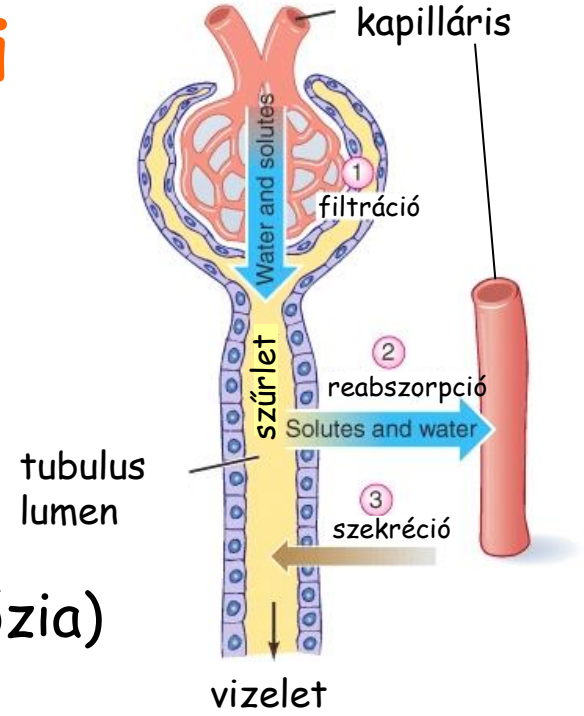
A kiválasztási rendszer felépítése, működése

Az ionális és ozmotikus egyensúly

édesvízi, szárazföldi állatok: édesvízhez képest hiper-, tengervízhez képest hipozmotikus folyadékterek- szigorú ozmoreguláció szükséges

- obligát ("kötelező") ozmotikus kicserélődés:
  - fizikai faktoroktól függ, kevéssé szabályozható
  - bőr, légzőfelület, környezettel érintkező hám felszínén
    - folyadék-, ionkoncentrációk különbsége
    - térfogat/felület arány
    - permeabilitás
    - táplálkozás, metabolizmus, ürítés
    - légzés
    - hőmérséklet, munkavégzés
- szabályozott ozmotikus kicserélődés:
  - veseműködés a döntő, de a magatartás szabályozása is fontos

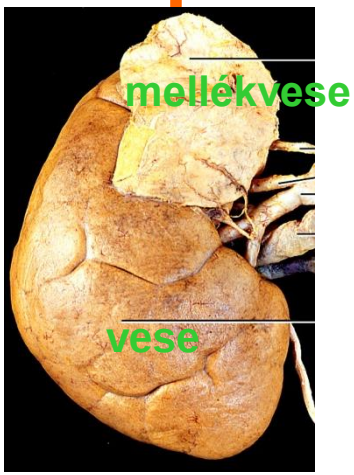
A vese fő funkciói

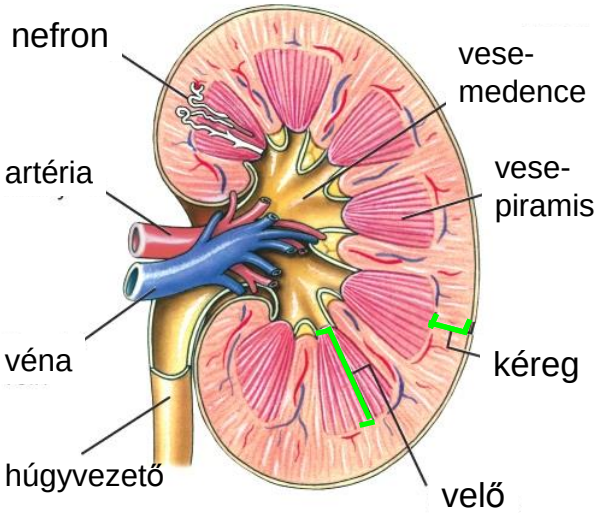


1. kiválasztó működés
   - **ultraszűrés** (filtráció) - **visszaszívás** (reabszorpció) - **kiválasztás** (szekréció)
   - állandóan tartja a szervezet
     - folyadéktartalmát (izovolémia)
     - elektrolit-összetételét (izoionia)
     - ozmotikus koncentrációját (izozmózia)
   - N_2-tartalmú végtermékek kiválasztása
   - anyagcsere-intermedierek, idegen anyagok kiválasztása
2. vérnyomás, keringésszabályozás
   - extracelluláris folyadéktérfogat (vértérfogat) szabályozása
   - renin szekréció (angiotenzin - aldoszteron)
3. pH szabályozás, sav-bázis egyensúly
4. endokrin funkció
   - eritropoetin szekréció 90%-a
   - kalcitriol (dihidroxi-kolekalciferol, D_3 vitaminból) szintézis

A vese felépítése

- 10-12 cm hosszú, 5-7 cm széles, 3 cm vastag, páros szerv



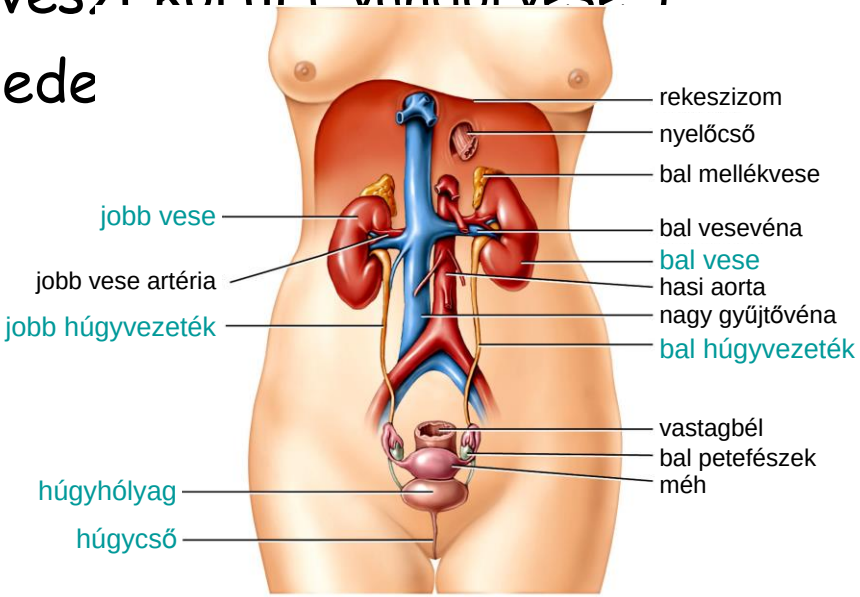


- testúly 0,5%-a, perctérfogat 20-25%-a: igen nagy, 1300 ml/perc vérátáramlás

- kötő- és zsírszövetből álló tok veszi körül ("vándorvese")
- kéreg, velő, vesepiramis, vesemede
- kb. napi 1L vizelet, pH=6

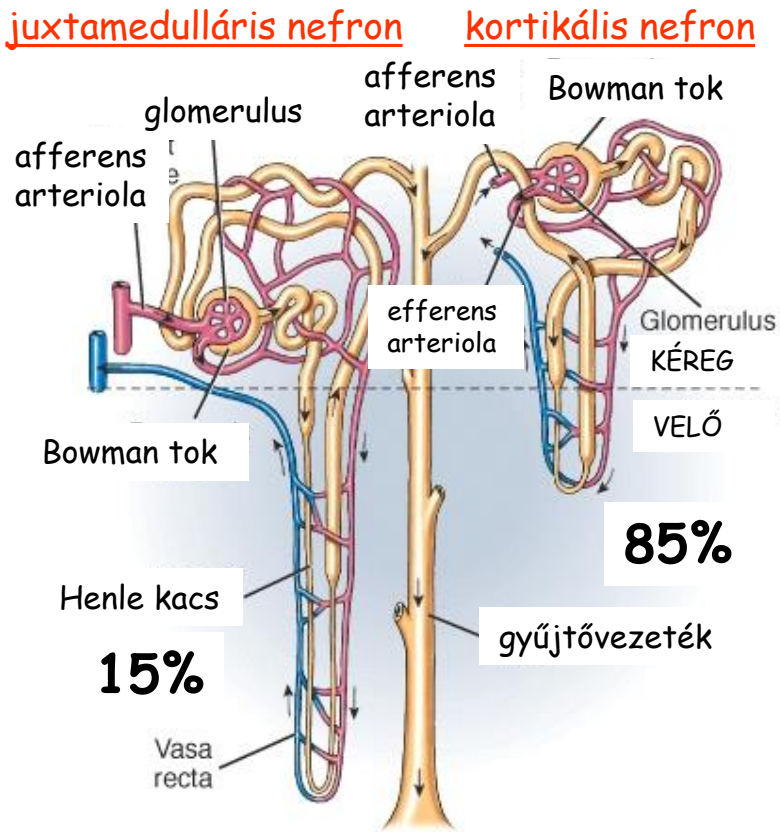
- vesemedencébe csöpög

- vizeletelvezető rendszer: húgyvezeték (páros), húgyhólyag, húgycső



A vese felépítése

- Anatómiai és működési egység: nefron
  - afferens arteriola (bevezető ér) - glomerulus (érgomolyag) - efferens arteriola (kivezető ér)
  - Bowman-kapszula
  - proximális (közeli) kanyarulatos csatorna
  - Henle-kacs
  - disztális (távoli) kanyarulatos csatorna
  - gyűjtőcsatorna

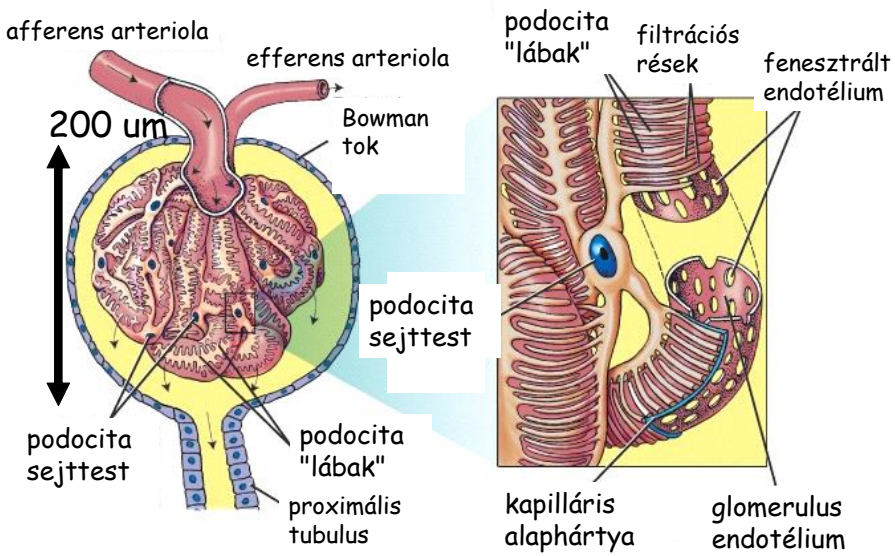


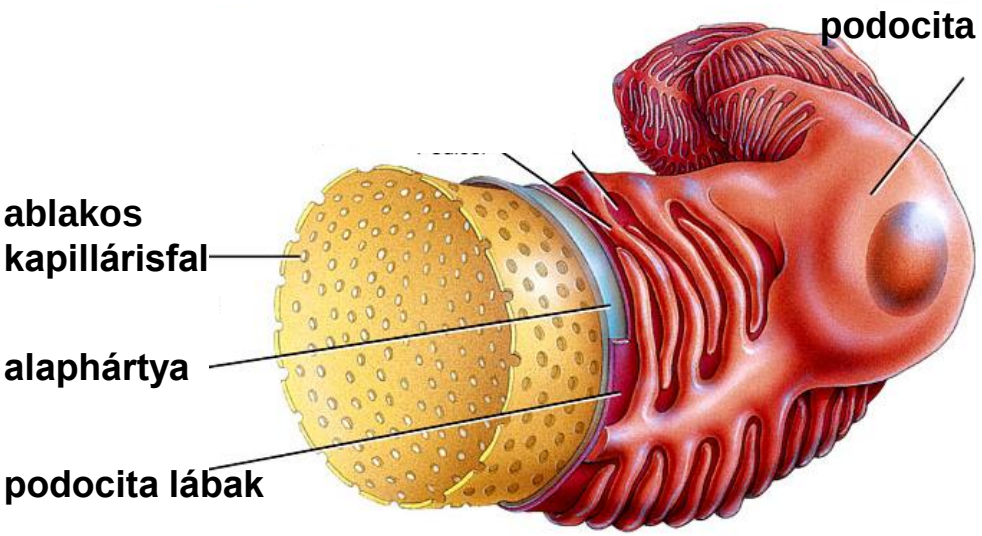
- 85% kortikális, 15% juxtamedulláris nefron
- peritubuláris kapilláris hálózat
- vasa recta: kapillárishálózat a juxtamedulláris nefron Henle-kacs mentén
  - vékony fal, lassú, ellenirányú áramlás, mint a Henle-kacsban

A glomerulus felépítése

juxtaglomeruláris apparátus (JGA):

- glomerulus: érgomolyag (Malpighi test)
  - 200 μm átmérő; Bowman tok veszi körül
  - afferens arteriola vastagabb, mint az efferens arteriola
  - érfal: ablakos kapilláris endotélium és alaphártya; ehhez tapadva podocita nyúlványok
  - mezangiális sejtek és podociták: összehúzódásra képes, fésűszerű lábak az alaphártyán
    - ultraszűrés szabályozása

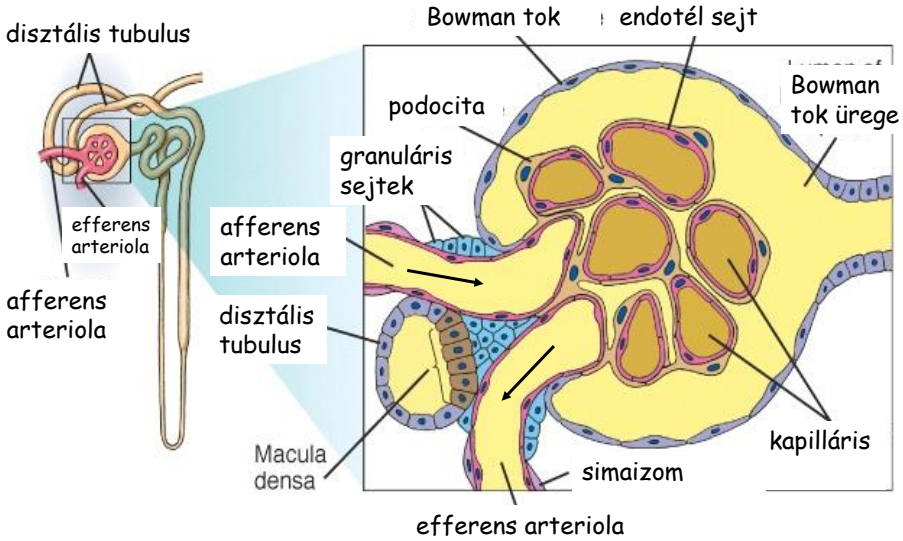




A glomerulus felépítése

juxtaglomeruláris apparátus (JGA):

- macula densa: disztális tubulus módosult, magas hengerhámsejtjei (granuláris sejt)
  - afferens és efferens arteriola közötti területhez simul
  - közvetlen visszajelzést biztosít a disztális tubulusban áramló szűrlet mennyiségéről/nyomásáról (tubuloglomeruláris visszacsatolás)
  - renin termelés; glomerolus filtrációs ráta (GFR) szabályozása
    - afferens arteriola keresztmetszete
    - mezangiális sejtek, podocita lábak "tágassága"



A tubuláris rendszer szakaszai

- az egyes szakaszokra más-más hámsejtek jellemzőek

<u>proximális kanyarulatos csatorna:</u>

- köbös hámsejtek, sok mikroboholy, intenzív szekréció és visszaszívás
- sok mitokondrium, aktív transzport

<u>Henle-kacs:</u>

➢ leszálló ág

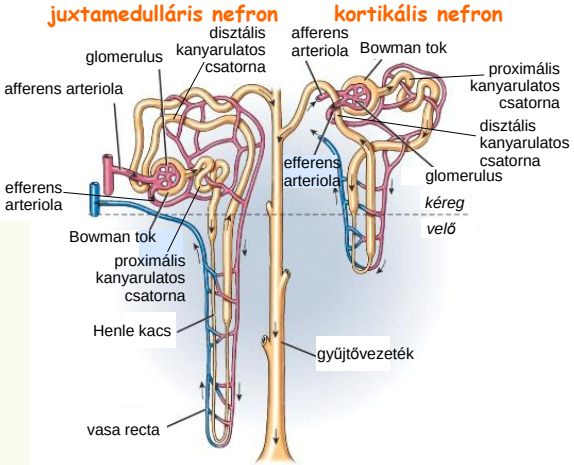
- vékony fal, kevés mitokondrium, nincs aktív transzport
- juxtamedulláris nefronban sokkal hosszabb!

➢ vékony felszálló ág

- kortikális nefronban hiányzik; vékony fal

➢ vastag felszálló ág

- vastagabb fal, kevés mikroboholy, aktív transzport
- kortikális nefonban rövidebb



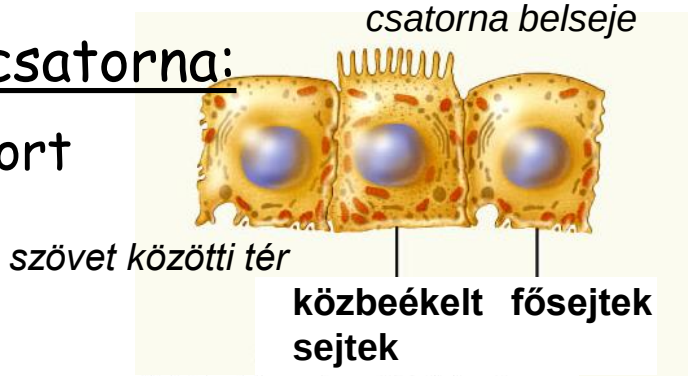
A tubuláris rendszer szakaszai

- az egyes szakaszokban más hámsejtek jellemzőek

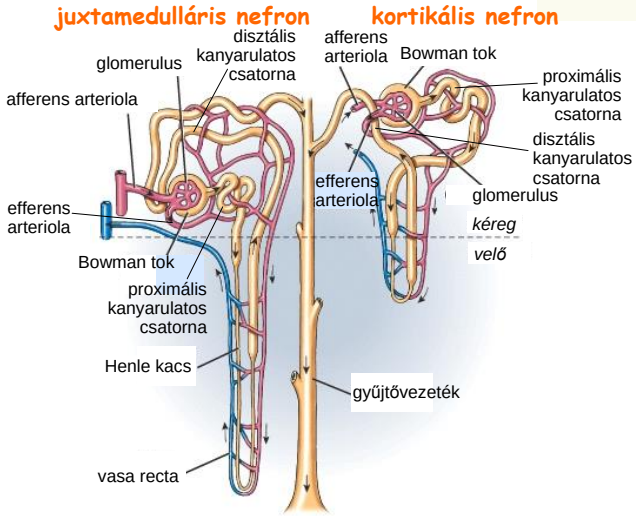
<u>disztális kanyarulatos csatorna:</u>

- egyszerű köbös hámsejtek, van aktív transzport
- Bowman tokhoz visszahajló szaksz: macula densa
  - renin termelés

<u>disztális kanyarulatos csatorna vége, gyűjtőcsatorna:</u>



- egyszerű köbös hámsejtek, van aktív transzport
- főcsatorna (principális sejtek): vazopresszinre (ADH) és aldoszteronra érzékenyek
  - vízvisszaszívás szabályozása
  - Na^+ ürítés és K^+ visszaszívás
- közbeékelt sejtek: vérplazma pH értékét, a H^+ szekréciót szabályozzák



A veseműködés szakaszai

1. ultrafiltráció

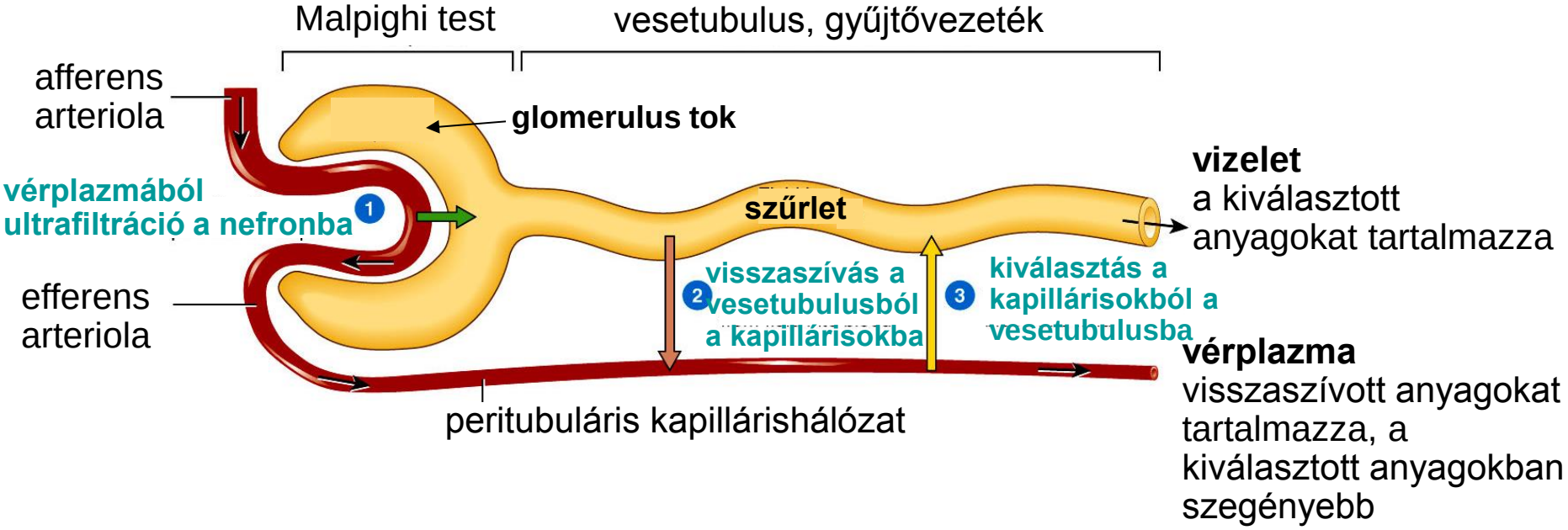
- az érgomolyag (glomerulus) vérplazmája és a Bowman-tok ürege között: elsődleges szűrlet képződése

2. visszaszívás (reabszorpció)

- a vesetubulus egyes szakaszaiból, a gyűjtőcsatornából a vérplazmába
- az elsődleges szűrlet 99%-ban visszaszívódik - "kötelező" visszaszívás és számos szabályozási lehetőség

3. kiválasztás (szekréció)

- a vérplazmából a tubuláris folyadékba irányuló anyagtranszport (végtermékek, ionok, drogok, stb)



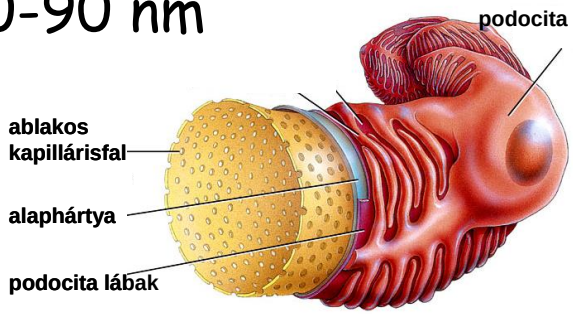
Az ultrafiltráció

ultrafiltrátum (elsődleges szűrlet):

- normálisan fehérje- és vérsejtmentes folyadék, de a vérplazma diffuzibilis (kis molekulájú szerves anyagok, ionok) összetevőit tartalmazza
- normál érték 125 ml/min (férfi), azaz 180l/nap <-> 1-2l vizelet/nap
  - 4x teljes víztérfogat, 15xECF térfogat, 60x plazma térfogat
  - a szűrlet ~99%-a visszaszívódik!

filtrációs membrán

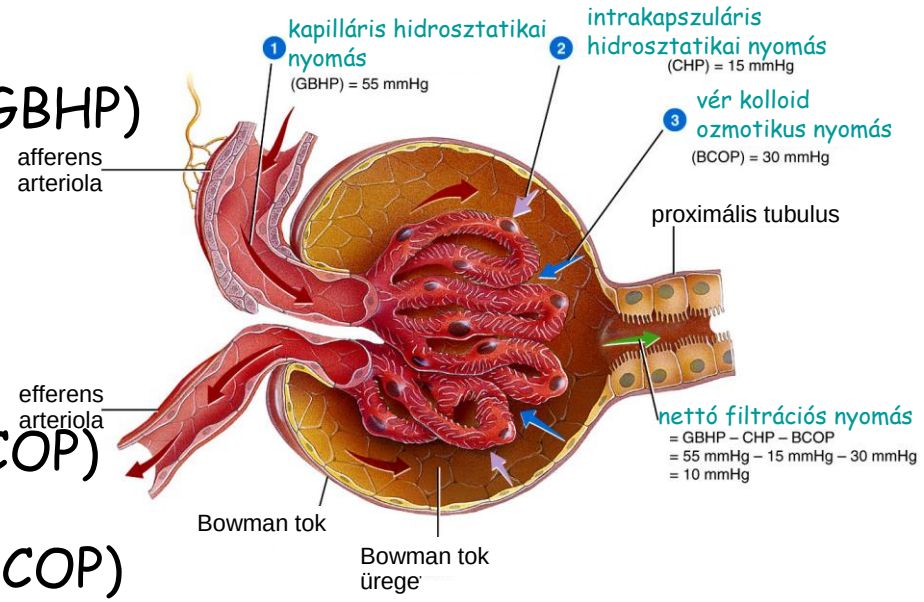
- érgomolyag ablakos kapilláris endotéliuma: 70-90 nm pórusok
- alaphártya
  - töltés és méret szerint permeábilis (vázizom alaphártyánál 50x áteresztőbb)
    - kollagén és negatív töltésű glikoproteinek alkotják
    - 4 nm (65 kDa) alatt szabadon átereszt
    - negatív töltésű anyagokat kevésbé enged át
- podocita lábak közötti rések: 25 nm, szabályozható



A glomerulus filtrációs ráta (GFR)

- elvileg hasonlóan szabályozódik, mint a szöveti kapillárisokban a filtráció, DE
  - a filtrációs membrán nagyobb áteresztőképességű (nagyobb pórusok)
  - a filtrációs membrán nagyobb felszínű - ezt a mezangiális sejtek / podociták szabályozzák
  - a glomerulusban nagyobb a vérnyomás: az afferens arteriola keresztmetszete nagyobb, mint az efferensé (nagy kimeneti ellenállás)

- az ultrafiltrációt befolyásoló tényezők:
  - vérplazma -> Bowman tok kapszula
    - kapilláris hidrosztatikai nyomás (GBHP)
  - Bowman tok kapszula -> vérplazma
    - intrakapszuláris hidrosztatikai nyomás (CHP)
    - vér kolloid ozmotikus nyomása (BCOP)



netto filtrációs nyomás = GBHP-(CHP+BCOP)

A GFR-t befolyásoló tényezők 1.

- a homeosztázis fenntartásához közel állandó GFR szükséges
  - ha a GFR túl nagy: nagyfokú szűrletképzés, gyors szűrletáramlás, nincs idő a visszaszívásra -> nagymértékű anyagveszteség a vizeletben
  - ha a GFR túl kicsi: kevés szűrletképzés, lassú szűrletáramlás, túlzott visszaszívás -> mérgező végtermékek nem tudnak a vizelettel távozni

- autoreguláció: 80-180 Hgmm artériás középnyomás között a glomerulus vérátáramlása állandó

  1. bazális miogén tónus (afferens arteriola):
     - vérnyomás ↑ -> vérátáramlás ↑ -> GFR ↑ -> afferens artéria fala tágul -> reflexes miogén kontrakció ↑ -> vérátáramlás ↓-> GFR visszacsökken

  2. tubuloglomeruláris feedback (visszacsatolás): macula densa
     - GFR ↑ -> gyorsabb szűrletáramlás -> Na^+, Cl^- , H_2O visszaszívás ↓ -> disztális tubulusban ozmolaritás és térfogat ↑ -> JGA érzékeli a falfeszülést -> renin termelés ↑ -> afferens arteriola kontrakció ↑ -> vérátáramlás ↓ -> GFR visszacsökken

A GFR-t befolyásoló tényezők 2.

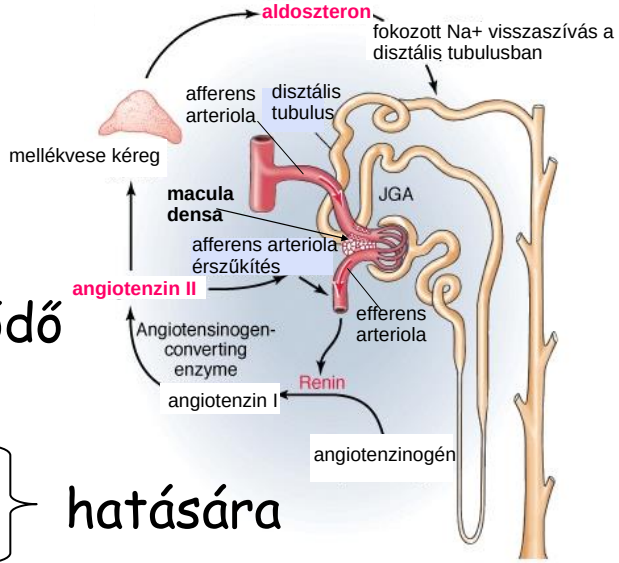
3. idegi szabályozás (afferens arteriola szimpatikus beidegzése):

- szimpatikus hatásra afferens arteriola keresztmetszet csökken -> GFR ↓ -> vizelet mennyisége ↓
- vértérfogat megőrzése, keringési átrendeződés: a vér más szervekhez (pl. izom, szív, tüdő) nagyobb arányban juthat el

4. hormonális szabályozás:

- angiotenzin (ld. keringésszabályozás)
  - igen hatásos érszűkítő -> GFR ↓
  - a JGA/macula densa területén termelődő renin alakítja át
    - hipoxia
    - alacsony vérnyomás és vértérfogat

    } hatására



- ANP (pitvari natriuretikus peptid; ld. keringésszabályozás)
  - pitvarfal feszülésére termelődik -> mezangiális sejtek elernyedése -> filtrációs felület ↑-> GFR ↑

A clearence [*klírensz*]

egy anyag clearence-e az a plazmamennyiség, amely az adott anyagtól időegység alatt "megtisztul" a vesében

$$CP = VU \qquad \text{azaz} \qquad C = \frac{VU}{P}$$

ahol *C - clearence;*
P - az anyag plazma koncentrációja;
V - vizelet mennyisége 1 perc alatt;
U - az anyag koncentrációja a vizeletben

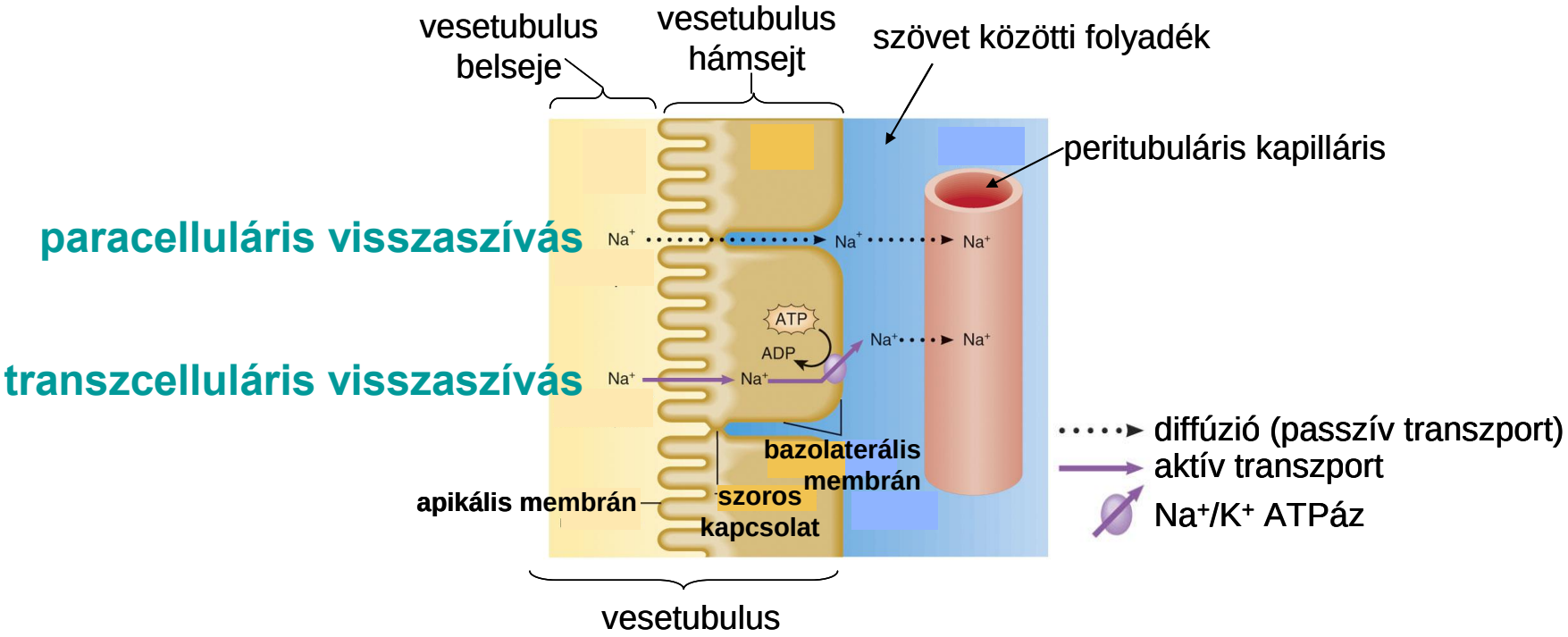
egy anyag ürülését, azaz a clearance-t

- → **növeli:**
  + filtráció a glomerulusban
  + szintézis és kiválasztás a tubulusokban
- → **csökkenti:**
  - reabszorbció a tubulusokban
  - kiválasztás alatti lebomlás

- **C = GFR**, azaz az 1 perc alatt képződő szűrlet mennyisége, ha az anyag (pl. inulin)
  - nem szívódik vissza,
  - nem szekretálódik és nem is bomlik,
  - de szabadon filtrálódik
- **C < GFR**, ha az anyag a filtráció mellett reabszorbeálódik is
- **C > GFR**, ha az anyag a filtráció mellett szekretálódik is

A tubuláris folyamatok: filtráció és reabszorpció

- 3 folyadéktér között: tubulus belseje (szűrlet) - szövetközötti folyadék - kapilláris belseje (vérplazma)



- transzport lehetősége:
  - paracelluláris: tubulus hámsejtek *között* (csak passzív; diffúzió)
  - transzcelluláris: tubulus hámsejteken *keresztül*

A tubuláris folyamatok: filtráció és reabszorpció

- lehetséges transzporttípusok
  - aktív ~: koncentráció-különbség ellenében; ATP igényes
  - passzív ~: magasabb konc. felől az alacsonyabb konc. felé, nincs ATP igény; diffúzió

- a víz visszaszívása
  - "kötelező" vízvisszaszívás: az oldott anyagok és ionok (glükóz, Na^+, Cl^-) mozgását kíséri; 90%
    - vízáteresztő endotél sejtek a proximális kanyarulatos csatornában és a Henle-kacs felszálló szakaszában
  - szabályozott vízvisszaszívás: hormonális szabályozás alatt, főleg a gyűjtőcsatornákban; 10%
    - vízcsatornák; ADH hatás (ld. később)

A tubuláris folyamatok

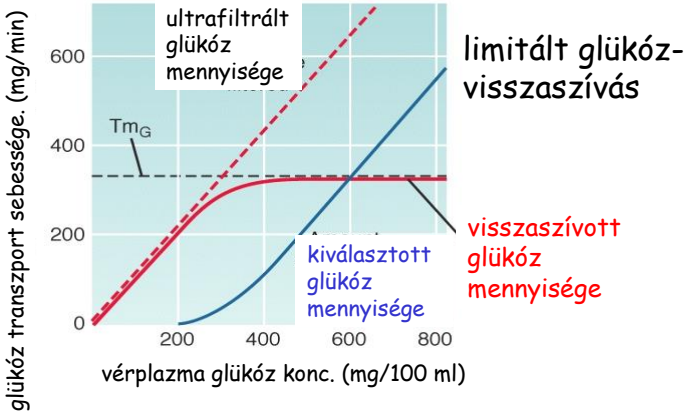
➢ <u>proximális kanyarulatos csatornák</u>

- intenzív transzportfolyamatok (aktív és passzív is)

visszaszívás:

- nagy vízpermeabilitás (aquaporin1): víz passzív reabszorpció
- Na^+ 70%-a másodlagosan kapcsolt aktív transzporttal visszaszívódik (bazolaterális K-Na pumpa)
- Cl^- passzív para- és transzcelluláris transzportja
- urea 60%-a diffúzióval, passzívan visszaszívódik
- normálisan teljes, de maximált glükóz-reabszorpció
  - ozmotikus diurézis: a nem visszaszívott, ozmotikusan aktív anyag csökkenti a passzív víz-reabszorpciót

    -> tubuláris terhelés nő (túl sok glükóz a szűrletben - cukorbetegség első jele)



A tubuláris folyamatok

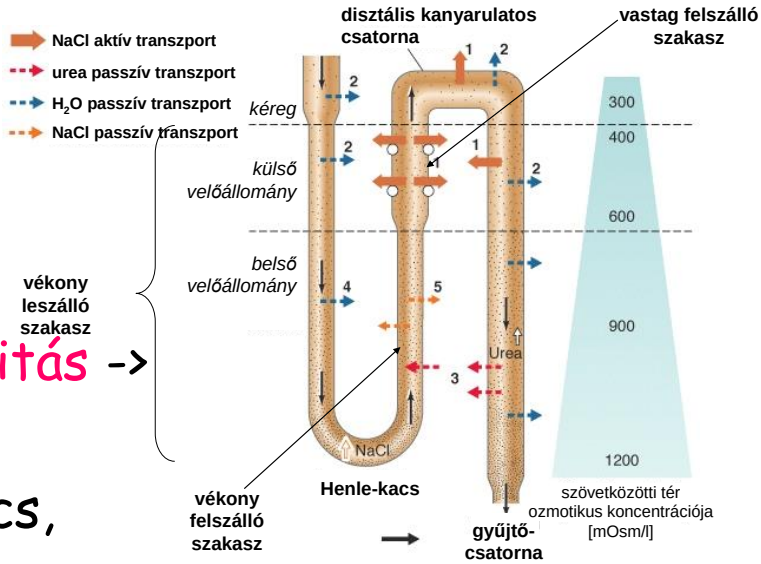
➢ <u>proximális kanyarulatos csatornák</u>

kiválasztás (szekréció):

- anyagcsere-termékek (húgysav, NH_3); idegen anyagok, szerves an- és kationok

➢ <u>Henle-kacs</u>

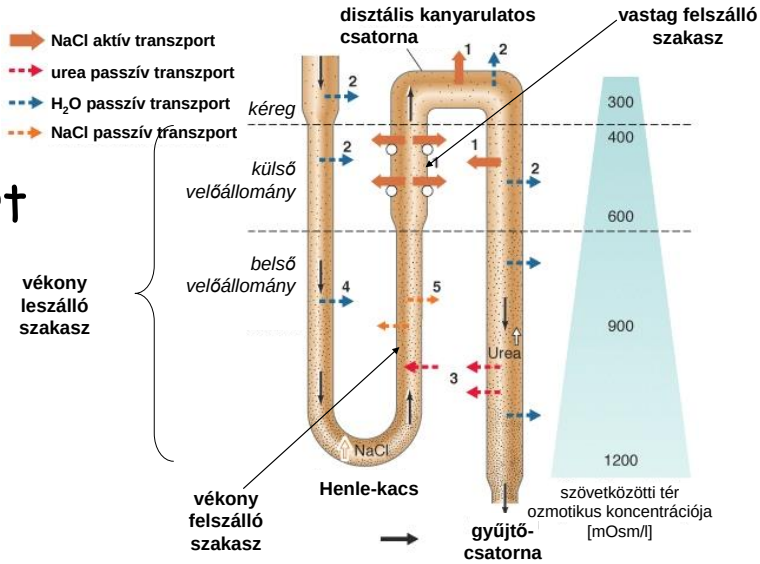
- leszálló ág, vékony felszálló ág
  - vékony fal, csak passzív transzport
  - a hámsejtek eltérő áteresztőképességűek
    - leszálló ág:
      magas víz, alacsony NaCl és urea permeabilitás – hiperozmotikus szakasz
    - vékony felszálló szakasz:
      magas NaCl, alacsony víz permeabilitás –> ld. vizeletkoncentrálás
  - juxtamedulláris nefron: hosszú Henle-kacs, nagyfokú vizeletkoncentrálás



A tubuláris folyamatok

- **Henle-kacs**
  - vastag felszálló ág
    - vastag fal, aktív NaCl visszaszívás
    - alacsony víz permeabilitás
    - szűrlet urea-tartalma magas, Na^+-koncentrációja kisebb: hipozmotikus tubuláris folyadék ("higító szegmentum")

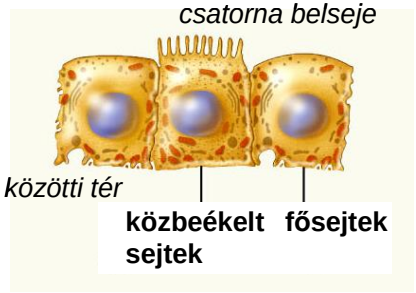
- **disztális kanyarulatos csatornák**
  - aktív Na^+ visszaszívás (5%) - hormonális szabályozás, aldoszteron
  - passzív vízvisszaszívás
  - pH szabályozás: K^+, H^+ és NH_3 transzport
  - szabályozott Ca^{2+} visszaszívás (igények szerint; hormonális szabályozás, parathormon)



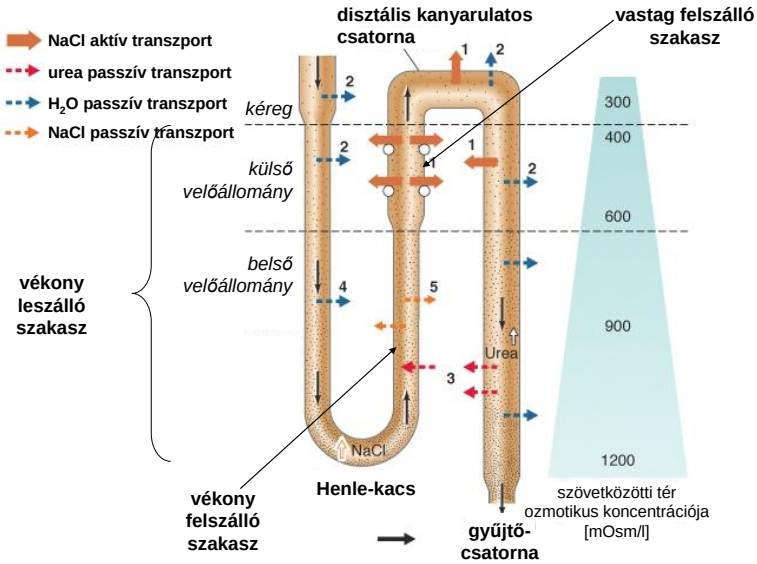
A tubuláris folyamatok

➢ <u>gyűjtőcsatornák</u>

- vizelet végső összetételének (ozmolaritás, urea-tartalom, sav-bázis, ürülő K^+ szint) beállítása
- aktív Na^+ visszaszívás (5%) - hormonális szabályozás, aldoszteron

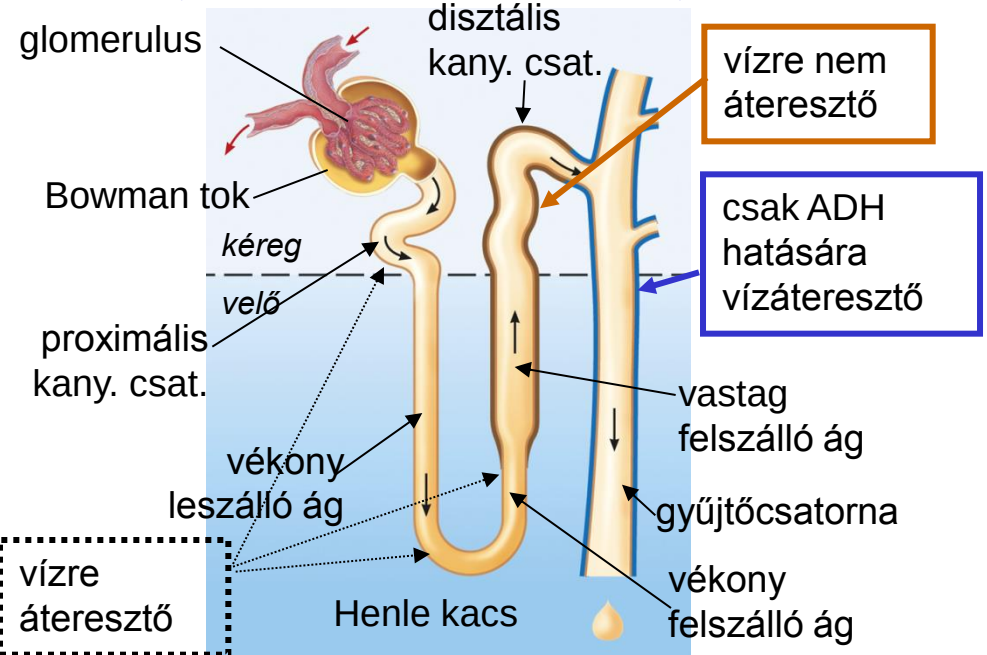


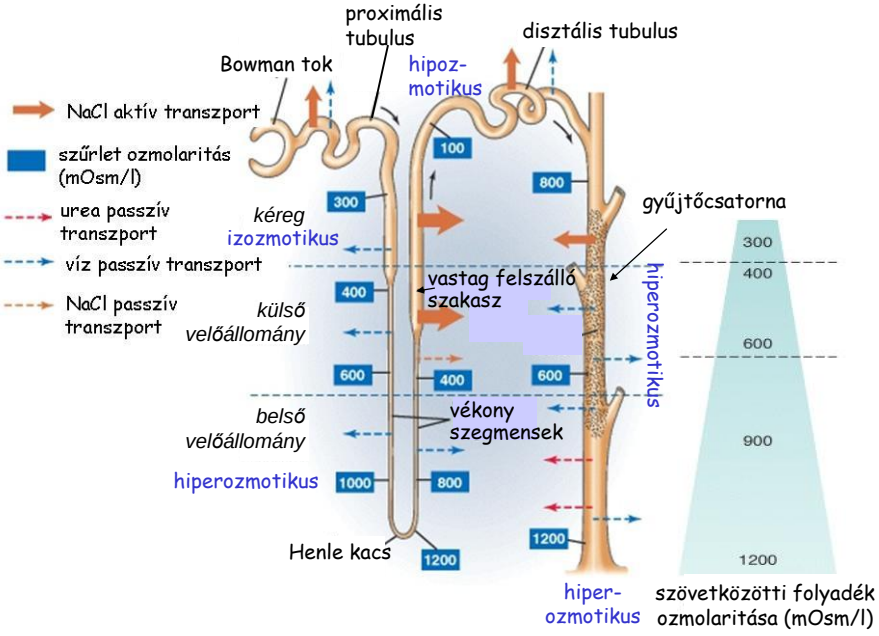
- vízvisszaszívás: hormonális szabályozás, ADH (főseitek)
  - ADH (vazopresszin) hatására ún. vízcsatornák (aquaporin2) jelennek meg a hámsejtekben -> nagy mértékű vízvisszaszívás, vizeletkoncentrálás
- nagy mértékű, passzív urea visszaszívás -> vizeletkoncentrálás
- közbeékelt sejtek: vérplazma pH értékét, a H^+ szekréciót szabályozzák



A vizeletkoncentrálás folyamata

- normál vérplazma, szöveti folyadék ozmolaritás: 300 mOsm/l
- a vizelet ozmolaritása a homeosztázisnak megfelelően változik:
  - nagy folyadékbevitel -> híg vizelet (~100 mOsm/l)
  - alacsony folyadékbevitel, izzadás, vérveszteség -> tömény vizelet (~1200 mOsm/l)
  - a tubuláris rendszerben visszaszívott vízmennyiség szabályozza!
- a tubuláris rendszer hámsejtjeinek vízáteresztő képessége eltérő
- szűrlet ozmolaritása a tubuláris szakaszokban eltérő: izozmotikus -> hiperozmotikus -> hipozmotikus -> hiperozmotikus





A vizeletkoncentrálás folyamata

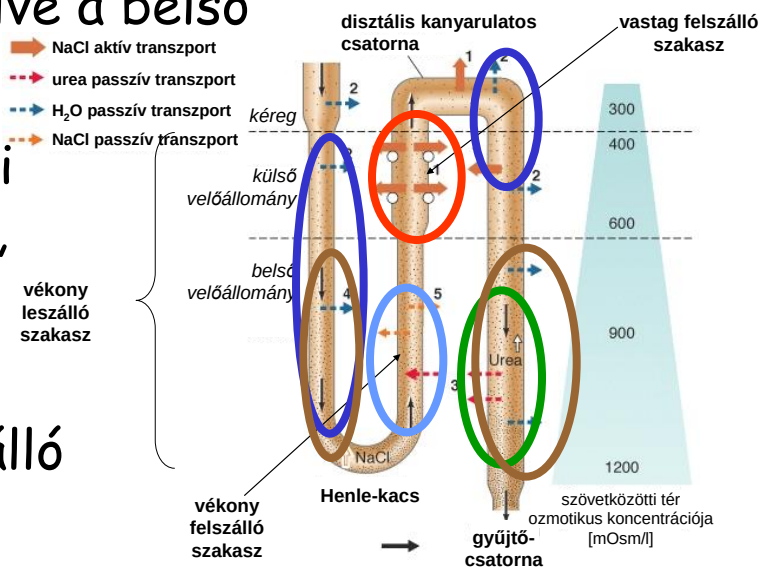
- a szövetközötti folyadék (velőállomány) nagy ozmolaritása (azaz a vesemedence felé növekvő ozmolaritás-gradiens) döntő a víz-visszaszívásban (ozmózis!)

1. felszálló vastag Henle kacs: aktív NaCl transzport az intersticiális térbe
2. ozmotikus vízvesztés a proximális, valamint a disztális tubulusban
3. a Henle-kacsban történő víz és sóvesztés miatt a karbamid (urea) koncentráció megnő a gyűjtőcsatornában

⇩

nagy az urea-permeabilitás, így az urea passzívan kikerül az intersticiális térbe, tovább növelve a belső velőállomány ozmolaritását

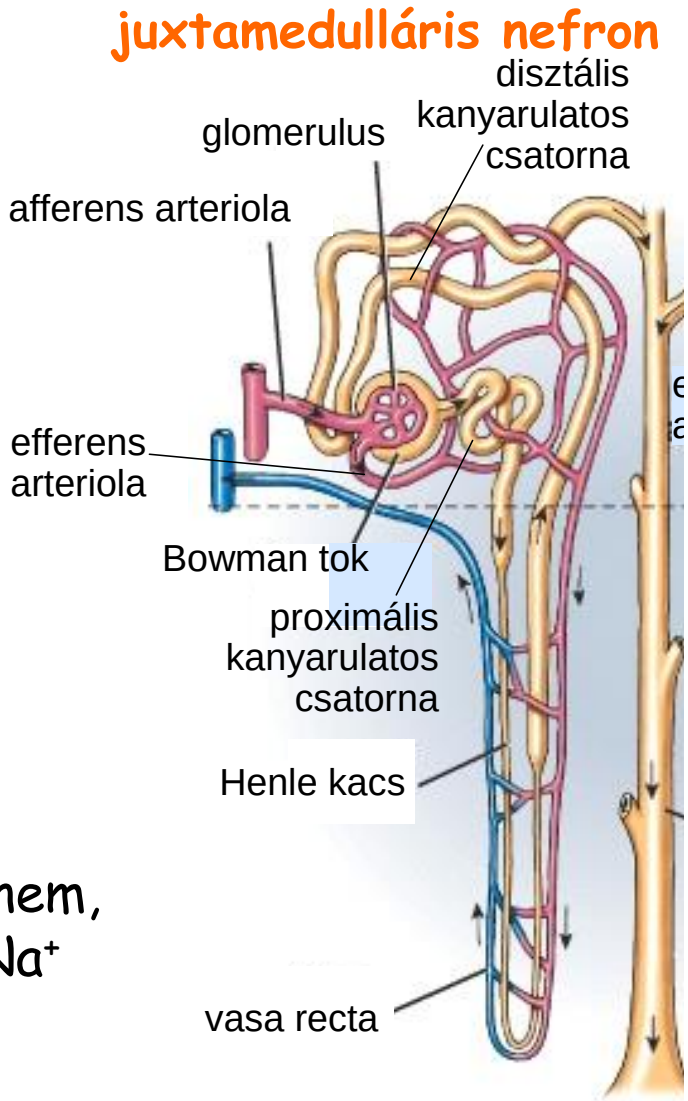
4. a velőállomány növekvő ozmolaritása további vizet von ki a juxtamedulláris nefron hosszú, vékony leszálló ágából (passzív), a szűrlet hiperozmotikus lesz
5. a hiperozmotikus szűrletből a vékony felszálló ágban további, passzív NaCl kiáramlás a szövetközötti térbe



A vizeletkoncentrálás folyamata

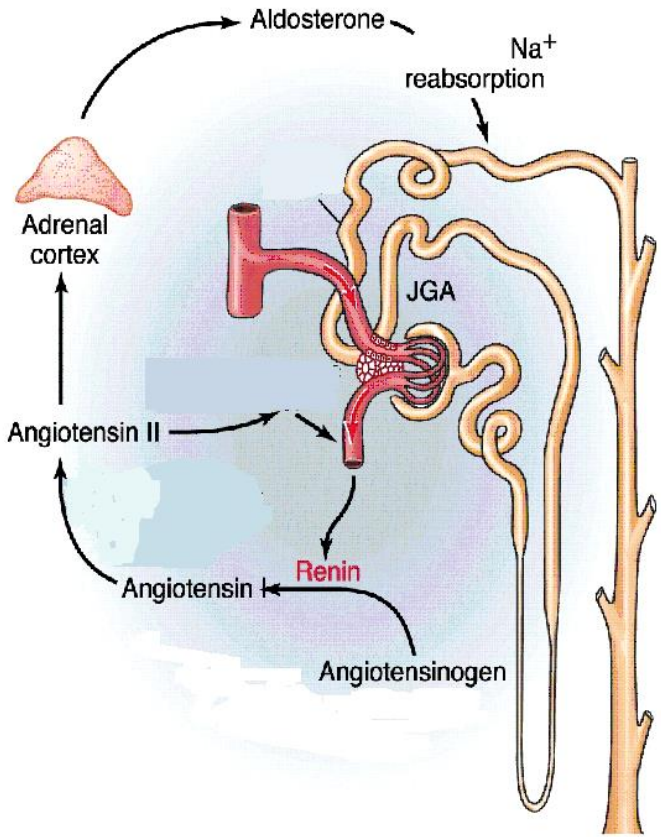
- a juxtamedulláris nefron körüli vasa recta is fontos:

  - tubuláris rendszerben áramló szűrlettel ellenkező irányú vérplazma áramlás a kapillárisokban
  - lehetővé teszi a filtrációhoz szükséges nagy renális véráramlás mellett az intersticiális folyadék ozmotikus koncentráció-gradiensének megőrzését
  - lassú véráramlás: a velőállomány O_2 és tápanyagelletásának biztosítása anélkül, hogy a kialakuló ozmolaritás-gradienst megszüntetné
  - a vasa recta-n keresztül a velőállomány nem, vagy csak nagyon kis mértékben veszít Na^+ iont

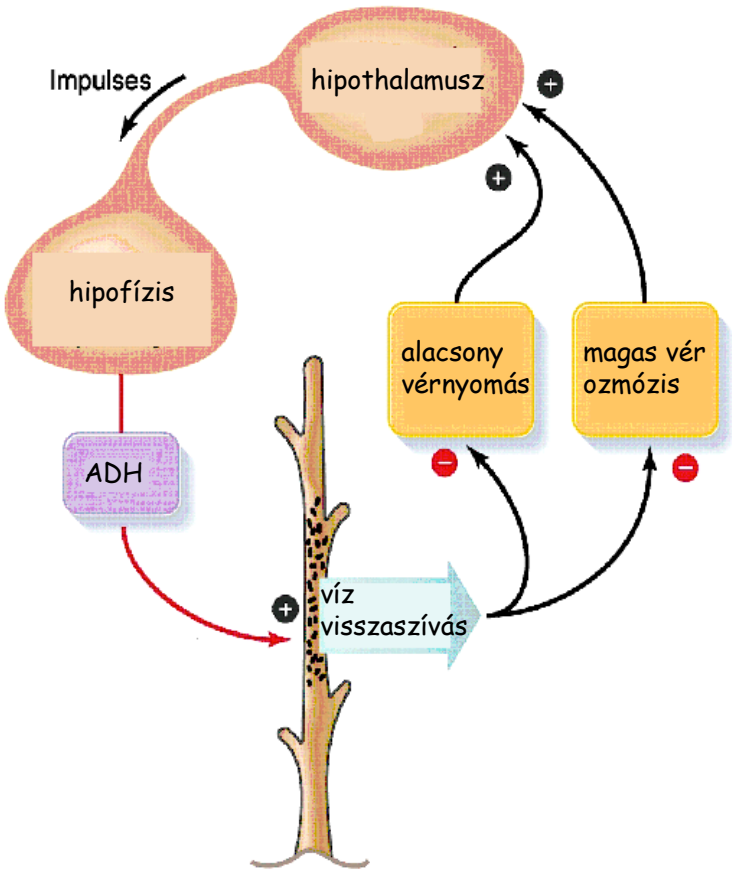


Hormonális szabályozás

renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer



antidiuretikus hormon (ADH) kiválasztás szabályozása



A veseműködés hormonális szabályozása

hormon	*termelődését előidéző élettani változás*	*élettani hatása*	*következmény*
angiotenzin II	vértérfogat ↓, vérnyomás ↓ -> JGA renin termelés ↑	•proximális kanyarulatos csatornában Na^+ és H_2O visszaszívás ↑ •arteriola konstrikció ↑	•GFR ↓ •vértérfogat, vérnyomás ↑
aldoszteron	magas angiotenzin II szint, vérplazma K^+ szintje ↑ -> mellékvese kéreg	•disztális tubulusban, gyűjtőcsatornában Na^+ (és H_2O) visszaszívás ↑	•vizeletmennyiség ↓ •vértérfogat ↑
ADH (vazopresszin)	vérplazma ozmolaritás ↑, vértérfogat ↓ -> hipotalamo-hipofizeális rendszer	•gyűjtőcsatornában vízcsatorna megjelenése, H_2O visszaszívás ↑	•vértérfogat ↑ •vérplazma ozmolaritás ↓ •vizeletmennyiség ↓
ANP	vértérfogat ↑, pitvarfal feszülése ↑ -> pitvarfalban termelése ↑	•filtrációs felület ↑ •Na^+, H_2O visszaszívás ↓	•GFR ↑ •vizeletmennyiség ↑ •vértérfogat ↓
parathormon (PTH)	vérplazma Ca^{2+} szint ↓ -> mellékpajzsmirigy PTH termelése ↑	•disztális kanyarulatos csatornában Ca^{2+} visszaszívás ↑	•vérplazma Ca^{2+} szint ↑

A vízfelvétel szabályozása

- ivás
- táplálék

} hipozmotikus

- oxidációs víz (deszt. víz)

⟺

- vizelet
- széklet
- légzés, izzadás
- párologtatás

} elektrolit oldatok

- hiperozmózis és hipovolémia egyaránt szomjúságérzetet kelt – de a vízkonzerválás (ld. ADH termelés) már hamarabb beindul
- emberben a hiperozmózis kiváltotta szomjúság a szükséges vízfelvétel ~50%-ánál megszűnik (maradék vízfelvétel 20-30 percen belül)

ozmoreceptorok

- elülső hipotalamuszban, szájnyálkahártyában (nyálelválasztás csökkenése –> szomjúságérzet)
- ECF vagy vérplazma ozmolaritásának 2-3% emelkedése aktiválja

ADH
angiotenzin II
aldoszteron

} víz és Na^+ konzerválás ⟺ ANP } túlzott vértérfogat elleni védelem

A vesében termelődő egyéb hormonok

eritropoetin (EPO)

- vörösvértest képződés fokozása
- termelődését hipoxia váltja ki

prosztaglandin E2

- értágító hatás, gyulladásmediátor
- angiotenzinnel ellentétes hatás

kallikrein

- bradikinin termelése
- értágító hatás, vesekeringés fokozása

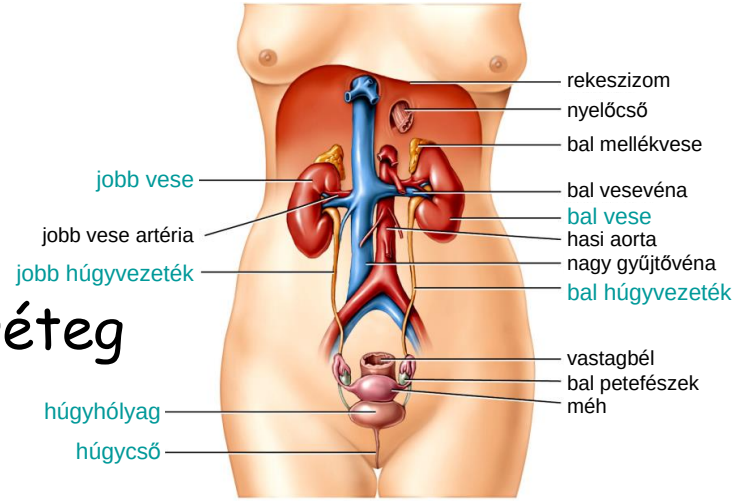
A vizeletelvezető rendszer

- folyamatos vizeletképződés (0,5-2 ml/perc), de szakaszos (akaratlagos) ürítés (300-400 ml)

<u>felső húgyutak:</u>

- vese: vesekelyhek, vesemedence
- húgyvezeték (ureter)
  - páros; falában egyegységes simaizomréteg
  - ureter perisztaltika: szakaszos vizelettovábbítás normál esetben
    - 1-5 hullám / perc
    - vizelet továbbításában a gravitáció és a hidrosztatikai nyomás is segít
  - anatómiailag nincs záróizom, DE:

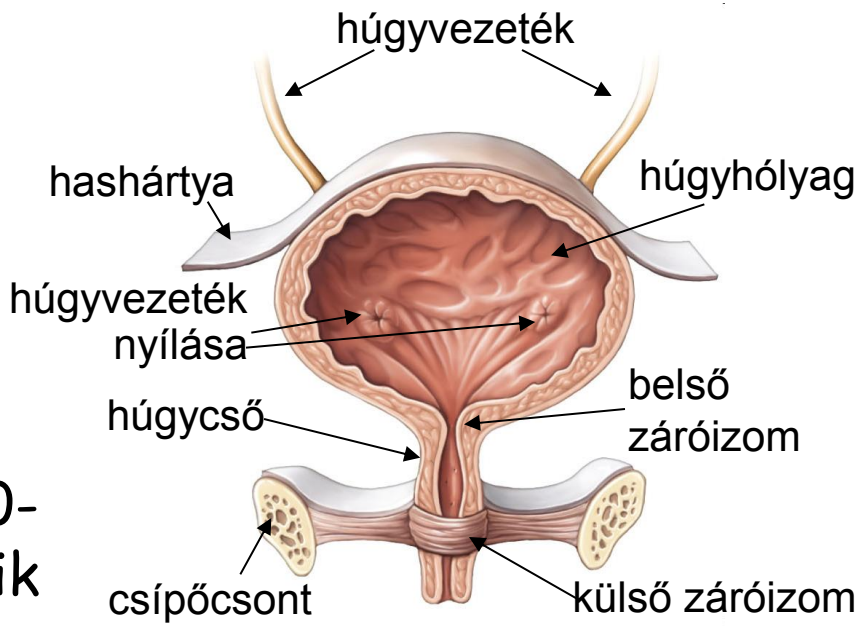
    az ureter a húgyhólyag falát ferdén fúrja át - a megtelő húgyhólyag feszülése meggátolja a vizelet visszaáramlását



A vizeletelvezető rendszer

<u>alsó húgyutak:</u>

- húgyhólyag
  - simaizom, feszülésmentesen nyújtható; nagy tágulékonyság
  - lassú telődés során a húgyhólyagon belüli nyomás 300-400 ml térfogatig alig emelkedik
  - fokozódó feszítés: → vizelési inger kiváltása (adott gerincvelői szelvények)



- húgycső

  fokozódó reflexes záróizom (szfinkter) kontrakció
  - belső záróizom – simaizom; akaratlan szabályozás
  - külső záróizom - vázizom; akaratlagos szabályozás

A vizeletürítés

- kölcsönös beidegzés:

a hólyagizomzat aktivációja ⟺ a húgyvezeték, a gát, a hólyagnyak simaizomzata és a külső záróizom vázizmai ellazulnak

vegetatív idegrendszer irányítása alatt:

szimpatikus		paraszimpatikus
(Th_0-L_2) lumbális	gv-i szelvény afferensek	szakrális (S_2-S_4)
csökkenti	perisztaltikus mozgást, vizelettovábbítást	növeli
ellazít	húgyhólyagfal	összehúzza
összehúzódás	záróizom	ellazítás
⇩		⇩
vizeletvisszatartás		**vizeletürítés**

- "vizelési centrum" a hídban (Barrington-féle area)
- szobatisztaság: külső záróizom akaratlagos szabályozása