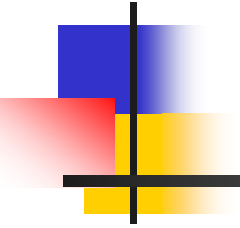
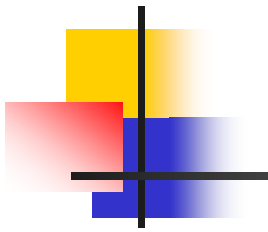
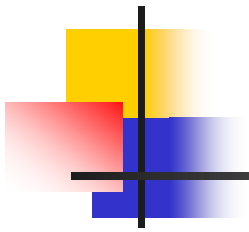


Посебна подручја циркулације
(церебрална, коронарна,
скелетни мишићи, кожна)



Церебрална циркулација

- 
- Престанак 5-10 секунди – губитак свести
 - Проток 50-65 mL/min /100g možданог ткива, 15% минутног волумена
 - Глукoза главни извор енергије (мале резерве гликогена), транспорт независан од инсулина
 - 20% укупне потрошње кисеоника у телу, иако мозак чини само 2% телесне масе
 - Енергија се користи првенствено за активност јонских пумпи и транспортера за неуротрансмитере

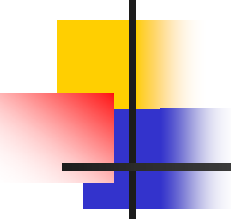


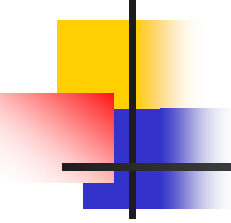
Церебрална циркулација

- Доводне артерије: две каротидне и две вертебралне
- Код људи, каротидне много веће од вертеб.
- Нормално, мало мешање крви леве и десне хемисфере
- Церебрална исхемија – слабе анастомозе малих судова

Церебрална циркулација

Функционална анатомија/хистологија

- 
- Густина капилара пропорционална функцији – 4 пута више у сивој него у белој маси
 - Специјално организовање ендотелних ћелија и околних астроцита у регулацији капиларне пропустљивости
 - Улога констрикције мишићног зида можданих артериола



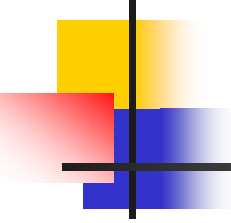
Церебрална циркулација

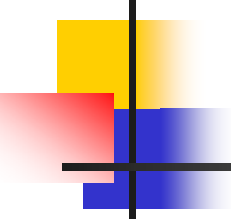
Функционална анатомија/хистологија

- Дурални синуси и дубоке вене
- Вена југуларис интерна
- Спојеви са осталим венским системима

Церебрална циркулација

Функционална анатомија/хистологија

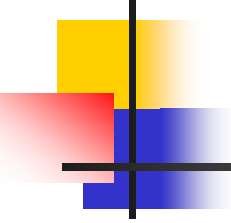
- 
- **Континуирани** капилари
 - **Тесне везе** између ендотелних ћелија
 - Стопаласти продужеци астроцита
 - Минималан везикуларни транспорт
 - Разни транспортери на мембрани
 - **Фенестрирани** у хороидном плексусу



Церебрална циркулација

Крвно-мождана баријера

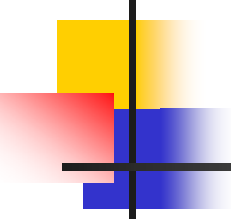
- Крвно-мождана и крвно-ликворна баријера
- tight junctions између ендотелних (капилари) и епендимних (хороидни плексус) ћелија
- Одржава константност средине у мозгу
- Спречава продор токсина
- Спречава отпуштање неуротрансмитера



Церебрална циркулација

Крвно-мождана баријера

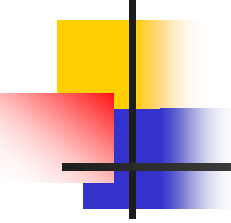
- Дифузија за хидросолубилне супстанце минимална, али ћелије имају обиље транспортера (пасивних и активних)
- Лако продиру вода, CO_2 и O_2
- Слободни стероидни хормони
- Липосолубилни лекови
- Ограничен продор јона (H^+ и HCO_3^-)
- Транспорт глукозе (олакшана дифузија)



Церебрална циркулација

Крвно-мождана баријера

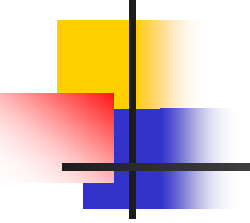
- Развој баријере – није у потпуности формирана на рођењу
- Продор супстанци у мозак новорођенчета
- Билирубин (фетална еритробластоza, ХБН)
- Прекурсори аминских неуротрансмитера пролазе, они сами не (допамин и серотонин)
- Стања која оштећују баријеру:
 - Инфекције
 - Повреде
 - Тумори (неоангиогенеза –фенестрирани капилари)



Церебрална циркулација

Циркумвентрикуларни органи

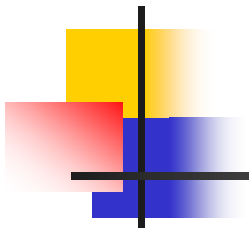
- Хипоталамус
- Неурохипофиза и еминенција медијана
- Ареа пострема
- Organum vasc. laminae terminalis
- Organum subfornicale
- Фенестрирани капилари – мимо баријере



Церебрална циркулација

Регулација церебралног протока

- Одржавање нормалне концентрације O_2 у врло уском опсегу
- $3.5 (\pm 0.2)$ mL/100g можданог ткива
- Проток у појединим деловима мозга се прилагођава њиховој активности
- (100-150)% пораста за пар секунди
- Ауторегулација протока при променама средњег артеријског притиска



Церебрална циркулација

Регулација церебралног протока

- Локална регулација (у зависности од мождане активности)
- Вазодилатацију изазивају промене концентрације локалних фактора:
- Пораст концентрације CO_2 (индиректно преко повећања концентрације H^+)
- Пораст концентрације H^+ (и свих супстанци које до тога доводе, тј. киселина)
- Пад концентрације O_2

Церебрална циркулација

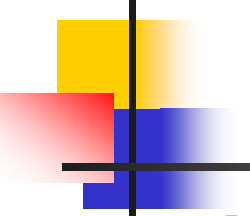
Како настаје функционална хиперемија у мозгу?

- Која супстанца доводи до хиперемије?
- **Комбинације више фактора**
- Ефекат зависи од испитиване регије мозга
- Шта узрокује ослобађање вазоактивних фактора?
- Теорија недостатка кисеоника и глукозе
- Краткотрајна/пролазна, шта више, повећани проток се одржава и у вишку кисеоника и/или глукозе
- **Синаптичка активност повећава проток**

Церебрална циркулација

Закључак: координисана реакција при регулацији протока

- Не може да се припише само једном типу ћелија или једној супстанци
- Сва три типа ћелија (неурони, ендотелне, глија) заједно, укључено је више механизма и вазоактивних супстанци
- Синаптичка активност – узрокује ослобађање вазоактивних супстанци и из неурона и из астроцита
- Настаје локална вазодилатација, можда ограничена локалним интернеуронима да би се ограничио ефекат

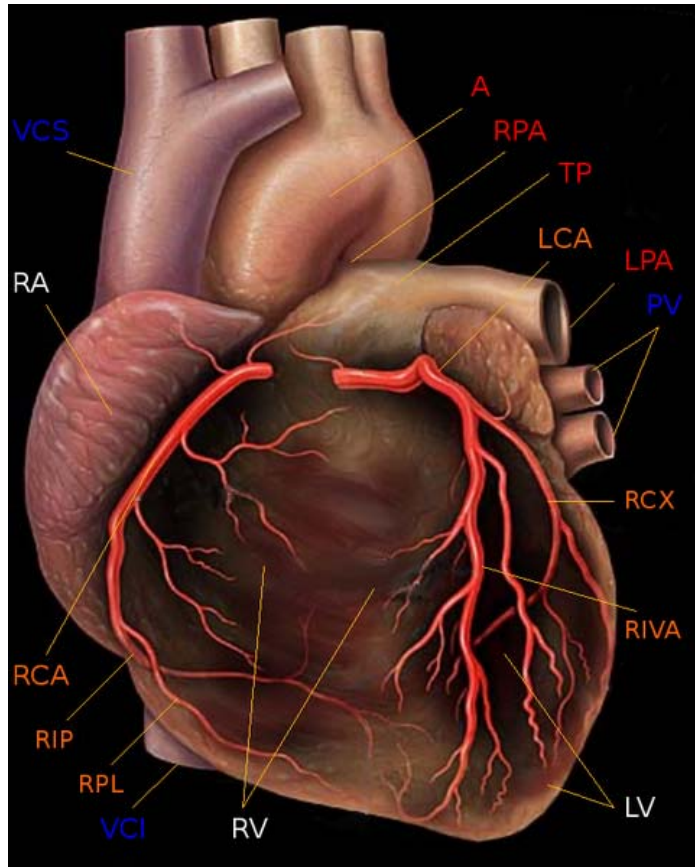


Церебрална циркулација

Улога интракранијалног притиска

- Мождано ткиво и ликвор су нестишљиви
- Збир запремина мозга, ликвора и крви унутар лобање мора да буде константан (Монро-Кели принцип)
- Кад год расте интракранијални притисак, крвни судови су компримовани
- Дефекација, порођај, акцелерација – одржавање константног протока

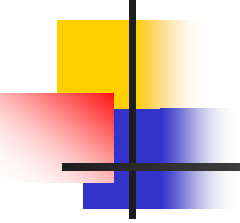
Коронарна циркулација - анатомија



Author Patrick J. Lynch (1999),

Permission: Creative Commons Attribution 2.5 License 2006

Source: [Yale University - School of medicine](http://www.yale.edu/medicine)

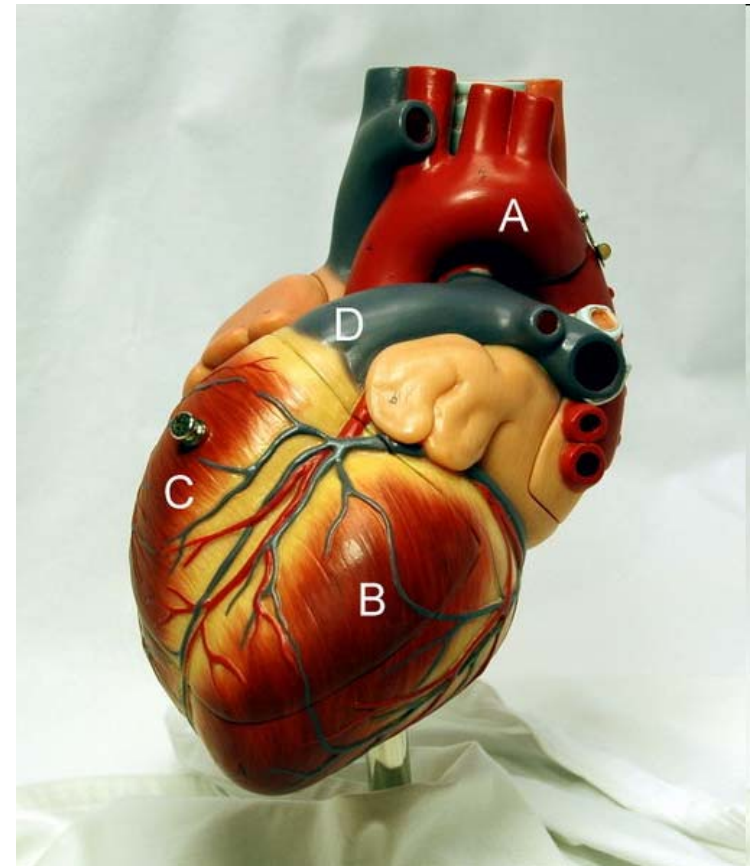


Коронарна циркулација

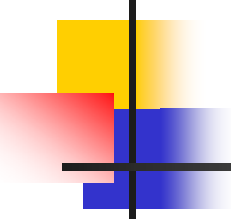
- Као и у мозгу, велики крвни судови на површини, одатле продиру у дубину
- Велика густина капилара
- 225 ml/min, тј. 5% минутног волумена
- Само слој дебљине 0.1 mm на ендокарду може да се исхрани из крви која испуњава срчане шупљине, за све остало коронарна циркулација

Коронарна циркулација

- Око $\frac{3}{4}$ коронарног протока се враћа у десну преткомору преко коронарног синуса
- Део срчаних вена се директно улива у десну преткомору
- Постоје судови који венску крв директно воде у све срчане шупљине, тј. и у лево срце

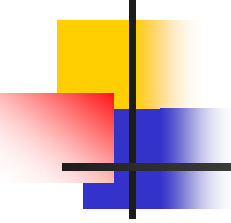


Source: Wikimedia Commons,
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heart_with_ventricles_and_arteries.jpg
the copyright holder of this work grant anyone the right to use this work **for any purpose**, without any conditions, unless such conditions are required by law



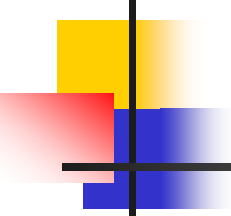
Коронарна циркулација

- Обрнуто од васкуларних мрежа у свим осталим органима, проток је већи током дијастоле!



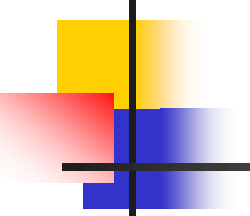
Коронарна циркулација

- Компресија интрамиокардних крвних судова током систоле (у левој комори)
- Промене тока у крвним судовима десне коморе су сличне, али мање наглашене због мањих притисака у десном срцу



Контракција миокарда

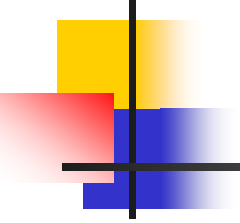
- Срце својим радом:
- Ствара притисак који потискује крв кроз коронарне крвне судове
- **Врши екстраваскуларну компресију**
- Градијент притиска у миокарду леве коморе – највећи субендотелно, најмањи субепикардно
- Краткотрајна реверзија тока у левој комори на почетку систоле
- Потом прати раст притиска у аорти
- **Нагли пораст протока у дијастоли**



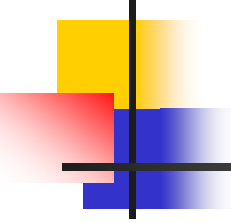
Утицај фреквенце срчаног рада на коронарни проток

- Тахикардија скраћује време проведено у дијастоли, тј. скраћује период олакшаног протока
- Овај механички ефекат компензује локална регулација (вазодилатација) – интензивнији метаболизам активнијег срца
- Обрнуто у брадикардији – мање је отежан проток, али су мање и потребе

Регулација коронарног протока

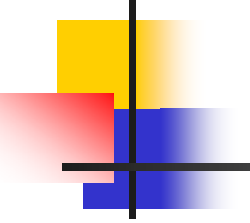


- Локална регулација – вазодилатација при појачаној срчаној активности
- У мировању се већ екстрахује око 70% O_2 из коронарне крви – неопходно да се повећа проток при појачаном срчаном раду
- Појачана потрошња кисеоника узрокује ослобађање супстанци које изазивају вазодилатацију
- Кандидати: аденозин, калијумови јони, протони, CO_2 , брадикинин, простагландини, азот-моноксид



Коронарна циркулација – улога аденозина

- Проблеми аденозинске хипотезе:
- Блокада аденозинских рецептора не смањује значајно коронарни проток ни у мировању, ни при физичком напору
- Показано да концентрација аденозина не корелише увек са потрошњом кисеоника



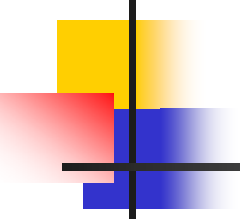
Коронарна циркулација – улога аденозина

- Изгледа да аденозин није од великог значаја при нормалним условима, али **постаје значајан тек при исхемији.**
- **Не само што изазива вазодилатацију, већ има и кардиопротективни ефекат:**
 - Негативни инотропни ефекат
 - Негативни хроно- и дромотропни ефекат (штите од аритмија)
 - Смањена агрегација тромбоцита
 - Појачано миокардно искоришћење глукозе
 - Антиоксидантно дејство (смањено стварање супероксида)
 - Смањена величина инфаркта

Нервна регулација коронарног протока

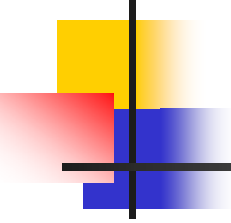
- **Ефекти симпатикуса комплексни**
 1. Пораст фреквенце (краћа дијастола) и јачине срчаног рада (већи екстраваскуларни притисак) ометају коронарни проток.
 2. Директан ефекат на крвне судове преко адренергичких рецептора на њима
 3. Пораст метаболичке активности – локална регулација – вазодилатација компензује претходна два ефекта

Нервна регулација коронарног протока - симпатикус

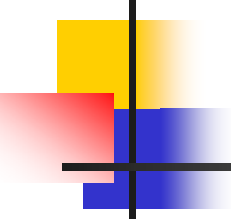


- **Директно** – ефекат неуротрансмитера на саме коронарне судове
- **Индиректно** – ефекат аутономног нервног система на срчану активност мења метаболичку активност – укључује се локална регулација
- Индиректни ефекат – обрнут од директног, нормално много значајнији

Нервна регулација коронарног протока - симпатикус

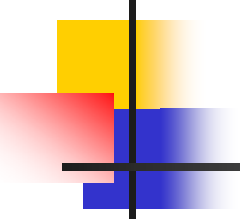


- **Директни ефекти** симпатикуса преко алфа и бета рецептора
- Алфа – **констрикција** – превага у субепикардним
- Бета – **дилатација** – превага у интрамуралним крвним судовима



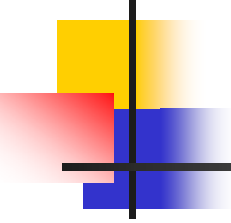
Нервна регулација коронарног протока – ефекти парасимпатикуса

- Вагусна стимулација изазива слабу дилатацију коронарних крвних судова
- Ефекат слаб због слабе инервације



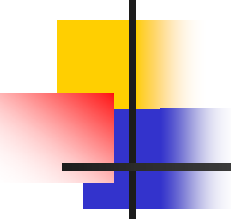
Циркулација у мишићима

- Шта је то у мишићима што изазива вазодилатацију?
- Какав је механички допринос мишића у њиховом сопственом протоку (и како се то рефлектује на минутни волумен)?
- У којој мери је нервна (вазоконстрикторска) контрола надјачана ефектима мишићног метаболизма?
- Који рефлексни утичу на ту нервну контролу?



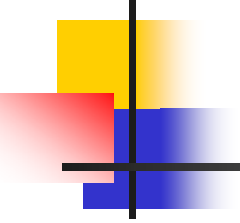
Циркулација у мишићима – метаболички фактори

- Шта НЕ утиче на вазодилатацију у мишићима при раду
- Још 1876. се јавила идеја да је мишићни васкуларни тонус инхибисан метаболитима који се у мишићу стварају током рада.
- Убрзо, 1879. године је искључена идеја да вазодилатација настаје мањом активношћу вазомоторних нерава (денервација није спречавала вазодилатацију)



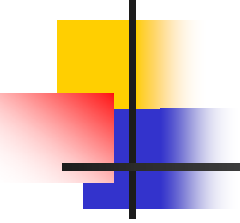
Циркулација у мишићима – метаболички фактори

- Обрнуто, искључено је постојање значајније директне вазодилататорне инервације
- Још пре 70 година је показано да се не ради о директном дејству смањеног парцијаног притиска O_2 , а указано и на ефекат продуката разградње високоенергетских фосфата



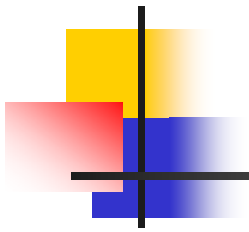
Циркулација у мишићима – метаболички фактори

- Комбинација метаболита има супраадитивни (синергистички) ефекат
- Указано је на велики број кандидатских супстанци: K^+ , H^+ , O_2 , CO_2 , фосфати, аденозин, аденински нуклеотиди, интермедијери Кребсовог циклуса, лактати, вазоактивни пептиди, итд.
- Хиперосмоларност



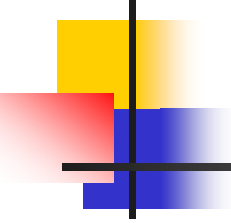
Циркулација у мишићима – метаболички фактори

- До сада, није нађена магична комбинација супстанци која имитира реални ефекат.
- Још горе, свим појединачно испитиваним супстанцама се ефекат губи при продуженом раду
- Очигледно, “права” супстанца још није испитивана



Циркулација у мишићима – улога ендотела

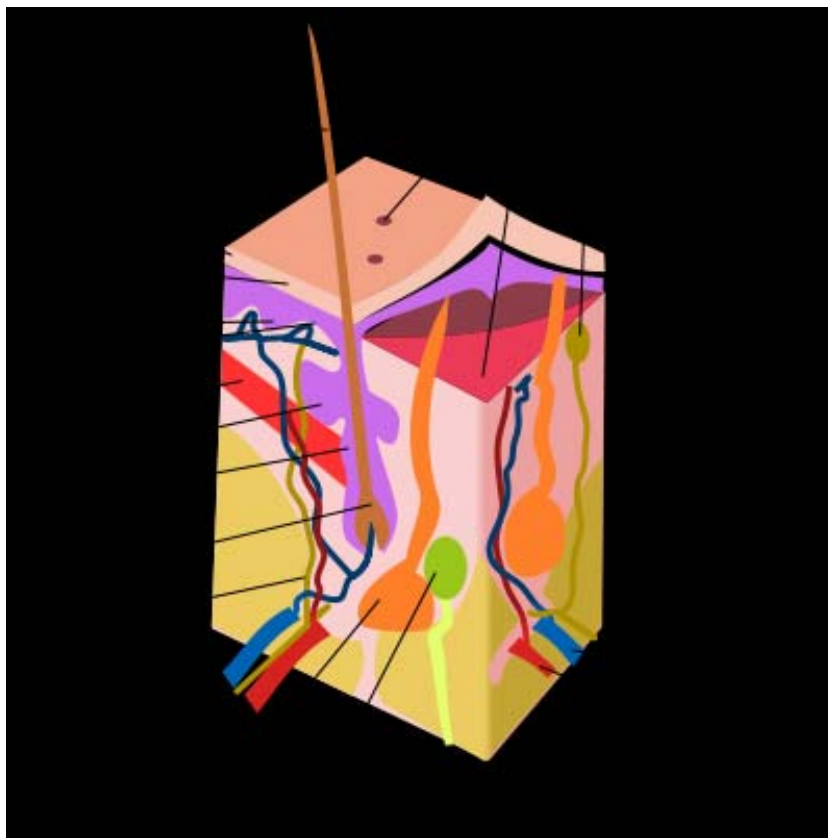
- У хипоксији, аденозина се отпушта из ендотелних ћелија и делује (ауто- и паракрино?) на A1 рецепторе и стимулише NO-зависну вазодилатацију
- Дифузија ацетилхолина из синапсе
- АТР из еритроцита преко P2X1 рецептора на ендотелним ћелијама изазива дилатацију (иначе вазоконстрикцију директним дејством)



Циркулација у мишићима – улога мишићне пумпе

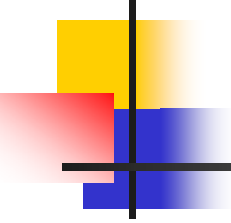
- Највећи део крви из површних вена ногу се враћа преко перфорантних вена до дубоких мишићних вена у којима притисак нагло пада при релаксацији мишића
- Да би притисак у венама ногу пао са 90 на 25 mmHg, потребно је 5-6 корака
- Релаксацијом мишића, шире се за њих причвршћене дубоке вене, притисак у њима пада и уписава крв из површних вена

Циркулација у кожи



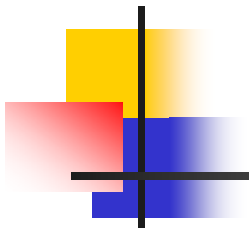
Source: Wikimedia Commons, <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Skin.svg>
the copyright holder of this work grant anyone the right to use this work **for any purpose**, without any conditions, unless such conditions are required by law

Циркулација у кожи



- Главни ефекторски орган у **терморегулацији**
- Велика вазодилататорна резерва за одговор на метаболичке, термичке (локалне и опште) и фармаколошке стимулусе
- **За разлику од свих осталих до сада поменутих, локални фактори нису главни у регулацији протока кроз кожу!**

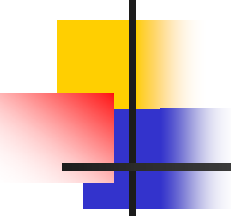
Циркулација у кожи

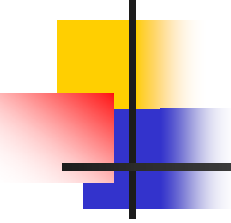


- При нормотермији и у мировању, проток кроз кожу чини око 5% минутног волумена
- Пада и до $\sim 0\%$ при максималној вазоконстрикцији на хладноћи
- Расте и до 60% при максималној вазодилатацији на врућини

Топлотни изолатор организма

– кожа

- 
- Баријера између добро контролисане унутрашње средине организма и нерегулисане, променљиве спољашње средине.
 - Има важну улогу у терморегулацији, јер је:
 - добар изолатор
 - има велику површину која је у контакту са спољашњом средином
 - садржи специјалне крвне судове, који омогућују да кожа штити и од прегрејавања и од расхлађивања тела



Циркулација у кожи

- **НУТРИТИВНИ СУДОВИ:** артерије, капилари и вене; снабдевају кожу O₂ и хранљивим материјама
- **ФУНКЦИОНАЛНИ СУДОВИ:** важни за терморегулацију, састоје се из:
 - **поткожних венских плексуса** (венски сплет који може да прими велику количину крви = резервоар, депо крви)
 - **АВ-анастомоза** (добро развијен мишићни слој, под утицајем СУ адренергичких вазоконстрикторних влакана, која су тонички активна!)
- Кожа у истуреним деловима тела: шаке, стопала, ушне шкољке, усне, нос, богата је АВ анастомозама које допремају крв директно из малих артерија у венски плексус

Циркулација у кожи

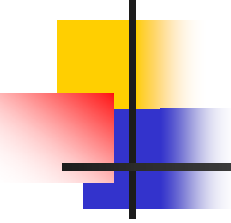
Унутрашња температура ↑:

Symp-инхибиран, отворене АВ-анастомозе, много топле крви улази у венске плексусе: одаје се топлота у спољ.средину, унутрашња тел.температура ↓ и враћа на нормалу.

Унутрашња тел.температура ↓ :

Symp-стимулисан, затворене АВ-анастомозе, крв не улази у венске плексусе: не одаје се топлота у спољашњу средину, унутрашња телесна температура ↑ и враћа на нормалу.

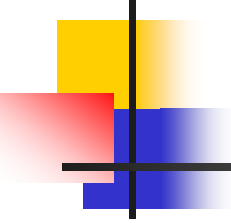
Проток крви кроз кожу може много да се мења (8 пута): кожа учествује и у одбрани од прегрејавања и у одбрани од расхлађивања.



Кожа: контролор унутрашњег термичког флукса

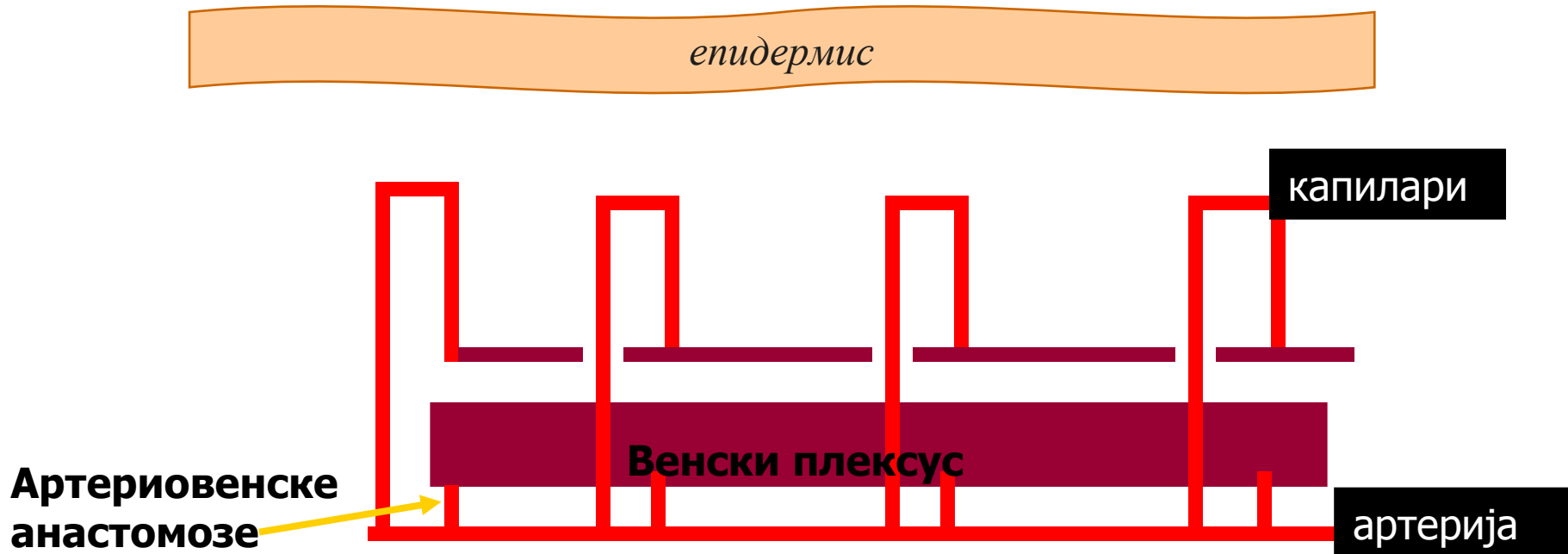
Проток крви кроз кожу налази се искључиво под контролом симпатичког нервног система који мења степен вазоконстрикције АВ анастомоза!

Локална регулација протока крви не игра скоро никакву улогу

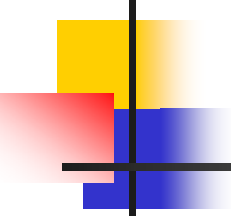


Радијатор систем

Поткожни венски плексус
Артериовенске анастомозе
Симпатикус као контролор

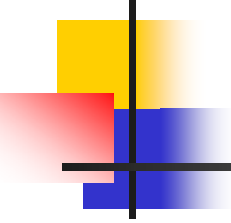


Циркулација у кожи

- 
- Хистолошка специфичност:
 - Артериоле – исте као и на другим местима
 - **Артериовенске анастомозе** – заобилази се капиларна мрежа, директно преспаја артериоле са венским плексусима
 - **Локализација**: прсти, дланови и табани, усне, нос и уши.
 - **Морфолошки**: кратке и праве или дуге и изувијане, дебео мишићни зид, богата инервација

Циркулација у кожи – АВ анастомозе

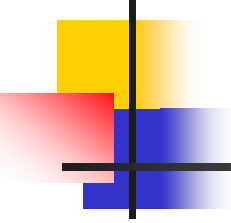
- Немају базални тонус (тонус глатких мишића независан од инервације)
- Нису под локалном контролом
- Не показују реактивну хиперемију ни ауторегулацију протока.
- Симпатичка контрола, снажна вазодилатација при блокади
- Контролишу их рефлекси изазвани централном (хипоталамичком) регулацијом температуре



Циркулација у кожи – “обичне” артериоле

- Насупрот томе, артериоле су под **двојном контролом, локалном и нервном**, ипак важнија нервна.
- Артериоле показују реактивну хиперемију и ауторегулацију протока (миогени механизам)

Циркулација у кожи

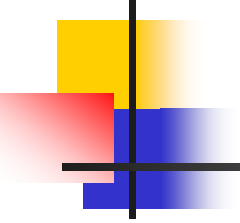


- Неке кожане крвне судове (лице, врат, горњи торакс) контролишу **виши нервни центри**
- **Црвенило** - стид или бес (инхибиција)
- Бледило – страх или узнемиреност (стимулација)

Циркулација у кожи – појачана осетљивост

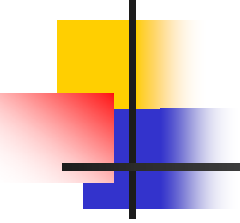
- **Прсти** (и на рукама и на ногама) код неких људи су јако осетљиви на излагање хладноћи
- Продужена вазоконстрикција – бледило, неосетљивост,.
- Следи цијаноза, па црвенило, кад попусти спазам артериола, трњење, печење и бол.
- **Рејноов феномен**, нејасни узроци, чешће код млађих жена.
- Емоционални стрес, излагање хладноћи или само додиривање хладног објекта, типично трифазични одговор

Циркулација у кожи - инервација



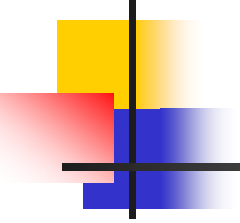
- Делови коже без длака (дланови, табани, усне) имају артериоле инервисане само **симпатичким вазоконстрикторским** влакнима – регулација протока у терморегулацији и локалном дејству топлоте/хладноће
- Остали делови коже имају и симпатичке **холинергичке вазодилататорне нерве** – двојна контрола укључена у терморегулацију

Циркулација у кожи



- Блокада норадренергичког система елиминише вазоконстрикцију на хладноћи, али не и вазодилатацију на врућини
- Потврђује постојање двојног система контроле
- Шта је, онда, морфолошка и функционална основа вазодилатације?

Циркулација у кожи вазодилатација



- Потврда котрансмисије као концепта:
- Један од медијатора је сигурно ACh (атропин блокира његове ефекте), још увек нејасно која се супстанца ослобађа заједно са њим

Тезе

Церебрална циркулација

- Важност одржавања церебралног протока
- Анатомске основе васкуларизације мозга
- Функционално-хистолошке карактеристике микроциркулације мозга
- Однос крвних судова, глијалних ћелија и неурона у васкуларизацији мозга
- Крвно-мождана и крвно-ликворна баријера (Развој и значај, циркумвентрикуларни органи)
- **Локална регулација** – ауторегулација (миогени механизам) и метаболичка регулација (синаптичка активност)
- Важност механичких односа можданог ткива, крви и ликвора унутар лобањске дупље

Коронарна циркулација

- Функционална анатомија
- Екстраваскуларна компресија и њен утицај на систолни проток
- Утицај фреквенце срчаног рада на коронарни проток
- **Локална регулација** коронарног протока: ауторегулација и метаболичка регулација
- Улога и значај аденозина
- **Нервна регулација** коронарног протока
- Симпатичка регулација – директни и индиректни ефекти

Циркулација кроз скелетне мишиће

- **Локална регулација** (ауторегулација и метаболичка регулација)
- Механичка активност мишића – однос са дубоким и површним венама – венска пумпа
- Веза са системским подешавањима циркулације, респирације и аутономне нервне активности при физичком напору

Циркулација у кожи

- Хистолошко-функционалне специфичности (плексуси, А-В анастомозе)
- Улога виших нервних центара и емоција у регулацији протока кроз кожу
- Двојна инервација – морфологија и функционалне карактеристике
- Активна вазоконстрикција и активна вазодилатација