului născut conjugă slab bilirubina cu acidul glucuronic, și de aceea excretă numai puțină bilirubină în primele zile de viață.
2. Ficatul noului născut sintetizează deficitar proteinele plasmatiche, astfel încît concentrația proteinelor plasmatiche scade în primele cîteva săptămîni de viață cu 1g/100 ml sub valoarea copiilor mai mari. Uneori concentrația proteinelor scade atât de mult, încît sugarul dezvoltă edeme hipoproteice.
3. Funcția gluconeogenetică a ficatului este deosebit de deficitară. Prin urmare, nivelul glicemiei copilului nehrănit scade la 30-40 mg/100 ml, și copilul trebuie să se bazeze pe grăsimile sale de rezervă pentru energie, pînă cînd este alăptat.
4. Ficatul noului născut formează adesea prea puțini factori necesari hemostazei normale.

Digestia, absorbția și metabolismul alimentelor. În general, capacitatea noului născut de a digera, absorbi și a metaboliza alimentele nu diferă de cea a copilului mai mare, cu următoarele trei excepții :

În primul rînd, secreția amilazei pancreatice la nou născut este deficitară, astfel încît sugarul utilizează mai puțin adecvat amidonul decît copiii mai mari. Totuși, sugarul asimilează bine dizaharidele și monozaharidele.

În al doilea rînd, absorbția grăsimilor din tractul gastrointestinal este oarecum mai scăzută decît la copilul mai mare. Prin urmare, laptele cu un conținut ridicat de grăsime, cum sînt unele varietăți de lapte de vacă, este adesea inadecvat utilizat. În al treilea rînd, deoarece funcțiile hepatice sînt imperfecte cel puțin în cursul primei săptămîni de viață, concentrația glucozei în sînge este instabilă și scade adesea.

Rata metabolică și temperatura corpului. Rata metabolică normală a sugarului, raportată la greutate, este dublă față de adult, ceea ce duce și la dublarea debitului cardiac și a ventilației pe minut la sugară.

Totuși, avînd în vedere că suprafața corporală este foarte mare în raport cu masa corpului, căldura se pierde foarte ușor. Prin urmare, temperatura corpului la nou născut, mai ales la cei prematuri, scade. Figura 56-9 arată că temperatura corporală chiar la nou născutul normal scade cu cîteva grade în primele ore după naștere, dar revine la normal în 7 pînă la 8 ore. Totuși, mecanismele de reglare a temperaturii corpului rămîn imperfecte în primele zile de viață, permițînd la început variații mari de temperatură, ilustrate de asemenea în fig. 56-9.

Necesitățile nutritive în primele săptămîni de viață. În nutriția timpurie a sugarului apar trei probleme specifice:

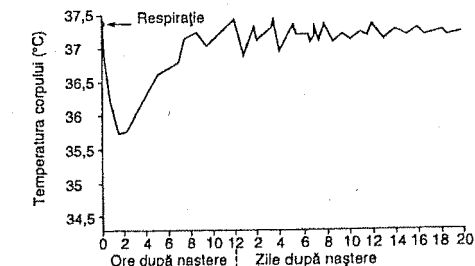


Fig. 56-9. Scăderea temperaturii copilului imediat după naștere și instabilitatea temperaturii corpului în cursul primelor zile de viață.

Necesitatea de calciu. La nou născut, osificarea rapidă a oaselor abia începe la naștere, astfel încât în toată perioada de sugar este necesar un aport suficient de calciu.

Necesitatea de fier. Dacă mama a primit un aport suficient de fier în dietă, de obicei ficitul noului născut a stocat cantități suficiente de fier pentru a susține formarea hematiilor vreme de 4 până la 6 luni după naștere. Dar dacă mama nu a primit suficient fier în dietă, este posibil ca sugarul să dezvolte o anemie după circa 3 luni de viață. Prin urmare, este de dorit să se administreze fier într-o formă oarecare în a doua sau a treia lună de viață.

Deficiența vitaminei C. Acidul ascorbic (vitamina C) nu se stochează în cantități suficiente în țesuturile fetale; totuși, el este necesar pentru buna dezvoltare a cartilajelor, a oaselor și a altor structuri intercelulare ale sugarului. În plus, laptele, mai ales cel de vacă, aduce un aport foarte sărac de vitamina C. Din acest motiv, de obicei se prescrie suc de portocale sau o altă sursă de vitamina C din a treia săptămână de viață.

Imunitatea. Din fericire, noul născut moștenește multă imunitate de la mamă, deoarece mulți anticorpi difuzează din sângele matern prin placentă la făt. Totuși, nou născutul însuși nu formează anticorpi într-un ritm semnificativ. Până la sfârșitul primei luni, gamma globulinele sanguine, ce includ și anticorpii, scad până la mai puțin de jumătate din nivelul inițial, cu o scădere corespunzătoare a imunității. De aceea, procesul de imunizare propriu al copilului începe să formeze anticorpi, și concentrația gamma globulinelor revine la normal în jurul vârstei de 6 până la 20 de luni.

Probleme endocrine. De obicei, sistemul endocrin al sugarului este bine dezvoltat la naștere, și sugarul dezvoltă numai rareori anomalii endocrine imediate. Totuși, există situații speciale în care endocrinologia sugarului este importantă.

1. Dacă o femeie însărcinată purtând o *copil de sex feminin* este tratată cu un hormon androgen sau dezvoltă o tumoră androgenică în timpul sarcinii, copilul se va naște cu un grad înalt de masculinizare a organelor sexuale, rezultând astfel o formă de *hermafroditism*.
2. Un copil născut de o mamă diabetică va avea o considerabilă hipertrofie și hiperfuncție a insulelor Langerhans. Prin urmare, concentrația glucozei sanguine a nou născutului poate scădea până la 20 mg la 100 ml sau chiar mai puțin la scurt timp după naștere. Din fericire, spre deosebire de adult, nou născutul dezvoltă numai rareori șoc insulinar sau comă din acest nivel scăzut al concentrației glucozei sanguine.

Datorită deficiențelor metabolice ale mamei diabetice, fătul este adeseori împiedicat în creștere, și chiar și creșterea noului născut și maturarea țesuturilor sînt adesea afectate. De asemenea, există o frecvență înaltă a

mortalității intrauterine, și o mortalitate infantilă ridicată la copiii care totuși ajung să se nască. Două treimi din sugarii care mor, sîrșesc prin sindromul de detresă respiratorie, care a fost descris mai devreme în capitol.

3. Uneori, copilul se naște cu insuficiență cortico-suprarenaliană, datorată probabil unei *agenzeii* a glandelor, sau unei *atrofii prin epuizare*, care poate apare dacă glandele suprarenale au fost excesiv stimulate.

Probleme speciale ale prematurității

Toate problemele vieții neonatale enumerate mai sus sînt exacerbate în cazul prematurității. Ele pot fi împărțite în două categorii: (1) imaturitatea unor sisteme și organe și (2) instabilitatea unor sisteme de control ale homeostaziei. Datorită acestor efecte, un născut prematur rareori trăiește dacă este născut cu mai mult de 2,5-3 luni înainte de termen.

La copilul prematur, sistemul respirator în special este susceptibil să fie subdezvoltat. Capacitatea vitală și capacitatea reziduală funcțională ale plămînilor sînt neobișnuit de mici raportate la dimensiunile copilului. De asemenea, secreția de surfactant este mult deprimată. Ca urmare, o cauză comună de moarte este sindromul de detresă respiratorie. De asemenea, capacitatea reziduală funcțională redusă a copilului prematur se asociază adesea cu respirație periodică de tip Cheyne-Stokes.

O altă problemă majoră a copilului prematur o reprezintă incapacitatea sa de a ingera și de a absorbi hrana în mod adecvat. Dacă copilul este prematur și mai mult de două luni, sistemele digestive și de absorbție sînt aproape întotdeauna neadevate. Absorbția grăsimilor este atât de redusă încît copilul trebuie să aibă o dietă saracă în grăsimi. În plus, nou născutul prematur are dificultăți deosebite în absorbția calciului și de aceea poate dezvolta rahitism înainte ca dificultatea să fie recunoscută. Din acest motiv, trebuie să se acorde o deosebită atenție unui aport adecvat de calciu și de vitamina D.

Imaturitatea diferitelor sisteme și organe la copilul prematur creează un grad înalt de instabilitate a sistemelor homeostatice ale organismului. De exemplu, echilibrul acidobazic poate varia foarte mult, mai ales cînd aportul alimentar variază de la un moment la altul. Una din problemele particulare ale prematurului este incapacitatea sa de a-și menține temperatura corporală normală. Temperatura sa tinde să se apropie de cea a mediului. La temperatura normală a camerei temperatura copilului se poate stabili la 33°C sau chiar 30,5°C. Studiile statistice au arătat că o temperatură corporală menținută sub 35,5°C este asociată cu o incidență deosebit de mare a morții, ceea ce explică utilizarea comună a incubatoarelor în tratamentul prematurității.

Fiziologia fetală și neonatală

Cooke, J.: The early embryo and formation of the body pattern. *Am.Sci.* 76:35, 1988.

Gold, J.J., and Josimovich, J.B. (eds.): *Gynecologic Endocrinology*. 4th ed., New York, Plenum Publishing Corp., 1988.

Jones, C.T. and Rolph, T.P.: *Metabolism during fetal life. A functional assessment of metabolic development*. *Physiol.Rev.*, 65:357, 1985.

Knobil, E. et al (eds.): *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven Press, 1988.

Lumbers, E.R.: renal function during intrauterine life. *News Physiol.Sci.*, 2:220, 1987.

Mortola, J.P.: *Dynamics of breathing in newborn mammals*. *Physiol.Rev.*, 67:187, 1987.

Nayev, R.L.: *Diseases of the Fetus and Newborn: clinical correlations and Medical-Legal Considerations*. St.Louis, C.V.Mosby Co., 1989.

Rories, C. and Spelsberg, T.C.: *Ovarian steroid action an gene expression: Mechanisms and models*. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:653, 1989.

INTREBĂRI

1. Descrieți fecundarea oului.
2. Descrieți transportul și implantarea morulei și blastocistului în mucoasa uterină.
3. Cum se hrănesc din uter morula și blastocistul în dezvoltarea precoce?
4. În ce moduri este similară difuziunea prin membrana placentară cu difuziunea prin membrana respiratorie?
5. Descrieți difuziunea oxigenului, dioxidului de carbon și diverselor substanțe nutritive prin membrana placentară.
6. Explicați rolul gonadotropinei corionice umane în menținerea sarcinii în primele câteva săptămîni după fecundație.
7. Care sînt funcțiile estrogenilor și progesteronului secretați de placentă?
8. Cum răspunde mama la sarcină în relație cu următorii factori: fluxul sanguin placentar și debitul cardiac, volumul sanguin matern, nutriția mamei în timpul sarcinii, formarea lichidului amniotic?
9. Care sînt caracteristicile preeclampsiei și eclampsiei?
10. Discutați factorii care cresc contractilitatea uterină către sfîrșitul sarcinii. Cum conduce contractilitatea crescută la o buclă de feedback pozitiv care culminează cu travaliul și nașterea copilului?
11. Descrieți mecanica parturii. Ce mecanisme specifice de feedback din timpul travaliului joacă probabil roluri majore în creșterea contracțiilor travaliului și desăvîrșirea parturii?
12. Discutați factorii care determină creșterea și dezvoltarea sinilor și a aparatului lor glandular.
13. Explicați mecanismele hormonale care împiedică lactația înaintea nașterii dar o fac să înceapă imediat după naștere. Care este rolul prolactinei în menținerea capacității sinilor de a secreta lapte timp de multe luni dacă copilul continuă să sugă?
14. Explicați funcția oxitocinei în ejecția laptelui.
15. Care sînt epuizările metabolice ale mamei în timpul lactației?
16. Care din organele fetale nu sînt pe deplin dezvoltate la naștere?
17. Descrieți instalarea respirației. De ce este surfactantul important în aceasta?
18. Explicați schimbările de presiune în diferite părți ale sistemului circulator imediat după naștere, care determină închiderea imediată a foramen ovale și închiderea în timp de câteva ore a canalului arterial.
19. Care sînt câteva din necesitățile nutriționale speciale ale nou născutului?
20. Explicați ce i se întîmplă fătului cînd mamei i se administrează un hormon androgen sau cînd ea are diabet în timpul sarcinii.
21. Care sînt câteva din problemele speciale ale prematurității, mai ales problemele legate de sistemul respirator și de menținerea temperaturii corporale?

REFERINTE

Reproducerea și lactația

Ben-Jonathan, N. et al: Suckling-induced rise in prolactin. Mediation by prolactin-releasing factor from posterior pituitary. *News Physiol.Sci.*, 3:172, 1988.

DeGroot, L.J. et al (eds.): *Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1989.

Hanson, L.A.: *Biology of Human Milk*. New York, Raven Press, 1988.

Kaufmann, P. and Miller, R.K. (eds.): *Placental Vascularization and Blood Flow*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.

Knobil, E. et al (eds.): *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven Press, 1988.

Leung, P.C.K. et al (eds.): *Endocrinology and Physiology of Reproduction*. New York, Plenum Publishing Corp., 1987.

Stem, L. et al: *Physiologic Foundations of Perinatal Care*. New York, Elsevier Science Publishing Co., 1989.

Vonderhaar, B.K. and Ziska, S.E.: Hormonal regulation of milk protein gene expression. *Annu.Rev.Physiol.*, 51:641, 1989.

Wolf, D.P. et al (eds.): *In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*. New York, Plenum Publishing Corp., 1988.

Fiziologia sportului

57 Fiziologia sportului

Fiziologia sportului

Nici o altă solicitare normală la care este suspus organismul nu se compară cu solicitarea extremă a efortului intens. De fapt, dacă unele eforturi fizice extreme ar fi continuate numai pentru perioade scurte de timp, ele ar putea ușor deveni letale. Prin urmare, în linii generale, fiziologia sportului este o discuție a limitelor ultime la care mecanismele organismului pot fi solicitate. Pentru a da un singur exemplu: la o persoană care are o febră extrem de mare, aproape de letalitate, metabolismul organismului crește cu peste 100% față de normal. Prin comparație, metabolismul organismului în timpul maratonului crește cu 2000% peste normal.

Atletul femeie și atletul bărbat

Cea mai mare parte din datele cantitative ce vor fi date în acest capitol se referă la bărbatul adult tânăr, nu pentru că este de dorit să știm aceste valori, ci numai pentru că la această categorie de sportivi s-au făcut măsurători aproape complete. Pentru măsurătorile efectuate la femei, se aplică principiul fiziologic de bază aproape identice ca și la bărbați, existând numai diferențe cantitative datorate diferențelor de talie, de compoziție a organismului și de prezența sau absența hormonului sexual masculin – testosteronul. În general, toate valorile cantitative pentru femei – cum ar fi forța musculară, ventilația pulmonară și debitul cardiac, toate fiind legate de masa musculară – se plasează cam între două treimi și trei sferturi din valorile înregistrate la bărbați. Pe de altă parte, când se măsoară ca forță pe centimetru pătrat de suprafață de secțiune, mușchii femeii pot atinge exact aceeași forță maximă de contracție ca și cei ai bărbatului – între 3 și 4 kg/cm². De aceea, o mare parte din diferența în performanța musculară totală se datorează procentului suplimentar de mușchi din organismul masculin, plus diferențelor endocrine pe care le vom discuta mai târziu.

Un bun indicator al capacității relative de performanță a femeii față de cea a bărbatului este dat de timpul relativ

necesar pentru alergarea maratonului. Într-o comparație recentă, cea mai performantă femeie a alergat un timp cu 12% mai slab decât cel mai performant bărbat. Pe de altă parte, pentru anumite probe de rezistență, femeile au realizat uneori recorduri mai bune decât ale bărbaților – de exemplu, pentru traversarea înot dus-întors a Canalului Mînecii, unde prezența unei adipozități suplimentare ar putea să fi fost un avantaj.

Diferențele hormonale dintre femei și bărbați sînt responsabile cu siguranță de o mare parte dacă nu de majoritatea diferențelor în performanța sportivă. Testosteronul secretat de testiculele bărbatului are efect anabolic puternic, producînd o depunere mult crescută de proteine în tot corpul, și mai ales în mușchi. De fapt, chiar un bărbat care participă foarte puțin la activități sportive, dar care este totuși bine dotat cu testosteron va avea mușchi ce cresc la dimensiuni cu 40% mai mari decât cei ai unei femei, și cu o creștere corespunzătoare a forței.

Hormonii sexuali feminini – estrogenii – probabil sînt și ei responsabili pentru unele din diferențele de performanță dintre bărbați și femei, deși nu atît de mult ca testosteronul. Se știe că estrogenii cresc depozitele adipoase la femeie, mai ales în anumite țesuturi, cum ar fi sîinii, coapsele și țesutul subcutanat. Cel puțin în parte, acesta este motivul pentru care femeia nesportivă are o compoziție de aproximativ 27% grăsime în corp în contrast cu bărbatul nesportiv care are numai 15%. Acesta este evident în detrimentul celor mai înalte performanțe sportive, în acele situații în care performanța depinde de viteza sau de forța corpului; pe de altă parte, ar putea fi un ajutor în probele sportive de mare rezistență care necesită grăsime pentru energie.

În fine, nu se poate neglija efectul hormonilor sexuali asupra temperamentului. Este neîndoieabil că testosteronul stimulează agresivitatea și că estrogenii se asociază unui temperament mai domol. Cu siguranță, într-o mare parte din sporturile competiționale, spiritul agresiv este cel care îndeamnă o persoană la efort maximal, adesea în detrimentul unei comportări judicioase.

MUȘCHII ÎN CURSUL EFORTULUI

Forța, puterea și rezistența mușchilor

Numitorul comun final al probelor sportive este ce pot să facă mușchii – ce forță pot dezvolta când este nevoie, ce putere pot realiza în desfășurarea lucrului, și cât de mult își pot ei continua activitatea.

Forța unui mușchi este determinată în principal de dimensiunea sa, cu o forță contractilă maximă între 3 și 4 kilograme pe centimetru pătrat de secțiune transversală a mușchiului. Astfel, bărbatul care este bine dotat cu testosteron și are mușchi corespunzător mai mari, va fi cu mult mai puternic decât acele persoane lipsite de avantajul testosteronului. De asemenea, un sportiv cărui i s-au mărit mușchii ca urmare a unui program de antrenament fizic va avea în mod similar o forță musculară crescută.

Pentru a da un exemplu de forță musculară, un ridicător de greutate de talie mondială poate avea un mușchi cvadriceps cu o secțiune transversală de până la 150 centimetri pătrați. Aceasta s-ar traduce într-o forță maximă de contracție de 525 kilograme, cu întreaga forță aplicată pe tendonul rotulian. De aceea, este ușor de înțeles cum de este posibil ca acest tendon să se rupă sau să fie smuls de pe inserția sa tibială de sub genunchi. De asemenea, când asemenea forțe se dezvoltă în tendoane care trec peste o articulație, forțe similare se aplică și suprafețelor articulare, sau uneori ligamentelor ce se învecinează cu articulația, fiind răspunzătoare de asemenea incidente ca dezlipirea cartilajelor, fracturile prin compresie în vecinătatea articulației sau rupturi ligamentare.

Forța izometrică a mușchilor este cu aproximativ 40% mai mare decât forța de contracție cu scurtare. Mai exact, dacă un mușchi este deja contractat și o forță încearcă să întindă mușchiul, cum se întâmplă la aterizarea după o săritură, este nevoie de aproximativ 40% mai multă forță decât poate fi realizată printr-o contracție urmată de scurtarea mușchiului. De aceea, forța de 525 kilograme calculată anterior pentru tendonul rotulian devine 735 kilograme. Aceasta complică evident problemele tendoanelor, articulațiilor și ligamentelor. Poate duce de asemenea la ruperea internă a mușchiului însuși. De fapt, întinderea unui mușchi contractat maximal este una din cele mai bune căi pentru a provoca cel mai înalt grad de durere musculară.

Puterea contracției musculare diferă de forță, deoarece puterea este o măsură a lucrului mecanic total pe care mușchiul îl poate realiza într-o perioadă de timp dată. Puterea este determinată nu numai de forța de contracție a mușchiului, ci și de lungimea contracției și de numărul de contracții din fiecare minut. În general, puterea mușchiului se exprimă în kilogram-metru (kg·m) pe minut. Un mușchi care poate ridica o greutate de un kilogram la înălțimea de 1 metru sau poate deplasa un obiect oarecare lateral împotriva unei forțe de 1 kilogram pe o distanță de un metru într-un minut se spune că dezvoltă o putere de 1 kg·m/min. Puterea maximă ce poate fi dezvoltată de toți mușchii corpului unui sportiv bine antrenat, cu toți mușchii lucrând împreună, este aproximativ următoarea:

kg·m/min

Primele 8-10 secunde 7000
Următorul minut 4000
Următoarea jumătate de oră 1700

Este deci clar că un individ are capacitatea unui vîrf extrem de putere pentru o scurtă perioadă de timp, cum ar fi la proba

de 100 de metri sprint, care poate fi terminată în primele 10 secunde, în vreme ce la probele de rezistență de lungă durată puterea mușchilor este de numai un sfert din valoarea vîrfului inițial de putere.

Totuși aceasta nu înseamnă că performanța sportivă a unui individ este de patru ori mai mare în cursul vîrfului de putere inițial decât în următoarea jumătate de oră, deoarece traducerea puterii musculare în performanța sportivă este adesea mult mai slabă în cursul activității rapide decât în cursul unei activități mai puțin rapide, dar susținute. Astfel, viteza alergării de 100 de metri este de numai 1,75 ori mai mare decât viteza unei curse de 30 de minute, în ciuda raportului de patru ori între capacitatea de a dezvolta de putere pe termen scurt față de cea pe termen lung.

Măsura finală a performanței musculare este rezistența. Aceasta depinde în mare măsură de suportul nutritiv al mușchilor – mai mult decât orice de cantitatea de glicogen stocat în mușchi înaintea perioadei de efort. O persoană cu o dietă bogată în glucide stochează cu mult mai mult glicogen în mușchi decât persoana fie cu dietă mixtă, fie cu o dietă bogată în lipide. Prin urmare, rezistența este foarte mult crescută de o dietă bogată în glucide. Când atleții aleg să se viteză specifică maratonului, rezistența lor este măsurată prin timpul cât pot susține cursa până la completă epuizare, după cum urmează:

	minute
Dietă bogată în glucide	240
Dietă mixtă	120
Dietă bogată în lipide	85

Cantitățile de glicogen corespunzătoare stocate în mușchi sînt următoarele:

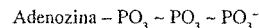
	g/kg de mușchi
Dietă bogată în glucide	40
Dietă mixtă	20
Dietă bogată în lipide	6

Sistemele metabolice musculare în timpul efortului

Aceleași sisteme metabolice de bază ca și în alte părți ale corpului sînt prezente și în mușchi; acestea au fost discutate detaliat în capitolele de la 45 la 48. Totuși, măsurătorile speciale cantitative a activității a trei sisteme metabolice sînt extrem de importante pentru a înțelege limitele activității fizice. Acestea sînt (1) sistemul fosfaților (2) sistemul glicogen-acid lactic și (3) sistemul aerob.

Sistemul fosfaților

Adenozin trifosfatul. Sursa fundamentală de energie pentru contracția musculară este adenozin trifosfatul (ATP), care are următoarea formulă de bază:

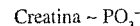


Legăturile ultimilor doi radicali fosfat la moleculă, desemnate prin simbolul ~, sînt legături fosfat macroergice. Fiecare din aceste legături stochează 7300 calorii de energie

pentru fiecare mol de ATP în condiții standard (și pînă la 12.000 calorii în condițiile fizice ale organismului, fapt ce a fost discutat în detaliu în capitolul 45). De aceea, cînd un radical fosfat este îndepărtat din moleculă, se eliberează 7300 calorii de energie, care poate fi utilizată pentru procesul de contracție musculară. Apoi, cînd este îndepărtat al doilea radical fosfat, devin disponibile încă 7300 calorii. Îndepărtarea primului radical fosfat transformă ATP-ul în adenozin difosfat (ADP), și îndepărtarea celui de-al doilea transformă ADP în adenozin monofosfat (AMP).

Din păcate, cantitatea de ATP prezentă în mușchi, chiar și la cei mai antrenati sportivi, este suficientă pentru a susține o putere musculară maximală pentru numai aproximativ 3 secunde, care poate ajunge eventual pentru jumătatea unui sprint de 50 de metri. Prin urmare, cu excepția citorva secunde, este necesar ca ATP-ul nou să fie sintetizat continuu, chiar în timpul desfășurării probelor sportive. Figura 57-1 ilustrează sistemul metabolic global, arătînd o descompunere a ATP înfi la ADP și apoi la AMP, cu eliberarea energiei pentru contracția musculară. În sînga figurii sînt ilustrate trei mecanisme metabolice diferite răspunzătoare de refacerea continuă de adenozin trifosfat în fibrele musculare. Acestea sînt următoarele:

Eliberarea energiei din fosfocreatină. Fosfocreatina (denumită și creatin fosfat) este un alt compus chimic cu o legătură fosfat macroergică, cu următoarea formulă:



Ea se poate descompune în creatină și ionul fosfat, după cum este ilustrat în sînga fig.57-1, și poate elibera mari cantități de energie. De fapt, legătura fosfat macroergică din fosfocreatină are mai multă energie decât legătura din ATP – 10.300 calorii pe mol, față de 7300. De aceea, fosfocreatina poate furniza cu ușurință suficientă energie pentru a resintetiza legăturile macroergice ale ATP-ului. În plus, cei mai mulți mușchi au de două pînă la de patru ori mai multă fosfocreatină decât ATP.

O caracteristică specială a transferului de energie de la fosfocreatină la ATP este aceea că ea se petrece într-o fracțiune de secundă. De aceea, practic întreaga energie stocată în fosfocreatina musculară este disponibilă instantaneu pentru contracția musculară, ca și energia stocată în ATP.

Fosfocreatina și ATP-ul celulei formează sistemul energetic al fosfaților. Împreună, ei pot furniza o putere musculară maximală pentru o perioadă de 8 pînă la 10 secunde, aproape

suficient pentru o alergare de 100 de metri. În acest fel, energia din sistemul fosfaților este utilizată pentru izbucniri scurte maximale de putere musculară.

Sistemul glicogen/acid lactic

Glicogenul stocat în mușchi poate fi scindat în glucoză și apoi folosit pentru energie. Prima etapă a acestui proces, denumită glicoliză, se petrece integral fără utilizarea oxigenului și de aceea este denumită metabolism anaerob (vezi capitolul 45). În timpul glicolizei, fiecare moleculă de glucoză se scindează în două molecule de acid piruvic, iar energia eliberată este folosită pentru a forma cîteva molecule de ATP. De regulă, acidul piruvic pătrunde apoi în mitocondriile celulelor musculare și reacționează cu oxigenul pentru a forma și mai multe molecule de ATP. Totuși, cînd există insuficient oxigen pentru ca această a doua etapă (etapa oxidativă) a metabolismului glucozei să aibă loc, cea mai mare parte a acidului piruvic este convertită în acid lactic, care apoi difuzează în afara celulei musculare în lichidul interstițial și apoi în sînge. De aceea, practic o mare parte din glicogenul muscular devine acid lactic, dar în același timp se formează cantități considerabile de adenozin trifosfat fără consum de oxigen.

O altă caracteristică a sistemului glicogen-acid lactic este aceea că el poate forma molecule de ATP într-un ritm de 2,5 ori mai rapid decât sistemele oxidative mitocondriale. De aceea, cînd este nevoie de cantități mari de adenozin trifosfat pentru durate de contracție musculară scurte sau medii, acest mecanism al glicolizei anaerobe poate fi folosit ca o sursă rapidă de energie. Nu este la fel de rapid ca sistemul fosfaților, ci numai la jumătate.

În condiții optime, sistemul glicogen-acid lactic este capabil de a asigura 1,3 pînă la 1,6 minute de activitate musculară maximală în plus față de cele 8 pînă la 10 secunde asigurate de sistemul fosfaților.

Sistemul aerob

Sistemul aerob semnifică oxidarea principiilor nutritive în mitocondrii pentru a furniza energie. Așa cum este ilustrat în sînga fig.57-1, glucoza, acizii grași și aminoacizii din alimente – după unele procese intermediare – se combină cu oxigenul pentru a elibera cantități imense de energie care

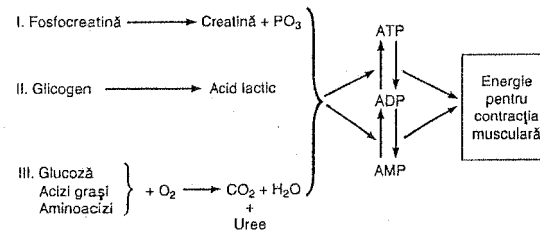


Fig.57-1. Cele trei sisteme metabolice importante care asigură energia contracției musculare

sînt utilizate pentru a converti AMP-ul și ADP-ul în ATP, după cum s-a discutat în capitolul 45.

Comparînd acest mecanism aerob de furnizare de energie cu sistemul glicogen-acid lactic și cu sistemul fosfaților, *ratele maxime relative de generare a puterii exprimate ca furnizare de ATP pe unitate de timp*, sînt următoarele:

	<i>moli ATP/min</i>
Sistemul aerob	1
Sistemul glicogen- acid lactic	2,5
Sistemul fosfaților	4

Pe de altă parte, dacă vom compara sistemele din punct de vedere al rezistenței, aceste valori relative vor fi următoarele:

	<i>timp</i>
Sistemul fosfaților	8-10s
Sistemul glicogen - acid lactic	1,3-1,6 min.
Sistemul aerob timp	nelimitat

(atîta timp cît există principii nutritive)

TABEL 57-1. SISTEMELE ENERGETICE UTILIZATE ÎN DIVERSE SPORTURI

Sistemul fosfaților, aproape exclusiv

100 metri – sprint

Sărituri

Ridicarea greutății

Scufundări

Sprinturi la fotbal

Sistemele fosfaților și glicogen - acid lactic

200 metri – sprint

Baschet

Baseball – sprint

Hockey pe gheață în sprinturi

Exclusiv sistemul glicogen - acid lactic

400 metri – sprint

Inot 100 metri

Tenis

Fotbal

Sistemele glicogen - acid lactic și aerob

800 metri – sprint

Inot 200 metri

Patînjă 1500 metri

Box

Canotaj 2000 metri

Alergare 1500 metri / o miă

Inot 400 metri

Sistemul aerob

Patînjă 10.000 metri

Ski fond

Maraton (26,2 mile sau 42,2 km)

Jogging

Se observă deci că sistemul fosfaților este cel utilizat de mușchi pentru virfurile de putere de cîteva secunde, iar sistemul aerob este necesar pentru activitatea sportivă prelungită. Intermediar se situează sistemul glicogen-acid lactic, care este important mai ales pentru a oferi o putere suplimentară în curse intermediare cum ar fi alergările de 200 pînă la 800 de metri.

Ce sporturi folosesc diferitele tipuri de energie?

Luînd în considerare intensitatea unei activități sportive și durata sa, se poate estima destul de bine care sistem energetic este utilizat pentru fiecare tip de activitate. Diverse aproximații sînt prezentate în tabelul 57-1.

Recuperarea sistemelor metabolice musculare după efort

Așa cum energia din fosfocreatină poate fi folosită pentru a reface adenzin trifosfatul, tot așa poate fi folosită energia din sistemul glicogen - acid lactic pentru a reface atît fosfocreatina cît și ATP-ul. Apoi energia din metabolismul oxidativ al sistemului aerob poate fi folosită pentru a reface toate celelalte sisteme - ATP, fosfocreatină, precum și sistemul glicogen - acid lactic.

Refacerea sistemului acidului lactic înseamnă în principal îndepărtarea excesului de acid lactic care s-a acumulat în toate lichidele organismului. Acest fapt este deosebit de important deoarece *acidul lactic determină o oboseală extremă*. Cînd metabolismul oxidativ furnizează cantități suficiente de energie, îndepărtarea acidului lactic se poate face în două moduri: în primul rînd, o mică parte din acesta este retransformată în acid piruvic și apoi metabolizată oxidativ de toate țesuturile organismului. În al doilea rînd, acidul lactic rămas este reconvertit în glucoză în principal în ficat; glucoza la rîndul său este utilizată pentru a reface stocurile de glicogen din mușchi.

Refacerea sistemului aerob după efort. În cursul etapelor precoce ale unui exercițiu intens este consumată chiar și o parte din capacitatea energetică aerobă a unui individ. Aceasta rezultă din două efecte: (1) așa zisa *datorie de oxigen* și (2) *depleția stocurilor de glicogen ale mușchilor*.

Datoria de oxigen. În mod normal, organismul conține circa 2 litri de oxigen stocat ce poate fi utilizat pentru metabolismul aerob chiar fără să se respire oxigen proaspăt. Oxigenul stocat este alcătuit din următoarele: (1) 0,5 litri în aerul din plămîni; (2) 0,25 litri dizolvați în lichidele organismului; (3) 1 litru combinat cu hemoglobina din sînge; și (4) 0,3 litri depozitați chiar în fibrele musculare, în combinație cu mioglobina, un compus chelator de oxigen similar cu hemoglobina.

În efortul intens, aproape tot acest oxigen stocat este utilizat în curs de aproximativ un minut pentru metabolismul anaerob. Apoi, după ce efortul s-a terminat, acest oxigen depozitat trebuie refăcut respirînd cantități suplimentare de oxigen, peste necesitățile obișnuite. În plus, mai sînt necesari ceva mai mult de 9 litri de oxigen pentru a asigura refacerea atît a sistemului fosfaților cît și sistemul acidului lactic. Tot acest oxigen suplimentar care trebuie "plătit", aproximativ 11,5 litri, poartă numele de datorie de oxigen.

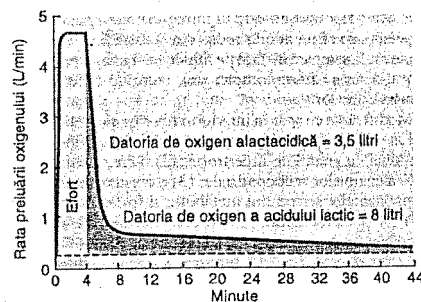


Fig. 57-2. Rata preluării oxigenului de către plămîni în timpul unui exercițiu maximal de 4 minute și apoi 1 oră după ce exercițiul s-a terminat. Figura ilustrează principiul datoriei de oxigen.

Figura 57-2 ilustrează principiul datoriei de oxigen. În cursul primelor 4 minute, individul realizează un efort foarte intens, iar rata de consum al oxigenului crește de circa 15 ori. Apoi, după ce efortul încetează, consumul de oxigen continuă să rămîna deasupra normalului, inițial foarte mult, pe măsură ce organismul își reface sistemul fosfaților și de asemenea își plătește partea de datorie de oxigen reprezentînd oxigenul stocat, și apoi vreme de încă o oră la un nivel mai scăzut, în timp ce este îndepărtat acidul lactic. Prima parte a datoriei de oxigen se numește *datoria de oxigen alactacidică*, și se ridică la aproximativ 3,5 litri. Ultima parte se numește *datoria de oxigen a acidului lactic* și se ridică la circa 8 litri.

Refacerea glicogenului muscular. Recuperarea după o depleție completă a glicogenului muscular nu este un lucru simplu. Aceasta necesită adeseori zile întregi, spre deosebire de secunde, minute sau ore necesare refacerii sistemelor metabolice ale fosfaților sau acidului lactic. Figura 57-3 ilustrează acest proces de refacere în trei situații diferite: în primul rînd la indivizi cu dietă bogată în glucide; în al doilea rînd la indivizi cu o dietă bogată în lipide și proteine; și în al treilea rînd la indivizi nealimentați. Remarcați că în cazul dietei bogate în glucide, recuperarea completă se realizează în aproximativ 2 zile. Pe de altă parte, la cei cu dietă bogată

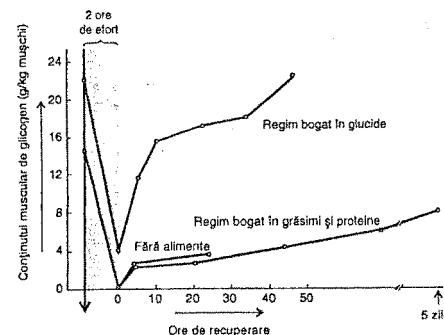


Fig. 57-3. Efectul regimului alimentar asupra refacerii glicogenului muscular după efort prelungit. (După Fox: Sports Physiology, Philadelphia, Saunders College Publishing, 1979)

în proteine sau grăsimi sau nealimentați, apare o refacere foarte slabă chiar și după 5 zile. Din această comparație rezultă că (1) pentru un sportiv este important să aibă o dietă bogată în glucide înainte de o probă sportivă foarte grea și (2) să nu facă un efort epuizant cu 48 de ore înainte de probă.

Principii nutritive folosite în timpul activității musculare

Deși am accentuat importanța unei diete bogate în glucide și a depozitelor mari de glicogen muscular pentru performanța sportivă maximală, aceasta nu înseamnă că numai glucidele sînt folosite pentru energia musculară - înseamnă numai că glucidele sînt utilizate de preferință. De fapt, mușchii folosesc pentru energie mari cantități de grăsimi sub formă de *acizi grași* și *acid acetoacetic* (vezi capitolul 46) și utilizează într-o mai mică măsură și proteinele sub formă de *aminoacizi*. De fapt, chiar și în cele mai bune condiții, în probele sportive ce durează mai mult de 4-5 ore, rezervele de glicogen muscular se epuizează și în continuare nu mai sînt de mare ajutor ca sursă de energie pentru contracția musculară. De acum, mușchiul depinde energetic de alte surse, în principal de grăsimi.

Figura 57-4 ilustrează raportul aproximativ între utilizarea glucidelor și lipidelor pentru energie în cursul unui efort prelungit epuizant, în condițiile a trei diete diferite: dieta bogată în glucide, dieta mixtă și dieta bogată în lipide. Remarcați că în primele secunde sau minute de efort cea mai mare parte a energiei provine din glucide, dar în momentul epuizării, 60-85 % din energie derivă din lipide și nu din glucide.

Nu toată energia din glucide provine din glicogenul depozitat în mușchi. La mulți indivizi, o cantitate similară de glicogen este stocată în ficat; acesta poate fi eliberat în sine sub formă de glucoză, apoi preluată de mușchi ca sursă de energie. În plus, soluțiile de glucoză pe care le bea un atlet în cursul unei probe atletice (într-o concentrație optimă de 2-

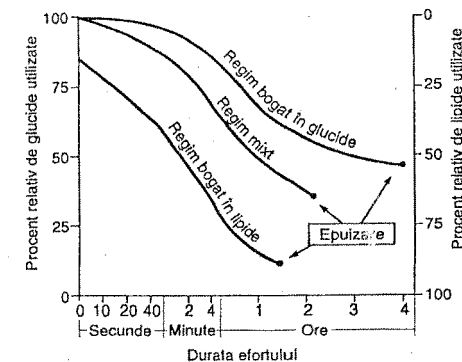


Fig. 57-4. Efectul duratei efortului și tipul de dietă cu procentajul relativ al glucidelor și lipidelor utilizate de mușchi pentru producerea de energie. (După Fox: Sports Physiology, Philadelphia, Saunders College Publishing, 1979)

2,5%) pot furniza pînă la 30-40% din energia necesară în cursul probelor sportive prelungite, cum ar fi alergarea maratonului.

În esență deci, dacă sînt disponibili glicogenul muscular și glucoza sanguină, aceștia reprezintă principiile energetice de elecție pentru o activitate musculară intensă. Chiar și așa, pentru o probă de adevărată rezistență, este de așteptat ca lipidele să asigure peste 50% din energia necesară după primele 3-4 ore.

Efectul antrenamentului sportiv asupra mușchilor și a performanței musculare

Importanța antrenamentului de maximă rezistență. Unul din principiile cardinale ale dezvoltării mușchilor în cursul antrenamentului sportiv este următorul: Mușchii care funcționează fără nici o sarcină, chiar dacă sînt puși în funcție ore întregi, își cresc foarte puțin forța. La cealaltă extremă, mușchii care se contractă la forța lor maximală, sau aproape de ea, își vor dezvolta foarte rapid forța, chiar dacă aceste contractii se fac de numai cîteva ori pe zi. Utilizînd acest principiu, experimentele legate de dezvoltarea mușchilor au demonstrat că 6 contractii musculare maximale sau aproape maximale efectuate în trei reprize separate, 3 zile pe săptămîină, oferă cu aproximație creșterea optimă în forță musculară, fără a produce oboseala musculară cronică. Curba superioară din fig. 57-5 ilustrează procentajul aproximativ al creșterii forței ce poate fi obținut la un individ neantrenat prin acest program de antrenament rezistiv optimal, arătînd că forța musculară crește cu aproximativ 30% în primele 6 pînă la 8 săptămîni după care se stabilizează la un platou. O dată cu această creștere a forței se înregistrează și un procent aproximativ egal de creștere a masei musculare, ce poartă numele de *hipertrofie musculară*.

Hipertrofia musculară. Dimensiunea normală a mușchilor unui individ este determinată în principal de ereditate și de nivelul de secreție al testosteronului care produce la bărbați dimensiuni ale mușchilor considerabil mai mari decît la femei. Totuși, prin antrenament, mușchii se pot hipertrofia probabil cu încă 30 pînă la 60%. Cea mai mare parte din această hipertrofie rezultă din creșterea diametrelor fibrelor muscu-

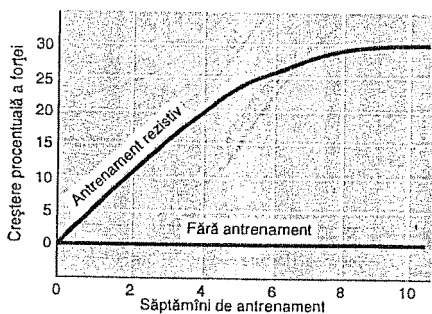


Fig. 57-5. Efectul aproximativ al antrenamentului rezistiv optimal asupra creșterii forței musculare pe o perioadă de antrenament de 10 săptămîni.

lare; acest fapt însă nu este în întregime adevărat, deoarece se presupune că un număr redus din aceste fibre care cresc foarte mult se separă de fapt pe mijloc pe întreaga lor lungime pentru a forma fibre complet noi, crescînd astfel puțin și numărul fibrelor.

Modificările ce apar în interiorul fibrelor musculare hipertrofiate cuprind: (1) creșterea numărului de miofibrile, proporțional cu gradul de hipertrofie; (2) o creștere de pînă la 12% a enzimelor mitocondriale; (3) o creștere de 60-80% a componentelor sistemului metabolic al fosfaților, incluzînd ATP-ul și fosfocreatina; (4) o creștere de pînă la 50% a glicogenului depozitat; și (5) o creștere de 75-100% a trigliceridelor stocate. Datorită tuturor acestor schimbări, crește capacitatea atât a sistemelor metabolice anaerobe, cît și aerobe, crescînd mai ales rata maximă a oxidării și eficacitatea sistemului metabolismului oxidativ cu pînă la 45%.

Fibre musculare rapide și lente

La om, toți mușchii au procente variabile de fibre musculare rapide și fibre musculare lente. De exemplu, mușchiul gastrocnemian are o preponderență mai mare de fibre rapide, ceea ce-i oferă capacitatea unor contractii puternice și rapide, de tipul celor utilizate la sărituri. Pe de altă parte, mușchiul solear are o preponderență mai mare de fibre musculare lente, fiind de aceea foarte mult utilizat pentru activitatea musculară prelungită a piciorului.

Diferențele fundamentale dintre fibrele rapide și cele lente sînt următoarele:

1. Fibrele rapide sînt de aproximativ două ori mai mari în diametru.
2. Enzimele care favorizează eliberarea rapidă a energiei din sistemele energetice al fosfaților și glicogen-acid lactic sînt de două sau de trei ori mai active în fibrele rapide decît în cele lente, făcînd ca puterea maximă dezvoltată de fibrele rapide să fie dublă față de fibrele lente.
3. Fibrele lente sînt structurate în principal pentru rezistență, mai ales pentru generarea energiei aerobe. Ele au mai multe mitocondrii decît fibrele rapide. În plus, ele conțin considerabil mai multă mioglobină, o proteină similară hemoglobinei care se combină cu oxigenul în cadrul fibrei musculare; un efect și mai important este acela că mioglobina crește rata difuziunii oxigenului prin fibră transferînd oxigenul de la o moleculă de mioglobină la alta. În plus, enzimele sistemului metabolic aerob sînt considerabil mai active la fibrele lente față de cele rapide.
4. Numărul de capilare pe unitatea de greutate a fibrelor este mai mare în vecinătatea fibrelor lente decît a celor rapide.

În rezumat, fibrele rapide pot furniza o mare putere timp de cîteva secunde pînă la un minut. Fibrele lente în schimb asigură rezistență, furnizînd o forță a contractiei prelungite pe minute sau chiar ore.

Deficiențele ereditare ale unor sportivi în fibre rapide sau fibre lente. Unele persoane au considerabil mai multe fibre musculare rapide decît lente, iar alții au mai multe fibre lente; aceasta poate în mod evident să determine într-o oarecare măsură capacitățile sportive ale diversilor indivizi. Din păcate, antrenamentul sportiv nu pare să modifice proporțiile relative ale fibrelor rapide și lente, oricît de mult s-ar strădui un sportiv să-și dezvolte un tip de aptitudine sportivă în defavoarea altele. Aceste proporții sînt determinate

aproape integral de ereditate, și aceasta ajută la recomandarea domeniului sportiv cel mai potrivit fiecărei persoane: unii sînt născuți să fie maratonisti; alții sînt născuți să fie sprinteri și săritori. De exemplu, sînt enumerate mai jos procentele fibrelor rapide și a celor lente în mușchiul cvadriceps la diferitele tipuri de sportivi:

	Fibre rapide	Fibre lente
Maratonisti	18	82
Inotători	26	74
Omul obișnuit	55	45
Ridicători de greutăți	55	45
Sprinteri	63	37
Săritori	63	37

RESPIRAȚIA ÎN TIMPUL EFORTULUI

Deși capacitatea respiratorie a unui individ este relativ de mică importanță în desfășurarea sporturilor de tip sprint, ea are o importanță critică pentru performanța maximă în sporturile de rezistență.

Consumul de oxigen și ventilația pulmonară în timpul efortului. Consumul normal de oxigen al unui adult tînăr în repaus este în jur de 250 ml/min. Totuși, în condiții maxime acesta poate crește la aproximativ următoarele niveluri medii:

	ml/min
Omul obișnuit neantrenat	3600
Omul mediu cu antrenament sportiv	4000
Bărbați maratonisti	5100

Figura 57-6 ilustrează relația dintre consumul de oxigen la diverse grade de efort și ventilația pulmonară. Din această figură reiese clar, cum era și de așteptat, că între ele există o relație liniară. În cifre rotunde, atît consumul de oxigen cît și ventilația pulmonară cresc aproximativ de 20 de ori între starea de repaus și intensitatea maximă a efortului.

Limitele ventilației pulmonare. Cît de sever ne solicităm sistemul respirator în timpul efortului? Se poate răspunde la această întrebare prin următoarea comparație făcută pentru bărbatul normal:

	l/min
Ventilația pulmonară la efort maximal	100 - 110
Capacitatea ventilatorie maximă	150 - 170

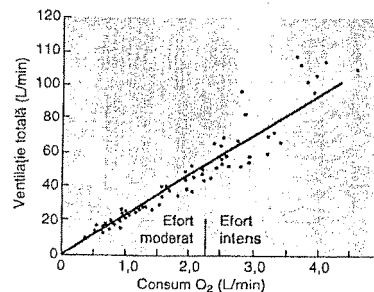


Fig. 57-6. Efectul efortului asupra consumului de oxigen și frecvenței respiratorii. (După J.S. Gray: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Ill, Charles C. Thomas, 1950).

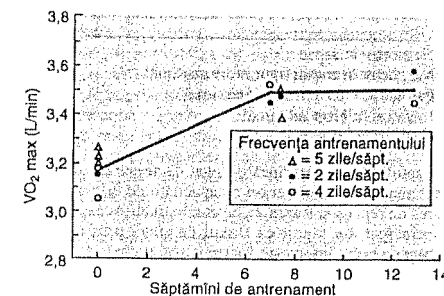


Fig. 57-7. Creșterea $\dot{V}O_2$ Max în decursul a 7 pînă la 13 săptămîni de antrenament. (După Fox: Sports Physiology, Philadelphia, Saunders College Publishing, 1979)

Așadar, capacitatea ventilatorie maximă este cu aproximativ 50% mai mare decît ventilația pulmonară reală înregistrată în timpul efortului. Aceasta constituie evident un element de siguranță pentru sportivi, oferindu-le o ventilație suplimentară ce poate fi utilizată în condiții ca (1) efortul la mare altitudine, (2) efortul în condiții de mare căldură, și (3) anomalii ale sistemului respirator.

Faptul cel mai important este că sistemul respirator nu este în mod normal factorul cel mai limitativ în furnizarea de oxigen către mușchi în timpul metabolismului muscular aerob maximal. Vom vedea imediat că un factor mult mai limitativ este capacitatea inimii de a pompa sînge către mușchi.

Efectul antrenamentului asupra consumului maximal de oxigen. Abrevierea pentru rata de consum a oxigenului în cursul metabolismului aerob maximal este $\dot{V}O_2$ Max. Figura 57-7 ilustrează efectul progresiv al antrenamentului sportiv asupra $\dot{V}O_2$ Max înregistrat la un grup de subiecți începînd de la nivelul lipsei antrenamentului și urmînd programul de antrenament vreme de 7 pînă la 13 săptămîni. Ce este surprinzător în acest studiu este că $\dot{V}O_2$ Max a crescut cu numai 10%. În plus, nici frecvența antrenamentului, fie ea de două sau de cinci ori pe săptămîină, nu a avut un efect sensibil asupra creșterii $\dot{V}O_2$ Max. Cu toate acestea, așa cum s-a arătat mai devreme, $\dot{V}O_2$ Max al maratonistilor este cu aproximativ 45% mai mare decît la persoanele neantrenate. O parte din acest $\dot{V}O_2$ Max mai mare al maratonistului este determinat genetic; cu alte cuvinte, acele persoane care au dimensiuni mai mari ale toracelui în raport cu talia și mușchii respiratorii mai puternici se autoselectează pentru a deveni maratonisti. Este totuși foarte posibil ca antrenamentul extrem de prelungit al maratonistului să-i crească $\dot{V}O_2$ Max la valori considerabil mai mari decît cele zece procente care au fost înregistrate în experimente pe termen scurt ca cel din figura 57-7.

Capacitatea de difuziune a oxigenului la sportivi. Capacitatea de difuziune a oxigenului este o măsură a ratei la care oxigenul poate difuza din alveole în sînge. Ea se exprimă în mililitri de oxigen care vor difuza pentru fiecare milimetru de mercur diferență de presiune parțială a oxigenului între aerul alveolar și sîngele pulmonar. Cu alte cuvinte, dacă presiunea parțială a oxigenului în alveole este de 91 mm Hg, iar presiunea în sînge este de 90 mm Hg, cantitatea de oxigen care va difuza prin membrana respiratorie în fiecare minut reprezintă capacitatea de difuziune. Iată mai jos valorile măsurate ale diferitelor capacități de difuziune:

	ml/min
Nesportiv în repaus	23
Nesportiv în cursul unui efort maximal	48
Patinatori viteză în efort maximal	64
Inotători în efort maximal	71
Canotori în efort maximal	80

Faptul cel mai surprinzător legat de aceste rezultate este creșterea de aproape trei ori a capacității de difuziune între starea de repaus și starea de efort maximal. Aceasta rezultă în principal din faptul că fluxul de sînge prin multe din capilarele pulmonare este foarte lent sau chiar dormant în starea de repaus, în vreme ce în timpul efortului creșterea fluxului de sînge prin plămîni face ca toate capilarele pulmonare să fie perfuzate la nivelul lor maximal, oferind astfel o suprafață mult mai mare prin care oxigenul poate difuza în singele capilar pulmonar.

Din aceste valori rezultă clar și că sportivii care au nevoie de cantități mai mari de oxigen în fiecare minut au și capacități de difuziune mai mari. Aceasta se datorează oare faptului că persoanele cu o capacitate naturală de difuziune mai mare aleg aceste tipuri de sporturi, sau faptului că o anumită tehnică de antrenament le crește capacitatea de difuziune? Răspunsul nu se cunoaște; dar trebuie să credem că antrenamentul își are rolul său, mai ales antrenamentul de rezistență.

Gazele sanguine în timpul efortului. Datorită marii utilizări a oxigenului de către mușchi în efort, ar fi de așteptat ca presiunea parțială a oxigenului în singele arteriale să scadă marcat în timpul eforturilor intense, iar presiunea parțială a sîngelui venos să crească mult peste normal. Totuși în mod normal nu se întîmplă așa. Ambele aceste valori rămîn aproape normale, ilustrînd extrema capacitate a sistemului respirator de a asigura o aerare adecvată a sîngelui și în cele mai intense eforturi, ceea ce ilustrează un punct foarte important. Nu este nevoie ca gazele sanguine să devină anormale pentru a fi stimulată ventilația. În efort, respirația este stimulată în principal de mecanisme neurogenice, după cum s-a discutat în capitolul 29. O parte din această stimulare se datorează stimulării directe a centrului respirator de către aceleași impulsuri nervoase transmise de la creier către mușchi pentru a iniția efortul. O parte se presupune că se datorează impulsurilor senzoriale transmise la centrul respirator de la mușchii în contracție și de la articulațiile în mișcare. Toată această stimulare nervoasă este de regulă suficientă pentru a asigura exact creșterea adecvată a ventilației pulmonare pentru a menține gazele respiratorii – oxigenul și dioxidul de carbon – aproape normale.

Efectul fumatului asupra ventilației pulmonare la efort. S-a afirmat adeseori că fumatul poate reduce "suflul" sportivilor. Acest fapt este adevărat din mai multe motive. În primul rînd, unul din efectele nicotinei este constricția bronhiolilor terminale din plămîni, ceea ce crește rezistența la fluxul de aer din și în plămîni. În al doilea rînd, efectul iritant al fumului determină o secreție crescută de lichid în arborele bronșic, precum și edemația epitelului care-l căptușește. În al treilea rînd, nicotina paralizază cilii de pe suprafața celulelor epiteliale respiratorii care în mod normal bat continuu pentru a îndepărta excesul de lichid și particulele străine din tractul respirator. Prin urmare, în căile aeriene se acumulează multe debrisiuri și se adaugă dificultăți în respirație. Coroborînd toți acești factori, chiar și cel mai mic fumat va simți o jenă respiratorie în timpul efortului maximal, iar nivelul performanței va fi evident redus.

Efectele fumatului cronic sînt cu mult mai severe. Există foarte pușini fumători cronici la care nu se dezvoltă un grad

de emfizem. În această boală, apar următoarele: (1) bronșită cronică, (2) obstrucția multora din bronhiiolele terminale, și (3) distrugerea multor septuri alveolare. În emfizemul sever, poate fi distrusă pînă la patru cincimi din membrana respiratorie; atunci și cel mai mic efort poate cauza o disfuncție respiratorie. De fapt, mulți asemenea pacienți nu pot efectua nici măcar proba sportivă de a merge pe podeaua unei camere fără a gîfii. Aici numai fumatul poate fi acuzat.

SISTEMUL CARDIO-VASCULAR ÎN TIMPUL EFORTULUI

Fluxul sanguin muscular. Scopul final al activității cardiovasculară în timpul efortului este de a furniza oxigen și alte substanțe nutritive mușchilor. Pentru acest scop, fluxul sanguin muscular crește drastic în timpul efortului. Figura 57-8 ilustrează înregistrarea fluxului sanguin muscular în coapsa unei persoane timp de 6 minute în cursul unei contracții puternice intermitente. Remarcați nu numai creșterea importantă a fluxului – de circa 13 ori – dar și diminuarea fluxului în timpul fiecărei contracții musculare. Din acest studiu se pot trage două concluzii: (1) Procesul contractil propriu-zis diminuează temporar fluxul sanguin muscular deoarece mușchii în timpul contracției comprimă vasele de sînge intramusculare; prin urmare contracțiile tonice puternice pot duce rapid la oboseală musculară datorită lipsei aportului adecvat de oxigen și substanțe nutritive în timpul contracției continue. (2) Fluxul de sînge către mușchi poate crește marcat în timpul efortului. Comparația de mai jos ilustrează creșterea maximală a fluxului de sînge ce poate apărea la un sportiv bine antrenat.

	ml/100g mușchi/minut
Flux sanguin de repaus	3,6
Flux sanguin în timpul efortului maximal	90,0

Prin urmare, în timpul celui mai intens efort, fluxul sanguin muscular poate crește maximum de 25 de ori. Circa jumătate din această creștere a fluxului se datorează vasodilatației intramusculare produsă de efectele directe ale creșterii metabolismului muscular, după cum s-a discutat în capitolul 14. Cealaltă jumătate rezultă din factori multipli, dintre care

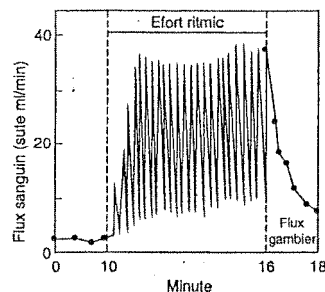


Fig. 57-8. Efectele efortului muscular asupra fluxului sanguin în gambă în timpul unor contracții puternice ritmice. Fluxul sanguin este mult mai redus în timpul contracțiilor față de intervalul dintre contracții. (După Barcroft și Dornhorst: J.Physiol.109.402, 1949).

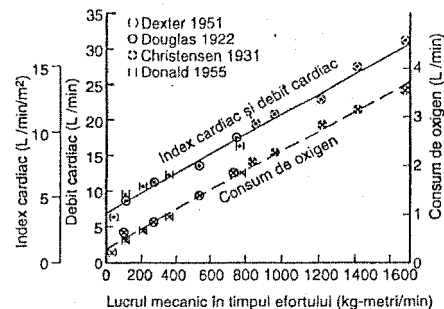


Fig. 57-9. Relația dintre debitul cardiac și lucrul mecanic (linia continuă) și între consumul de oxigen și lucrul mecanic efectuat (linia punctată), pentru diferite grade de efort. (După Guyton, Jones and Coleman: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1973).

cel mai important este probabil creșterea moderată a presiunii arteriale ce apare la efort, cu o creștere de obicei de aproximativ 30%. Creșterea presiunii nu numai că împinge mai mult sînge în vasele de sînge, dar distinde și pereții arteriolelor și reduce și mai mult rezistența periferică. Prin urmare, o creștere de 30% a presiunii arteriale poate adăuga dubla fluxul de sînge; aceasta se adaugă creșterii importante a fluxului deja produsă de vasodilatația metabolică.

Lucrul mecanic, consumul de oxigen și debitul cardiac în timpul efortului. Figura 57-9 ilustrează interrelația dintre lucrul mecanic, consumul de oxigen și debitul cardiac în timpul efortului. Nu este surprinzător faptul ca toți acești parametri sînt direct proporționali între ei, după cum se vede din funcțiile liniare, deoarece lucrul mecanic muscular crește consumul de oxigen, iar consumul de oxigen la rîndul său dilată vasele de sînge musculare, crescînd astfel întoarcerea venoasă și debitul cardiac. Debitul cardiac caracteristic mai multor niveluri de efort sînt următoarele:

	l/min
Bărbat tînăr de talie medie, în repaus	5,5
Debit maxim în timpul efortului la un tînăr neantrenat	23
Debit maxim în efort la un bărbat maratonist	30

Prin urmare, o persoană normală neantrenată își poate crește debitul cardiac cu puțin peste de patru ori, iar un sportiv bine antrenat își poate crește debitul cardiac de șase ori. Unor maratonisți li s-a măsurat un debit cardiac chiar și de 35-40 l/min.

TABELUL 57-2. COMPARAȚIA DEBITULUI CARDIAC ÎNTRE UN MARONIST ȘI UN NESPORTIV

	Debit sistolic (ml)	Frecvența (bătăi/min)
Repaus		
nesportiv	75	75
maratonist	105	50
Maxim		
nesportiv	110	195
maratonist	162	185

Efectul antrenamentului asupra hipertrofiei cardiace și asupra debitului cardiac. Din datele anterioare este evident că maratonisții pot realiza un debit cardiac maximal cu aproximativ 40% mai mare decît persoanele neantrenate. Aceasta este în principal rezultatul măririi cavităților inimii la un maratonist cu aproximativ 40%; pe lîngă dilatarea cavităților, masa inimii crește de asemenea cu 40%. Prin urmare în timpul antrenamentului se hipertrofiază nu numai mușchii scheletici, dar și inima. Totuși, mărirea inimii și creșterea capacității de pompă apar numai la antrenamentul de rezistență, nu și la antrenamentul de sprint.

Deși inima unui maratonist este mai mare decît a unui individ normal, debitul cardiac de repaus este aproape exact același ca și la individul normal. Totuși, acest debit cardiac normal este realizat printr-un debit sistolic mare și o frecvență cardiacă redusă. Tabelul 57-2 compară debitele sistolice și frecvențele cardiace între persoane neantrenate și maratonisți.

Eficiența de pompă a fiecărei bătăi este deci cu 40-50% mai mare la sportivul bine antrenat decît la o persoană neantrenată, dar există și o scădere corespunzătoare a frecvenței cardiace în repaus.

Rolul debitului sistolic și al frecvenței cardiace în creșterea debitului cardiac. Figura 57-10 ilustrează modificările aproximative ale debitului sistolic și frecvenței cardiace pe măsură ce debitul cardiac crește de la nivelul său de repaus de aproximativ 5,5 litri/minut la 30 litri/minut la alergătorul de maraton. *Debitul sistolic* crește de la 105 la 162 mililitri, o creștere de circa 50%; în timp ce frecvența cardiacă crește de la 50 la 185 bătăi pe minut, o creștere de 270%. Prin urmare, creșterea frecvenței cardiace este răspunzătoare de o proporție cu mult mai mare din creșterea debitului cardiac decît creșterea debitului sistolic în timpul unui efort intens. Debitul sistolic își atinge în mod normal maximum în momentul în care debitul cardiac a crescut numai la jumătate din maxim. Orice creștere în continuare a debitului cardiac trebuie să se producă prin creșterea frecvenței cardiace.

Relația dintre performanța cardiovasculară și $\dot{V}O_{2\text{Max}}$. În timpul efortului maximal, afit debitul sistolic, cît și frecvența cardiacă sînt crescute la aproximativ 95% din nivelurile lor maximale. Avînd în vedere că debitul cardiac este egal cu debitul sistolic înmulțit cu frecvența cardiacă, înseamnă că debitul cardiac normal este la aproximativ 90% din maximum care poate fi atins. Aceasta

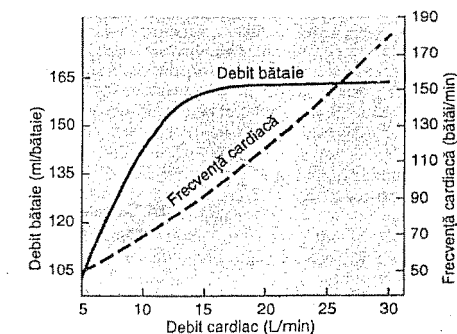


Fig. 57-10. Debitul bătăile aproximativ și frecvența cardiacă la diferitele nivele ale debitului cardiac la un maratonist.

este în contrast cu cei aproximativ 65% din maximum ventilăției pulmonare. Prin urmare, se vede că sistemul cardiovascular este în mod normal mai limitativ în ceea ce privește $\dot{V}O_2$ Max decât sistemul respirator. Din acest motiv, se afirmă adesea că performanța care poate fi realizată de maratonist depinde în principal de inima sa, deoarece aceasta este veriga limitativă cea mai importantă în furnizarea oxigenului adecvat pentru mușchii în lucru. Prin urmare, avantajul de 40% în debitul cardiac pe care maratonistul îl are față de bărbatul neantrenat este probabil singurul beneficiu de importanță fiziologică majoră al programului de antrenament al maratonistului.

Efectul bolilor de inimă și al virstei înaintate asupra performanței sportive. Datorită limitei critice pe care sistemul cardiovascular o plasează în ceea ce privește performanța sportive la sporturile de rezistență, este ușor de înțeles de ce orice tip de boală cardiacă care reduce debitul cardiac maxim va produce o scădere aproape proporțională în puterea musculară care poate fi atinsă. Prin urmare, o persoană cu insuficiență cardiacă congestivă are adesea dificultăți în realizarea puterii musculare necesare chiar coborîrii din pat, și nici măcar nu poate traversa camera.

Și debitul cardiac al persoanelor în vîrstă scade considerabil – există o scădere de pînă la 50% între adolescență și vîrstă de 80 de ani. Din nou, și aici se constată că puterea musculară maximă realizabilă este mult redusă.

CĂLDURA CORPULUI ÎN TIMPUL EFORTULUI

Aproape toată energia eliberată de metabolismul organismului din principiile nutritive este în cele din urmă convertită în căldură. Aceasta se aplică și energiei care produce contracția musculară, din următoarele motive: în primul rînd, eficiența maximă de transformare a energiei hranei în lucru mecanic muscular, chiar și în cele mai bune condiții, este de numai 20-25%; restul din energia hranei este convertită în căldură în cursul reacțiilor chimice intracelulare. În al doilea rînd, aproape toată energia destinată producerii lucrului mecanic se transformă tot în căldură deoarece toată, cu excepția unei mici porțiuni a acestei energii, este folosită pentru (1) învingerea rezistenței vîscoase ce apare la mișcarea mușchilor și articulațiilor, (2) învingerea forțelor de frecare ale singurii ce curge prin vase, și (3) alte efecte similare toate convertesc energia contracției musculare în căldură.

Dacă luăm în considerare posibilitatea creșterii de peste 20 de ori a consumului de oxigen a organismului la sportivul antrenat și creșterea direct proporțională cu consumul de oxigen a cantității de căldură eliberată în organism (după cum s-a discutat în capitolul 47), este ușor de înțeles că imense cantități de căldură sînt degajate în țesuturile interne ale organismului în timpul probelor sportive de rezistență.

Mai departe, dacă acest flux mare de căldură prin organism se produce într-o zi foarte caldă și umedă, astfel încît mecanismul sudorației să nu poată elimina căldura, la sportiv se poate ușor dezvolta o condiție insuportabilă și chiar letală, numită *șocul termic*.

Șocul termic în timpul sporturilor de rezistență, chiar și în condiții normale de mediu temperatura corpului crește adesea de la nivelul său normal de 37°C la 40°C. În condiții de căldură sau umiditate mare sau cu o îmbrăcăminte suplimentară, temperatura poate cu ușurință să crească pînă

la 41,1°C-42,5°C. La aceste nivele temperatura însăși devine distructivă pentru celule, mai ales pentru celulele cerebrale. Cînd aceasta se întîmplă, încep să apară multiple simptome, incluzînd slăbiciune extremă, epuizare, cefalee, confuzie, greață, sudorație profuză, obnubilare, colaps și inconștiență.

Acest întreg complex este denumit șoc termic, și netratarea lui imediat poate conduce la moarte. De fapt, deși persoana s-a oprit din efort, temperatura nu scade ușor singură. Unul din motive este acela că la aceste temperaturi înalte, mecanismul termoreglator însuși devine adesea insuficient (vezi capitolul 47). Un al doilea motiv este că temperatura înaltă dublează aproximativ rata tuturor reacțiilor chimice intracelulare, eliberînd deci și mai multă căldură.

Tratamentul șocului termic constă în reducerea cît mai rapidă a temperaturii corpului. Cel mai practic procedeu pentru a face aceasta este îndepărtarea tuturor hainelor, stropirea continuă cu apă pe toată suprafața corpului sau udarea continuă cu un burete a corpului, și suflarea de aer pe corp cu un ventilator puternic. Experimentele au arătat că acest tratament poate reduce temperatura la fel de rapid ca și orice altă procedură, deși unii medici preferă scufundarea completă a corpului în apă cu gheață.

LICHIDELE ȘI SĂRURILE ORGANISMULUI ÎN TIMPUL EFORTULUI

La sportivi s-au înregistrat scăderi de 2 pînă la 5 kilograme într-o perioadă de 1 oră de probă sportivă de rezistență în condiții de mediu calde și umede. Practic toată această pierdere de greutate rezultă din pierderea sudorii. Pierderea de sudoare suficientă pentru a scădea greutatea corpului cu numai 3% poate diminua semnificativ performanțele individului, iar o scădere rapidă de 5-10% poate fi adesea foarte gravă, ducînd la crampe musculare, greață și alte efecte. Prin urmare, este esențial ca lichidul pierdut să fie înlocuit.

Înlocuirea clorurii de sodiu și potasiului. Sudoarea conține o cantitate mare de sare, motiv pentru care multă vreme s-a afirmat că toți sportivii ar trebui să ia tablete cu sare (clorura de sodiu) înainte de a face un efort în zilele calde și umede. Din păcate, suprautilizarea tabletelor de sare a făcut adesea mai mult rău decît bine. În plus, dacă un sportiv se acclimatizează la căldură prin creșterea progresivă a antrenamentelor sportive pe o perioadă de 1-2 săptămîni, (în loc să încerce realizarea de performanțe maxime din prima zi), glandele sudoripare se acclimatizează, astfel încît cantitatea de sare pierdută prin sudoare devine numai o mică fracțiune din cea dinainte de acclimatizare. Acclimatizarea glandelor sudoripare rezultă în principal din creșterea secreției de aldosteron de către corticosuprarenală. Aldosteronul la rîndul său are un efect direct asupra glandelor sudoripare, crescînd reabsorbția de clorură de sodiu din sudoare înainte ca aceasta să iasă din tubulii glandelor sudoripare pe suprafața pielii. O dată ce sportivul este acclimatizat, nu trebuie decît rareori luată în considerare suplimentarea de sare în sursul probelor sportive.

Pe de altă parte, experiențe recente pe militari expuși brusc la eforturi grele în deșert au demonstrat existența unei alte probleme electrolitice – problema pierderii de potasiu. Pierderea de potasiu rezultă în parte din secreția crescută de aldosteron în timpul acclimatizării la căldură, ceea ce crește pierderea de potasiu prin urină ca și prin sudoare. Ca o consecință a acestor noi descoperiri, unele din noile produse lichide suplimentare pentru sportivi încep să conțină cantități de sodiu și potasiu în proporții adecvate, de obicei sub formă de sucuri de fructe.

DROGURILE ȘI SPORTIVII

Fără a dezvolta aceasta idee, să enumerăm cîteva din efectele drogurilor la sportivi:

În primul rînd, *cofeina* poate crește performanța sportivă. Într-un experiment pe un alergător de maraton, timpul său de alergare a maratonului a fost redus cu 7% printr-o utilizare judicioasă a cofeinei, într-o cantitate echivalentă celei ce se află în una pînă la trei cești de cafea.

În al doilea rînd, utilizarea *hormonilor sexuali masculini (androgeni)* pentru a crește forța musculară poate crește performanța sportivă în anumite condiții, mai ales la femei și la bărbați dotați cu o secreție bazală săracă de testosteron. Din păcate, unele din preparatele sintetice de analogi ai testosteronului pot produce leziuni hepatice sau chiar cancer hepatic. La bărbați, orice tip de preparat hormonal masculin duce și la scăderea funcției testiculare, incluzînd atît scăderea

formării spermatozoizilor cît și scăderea secreției naturale proprii de testosteron, cu efecte reziduale ce durează mult luni și probabil tot restul vieții. La femei pot apare și multe efecte directe, deoarece femeile nu sînt în mod normal adaptate la hormonii sexuali masculini – pînă pe față, o voce groasă, piele aspră, încetarea menstruelor.

Alte droguri, cum ar fi *amfetaminele și cocaina*, sînt reputeate ca stimulatoare a performanțelor sportive. Totuși este la fel de adevărat că suprautilizarea acestora poate duce la deteriorarea performanței. În plus, experimentele nu au reușit să demonstreze valoarea acestor droguri în afară de stimularea psihică. Se știe că unii sportivi au murit în timpul probelor sportive datorită interacțiunilor dintre aceste droguri și adrenalina și noradrenalina secretate de sistemul nervos simpatic în timpul efortului. Una din cauzele de moarte în aceste condiții este hiperexcitabilitatea inimii, ducînd la fibrilație ventriculară, care este letală în cîteva secunde.

REFERINȚE

- Barrow, H.M. and Brown, J.D.: Man and Movement: Principles of Physical Education. 4th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1988.
Fisher, A.G. and Jensen, C.R.: Scientific Basis of Athletic Conditioning. 3rd ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.
Franklin, B.A. et al (eds.): Exercise in Modern Medicine. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988.
Friedman, M.J. and Ferkel, R.D. (eds.): Prosthetic ligament reconstruction of the knee. Philadelphia, W.B.Saunders Co. 1988.
Gowitzke, B.A. and Milner, M.: Scientific Basis of Human Movement. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988.
Jones, N.L.: Clinical Exercise Testing. 3rd ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co. 1988.

- Nordin, M. and Frankel, V.H. (eds.): Basic Biomechanisms of the Musculo-skeletal System. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.
Rasch, P.J. (ed.): Kinesiology and Applied Anatomy. 7th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.
Smith, N.J. and Statinski, C.L.: Sports Medicine: A Practical Guide Philadelphia, W.B.Saunders Co. 1987.
Strauss, R.H.: Drugs and performance in Sports. Philadelphia W.B.Saunders Co. 1987.
Stray-Gundersen, J.: Unethical alterations of oxygen-carrying capacity in endurance athletes. News Physiol.Sci., 3:241, 1988.
Thomas, J.A. (ed.): Drugs, Athletes and Physical Performance. New York, Plenum Publishing Co., 1988.
Wagner, P.D.: The lungs during exercise. News Physiol.Sci., 2:6, 1987

INTREBĂRI

1. Discutați diferențele între sportivul bărbat și femeie.
2. Care este relația dintre suprafața de secțiune a mușchiului și forța musculară?
3. Cum diferă puterea musculară de forța musculară?
4. Caracterizați cele trei sisteme metabolice importante care furnizează energie în timpul efortului.
5. Explicați mecanismele refacerii ficăruia dintre cele trei sisteme metabolice de mai sus, după ce sînt epuizate.
6. Cum contribuie diferențele principii nutritive la energia musculară în timpul sporturilor de rezistență?
7. Explicați principiile dezvoltării musculare și modificările fibrelor musculare în hipertrofia mușchilor.
8. Care sînt diferențele dintre fibrele rapide și fibrele lente?
9. Aproximativ cu cît își cresc persoanele neantrenate și antrenate rata consumului de oxigen peste nivelul de repaus în efortul maximal?

10. Care sînt efectele efortului maximal asupra concentrațiilor sanguine ale oxigenului și dioxidului de carbon? De ce apar aceste efecte?
11. Cît poate crește fluxul sanguin muscular în timpul efortului maximal? Care sînt cauzele acestei creșteri?
12. Explicați relația dintre lucru mecanic, consum de oxigen și debitul cardiac din timpul efortului.
13. Care sînt relațiile dintre performanța respiratorie și cardiovasculară pe de o parte și $\dot{V}O_2$ Max pe de altă parte?
14. Discutați pericolele excesului de căldură corporală în timpul efortului.
15. Discutați problema pierderii de lichide și electroliți în timpul efortului. Discutați înlocuirea lor.

