

KOMPENDIE – CREN K2

Siri Holtmann och Gustav Magnusson

Om du finner detta kompendie hjälpsamt så swisha gärna 20 kr eller det som du tycker att just detta dokument är värt för dig.

Swishnummer: 0707471782

Skicka gärna en liten hälsning eller skriv kort och gott "K2 kompendium"

Hallihallå alla monsterdiggare och K2are. Under vår K2 skrev vi ihop en drös kompendier (7 stycken) som baseras mer eller mindre enbart på föreläsningarna vi haft. För oss har det räckt men vi vill påpeka att vi inte kan garantera att allt är korrekt eller att det är heltäckande. Vi har haft superstor hjälp av Lova Widman och Felix Lindell Öhmans kompendie som vi länkar och hoppas nu att även våra anteckningar kan komma någon till pass. Lova och Felix har dessutom skrivit ihop "K2s 10 budord" som är värda att läsa.

Vi väljer att hålla det öppet för alla och heller inte krav på att pröjsa då vi hoppas att det jobbet vi la ned kan gynna andra också.

Har ni några tankar, frågor eller justeringar som ni tycks bör göras får ni hemskt gärna maila oss:

Siri.holtmann@gmail.com eller gusma171@student.liu.se

OBS! Ifall dessa kompendium når T2 en dag vill vi bara påpeka att ni går efter ett nytt curriculum och att vi därmed inte kan försäkra att innehållet stämmer överens med er kursplan.

Lova och Felix's drive:

<https://drive.google.com/drive/folders/19XawJnpYFEgAqiy9e8QfD0eK5jg792ZW>

LYCKA TILL!!!

// Siri och Gustav

Senast uppdaterad 23/1 2022

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

ERYTRON	8
ERYTHROCYT – RÖD BLODKROPP	8
ERYTHROCYTMEMBRANET	8
ERYTHROCYTENS METABOLISM	8
RAPOPORT-LUBERING-SHUNTEN	9
NADHS BETYDELSE	9
HEMOGLOBIN	10
HEMOGLOBINSYNTES	10
HEMOGLOBINETS SYREBINDNINGSFÖRMÅGA	11
VAD PÅVERKAR SYREBINDNINGEN?	11
HEMSYNTESEN	12
HUR UPPRÄTTHÅLLS NORMAL HEMOGLOBINNIVÅ?	13
UPPTAG AV JÄRN	13
SAMMANFATTNING AV JÄRNMETABOLISMEN	13
<i>Transferrin</i>	14
<i>Ferritin</i>	15
<i>Järnupptag – mognad av kryptcellen</i>	15
<i>Hepcidin</i>	16
JÄRNREGLERANDE PROTEINER	17
NEDBRYTNING AV HEME	18
HUR SKER OCH REGLERAS UTSÖNDRINGEN AV JÄRN UR KROPPEN?	20
LUNGMEKANIK	20
LUNGORNAS LOBER	20
HISTOLOGI – ANDNINGSORGANEN	22
<i>Larynx – Struphuvud</i>	22
<i>Trachea - Strupen</i>	23
<i>Lunga</i>	23
ALVEOL	24
<i>Elektronmikroskop</i>	24
LUNGVOLYMER OCH KAPACITETER	24
<i>FRC</i>	25
SPIROMETRI	26
<i>Statiska lungvolym</i>	26
<i>Dynamiskt utnyttjande av lungvolym</i>	26
<i>Obstruktivitet</i>	28
<i>Restriktivitet</i>	28
<i>andra viktiga begrepp</i>	28
FYSIKALISKA FORMLER KOPPLAT TILL ANDNING	28
<i>ANDNINGSARBETE</i>	28
<i>Luftflöde</i>	29
<i>Luftvägsresistens</i>	29
<i>Allmänna gaslagen</i>	29
<i>Boyle's lag</i>	30
<i>Poiseuilles lag</i>	30
<i>Bernoullieffekten</i>	30

<i>Den alveolära gasekvationen</i>	30
ANDNING	30
<i>Andningsmuskler</i>	31
<i>Tryckskillnad Inspiration</i>	32
<i>Tryckskillnad expiration</i>	32
COMPLIANCE	33
STÄNGNINGSKAPACITET	33
DEAD SPACE	34
ALVEOLÄR VENTILATION	34
<i>West zoner</i>	35
VENTILATION & PERFUSION	36
<i>V_a/Q – Ventilations-/perfusionskvot</i>	36
<i>Ventilations-/perfusionsstörning</i>	36
DYNAMISK KOMPRESSION	36
HYPOXISK VASOKONSTRIKTION	37
GASTRANSPORT	38
PARTIALTRYCK	38
<i>Daltons lag</i>	38
<i>Henrys lag</i>	38
ALVEOLÄR GASSAMMANSÄTTNING	38
DIFFUSION ÖVER ALVEOLVÄGGEN	39
<i>Diffusionshastighet</i>	39
SYRETS TRANSPORT I BLODET	40
<i>Hemoglobin</i>	40
<i>Hemoglobinetts dissociationskurva för syre</i>	41
<i>Bohr-effekten</i>	41
KOLDIOXIDENS TRANSPORT I BLODET	42
<i>Haldane-effekten</i>	42
<i>Alveolära ventilationsekvationen</i>	42
SYRA-BASBALANS	43
SYROR OCH BASER	43
<i>Buffert</i>	44
<i>Titring</i>	44
SYRA/BAS I KROPPEN	44
REGLERING AV PH I KROPPEN	45
<i>Kroppens buffertsystem</i>	46
<i>Lungor</i>	47
<i>Njurarna</i>	47
HJÄRTATS ANATOMI OCH FUNKTION	48
BLODETS FLÖDE GENOM HJÄRTAT	49
<i>Hjärtats hålrum</i>	49
<i>Klaffar</i>	49
<i>Kranskärl</i>	50
HISTOLOGI – HJÄRTAT	51
FUNKTION	52
<i>Hjärtmuskelväggen</i>	52
HJÄRTATS ELEKTRISKA RETLEDNINGSSYSTEM	52

EKG	52
TVÄRSTRIMMIG MUSKULATUR.....	52
<i>Det kontraktila arbetet</i>	53
<i>Muskelfiberlängd avgör tension</i>	54
<i>Frank-Starlings hjärtlag</i>	54
HJÄRTMUSKULATUR.....	54
<i>Hjärtmuskelnns lager</i>	55
<i>Fiberorienteringens effekt på ejektionsfraktion</i>	55
KAMMARFUNKTION	55
<i>Systolisk kammarfunktion</i>	56
<i>Diastolisk kammarfunktion</i>	56
<i>Hjärtljud</i>	57
CIRKULATIONSFYSIOLOGI	58
ALLMÄN ÖVERSIKT	58
<i>Vad är vitsen?</i>	58
<i>Blodvolymens fördelning i systemet</i>	59
<i>Blodflödets fördelning till vävnader</i>	60
<i>Flödes hastigheten och Tvärsnittsytan beror av varandra</i>	60
BLODKÄRLEN	61
<i>Aorta</i>	61
<i>artärer</i>	61
<i>Kapillärer</i>	61
<i>Vener</i>	62
<i>Histologi av kärl</i>	63
KAPILLÄRUTBYTE AV NÄRING.....	64
<i>Starlings jämviktslag</i>	65
<i>Förskjutning av Starlings jämvikt</i>	66
BLODTRYCK	66
<i>Olika Tryck</i>	66
HJÄRTCYKELN	67
<i>Hjärtcykelns faser</i>	67
<i>Systole</i>	67
<i>Diastole</i>	68
<i>EN TRYCKVÅG UNDER EN HJÄRTCYKEL</i>	68
<i>Tryckvolym-loop</i>	68
<i>Förändring av tryckvolym-loopen</i>	68
<i>Hjärtsäcken (perikard) förhindrar expansion</i>	70
<i>Flödeskomponenter</i>	70
BLODFLÖDE.....	70
<i>Fysikaliska formler</i>	70
<i>Laminärt och turbulent blodflöde</i>	71
STRESS OCH SPÄNNING I KÄRL	71
ÅLD RAND E T	72
<i>Circumferentiell väggstress över tid</i>	72
AORTA – HJÄRTATS NÄRA VÄN	72
<i>Elastin & Kollagen</i>	73
<i>Windkessel effekten</i>	73
FLÖDES- OCH TRYCKVÅGOR	74
<i>andra effekter på systoliskt blodtryck blodflöde</i>	76

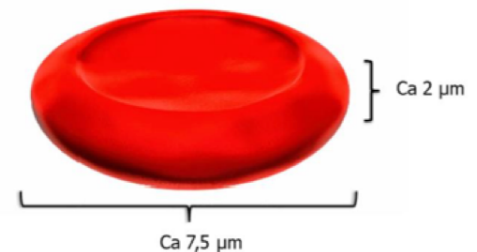
MÄTNING AV OLIKA SLAG.....	76
HJÄRTAT.....	76
<i>Hjärtultraljud – Ekokardiografi (EKG).....</i>	76
<i>Magnet resonans TOMOGRAFI (MRT).....</i>	76
<i>Datortomografi (DT).....</i>	77
<i>blodtryck.....</i>	77
<i>OSCILLOMETRISK BLODTRYCKSMÄTNING</i>	77
LABB – BLODTRYCK OCH PERIFIER CIRKULATION	78
NERVSYSTEMET	80
NERV	80
<i>Nervtyper.....</i>	80
PRINCIPER FÖR NERVSIGNALERING	80
<i>Neurotransmittorer</i>	81
OLIKA TYPER AV RECEPTORER	82
AUTONOMA NERVSYSTEMET	83
<i>Sympatiska nervsystemet.....</i>	83
<i>Parasympatiska nervsystemet.....</i>	86
SAMVERKAN MELLAN SYMPATICUS OCH PARASYMPATICUS	88
HJÄRNAN.....	89
LIMBISKA SYSTEMET	89
BLODTRYCKSREGLERING.....	90
KÄRDIOVASKULÄRA SYSTEMET	90
ENDOTELET	90
<i>Permeabilitet.....</i>	91
<i>Vaskulär tonus.....</i>	92
<i>Kvävemonoxid</i>	93
<i>Inflammation.....</i>	94
<i>Hemostas.....</i>	95
<i>Dysfunktion av endotel.....</i>	95
LOKAL REGLERING.....	95
<i>REGLERING AV TPR.....</i>	95
<i>WALL SHEAR STRESS OCH KVÄVEMONOXID</i>	95
<i>KEMISK-METABOL KONTROLL</i>	96
<i>ETT BRA EXEMPEL.....</i>	96
KORTTIDSREGLERING	96
LÅNGTIDSREGLERING.....	97
<i>BINJUREN & SYMPATICUS</i>	98
<i>Njuren.....</i>	98
<i>Effekter av angiotensin II.....</i>	99
<i>Aldosteron</i>	99
<i>Antidiuretiskt hormon (ADH).....</i>	99
<i>Natriuretisk förmaksfaktor (ANP).....</i>	101
NJURAR OCH URINVÄGAR	101
SALT-/VÄTSKEBALANS	101
<i>reglering av cellvolym och elektrolyter.....</i>	101

<i>Vatten i kroppen</i>	102
<i>Salter i olika kroppsvätskor</i>	102
<i>Beräkning av spänningsskillnad över vägg</i>	102
NJURARNAS UPPGIFT	103
NJURENS ANATOMI.....	103
<i>Blodförsörjning och blodflöde</i>	103
<i>Nefron</i>	104
RBF OCH GRF SAMT DESS REGLERING	105
<i>Myogen aktivitet</i>	105
<i>Tubuloglomerulär feedback</i>	106
<i>Andra mekanismer</i>	107
FILTRATION, RESORPTION & SEKRETION	107
<i>Filtration</i>	107
<i>Resorption</i>	109
<i>Sekretion</i>	109
COUNTERCURRENT MEKANISM	109
<i>Motströmsmultiplikation</i>	109
<i>Vasa recta</i>	110
<i>Distala tubuli & samlingsröret</i>	110
<i>Urea</i>	110
NJUREN, ETT ENDOKRINT ORGAN	111
<i>Erytropoetin</i>	111
<i>Vitamin d3</i>	111
<i>Paratyreoidea hormon, PTH</i>	111
URINVÄGAR	111
HISTOLOGI – NJURE OCH URINBLÅSA	112
HEMOSTAS	113
STROKE	114
TROMBOCYTEN.....	114
PRIMÄR HEMOSTAS	114
<i>Vasokonstriktion</i>	115
<i>Trombocytplugg</i>	115
<i>Lite mer aktivering</i>	116
SEKUNDÄR HEMOSTAS.....	117
<i>Intrinsic pathway</i>	117
<i>Extrinsic pathway</i>	117
<i>Sammanfattningsvis</i>	118
<i>Trombin</i>	118
<i>K-vitaminets roll</i>	119
ANTIKOAGULATION.....	119
<i>Förebyggande antikoagulationsmekanismer</i>	119
<i>Fibrinolys</i>	120
EMBRYOLOGI	121
HJÄRTAT.....	121
LUNGORNA	121
NJURARNA	121
MUSKLERNA.....	121

ERYTRON

ERYTHROCYT – RÖD BLODKROPP

En bikonkav kärnlös cell som behöver kunna röra sig fritt i cirkulationen, oberoende av högt tryck eller extrema metabola förhållanden. Erythrocyten är röd på grund av det järninnehållande hemoglobinet, vilket är en **syretransportör** och förekommer i stora mängder hos erythrocyten. Erythrocytens bikonkava utseende möjliggör dess framfart i trånga kapillärer. Erythrocytens funktion i kroppen är att ta upp samt leverera syre till kroppens alla vävnader.



ERYTHROCYTMEMBRANET

Erythrocyten är en väldigt utsatt cell som måste klara av såväl mekanisk som kemisk påfrestning. Dess cellmembran består av ett dubbelt lipidlager likt de allra flesta celler, men med en stor mängd av transmembranproteiner med olika funktion.

Cytoskelettet utgörs av ett komplext nätverk av proteiner, som förankrar med cellmembranet genom att binda till dess transmembranproteiner (ofta **glykoproteiner**).

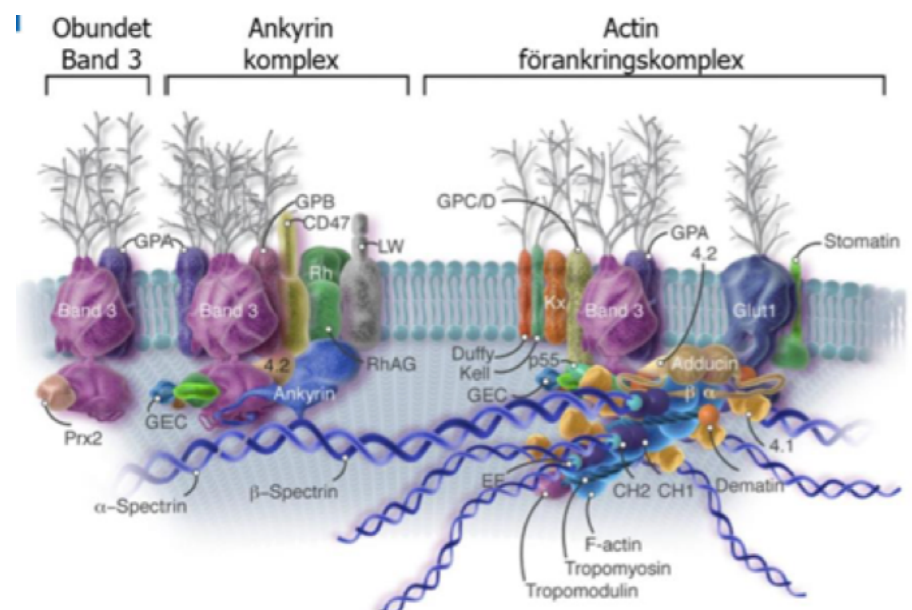
Proteinnätverket består av helixsträngar av **alfa- och beta-spectrin** samt **aktinfilament** → ganska likt muskelproteiner vilket möjliggör erythrocytens förmåga att ändra form.

Band 3 är bland de viktigaste transmembranproteinerna för erythrocyten, utgör 25% av alla dess membranproteiner. Har två huvudfunktioner:

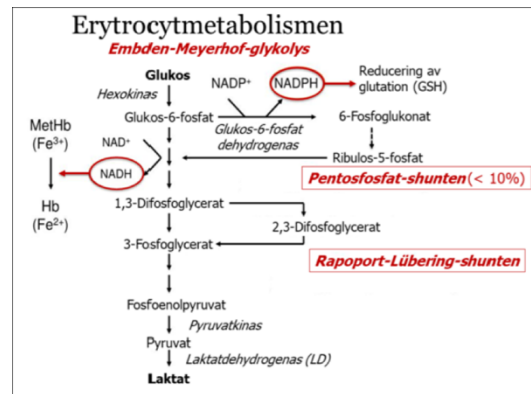
1. Essentiell för CO₂-utbytet från erythrocyten. Band 3 bildar en dimer som möjliggör transport av bikarbonat genom membranet i utbyte mot en kloridjon (anjonbyteskanal).
2. Bindningsställe för glykolytiska enzymer

Andra viktiga transmembranproteiner är GLUT1 (glukostransportprotein) → näring åt erythrocyten samt glykoforin (GP) A, B och C, Kell, Duffy. Dessa är erythrocytantigen och utgör grunden för andra blodgruppssystem utöver ABO-systemet, som ex. MN-systemet.

ERYTHROCYTENS METABOLISM



Glukos är erythrocytens huvudsakliga energikälla, men kan inte nyttja den aeroba glykolysen utan är istället helt beroende av anaerob glykolys (**Embden-Meyerhofvägen**) för att skapa energi i form av ATP. Erythrocyten saknar organeller, och däribland mitokondrien. Detta medför att erythrocyterna saknar andningskedja, citronsyracykel, beta-oxidation samt nedbrytning ketonkroppar. Med andra ord, alla sätt att bilda ATP på. Erythrocyten saknar även cellkärna och DNA-syntes → kan inte syntetisera egna enzymer → är essentiellt med rätt enzymer i rätt mängd när erythrocyten nå cirkulationen.

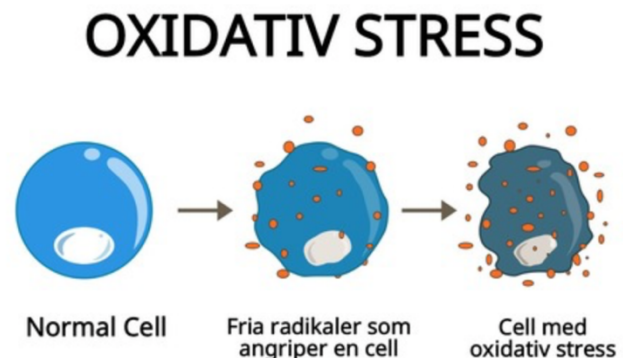


ATP används för att bibehålla den biconkava formen → ökar ytan för syreupptag samt vid transport av vatten och joner över dess membran (anjonbytes-proteiner och Na/K-ATPas).

Glukos tas upp av erythrocyten över membranet genom faciliterad diffusion genom GLUT1, vilken är insulinberoende.

Erythrocyten har dock, vid en viss begränsad kapacitet möjlighet till aerob glykolys genom pentosfosfatshunten, det är dock ingen fråga om en egentlig tillgång av syre (oxidativ glukosmetabolism, oxidativ väg av pentosfosfatvägen) utan istället så genereras NADPH vid nedbrytning av glukos-6-fosfat till 6-fosfoglukonolakton.

NADPH omvandlar sedan oxiderad glutation (GSH, antioxidant) till reducerad form. Denna antioxidant förebygger denaturering av globinkomponenten i hemoglobinet. På detta sätt skyddas erythrocytmembranet från oxidativ stress.



NADH som skapas under glykolysen används för att reducera **methemoglobin** till hemoglobin.

Ca 10% av erythrocyternas glukos katalyseras genom pentosfosfatshunten, men med kapacitet att öka detta om den oxidativa stressen ökar. Den oxidativ stressen kan öka vid bland annat feber vid infektion eller läkemedelsbehandling. Det **hastighetsreglerande** steget är glukos-6-fosfat → 6-fosfoglukonolakton. Glukos-6-fosfatdehydrogenas är därför ett avgörande enzym för erythrocyterna.

RAPOPORT-LUBERING-SHUNTEN

2,3-difosfoglycerat bildas från 1,3-fosfoglycerat och katalyseras av enzymet **difosfoglyceratdismutas**. Denna alternativa reaktionsväg är beroende av balansen mellan vätejonskoncentrationen och behovet att upprätthålla syremättnad. Ökande pH hämmar syntesen av 2,3-difosfoglycerat medan sänkt pH stimulerar. Vid ökad syntes ökar hemoglobinet förmåga att lämna av syre till vävnader där det behövs.

NADHS BETYDELSE

NADH behövs för att bibehålla hemoglobinmolekylen i reducerad form. Till skillnad från pentosfosfatshunten som förebygger denaturering av globindelen av hemoglobinet, så förebygger denna reaktionsväg,

methemoglobinreduktasvägen, oxidation av järnet i hemdelen. Detta sker med hjälp av **methemoglobinreduktas** samt närvaro av NADH, vilka omvandlar hemoglobin i oxiderad form (med Fe^{3+} = methemoglobin), vilket inte kan binda syre reversibelt till dess funktionella reducerade form med Fe^{2+} = hemoglobin.

Summan av kardemumman... Hemoglobin med Fe^{2+} KAN binda syre, medan hemoglobin med Fe^{3+} (även kallat methemoglobin) INTE KAN binda syre.

HEMOGLOBIN

Att bära på hemoglobin för att ta upp och transportera syre till vävnadsceller och transportera tillbaka koldioxid till lungorna där det ska ventileras ut är erytrocyternas viktigaste uppgift.

Hemoglobinmolekylen består av fyra stycken polypeptidkedjor, 2 alfa-kedjor och 2 beta-kedjor, vilka vardera består av en heme-molekyl (totalt 4 st) som kan binda en O_2 i en hydrofob ficka. De fyra kedjorna är tätt packade tillsammans, hålls huvudsakligen ihop av hydrofoba interaktioner och vätebindningar och utgör på så sätt en tetramer. Det finns INGA kovalenta bindningar mellan subenheterna. Det är alltså 2,3-DPG som, med elektrostatiske bindningar, håller samman hemoglobinet.

I **deoxygenerad form** (utan bundet syre, även kallat Tense-form (T-form)) är hemoglobinmolekylen instabil på grund av det positivt laddade hålrummet centralt i molekylen. Denna instabilitet skulle förskjuta jämvikten mellan deoxygenerad T-form och **oxygenerad form** (bundet syre, även kallat relaxed-form (R-form)) → hemoglobinmolekylerna skulle komma att binda syre alldeles för hårt, vilket skulle förbättra dess syrebärande förmåga men samtidigt markant försämra dess syreavlämnande förmåga. I detta läge kommer 2,3-difosfoglycerat in i bilden, vilket likt tidigare nämnt bildas under erytrocytmetabolismen. 2,3-DPG är en strakt negativ molekyl som passar perfekt i hemoglobinet annars väldigt positiva centrala hålrum i T-form. Genom inbindning stabiliseras T-formen, vilket på så sätt upprätthåller jämvikten mellan T- och R-form på ett optimalt sätt. När syre sedan börjar binda in till hemoglobinet första hemgrupp (vid högt pO_2) försvagas de elektrostatiske bindningarna till 2,3-DPG. Detta leder till att affiniteten för syret ökar samt att 2,3-DPG till sist lossnar från molekylen.

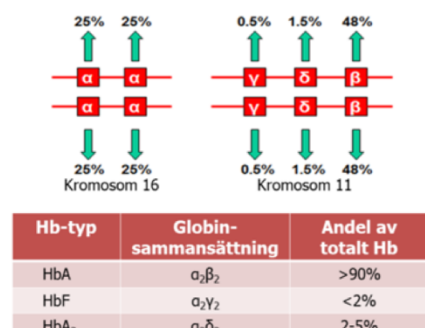
OBS! I R-form underlättas O_2 -frisläpp om 2,3-DPG därefter åter kan binda in

HEMOGLOBINSYNTES

Syntesen av alfa- och beta-globin i funktionellt hemoglobin regleras av genkluster (sekvenser med flera kodande gener). Genen för alfa- och beta-globin finns på två olika kromosomer men ärvs av båda föräldrarna. Genklustren innehåller dock inte bara de huvudsakliga adulta generna för alfa- respektive beta-globin, utan även sekvenser som uttrycks under olika utvecklingsstadiet. *De gener som uttrycks tidigast under utvecklingsstadiet är lokaliserade närmast 5'-änden.* Hemoglobinsyntesen påbörjas alltså redan under fostrets första levnadsveckor, **men då i gulsäcken för att sedan övergå till levern under senare del av fosterutvecklingen.** Uttrycket från alfa-genklustret övergår då till lika andelar av identiska proteiner från de båda alfa-globingenerna som sedan kvarstår under resten av livet. **Strax innan födseln övergår globinsyntesen huvudsakligen till att ske i benmärgen.**

HbA_2 består av alfa- och delta-globinkedjor och representerar ca 2-3% av globinsammansättningen i vuxen ålder. Beta- och delta-globin är snarlika kedjor som endast skiljer sig från varandra med ett fåtal aminosyror.

Hemoglobinsyntesen



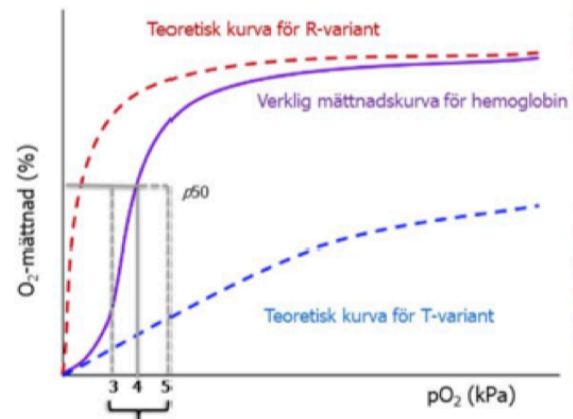
Skillnaden är att delta-globin är mer positivt laddad än beta-globin, vilket medför att den har sämre affinitet för alfa-globin. HbF står för fetalt hemoglobin och är det mest dominanta hemoglobinet tills att HbA tar över den rollen omkring 6 månader efter födseln. Det fetala hemoglobiney

HEMOGLOBINETS SYREBINDNINGSFÖRMÅGA

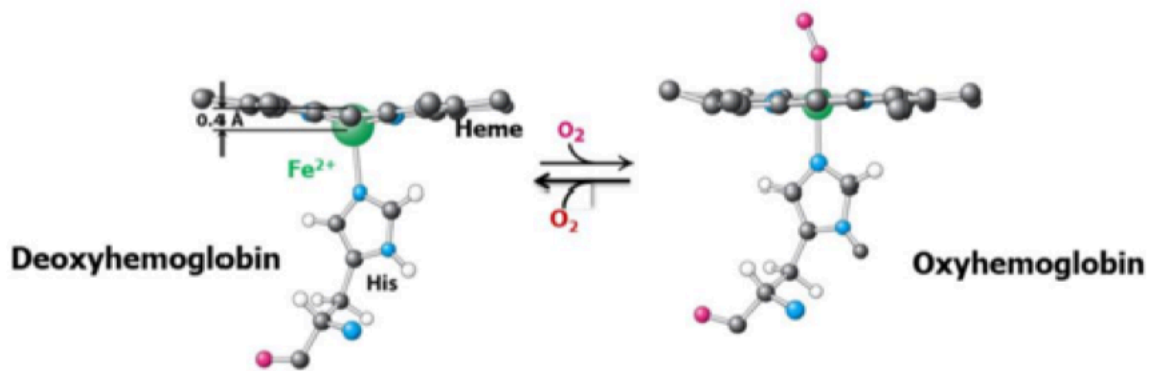
2,3-DPG håller tillsammans med CO₂ ihop respektive globinkedjor med en anjonisk saltbrygga.

Syrebindning kan inte ske om inte några av dessa saltbryggor bryts så att järnatomen kan omlokaliseras i hemgruppen. Antalet saltbindningar som behöver brytas för bindning av en syremolekyl beror på om det är den första, andra tredje eller fjärde som ska bindas. Fler saltbryggor måste brytas för att tillåta bindningen av den första syremolekylen än av efterföljande. De allosteriska syrebindande egenskaperna hos hemoglobin är beroende av interaktionen mellan järnatomen i hemgruppen och syre. Inbindande av syre påverkar

hemoglobinet kvartärstruktur, vilket resulterar i enklare åtkomst av syre till järnatomen (dvs högre affinitet) och förenklar på så sätt kommande syrebindningar. I och med detta räknas hemoglobinet som ett **allosteriskt protein**, vilket tydligt kan ses i oxyhemoglobinet dissociationskurva (kurvan har sigmoidal form). Detta gör att syret i detta fall räknas som en **positiv homotropisk effektor**.



R-form har en betydligt högre affinitet för syre än i T-form. Vid inbindning av det första O₂ ökar affiniteten för O₂ 150x.



- I lungalveolerna är syrgasspänningen som störst, vilket gör att hemoglobinet där är fullständigt mättat med syre. När oxyhemoglobin (R-form) sedan cirkulerar till syrefattig vävnad lossas syret stegvis och hemoglobinet affinitet för syre reduceras.
- Där syrgasspänningen istället är som lägst, exempelvis i perifera aktiva muskelvävnader, är hemoglobinet bindningsaffinitet för syre så pass låg, vilket på så sätt möjliggör maximal tillförsel av syre till vävnaden.

VAD PÅVERKAR SYREBINDNINGEN?

Vätejoner, koldioxid, nivån av 2,3-DPG samt temperaturen är fyra faktorer som påverkar syrebindandet.

Höga nivåer av vätejoner (H^+ , surt pH) och koldioxid i blodet minskar hemoglobinetts affinitet för syre enligt **Bohreffekten**, vilket förskjuter dissociationskurva åt höger (krävs ett högre pO_2 för att upprätthålla samma syremättnad som genomsnittsläget).

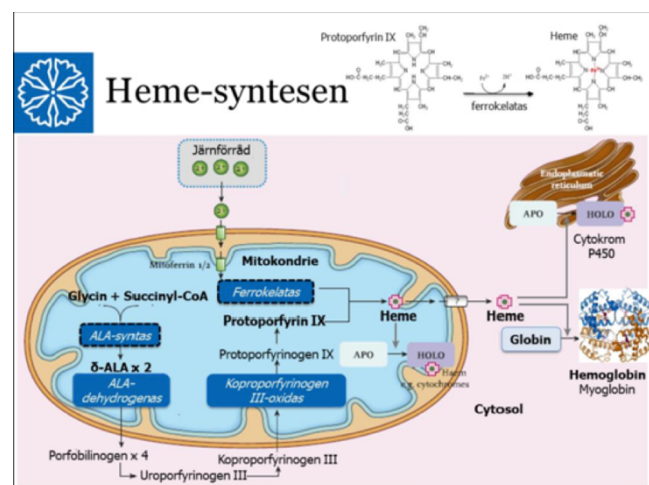
Haldane-effekt innebär att det sker en vänsterförskjutning av dissociationskurvan då oxygenat hemoglobin får förminskad affinitet för koldioxid, vilket på så sätt kräver ett mindre pO_2 för att mätta hemoglobinet med syre.

Dessa två effekter hjälper till att byta ut koldioxid och syre i vävnaderna. Den lilla kurvan visar verkligheten, eftersom alla hemoglobinmolekyler inte antingen är i T- eller R-form.

HEMSYNTESEN

OBS! Fokusera på regleringen samt hemgruppens struktur

Hemgruppen består av en organisk del, kallad **porfyrinring**, samt en central järnatom. Hemmolekylerna i humana biologiska system består av en järnjon (Fe^{2+}), vilken är komplexbunden med fyra kväve från den specifika porfyrinmolekylen **protoporfyrin IX**. Förutom hemmolekylens funktion som syretransporter i hemoglobin, ingår den även som syrebindare i muskelproteinet **myoglobin** samt i fler olika enzymer som exempelvis cytokromer i P450-familjen (CYP).



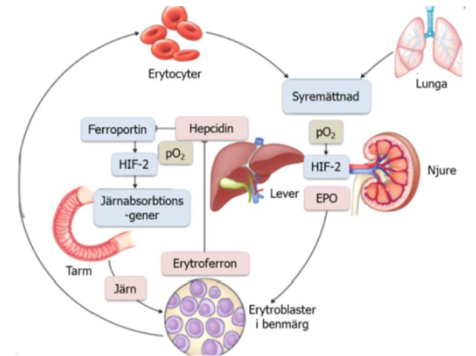
1. **Den första reaktionen** i hemsyntesen äger rum i mitokondrien där glycine och succinyl-CoA kondenseras till delta-aminolevulinsyra (delta-ALA) med hjälp av enzymet **5-aminolevulinsyrasyntas (ALA-syntas)** under inverkan av vitamin B6. Denna reaktion är den hastighetsbegränsande reaktionen i hemsyntesen, och därmed även den mest reglerade reaktionen.
2. Efter syntesen transporteras delta-ALA ut ur mitokondrien till cytosolen där **ALA-dehydratas** dimeriserar två molekyler av delta-ALA, vilken kallas för porfobilinogen.
3. Därefter kondenseras FYRA stycken porfobilinogen, med hjälp av enzymet **deaminas** för att producera hydroximetylbilan, vilket direkt görs om till uroporfyrinogen III under inverkan av **uroporfyrinogensyntas**.
4. Uroporfyrinogen III dekarboxyleras sedan till koproporfyrinogen III av enzymet **uroporfyrinogen dekarboxylas**, vilket efter syntesen transporteras tillbaka till mitokondriens inre.
5. Inne i mitokondrien görs det om till protoporfyrinogen IX med hjälp av enzymet **koproporfyrinogen III-oxidas**, vilket sedan blir aktivt protoporfyrin IX genom enzymet **protoporfyrinogen IX-oxidas**.
6. Järnjoner (Fe^{2+}) transporteras in över mitokondriemembranet och ger upphov till den slutliga reaktionen i hemsyntesen. Järnjonen binder då in till de fyra kväveatomerna i mitten av protoporfyrinringen med hjälp av **ferrokelatas**. Hemmolekylerna transporteras därefter ut ur mitokondrien för att inkorporeras med globinkedjor till ex. hemoglobin.

Regleringen i denna syntes styrs i huvudsak av ALA-syntas, men även av ALA-dehydras och ferrokelatas då alla har inverkan på hastighetsreglerande steg. Ovanstående enzym är känsliga mot tungmetaller, vilka kan komma att hämma hemsyntesen.

HUR UPPRÄTTHÅLLS NORMAL HEMOGLOBINNIVÅ?

Upprätthållandet av hemoglobin är ett finjusterat system som beror av erytropoes samt tillgången på järn.

Syrehalten i blodet, vilket bestäms av antalet erythrocyter och den arteriella syremättnaden, påverkar vävnadens syrekoncentrationer och därmed även de syreberoende genuttrycken. **Hypoxiinducerbar faktor (HIF-2)** bestämmer genuttrycket för erytropoetin (**EPO**) i njuren samt till viss del i levern (fosterstadiet → tidig postnatal fas). EPO stimulerar i sin tur erytropoesen, därpå de erytroida progenitorcellerna frisätter



erythroferron som hämmar **hepcidinsyntesen** i levern varpå **järntillgängligheten ökar**. Detta sker genom att hepcidin som normalt binder till och inaktiverar ferroportin (den enda cellulära järnexportören) hämmas. I och med den hämmade hepcidinsyntesen ökar den cellulära järntransporten från enterocyter och makrofager. Absorptionen av järn från tarmen kräver aktivt ferroportin och en ökad ferroportinaktivitet tillsammans med HIF-2, vilket känner av hypoxi, resulterar i ett uppreglerat uttryck av järnabsorberande gener.

Kort sammanfattning: Hypoxi → mängden HIF-2 ökar → mängden EPO från njuren ökar → erytropoesen ökar → erythroferron ökar → hepcidin minskar → järn blir mer tillgängligt

UPPTAG AV JÄRN

Fun facts:

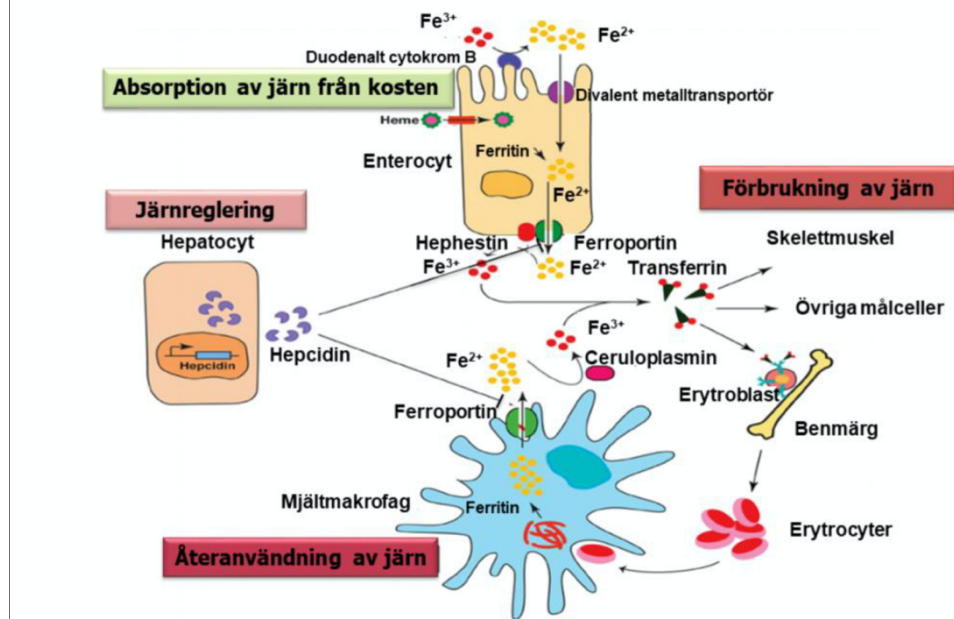
- ⇒ Får i oss 15 mg per dag men tar endast upp 1-2 mg pga begränsad absorptionskapacitet
- ⇒ Binder till apotransferrin och bildar holotransferrin vid transport i blodet.
- ⇒ Poolen i blodet består av 3-4 mg, omsätts flera gånger per dygn.
- ⇒ Förlusterna är i genomsnitt lika stora som intaget → jämviktssystem

LAGRING

- » Benmärgsmakrofager
- » Främst i levern → i form av ferritin och hemosiderin
- » Erythrocyterna i blodomloppet
- » I mjälten → som hemoglobin
- » Muskler
- » Vävnader som myoglobin och cytokrom.

SAMMANFATTNING AV JÄRNMETABOLISMEN

Sammanfattning av järnmetabolismen



Järn kommer in i kroppen via födan och absorberas i duodenum och proximala jejunum. I lumen kommer Fe^{3+} omvandlas till Fe^{2+} av **ferriireduktas** för att göras lösligt och möjliggöra ett upptag i enterocyten genom DMT1 i brush boarder. DMT står för divalent (tvåvärdig) metalltransportör.

Heme-järn, som ursprungligen kommer från kött, frisätts genom enzymatisk nedbrytning av hemoglobin och myoglobin under den **mucosala fasen** och transporteras in via HCP (heme carrier protein). Järnet transporteras sedan med ferretin i cytosolen till transportproteinet ferroportin och frisätts i blodcirkulationen. Exporten från den basolaterala membranet kräver **hephasetin** som oxiderar Fe^{2+} till Fe^{3+} så det kan bindas till apotransferrin. Utflödet kan hämmas av peptidhormonet **hepcidin** (producerat i levern) som binder till ferroportin → nedbrytning av ferroporin-hepcidinkomplexet.

Hepatocyten fungerar som huvudlagring för järnöverskottet medan kroppsjärnet främst befinner sig i erythrocyter och makrofager. Dessutom reglerar hepatocyten **hepcidinsyntesen** som underförstått är viktigt för reglering av järnupptaget från enterocyten till blodet. Vid höga nivåer holotransferrin ökar transkriptionen av hepcidin.

Även makrofagen lagrar järn som hemosiderin och som vid behov levereras till proerytroblast. Detta genom att makrofagen är en fagocyterande cell som bryter ned senescenta röda blodkroppar. Under denna process frigörs järnet som lagras. Även här agerar ferroportin för utflödet av Fe^{2+} till cirkulationen. Ännu än gång nyttjas **hephasetin** för att oxidera Fe^{2+} till Fe^{3+} för inbindning till apotransferrin.

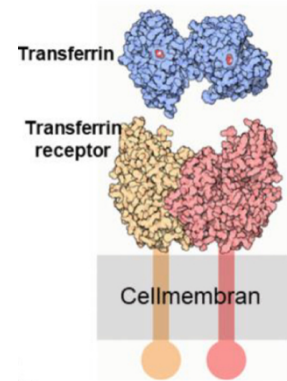
Vid bildandet av erythrocyter tas transferrin emot av en proerytoblast och binder in till dess transferrin-receptorer → tas in via endocytos. På mitokondriens membran hittas också **ferriireduktas**, som där omvandlar Fe^{3+} till Fe^{2+} → transport in i mitokondrien av DMT1 där den görs tillgänglig för heme-syntes.

TRANSFERRIN

- ⇒ Järnbindande glykoprotein
- ⇒ Syntetiseras i Levern (oklart hur den regleras)
- ⇒ Binder järn reversibelt
- ⇒ Kan binda två Fe^{3+}
- ⇒ Obundet transferrin = apotransferrin

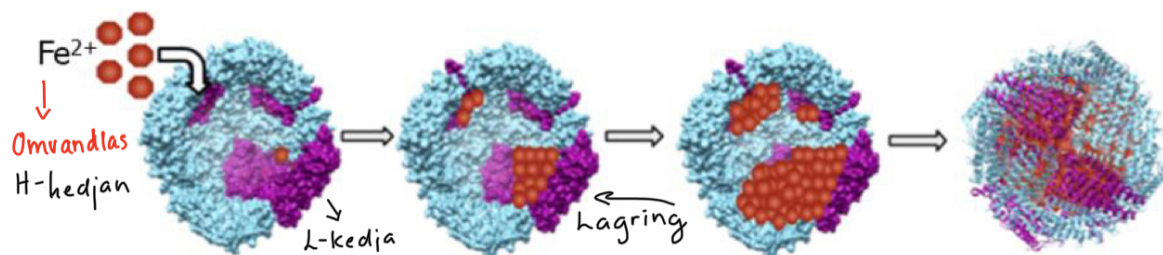
Transferrin binder till järn med en hög associationskonstant, dvs med hög affinitet vilket leder till att det i princip **saknas fria järnjoner i cirkulationen**.

När en transferrinreceptor binder in till ett holotransferrin, exempelvis i en proerytroblast, transporteras komplexet in i cellen genom endocytos. På grund utav den sura miljön i vesikeln kommer transferrinet att frisätta järnet. Receptorn och det fortfarande bundna transferrinet återförs till cellytan där apotransferrinet tillslut lossnar, för att kunna binda nya järnjoner.



FERRITIN

- ⇒ Kroppens lagringsform av järn
- ⇒ Kan binda upptill 4000 järnjoner
- ⇒ L-kedjan → järninlagring
- ⇒ H-kedjan → ferroxidasaktivitet → omvandlar toxiskt Fe^{2+} till Fe^{3+}
- ⇒ Sjunger vid järnbrist → järn frisätts via reduktion
- ⇒ Hittas framförallt i makrofager i lever, mjälte och benmärg samt i hepatocyter



Ferritin ansvarar för att transportera järn intracellulärt i cytoplasman.

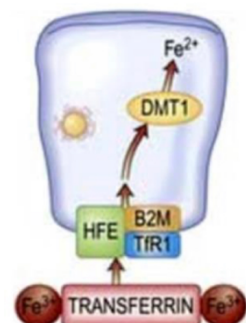
Exempelvis så syntetiseras ferritin med fler **L-kedjor** i levern då dess funktion är att **binda in järn** till molekylen. Till skillnad från hjärtats syntes av ferritin där fler **H-kedjor** bildas då de står för **ferroxidasaktivitet** som ombildar transportformen Fe^{2+} till lagringsformen Fe^{3+} .

JÄRNUPPTAG – MOGNAD AV KRYPTCELLEN

- ⇒ Känner av järnstatus i cirkulationen via basala receptorkomplex
- ⇒ Fe^{3+} reduceras till Fe^{2+} i cytosolen av ferrireduktas (cytokrom b familjen)
- ⇒ DMT1-uttrycket uppregleras vid ökat järnbehov.
- ⇒ När kryptcellen mognar och migrerar upp längs villus uttrycks receptorn på ytan och cellen får full absorptiv funktion

Absorptionen av järn sker huvudsakligen i duodenum och i proximala jejunum.

Kryptcellerna har till funktion att sensoriskt känna av systemisk järnstatus → därmed

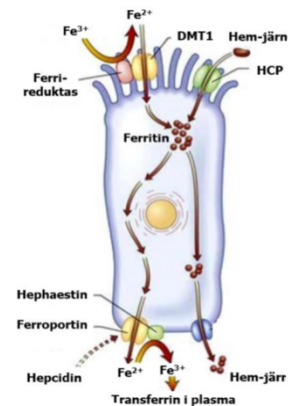


förändra sin nivå och ge uttryck för DMT1 receptorer samt proteiner för transport och lagring av järn väl mogna.

Transferrin bundet till Fe^{3+} binder in basolateralt och tas in med transferrinreceptorkomplexet. Väl där frisläpps järnet som reduceras till Fe^{2+} av ferrireduktas. Koncentrationen av Fe^{2+} reglerar uttrycket av dv DMT1.

MOGNA VILLUSCELLER

- ⇒ Fe^{3+} reduceras till Fe^{2+} apikalt för att underlätta intratransport
- ⇒ Magsyra (HCl) underlättar att Fe behålls divalent (tvåvärdigt).
- ⇒ Hem-järn tas upp lättare än järn i fri form.
- ⇒ Vid uttransport oxideras Fe^{2+} till Fe^{3+} av **hephaestin** för att underlätta inbindning till transferrin.



Ferrireduktas vid brush boarder (duodenalt cytotkrom b) reducerar järn varav det kan transporteras in i cellen genom **DMT1**, som även kan transportera andra metall joner. Väl inne i cellen binds det till apoferritin och utgör ett mellanlager för järn.

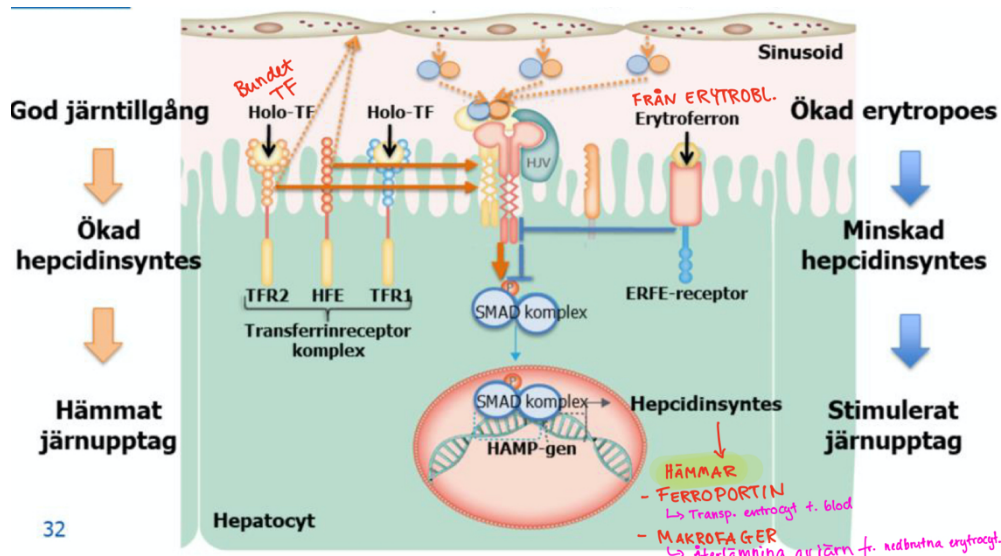
Ferrireduktas nyttjar vitamin C och saltsyra som kofaktorer. Minskad saltsyreproduktion minskar därmed duodenum's möjlighet att absorbera järn.

Heme-järnet tas in direkt genom HCP (heme carrier protein) till cytoplasman.

Allt järn, oavsett upptagningsmetod, ansluter till sist till järnpoolen i form av ferritin innan det överförs till cirkulationen genom ferroportin. Där oxideras Fe^{2+} till Fe^{3+} igen för att kunna binda till **apotransferrin**.

HEPCIDIN

- » Syntetiseras i Hepatocyternas (hep) som preprohormon
- » Hämmar ferroportin
- » Hämmar återvinning av järn till enterocyter
- » Syntesen minskar vid ökat behov av järn och ökar vid infektion/inflammation.
- » Av erytroferron (utsöndras av erythrocyter) hämmas hepcidin



32

Hepatocyternas syntes av hepcidin stimuleras av plasmakoncentrationen av transferrinbundet järn via flera receptorfunktioner och transferrinreceptorer (TfR2). Dessutom hämmas det av erythropoetin (EPO), hormon från njurarna.

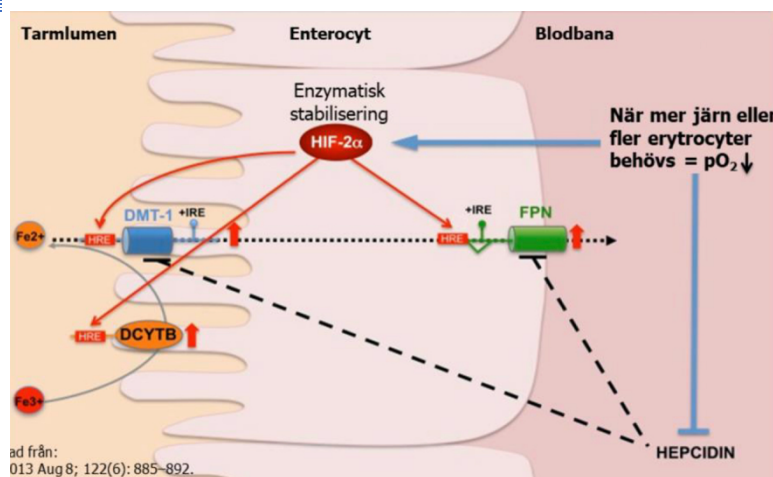
Holotransferrin (finns mycket i blodet) → TRF1 och TRF2 → Transferrinreceptor komplex → holotransferrin dissocieras → transkriptionsfaktor för hepcidin.

Effekter → hepcidin binder till **ferroportin** och bryts ned som komplex vilket förhindrar

1. Transport från enterocyter ut i cirkulationen.
2. Makrofagernas återlämnande av järn från senescenta erythrocyter, för återvinning till nya erythrocyter.

JÄRNREGLERANDE PROTEINER

HYPOXIINDUCERBAR FAKTOR



Hypoxiinducerbar faktor (HIF-2) är genreglerande för transkription erythropoetin (EPO) som stimulerar erythropoesen. Under normala förhållanden degraderas HIF snabbt av hydroxylaser.

Under hypoxiska förhållanden sker en enzymatisk stabilisering av HIF vilket leder till en ökad inbindningen till de responsiva elementet på DMT1, DcytB (ferrireduktas) och ferroportin som resulterar till en uppreglering av dessa

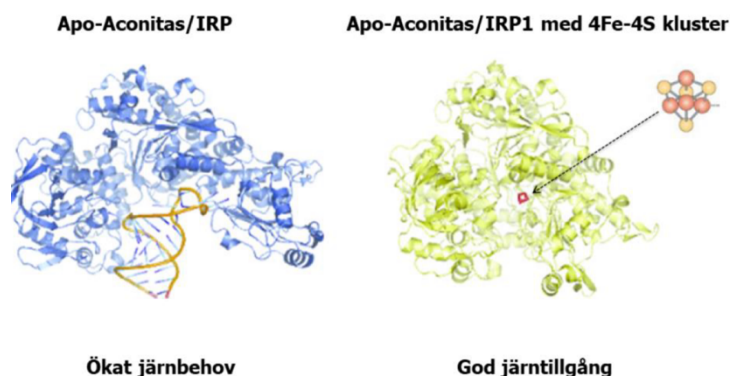
proteiner. Detta leder indirekt till att hepcidinsyntesen hämmas.

Summan av kardemumman → stabiliseringen av HIF2 leder till ökad aktivitet hos både transportproteiner (DMT och ferroportin) eftersom hepcidin hämmar dessa annars → ökad upptag och tillgång på järn. **VIKTIGT!**

ACONITAS

Utöver HIF finns andra reglerande proteiner intracellulärt.

- » **Aconitas** → järn-svavelproteiner som kräver ett 4Fe-4S-kuster för deras enzymatiska aktivitet. Aconitaser katalyserar reaktionen mellan citrat och isocitrat i citronsyracykeln.
- » **Apo-Aconitas/IRP1** → bifunktionellt protein som kan binda till järn-responsivt element (IRE) i mRNA för att undertrycka translationen eller nedbrytningen, detta beroende på vilket element det binder till. Fungerar även som en cytoplasmatisk isoform till aconitas.



IRE – Järnresponsivt element

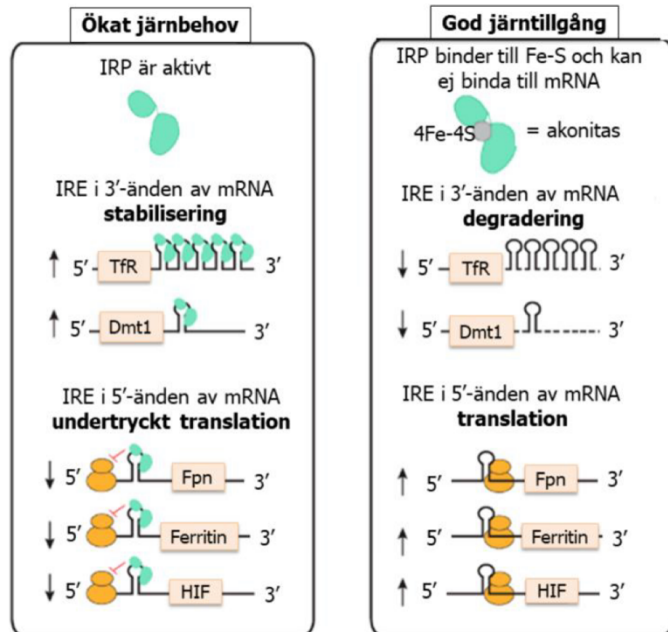
- » Järnupptag, utnyttjande, lagrande och export måste samordnas för att upprätthålla cellulär homeostas i varje organ
- » IRE spelar en central del i detta.
- » Finns nära 5' och 3' änden av de järnreglerande generna.
- » Kallas stemloop/hårnål

Ökat järnbehov

Vid ökat järnbehov öppnas proteinstrukturen vilket gör att proteinet kan binda till IRE (järnresponsivt element). Järnkonzentrationen i cytoplasman påverkar konformationen hos IRP och därmed dess intracellulära funktioner.

- » IRP binder till IRE på 5' UTP; inhiberar transkription av lagringsproteinet ferritin, transportproteinet ferroportin samt transkriptionsfaktorn HIF. Järnlagring och export minskar.
- » IRP binder till 3' änden; stabiliserar mRNA för transferrinreceptor1 samt DMT1, ökar upptaget av järn.

Vid ökat behov minskas lagringen, och intransporten ökar!



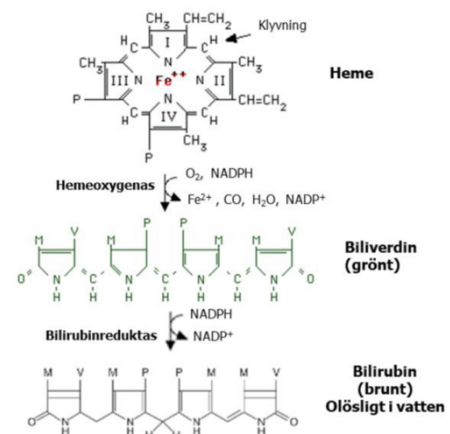
God järntillgång

Vid tillgång på järn är **4Fe-4S-klustret** bundet till proteinets active site vilket gör att den nyttjas som enzym i citronsyracyklen → kallas då **cis-akonitas** och saknar förmåga att binda till mRNA.

- » IRP kan inte binda till mRNA med 4Fe-4S-klustret
- » Gör att transferrinreceptor's samt DMT1's mRNA sekvens ej stabiliseras → **degradering**
- » Translationen av ferritin, ferroportin samt HIF fortsätter vilket **ökar transporten av järn ut från cellen**.

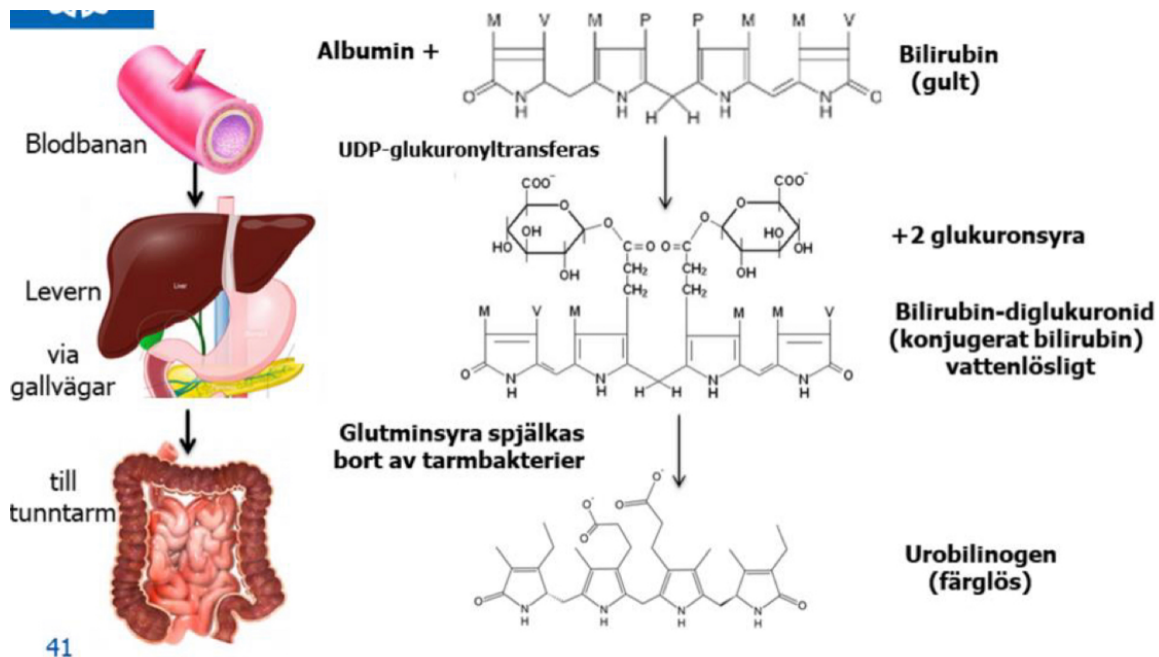
NEDBRYTNING AV HEME

- » En röd blodkropp lever i 100-200 dagar
- » Nedbrytningen av hemoglobin från senescenta erythrocyter i sker i **mjälten**
- » Makrofagers enzym bryter ned hemoglobin till hem-grupp och globin
- » Hemgruppen delas av **hemoxygenas** till CO, Fe²⁺ och Biliverdin.
- » Enda kända reaktionen där CO produceras → utsöndras genom lungorna
- » Fe²⁺ → tillsammans med APO-ferritin → ferritin
- » Globinet bryts ned av **proteaser** till aminosyror som kan återanvändas.



Biliverdin, bildar det icke vattenlösliga **Bilirubin** (finns två varianter) mha **bilirubinreduktas** som transporteras ut i blodet. Bilirubin byter färg till gulrött. I **mjälten**.

Eftersom det inte är vattenlösligt binder det till transportproteinet **albumin** och bildar så kallat **okonjugerat Bilirubin**, nu med gul färg. Här ifrån åker det till **levern** där det tillsammans i en katabolisk reaktion med **2 st glukuronsyra** samt enzymet **GlykouronTransferase** bildar **Konjugerat Bilirubin** (konjugerat à vattenlösligt) vilket är en viktig del i gallan. Detta kallas även **bilirubin-diglukuronid**.

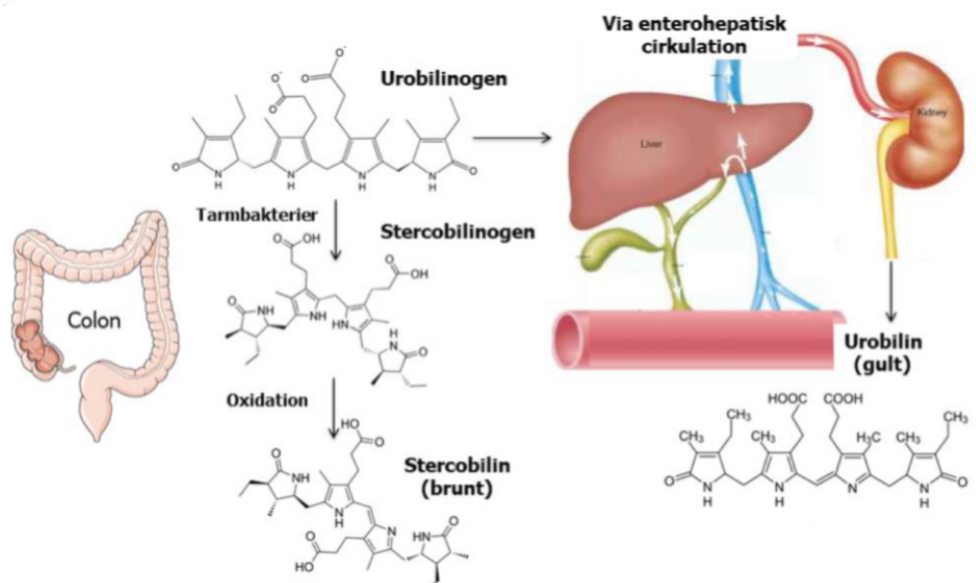


Gallan kommer via ductus choledochus (gallgångar) ta sig ut i duodenum och ned i **colon** där bakterier finns. Bakterierna skickar ut enzymer som gör om det till **Urobilinogen** som är färglöst.

Här väntar två olika vägar

- 10% åker ut i blodet som **Urobilinogen** och transporteras till **njuren** via enterohepatisk cirkulation. Detta utsöndras med urinen som **urobilin** (oxiderat urobiligen), som är starkt gulaktigt → gult kiss.
- 90% görs om till **Stercobilinogen** av tarmbakterier à oxideras till **Stercobilin**, vilket ger bajsets dess mörkbruna färg.

Funfact: Vid födseln är aktiveringen av UGT1A-genen otillräcklig vilket gör att man inte kan hantera erythrocytomsättningen vilket gör att man kan få en onormal gulaktig pigmentering i ögon och vävänder – kallat **ikterus**.



Kort sammanfattning: Heme $\rightarrow$ CO + Fe²⁺ + biliverdin $\rightarrow$ bilirubin i mjälten $\rightarrow$ okonjugerat bilirubin bundet till albumin $\rightarrow$ konjugerat bilirubin i levern $\rightarrow$ viktig del i galla $\rightarrow$ utsöndras i duodenum $\rightarrow$ urobilinogen $\rightarrow$ urobilin i kiss och stercobilinogen i bajs.

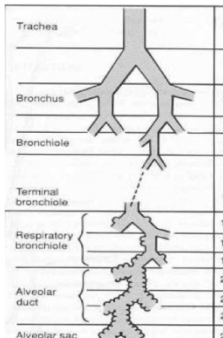
HUR SKER OCH REGLERAS UTSÖNDRINGEN AV JÄRN UR KROPPEN?

Enda sättet att förlora järn är genom förlust av järnhaltiga celler, vanligen erythrocyter, då genom en blödning. Exempel är genom mensblod, gastrointestinala celler med feces, med huden, i upphostningar eller med urinen. Utsöndringen av järn är en **oreglerad passiv process. VIKTIGT!**

LUNGMEKANIK

LUNGORNAS LOBER

När en människa andas kommer syre föras, in genom näsan eller munnen för att fortsätta ner till lungorna via luftstrupen (*trachea*). Trachea förgrenar sig sedan till två stycken bronker (*bronchus*), en till vardera lungan. Bronchus förgrenar sig sedan vidare till bronkioli (*bronchiole*), vilka även dem fortsätter att förgrena sig. Totalt sker 23 delningar av ventilationsanatomien, från en ensam trachea till miljontals alveolärsäckar. **På detta sätt ökar tvärsnittsarean för luftflödet.** De första 16 generationerna kallas för den **konduktiva zonen**, med uppgift att transportera luft in respektive ut ur lungorna. De efterkommande 7 generationerna (17 $\rightarrow$ 23) kallas för den **respiratoriska zonen**. Här är luftflödet oerhört litet och istället påverkat av diffusionen, dvs. att det är gasernas diffusion som genererar en form av flöde. Denna zon står för gasutbytet, samt saknar cilier och sekretproducerande celler. Luften står därför i denna zon i kontakt med blodet.



Förgrening	Antal	
Trachea	1	Konduktiv zon
Bronker		
Bronkioli		
Terminala bronkioli	6 x 10 ⁴	
Respiratoriska bronkioli	5 x 10 ⁵	Respiratorisk zon
Aleolärgångar Alveolar ducts		
Aleolär säckar Alveolar sacs	8 x 10 ⁶	

Våra två lungor kan delas in i olika lober:

Höger lunga delas in i en ovanlob, en mellanlob samt en underlob. Framifrån och från sidan sett syns dem tydligt alla tre, medan bakifrån syns enbart ovan- och underloben. Loberna åtskiljs av fissura major och minor.

- Ovanloben kan delas in i lungsegment 1, 2 & 3
- Mellanloben kan delas in i lungsegment 4 & 5
- Underloben kan delas in i lungsegment 6, 7, 8, 9 & 10

Vänster lunga delas, tillskillnad från höger lunga, enbart in i två lober. En ovanlob och en underlob, vilka åtskiljs av fissura major.

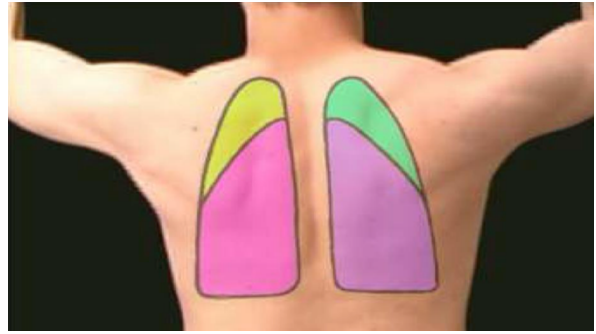
- Ovanloben kan delas in i lungsegment 1, 2, 3, 4 & 5
- Underloben kan delas in i lungsegment 6, 7, 8, 9 & 10

Segmenten är baserade på vilken *bronchus* som leder syre dit. I vissa fall är det samma *bronchus* som för syre till och från vänstra lungans segment (ex. 7 & 8), vilket då kan beskrivas som att den vänstra lungan endast har nio stycken lungsegment.

Framifrån



Bakifrån



Från vänster



Från höger



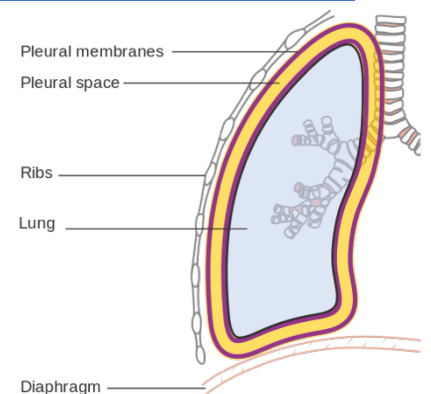
LUNGSÄCKEN - PLEURAN

Lungan ligger i den så kallade **lungsäcken**, som avgränsas av diafragma nedtill och av apertura thoracis superior upptill. Lungsäcken kallas även **pleuran** och är en serös hinna som är uppbyggd som en ihålig säck av bindväv och epitelvävnad med pleuravätska inuti.

Pleuran är täckt med två blad som bekläder bröstkorgens insida och diafragmakupolen samt mediastinum (utrymmet mellan lungorna) → **pleura parietale** → smärtekänsligt

Lungans utsida är täckt av **pleura viscerale** → ingen smärta känslighet.

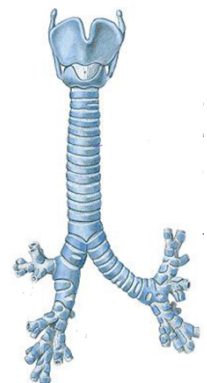
Apex, ligger kring I1 (revben ett). Basala delen vilar på diafragman.



TRACHEA OCH BRONCHER

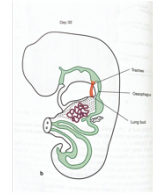
Trachea är en mjuk struktur som hålls öppen av c-format brosk, **cartilagines tracheales**. Anledningen till att det inte är något brosk på baksidan är för att oesophagus ligger där som måste kunna expandera när man svälja mat.

- **Lig. Anularia** är longitudinella ligamenteten mellan broskringarna,
- Avgreningen som leder oss till bronkerna från trachea kallas **Bifurcatio trachea**
- Höger bronk går rakare ned → mat fastnar här om man sätter i fel strupe
- Förgreningen leder oss till **bronchus principalis sin. och dx.**
- Vidare till **Bronchus lobaris superior** som har 2 st förgreningar.
- En annan gren av principalis leder till **Bronchus lobularis inferior** → **bronchus segmentalis.**
- På höger sida finns även **bronchus lobaris medius dexter.**



BLODFÖRSÖRJNING

- Lungartärerna (syrefattigt) går intrasegmentalt, vilket innebär att dessa följer bronkerna
- Lungvener (syrerikt) går intersegmentalt, dvs följer inte bronker
- Försörjs av R. bronchialis
- Dräneras av v. azygos till superior v. cava.
- **Hilum pulmonis** även kallat lungporten, finns på lungans mediala sida och är inträdesstället för huvudbronk, a. pulmonalis och vv. Pulmonales.
- **Radix pulmonis**, lungroten, består av lungportens kärl och bronker. Radix löper genom hilum → roten löper genom porten.



EMBRYOLOGI

Bildas i vecka fyra från endoderm av **foregut**. Gäller trachea, larynx och lungorna.

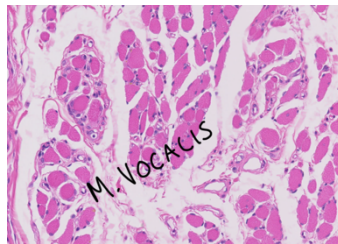
HISTOLOGI – ANDNINGSORGANEN

LARYNX – STRUPHUVUD

Larynx ser lite ut som en glad mun i ett histopreparat. Den sidan som har seromukösa körtlar pekar åt munhållans håll. Denna del är de falska stämbanden. Därefter följd det av en glad mun (ventricles) innan man når de äkta stämbanden. Det är när luft passerar stämbanden som man kan skapa en ton. De falska stämbanden bidrar med resonans. Ovan de falska stämbanden finner man epiglottis.

Kunna identifiera (viktigt)

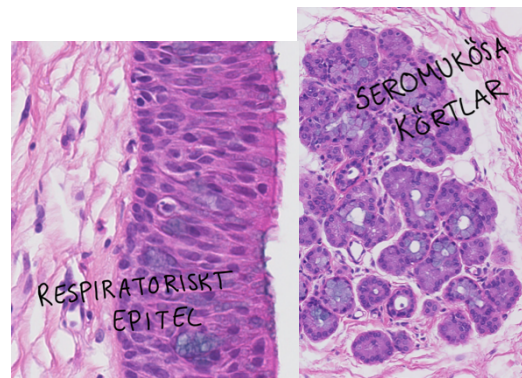
Äkta stämband: Fler skiktat skivepitel som skall tåla nötning, samt skelettmuskulatur m. Vocalis



Falsa stämband: Respiratoriskt epitel, seromukösa körtlar som utsöndrar proteinrikt sekret.

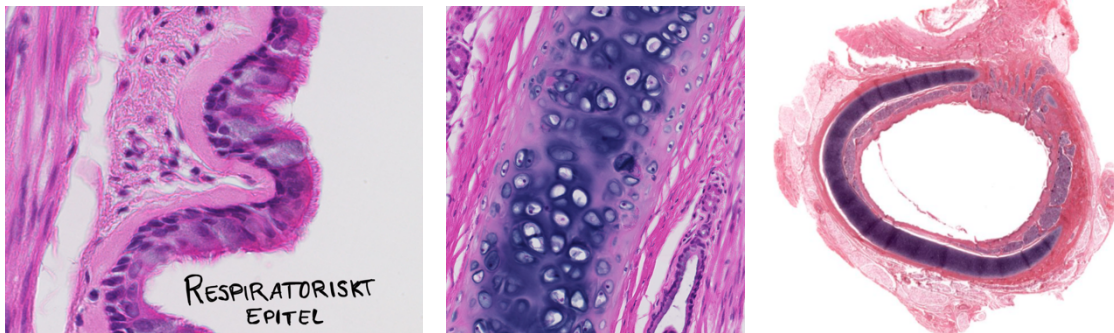
Respiratoriskt epitel kan vara svårt att identifiera då det ser ut som ett flerskiktat epitel när det faktiskt är ett **pseudostratifierat cylindriskt epitel**. Här kan man dessutom hitta

- **Goblet celler** (ej lika mycket som i GI)
- **Cilier** → ser ut som hår



TRACHEA - STRUPEN

- » **Mukosa** → respiratoriskt epitel, gobletceller och lamina propria
- » **Submukosa** → lucker bindväv som stödjer epitelet, trachealkörtlar (finns inte i alla prepp men har till funktion att fukta upp luften)
- » **Hyalint brosk** → färgas ofta in blålila och är C-format
- » Alternativt från brosket → **Tracheamuskeln** (glatt muskulatur)
- » **Adventitia** → sitter fast i omliggande strukturer



LUNGA

Här kan det vara svårt att identifiera saker och ting, därav bra att lära sig detta så man kan motivera sina svar.

Bronker:

- ⇒ Respiratoriskt epitel med gobletceller
- ⇒ Broskringar/plattor, kan ligga klumpvis eller strimligt.
- ⇒ Glattmuskulatur

Bronkiol:

- ⇒ Saknar brosk
- ⇒ Respiratoriskt epitel fram till →
- ⇒ Terminal bronkiol mynnar ut i respiratorisk bronkiol → övergång till enkelskiktat epitel för att underlätta gasutbytet redan vid terminal bronkiol
- ⇒ Respiratorisk bronkiol har alveoler

Alveol:

- ⇒ Alveolgång som övergår i en alveolsäck. Kan liknas med en gång som mynnar ut i en säck med massa vindruvor.
- ⇒ Pnemocyter typ 1 → tunna platta/skivor till celler, utgör 95% av ytan till alveolen.
- ⇒ Pnemocyter typ 2 → lite större och utsöndrar surfaktant,



- ⇒ Alveolära makrofager → ligger ej diktan väggen, större och rödaktig
- ⇒ Rikligt med kapillärer → ser nästan ut som celler men med små erythrocyter i

Omges av med pleura viscerale (serosa, mesotel)

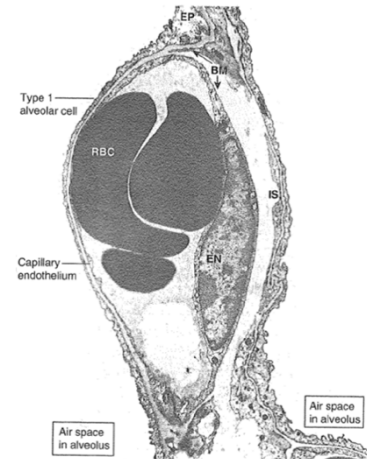


ALVEOL

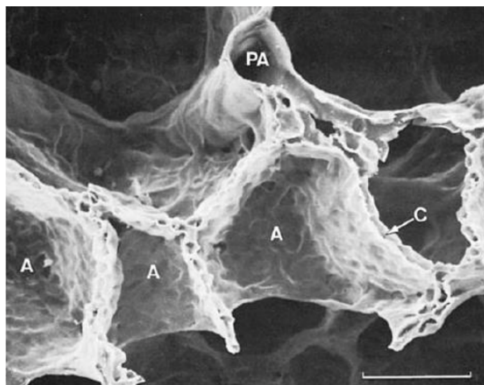
Alveoler är de yttersta knopparna och ändarna av det respiratoriska systemet. Dem består av elastiska fibrer och pneumocyter (alveolernas epitelceller) typ 1 och typ 2. Pneumocyt typ 1 är avlånga, medan typ 2 är kubiska och ett förstadium till pneumocyt typ 1. Inuti alveolerna finns även alveolära makrofager.

Det finns omkring 300–600 miljoner alveoler i våra lungor, vilka är omkring 0.1-0.2 mm stora. Totalt sätt bildar dem en kontaktyta på omkring 75–90 m².

På bilden till höger ses en lungkapillär med en röd blodkropp inuti. På bilden ses även kapillärens egna epitel samt pneumocyter typ 1, vilka omger blodkärlet.



ELEKTRONMIKROSKOP



- **A**, en luftfylld alveol
- **C**, ett blodfyllt kapillärnätverk som omsluter alveolerna
- **PA**, lungartären som leder det syrefattiga blodet till lungorna från hjärtats högra kammare

Skiljeväggen mellan alveolerna och kapillärnätverket är mycket tunn och utgör en diffusionsarea upp emot 50–100 m². Den stora ytan uppnås på grund av den stora mängden alveoler, vilka alla bekläds av ett kapillärnätverk.

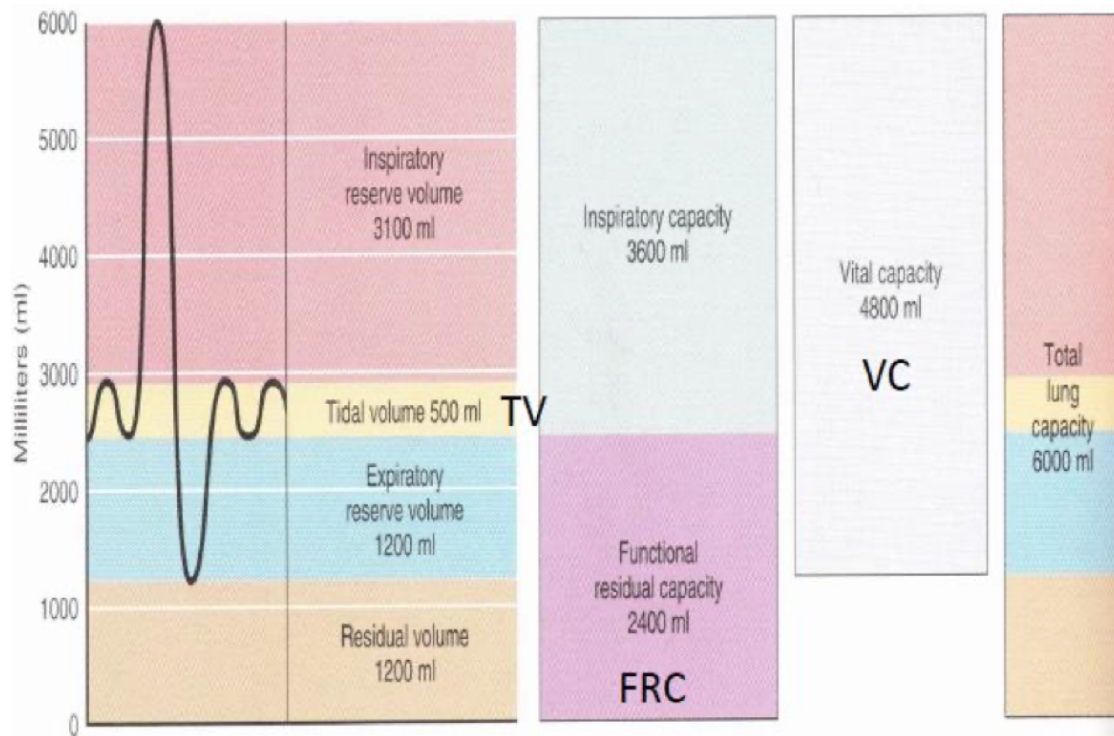
LUNGVOLYMER OCH KAPACITETER

Den totala lungkapaciteten motsvarar den maximala mängden luft en människa kan ha i sina lungor. Denna varierar inte konstigt nog från person till person och kan även delas upp i olika typer av lungkapaciteter.

Kapacitet är ett samlingsnamn för två eller flera volymer.

- **Inspiratorisk reservvolym** motsvarar den volym en människa kan andas in vid maximal inandning.
- **Tidalvolym (TV)** motsvarar volymen luft en människa andas in respektive ut vid normal andning (passiv andning).
- **Expiratorisk reservvolym** beskriver den volym som uppmäts vid maximal forcerad utandning vid normalandning.
- **Residualvolym** beskriver den volym som finns kvar i lungorna efter maximal utandning.
- **Inspiratorisk kapacitet** motsvarar den inspiratoriska reservvolymen adderat med tidalvolymen.

- **Funktionell residualkapacitet (FRC)** beskriver den luft som återstår i lungorna vid passiv andning.
- **Vitalkapacitet (VC)** motsvarar den volym en människa maximalt kan andas ut efter en inandning.



FRC

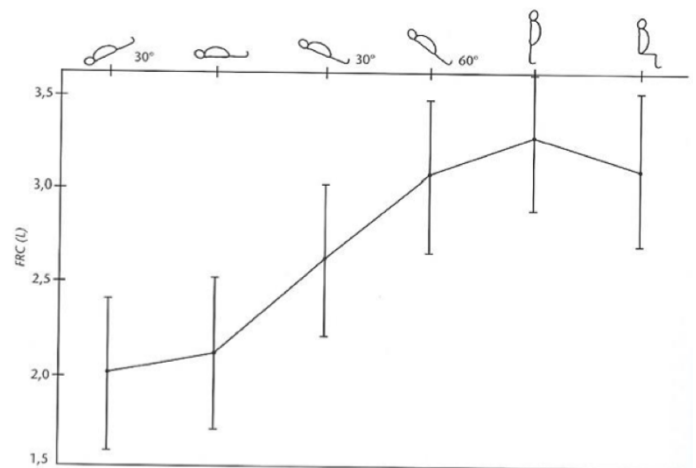
Likt ovan nämnt står FRC för funktionell residualkapacitet, vilket motsvarar den volym som finns kvar i lungan efter en passiv utandning. FRC utgörs av expiratoriska reservvolym adderat med residualvolym. FRC bestäms av jämvikten mellan lungans sammanfallande kraft (elasticitet), vilken utför ett passivt arbete, och bröstkorgens expanderande kraft, vilken utför ett aktivt arbete.

Ett normalvärde för FRC ligger omkring 1.7-3.5 liter, men olika faktorer som kan komma att minska FRC är:

- Mindre bröstkorgsvolym
 - o Kvinnligt kön, 10% lägre i jämförelse med män
 - o Minskad tonus i diafragma (muskelrelaxation, dvs. slapp diafragma)
 - o Ökat buktryck, kan bero av obesitas (övervikt) eller ascites (ansamling av vätska, ex. i buken)
 - o Thoraxdeformitet, ex. kyfoskolios (rygggradskrökning)
- Stelare lungor
 - o Interstitiell lungsjukdom/lungfibros

FRC beror av kroppsläge

Vid upprätt stående position är FRC som störst, för att sedan minska för varje grad personen alltmer lägger sig ned. FRC minskar av den anledningen att buken trycker på diafragmakupolen, vilken i sin tur trycker ihop lungorna så att dessa minskar.



SPIROMETRI

Spirometri innebär mätning av in- och utandande gasvolym i lungorna. Den utförs bland annat för att fastställa eventuell ventilationsinkränkning, följa sjukdom och utvärdera behandlingsresultat. Normalvärden för de volymer som mäts beräknas med hänsyn till ålder, kön, längd och kroppsvikt. FEV₁ kommer exempelvis minska med åldern då det elastiska återfjädringstrycket successivt avtar. Spirometri kan påvisa hur bra lungans kapacitet och funktion är i förhållande till ett referensvärde.

Anledningen till att göra spirometri

- Undersökning av sjukdom
- Behandling av sjukdom
- Uppföljning av sjukdom
- Inför operation, kolla så att patienten kommer klara av de påfrestningar operationen kräver

Felkällor vid spirometri

- Teknik
- Rökning
- Läkemedel
- Kalibreringsfel

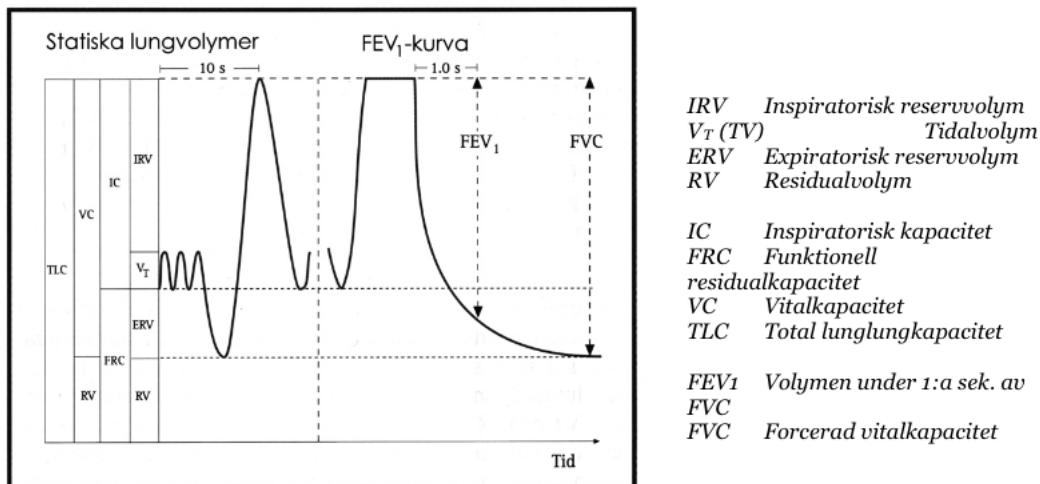
STATISKA LUNGVOLYMER

Lungornas storlek kan delas in i fyra primära volymer (RV, ERV, V_T och IRV) och fyra kapaciteter (TLC, VC, IC och FRC) som alla består av minst två primära volymer. Dessa statiska mått visar möjligheten till ventilation, men är dåligt relaterade till ventilationsförmåga.

Statisk spirometri används som komplement till den dynamiska spirometrin om frågeställningarna inte kunnat besvaras där.

DYNAMISKT UTNYTTJANDE AV LUNGVOLYMER

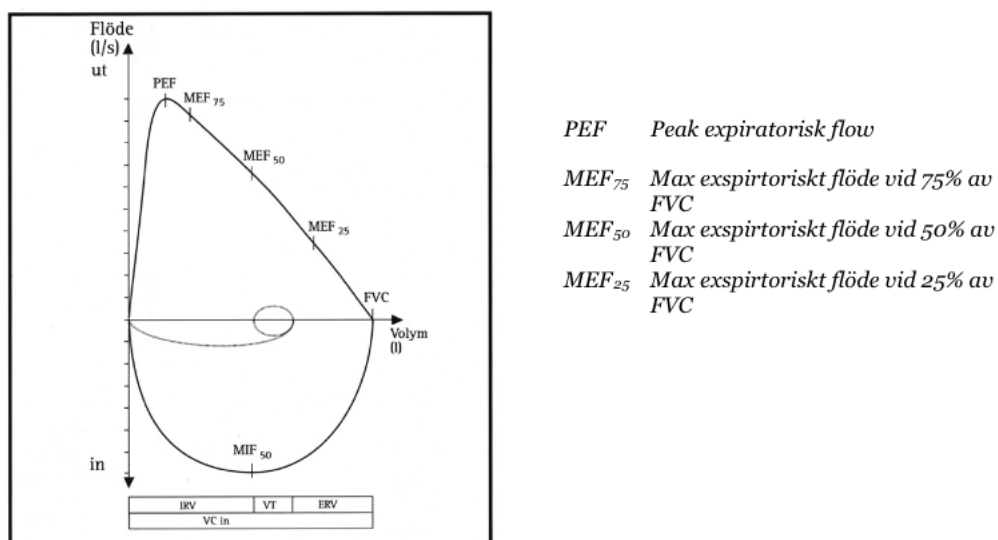
Ventilationsförmågan är ett mått på hur stor del av luften i lungvolym/kapaciteter som kan omsättas per tidsenhet. Detta kan mätas som bland annat **FEV₁**, vilket är ett viktigt mått på lungornas dynamiska funktion vid forcerad utandning på en sekund. Volymen beräknas från maximal inspiration. För att kunna utvärdera obstruktiviteten behöver FEV₁ sättas i relation till antingen VC eller FVC (FEV%, hur stor andel av hela lungvolymen kan andas ut på 1 sekund). **Forcerad vitalkapacitet (FVC)** är den största gasvolymen som snabbt kan blåsas ut efter full inandning, medan VC är motsvarande volym i långsam utandningstakt. **Maximal volontärventilation (MVV)** är den maximala luftvolymen som man teoretiskt kan andas under en minut (MVV ≈ FEV₁ × 35). Dessa resultat kan påvisas i en **volym-tid-kurva**, likt den nedan. Ju brantare kurvan är, desto högre är flödeshastigheten.



Figur 1. Statiska lungvolym och FEV₁-kurva med dynamiska lungvolym.

OBSERVERA ATT FEV% KAN BLI NORMAL OM BÅDE VC OCH FEV₁ ÄR LÅGA. STATISK SPIROMETRI KAN DÅ UTREDA GRADEN AV RESTRIKTIVITET OCH OBSTRUKTIVITET. LÅGT VC BEROR VID RESTRIKTIVITET PÅ ATT TLC MINSKAR, MEDAN ATT RV ÖKAR VID OBSTRUKTIVITET.

Ett annat vanligt sätt att grafiskt utvärdera ventilationsförmågan är genom skapandet av en **flöde-volym-kurva**, vilket är en kurva som beskriver flödeshastigheten som funktion av utandad volym. Maximalflödet i början av utandningen beror av anlagd kraft och graden av obstruktion i de grova luftvägarna, medan maximalflödet under senare delen av utandningen (MEF₅₀ och MEF₂₅) mer speglar obstruktionen i de mindre luftvägarna samt lungornas elastiska egenskaper.



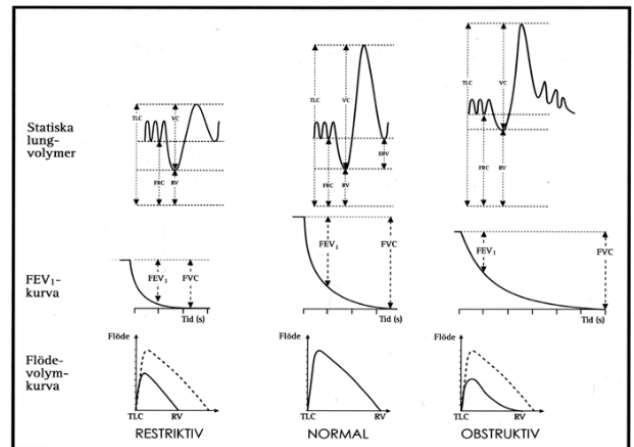
Figur 2. Exempel på maximal expiratorisk och inspiratorisk flöde-volym-kurva hos frisk individ.

OBSTRUKTIVITET

Förträngning av luftrören på någon nivå mellan struphuvud och alveoler, vilket exempelvis kan uppstå vid KOL (kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller astma.

Luftvägsmotståndet ökar kraftigt under utandningen. Detta kan ses på kurvans hängmatteliknande form, vilket beror av den dynamiska kompressionen.

Om spiometrin visar tecken på obstruktiv lungsjukdom ska spiometrin upprepas 15 minuter efter det att patienten inhalerat bronkdilaterande läkemedel för att bedöma om obstruktiviteten beror av KOL (ingen förändring) eller astma (förändring). Detta kallas för ett **reversibilitetstest med bronkdilaterare**.



Figur 3. Statiska lungvolym, FEV₁-kurvor samt expiratoriska flöde-volymkurvor från restriktiv, normal och obstruktiv individ. Notera sänkt TLC och VC vid restriktivitet och förhöjda TLC och RV (hyperinflation) vid obstruktivitet.

RESTRIKTIVITET

Nedsatt lungvolym, vilket orsakas av tillstånd som hindrar lungornas normala utvidgning vid inandning. Kan exempelvis bero av pleuravätska, pneumothorax eller kyfoskopios. På kurvan kan detta ses enligt att PEF likt FVC är sänkt.

ANDRA VIKTIGA BEGREPP

PEF-mätning, är ett mått på luftströmmens maximala flöde vid forcerad utandning från maximal inandning och mäts i **l/min**. Det ger ett mått på luftmotståndet i de grövre luftvägarna. Används för att bland annat underbygga en astmadiagnos.

BTPS-korrigerig gör på grund av att luften i lungorna är varmare än utandningsluften. Eftersom volymen av en viss mängd gas varierar med dess temperatur (enligt allmänna gaslagen), innebär detta att dess volym inuti lungorna respektive i utandningsluften inte är densamma. I och med detta måste värdena från spiometrin korrigeras efter omgivningens temperatur för att inte falska resultat ska påvisas. BTPS (Body Temperature and Pressure, Saturated) betecknar förhållandena i lungorna (37°C, rådande atmosfärstryck och 100% vattenmättnad), medan ATPS beskriver omgivningens.

FYSIKALISKA FORMLER KOPPLAT TILL ANDNING

ANDNINGSGARBETE

Inandning är en aktiv process som kräver energi och räknas därför som ett arbete. Energin åtgår för att överkomma **(1)** lungornas elastiska retraktion (sammandragning) och på så vis uppnå en uttöjning och **(2)** luftflödesmotståndet och därigenom åstadkomma ett flöde.

Formel: Arbete = Kraft x Sträcka

Enhet: 1 Nm = 1 J

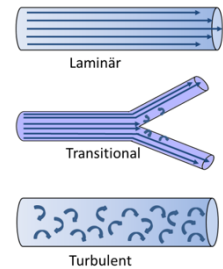
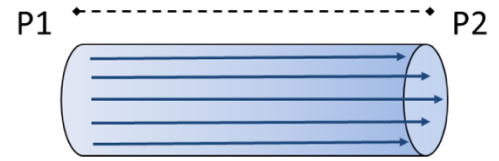
LUFTFLÖDE

Ett luftflöde skapas genom tryckskillnad och för att ett och samma luftflöde ska upprätthållas vid ökad resistens krävs en ökad tryckskillnad.

Formel: Luftflöde = Tryckskillnad/Resistens; $Q = \Delta P/R$

Luftflöde: Volym/Tidsenhet (Q)

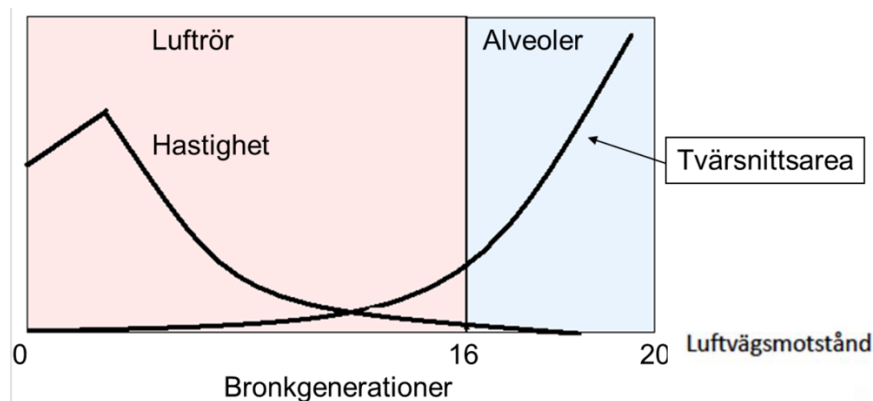
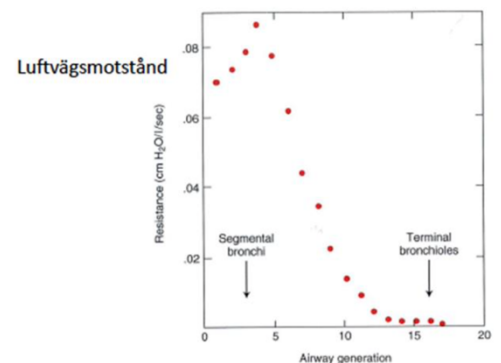
Luftflöde kan ske laminärt, transitionellt samt turbulent. Laminärt är vinkelrätt, transitionellt är vid förgrening och turbulent flöde uppstår vid högre flödes hastigheten, ex. vid kraftig andning eller bronkkonstriktion (hopdragning), vilket leder till en högre resistens.



LUFTVÄGSRESISTENS

Resistensen är framförallt beroende av luftvägarnas radie, där en mindre radie ger upphov till en högre resistens. Vid ett konstant ΔP , under ett andetag, kommer luftflödet (Q) bero av resistensen, vilken faktiskt är som störst i de mellanstora bronkerna (segmentbronkerna). Detta beror på att tvärsnittsarean är som minst där, och denna totalarea kommer successivt öka desto fler förgreningar som görs. Detta medför att resistensen nere på alveolär nivå nästan är noll. Luftvägsresistensen kan beskrivas enligt **Poiseuilles lag**.

Flödes hastigheten och resistens beror av tvärsnittsarean, och kommer därför att minska för varje luftvägsgeneration. Vid tidiga luftvägsgenerationer tvingas en stor mängd luft att ta samma väg, vilket medför att hastigheten är hög. Luften vid en sen luftvägsgeneration kan ta många olika vägar, och tar därför den väg som är energimässigt mest fördelaktig. I och med detta är luften därför djup ned i våra lungor väldigt långsamt. Enligt de två diagrammen till höger och nedan kan detta utläsas tydligt.



ALLMÄNNA GASLAGEN

Partiklarnas rörelseenergi gör att molekylerna inte är bundna till varandra, vilket gör att gasen snabbt fyller upp volymen den begränsas av. Molekylerna utövar i det läget ett tryck mot volymens väggar, och detta tryck påverkas av substansmängden gas, temperaturen och kärlets volym. I formeln ingår även R, vilket är en konstant med värdet $8,314 \text{ J/(K} \times \text{mol)}$. Detta är en av de två lagar som verkar för att skapa tryckdifferens.

Formel: Tryck x Volym = Substansmängd x R x Temperatur; $p \times V = n \times R \times T$

BOYLE'S LAG

Formel: Tryck x Volym = Konstant

Ett förhållande råder mellan trycket och volymen, vilket innebär att om volymen minskar leder det till att trycket ökar och vice versa. Detta är den andra lagen som verkar för att skapa andning.

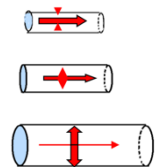
POISEUILLES LAG

Resistensen är beroende av radie, vilket syns i formeln nedan. Blir radien (r) större minskar resistensen (R) och vice versa.

Formel: $R = (8 \times \eta \times l) / (\pi \times r^4)$

BERNOULLIEFFEKTEN

Minskat lateraltryck vid höga flödeshastigheter och vice versa. Med andra ord så ökar trycket mot ett kärls väggar desto långsammare flödeshastigheten är. Tänk på en vattenstråle från en trädgårdsslang! Strålen blir 'tunnare' desto högre hastighet vattnet har.



Formel: $p_{\text{tot}} = p_{\text{acc}} + p_{\text{lat}}$

DEN ALVEOLÄRA GASEKVATIONEN

Ekvationen beskriver sambandet mellan koldioxid- och syrgastrycket i arteriellt blod.

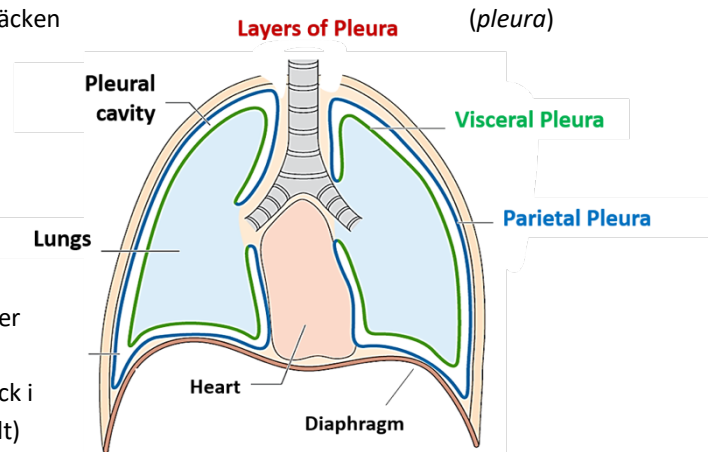
Formel: $1.25 \times p\text{CO}_2 + p\text{O}_2 = 20$

Enhet: kPa

För att formeln ska gälla krävs det att andelen syre i luften är 22% (ingen syrgasbehandling) samt att lufttrycket är ungefär samma som vid havsnivå. För äldre människor gäller 17 kPa istället. Stiger syrgasnivåerna i kroppen kallas det för **hyperventilation** och stiger koldioxidnivåerna i kroppen kallas det för **hypoventilation**.

ANDNING

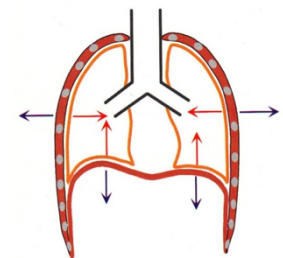
Vid andning tänjs lungan ut, eller rättare sagt så tänjs lunsäckens ut. Lungsäcken består av två blad som bekläder de båda lungornas utsida och *mediastinum* (utrymme mellan lungor där bland annat luftstrupe, matstrupe och hjärta lokaliseras). Andningen utgörs av två motriktade krafter skapade av andningsmuskulatur och elastisk retraktion, vilka tillsammans utgör den **elastiska kraften**. De jobbar motverkande på både det parietala och visceral pleura. Jämvikt mellan krafterna råder när FRC uppnås, vilket görs under passiv andning. De två krafterna i samverkan med varandra skapar ett negativt tryck i pleura. Detta tryck varierar dock mellan lungspetsen (apikalt) och lungbasen (basalt) där det transpulmonella trycket är markant lägre vid lungbasen än vid lungspetsen.



- Pleura viscerale är det innersta lagret av pleura
- Pleura parietale är det yttersta

ANDNINGSMUSKLER

Likt ovan nämnt utförs andningen av muskulatur, och till dessa hör diafragman och de interkostala musklerna. Diafragman är lokaliserad under lungorna och möjliggör expansion av pleura vid kontraktion (inandning) och vid relaxation drar pleura istället ihop sig (utandning). De interkostala musklerna är istället belägna vid revbenen och har i uppgift att lyfta dessa uppåt samt utåt för att kunna generera inandning.



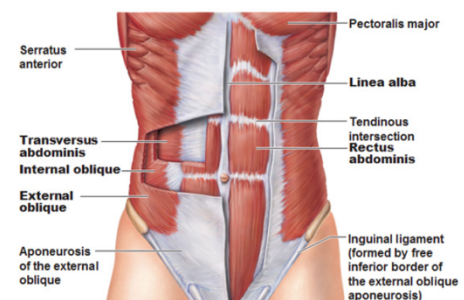
Vid lugn andning (tidalandning) är den inspiratoriska andningen aktiv (energi åtgår), medan den expiratoriska andningen är passiv (energi åtgår ej). Detta som följd av den elastiska retraktionen. Vid tömning av lungorna till residualvolym måste dock muskelhjälp tas till.

De inspiratoriska musklerna är:

- Diafragma
- Extern interkostalmuskulatur
- Accessorisk muskulatur (sekundära andningsmuskler som används vid forcerad ventilation)
 - o M. Scalenus, tre par av muskler i laterala nacken. Fäster i halskotpelaren samt i de övre revbenen.
 - o M. Sternocleidomastoideus, sneda halsmuskeln går från skallbenet till bröstbenet (*sternum*) och nyckelbenet (*clavicula*).
 - o M. Trapezius, muskel i ryggens övre del.

De expiratoriska musklerna är:

- Intern interkostalmuskulatur
- Bukmuskulatur
 - o M. Rectus abdominis, raka magmuskler
 - o M. Obliquus externus abdominis, yttre sneda bukmuskeln
 - o M. Obliquus internus abdominis, inre sneda bukmuskeln
 - o M. Transversus abdominis, "korsettmuskeln"

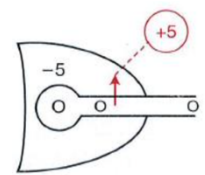


TRYCKSKILLNAD INSPIRATION

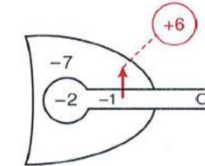
Inspiration kan bildligt delas upp i tre lägen. Innan, under och efter inandning. Vid FRC, dvs. precis innan inspirationen är det **transpulmonella** trycket 5 cm H₂O. Transpulmonellt tryck beskriver tryckskillnaden mellan pleura och alveol. Innan inspiration råder atmosfäriskt tryck i alveolen (0 cm H₂O), vilket på så sätt beskriver att det trycket i pleura då är -5. Vid inspiration skapas ett undertryck i alveoler och luftvägar (enligt bild till höger), vilket gör att det transpulmonella trycket succesivt ökar. I och med detta skapas ett luftflöde in i alveolerna tills dessa att atmosfäriskt tryck återigen uppnåts.

Händelseförloppet för inspirationen kan beskrivas enligt:

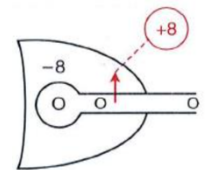
1. Diafragman och de interkostala musklerna kontraherar.
2. Detta medför att bröstkorgen (*thorax*) expanderar.
3. Det intrapleurala trycket kommer då att successivt börja sjunka, enligt Boyle's lag, eftersom volymen ökar, vilket medför att trycket minskar.
4. Det transpulmonella trycket kommer då att öka.
5. Detta medför då att lungorna och alla dess alveoler även dem expanderar.
6. Som följd av lung- och alveolexpanderingen sjunker nu trycket även där, som följd av volymökningen. Det skapas på så sätt ett undertryck i både alveoler och bronker, i förhållande till munnen och trachea där fortsatt atmosfäriskt tryck råder.
7. Detta undertryck kommer skapa ett flöde, där luft förs i riktning från högt till lågt tryck.



A. Preinspiration



B. During inspiration

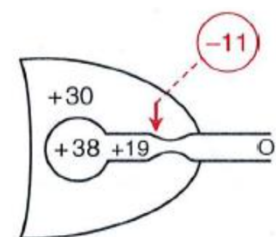


C. End-inspiration

Vid punkterad pleura är det svårt för kroppen att upprätthålla en transpulmonellt tryck. Lungkollaps (*pneumothorax*) kallas det när atmosfärsluft kommer in i pleura, vilket leder till att dess undertryck försvinner. Om det istället skulle bildas ett övertryck i pleura kallas detta för *ventilpneumothorax*, vilket kan ge upphov till livshotande tillstånd.

TRYCKSKILLNAD EXPIRATION

Vid en normal passiv utandning är det intrapleuralt trycket alltid ett undertryck, vilket förhindrar att **dynamisk kompression** (små luftvägar dras ihop) kan inträffa. Om de perifera luftvägarna är trånga, som exempelvis vid kol och astma, ökar resistensen, vilket möjliggör att även en normal expiration kan behöva bli aktiv för att trycka ut luften. I dessa fall behöver ett intrapleuralt övertryck skapas, vilket görs av muskulatur. Det ökade trycket intrapleuralt kommer dock inte överstiga trycket i alveolerna, men på de ställen av bronkiolerna som understiger det intrapleurala övertrycket kommer en kompression att ske. Bronkiolerna saknar brosk, vilket leder till kompression och därmed svårare utandning.



D. Forced expiration

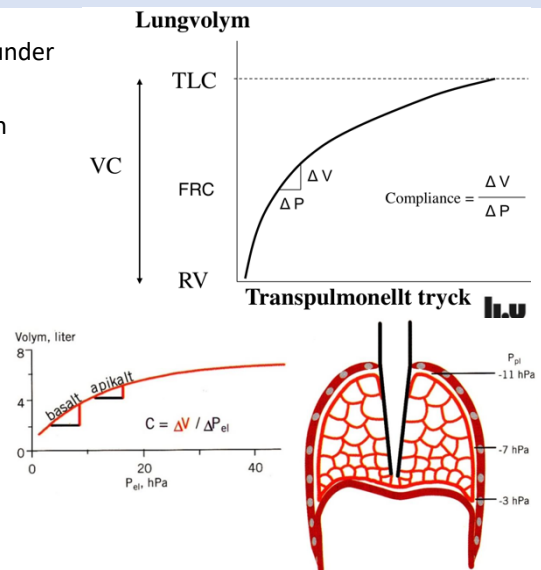
COMPLIANCE

Compliance är ett värde på lungans eftergivlighet/följsamhet under inspiration och kan beskrivas som volymförändring per tryckförändring, dvs. hur mycket större blir lungvolymen vid en specifik tryckförändring.

Formel: $\text{Compliance} = \Delta V / \Delta P$

Enhet: L / cm H₂O

Kurvan för compliance är inte rät, vilket kan avläsas enligt kurvan till höger. Vid residualvolym krävs en liten tryckförändring för att generera en stor volymförändring. När den totala lungkapaciteten dock börjar uppnås krävs istället en stor tryckförändring för att generera en liten volymförändring. Tryckskillnaden är baserad på det transpulmonella trycket. Det finns även regionala skillnader i compliance sett till lungas olika delar. Likt tidigare nämnt är det transpulmonella trycket högre vid den apikala delen av lungorna än vid den basala, vilket medför att alveolerna i den basala delen 'lättare' kommer kunna fyllas med luft.



Faktorer som kan komma att påverka compliance är:

- **Emfysem**, destruktion av lungvävnad och bildande av stora hålrum (blåsor). Medför svårigheter med att tömma all luft, samt behöver endast en liten tryckskillnad för att öka volymen drastiskt
- **Fibros**, ärrbildning i lungvävnad. I detta fall behövs istället en stor tryckförändring för att generera en liten volymökning.
- **Ålder**, compliance förändras genom åren.

Motsatsen till compliance är **elastisk återfjädring** (1/C). När compliance ökar så minskar återfjädringen och vice versa. Elastisk återfjädring kan även kallas för elastisk refraktion. Compliance är som högst innan påbörjad inandning, medan den elastiska återfjädringen är som högst efter inandning.

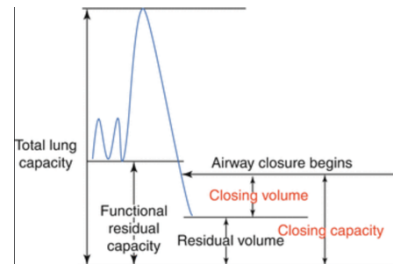
- » Med åldern blir lungorna allt mer slappa → Compliance ökar och den elastiska återfjädringen minskar.
En liknelse är att en ballong blir lättare och lättare att blåsa upp, desto fler gånger den har fyllts med luft.

Surfaktant

För att öka compliance finns ett ytspänningsnedsättande ämne kallat surfaktant, vilket har i uppgift att minska ytspänningen i alveolerna. Surfaktant består av en fosfolipid och ett protein och produceras av pneumocyter typ II. På detta sätt minimeras risken för att alveolerna klibbar ihop sig vid expiration, vilket gör att alveolerna lättare kan expandera. Om alveolerna skulle klibba ihop sig, så skulle ytspänningen öka, vilket i sin tur är synonymt med jobbigare andning. SP-A och SP-D består av stora proteiner och är viktiga för immunförsvaret, medan SP-B och SP-C består av små proteiner och därigenom är viktiga för ytaktiviteten.

STÄNGNINGSKAPACITET

Stängningskapaciteten är en summa av [Stängningsvolymen] + [Residualvolym]. Likt bilden till höger påvisar så motsvarar stängningskapaciteten den totala luftvolymen en människa har kvar i lungorna när den första luftvägen kollapsar (vid expiration). Allt eftersom lungorna åldras kommer stängningskapaciteten normalt att öka, vilket innebär att små luftvägar kollapsar vid högre lungvolym (dvs. tidigare under den maximala expirationen). En ökad stängningskapacitet är även vanligt förekommande hos personer med obstruktiva lungsjukdomar som exempelvis astma. I och med att små luftvägar tenderar att kollapsa närmare tidalandningen så kommer möjligheten till andning att försämrans som äldre. Inte mycket men märkbart. Hos unga individer, i stående position, är stängningskapaciteten ungefär halva FRC och ca 2/3 av FRC vid liggande ryggläge.



Closing volume blir i liggande ställning den mängden luft som inte andas ut!

DEAD SPACE

Dead space är en anatomisk term för den luft som andas in, men aldrig kommer fram till alveolerna, där det aktiva gasutbytet sker. Det **fysiologiska dead space** motsvarar summan av alveolärt och anatomiskt dead space. Det **anatomiska dead space** utgörs av de delar av luftvägen som inte deltar i gasutbytet (konduktiva zonen), vilket exempelvis är näsa, pharynx, trachea, bronker och bronkioler). Det **alveolära dead space** motsvarar den del av andetaget som når icke perfunderande alveoler (där gasutbyte ej sker). Denna typ av dead space är vanligast förknippad med sjukdom eller defekt.

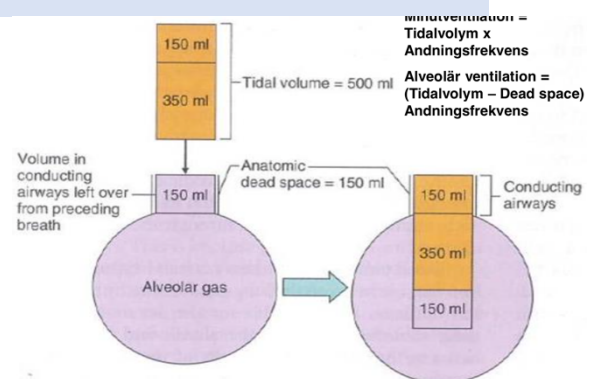
Vid alveolärt dead space är tillgången på syre nästintill oändlig i förhållande till blodmängden. Dess motsats kallas **shunt** och beskriver dem platser där det finns blod, men inget syre.

ALVEOLÄR VENTILATION

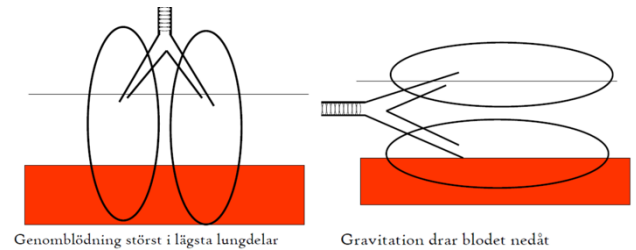
Vid passiv andning kan vi mäta något som heter **minutventilation** = $[TV] \times [\text{Andningsfrekvens}]$. Minutventilationen är ett mått på hur mycket luft en människa andas in respektive ut under en minut. För att beräkna mängden syre alveolerna ventilerar ut används **alveolär ventilation** = $[TV - \text{Dead space}] \times [\text{Andningsfrekvens}]$. Den alveolära ventilationen motsvarar den mängd syre som förs ut i blodet per minut.

Ordinär viloandning (tidalandning) brukar omfatta ungefär:

- Andetagsvolym = 0.5 L
- Andningsfrekvens = 12 andetag/min
- Minutventilation = 6 L
- Alveolär ventilation = 4.2 L/min
 - o Beräknas enligt: $(V_T - \text{Dead space}) \times \text{andningsfrekvens} = (500 - 150) \times 12 = 4200\text{ml/min}$
- Blodvolym (genom lungorna) = 5 L/min



Tabellen nedan illustrerar hur den alveolära ventilationen kan variera beroende på typ av andning. En patient med hög andningsfrekvens och ytlig andning får en lägre alveolär ventilation, trots samma minutventilation. Person 1 andas få men djupa andetag, till skillnad från person 3 som andas många men grunda andetag. Detta kan förklaras enligt lungblodflödets distribution (spridning). Blodet som levereras till lungkapillärerna (blodflöde = perfusion) är inte jämnt fördelat i lungan. Blodet påverkas av gravitationen, vilket leder till att den större delen av blodet genom lungorna på den basala sidan. Lungbaserna får alltså mer blodgenomströmning än lungspetsarna, vilket förklarar den minskade alveolära ventilationen vid grunda andetag.

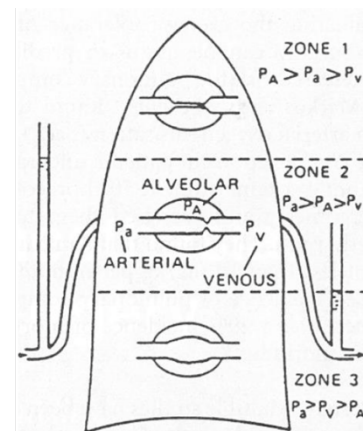


Minutventilation Liter	Andningsfrekvens per minut	Dead space Liter	Tidalvolym Liter	Alveolär ventilation per andetag	Alveolär ventilation per minut
8	8	0,15	1,00	0,85	6,8
8	16	0,15	0,50	0,35	5,6
8	32	0,15	0,25	0,10	3,2

WEST ZONER

Lungblodflödet kan delas in i tre zoner, de så kallade West zonerna.

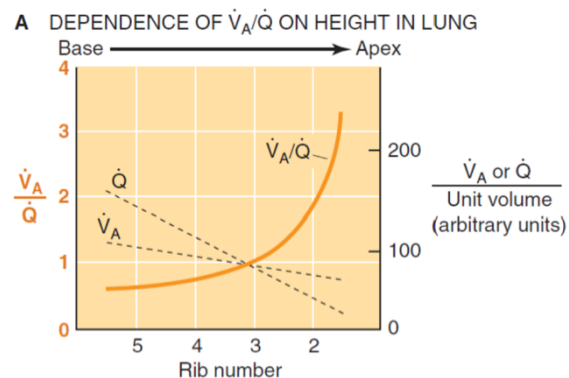
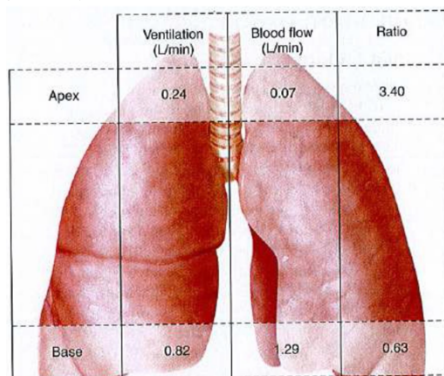
- **Zon 1**, inget blodflöde och utgör alveolärt dead space. Detta beror på att alveoltrycket är större än både det arteriella och venösa trycket, vilket får blodkärlen att dras ihop. Vid normala förhållanden är dock P_A och P_a snarlika, vilket medför att ett minimalt blodflöde ändå förekommer.
- **Zon 2**, blodflödet drivs av tryckskillnaden mellan artär och alveol. I och med tryckskillnaden drivs blod in i alveolen, vilket sedan pytsas ut i venen.
- **Zon 3**, blodflödet drivs av tryckskillnaden mellan artär och ven. Detta genererar det högsta blodflödet, då alveoltrycket inte har någon påverkan.



VENTILATION & PERFUSION

V_A/Q – VENTILATIONS-/PERFUSIONSKVOT

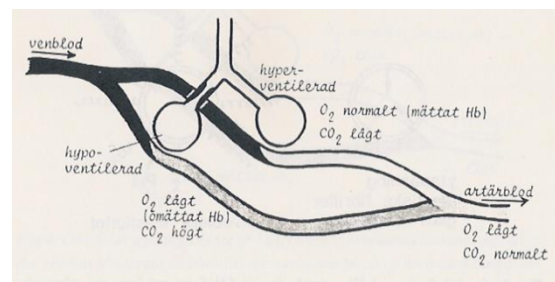
Förhållandet mellan andning och blodflödet i lungorna, vilket dividerat med varandra bildar ett ratio (kvot) som beskriver hur optimalt förhållandet dem emellan är. Både ventilationen och perfusionen varierar från lungornas apex och basala del (enligt bild nedan). Normalt är genomsnittliga ratio för lungorna 0.8, där normala pCO_2 och pO_2 förekommer. Optimalt förhållande skulle råda vid ratio 1.0, vilket det enligt grafen nedan till höger gör vid vissa delar av lungan, omkring revben 3. Möter inte luftströmmen blodströmmen kan inte gasutbyte ske.



Att ventilationen skiljer sig mellan apex och basen beror på att lungans tyngd gör att det intrapleurala trycket är lägre basalt än apikalt. Detta leder i sin tur till att den basala lungan är mer komprimerad vid vila, vilket möjliggör en större expansion vid inspiration jämfört med den apikala delen. Det låga undertrycket tillåter lungan att komprimeras mer än där undertrycket är stort, där den med andra ord redan är relativt expanderad. Compliance är i och med detta högre basalt.

VENTILATIONS-/PERFUSIONSSTÖRNING

Störningar i detta system kan uppkomma genom exempelvis luftvägsobstruktion (någon form av blockering i luftvägen). Kan vara astma eller att något fastnat, vilket leder till att ventilationen blir ojämnt fördelad. Vissa delar kommer då bli hyperventilerade, till följd av att andra blir hypoventilerade. Tillsammans kan hypo- och hyperventilerade områden ge ett normalt pCO_2 , vilket dock inte gäller för pO_2 . Blod från hyperventilerade områden ger normalt innehåll av O_2 då mättnaden ej stiger trots högt pO_2 . Blandningen i artärblodet blir därför hypoxiskt (likt bilden nedan) eftersom låg och normal O_2 -halt alltid kommer ge upphov till för låg total O_2 -halt.



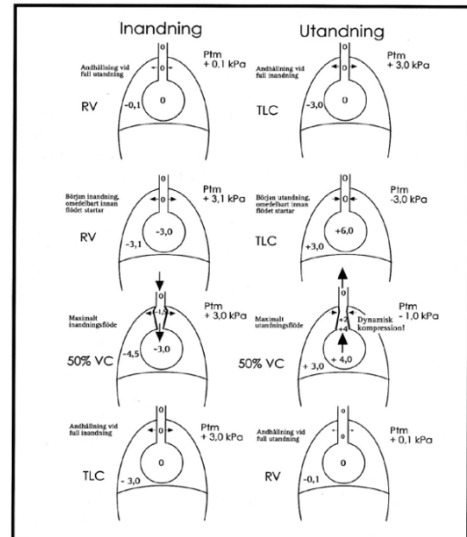
Okompenserade ventilations-/perfusionsstörningar kan ge (1) hypoxi (syrebrist) eller (2) respiratorisk acidosis (låg pH och förhöjd koldioxidkoncentration).

DYNAMISK KOMPRESSION

När luft rör sig genom luftvägarna minskar lateraltrycket på luftvägarnas väggar enligt Bernoullieffekten. Förenklat kan man säga att gasmolekylernas kollision mot luftrörens väggar minskar när de sätts i rörelse. Desto högre flöde, leder till ett ökat tryckfall. Om lateraltrycket minskar så mycket att det blir lägre än trycket utanför luftvägen (intrapleuralt) komprimeras denna. Den nivå i luftvägsträdet där trycken tar ut varandra brukar kallas **Equal Pressure Point (EPP)**. Luftrören oralt om EPP har alltså en tendens att falla samman. Fenomenet är normalt inte ett problem under viloandning. Däremot under kraftig utandning, då trycket från thorax (expiratorisk muskelkraft) adderas till lungans elastiska krafter (jämför med en uppblåst ballong som dessutom "kramas" utifrån), kan tillräckliga flöden för signifikanta tryckfall uppstå. **Dynamisk kompression sätter gränsen för det maximala expiratoriska flödet** och ytterligare andningsarbete ger inte större expiration utan snarare tvärtom, eftersom EPP flyttas längre ner. Detta leder då till att all luft inte kan andas ut.

För friska människor ligger EPP vid apikala broskbelagda delar av luftvägarna, medan för sjuka individer uppstår denna mer distalt. Detta beror på att radien hos exempelvis individer med obstruktiva lungsjukdomar minskar, vilket enligt Poiseuilles lag ökar resistensen. En ökad resistens medför, enligt Bernoullieffekten, ökad p_{acc} vilket i sin tur minskar p_{iat} . På detta sätt kommer EPP förflyttas mer distalt, till de delar av luftvägarna som inte är broskbelädda.

Vid dynamisk kompression "öppnas och stängs" luftvägarna, vilket gör att luften kommer ut, men under längre tid. Vid auskultation (lyssning på lungorna) kan ronki höras, vilket är rasselljud.



Figur 12. Schematiska skisser som visar trycket över de grova bronkernas väggar (P_{tm} = transmuralt tryck) under en forcerad vitalcapacitetsmanöver hos en frisk individ. Pleurtrycket visas liksom trycken i alveolerna och i luftvägarna. Under inandningen (vänstra raden) vidgas luftvägarna. Under den forcerade utandningen (högra raden) faller trycket inuti luftvägarna på vägen från alveolerna mot munhålan på grund av flödesmotståndet. Inuti de centrala luftvägarna blir trycket lägre än utanför (negativt transmuralt tryck) varvid de pressas samman (dynamisk kompression).

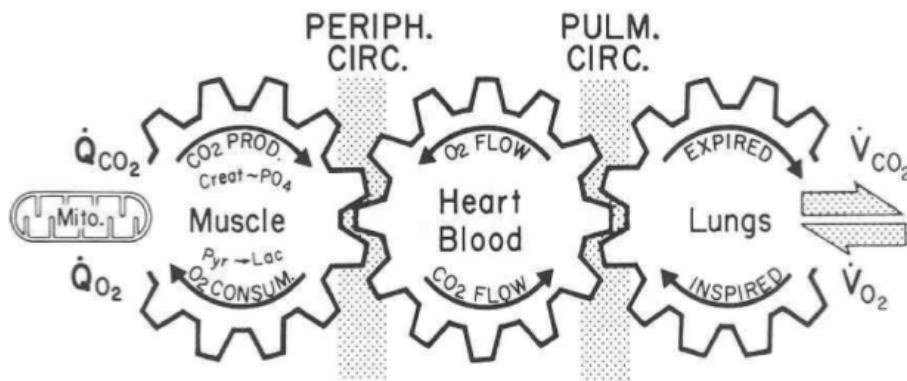
HYPOXISK VASOKONSTRIKTION

En mekanism som fördelar lungblodet till de delar som är bäst ventilerade, för till skillnad från systemkretsloppet kan lungkärl vid hypoxi (syrebrist) konstringeras (dra ihop sig). Funktionsmässigt ser den kroppsliga mekanismen till att inget blod tar sig till de delar av lungan där det inte finns något syre. Vid $pO_2 < 9$ kPa utlöses vasokonstriktion, vilket då gör att arteriolerna (minsta typen av artär) kontraherar och på så vis inte släpper förbi något blod.

Delar i lungorna med syre kallas för *normoxia* och delar med för lite syre kallas för *hypoxia*. Uppstår hypoxia i en del av lungan kommer det ske en hypoxisk vasokonstriktion, vilket får blodet att omfördelas till de delar där normoxia råder. Skulle det uppstå global hypoxia (i hela lungan), vilket kan inträffa på exempelvis hög höjd är risken stor för felaktigheter.

Bronkkonstriktion kan uppstå som följd av alveolärt dead space. Trots att luftvägen fungerar, kan inte något utbyte ske på grund av avsaktat blodflöde. Med andra ord onödigt att föra dit luft, och anledningen till varför bronken konstringerar.

GASTRANSFORT



PARTIALTRYCK

Koncentrationen av en gas anges ofta som dess partialtryck och beskrivs i Sverige med enheten kPa. Andra exempel på enheter för partialtryck är Torr, mmHg, bar, cm H₂O samt Atm.

1 mmHg ≈ 0.13 kPa

1 kPa ≈ 7.5 mmHg

DALTONS LAG

Det totala gastrycket är summan av de individuella partialtrycken för varje gas. Exempelvis eftersom vår atmosfär till ca 21% består av syrgas och att atmosfärstrycket vid havsnivå är 101 kPa → syrgasens partialtryck i atmosfären är ca 21 kPa.

Formel: $P_{\text{total}} = P_{\text{gas 1}} + P_{\text{gas 2}} + P_{\text{gas 3}} \dots$

HENRYS LAG

Koncentrationen av en gas löst i en vätska är proportionell mot dess partialtryck i gasform. En fun fact är att koldioxid är 23 gånger mer löslig än syrgas.

ALVEOLÄR GASSAMMANSÄTTNING

Gasen i alveolerna består av fyra olika typer, vilka är vattenånga, kvävgas, koldioxid och syrgas. Tillsammans utöver dem ett tryck som motsvarar atmosfärstrycket. Alla gaser utom vattenången andas in (dvs. de torra gaserna), medan vattenången tillkommer på vägen ned i de konduktiva gångarna där luften värms upp och fuktas. **Vattnets partialtryck är 6 kPa.** Koncentrationen för de torra gaserna skiljer sig något från det som råder i atmosfären, vilket beror på att (1) vattenånga ingår samt (2) syre avges och koldioxid tas upp.

Trycket av de torra gaserna beräknas: $101 \text{ kPa} - 6 \text{ kPa} (p_A \text{ H}_2\text{O}) = 95 \text{ kPa}$

- p_{AN_2} (kvävgas) = $0.81 \times 95 \text{ kPa} = 77 \text{ kPa}$
- p_{ACO_2} (koldioxid) ≈ 5 kPa, vilket är detsamma som i det arteriella blodet och regleras av andningen.

- p_{AO_2} (syrgas) = $95 - 77 - 5 \approx 13$ kPa, vilket även det är detsamma som i det arteriella blodet. Om partialtrycket för syrgas skulle understiga 8 kPa aktiveras receptorer, vilka stimulerar en ökad ventilation.

Syre och koldioxid uppnår diffusionsjämvikt innan blodet lämnar lungcirkulationen. Detta innebär att partialtrycket i både blodet och alveolerna är överensstämmande. Partialtrycket för syrgas kommer i alveolerna vara relativt stabilt hela tiden och detta på grund av att vi ständigt tar nya andetag och fyller på med ny syrgas i alveolerna. Syregaskoncentrationen kommer dock att variera något under andningscykeln, med högst pO_2 under inandning och lägst just före den nya inandningen. Svängningarna i pO_2 är dock i normalfallet inte större än knappt 1 kPa under hela andningscykeln.

DIFFUSION ÖVER ALVEOLVÄGGEN

Nettoflöde av en gas över ett membran kan beskrivas enligt **Ficks lag**.

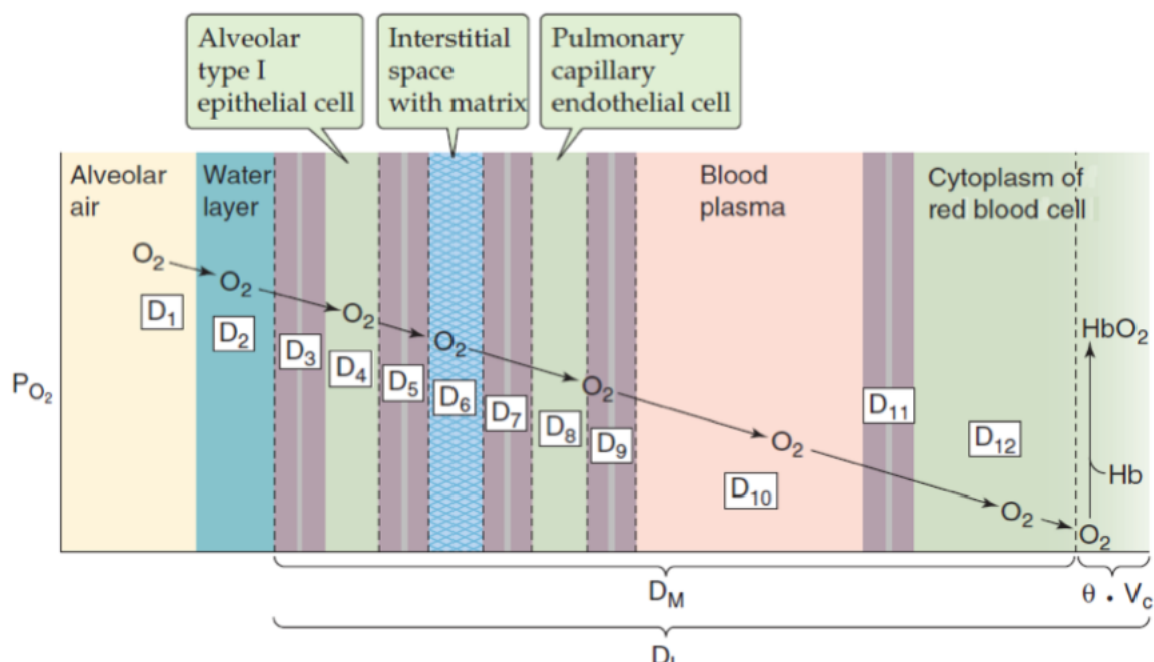
Diffusionen sker genom skillnad i partialtryck och diffusionskapaciteten bestäms utifrån:

$$\dot{V}_{\text{net}} = \left[k \frac{A \cdot s}{a \sqrt{MW}} \right] (P_1 - P_2)$$

1. Gasens egenskaper, vilket inkluderar molekylvikt (MW) och löslighet (s).
2. Barriärens egenskaper, vilket inkluderar membranets tjocklek (a) och area (A).
3. Interaktion mellan gas och barriär (proportionalitetskonstanten, k).
4. Partialtrycksdifferensen

Vid förhöjda värden på membranets area och gasens löslighet kommer nettovolymen att öka, till skillnad från förhöjda värden på membranets tjocklek och gasens molekylvikt som då minskar nettovolymen.

Diffusionsprocessen är komplex, dvs. sker inte enbart över ett membran



DIFFUSIONSHASTIGHET

I normala fall kommer en erytrocyt i kontakt med ett membran under 0.75 sekunder, vilket är fullt tillräckligt. Redan efter 0.25 sekunder brukar diffusionsjämvikt ha uppnåtts, vilket får de övriga 0.5 sekunderna att agera

en bra bufferttid. I och med detta brukar man tala om att syrgasupptaget i vanliga fall är perfusionsbegränsat snarare än diffusionsbegränsat. Med andra ord finns det generellt kapacitet att syresätta mer blod, om blodvolymen varit högre.

SYRETS TRANSPORT I BLODET

Syret kan transporteras på två sätt i blodplasman. Antingen är det fysikaliskt löst i plasman eller bundet till hemoglobin. Hemoglobintransporten motsvarar ca 98% av all syretransport.

HEMOGLOBIN

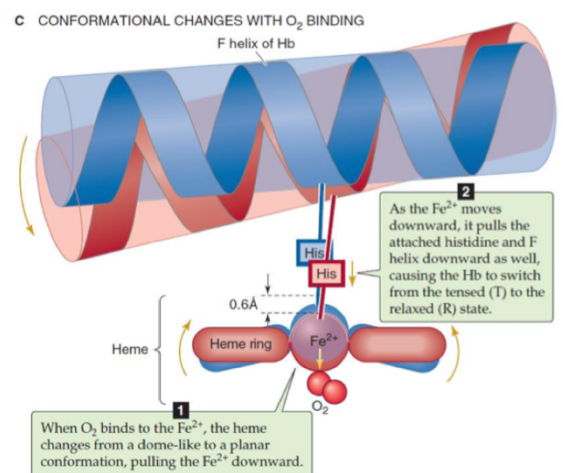
Hemoglobin är en tetramer sammansatt av fyra stycken globinkedjor, vilka alla består av en hemgrupp. Varje hemgrupp kan binda en syrgasmolekyl till dess hårt bundna järnjon (Fe^{2+}). Interaktionen mellan järn, syre och porfyrin ger blodet dess röda färg, och är beskrivningen till varför syrefattigt blod är med lilaaktigt. I kroppen finns det ett flertal olika hemoglobiner, vilka kan delas in i två huvudgrupper.

De prenatala hemoglobiner är, liksom namnet antyder, syretransportörer innan födseln. De första tre embryonala hemoglobiner produceras i gulsäcken, för att sedan under graviditetsvecka 10 övergå till att producera fetalt hemoglobin (HbF). HbF är det dominerande hemoglobinet till omkring 6 månader efter födseln då de adulta hemoglobiner tar över. Fetalt hemoglobin har högre affinitet för syre, för att kunna 'stjäla' från mamman.

De adulta hemoglobiner utgörs av HbA (92% från 1 års ålder), HbA₂ (2,5%) samt några fler sällsynta hemoglobinsammansättningar.

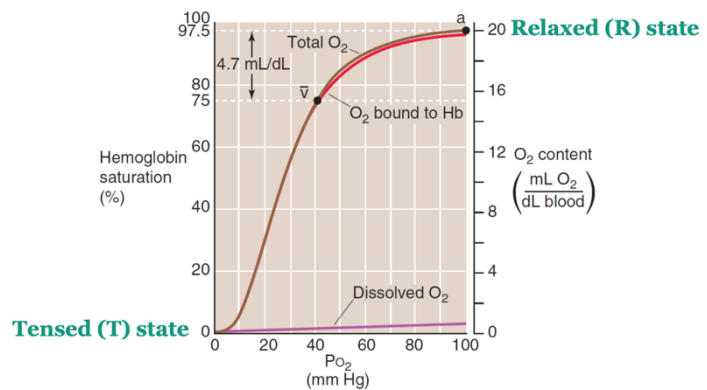
När O_2 binder in till Fe^{2+} sker en konformationsförändring av hemgruppen, vilket för Fe^{2+} nedåt. När detta sker drar järnet det bundna histidinet och F-helixen nedåt också, vilket får hemoglobinet att övergå från T-state till R-state. Denna förändring gör att hemoglobinet får 150 gånger bättre affinitet för syre.

2,3-difosfoglycerat (DPG) är en molekyl som har hög affinitet för deoxygenererat hemoglobin som vid inbindning försämrar affiniteten för syrgas. Det fetala hemoglobinet kommer dock inte binda till 2,3-DPG i samma utsträckning. Vid hypoxi och anemi kommer stora mängder 2,3-DPG att bildas, vilket får följden av att hemoglobin lättare ska kunna ge ifrån sig syre till behövande vävnad. Erytropoetin regleras också av mängden syre i blodet, och kommer därför också att uppregleras vid låg koncentration. Detta är anledningen till varför träning på hög höjd är bra, eftersom det kommer bildas fler erythrocyter som har lättare att avge syre.



HEMOGLOBINETS DISSOCIATIONSKURVA FÖR SYRE

Denna kurva är ett viktigt verktyg för att förstå hur vårt blod transporterar och släpper ut syre. Specifikt tar kurvan hänsyn till relationen mellan syremättnad och partiellt syretryck blodet, vilka tillsammans avgör hemoglobinaffiniteten för syre. **Viktigt att observera gällande denna kurva är att hemoglobinet aldrig kommer vara helt mättat (100%) eller aldrig heller helt inta T- eller R-state.**

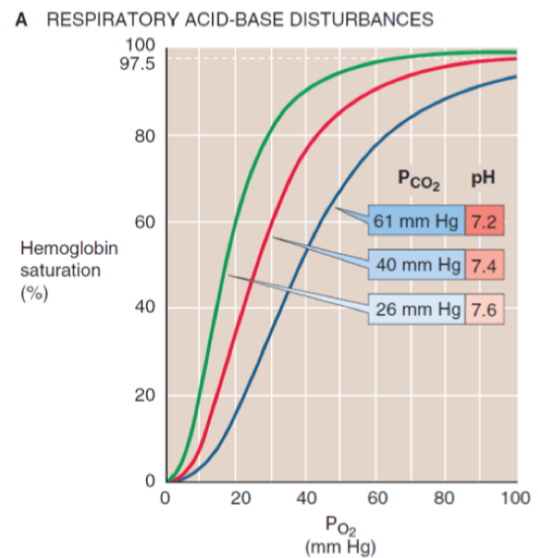


Denna dissociationskurva kommer kunna förskjutas åt både höger och vänster beroende av rådande miljöförhållanden. En förskjutning åt höger kommer medföra en sämre syrgasmättnad, vilket är fallet främst ute vid kroppsvävnad som är i behov av syre. En förskjutning åt vänster medför istället att affiniteten för blir stor och att syrgas därmed tillåts att binda in väldigt hårt till hemoglobinet, vilket förhindrar det från att släppa. Detta förekommer som motsats till högerförskjutningen mestadels vid lungorna där hemoglobinet huvudsakligen vill kunna binda mycket syrgas.

BOHR-EFFEKTEN

Bohr-effekten beskriver den egenskap hos hemoglobin att vid en förhöjning av koldioxidens partialtryck och sänkning av pH kommer förskjuta dissociationskurvan åt höger, vilket kommer att minska hemoglobinet affinitet för syre. Syremättnaden minskar. Detta leder till ökad syrefrisättning vävnader med högt $p\text{CO}_2$, vanligtvis är vävnader med hög metabol aktivitet och därmed stor syreförbrukning.

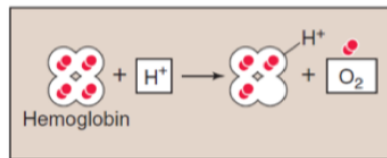
Vid lågt pH kommer hemoglobinet att släppa en syrgas, för att stället binda in en vätejon (H^+) och på så sätt agera buffert (neutralisera blodet). Vid högt partialtryck för koldioxid kommer hemoglobinet också släppa en syrgas, vilket möjliggör inbindningen av en karbamingrupp. Detta leder även till att en vätejon släpps fri. Kan tilläggas att även temperatur kan förskjuta hemoglobinet dissociationskurva. Som mest optimal vid 37° , för att skjutas åt vänster vid lägre och åt höger vid högre temperatur.



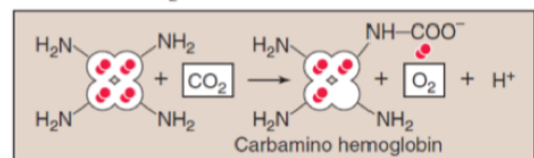
Vid höga koncentrationer av 2,3-difosfoglycerat kommer kurvan förskjutas maximalt åt höger. Detta beror på att 2,3-DPG är en **kompetitiv inhibitor** med syre. Binder den molekylen in till hemoglobinet medför det att alla syrgasmolekyler släpper. På detta sätt kan frisättningen av syre till kroppsvävnad öka enormt i jämförelse med vanlig frisättning av syre där i snitt en syrgasmolekyl släpper. **Detta beror förstås på det rådande syrgastrycket i vävnaden.**

Tack vare att hemoglobinet dissociationskurva för syre kan förskjutas åt både vänster och höger förbättras både avlämningen av syrgas till exempelvis arbetande muskulatur samt upptaget av syrgas lungorna.

B EFFECT OF pH

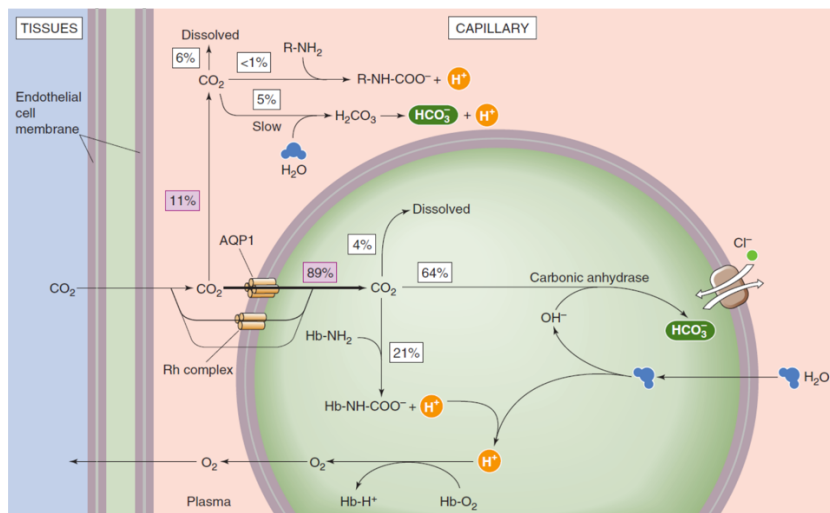
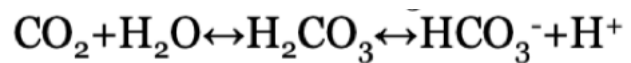


C EFFECT OF CO_2



KOLDIOXIDENS TRANSPORT I BLODET

Koldioxid kan transporteras på flera olika sätt i arteriellt blod. Omkring 5% utgörs av löst CO_2 , likt 5% utgörs av karbaminogrupper ($R-NH-COO^-$, bundna till hemoglobin). Största delen av allt CO_2 i arteriellt blod, 90%, utgörs av bikarbonat (HCO_3^-). Reaktionerna för bildandet av bikarbonat från koldioxid och vice versa är reversibla och visas till höger. Även små obefintliga mängder karbonat (CO_3^{2-}) och kolsyra (H_2CO_3) förekommer även i det arteriella blodet.



HALDANE-EFFEKTEN

Denna effekt kan ses som motsatsen till Bohr-effekten. Förhöjt partialtryck av syrgas kommer att tränga undan koldioxid från hemoglobin. Höga syrgaskoncentrationer kommer alltså leda till att koldioxidtrycket ökar. Detta sker dels genom att syrgas kommer binda in till hemoglobin och ersätta karbaminogruppen, vilken kan göras om till bland annat koldioxid, samt att den inbundna syrgasen kommer få vätejoner bundna till hemoglobinmolekyler att släppa. Den ökade mängden fria vätejoner kommer då att förskjuta jämviktsreaktionerna mellan bikarbonat och koldioxid, vilket gör att mer koldioxid bildas som således kan frigöras ut i blodet och därefter ventileras ut.

ALVEOLÄRA VENTILATIONSEKVATIONEN

CO₂ produceras i proportion till ämnesomsättningen och elimineras i proportion till ventilationen. Balansen mellan ämnesomsättning och ventilation bestämmer därför p_aCO₂. Ökar ämnesomsättningen kommer även ventilationen att öka.

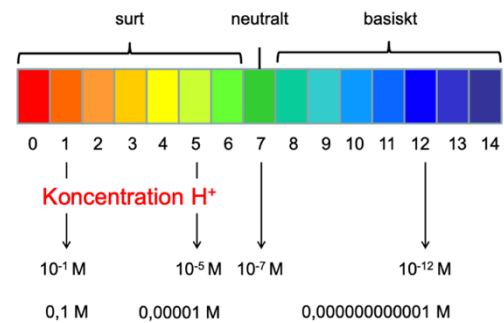
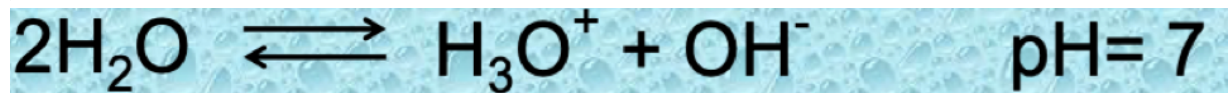
Formel: p_aCO₂ = k x (Ämnesomsättningen / Ventilationen)

SYRA-BASBALANS

pH-begreppet innefattar en skala mellan 0-14, där 0 utgör den suraste och 14 den mest basiska miljön. Skalan är inte linjär utan istället **omvänt logaritmisk**. Detta innebär att koncentrationen H⁺ för varje pH ökar respektive minskar 10x. Vid sura pH är H⁺-koncentrationen högre än vid basiska pH.

$$\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}^+]$$

pH är ett mått på antalet oxoniumjoner (H₃O⁺) i en lösning. Att många skriver det som koncentrationen H⁺ är enbart en förenkling. I en lösning med pH 7 råder följande jämvikt:



SYROR OCH BASER

Det finns starka och svaga syror, där de starka ALLTID kommer ge ifrån sig alla sina H⁺ (en proton). En syra som ger ifrån sig en eller flera H⁺ blir till dess korresponderande bas. Exempel på dessa är:

Syra	Korresponderande bas	Jämvikt
H ₂ CO ₃	HCO ₃ ⁻	HCO ₃ ⁻ + H ⁺ ⇌ H ₂ CO ₃ bas syra
HCO ₃ ⁻	CO ₃ ²⁻	CO ₃ ²⁻ + H ⁺ ⇌ HCO ₃ ⁻ bas syra
Ättiksyra	Acetat	
Laktat	Mjölksyra	
H ₂ PO ₄ ⁻	HPO ₄ ²⁻	

Syran och dess korresponderande bas står i jämvikt enligt ekvationen nedan. Värdet på syrakonstanten, K_a, beskriver syrans förmåga till protonisering, där starka syror i regel har högre K_a än svagare syror då dessa i

$$\frac{[\text{bas}] \times [\text{H}^+]}{[\text{syra}]} = K_a \text{ (syrakonstanten)}$$

större utsträckning ger ifrån sig sina H^+ . Vid en förskjutning åt vänster i jämvikten ökar koncentrationen bas och H^+ , vilket gör lösningen surare.

Ett annat bra värde att känna till är pK_a , vilket beräknas enligt följande: $pK_a = -\log_{10}(K_a)$ pK_a -värdet är en metod som används för att indikera en syras styrka. pK_a är den negativa logaritmen för syradissociationskonstanten eller K_a -värdet. Ett lägre pK_a -värde indikerar en starkare syra. Det betyder att det lägre värdet indikerar att syran dissocieras mer fullständigt i vatten.

$$pH = pK_a + \log_{10} \frac{[bas]}{[syra]}$$

BUFFERT

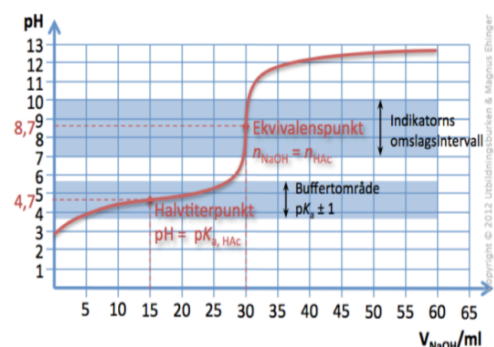
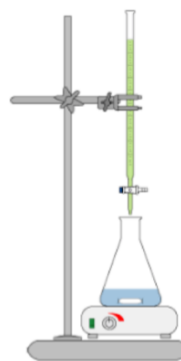
Svaga syror med dess korresponderande bas eller svaga baser med dess korresponderande syra utgör lämpliga buffertar. Buffertpåverkan är som bäst då koncentrationen korresponderande bas $[A^-] = [HA]$, koncentrationen syra.

Utöver buffertar skrivna i diagrammet ovan fungerar även proteiner bra som detta, och specifikt vissa aminosyror med laddade R-grupper. Även C- och N-terminalen kan verka syra respektive bas. Detta kommer dock påverka proteinets struktur, då vissa bindningar förhindras av det förändrade pH-värdet i kroppen. Allra främst påverkas saltbryggor och vätebindningar.

TITRERING

Vid en titrering används vanligen en svag syra och en stark bas. Basen droppas succesivt i syran, vars pH sakta stiger. På en pH-volym_{bas}-kurva utformas en S-formad titreringskurva, där i huvudsak två punkter är intressanta.

Halvtiterpunkten beskriver syrans pK_a -värde (= pH vid det läget). Vid denna punkt har syran som störst buffrande effekt, vilket gör att pH kommer öka som minst i denna punkt.



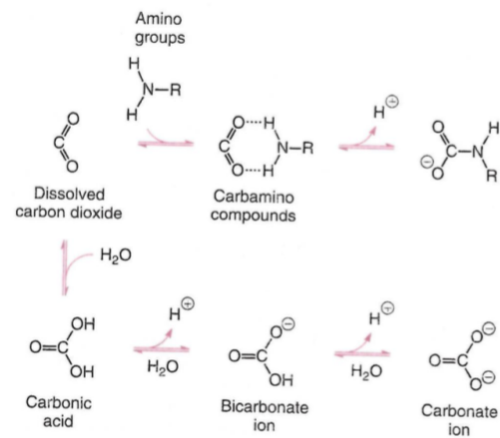
Ekvivalenspunkten beskriver den tidpunkt då lösningen i e-kolven består av lika stor mängd stark bas som svag syra.

SYRA/BAS I KROPPEN

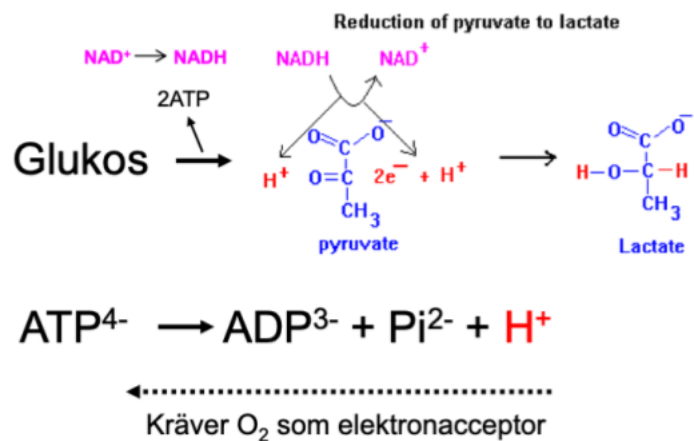
Både syror och baser finns i kosten, och exempelvis kommer koldioxid bildas vid metabolism av kolhydrater och lipider. Aminosyror utgör, likt ovan skrivet, både baser och syror (men i regel överskott syror). Detta, i kombination med att vi förlorar en potent bas i form av HCO_3^- i faeces (bajset), leder till att det råder ett netto av syraöverskott i kroppen, vilket kroppen behöver göra sig av med.

I kroppen bildas ständigt stora mängder koldioxid, vilket är en gas och därmed lätt diffunderar över cellmembranen. Det kan lösa sig i vatten, men gör endast detta i proportion till löslighetskoefficienten och partialtrycket. Koldioxid kan därför i blodet göras om till andra föreningar:

- » Jämvikten mellan koldioxid, kolsyra och bikarbonat förskjuts mot bikarbonat vid ett ökat tillskott av koldioxid.
- » Koldioxid kan även reagera med aminogrupeer, vilket utgör 20% av koldioxidens transport i blodet.



Heads up! Vid hård träning får vi ont i kroppen, vilket i vardagligt tal kallas att man får mjölksyra. Basen till mjölksyra är laktat, vilket det även kommer bildas en hel del av i kroppen. Detta är dock inte anledningen till varför vi acidotiska och får ont i kroppen, utan är istället direkt kopplat till att ATP inte kan bildas. Bilden till höger förklarar detta, och visar även hur ATP utgör en syra och ADP m.m. dess korresponderande bas. Bilden visar även hur laktat till och med tar upp vätejoner och på så vis buffrar.



REGLERING AV PH I KROPPEN

Typ	pH
Normalt (blod)	7.4
Acidos (blod)	<7.35
Alkalos (blod)	>7.45
Förenligt med liv	6.8–7.7
Normalt (urin)	4.5–8.0

Genom att tyda tabellen ovan så förstår man att kroppen pH-målsättning är inom ett väldigt snävt intervall. Regleringen av pH är därför oerhört viktig, och allra främst för:

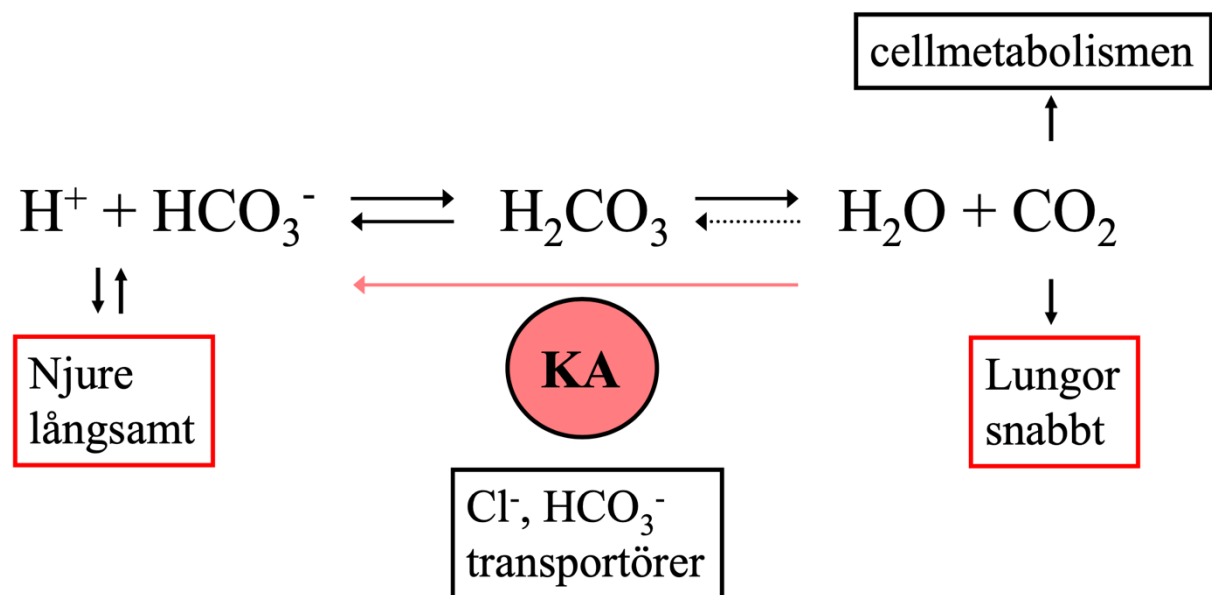
- » Enzymatiska processer
- » Proteiners stabilitet och funktion
- » Receptorers affinitet för bindningsproteiner

De största tillskotten av syror i kroppen, och därmed det största hotet för acidosis är produktion av koldioxid och icke-flyktiga syror.

KROPPENS BUFFERTSYSTEM

Bikarbonatbuffertsystemet utgörs av jämvikten mellan koldioxid, kolsyra och bikarbonat. Koldioxiden bildas i hög grad runt om i kroppens celler till följd av cellmetabolism, men kan på ett snabbt sätt föras ut från kroppen genom lungorna. Vid ökad koldioxidhalt i blodet förskjuts jämvikten åt vänster, vilket både sänker pH samt ökar mängden bikarbonat. Denna övergång kan katalyseras av ett enzym kallat **karboanhydras**, vilket påskyndar reaktionen mellan koldioxid och bikarbonat.

Ett överskott av H^+ kan även utsöndras genom urinen genom njurarna, vilket dock är ett långsammare men ändå viktigt sätt att göra sig kvitt de sura molekyler. I njuren sker även en nybildning av vätekarbonat.



Hemoglobin (och 2,3-DPG) utgör en bra buffert då detta **protein** består av många histidin-aminosyror, vilka har ett pK_a -värde på 6.5 och därmed buffrar kroppen väldigt bra då de binder H^+ .

I systemkapillärerna kommer det råda högt koldioxidtryck och lågt syrgastrick. Detta kommer göra att jämvikten mellan koldioxid och bikarbonat förskjuts åt vänster, vilket enligt Bohr-effekten minskar affiniteten för syrgasen eftersom hemoglobinet buffrar denna skillnad och binder in H^+ . Den stora mängden vätekarbonat som bildas av **karboanhydras** i erytrocyterna förs ut i blodet genom en anti-porter, i utbyte mot klorid, kallad **Band 3**.

I lungkapillärerna råder istället lågt koldioxidtryck och högt syrgastrick. Enligt Haldane-effekten ökar nu affiniteten för syrgas, vilket gör att bland annat H^+ släpper hemoglobinet. Den ökade mängden fria H^+ kommer nu förskjuta jämvikten till höger → mer koldioxid bildas i blodet, för att sedan ventileras ut.

Benvävnaden utgör en del av kroppens buffertssystem på så vis att benets mineraler buffrar. Vid stora förändringar av pH i kroppen ökar osteoklastaktiviteten, vilket frisätter olika typer av karbonater samt fosfater till blodet. Kronisk acidosis ger negativa effekter på benmineraliseringen → benskörhet.

ICKE-FLYKTIG SYRA

Dessa syror kan EJ övergå till gasform, utan tvingas istället lämna kroppen via urinen.

LUNGOR

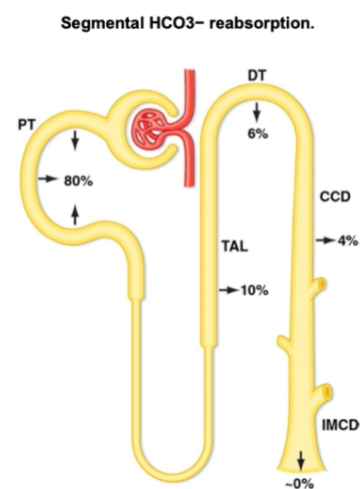
I **aortabågen** och i **karotiderna** finns det kemoreceptorer, vilka reagerar på hypoxi (dvs. lågt pO_2). Dessa kemoreceptorer finns även i **hjärnstammen**, bakom blodhjärnbarriären, och reagerar där på sjunkande pH och stigande pCO_2 . Vid stimulans av någon av dessa receptorer kommer andningsfrekvensen och andningens djup att regleras, vilket stabiliserar de båda gstrycken samt pH i blodet. Lungorna medför ett snabbt sätt att reglera pH i kroppen.

NJURARNA

Till skillnad från lungorna tar njurarnas regleringsmekanism längre tid, men utgör istället en viktig faktor på längre sikt. pH i urinen kan variera stort beroende av kroppens behov att göra sig av med eller spara på H^+ . Gällande bikarbonat så kommer vi i princip inte kissa ut något även fast ALLT filtreras i glomeruli, vilket beror på njurens förmåga att resorbera livsviktiga ämnen från urinen i proximala tubuli.

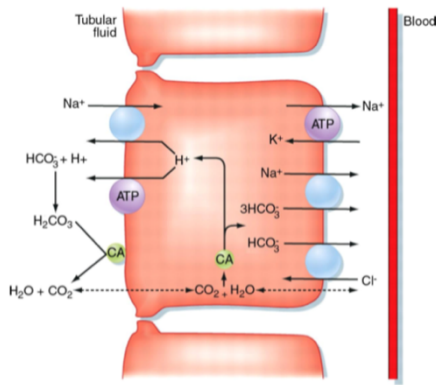
Bikarbonat kommer resorberas i proximala tubuli och regenereras (nybildas) i distala tubuli och samlingsröret.

Eliminering H^+ kommer dels ske i proximala tubuli där vatten eller ammonium bildas, men även i distala tubuli och samlingsröret där H^+ kommer pumpas ut i urinen och möjligen binda till PO_4^{2-} eller bilda ammonium.



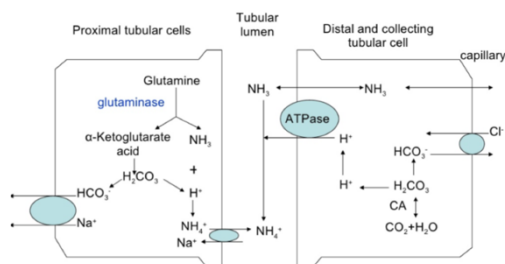
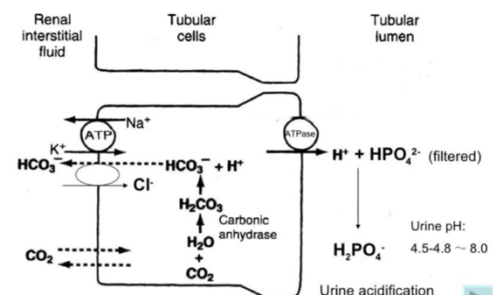
Det finns flera olika sätt bikarbonat kan bildas samt resorberas på i tubulicellerna. Vid acidosis kommer H^+ -utsöndringen att öka:

Via fosfatbuffert (som NaH_2PO_4)	Via kolsyra- bikarbonatbuffert (som H_2O)	Via ammoniak (NH_3)— ammoniumjoner (NH_4^+)	Sekretion av fri vätejon (H^+) i tubuli
---	--	--	---



Proximala tubuli, reabsorption: H^+ förs ut i tubulilumen genom en Na^+/H^+ -antiporter eller ATP-krävande H^+ -pump. Väl ute i lumen reagerar den med det filtrerade HCO_3^- och bildar H_2CO_3 , vilket görs om till koldioxid och vatten med hjälp av enzymet **karboanhydras**. Koldioxiden, vilket är en gas diffunderar då enkelt in i tubulicellen och reagerar med vatten så att H^+ samt HCO_3^- bildas. HCO_3^- kommer därefter kunna föras ut i blodet genom två olika kanaler. Antingen Na^+/HCO_3^- -symportern (vilken färdar ut tre stycken HCO_3^- åt gången) eller via HCO_3^-/Cl^- -antiportern. I det basala membranet finns även en Na^+/K^+ -pump, vilken upprätthåller natriumgradienten i cellen. **Detta är ett sätt att både återuppta bikarbonat samt sekretera H^+ , DOCK inte signifikanta mängder.**

Distala tubuli, nybildning: Vatten och koldioxid (från blodet) reagerar och bildar HCO_3^- samt H^+ med hjälp av enzymet **karboanhydras II**. H^+ kan då pumpas ut i lumen där det bidrar till en jämviktsförskjutning, så att den FILTRERADE korresponderande basen HPO_4^{2-} (vätefosfat) tar upp H^+ och bildar $H_2PO_4^-$ (divätefosfat). **Detta är ett sätt att nybilda bikarbonat samt sekretera SIGNIFIKANTA mängder H^+ .**



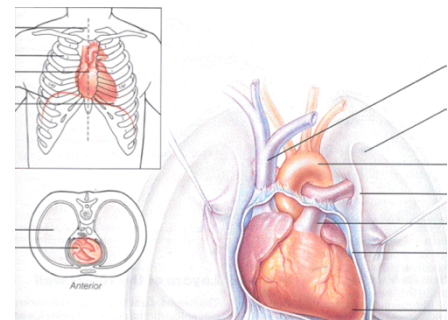
Ammonium i proximala tubuli: Glutamin kan, med hjälp av ett pH-känsligt enzym kallat **glutaminas** bilda ammoniak och glutamat. Glutamat ombildas till kolsyra, vilket sedan spjälkas till HCO_3^- och H^+ . HCO_3^- förs ut till blodet via en symporter med Na^+ , medan H^+ reagerar med ammoniak och bildar ammonium. Ammoniumet förs ut i tubuli genom en antiporter med Na^+ (upptag av natrium) och kissas därefter ut.

Ammonium i distala tubuli: H^+ kan även lämna kroppen som ammonium genom att HCO_3^- och H^+ bildas intracellulärt där H^+ sedan pumpas ut i tubulilumen. Ammoniak kommer att sekreteras från blodet till cellen, men kan även fortsätta och föras ut i tubuli där det reagerar med H^+ och bildar ammonium. Ammonium kan därför bildas både i och utanför tubuli. I lumen är det surt, vilket får jämviktsreaktionen att förskjutas mot ammonium och eftersom ammonium är en laddad molekyl kan denna inte återupptas till kroppen → kissas ut.

HJÄRTATS ANATOMI OCH FUNKTION

Hjärtat är beläget i thorax, relativt i mitten, med apex riktat ned mot vänster. Dess nivå är i jämförelse med ryggkota T5 till T8 och revben 2 till 5. Hjärtat hålls på plats av stora kärl, och sitter på så vis inte fast någonstans. Hjärtat vilar dock på diafragman nedantill och kommer därför att röra sig i kranial/kaudal-riktning under andningscykeln. Det omges även av en hjärtsäck.

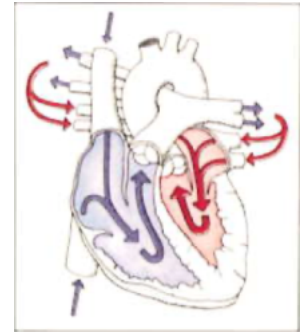
På hjärtat sitter även skrynkliga strukturer kallade hjärtöron (**auricula**) i höjd med förmaken.



BLODETS FLÖDE GENOM HJÄRTAT

Hjärtat består av fyra stycken hålrum. Två stycken förmak och två stycken kammare. En beskrivning av blodets flöde genom hjärtat och för bilden till höger är:

1. Blodet förs ut i systemkretsloppet, från hjärtats vänstra kammare till kroppspulsådern (Aorta), genom aortaklaffen.
2. Efter cirkulering i kroppen återkommer blodet till hjärtat genom övre och undre hålvenen (vena cava superior/inferior) till högra förmaken.
3. Blodet i högra förmaken förs därefter vidare till högra kammaren via trikuspidalisklaffen.
4. Från högra kammaren förs sedan blodet vidare till lungartären (a. pulmonalis) genom pulmonalisklaffen.
5. Det syrerika blodet återförs sedan till hjärtat efter gasutbyte i lungorna genom de fyra lungvenerna (v. pulmonalis) till vänster förmak.
6. Mellan vänster förmak och kammare sitter mitralisklaffen.



HJÄRTATS HÅLRUM

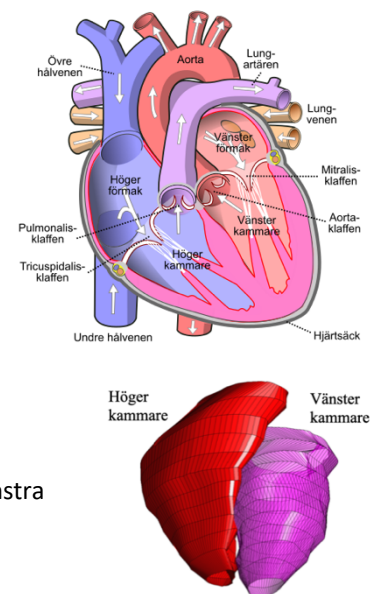
Vänster förmak (atrium sin)

Höger förmak (atrium dx)

Vänster kammare (ventriculus sin) är den del av hjärtat som gör det största pumparbetet och står för utförseln av blod till systemkretsloppet. Dess muskelvägg är tjock (10 mm) och kan skapa ett tryck omkring 125 mm Hg.

Höger kammare (ventriculus dx) står för utförseln av blod till lungcirkulationen. Dess muskelvägg är tunnare, omkring 3 mm, och kan endast skapa ett tryck runt 25 mm Hg.

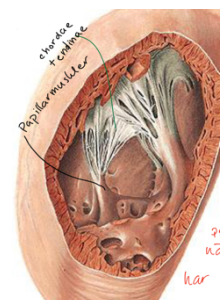
Den två kamrarna skiljer sig lite i utseende från varandra. Den vänstra är mer geometrisk, medan den högra är mer lik en halvmåne som omfamnar den vänstra kammaren. Kamrarna skiljs även åt från varandra av skiljevägg kallad **septum interventriculare**.



KLAFFAR

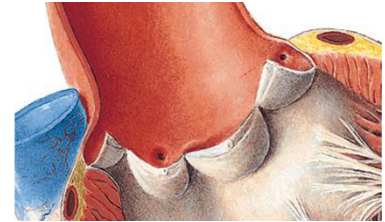
Klaffarna kan bara öppnas i en riktning och när blodströmmen vänder stängs de automatiskt. Klaffarna styrs av hjärtats retledningssystem och papillarmusklerna. De fyra olika klaffarna kan delas in i två grupper:

Atrioventrikulärklaffarna (segelklaffar) utgörs av **mitralis-** och **trikuspidalisklaffen**. Dessa finns mellan förmak och kammare och består av två respektive tre blad. Dessa klaffar är större än de övriga två och sitter fast i hjärtats vägg (myokardium). Kusparna/klaffarna fäster i fibrösa bindvävsstråk som heter **chordae tendinae** som i sin tur är sammankopplade till papillarmusklerna. Papillarmusklerna är en del av myokardiet och ser till att klaffarna hålls på plats, stängda när musklen kontraherar. De har alltså **ingenting med öppning** av dem att göra. De har till funktion att förhindra prolaps och backflöde.



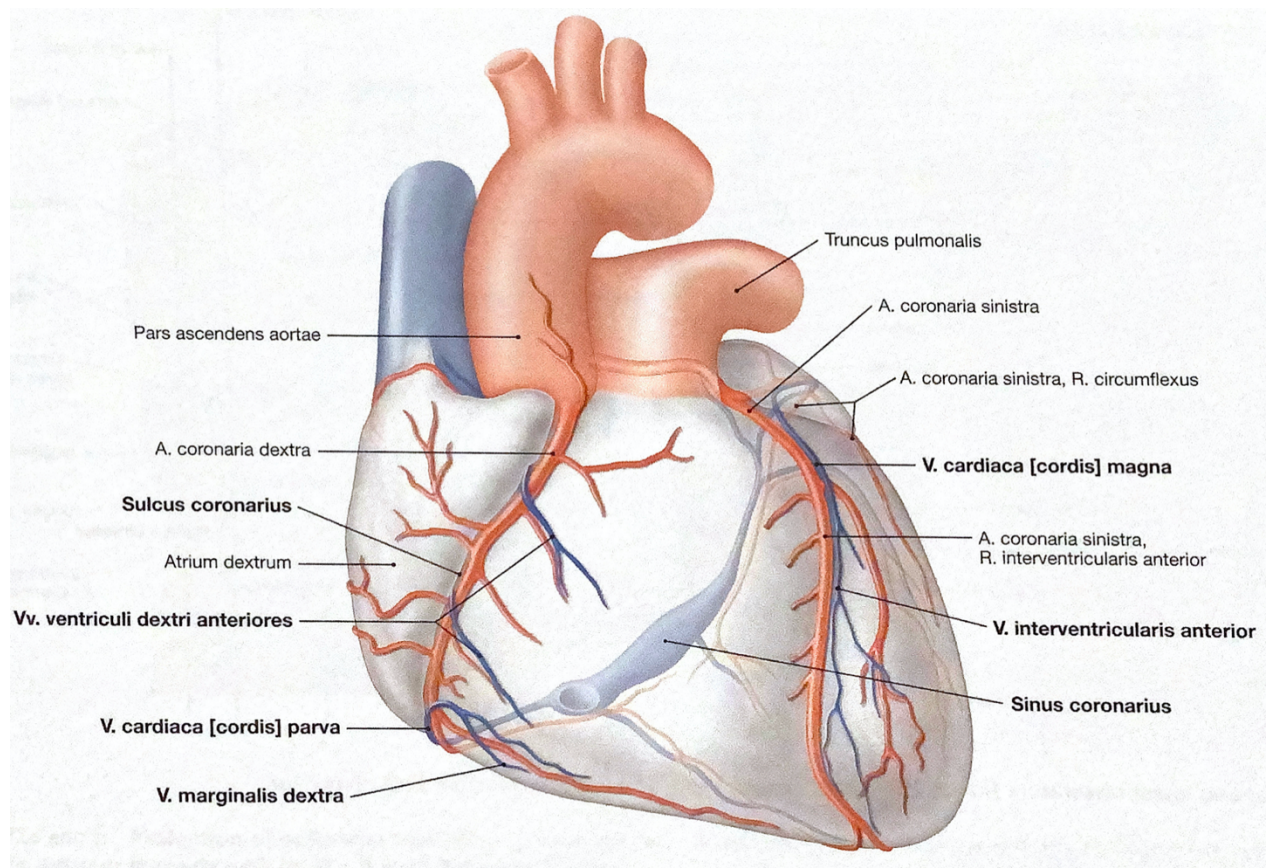
Semilunarklaffarna (fickklaffar) utgörs av **aorta- och pulmonalisklaffen**. Dessa finns mellan artär och kammare och består av tre blad vardera. Deras funktion är att de förhindrar att blod flödar tillbaka till hjärtat när det relaxerar. De kallas fickklaffar av den enkla anledningen att anledningen till att de faller tillbaka beror på att de ser ut som fickor. När blodet rinner tillbaka när trycket minskar kommer fickorna att fyllas upp och falla ned, för att förhindra backflöde.

Kranskärlets öppning ligger precis ovan fickklaffarna, därför kommer flödet in i dem gynnas när klaffarna håller på att stängas så blodet rinner ned i dem först, innan det blir så pass mycket blod att klaffarna flyger ned.



Fibrosus är den vävnad som ligger runt omkring klaffarna och har till funktion som elektrisk isolator så att signalerna får direkt till förmak istället för via musklerna. De beskrivs som ett fibröst skelett och ser till att klaffarnas diameter bibehålls samt fästa klaffarna.

KRANSKÄRL



Kranskärlen har till uppgift att försörja hjärtmuskulaturen. Dessa utgår ifrån Aortan och bildar **A. Coronaria dx och sin** och ligger i fåror (**sulcus**) i hjärtat. **Kranskärlen är de första avgångarna** från aortan, detta brukar vara en luring på tentor då man oftast tror att det är: (1) Truncus brachiocephalicus (2) A. Carotis comunis sin. (3) a. subclavia sin.

Sulcus:

- ⇒ Sulcus interventricularis anterior, skiljer septum från kamrarna. (r. interventricularis anterior)
- ⇒ Sulcus interventricularis posterior, går på baksidan ned mot apex
- ⇒ Sulcus coronarius, går som en krona runt hjärtat och skiljer kamrar från förmak

Blodflödet i kranskärlen drivs av skillnaden i tryck mellan aortaroten (där de utgår ifrån) samt trycket i respektive kammare. Detta beror på att kärlen ligger precis längs med musklerna och de fibrösa perikardbladet. Exempelvis när vänster kammare ökar sitt tryck kommer det att transmittas och påverkar kransartären också så att den komprimeras och bildas därmed ett mottryck.

Take home message → Höger kransartär, **Arteria Coronaria Dextra**, är det proportionerligt lika mycket blod mellan systole och diastole. **Arteria Coronaria sinistra** → proportionerligt mer blod under diastole än systole.

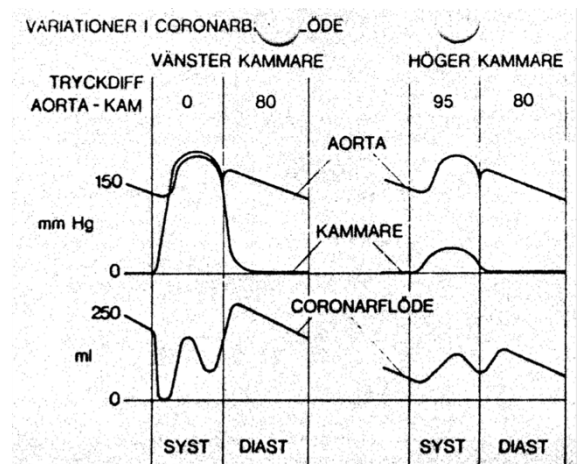
Kranskärlen är ändartärer vilket gör att anastomoserna inte finns. Blir det en propp förorsakar den därmed en infarkt. Här kan kollateraler bildas för vid långsamt framväxande förträngningar.

Arteria Coronaria sinistra LCA

- » Försörjer **ventriculus sin** och **vänster förmak**. Och ventrala delen av **septum interventriculare**.
- » Delar sig i **ramus interventricularis (LAD)** som löper på framsidan anterior
- » **Ramus circumflexus (RCX)** cirkulerar runt om vänstersidan.

Arteria Coronaria Dextra (RCA) →

- » Försörjer **ventriculus dx** samt **höger förmak**., dorsala delar av **septum interventriculare**, liten del av hjärtats retledningssystem samt klaffarna i hjärtat (papillarmuskelnerna)
- » Slutar i en stor gren kallas **ramus interventricularis posterior (PDA)**.



Hjärtats venösa avflöde går genom tre viktiga vener:

- » Vena cardiaca magna
- » Vena cardiaca media
- » Vena cardiaca parva

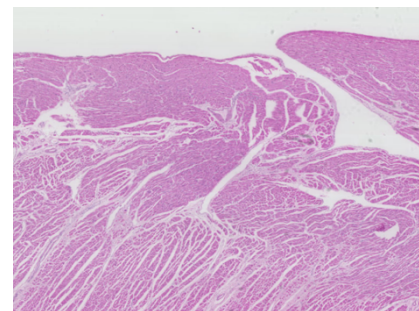
Dessa tre sluter samman i **sinus coronarius** på hjärtats baksida, ett kort kärl som mynnar i höger förmak, och går i **sulcus coronarius**

HISTOLOGI – HJÄRTAT

Hjärtmuskulaturen är en tvärstrimmig muskel trots att vi inte kan styra den själva. Tvärtstrimmigheten kommer ifrån att muskeln är uppbyggd av kontraktile enheter, så kallade Sarkomerer.

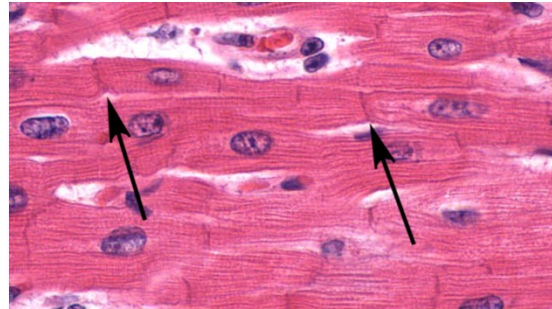
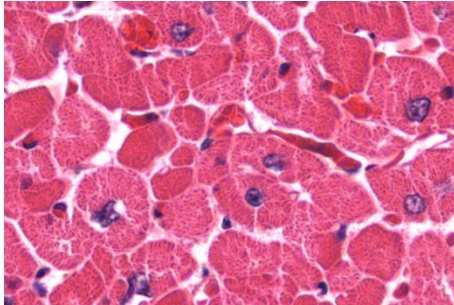
Vid tvärsnitt:

- » **En central kärna** → viktig skillnad från vanlig skelettmuskulatur som har kärnan i periferin.



Vid längssnitt:

- » Tydliga **byxbensformade celler**
- » **Kittlinjer (intercalated discs)** syns mellan cellerna. Det är här en myokardiocyt kopplar samman med en annan myokardiocyt.



FUNKTION

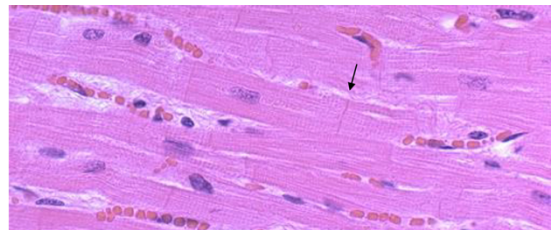
HJÄRTMUSKELVÄGGEN

UPPBYGGNAD

Hjärtmuskeln är tvärstrimmig struktur som kan delas in i 5 nivåer.

Muskel fasciklar, även så kallat muskelbuntar

Muskelfibrer, består av myocyter som är byxformade celler med central kärna. Man kan dessutom observera kittlinjer (intercalated discs) mellan cellerna.



Intercalated discs sitter samman mellan cellerna genom gapjunction.

HJÄRTATS ELEKTRISKA RETLEDNINGSSYSTEM

I EKG-fil

EKG

I EKG-fil

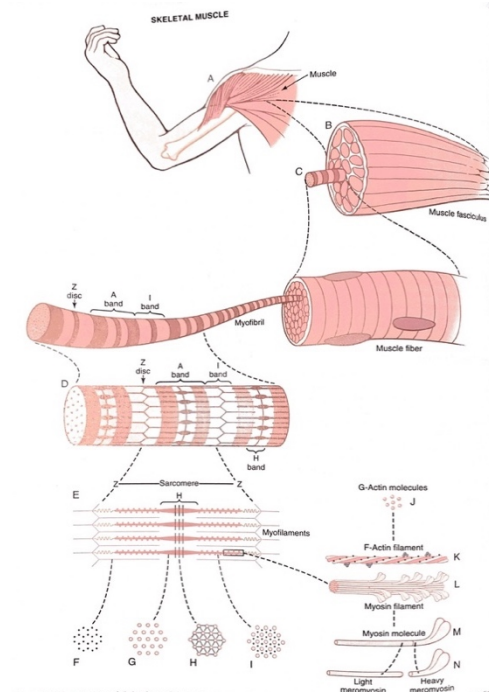
TVÄRSTRIMMIG MUSKULATUR

Hjärtmuskulaturen är tvärstrimmig, likt skelettmuskulaturen. Skelettmuskeln består dock av långa, parallella muskelfibrer, medan hjärtmuskulaturen har korta och förgrenade muskelfibrer. Hjärtmuskelcellerna är även i kontakt med varandra vid gap junctions, vilket möjliggör impulsspridning från cell till cell → synkroniserad kontraktion (hjärtats pumpande funktion). Histologiskt kan hjärtmuskelcellerna jämföras med ett par byxor.

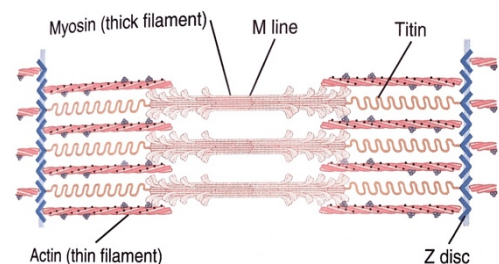
Myocyt är en mogen sammandragande cell som kan bilda någon av de tre olika muskeltvävnaderna. De utvecklas från embryonala muskelförstadietceller kallade myoblaster.

Muskelfibrerna i hjärtat är uppdelade, likt i skelettmuskeln, i muskelfasciklar (buntar av muskelfibrer). Varje muskelfiber är uppbyggd av mängder av myofibriller, vilka i sin tur utgörs av sarkomerer. En sarkomer består av ett A-, H- och I-band samt en Z-disc.

- **A-band** är de mörka strukturerna på bilden. Vid dessa områden överlappar myosinet och aktinet varandra och vid interaktion mellan aktinet och myosinets *energiberoendebryggor* kommer muskeln att kontrahera.
- **H-band** utgör mellersta delen av myosinet.
- **I-band** är ljusa band som enbart består av aktinfilament.
- **Z-disc** avskiljer sarkomererna från varandra. Till dessa är aktinfilamenten bundna och de löper tvärsöver från myofibrill till myofibrill.

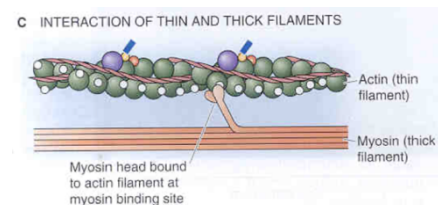


Ytterligare ett protein som ingår i en sarkomer är **titin**. Det är ett fjäderformat protein som har i uppgift att rama in aktinfilamenten och myosinet, och på så vis hålla dem på plats så att det kontraherande maskineriet fungerar. Ena änden av titin är bundet till Z-disc och kan där variera i längd beroende på om muskeln kontraherar eller inte. Den andra änden fäster till det tjocka myosinet.



DET KONTRAKTILA ARBETET

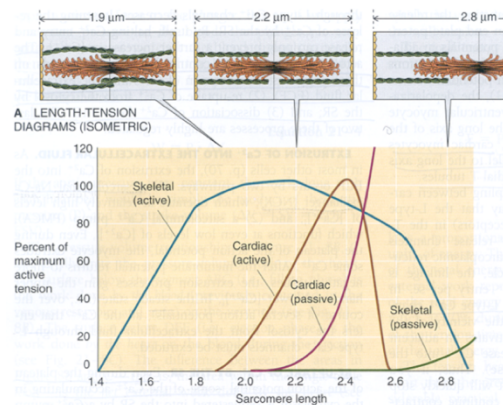
Det tjocka myosinfilamentet kan binda till aktinfilamenten i *myosinbindningsytan*. Detta är en ATP-krävande process, men vilken kommer resultera i att sarkomeren kommer kunna förkortas. Kontraktiliteten regleras av en grupp proteiner kallade **troponiner**.



MUSKELFIBERLÄNGD AVGÖR TENSION

Varje muskelfiber, oavsett skelett- eller hjärtmuskulatur, har en optimal längd. Enligt bilden till höger går det att utläsa att sarkomererna i aktiv hjärtmuskulatur både kan variera mycket mindre i längd och når dess maximala spänning vid en mer specifik längd i jämförelse med skelettmuskulaturen. Skelettmuskulaturen är alltså stark under ett större spann av sarkomerlängder.

Take home message: Alla muskelfibrer har en optimal längd för maximal spänning. Under detta läge kommer det vara som flest energiberoendebryggor bundna mellan myosin- och aktinfilamenten (= som starkast).

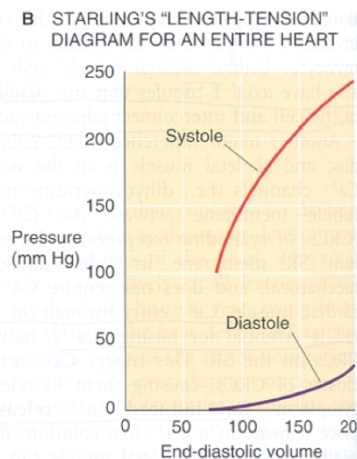


FRANK-STARLINGS HJÄRTLÄG

Vid normal uttöjning av hjärtats fiber (under systole) kommer hjärtmuskelfibrer att vara som starkast och kan därmed generera ett högre tryck på kammaren. Lagen menar att desto mer hjärtmuskulaturen är utspänd under fyllnadsfasen, desto större kontraktionskraft och därmed större blodvolym kan pumpas ut i Aortan. Detta är en förmåga som medför att om hjärtat fylls lite extra, så kommer ett högre tryck kunna skapas och på så vis trycka ut det "extra" blodet.

Om fibrerna blir ännu längre än normalt så kommer myosinhuvudena att tappa kontakten med aktinet. Muskelfibrerna blir mindre effektiva och kraften kommer vid en stor fyllnad av kammaren att försämrast.

Hjärtsäcken är en fibrös vävnad som omger hjärtat och förhindrar hjärtat från att fyllas och därmed expanderas för mycket.



HJÄRTMUSKULATUR

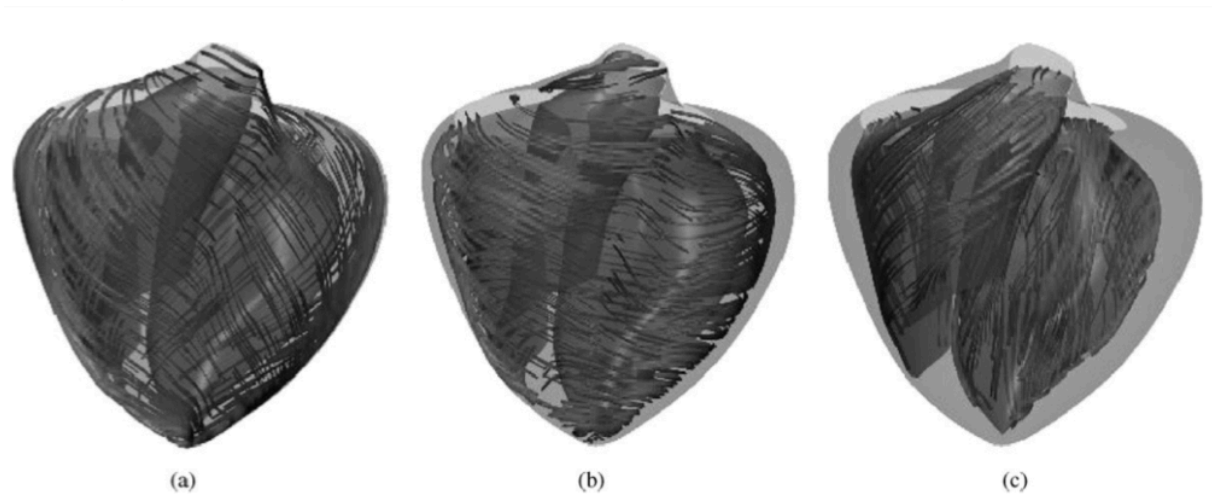
Hjärtmuskelväggen består av:

Endokard, vilket är hjärtats inre hinna. Hinnan är tunn och består av bindväv och ett enkelt epitelcellsskikt (endotel). Endokardet bekläder hjärtats samtliga hålrum och även klaffarna.

Myokard är hjärtväggens mellersta och tjockaste del. Myokardet består av tre lager olika strukturerade muskelfibrer.

- De subendokardiella muskelfibrerna (c) är längsgående och belägna med angränsning till endokardet.
- De mellersta muskelfibrerna (b) går längs kortaxeln.

- De subepikardiella muskelfibrerna (a) är orienterade oblikt och kan lokaliseras i angränsning till epikardet.



Epikard, den del av hjärtsäcken som bekläder hjärtats yta. Epikardet består av ett enkelt epitelcellsskikt (mesotel) och tunn elastisk bindväv.

HJÄRTMUSKELNS LAGER

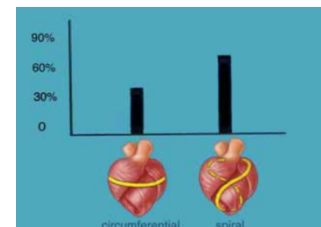
Man delar in hjärtmuskelväggen i den förhållande till **endokardet** som ligger närmast blodpölen, samt den **epikardet** som lägger närmast det inpaketerade kransartären och är en del av **perikardiet**. Perikardiet är hjärtsäcken. **Detta är en typisk tenta fråga att kunna redogöra för dessa lager.**

1. **Endokardium** → skivepitel närmast blodpölen
2. **Myokardium** → muskeln, tjockaste lagret.
3. **Perikardium** → hjärtsäcken
 - » **Perikardium fibrosum** → tjock fibrös hinna som är fäst vid angränsande vävnad såsom diafragma och lungsäckarna.
 - » **Perikardium serosum** → mellan hjärtat och säcken finns två lager som tillsammans kallas serosum: består av **Lamina parietale**=ligger mot säckväggen och **Lamina viscerale** = epikardium ligger diktan hjärtat

Mellan lamina parietale och viscerale finns hjärtsäckens serösa vätska så hjärtat kan röra sig fritt.

FIBERORIENTERINGENS EFFEKT PÅ EJEKTIONSFRAKTION

För det första betyder ejektionsfraktion den andel av ett innehållet i ett organ om töms ut vid organets sammandragning. För det andra så har fibrernas orientering (enligt bild till höger) påverkan på andelen blod som kan föras ut vid en sammandragning. De mest effektiva muskelfibrerna är de oblika (spiralgående) fibrerna, vilkas jobb kan efterliknas med att vrida ur en trasa.



Vid kontraktion av exempelvis vänster kammare kommer den både förkortas i längd- respektive kortaxel. Vänster kammare kommer även att rotera lite upp och ned som följd av de oblika muskelfibrerna.

KAMMARFUNKTION

Vid undersökning av en kammare studeras bland annat längs- och kortaxelfunktionen. Dessa två kan studeras både globalt (exempelvis hela vänster kammare) eller regionalt (exempelvis vissa delar av vänster kammare).

SYSTOLISK KAMMARFUNKTION

Ett vanligt mått på systolisk kammarfunktion är att mäta slagvolymen dividerat med slutdiastoliska volymen. Slagvolymen är ett mått på det blod som tas ut vid tömning av kammare (t.ex slutdiastolisk volym à 150ml - slutsystolisk volym à 60ml = slagvolym à 90ml. $90/150 = 60\%$ vilket är ett normalt värde.

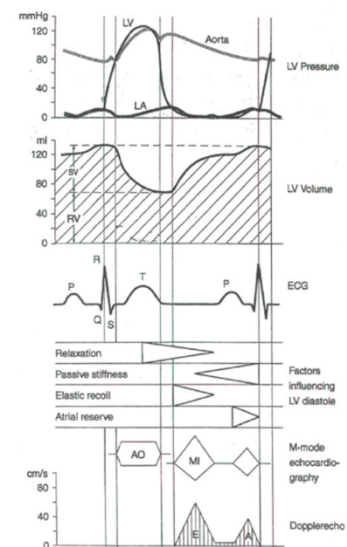
45% är lätt nedsatt systolisk v. kammarfunktion. 35% är måttligt nedsatt. 25% är uttalad nedsatt.

Nackdelar med detta mått: detta bygger på att blodet går i rätt riktning. Skulle en klaff läcka kommer ejektionsfraktionen bli falskt för hög! Slagvolymen illustrerar då inte bara blod som går rätt väg (från v. kammare till aorta) utan även blod som rinner tillbaka till förmaket!!! **Måste ofta värdera flera olika mått** när man gör bedömning och är extra viktigt när man bedömer hjärtat som är komplext.

DIASTOLISK KAMMARFUNKTION

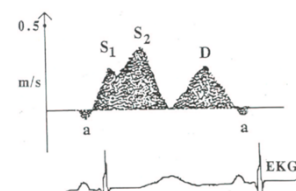
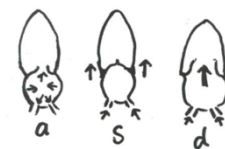
Diastole uppstår när hjärtmuskulaturen i kamrarna relaxerar. Diagrammen till höger (sett till vänster kammare) påvisar olika värden som kan vara bra att känna till kopplat till den diastoliska fyllnadsfasen.

1. Det går att utläsa att efter IVC kommer volymen att droppa ungefär 60 ml, vilket i detta fall motsvarar slagvolymen.
2. Det går även att utläsa att hjärtmuskulaturen börjar **relaxera** redan innan IVR och diastole.
3. **Styvheten** i hjärtmuskulaturen kommer förhindra kammaren att fyllas med mer blod än optimalt.
4. **Elastic recoil**, vilket var den återfjädrande effekten hos de oblika muskelfibrerna påbörjas direkt efter IVR.
5. Under både IVC och IVR är volymen oförändrad, medan trycket ökar respektive sjunker kraftigt.



Diastole består av två fyllnadsfaser, E och A, vilka åtskiljs åt av **diastasen** (inget blod flödar).

- **E** är den tidiga och snabba fyllnadsfasen, s.k. tidiga diastole, och uppstår då trycket i vänster förmak överskrider trycket i vänster kammare. Det bildas som ett undertryck i vänster kammare. Trycket vill utjämnas, vilket leder till att mitralisklaffen öppnas och blod strömmar in i vänster kammare.
- **Diastas** uppstår då det inte råder någon tryckskillnad.
- **A** är den sena och något långsammare fyllnadsfasen och utgörs av förmakskontraktion. Förmaken kommer i detta skede kontrahera, vilket får ytterligare blod att strömma in i vänster kammare.
- **OBSERVERA:** Till lungvenerna finns inga klaffar, vilket inducerar ett retrograd flöde där en liten andel blod pressas från förmaken ut i lungvenerna igen.



Lungvensflöde motsvarar det flöde som går från lungvenerna till förmaken. Detta flöde kommer under både kammasystole (S) respektive -diastole (d) att vara positivt, med undantag för den lilla mängd som förs åt fel håll vid förmakskontraktion (a).

HJÄRTLJUD

Första tonen uppstår i samband med att AV-klaffarna (trikuspidalis och mitralis) stängs och markerar början på systole. Första tonen hörs vanligtvis bäst i höjd med hjärtspetsen.

- Trikuspidaliskomponenten hörs som bäst strax till vänster om sternum i fjärde revbensintersitet.
- Mitraliskomponenten hörs bäst över **apex** (allra bäst om patienten lutar över på vänster sida)

Andra tonen uppstår när klaffarna i de stora kärlen stängs, dvs aorta- samt pulmonalisklaffen, och markerar början på diastole. Semilunarklaffarna hörs vanligtvis bäst i höjd med de stora kärlavgångarna, vilket motsvaras av det **andra** revbensintersitet.

- Aortakomponenten hörs som bäst på höger sida om sternum (i2 dx)
- Pulmonaliskomponenten hörs som bäst på vänster sida om sternum (i2 sin)

Det är vanligt att det blir en **andningsvarierad** klyvning av andra tonen, genom att tonen är samlad under utandning men **kluven under inandning**. Detta beror på att det venösa återflödet till hjärtat ökar under inandning (då det intrathorakala trycket sjunker) vilket ger en **förskjutning av pulmonalisklaffen** stängning i förhållande till aortaklaffen. Aortakomponenten utgör alltså första delen av andra tonen och är också den del som normalt har högst intensitet. *Klyvningen hörs bäst över pulmonalisklaffens öppning (i2 sin).*

CIRKULATIONSFYSIOLOGI

ALLMÄN ÖVERSIKT

Blodvolymen för en frisk individ ligger omkring 4–6 liter, vilken kan varieras beroende på bland annat kön, kroppsstorlek och muskelmassa. Cirkulationen utgörs av en pump (hjärtat), en vätska (blodet) samt en behållare (blodkärlen). För att systemet ska fungera måste dessa vara i balans, men alla tre delar är **anpassningsbara** för omgivningen. Exempelvis:

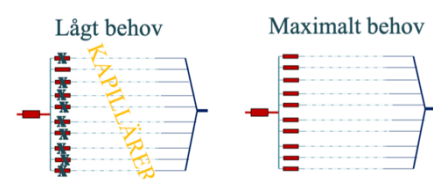
- Hjärtat, kan öka hjärtfrekvens och kontraktilitet vid träning, rädsla eller blodförluster.
- Blodet, kan öka halten hemoglobin vid hög höjd/hypoxi.
- Blodkärlen, kan reglera och kompensera blodflödet till kroppens olika delar utifrån rådande behov.

Blodcirkulationen delas upp i två cirkulationssystem:

Lungcirkulationen påbörjar där lungartären utgår från hjärtats högra kammare och transporterar syrefattigt blod till lungornas kapillära nätverk. Från detta nätverk förs sedan det syrerika blodet tillbaka till hjärtats vänstra förmak via lungvenen. En artär är ett blodkärl som för blod från hjärtat, medan en ven är ett blodkärl som för blod till hjärtat. En VIKTIG skillnad mellan lung- och systemcirkulationen är dock huruvida de fraktar syrerikt eller -fattigt blod.

Systemcirkulationens aorta utgår från hjärtats vänstra kammare, för ut blod till arterioler och kapillärer i alla organ och vävnader utöver lungorna, vilket sedan fraktas tillbaka till hjärtats högra förmak genom venoler och vener.

Microcirkulationen motsvarar blodflödet genom kapillärerna, vilket styrs av prekapillära sfinktrar. I vila är övervägande del av dessa stängd (9/10), vilket förklarar den enorma reservkapaciteten kroppen har om mer blod skulle behöva tillföras.

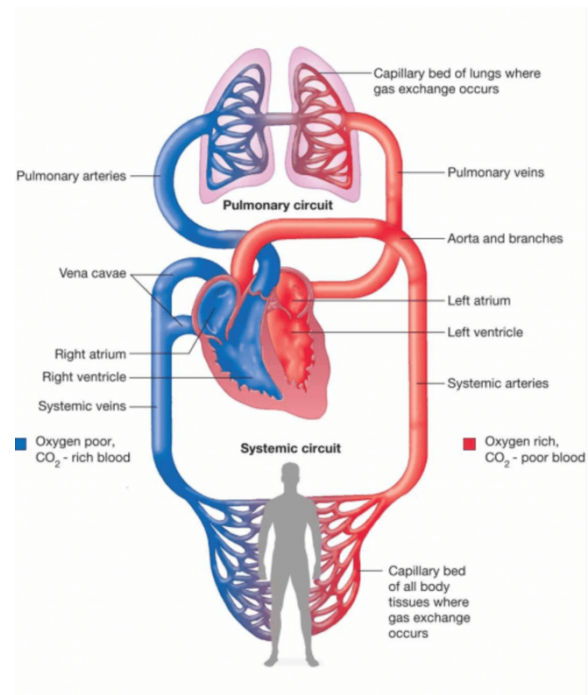


Blodflödet ligger för en normal människa omkring 5 liter/min, vilket är en produkt av [slagvolym] x [slagfrekvens]. Motsvarar ungefär en slagvolym på 75 milliliter samt en hjärtfrekvens på 70 slag/min. Detta medför att ett hjärta i snitt pumpar omkring 200 miljoner liter under en livstid.

Omloppstiden, alltså den tid det tar för blodet att cirkulera ett varv från vänster kammare till höger förmak, tar i snitt cirka en minut. Detta innebär att det cirkuleras omkring 4–6 liter blod i omlopp per minut. Eftersom systemcirkulationen och lungcirkulationen är seriekopplade kommer flödes hastigheten i de båda cirkulationerna överensstämma.

VAD ÄR VITSEN?

Blodcirkulationen är viktig för transport av både näringsämnen och gasutbyte. Det utgör en viktig del i upprätthållandet av gradienter mellan blod och omgivande celler i kroppen. Utöver detta är både det



endokrina systemet och immunförsvaret beroende av blodet. Slutligen har blodet även en värmereglerande funktion.

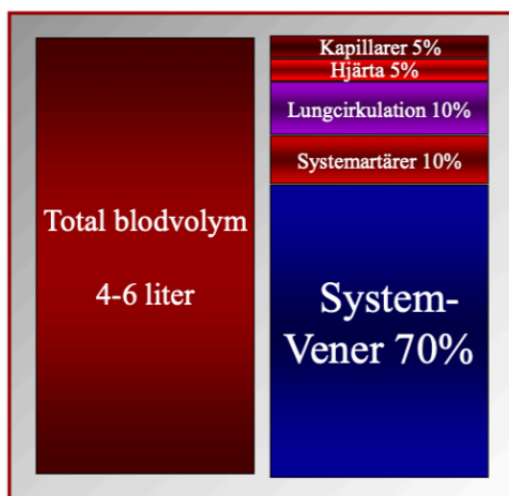
ORDLISTA – PATOLOGI KÄRL

Stenos	Partiell förträngning av blodkärlens hålrum
Ocklusion	Total förträngning som stoppar blodflödet
Insufficiens	Bristande funktion
Trombos	Proppar (tromber) i blodkärl
Emboli	Vandrande trombos som fastnar i ett kärl
Varicer	Slingriga och vidgade ytliga vener
Arterioskleros	Åderförkalkning - stela eller kalkiga kärlväggar
Claudicatio intermittens	Promenadutlöst benmuskelsmärta pga otillräckligt blodflöde
Angina pectoris (kärlkramp)	Tillfällig syrebrist i hjärtmuskeln ger bröstsmärta

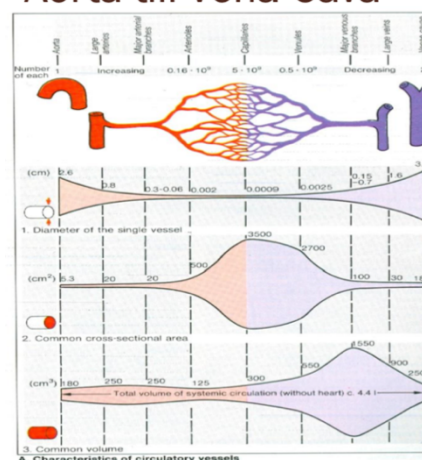
BLODVOLYMENS FÖRDELNING I SYSTEMET

Likt ovan nämnt varierar den totala blodvolymen mellan 4–6 liter. 70% av detta är, i vila, beläget i systemvenerna, medan enbart 10% hittas i systemartärerna. Detta beror på att det syrerika blodet snabbt måste ta sig ut till cellerna i kroppen och därav kan ta det mer piano på vägen tillbaka till hjärtat. I övrigt utgörs lungcirkulationen av 10%, hjärtat av 5% och kapillärerna av 5%.

Blodkärlen i kroppen utgår allihopa från aorta ascendens, vilken utgår från hjärtats vänstra kammare. Från aorta kommer sedan mängder av artärer förgrena sig, övergå till kapillärer, övergå till vener för att sedan gå ihop i vena cava. Antalet blodkärl är, likt bilden visar, fler som vener än som artärer. Ytterligare något som



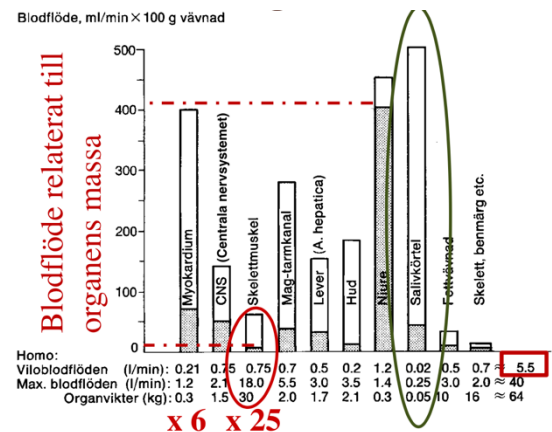
Aorta till Vena Cava



Antal
Diameter
Area
Volym

kommer skilja sig är att venerna generellt har en större diameter. Som följd av att venerna både blir fler i antal samt att diametern ökar kommer den totala arean av blodkärlen vara förskjuten åt venerna, vilket inte så förvånande heller även transporterar den största volymen blod. Venerna har högre compliance än artärerna, vilket möjliggör att de kan transportera större blodvolym.

Hjärtminutvolymen kommer även att fördela sig olika till kroppens organ, med orsak av om organet är i behov av stor eller liten blodförsörjning. Tabellen till höger visar hur stor andel av hjärtvolymen kroppens organ får, i förhållande till dess storlek. Utifrån tabellen kan det avläsas att det organ som förses med mest blod utifrån dem kriterierna är salivkörtlar. Det kan även utläsas en skillnad mellan blodtillförsel vid vila och vid aktivitet. Detta medför att blodvolymen till skelettmuskulatur ökar 25 ggr från vila till aktivt arbete. För att blodvolymen vid ett sådant tillfälle ska räcka krävs det att blodtillförseln till andra delar av kroppen, exempelvis mag-tarmkanalen, dras ned. Detta är ett sätt kroppen kompenserar dess begränsade blodvolym på. Hjärtats blodtillförsel kan endast ökas 6 ggr, vilket tyder på att det organet aldrig riktigt är i vila likt musklerna kan vara.



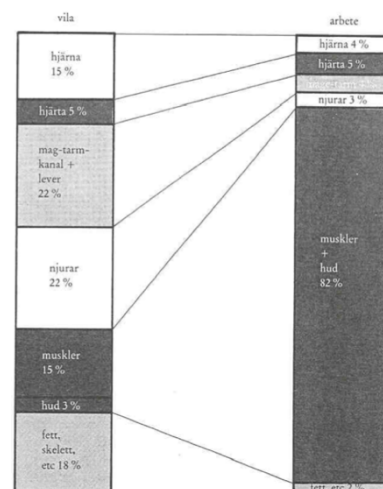
Regionala blodflöden hos en 70 kg människa:

- i vila (grå staplar)
- vid maximalt blodflöde (total stapelhöjd)

Vid träning kommer musklerna behöva mer blod, och detta får dem genom att hjärtat pumpar runt blod i cirkulationen ännu snabbare.

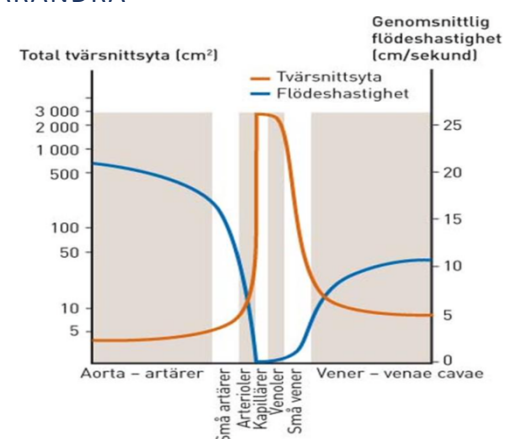
BLODFLÖDETS FÖRDELNING TILL VÄVNADER

Blodet kommer att procentuellt fördelas olika beroende på om personen är i vila eller arbetar. Viktigt att tänka på vid studerande av bilden till höger är dock att de 15% av det totala blodflödet till hjärnan i vila, volymmässigt, är den samma som de 4% under arbete. Det totala blodflödet kommer dock öka enormt vid arbete än i vila.



FLÖDESHASTIGHETEN OCH TVÄRSNITTSYTAN BEROR AV VARANDRA

Likt i lungorna kommer **flödes hastigheten** att minska, desto större den totala tvärsnittsytan blir. Flödes hastigheten kommer vara som störst i början av aorta, direkt efter utförsel från hjärtats vänstra kammare. Hastigheten kommer därefter först sjunka successivt i och med alla artärförgreningar, för att sedan sjunka drastiskt och i princip bli noll på kapillärnivå. Flödes hastigheten ökar därefter återigen, på något mirakulöst sätt i venerna. Kurvan för tvärsnittsytan går i princip motsatt till den för flödes hastighet, då tvärsnittsytan är som störst på kapillärnivå medan minst vid aortan.



Artärerna kan liknas med blodkärlens Autoban. Viktigt att det syrerika blodet snabbt kommer dit där det behövs.

BLODKÄRLEN

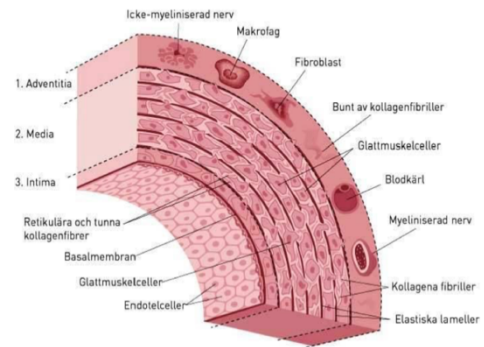
AORTA

Histologiskt består aortans och andra elastiska artärs kärlvägg av tre lager:

Intima är det innersta och tunnaste skiktet, vilket utgörs av endotelceller, bindväv samt ett tunt lager elastiska fibriller.

Media är det mellersta och absolut tjockaste lagret. Det består av cirkulär glatt muskulatur samt vågformade delar av elastin (elastisk fiber).

Adventitia är det yttersta lagret och består av oregelbunden bindväv. Här finns bland annat nerver som kontrollerar kontraktionen av den glatta muskulaturen, blodkärl som försörjer de olika lagerna samt makrofager.



ARTÄRER

Artärer är det kärl som går från hjärtat. Alla artärer transporterar syrerikt blod utom lungartären (A. pulmonalis) som transporterar syrefattigt blod. Artärernas kärlvägg är beklädda med tjockt lager glatt muskulatur som de har för att klara de höga tryck som de får från trycket från hjärtats kontraktioner. Från hjärtat går aortan som är vår största artär. Små artärer kallas arterioler och dessa övergår till kapillärer. Artärer sammanfaller inte.

- Muskulär artär = har mycket glatt muskulatur i tunica media.
- Elastisk artär = mycket elastin, tunnare vägg och stor lumen.

Resistenskärl är de mindre kärl som styr motståndet i periferin

- Finkalibriga arteriella kärl - mycket glatt muskulatur och styr regionalt flöde, ofta ganska sammandragna.
- Prekapillära resistenskärl - har alltid basal muskeltonus och styr flöde över kapillärer. Detta gör dem genom dess förmåga att kunna dra ihop sig.

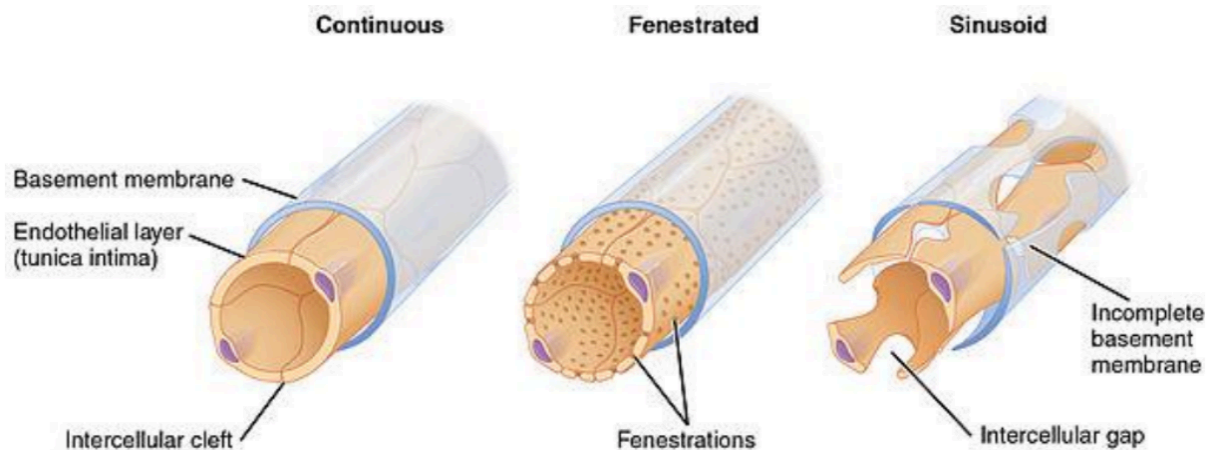
KAPILLÄRER

Kapillärer är våra tunnaste kärl. De har mycket tunn kärlvägg för att möjliggöra det utbyte av ämnen mellan blod och vävnader. Kapillärerna bildar s.k. kapillärnät och i och med att vi har så många kapillärer i kapillärnätet så kommer också arean där utbyte sker att öka markant. I lungorna sker gasutbyte mellan gassammansättningen (luften) i alveoler och blod i omkringliggande kapillärer.

Det finns tre olika typer av kapillärer som har organspecifik funktion.

- **Kontinuerlig**
 - o Läcker inte
 - o Endotelceller tätt sammanfogade med mucopolysackarid

- Har aquaporiner, stora som små
- Lokaliseras i bl.a. lungor, muskulatur, hjärta, nervvävnad (blod-hjärnbarriär).
- **Fenestrerad**
 - Har porer som ökar permeabiliteten
 - Tjockt basalmembran
 - Lokaliseras i bl.a. njurar och tarmar
 - Stor porarea, d.v.s den totala arean av alla porer i kärlet
- **Diskontinuerlig/sinusoid**
 - Läcker
 - Lokaliseras i bland annat benmärg och lever
 - Stora spaltöppningar där till och med blodceller kan passera



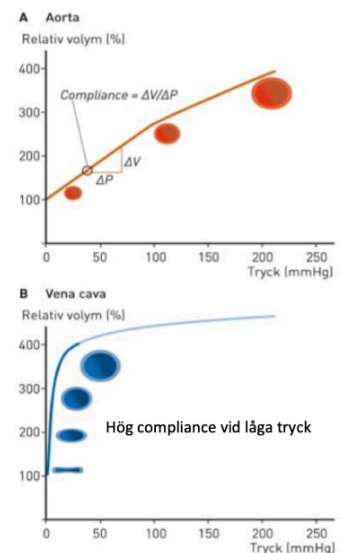
VENER

Vener har tunnare kärlvägg än artärer och kan sammanfalla om de har mindre volym blod i sig. Venerna har även generellt större inre diameter än artärerna samt högre compliance. Inuti kärlen råder ett otroligt lågt tryck, vilket ligger omkring 5–15 mmHg (**OBS! Gravitation borträknad, ligger ned**). Venerna utgör även en blodreservoar med uppgift att reglera inflödet av blod till hjärtat och hålla blodtrycket konstant. Under vila befinner sig 60–70% av totala blodvolymen i venerna.

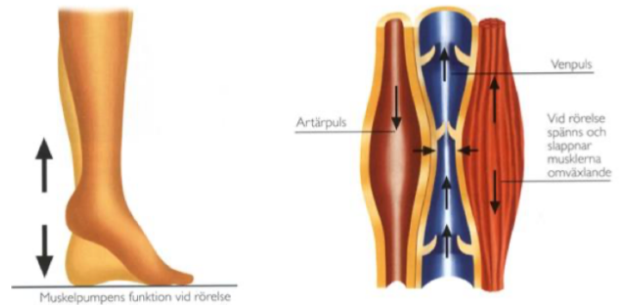
Vid låga tryck, vilket råder i venerna, är compliance väldigt högt. Compliance kommer dock vid högre venösa tryck att plana ut, vilket är viktigt för återflödet till hjärtat.

Flödet i venerna drivs tillbaka genom 4 primära funktioner, med ett lågt intravasalt tryck på ca 5-15 mmHg (OBS gravitationen borträknad)

- » **Klaffar** → finns i alla vener inferiort om hjärtat. Förhindrar backflöde och motverkar gravitationen.



- » **Muskelpump** → muskler som kontraherar vid arbete överför sitt tryck till venerna som pressar upp blodet
- » **Andningen** → det venösa återflödet ökar genom att det bildas ett undertryck i pleuran vid inandning (diafragman kontraherar) som gör att blodet sugas uppåt. Detta ger en förskjutning av pulmonalisklaffen vilket gör att den andra hjärttonen kan låta kluven.
- » **Artärerna** → artärerna ligger nära venerna som gör att artärernas tryck transmitteras till venerna så att blod trycks uppåt.



I vila och i stående position kan ventrycket beräknas enligt:

Avståndet mellan hjärta och foten (cm) x 0.76

HISTOLOGI AV KÄRL

Generell uppbyggnad → viktigt att kunna detta samt skillnader mellan aorta och vena cava

Tunica Intima

- Endotel med ett basalmembran under.
- Subendotlial bindväv som är lucker
- Lamina elastica interna, OBS! Bara i artärer.

Tunica media

- Glatt muskulatur → mycket av detta i artärer
- Elastin → svarta stråk i viss infärgning
- Kollagen
- Lamina elastica externa, kan vara svårt att identifiera (hittas bara hos artärer)
- Störst skillnad mellan artärer och vener här → väldigt tjock i artärer

Tunica adventitia

- Oregelbunden bindväv, väldigt tät
- Kärlet, vasa vasorum dvs kärlet i kärlet.
- Nerver → vågformade strukturer när de ligger i knutor, vet ej om det går att se, men så ser det ut i urinblåsan iaf.

AORTA

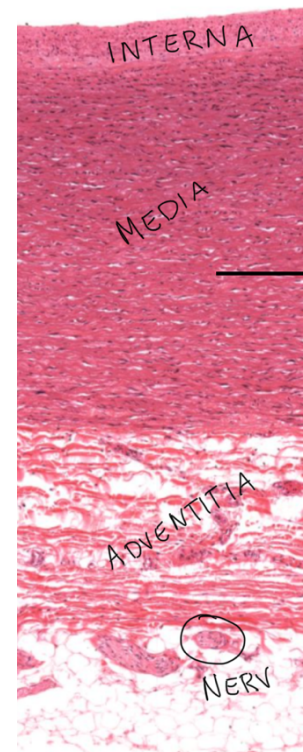
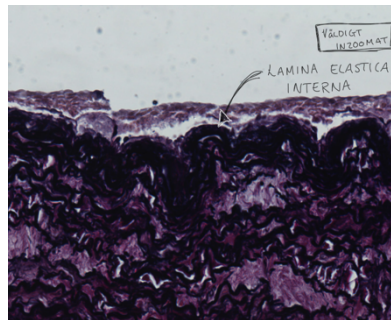
Vad som identifierar aortan är den stora andelen **tunica media** som är betydligt tjockare än i vener. Man kan dessutom identifiera svarta ståk som visar stor andel elastin → kärlen väldigt elastiska. Vid ett tvärsnitt ser man även att kärlet är cirkulärt, jämfört med vena cava som har en mer oregelbunden lumen.

Svårt att se **exakta gränser** mellan interna och media, men interna är i regel mycket tunnare

Dessutom kan man identifiera **Lamina elastica Interna** som ligger precis under epitelet som ett svart sträck. **Lamina elastica externa** kan vara svår att identifiera.

Adventitia är tunn i jämförelse med venerna. Kan dessutom vara svårt att avgöra när den slutar då den är omgiven av lucker bindväv.

OBS! Vissa områden av aortan slutar med serosa då den täcks av peritoneum på framsidan i buken.



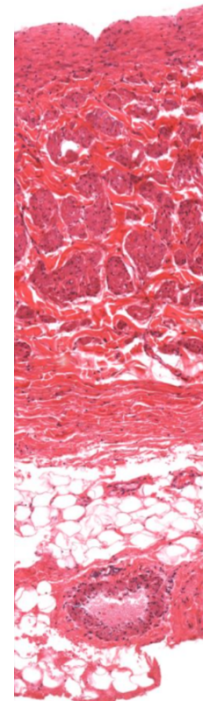
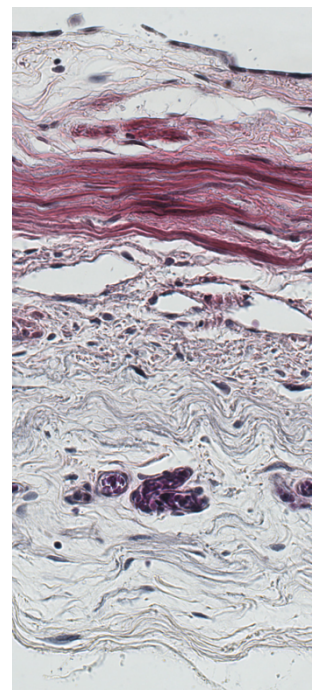
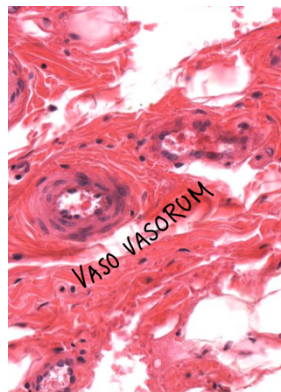
VENA CAVA

Vena cava är en mycket **tunnare struktur** (minder tunica media) än aortan och har en oregelbunden lumen. Detta beror på att Vena cava inte innehåller lika mycket elastin men skall fortfarande kunna ta emot stora mängder blod.

Viktigt att komma ihåg är att vener saknar **lamina elastica interna/externa**.

Tunica adventitia är det tjockaste lagret där man kan hitta elastin men stor andel kollagen. Här kan man lätt hitta vasa vasorum och **fettceller/adipocyter**.

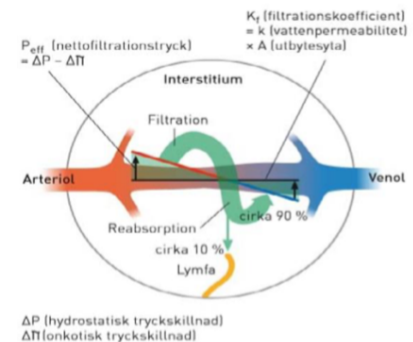
Observera att lagrena kan "hoppa runt" och att det kan vara svårt att avgöra direkta gränser.



KAPILLÄRUTBYT AV NÄRING

Gaser och fettlösliga ämnen kommer att diffundera fritt efter sin koncentrationsgradient i kapillärerna. Vatten och joner (näringen) kommer däremot att med hjälp av två krafter drivas över endotelet:

- **Filtration**: hydrostatisk kraft får vatten med lösliga joner att tryckas över endotelet.
- **Osmos**: över poröst membran kommer vatten med lösliga joner att själv flöda över endotelet.



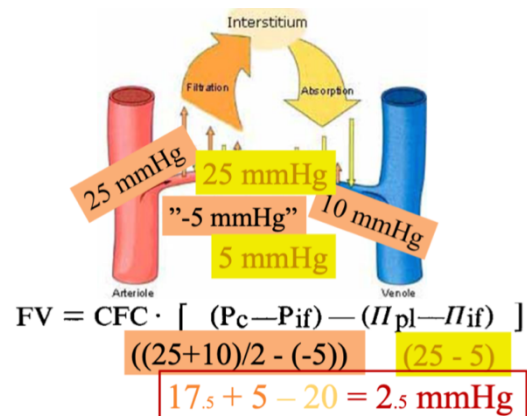
STARLINGS JÄMVIKTSLAG

$$FV = CFC \cdot [(P_c - P_{if}) - (\Pi_{pl} - \Pi_{if})]$$

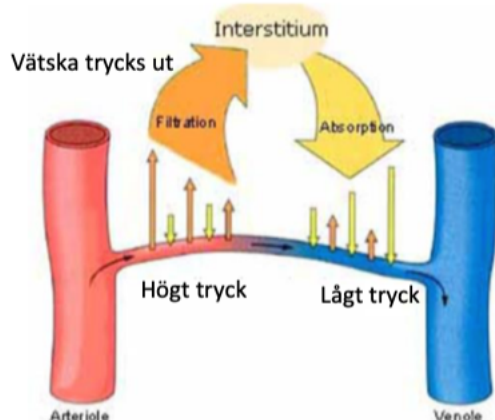
Starlings jämviktslag beskriver hur vi via filtration får ut vatten och joner varav 90% kommer resorberas medan 10% transporteras bort med lymfan.

Filtrationens flöde per minut, **FV**, är beroende av trycket i kapillär, tryck i interstitium, osmotiskt tryck i plasma samt osmotiskt tryck i interstitium. Till denna lag spelar även den **kapillära filtrationskoefficienten (CFC)** in, vilken är beroende av arean på kapillären samt dess permabilitet.

- P_c motsvarar det hydrostatiska trycket i kapillären.
- P_{if} motsvarar det hydrostatiska trycket i interstitiet.
- Π_{pl} motsvarar blodplasmans osmotiska tryck (proteintryck).
- Π_{if} motsvarar interstitiets osmotiska tryck (proteintryck).



Vid vasodilatation minskar resistensen i kärlet och kapillärtrycket kommer att öka → filtration och vid vasokonstriktion får vi istället resorption. Detta beror på att filtrationen och absorptionen står i jämvikt med varandra, och detta för att kunna stabilisera blodvolym och blodtryck i kroppen. Det **hydrostatiska trycket** är det tryck som pressar ut vätska från blodet i kapillärerna till interstitiet. Desto högre tryck, kommer leda till att desto mer vätska pressas ut från kärlen. Något som inte kommer pressas ut ur kärlen är plasmaproteiner av olika slag, vilka tillsammans kommer skapa det **osmotiska trycket**. Enligt handledare kan "proteinerna i blodplasman liknas med magneter som vill dra åt sig vätska". Vid högt hydrostatiskt tryck, vid den arteriella sidan av kapillärerna, kommer dess kraft övervinna den proteinernas dragningskraft till vatten. Allt eftersom vätska pressas ut kommer koncentrationen av plasmaproteiner i kapillärerna att öka (då dessa inte pressas ut i interstitiet). Till sist sker ett skifte, kan liknas med en våg som tippas över, där dragningskraften från plasmaproteiner nu är större än den hydrostatiska kraften, vilken successivt avtar allt mer mot vensidan (enligt bild till höger). Vätska kommer nu återigen att absorberas för att bibehålla stabilt blodtryck.



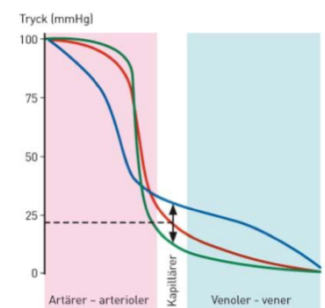
Procentuellt kommer dock inte allt att resorberas, vilket kompenseras av att lymfsystemet tar hand om den överblivna vätskan. Lymfkärl finns i stor del av kroppen och har hög permeabilitet på grund av tunt lager cytoplasma och avsaknad av basalmembran.

Ett exempel, när blödning uppstår i kroppen (likt i Karl Bergholms fall) så kommer det sympatiska nervsystemet se till att arterioler kontraherar. Detta för att dels upprätthålla blodtrycket i kroppen samt se till att blod omfördelas till livsviktiga delar i kroppen. Kontraherade arterioler (ökad resistens) kommer leda till ett lägre hydrostatiskt tryck i kapillärerna enligt **Starlings jämviktslag** (rubriken nedan). Skiftet mellan det hydrostatiska trycket och plasmaproteinernas dragningskraft (osmotiskt tryck) kommer därmed uppkomma snabbare, vilket beror på att blodvolymen totalt är mindre, men koncentrationen proteiner i förhållande till blodvolymen fortsatt är den samma. Mer vätska kommer därmed föras ut från interstitiet, som fungerar som en vätskereservoar, till blodet för att undvika sjunkande blodtryck eller hypovolemi. En följd av detta blir dock att blodet blir med utspädd. **Om blödningen fortsätter och interstitialvätskan tar slut uppstår hypovolemi samt sjunkande blodtryck, vilket leder till att kärlen kollapsar och personen dör av förblödning.**

FÖRSKJUTNING AV STARLINGS JÄMVIKT

Vid **vasodilatation** minskar kärlresistensen, vilket leder till ett ökat flöde dit och därmed ökat blodtryck. Detta kommer ge upphov till filtration av vätska ut i vävnaden.

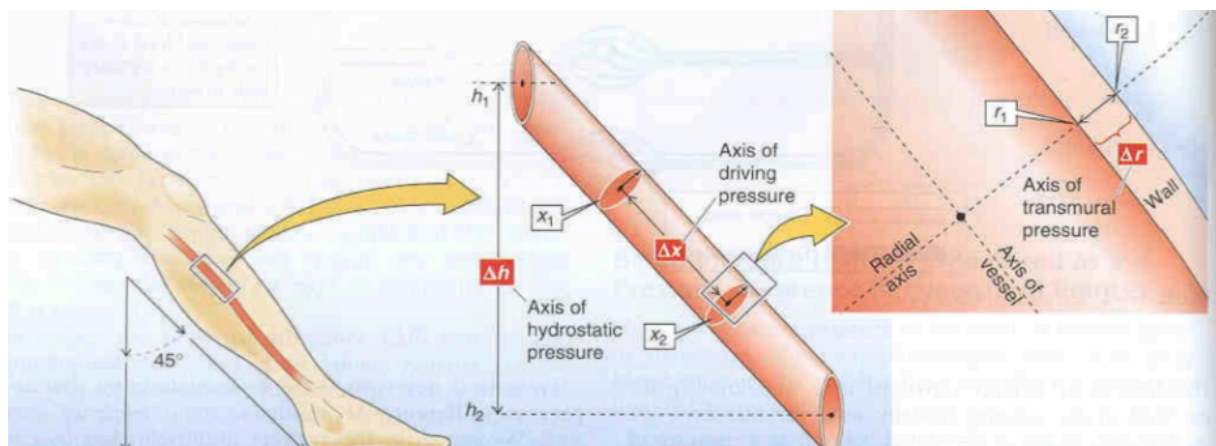
Vid **vasokonstriktion** ökar kärlresistensen, vilket förhindrar blodet från att vilja färdas där vilket i sin tur minskar kapillärtrycket. Följden av detta blir en ökad absorption av extracellulär vätska till blodbanan. Denna mekanism är både ett effektivt skydd mot blödning samt utgör en intern vätskereservoar, vilket kan motverka hypovolemi.



BLODTRYCK

Inom vården pratas det mycket om blodtryck, men i självaste verket är det i många fall blodflödet man vill åt genom att mäta blodtrycket. Att mäta blodflöde direkt är en tekniskt krävande process, vilken ändå i flertalet fall slutar med uppskattade värden.

OLIKA TRYCK



Axiellt tryck, drivtryck ($P_1 \rightarrow P_2$) – t.ex. tryckskillnad mellan aorta och höger förmak. Möjliggör en cirkulation och flöde av blodet.

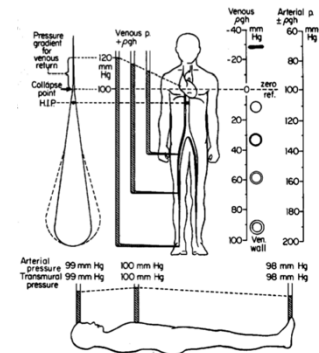
Hydrostatiskt tryck – orsakat av gravitationen, därav är det viktigt att ha armen i hjärthöjd vid blodtrycksmätning. I och med detta är kroppspositionen otroligt viktig vid blodtrycksmätning. Vid stående position kommer medeltrycket, både arteriellt och venöst, att stiga distalt om hjärtat som följd av det hydrostatiska trycket (enligt bild till höger).

Transmuralt tryck – radiellt tryck över kärlväggen.

HJÄRTCYKELN

En person som i vila har 60 i puls, utför med andra ord en hjärtcykel per sekund. Vid intensiv träning har samma person nu istället 180 i puls, vilket medför att hjärtcykeln nu tar 0.33 sekunder.

I systole kommer kamrarna bli mindre, på grund av att de kontraherar, medan förmaken blir större. På detta sätt kommer hjärtats volym hållas ganska konstant under hela hjärtcykeln, vilket är sparsamt energimässigt.



HJÄRTCYKELNS FASER

I hjärtat råder det **interventrikulär interaktion**, vilket med andra ord betyder att de olika kamrarna samarbetar genom kammarseptum. Om höger fylls mycket så kommer vänster att fyllas mindre. Om vänster kammare kontraherar så kommer den hjälpa den högra att göra detsamma.

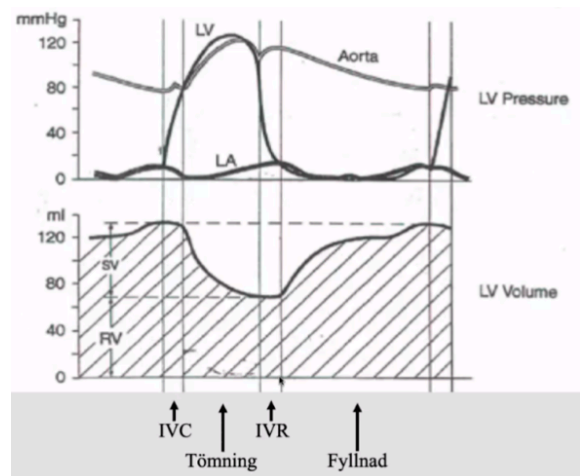
IVC - isovolumerisk kontraktionsfas, kammare kontraheras, alla klaffar är stängda, trycket i kammaren byggs upp men är ännu under trycket i vv. pulmonales/aorta.

Systole - tömningsfasen, trycket i kammaren har överstigit trycket i lung- och systemkretsloppet vilket får valva truncus pulmonalis och valva aorta att öppnas.

IVR - isovolumerisk relaxationsfas, förmak kontraheras samtidigt som kammaren är relaxerad, alla klaffar är stängda och det enda som förändras är trycket i kammaren.

Diastole - fyllnadsfasen, trycket i förmaken överstiger det i kammaren och valva tricuspidalis och valva mitralis öppnas vilket får blod att strömma in i kammaren.

Elastic recoil är en återfjädrande effekt av de "utvridna" hjärtmusklerna som bidrar till en effektiv fyllnad. Först undertryck i kammare och därefter är det högt tryck i förmak som driver flödet.

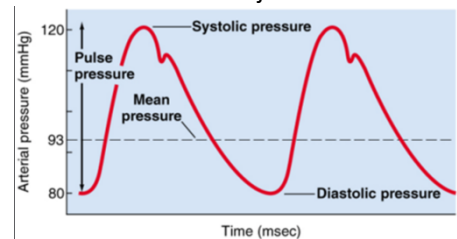


SYSTOLE

Systole är en av de två faserna i hjärtcykeln som i vila utgör 1/3. Systole kallas även för arbetsfasen, och utgörs av kamrarnas tömningsfas och förmaksens fyllnadsfas. Det systoliska blodtrycket är det högsta blodtrycket, precis i början av systole, och är de "peakar" som både kan ses och höras vid observation av hjärtats arbete.

DIASTOLE

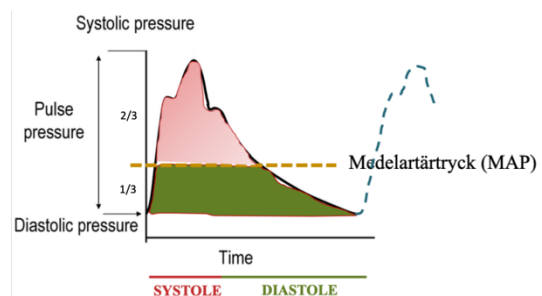
Diastole är den andra fasen i hjärtcykeln som i vila utgör 2/3. Diastole kallas även för vilofasen och utgörs av motsatsen till systole. Kamrarna fylls och förmaksen töms. Vid intensiv träning kommer diastole förkortas så att hjärtcykelns två faser ungefär tar lika lång tid. Det diastoliska blodtrycket är det lägsta blodtrycket, i slutet av diastole.



EN TRYCKVÅG UNDER EN HJÄRTCYKEL

Pulstrycket är skillnaden mellan det systoliska och diastoliska blodtrycket. Den tryckvågen som skapas kan delas upp i två lika stora areor, vilka åtskiljs av medelartärtrycket (MAP). MAP är ett mätvärde på trycket i artären, vilket kan beräknas utifrån personens blodtryck

Formel: $MAP = \text{Diastoliskt blodtryck} + (\text{Pulstryck} / 3)$



TRYCKVOLYMS-LOOP

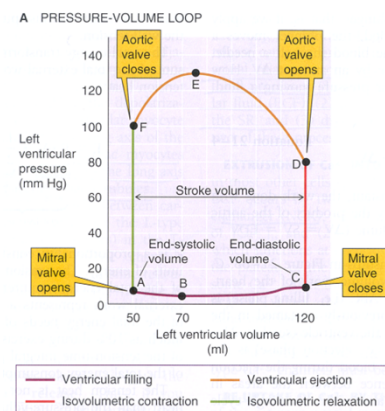
En tryckvolymsloop, likt den till höger, beskriver förändringar i volym och tryck i exempelvis vänster kammare. Arean under kurvan motsvarar det arbete som hjärtat gör under ett hjärtslag, vilket motsvarar ungefär 1 Joule.

A → C – Diastole, valva mitralis öppnas innan och stängs efter.

C → D – IVC

D → F – Systole, valva aortae öppnas innan och stängs efter.

F → A – IVR



Några ord kopplade till detta är:

- Inotropi, avser hjärtats kontraktilitet.
- Kronotropi, det som påverkar hjärtfrekvensen sägs ha kronotropiska effekter.
- Lusitropi, hur hjärtat relaxerar.
- Preload, graden av sträckning av sarkomererna i hjärtmuskulaturen innan kontraktionen i systole. En ökning i preload ger en ökad slagvolym. **SE KOPPLINGEN TILL FRANK-STARLINGS HJÄRTLAG**
- Afterload, det tryck som hjärtat måste övervinna för att semilunarklaffarna ska öppnas.

FÖRÄNDRING AV TRYCKVOLYMS-LOOPEN

Arbetet hjärtat behöver göra skiljer sig mellan vila och träning. Detta går att utläsa från **bild 1**, där den gröna arean är större än den röda. Under träning kommer VK generera ett högre tryck, vilket i sin tur kommer kunna

generera en större slagvolym. **OBSERVERA** att den ökade slagvolymen allra främst beror av att den slutsystoliska volymen minskar.

Hjärtats kontraktilitet (inotropi) har påverkan på tryckvolyms-loopen. Detta kan utläsas från **bild 2**, där "originalkurvan" är den innersta. Kontraktilitet innebär hjärtats förmåga att kontrahera, och vid ökad kontraktilitet kommer VK kunna generera högre tryck och minska den slutsystoliska volymen. På detta sätt kan slagvolymen, likt vid träning, öka.

Ökar preload kommer, likt **bild 3**, fyllnadsvolymen kunna öka och så även trycket en aning. Detta som följd av att sarkomererna tillåts sträckas ut mer innan själva kontraktionen i systole. Den innersta kurvan är "original".

Bild 4 visar hur en ökad afterload påverkar loopen. Ett ökat krav på tryck i hjärtat, kommer generera en mindre slagvolym. Hjärtat kommer alltså att jobba hårdare, men ändå resultera i en mindre slagvolym.

Bild 1

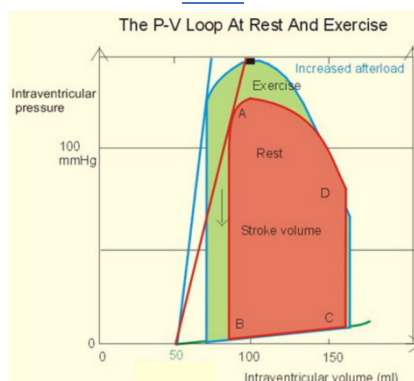


Bild 2

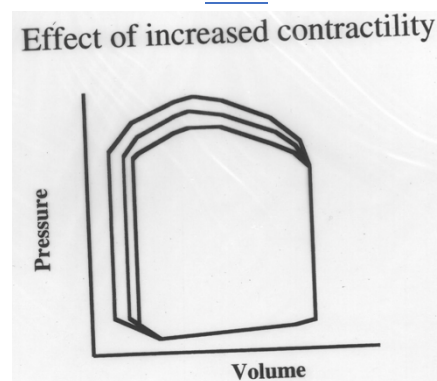


Bild 3

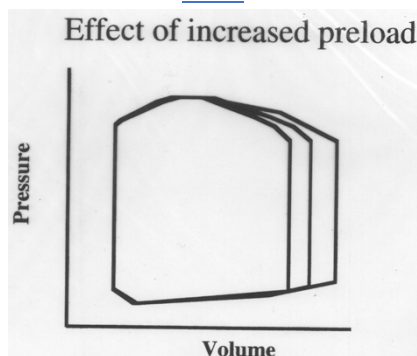
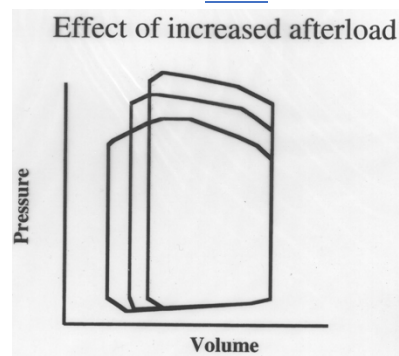
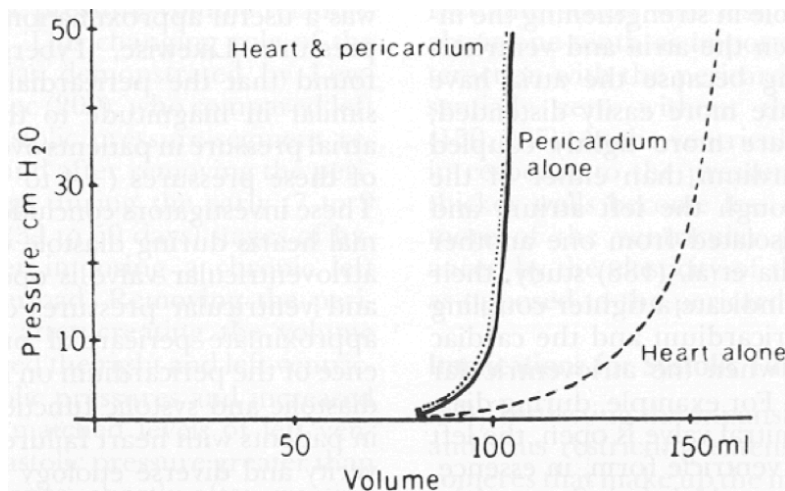


Bild 4



HJÄRTSÄCKEN (PERIKARD) FÖRHINDRAR EXPANSION

Utan perikard skulle hjärtat kunna fyllas mer, men enligt Frank-Starlings lag så finns det ett optimalt värde på hur mycket hjärtat kan fyllas. Perikardet skyddar även hjärtat mekaniskt.



FLÖDESKOMPONENTER

- **Direct flow** = det blod som kommer in och sedan ut under samma cykel
- **Retained inflow** = det blod som kommer in men inte lämnar under samma cykel
- **Delayed ejection** = retained inflow som efter en eller flera cykler lämnar
- **Residualvolym** = blod som är kvar efter två eller fler cykler

Turbulens = blod som kommer in med flukterande hastighet. Kan vara skadligt för vävnader och endotel



BLODFLÖDE

FYSIKALISKA FORMLER

Drivtrycket tillsammans med resistens, längd och radie av kärlet samt blodets viskositet påverkar det slutliga blodflödet. Ökat tryck i P1 eller mindre resistens till följd av exempelvis ökad radie leder till ökat flöde. I motsats till detta så kommer flödet att minska om P2 eller resistensen ökar.

Formel: Hjärtminutvolym (Cardiac output, CO) = Blodtryck (Medelartärtryck, MAP) / Perifer resistens (Total perifer resistens, TPR)

Förenklad formel: Flöde (volym) = $\Delta P / R$

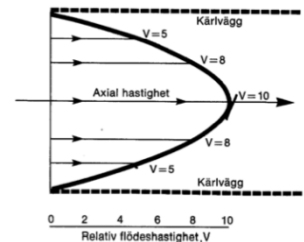
Utvecklad formel: Flöde (volym) = $\Delta P \times (\pi \times r^4) / (8 \times l \times \eta)$

I ovanstående lagar är, för blodet och blodkärlen i kroppen, allting konstanter utöver radien. En dubbling av radien skulle leda till ett 16 ggr högre flöde (2^4). Formeln ovan är egentligen utformad efter ett cylindriskt, stelt och rakt rör, men går att approximera till beskrivning av blodflödet.

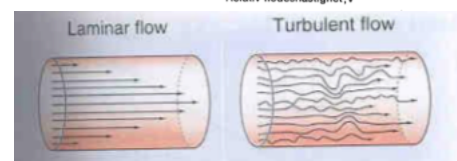
Systemresistens (ΔP / flödet) mäts i enheten "units" och på grund av att antalet enheter annars skulle vara för många.

LAMINÄRT OCH TURBULENT BLODFLÖDE

Flödet i ett cylindriskt rakt rör brukar kunna beskrivas som parabolformat. Detta då hastigheten centralt av cylindern är högre än perifert. Hastigheten längs väggarna är alltså långsammare. **I kroppen råder nästintill alltid laminärt flöde.** Laminärt blodflöde påvisar därför en successivt ökande flödeshastighet från kärlväggen in mot axialströmmen.

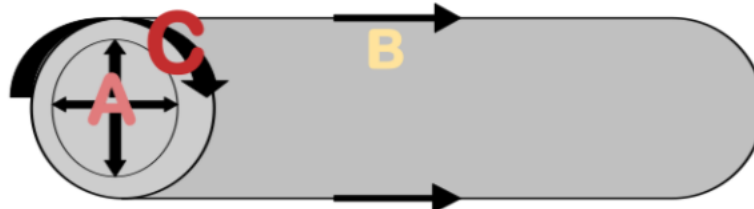


Turbulent blodflöde uppstår när flödet är så snabbt att blodkärl inte klarar av att frakta blodet så fort. Exempelvis vid blodtrycksmätning.



STRESS OCH SPÄNNING I KÄRL

Stress medicinskt är inte alltid något negativt, vilket vi i svenskan förknippar det med. Stress är mer av en påverkan och finns i lite olika typer.



Radiell stress (A), kan med andra ord beskrivas som blodtrycket.

Longitudinell stress (B), så beskrivs det när den inre kärlväggen rör sig lite fram och tillbaka på grund av det rådande flödet i blodkärl.

Circumferentiell väggstress (C), bygger på **La Place's lag**. Lagen beskriver väggspänning och väggstress (enligt till höger). Ökar blodtrycket eller radien kommer både väggspänningen och väggstressen öka, likt om kärlväggens tjocklek minskar. Kärlväggens tjocklek är med i beräkningen till väggstress då spänningen i aorta är 10 000 ggr större än i kapillärerna, men i och med en tjockare kärlvägg blir endast stressen 10 ggr högre. Detta hindrar i sin tur Aorta från att spricka i och med den höga stressen.

$$\text{Väggspänning} = \text{Blodtryck} \times \text{Radien}$$

$$\text{Väggstress} = \frac{\text{Blodtryck} \times \text{Radien}}{\text{kärlväggens tjocklek}}$$

Spänning och stress kan jämföras med en ballong. Spänningen i ballongen kommer öka desto mer uppblåst den är. När ballongen expanderar kommer även dess vägg att bli tunnare, vilket inducerar högre stress. Detta leder till sist till att ballongen spricker då stressen blivit allt för hög.

Shear stress (skjuvstress), även kallat Wall Shear stress (WSS) beskriver blodets påverkan på endotelet. Med ökad flödeshastighet eller minskad radie ökar WSS.

ÅLDRADET

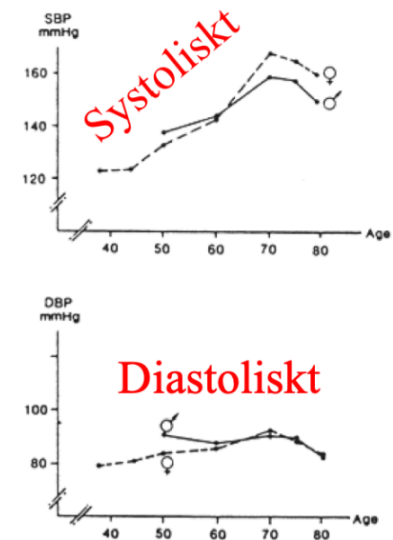
Oavsett vilken ålder patienten har kommer hjärtat generera tryck och aorta utverkar motstånd. Båda dessa kommer genom åren att förändras, som följd av åldrandet, vilket tydligt kan utläsas från två olika kurvor som visar förändringen i systoliskt och diastoliskt tryck för olika åldrar.

Det systoliska trycket kommer öka med ökande ålder. Män har vanligtvis högre systoliskt blodtryck till en början, vilket kvinnorna sedan spurtar ikapp och i vissa fall om efter menopausen. Skillnaden i systoliskt tryck beror av förändrad slagvolym och blodkärlets styvhet.

» Högre tryck → afterload ökar → minskad slagvolym

Det diastoliska trycket stiger också en aning, men inte alls lika mycket (vilket kan avläsas enligt bilderna till höger). Denna tryckförändring beror av att det totala perifera kärlmotståndet ökar. Som följd av ett rejält ökat systoliskt, och mindre ökat diastoliskt så kommer **pulstrycket** (skillnad mellan de två trycken) att öka.

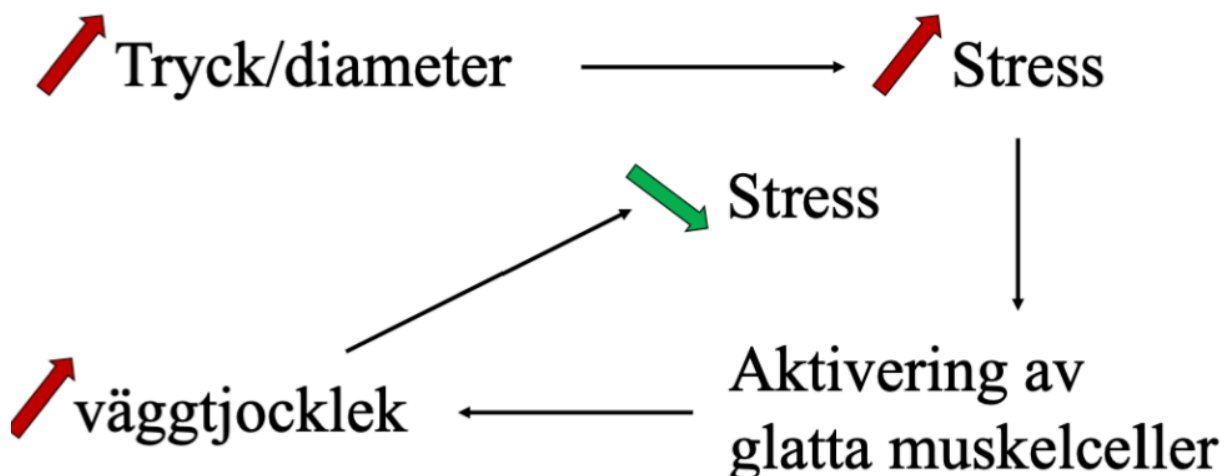
Som slutlig kommentar till kurvorna brukar inte blodtrycket sjunka, utan fortsätta uppåt med åldern. Detta är något missvisande med just denna studie (enligt föreläsare!)



CIRCUMFERENTIELL VÄGGSTRESS ÖVER TID

Något som också påvisats öka med åldern är Aortans diameter, vilket enligt La Place's lag ökar dess väggspänning, men har det påverkan på dess väggstress? Nej! Eller i alla fall försumbar, och detta beror på att även Aortans kärlvägg kommer öka i tjocklek. Med andra ord kommer den ökade radien (diameter) och vägg tjockleken att ta ut varandra och lämna väggstressen oförändrad.

Den circumferentiella väggstressen kommer på detta sätt hållas relativt stabil över tid hos en frisk människa. Om trycket eller diameter skulle öka, vilket leder till en ökad väggstress så kommer kroppen självmant att reglera detta genom att aktivera de glatta muskelceller till proliferation och ökad bildning av kollagen. Detta leder i sin tur till att vägg tjockleken ökar, vilket får den totala circumferentiella väggstressen att återigen gå ner.

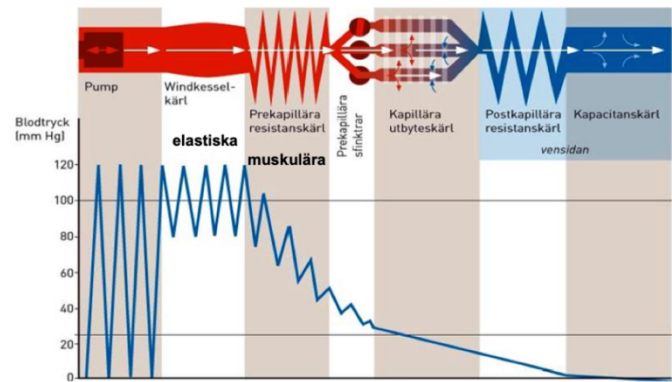


AORTA – HJÄRTATS NÄRA VÄN

Samtliga blodkärl i kroppen är seriekopplade och namngivna utifrån vart de är lokaliserade i kroppen samt vilket tryck som råder i dem.

Aortan, liksom andra stora artärer tillhör

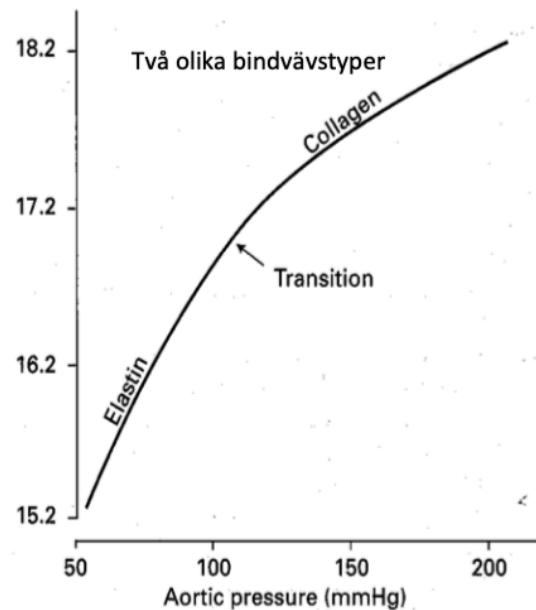
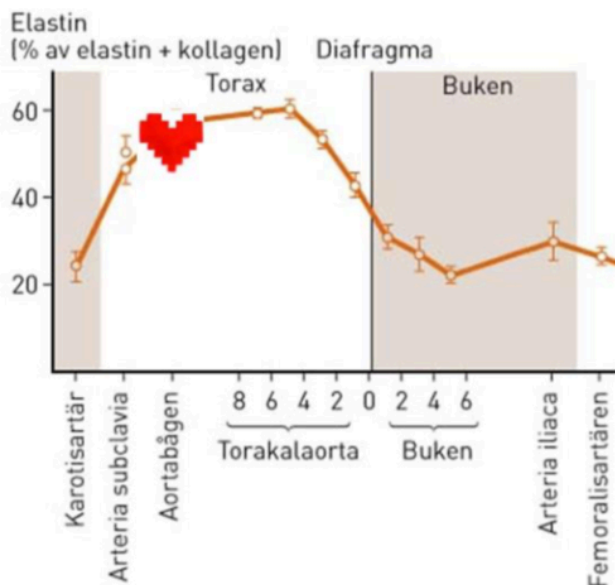
Windkesselkärlen. Dessa kännetecknas med att det råder högt tryck inuti dem och att de är elastiska. Kärlen efter Windkesselkärl kallas för de **prekapillära resistenskärlen**, dit bland annat muskulära artärer hör. Trycket börjar successivt att sjunka i dessa.



ELASTIN & KOLLAGEN

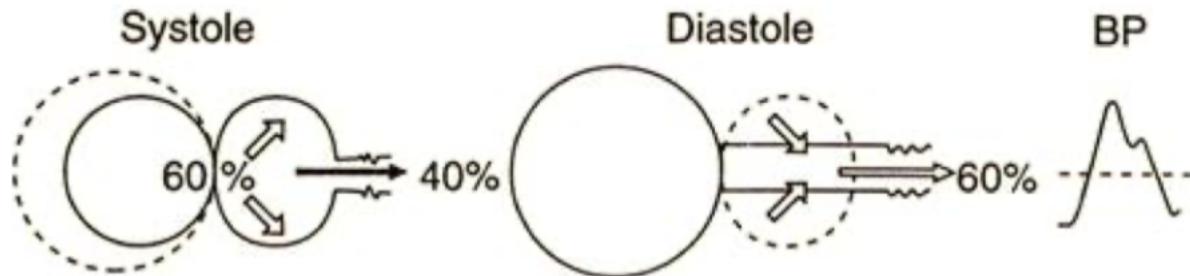
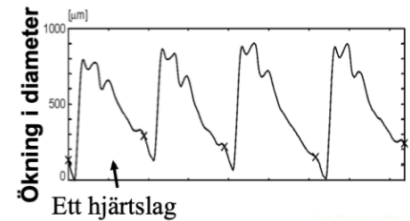
Det undgår ingen att Aorta består av stora mängder av elastin, vilket möjliggör Aortans elasticitet. Detta är otroligt viktigt i början av cirkulationen, i anslutning till hjärtat (pumpen), där **trycket varierar kraftigt**. Systemet ser till så att hela slagvolymen förs ut i cirkulationen tack vare att Aorta kan vidga sig.

Med åldern kommer Aortan successivt bli styvare, vilket innebär att kollagen- och elastinnivåerna kommer förändras. Med ökat kollagen och ökad styvhet kommer även dess compliance att minska.

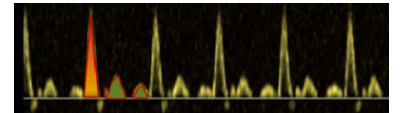


WINDKESSELEFFEKTEN

Ju längre ut i kroppen blodet färdas så sjunker blodtrycket och då förs blodet fram av den så kallade **Windkessleffekten**. Denna effekt sker när de elastiska kärlens väggar utvidgar sig under systole och när deras väggar sedan passivt drar sig tillbaka till sitt normala läge under diastole. Windkesselkärlen (stora elastiska artärer) kommer alltså att öka i diameter under systole, för att sedan återfjädra i diastole.



Detta kan tydligt ses genom att studera **flödet** genom a. brachialis. Det största flödet kommer i systole, med tydligt framåtlöde även i diastole. Detta kallas för en **Trifasisk våg**. Framåtlöde skapas alltså även fast hjärtat inte pumpar i diastole. **Skulle Aorta vara styv skulle inget framåtlöde i diastole uppstå.**



FLÖDES- OCH TRYCKVÅGOR

Flödesvågor beskriver hastigheten av partiklarna, blodet, framfart i kärlen. Detta kan höras med doppler då ljudvågorna studsar mot ett medium som rör på sig. Flödet är ca 20 cm/s i aortan.

Tryckvågen är vad som bildas vid ejektionen av vänsterkammare och kan liknas med ringarna på vattnet som sker när man slänger i en sten. Vågorna rör sig alltså i kärlväggarna i en hastighet om 5-20 meter/s. Detta tryck är vad vi kan uppfatta som "pulsen" i handleden direkt efter aortaklaffens öppning.

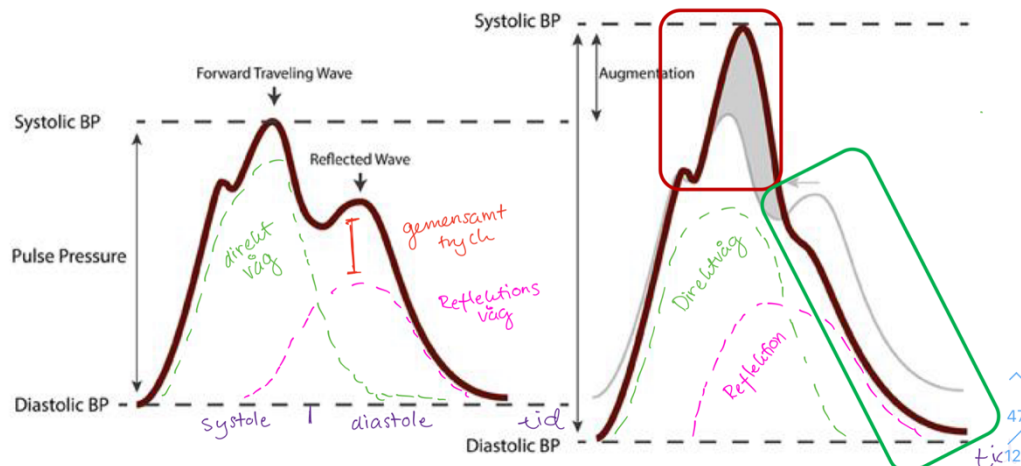
Tryckvågen – eller pulsvågen – har en hastighet kort och gott kallat **PWV -pulsvågshastighet**. Denna hastighet är ett bra mått på hur stel/styv aortaväggen är. Hur kan det komma sig? Jo för i ett stelare medium kommer en mekanisk våg att röra sig med en högre amplitud och kortare våglängd. → dvs en snabbare hastighet.

PWV=tiden/sträckan från aorta till foten= hastigheten som pulsvågen färdas på ett arteriellt segment.

Keep in mind att PWV är inte samma hastighet som flödet för blodet. PWV kan användas som prediktor för förtida död på samma sätt som högt blodtryck.

A Normal

B Arterial Stiffness



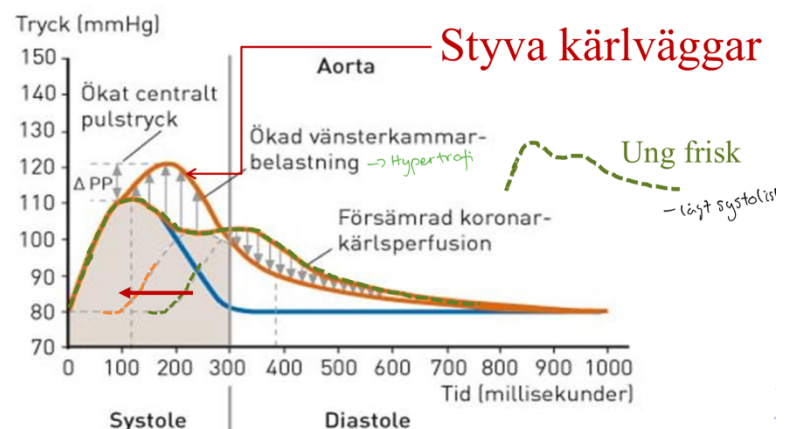
Pulsvågsformen, i en tryck-tid-graf, är en reflektion av både den direkta vågen samt en reflekterad våg. Den reflekterade vågen uppstår vid bifurkationer dvs en kärlförgrening. I bilden ovan visas **EN PUNKT** och hur trycket i den punkten varierar under ett tidsspänn. Formen på aortapulsvågen beror på timing (alltså NÄR de möts) och amplituden (Högre amplitud vid styvare medium) på den direkta och reflekterande vågen.

NOTERAR VID EN NORMAL ELASTISK AORTA

- » Reflektionsvågen når den direkta vågen under tidsspännet punkten befinner sig i diastoliskt tryck.
- » Detta medför att det diastoliska trycket höjs
- » Leder även till Windkessel-effekten → aortan har töjts, varvid det lagras energi. Återfjädringen som sker i det diastoliska läget ger blodet ett **ökat flöde**, vilket kan observeras i a.brachialis som den trifasiska vågen.

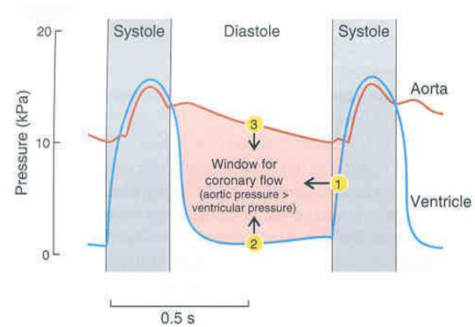
NOTERAR VID EN STEL AORTA

- » Pulsvågen går med högre hastighet pga stelare kärlväggar → mindre elastiskt medium
- » Trycket från reflektionsvågen når den direkta pulsvågen när den fortfarande befinner sig i den systoliska fasen.
- » Detta medför, när deras y-värden dvs tryck adderas, kommer det totala systoliska trycket/aortatrycket att höjas.
- » Resulterar i en ökad vänsterkammerbelastning som medför att hjärtat måste arbeta hårdare → muskeltjockleken i vänster kammare ökar.
- » Windkessel-effekten uteblir, pga ingen uttöjning som bidrar med ett återfjädringstryck.
- » Utebliven töjning medför även en mindre radie → högre lateralt tryck → högre systoliskt tryck.
- » Dock brukar aortan med ålder få en större diameter.



VAD INNEBÄR DETTA FÖR KORONARKÄRLSPERFUSIONEN?

Koronarflödet beror på tryckskillnaden mellan aortaroten och respektive kammare. Detta innebär att trycket är som högst i vänsterkammare just under systole och därmed har ett högre tryck än aortan, därav öppnas aortaklappen. Det medför att tryckskillnaden mellan kammare och aortan inte är fördelaktig för a. coronaria sinistra att skapa ett flöde till vänster kammare bland annat. Detta innebär att flödet ökar i coronaria sinistra i diastole då tryckskillnaden är fördelaktig igen.



ANDRA EFFEKTORER PÅ SYSTOLISKT BLODTRYCK BLODFLÖDE

SYSTOLISKT BLODTRYCK KAN ÖKA PERIFERT - Detta beror på kärlväggsegenskaper samt när i tiden reflektionsvågen inträder. Detta är mer tydligt hos yngre.

MÄTNING AV OLIKA SLAG

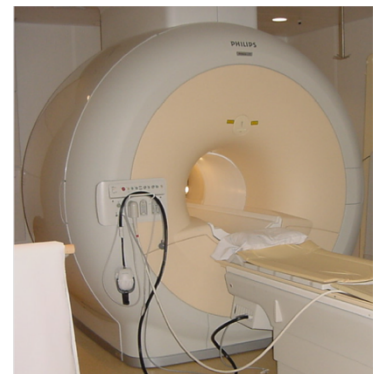
HJÄRTAT

HJÄRTULTRALJUD – EKO KARDIOGRAFI (EKG)

Ultraljud är ett ljud med en specifik hastighet och frekvens. Ett ultraljud kan jämföras med en båts ekolod, vilka båda bygger på att uppfatta avstånd. Vid en ultraljudsundersökning kommer ultraljud att sändas in i den kroppsdel som vill undersökas. En viss del av ljudet kommer absorberas, medan den största delen kommer reflekteras.

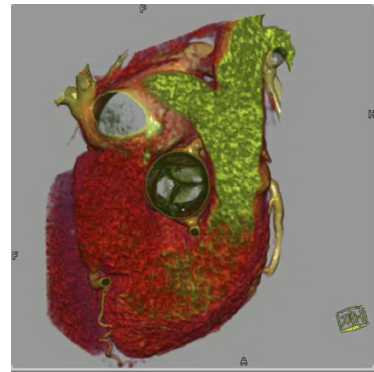
MAGNET RESONANS TOMOGRAFI (MRT)

Viktigt att veta angående denna metod att den INTE bygger på joniserad röntgenstrålning. Därför är det feluttryckt att kalla denna metod för "magnetröntgen", vilket är det i folkmun kändaste namnet. MR kameran kan liknas med en stor mikrovågsugn och metoden bygger på att det finns mycket vatten och protoner i kroppen, vilket gör att olika vävnader i kroppen kan särskiljas.



DATORTOMOGRAFI (DT)

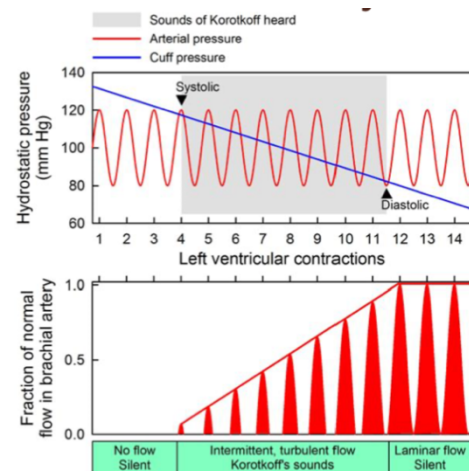
Denna metod är en form av en skiktröntgen som mestadels används för att studera anatomi. Metoden skapar bra rumsupplösning, men har desto sämre tidsupplösning. Det vill säga att instrumentet inte kan ta så många bilder per sekund.



BLODTRYCK

Vanligtvis sätts en manschett med en platt gummiballong runt armen. Manschetten kan varieras med luft, vilket gör att a. brachialis komprimeras mer eller mindre. Ett stetoskop placeras sedan vid armvecket för att lyssna efter ljud. När det inte strömmar något blod eller när blodet strömmar med normal hastighet hörs inget ljud. Turbulent flöde (dvs blodet vill flöda snabbare än vad kärlen klarar av) i artärerna kommer ge tydliga ljud, så kallade Korotkoffljjud.

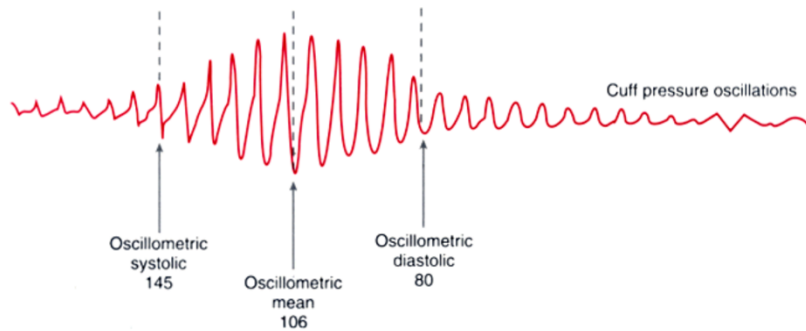
Vid mätning pumpas manschetten först upp till ett tryck som ligger över det systoliska. A.brachialis kommer då vara helt sammanpressad under hela hjärtcykeln, då det yttre trycket är högre än det i artären. Inga ljud hörs i stetoskopet. Trycket i manschetten kommer därefter sänkas långsamt. När trycket i manschetten kommer under det systoliska pressas lite blod genom det sammanpressade partiet av artären under en kort del av hjärtcykeln då artärtrycket är som högst. Det uppstår nu turbulent flöde, vilket kan höras i stetoskopet (Korotkoffljjud). Trycket i manschetten när Korotkoffljjud hörs motsvarar det **systoliska trycket**. När manschettrycket ytterligare sänks kommer mer blod pressas genom artären under en allt större del av hjärtcykeln, vilket medför att Korotkoffljudet blir starkare samt förändrar karaktär. När manschettrycket slutligen understiger det **diastoliska trycket** kommer blodet flöda i en jämn ström under hela hjärtcykeln, vilket leder till att Korotkoffljudet försvinner helt.



OSCILLOMETRISK BLODTRYCKSMÄTNING

Oscillometrisk blodtrycksmätning är automatisk och en dator räknar mha. en algoritm ut de olika blodtrycken baserat på oscillometrisk data från manschetten.

En **fördel** med oscillometrisk blodtrycksmätning är att undersökaren inte kan påverka mätningens resultat med hörsel och uppmärksamhet. Dock är oscillometrisk blodtrycksmätning **mindre trovärdigt** vid lågt och högt blodtryck, rytmrubbningar eller låg och hög puls.



DOPPLER

En **vävnadsdoppler (É)** mäter hastigheten på muskulatur, exempelvis myokardiets rörelsehastighet. Under systole kommer dessa värden vara positiva när vävnaden kontraherar, för att sedan bli negativa när vävnaden relaxerar. Med en **bloddoppler (E)** kan hastigheten på blodet mätas, exempelvis genom mitralisklaffen. De kan tillsammans bilda en kvot ($E / É$) som beskriver den diastoliska fyllnadsfunktionen.

LABB – BLODTRYCK OCH PERIFIER CIRKULATION

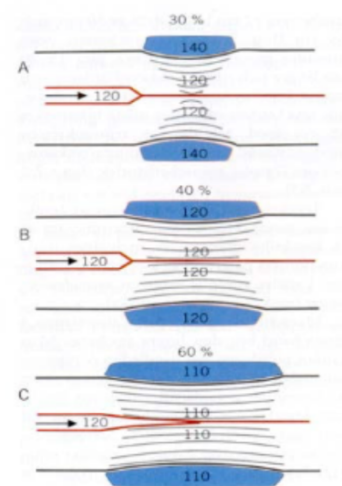
METOD	PALPATORISKT TRYCK	AUSKULTATION	DOPPLER	KOMMENTAR
ÖPPET	+	-	+	Hör pulsen
STÄNGT KÄRL	-	-	-	Tyst
LITE ÖPPET	+	+	+	Systoliskt tryck
ÖPPET	+	-	+	Diastoliskt tryck Vid laminärt flöde

Betydelsen av korrekt manschettbredd

A. Om manschetten är för smal (i figuren antas den vara 30 % av armomkretsen) förmedlas inte dess tryck in till artären och man får ett för högt blodtryck.

B. Korrekt manschett, 40 % av omkretsen

C. För bred manschett (60 % av omkretsen) ger kompression av artären på en lång sträcka. Pulsvågen hinner dock inte igenom hela manschettens bredd under systole. Resultatet är att artärtrycket uppskattas till ett för lågt värde



PALPATORISKT TRYCK

- » Låt patienten vila 5 min, total vila.
- » Låt patienten sitta upp, sätt fast manschetten
- » Manschetten skall vara 40% av armens omkrets, vita strecken mellan de två andra. Viktigt för att få korrekta resultat.
- » Manschetten sätts på i hjärthöjd.
- » Palpera A. radialis vid handleden, laterala sidan, mot tummen. Pulsen känner du med pekfinger och långfinger. INTE tummen. Risk för att känna sin egen puls då.
- » Väl funnen pumpar du upp manchetten tills pulsen försvinner plus 30-40 mmHg.
- » Låt luften sippra (2 mmHg per hjärtslag) tills du hör puls igen → systoliska tryck

AUSKULATION

- » Börja med att undersöka ett palpatoriskt flöde för att undvika Silent gap
- » Manschetten sitter kvar.
- » Tag fram stetoskopet → membranet skall vara aktivt
- » Placera stetoskopen mitt över brachialis, oftast lättast att höra lite mer lateralt i armvecket.
- » Pumpa upp snabbt till en nivå minst 30 mmHg över det nyss registrerade palpatoriska trycket
- » När du börjar höra ljud – kortoffljud – når du det systoliska trycket.
- » Kortoffljuden beror på turbulent flöde i kärlen.
- » Kommer ändra karaktär under tiden du låter luften sippra ut.
- » När ljudet försvinner har du nått laminärt flöde igen. Diastoliskt tryck mät upp här.

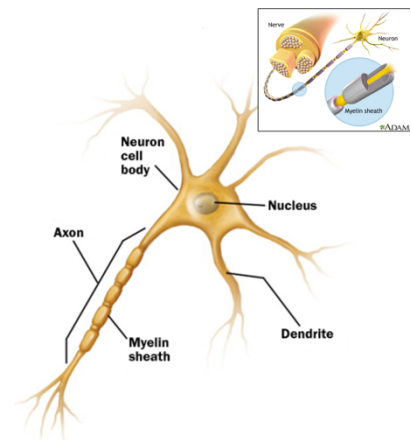
ULTRALJUDSDOPPLER

Ultraljud är ljud med frekvens på över 20 000 Hz. När en utsänd våg studsar mot ett föremål i rörelse kommer den reflekterade vågen att ändra frekvens. Om rörelsen är mot sändaren kommer frekvensen att öka vilket kallas dopplereffekten. Genom att registrera frekvensskillnaden kan en rörelse och dess riktigt att påvisas, tex blodflödet i ett kärl. Det är bra om ultraljudssignalens riktning kommer så parallellt med blodflödets riktning som möjligt. Kliniskt används primärt pennDopplerna för att undersöka vener i benen samt vid blodtrycksmätning när det vanliga sättet med stetoskop inte är lika enkelt tex vid arbetsprov eller vid mätning av ankel-brachial.index.

NERVSYSTEMET

NERV

En nerv är en kabelliknande struktur som består av buntar av utskott (**axoner**) från nervceller (neuroner) som leder elektriska impulser mellan centrala nervsystemet och organ. En neuron kan variera stort i längd, från bara några millimeter upp emot en meter. Varje neuronutskott är beklätt av **myelinskidor**, vilka har i uppgift att isolera och snabba på den elektriska impulsen. En neuron består, utöver de ovannämnda strukturerna, även av en cellkropp, en cellkärna samt dendritter. Dessa dendritter sammankopplar med andra neuroner och möjliggör på så sätt informationsöverföringen inom nervsystemet. Längst ned på axonen sitter den terminala delen, vilken kommer binda in till målcellen.



NERVTYPER

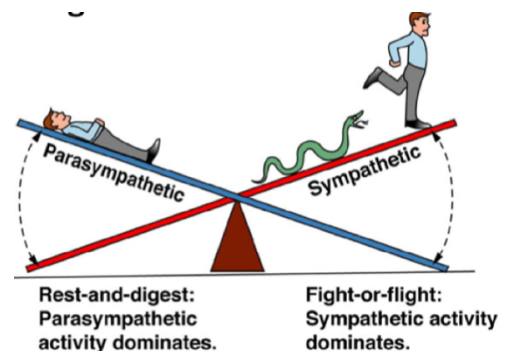
Nervsystemet är uppbyggt av en enorm mängd neuroner. Alla dessa neuroner kan funktionellt delas in i det:

- **Centrala nervsystemet (CNS)**, vilket består av hjärnan och ryggmärgen. CNS uppgift är att agera samordnings-, tolknings- och kontrollcentral.
- **Perifera nervsystemet (PNS)**, vilket består av alla övriga nerver som direkt eller indirekt är kopplat till CNS.

PNS i sin tur är indelat i inåttledande, **sensoriska nerver**, och utåttledande, **motoriska nerver**. De sensoriska nerverna är afferenta och för således intryck från kroppen och skickar dem till CNS, medan de motoriska är efferenta och därmed överför hjärnans och ryggmärgens svar till kroppens olika delar. De flesta av våra nerver är dock både afferenta och efferenta.

Bland de motoriska nerverna finns det nerver vi med viljan kan kontrollera, vilka exempelvis kan leda till skelettmuskulatur. Dessa nerver tillhör det **somatiska nervsystemet**. Det finns även nerver vi INTE kan styra med viljan, och dessa kallas för det **autonoma nervsystemet**.

Det autonoma nervsystemet reglerar exempelvis hjärtrytm, andning och tarmfunktion. Det är även i sin tur indelat i det **sympatiska nervsystemet** med nerver som är aktivitetshöjande och det **parasymptiska nervsystemet** vars nerver i huvudsak sköter kroppens ämnesomsättning i vila. Viktigt att veta gällande dessa två system att det INTE är antingen det ena eller det andra som är aktivt. Dess aktivitet kan istället jämföras med en gungbräda där det sympatiska systemet allt mer tar över vid exempelvis träning.

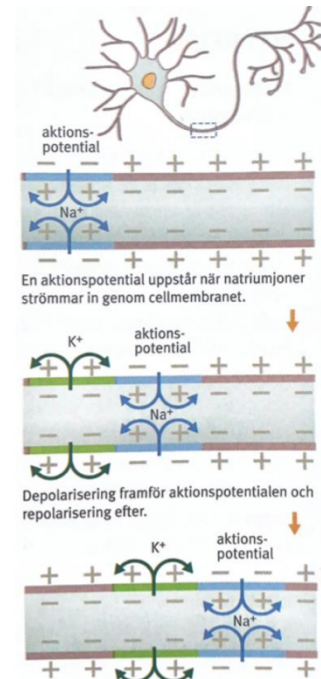


PRINCIPER FÖR NERVIGNALERING

Information når neuronerna efter att ha "samlats in" av dendriterna. Cellkroppen behandlar de inkommande signalerna och genererar därefter en utgående signal via axonet. Genom axonen passerar därefter de elektriska

signaler i antegrad riktning (framåtgående) med uppgift att föras över till dendriterna på nästkommande nervcell eller till en effektorcell.

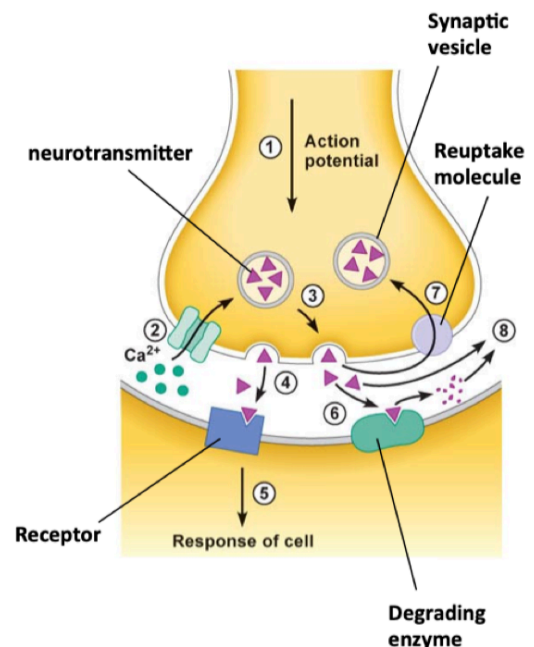
Viktigt att veta är att den elektriska pulsen inte beror av elektroner i rörelse, utan istället beror av en potentialskillnad mellan neuronens in- och utsida. I nervceller råder det en potentialskillnad mellan neuronmembranets in- och utsida. När denna uppmäts till ca -70 mV beskrivs denna som neuronens vilopotential, vilket med andra ord betyder att neuronerna för tillfället inte sänder någon elektrisk impuls och därmed är redo för om en sådan skulle uppstå. Vilopotentialen hålls stabil av aktiva natrium/kalium-pumpar i membranet. När neuronerna sedan utsätts för en retning uppkommer en aktionspotential, vilket får membranet att depolariseras (Na^+ strömmar in genom Na^+ -kanaler i membranet). Följden av detta blir att insidan kortvarigt går från -70 mV till +35 mV, vilket innebär att en aktionspotential uppkommit. Stegvis kan detta beskrivas som:



1. **Vilopotential**, båda de passiva Na^+ - och K^+ -kanalerna är stängda. Vilopotentialen upprätthålls av natrium/kalium-pumpen.
2. **Depolarisation**, Na^+ -kanalen öppnas och dessa strömmar in. K^+ -kanalen är stängd, vilket medför att en aktionspotential bildas.
3. **Repolarisation**, Na^+ -kanalerna stängs och K^+ -kanalerna öppnas, vilket får dessa joner att strömma ut och på så sätt få neuronerna att återgå till vilopotentialen.
4. **Hyperpolarisation**, K^+ -kanalerna är något långsamma på att stängas, vilket får membranpotentialen att kortvarigt nå ett mer negativt värde än vilopotentialens -70 mV.

Aktionspotentialen fortplantas och upprepas längs med hela neuronerna. Väl framme i axonens terminal ska signalen överföras till en annan nervcells dendrit eller effektorcell, vilket kan vara en muskelcell.

1. Nervimpulsen når axonets ände
2. Spänningskänsliga kanalproteiner släpper in Ca^{2+}
3. Kalcium får vesiklar med transmittorsubstans att släppa ut sitt innehåll till "spalten" även så kallat synapsen.
4. Transmittorsubstansen binder till receptorer på kanalproteiner i dendritens membran.
5. Detta kan leda till respons av cellen genom att natriumkanaler försar in och en aktionspotential uppstår eller annan reaktion.
6. Transmittorsubstansen bryts snabbt ner av enzymer
7. Antingen återförs det tillbaka till axonet där det insöndrades för att återanvändas.
8. Eller så bryts det ned helt.



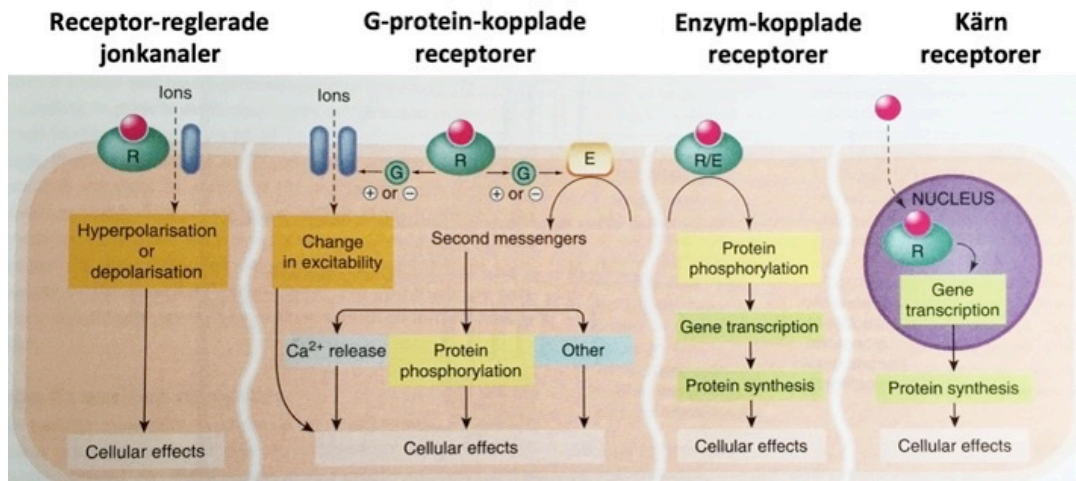
NEUROTRANSMITTORER

Ett annat ord för neurotransmittorer är signalsubstanser. Dessa är endogena molekyler som möjliggör en neurotransmission (överföring av information) från ett neuron till ett annat neuron eller effektorcell. Dessa signalsubstanser kan delas in i olika grupper:

Substans	Funktion	Exempel
Acetylkinolin	Betydelsefull i det autonoma nervsystemet och i hjärnan Vår enda neurotransmittor till skelettmuskelcellerna.	
Gaser	Bildas när de behövs, har snabb effekt och därav även kort halveringstid. Aktivt lokalt.	NO, CO m.fl.
Monoaminer	Viktigt sympatiska nervsystemet	Noradrenalin, adrenalin och dopamin (dessa kallas även för katekolaminer)
Aminosyror	Exciterande Vs. Inhibera	Glutamat, GABA
Peptider	Neurotransmittor eller neuropeptider	VIP, NPY, CGRP

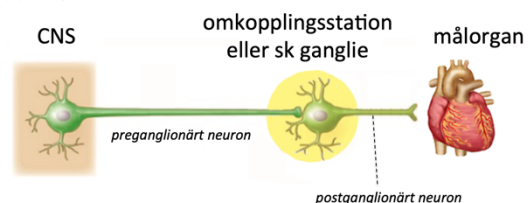
OLIKA TYPER AV RECEPTORER

Receptor	Funktion	Effekt	Exempel
Receptor-reglerade jonkanaler	Öppnar/stänger jonkanaler. Detta skapar en depolarisation eller hyperpolarisation som leder till cellulär effekt.	Inom millisekunder	Nicotinreceptorn binder acetylkinolin
G-protein-kopplade receptorer	Aktiverar/inhiberar jon-kanaler eller enzymer. Enzymet sätter igång en second messenger-kedja och joner ändrar den intracellulära laddning, vilka båda leder till cellulär effekt	Inom sekunder	Alfa-adrenoceptorn binder noradrenalin
Enzym-kopplade receptorer	Receptorer som fungerar som enzym. Sätter igång en fosforyleringskedja, vilket leder till gentranskription, proteinsyntes och slutligen cellulär effekt.	Inom minuter till timmar	Cytokin receptorer
Kärnreceptorer	Signalsubstansen binder receptorn i cytoplasman eller kärnan, vilket leder till gentranskription, proteinsyntes och slutligen cellulär effekt.	Inom timmar till dagar	Östrogenreceptorer



AUTONOMA NERVSYSTEMET

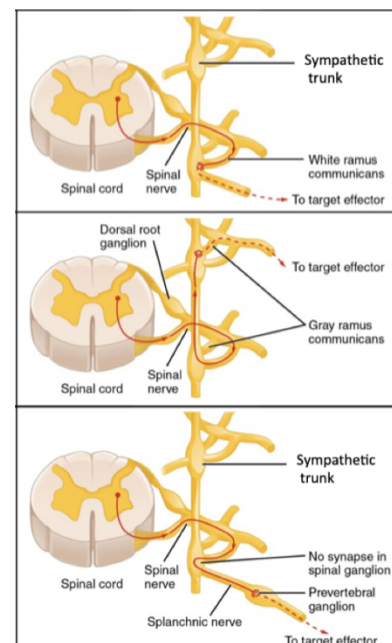
Den principiella organisationen av neuron för signaler inom det autonoma nervsystemet baseras på två neuron i följd. Ett neuron från det centrala nervsystemet, till en omkopplingsstation utanför CNS och ett andra neuron från omkopplingsstationen till målorganet. Det första neuronet kallas för **preganglionärt neuron** och namnet är baserat på att det är neuronet innan omkopplingsstationen, vilken även kallas för **ganglie**. Från gangliet löper sedan det **postganglionära neuronet** till dess försörjande målorgan.

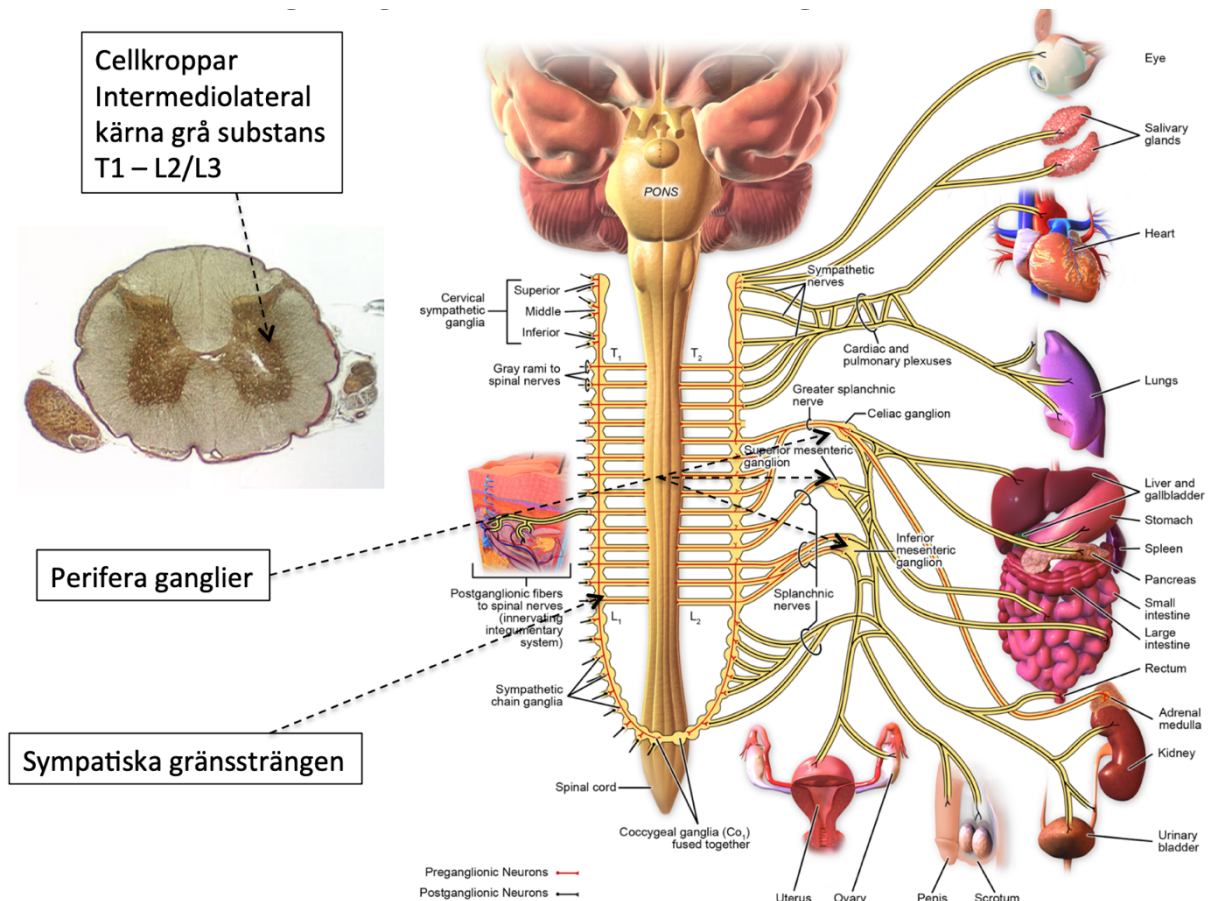


SYMPATISKA NERVSYSTEMET

För det sympatiska nervsystemet kommer de preganglionära neuronerna utgå från ryggraden någonstans mellan thorakalkota 1 (T1) och lumbalkota 2/3 (L2/L3). De kommer koppla om i den sympatiska gränssträngen (**paravertebrala ganglia**), vilken lokaliseras längs med kotpelaren, eller i andra perifera ganglier (**prevertebrala ganglia**). De perifera ganglierna ligger ofta i anslutning till ett organ. Från dessa ganglier kommer sedan de postganglionära neuronerna utgå.

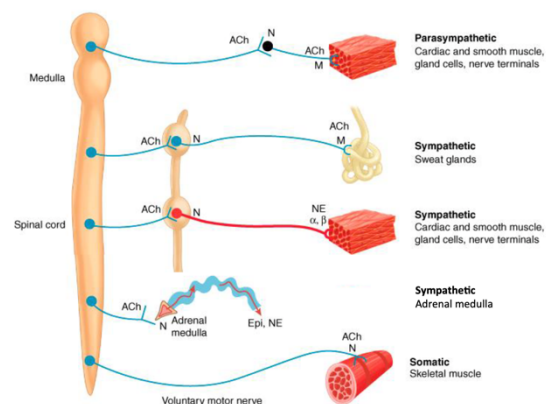
Bra att känna till gällande denna omkoppling, vilket även kan utläsas från bilden till höger är att de preganglionära neuronerna kan omkoppla på olika nivåer. De kan omkoppla på samma ryggmärgsnivå som de utgår ifrån, men tack vare att alla ganglier i den sympatiska gränsträngen är i kontakt med varandra kan de även gå omkoppla en nivå upp eller ner. Detta säkerställer att det kommer en signal ut till effektorcellerna.





De huvudsakliga neurotransmittorerna i det sympatiska nervsystemet är acetylkolin i ganglierna, vilket binder till en nicotinerg receptor. De postganglionära neuronerna, vilka försörjer organen, har i huvudsak noradrenalin eller adrenalin som neurotransmittor, vilka binder till de receptorer som presenteras nedan. En viktig co-transmittor är NPY, vilken säkerställer att en signal kommer fram både på kort och lång sikt.

Undantag: svettkörtlar som nyttjar sympaticus genom acetylkolin och muscarinoreceptorer. Dessutom finns det en gren av sympaticus som försörjer binjuren genom det preganglionära axonet. Man kan säga att binjuren fungerar som ett postganglionärt neuron och stimulerar då produktion av noradrenalin och adrenalin. Även här tas signalen emot av en nicotinergreceptor. Skillnaden är att det frisätts till blodet vilket innebär att den grenen av sympatiska systemet fungerar som ett hormon.



Effekten dessa signalsubstanser utövar beror på distributionen (fördelningen) av de olika adrenoceptorerna i vävnaden. Är andelen alfa-receptorer högre än andelen beta-receptorer så kommer nettoeffekten bli av kontraherande slag. Om fördelningen istället är omvänd kommer nettoeffekten resultera i en dilaterande karaktär. Ett exempel på detta är vid träning, då det utsöndras stora mängder adrenalin och noradrenalin. Blodkärlen i muskler, myokardie och lever kommer då att dilatera som följd av deras höga andel **beta-receptorer**, medan intestinala blodkärl (Splanchnicus) kommer att kontrahera till följd av den höga andelen **alfa-receptorer**. På detta sätt omfördelas blodet dit där det behövs som mest. Kortfattat kan nedanstående effekter medieras av det sympatiska nervsystemet:

- Ökad hjärtfrekvens (positiv kronotropi)

- Ökad hjärtkontraktion (positiv inotropi)
- Ökat blodtryck
- Vidgade luftvägar (ffa via inbindning av adrenalin)

Sympaticus har en högre divergens än parasympaticus, och har även sina ganglier närmare ryggmärgen.

ADRENORECEPTORER

Finns två grupper av receptorer, alfa- och beta-receptorer, varvid det finns tre subtyper av beta och två subtyper av alfa. Totalt finns det sex olika alfa-adrenoceptorer, där alfa-1 förmedlar en aktiverande effekt och alfa-2 en inhiberande effekt. Dessa receptorer binder katekolaminer, vilka är noradrenalin, adrenalin och dopamin.

Alfa-1-adrenoceptorn är en G-protein-kopplad receptor där en intracellulär second messenger-väg kommer aktiveras vid inbindande av signalsubstans. Second messenger-vägen kommer bland annat öka koncentrationen Ca^{2+} , vilket i sin tur kommer över kontraktionen av glatt muskulatur. Glatt muskulatur finns i både blodkärl och bronker, vilket därmed kommer kunna inducera vaso- och bronkkonstriktion.

Alfa-2-adrenoceptorn En undergrupp av alfaadrenerga receptorer som finns på både pre- och postsynaptiska membran där de överför signaler genom G-proteinerna. Inbindningen leder till en hämning av adenylcyklas som har en viktig funktion vad cAMP bildningen. När nivåerna sjunker kommer Ca^{2+} kanalerna att inaktiveras.

Beroende på position av receptorn kommer den ha olika funktion. Vid det presynaptiska membranet kommer inhiberingen av kalcium leda till att joner ej kan forsa in och därmed inte frisätta neurotransmittorer och därmed inhibera en signaöverföring.

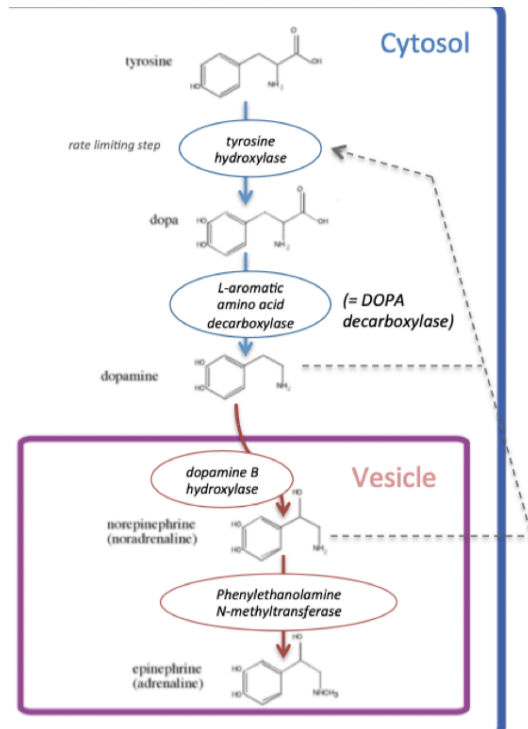
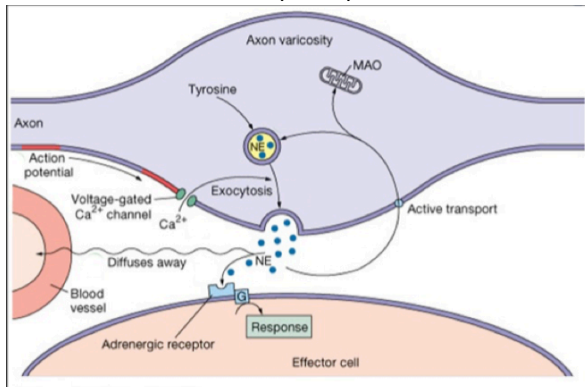
Om receptorn däremot sitter på postsynaptiskt membran kommer inaktiveringen av kanalen att resultera i ett mindre **utflöde** av kalcium. Resultatet blir att relaxation inhiberas på grund höga nivåer kalcium. Därmed så samarbetar alfa1 adrenoceptorer och alfa 2 genom att förstnämnda aktiverar kontraktion och sistnämnda förhindrar relaxation. Detta gäller primärt de sympatiska nervsystemets terminaler (minskad frisättning av noradrenalin och adrenalin).

Beta-adrenoceptorn fungerar allesammans på liknande sätt. Vid inbindande av signalsubstans kommer G-proteinet ha en positiv effekt på adenylatcyklas, vilket kommer sätta igång en second messenger-kedja intracellulärt. Denna kedja kommer resultera i en kaskad av cellulär respons, vilket brukar kännetecknas av relaxation.

SYNTES OCH FRISÄTTNING AV KATEKOLAMINER

Dopamin kommer att konverteras till noradrenalin, vilket i sin tur kan bilda adrenalin. Det begränsade steget i bildningen av katekolaminer är det första steget där *tyrosin* övergår till *dopa*. Detta katalyseras av enzymet **tyrosinhydroxylas**.

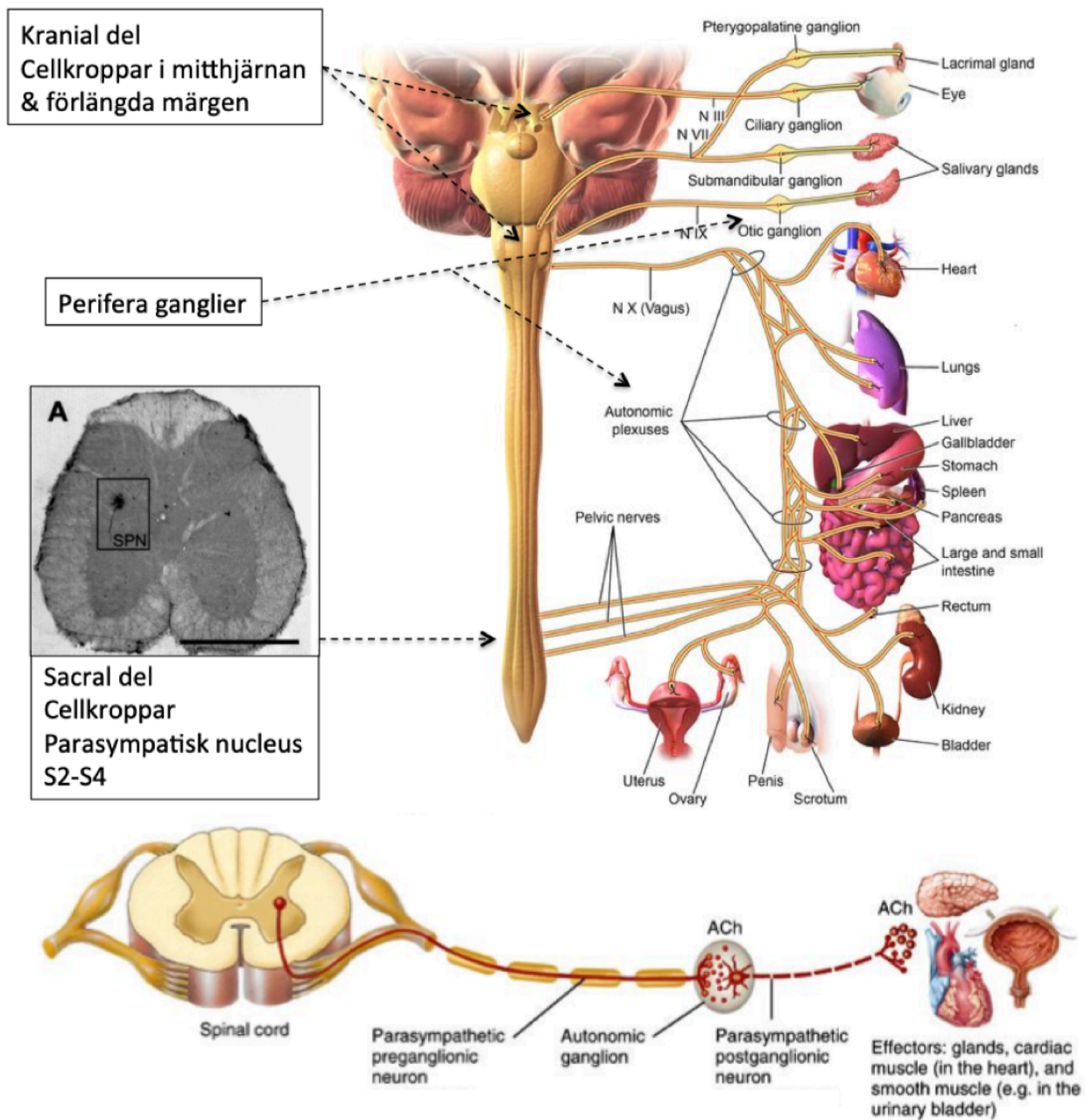
Efter bildandet lagras katekolaminerna i vesiklar till dess att en aktionspotential aktiverar den spänningsstyrda Ca^{2+} -kanalen. Kalciumjonerna stimulerar då vesikeln att släppa ut transmittorsubstansen i synapsen så att katekolaminen kan binda in till adrenoceptorn på effektorcellen.



PARASYMPATISKA NERVSYSTEMET

För det parasympatiska nervsystemet kommer de preganglionära neuronerna utgå från ryggraden vid kranialnerv III, VII, IX eller X eller från sakralkota 2-4 (S2-S4). och lumbalkota 2/3 (L2/L3). De kommer koppla om i organnära ganglier, vilka även är kända som **nervplexan**. Från dessa ganglier kommer sedan de

postganglionära neuronerna utgå. Likt vad som går att utläsa från bilden är att abdomen är övergången mellan vad som försörjs av den kraniala delen jämfört med den sakrala delen.



Kortfattat kan nedanstående effekter medieras av det parasympatiska nervsystemet:

- Minskad hjärtfrekvens (negativ kronotropi)
- Reducerat blodtryck
- Kontraherade luftvägar

Den huvudsakliga neurotransmittorn i det parasympatiska nervsystemet är acetylcholin, vilken i ganglierna binder till de nicotinergera receptorerna. Vid effektorcellerna i organen kommer acetylcholin dock uteslutande binda till muscarinoreceptorerna. Co-transmittorer för det parasympatiska nervsystemet är kväveoxid och VIP, vilka säkerställer att en signal kommer fram både lång- och kortsiktigt.

NICOTINERGA RECEPTORER

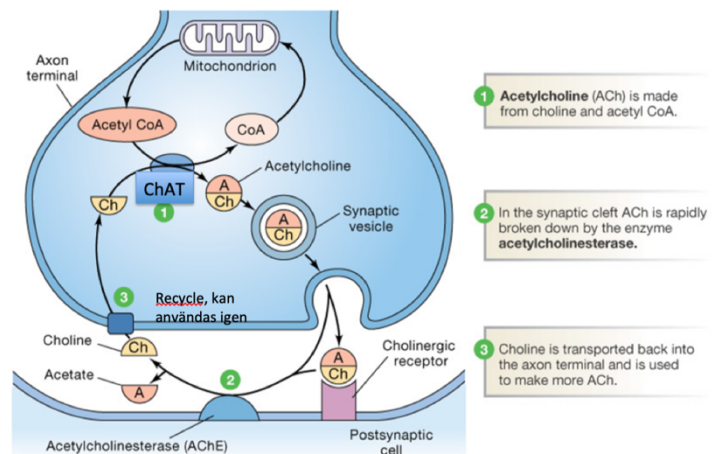
Likt tidigare nämnt hittas de nicotinergera receptorerna i både det sympatiska och parasympatiska nervernas omkopplingsstationer. Signalsubstansen som binder till dessa receptorer är acetylcholin, vilket även påträffas i de somatiska neuronernas signalöverföring till skelettmuskulaturen. Receptorerna finner man i motorändplattan på skelettmuskulaturen. Nikotinreceptorer är ligandstyrda jonkanaler, vilket innebär att de är receptorer som går genom cellmembranet (transmembranreceptor) och som öppnar en jonkanal där de aktiveras. Detta påverkar vilopotentialen över cellmembranet, så att nästa nervcell blir mer eller mindre benägen att depolarisera.

MUSCARINA RECEPTORER

Dessa receptorer förekommer på effektorcellerna och binder till postganglionärt acetylcholin. Det finns fem stycken muscarina receptorer, vilka kan delas in i två undergrupper. Dessa undergrupper är de stimulerande och inhiberade, där M_1 , M_3 och M_5 är stimulerande samt M_2 och M_4 är inhiberande. De stimulerande kan liknas med beta-adrenoceptorer.

SYNTES OCH FRISÄTTNING AV ACETYLKOLIN

Likt katekolaminerna och de flesta andra neurotransmittorer bildas acetylcholin inuti axonens terminala del. Acetylcholin bildas av en hopslagning av acetyl-CoA och kolin, vilket lagras i en vesikel och släpps ut i synapsen vid stimulans av kalciumjoner. Den andel av acetylkolinet som inte binder in till de kolinerga receptorerna kommer att brytas ner av enzymer i synapsen till acetat och kolin. Kolinet kommer därefter åter att transporteras in till axonen terminal för att kunna användas till mer acetylcholin.



SAMVERKAN MELLAN SYMPATICUS OCH PARASYMPATICUS

Till exempelvis glatt muskulatur kommer både det sympatiska och parasympatiska nervsystemet att leda. Väl där kommer de utöva antagonistiska effekter på målorganet, där nettoeffekten beror av vilket system som är mest aktivt. Vid högre sympatisk aktivitet kommer adrenoceptorerna vara mer aktiva än de muscarina receptorererna och vice versa. Gällande förhållandet mellan alfa- och beta-receptorer på ett målorgan finns det **troligen** fler beta-receptorer på de organ som vid hög sympatisk aktivitet kommer behöva vidgas, vilket exempelvis är muskulära artärer.

Nervsystem	Sympatiska	Parasympatiska
Luftvägar, kärl	Alfa-1-AR via noradrenalin och adrenalin Vasokonstriktion	NO, kväveoxid kotransmittor och acetylcholin primär. Vasodilatation
Luftvägar, glatt muskulatur (bronker)	Beta-2-AR via adrenalin från binjuren Bronkdilatation	M3-R via acetylcholin Bronkkontstriktion

Luftvägar, Körtlar	Pga vasokonstriktion samt inhibering av PS → minskad utsöndring av mucus.	M3-R via acetylkinolin Ökar sekretion av slem
Kärl (perifert)	Alfa – AR Vasokonstriktion (Hud och kärl) Framförallt i prekapillära resistenskärl.	NO och VIP Vasodilatation (vissa resistenskärl)
Kärl (muskler)	Beta-AR via adrenalin och noradrenalin Vasodilatation	Acetylkinolin Vasokonstriktion
Hjärtat	Beta-1-AR Ökad kontraktilitet (inotropi) → cAMP ökar inflöde av Kalcium. Ökad frekvens (kronotropi). Snabbare AVN överledning (mer cAMP ger fler funny currents → ökad frekvens) samt kortare kontraktionstid (flipped classroom)	M2-R Sänkt frekvens Långsammare AVN överledning

HJÄRNAN

LIMBISKA SYSTEMET

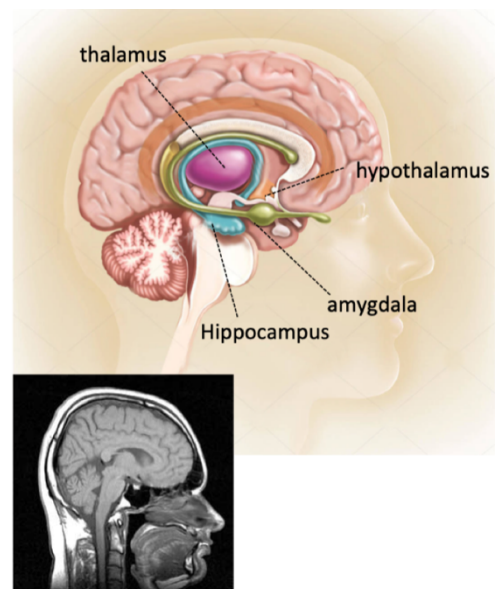
Det limbiska systemet är även känt som den gamla delen av hjärnan, vilken är väldigt lik hos många däggdjur. Detta system består av olika kärnor med olika funktion:

Hypotalamus: Koordinerar hormonella och nervösa funktioner i hjärnan, vilket exempelvis kan beröra energiomsättning eller inre organfunktioner (ex. blodtryck).

Thalamus: På- och avslagningsstationen mellan cortex och de andra delarna av hjärnan och nervsystemet. Detta område behandlar bland annat känsel, aktivitetsgrad, inläring och minne.

Amygdala: Området behandlar bland annat känslor, aggressivitet, sexualitet, ångest och sociala funktioner.

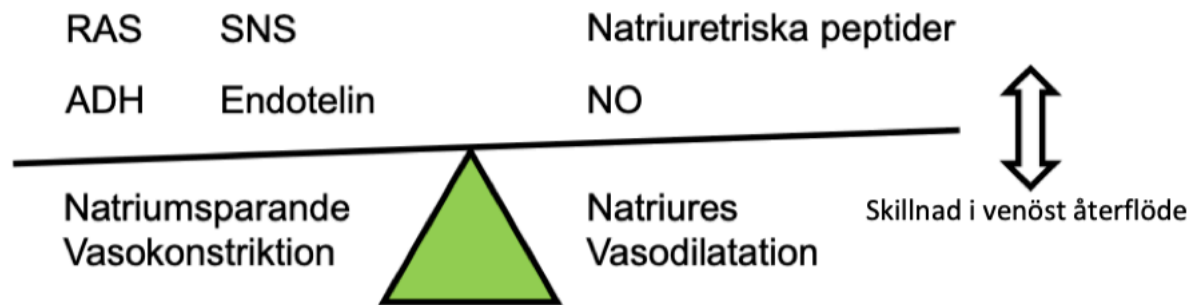
Hippocampus: Behandlar rumsuppfattning och minne samt agerar, liksom thalamus, på- och avslagningsstation mellan olika delar i hjärnan.



BLODTRYCKSREGLERING

Blodtryck = CO x TPR vilket innebär att blodtrycket kan påverkas av reglering av hjärtminutvolymen och faktorerna som går där under (t.ex blodvolymen och hjärtfrekvens). Det kan även påverkas av alla faktorer som reglerar motståndet i kroppen (t.ex radien på kärlen). Därav kan blodtrycket i kärlen regleras genom **vasokonstriktion** (glatt muskulatur kontraherar → inre diameter minskar) och **vasodilatation** (glatt muskulatur relaxerar → inre diameter ökar). Både vasokonstriktion och -dilatation kan beskrivas som **myogena reaktioner**.

Det är viktigt att det råder balans mellan olika regleringssystem, likt bilden visar.

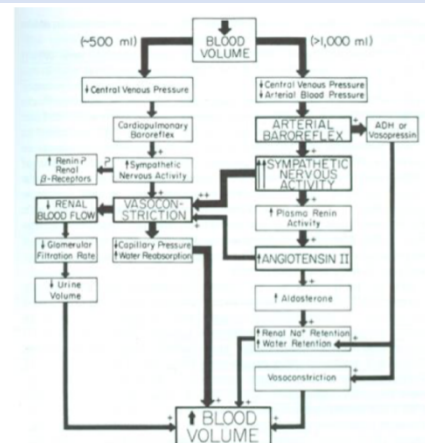


KARDIOVASKULÄRA SYSTEMET

Detta system är beläget i medulla oblongata har till funktion att skapa lämpliga miljöer för metabola vävnader genom utbyte av gaser, vatten, näringsämnen och restprodukter. Vissa kärlbäddar har också "icke-metabola" funktioner som:

- Glomerulära kärl i njuren som filtrerar primärurin
- Kärlbäddar i huden som reglerar temperatur

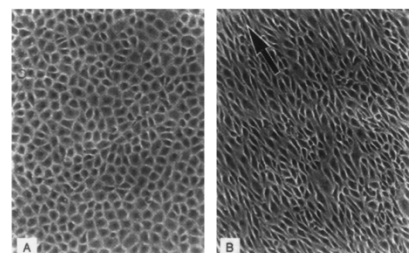
En viktig reglerbar parameter i det kardiovaskulära kontrollsystemet är systemets medelartärtryck (MAP). Detta tryck behöver hållas konstant och tillräckligt högt för att säkerställa glomerulär filtration (i njurarna). Varje enskilt organ kan bidra till detta genom dess funktion att kunna reglera det lokala blodflödet. Detta görs genom ökad eller minskad resistens i lokala arterioler. Utöver lokal reglering finns det även reglering under kort och lång tid. En vanlig synonym till detta är "vasomotorcentrum".



ENDOTELET

Endotel är det enkla cellager som bekläder blodkärlens insida och utgör, allt som allt, en totalarea av mellan 4000-7000 m². Endotelet är viktigt för kroppen då det har autokrina, parakrina och endokrina effekter. Det består av många receptorer med en mängd olika mediatorer (kemiska signaler) som påverkar.

Vid odling av endotelceller i en petriskål kommer de anta en tegelliknande form, till skillnad från om de utsätts för blodflöde (enligt pilen på bilden). Då kommer cellerna istället ställa in sig efter flödet.



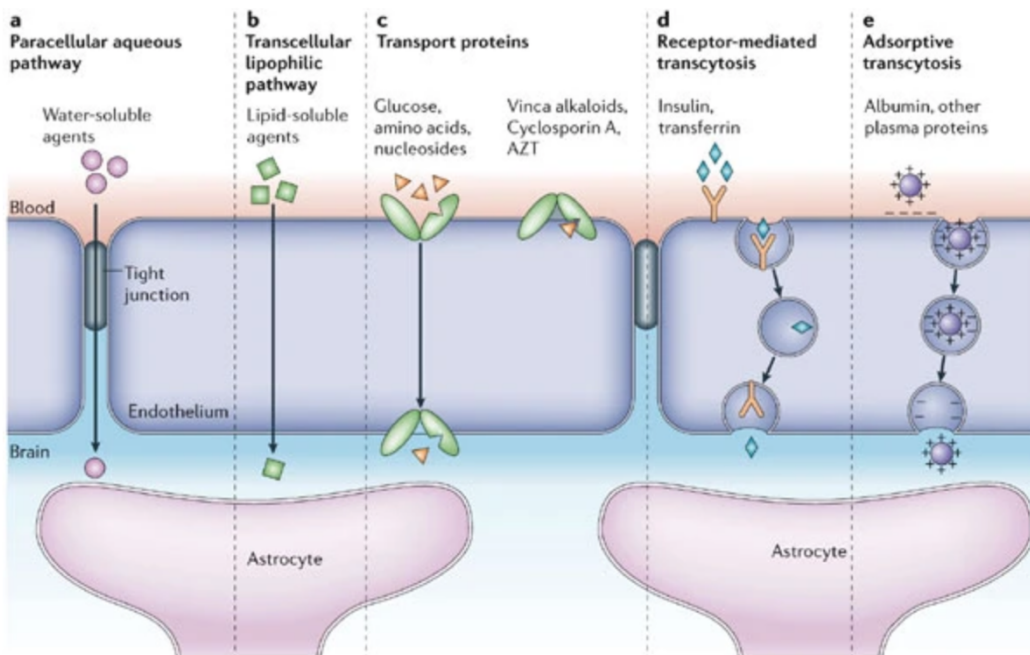
PERMEABILITET

Permeabilitet betyder genomsläpplighet och gäller alla ämnen, inte bara vatten. Permeabiliteten varierar mellan olika organ och vävnader, där bland annat blod-hjärnbarriären har låg permeabilitet medan lever och njure har hög permeabilitet. Den låga permeabiliteten hos blod-hjärnbarriären är ett livsviktigt skydd för att minimera risken för skador på CNS av exempelvis toxiner. Detta medför dock en svårighet för verksamma läkemedel till CNS. Dessa måste vara av en viss kemisk karaktär för att överhuvudtaget kunna nå CNS. Blodhjärnbarriären hålls impermeabel av adherence junctions samt tight junctions. Permeabiliteten är på så vis **kontrollerad**, där endast CO_2 , O_2 , glukos och aminosyror tillåts ta sig igenom. Levern och njuren som i motsats hade hög permeabilitet är mer utsatta för toxiner och tungmetaller. Detta på grund av att dessa system skadar kroppen från farliga ämnen, men vid för höga doser (som vid förtäring av giftsvamp) kan lever och njuren skadas och till sist lägga av → INTE BRA!

Det finns fem olika vägar, mellan eller igenom, endotelcellslagret:

- Paracellulär väg** är den genomfart som just namnet beskriver. Ämnen tar sig mellan endotelcellerna med dess koncentrationsgradient. Dessa ämnen måste vara vattenlösliga och mindre än 3 nm. Genomfarten mellan cellerna kan påverkas av mängden tight junctions, vilket innebär att många tight junctions → försvårad genomfart.
- Transcellulär lipofilisk väg** har också ett väldigt beskrivande namn, eftersom ämnena behöver vara fettlösliga. Mindre och fettlösliga ämnen diffunderar, med koncentrationsgradienten, lättare än större fettlösliga ämnen. Joner tar sig INTE förbi.
- Transportproteiner** transporterar ämnen som glukos, aminosyror och nukleotider med dess koncentrationsgradient.
- Receptormedierad transcytos** inleds när ett ämne binder en receptor vid apikala cellmembranet, som då omsluts av en clathrinmedierad vesikel. Vesikeln förs därefter till det basala membranet där vesikeln fusear med cellmembranet och på så vis släpper vidare ämnet. På detta sätt fraktas ämnen som insulin och transferrin.
- Adsorptiv transcytos** innebär att laddade ämnen, som exempelvis olika proteiner, binder till laddade delar av cellmembranet, vilket leder till att en clathrinmedierad vesikel skapas. Vesikeln förs sedan, liksom (d.) till den basala delen där den till sist frisätts.

a, c och d kan kroppen självant styra permeabiliteten över. Detta genom bildandet av exempelvis fler respektive färre tight junctions eller receptorer. b och e kommer dock förbli oförändrade, oavsett vad cellen gör.



VASKULÄR TONUS

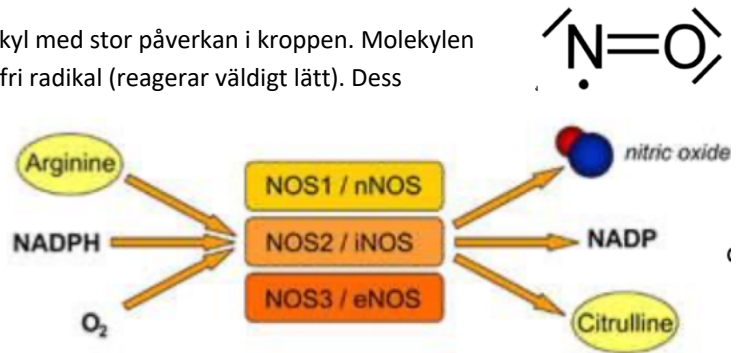
Endotelet är inte ett passivt vävnadsskikt utan inblandat i många aspekter av kroppens biologi. Tonus är beteckningen på den muskelspänning som normalt finns i en muskel. Endotelet kan styra kontraktion, men i friska blodkärl kommer endotelet i huvudsak styra relaxationen.

Typ	Mediator	Effekt
Endotel-beroende relaxation	Kvävemoxid (NO)	» Får glatt muskulatur runt blodkärl att slappna av → dilatation » Bildas i endotelceller » Stimuleras vid ökat blodtryck och Shear stress
	Prostacyklin (PGI ₂)	» Stimulerar kärldilatation av kapillärer och mindre arterioler » Hämmar trombocytaggregation (ihopklumpning)
Endotel-beroende kontraktion	Endotelin-1	» Produceras i huvudsak i endotelceller » Får blodkärl att konstriktura » Höjer blodtrycket
	Angiotensin II	» Bildas av enzymet ACE, vilket är beläget i endotelet » Får glatt muskulatur runt blodkärl att dras ihop → konstriktion » Frisättning av aldosteron (binjure)
	Tromboxan A ₂	» Inducerar vasokonstriktion » Faciliterar trombocytaggregation

	Fria syre-radikaler	» Motverkar NO genom reaktion med dem
--	---------------------	---------------------------------------

KVÄVEMONOXID

Kvävemonoxid är en liten och fettlös molekyl med stor påverkan i kroppen. Molekylen har en oparad elektron, vilket gör den till en fri radikal (reagerar väldigt lätt). Dess halveringstid är kort, 2-3 sekunder, och har därför endast en lokal påverkan. Vid bildandet av kvävemonoxid kommer aminosyran arginin, tillsammans med syrgas och NADPH att reagera med varandra och bilda kvävemonoxid, NADP^+ och citrullin. Hela denna reaktion katalyseras av ett enzym från gruppen NO-syntas (NOS).



Av NOS finns det tre isoformer:

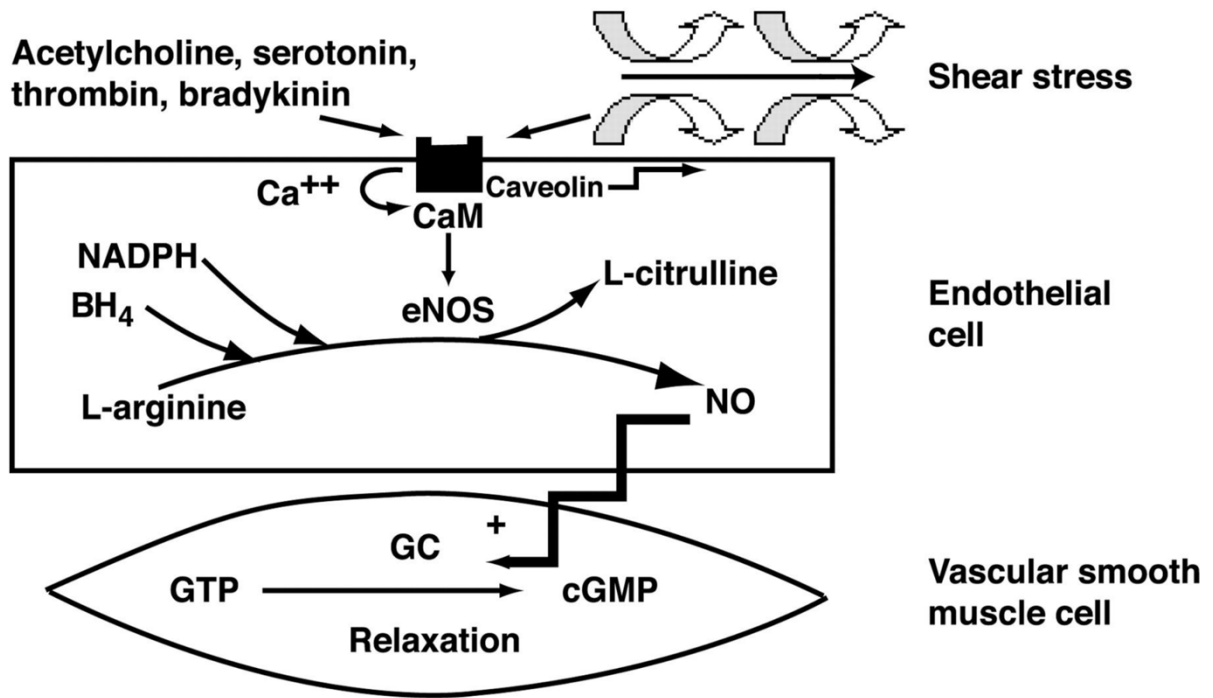
- eNOS, endotel NOS finns i endotelet
- nNOS, nerv NOS finns i nerverna
- iNOS, inducerbar NOS som induceras vid inflammation

eNOS och nNOS kan tillsammans beskrivas som cNOS, vilket betyder konstitutivt NOS. Detta innebär att det alltid i vårt endotel kommer finnas en låg mängd av NOS, vilket därmed konstant ger blodkärlen en viss relaxation. Vid ytterligare stimulans från receptorer eller Shear stress kommer produktionen att öka. En skillnad mellan cNOS och iNOS är att cNOS är Ca^{2+} -beroende, vilket inte iNOS är.

Ett händelseförlopp visas på bilden nedan där receptorer stimuleras av mediatorer och Shear stress, vilket leder till en ökad Ca^{2+} -halt i cellen. Vid träning uppkommer en ökad Shear stress, vilket medför att endotelet behöver hjälpa sympatikus med vasodilatation. Exempel på mediatorer samt dess receptorer (G-proteinkopplade receptorer), vilka alla höjer Ca^{2+} -nivån är bradykinin+BK₂, serotonin+5-HT och östrogen+ER-alfa.

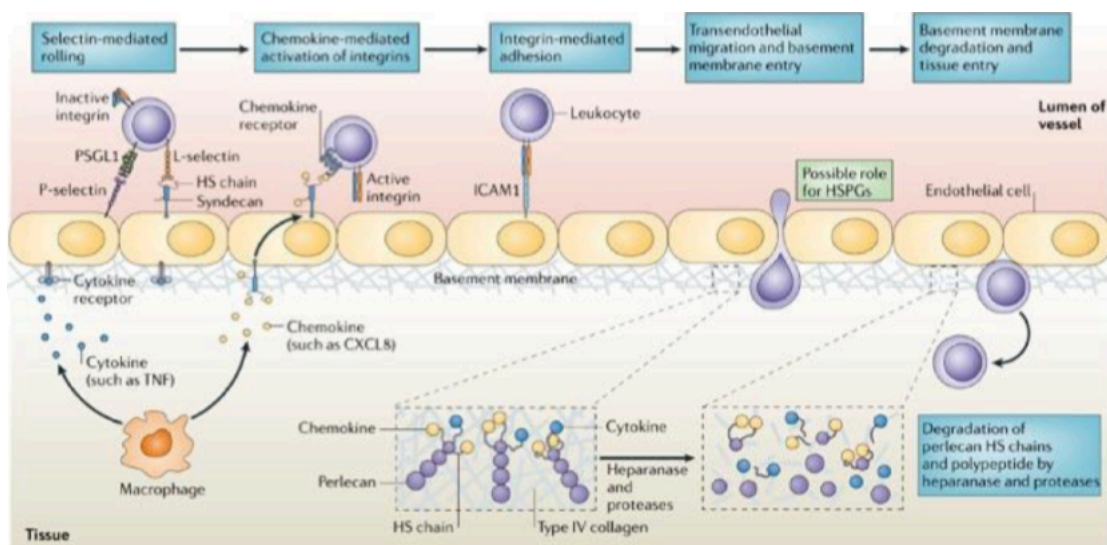
Detta triggar aktiviteten av eNOS så att NO bildas i högre grad. NO diffunderar lätt till den glatta muskelceller och binder till enzymet **guanylatcyklas (GC)**, vilket konverterar GTP till cGMP. cGMP kommer i sin minskade Ca^{2+} -nivåerna → muskeln relaxerar.

NO kan även diffundera ut i blodkärlslumen och där diffundera in i trombocyter. Samma reaktion med guanylatcyklas äger rum där, men cGMP har där en hämmande effekt på själva trombocytoproduktionen.



INFLAMMATION

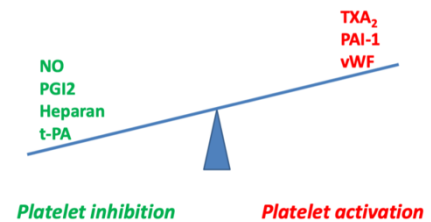
Vid en inflammation är det många faktorer som spelar in och i detta avsnitt kommer därför endast endotelets roll att tas upp. Vid inflammation kommer **NO** att bildas. NO ger upphov både till vasodilatation så att mer blod kan föras till det inflammerade området (därför vi blir röda) samt till en ökad permeabilitet för vita blodkroppar (leukocyter). Även en ökad mängd **cytokiner** kommer att bildas, vilka står för leukocytrekryteringen till platsen. Vanliga cytokiner är **MCP-1**, **GM-CSF** samt **IL-8**. Till sist kommer även **adhesionmolekyler** att bildas, vilka har i uppgift att bromsa ned leukocyterna som kommer med en hög hastighet i blodet. Inbromsningen kan inte ske av enbart en molekyl, utan kommer utgöras av flera. En leukocyt kommer därför att binda/lossna/binda/lossna till adhesionmolekylerna, vilket leder till en successiv inbromsning av dem. Under inbromsningen ser det ut som att leukocyterna rullar och därför kallas denna process för "rolling". Vanliga adhesionmolekyler är **ICAM-1**, **PECAM-1** och **E-selektin**.



HEMOSTAS

Hemostas eller blodstillning är cirkulationssystemets förmåga att med hjälp av kroppens egna eller främmande medel kunna stoppa blödningar. Blodets förmåga att kunna koagulera är centralt i hemostasen.

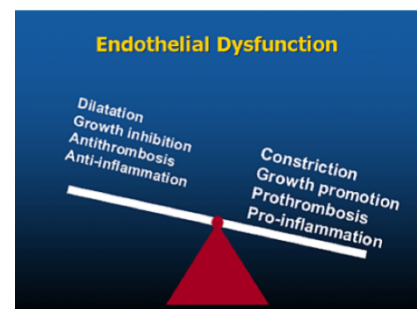
I friska kärl ser endotelet till att trombocyter (blodplättar) i normalfall är inhiberade, vilket är viktigt för att minimera risken för blodproppar. Detta illustrerar gungbrädan på ett bra sätt till höger, där de trombocytinhiberande mediatorerna väger tyngre än de trombocytaktiverande. Vid förstört endotel (skär sig i fingret) börjar gungbrädan tippa över en aning för att på så vis stimulera trombocyter och därmed även kunna stoppa blödningen.



DYSFUNKTION AV ENDOTEL

Vid endoteldysfunktion kommer biotillgängligheten för NO att minska, vilket påverkar effekterna likt gungbrädan till höger visar. Detta kan orsakas av bland annat:

- Ateroskleros (åderförfettning)
- Hypertoni
- Rökning
- Hyperkolesterolemi (hög kolesterolnivå)
- Hög ålder



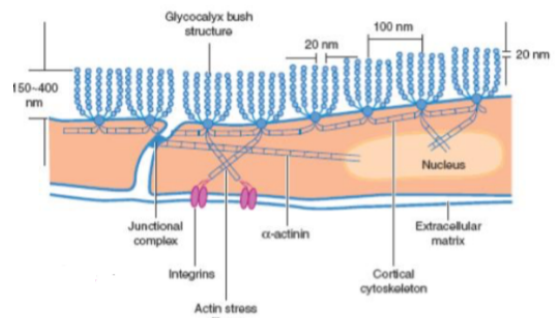
LOKAL REGLERING

REGLERING AV TPR

Kapillärerna utgör den största delen av tvärsnittsytan i cirkulationssystemet. Resistenskärl, dvs små artärer och arterioler, kan dilateras och kontraheras efter behov för att på så sätt reglera blodtrycket. Själva dilatationen och konstriktionen är följder av myogena reaktioner.

Uppe till höger syns bild på endotelceller som täcker kärlen och ligger mot lumen där blodet flödar. Mest apikalt på dessa celler ligger glycocalyx-brush-boarder-strukturer. Dessa detekterar:

1. Exakt flöde
2. Eventuella förändringar i flödet



Informationen förmedlas sedan via cytoskelettet till cellkärnan samt omkringliggande celler. Vid väggstress så kommer endotelet lokalt kunna trigga dilatation/konstriktion.

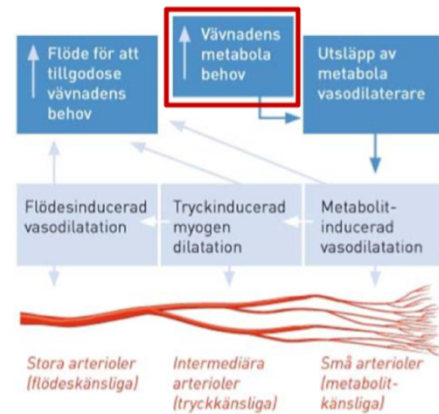
Utöver att reglera motståndet kan perifer vasokonstriktion/dilatation reglera den blodvolym som når hjärtat!

WALL SHEAR STRESS OCH KVÄVEMONOXID

Skjuvstress, WSS eller Wall Shear Stress beskriver blodets påverkan på endotelet. **Föreläsare:** "Tänk friktion mellan blodkropparna och endotelet. Ökad flöde kommer skada en större friktion mot endotelet". Med ökad flödes hastighet eller vid minskad radie ökar därför WSS. NO frisätts då från endotelet vilket ger vasodilatation som minskar WSS. NO verkar enbart lokalt på grund av har snabb halveringstid. Shear stress är inte farligt, utan nödvändigt. Låg Shear stress kan leda till ateroskleros (åderförfattning) och inflammation.

KEMISK-METABOL KONTROLL

Vid försämrat blodflöde ansamlas metaboliska restprodukter vilket ger förändrat pH (ökat) och försämrat tillskott av näring och syre. För att spola bort restprodukter samt få tillbaka näring så kommer kärlen kraftigt dilatera.



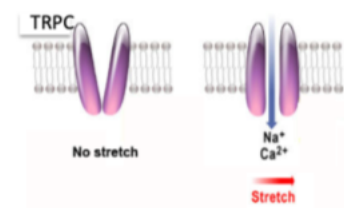
ETT BRA EXEMPEL

När en person ställer oss upp efter att ha suttit eller legat ned kommer gravitationen öka blodtrycket nere i fötterna. **Myogena reaktioner** kommer då inducera vasokonstriktion så att ett normalt blodflöde bibehålls i kroppen. Börjar personen sedan med tåhävningar så kommer produktionen av laktat leda till att pH sjunker. Detta kommer resultera i en **kemisk-metabolitinducerad** lokal vasodilatation. Ökat blodflöde kommer leda till ökad **Shear stress** och därmed NO utsöndring, vilket i sin tur återigen leder till vasodilatation.

KORTTIDSREGLERING

Korttidsregleringen fungerar genom neural feedback genom reflexbanor och utgår från baroreceptorer som reagerar på sträckning. Högtrycksreceptorer finns i karotider och aortabåge och reagerar på ökat tryck. Lågtrycksreceptorerna reagerar på fyllnadsgraden i förmak och kan därmed reagera på hypovolemi.

Högtrycksreceptorerna är mekaniska receptorer, vilka i själva verket är fria nervändar med massvis av tryckkänsliga jon-kanaler kallade TRP-kanaler. Vid sträckning i väggen öppnas TRP-kanalerna, vilket leder till ett inflöde av Na^+ och Ca^{2+} som i sin tur signalerar detta till CNS via **nervus vagus** (baroreceptorer i aorta) och **nervus glossopharyngeal** (baroreceptorer i karotiderna).



Ökning av MAP kommer sända signaler (minskad sympatisk tonus och ökad parasympatisk tonus) som strävar efter långsammare hjärtfrekvens och **minskad kontraktilitet** (= minskad cardiac output) samt **minskad perifer resistens** (= vasodilatation). **Tonus** är ett annat ord för spänningen över väggen. Beror av mängden vätska i kärlen och kan regleras genom kontraherande eller relaxerande glatt muskulatur.

Minskning av MAP kommer istället sända signaler (ökad sympatisk tonus och minskad parasympatisk tonus) som strävar efter ökad hjärtfrekvens och ökad kontraktilitet samt ökad perifer resistens (= vasokonstriktion).

Lågtrycksreceptorerna lokaliseras allra främst i höger förmak och kammare samt i lungartärerna. Dessa registrerar därför tryck (sträckning) i hjärtats högra sida och lungkretsloppet (ex. fyllnad före systemkretsloppet). De fungerar på samma sätt som högtrycksreceptorerna, men lågtrycksreceptorerna har störst fokus på **fyllnad**. Dess effekt är således att mobilisera fyllnaden av lågtryckscirkulationen och eliminera vätska.

Ökat blodtryck och ökad blodvolym aktiverar förmaksreceptorerna, som både resulterar i en ökad och minskad sympatisk aktivitet. Ökad hjärtfrekvens och kontraktionskraft är resultat av det ökade sympatiska utflödet, medan det minskade sympatiska utflödet påverkar njurarna således med ökat renalt blodflödet, ökad filtration och ökad diures (urinutsöndring) vilket ger återställd blodvolym. Det motsatta, en förlorad blodvolym, kommer att minska renala blodflödet och bibehålla vätskan.

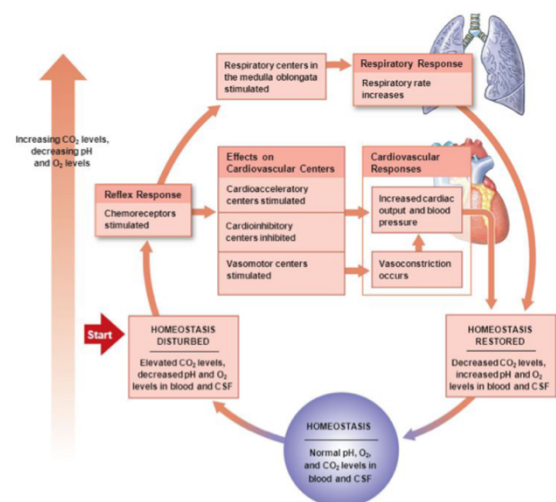
Hjärtfrekvensen regleras av **Bainbridgereflexen**, vilken anpassas efter hur stort det venösa återflödet är.

- » Høgt venöst återflöde → hög hjärtfrekvens
- » Lågt venöst återflöde → låg hjärtfrekvens (bygger på att hjärtat ska hinna fyllas under diastole)

Aktivering av förmaksreceptorerna kommer även resultera i minskad frisättning av antidiuretiskt hormon (ADH) samt ökad produktion av atrisk natriuretisk peptid (ANP).

Kemoreceptorer ingår också bland de receptorer som räknas till korttidsregleringen. De aktiveras av höga koncentrationer CO₂ samt långa pH-värden. Dessa utgör dock en svagare reflex än baroreceptorerna och aktiveras först vid lågt systemiskt tryck, som exempelvis vid chock eller systemisk blödning. Kemoreceptorerna kommer påverka:

1. **Kardiovaskulära centrat**; vilket leder till ökad hjärtfrekvens, ökad hjärtkontraktilitet samt ökad vasokonstriktion. Detta medför i sin tur ökad cardiac output samt ökat blodtryck.
2. **Respiratoriska centrat**, vilket hittas i medulla oblongata. Om detta center stimuleras kommer andningskapaciteten att öka.



Följden av detta kommer bli återställd homeostas där koldioxidnivåerna sjunker medan syrgas och pH stiger.

Signalerna kan gå till sympatiska eller parasympatiska nerver som kan förändra frekvens och kontraktilitet (detaljer ses nedan)

LÅNGTIDSREGLERING

Denna regleringstyp utgörs av endokrina signaler (hormoner) som transporteras i blodet. Tiden det tar för hormonerna att nå effektorcellerna är längre än för nervimpulserna och räknas därför till långtidsregleringen.

Detta system handlar om hur vi kan reglera blodvolymen genom påverkan på njurarnas filtration och diures. Lågtrycksreceptorerna kommer att användas för att informera behov om att förändra volymen. Receptorer i periferin kan vara baroreceptorer (mekanoreceptorer med fria nervändar) som är mindre känsliga och vid hypovolemi trigger RAAS, ADH och sympaticus. Dessa receptorer känner framför allt av **volymminskning** förutom de i hjärta (höger förmak) som känner av **fyllnad**. Baroreceptorer i njurarna ger afferenta signaler vid volymminskning. Receptorer med större känslighet är våra osmoreceptorer.

BINJUREN & SYMPATICUS

Tillhörande det sympatiska nervsystemet finns det speciella neuron som försörjer binjurens medulla, vilken utgår från ryggkota T₈-L₁. Dessa preganglionära neuron innerverar binjuren direkt och kopplar därmed inte om i paravertebrala ganglia. Binjuren kan i sin tur liknas med en ganglie, då denne kommer producera både adrenalin och noradrenalin som sedan frisätts i blodbanan för att till sist nå effektorcellerna och dess receptorer. Effekten skiljer sig INTE från den i synapsen, och kommer därför påverka **kronotropi**, **inotropi** samt **perifer resistens**.

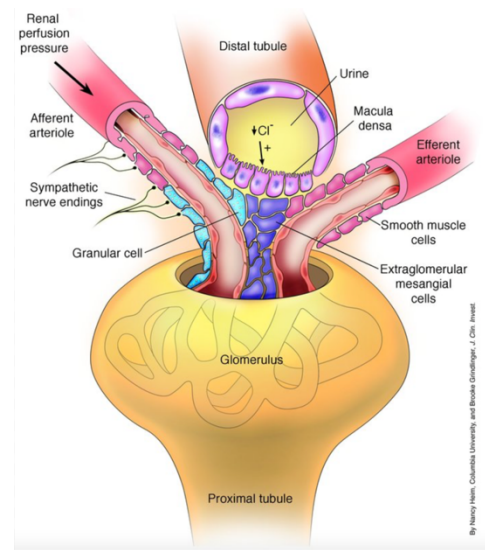
- » Dilatation av stora kärl, ex. till muskler
- » Konstriktion av mindre kärl, ex. i huden

NJUREN

Njuren är en viktig komponent vid regleringen av blodtryck i kroppen. I njurens glomerulus kan enzymet **renin** frisättas ut i blodbanan av den **juxtaglomerulära apparaten (JGA)**. Till glomerulus går en afferent och en efferent arteriöl som för dit och från blod som filtreras och bildar urin här. I och med att tonus i artärerna går att reglera kan man på så vis reglera det hydrostatiska trycket inuti glomerulus vilket i sin tur påverkar hur mycket vätska som kan filtreras genom cellväggen i glomerulus.

Den **juxtaglomerulära apparaten** består av tre olika typer av celler:

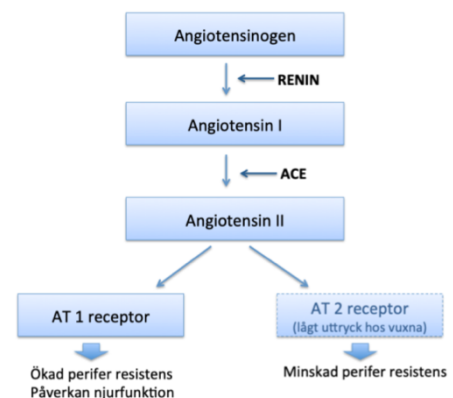
1. Macula densa-celler, vilka tillhör den distala krökta delen av samma nefron (njurens funktionella enhet, bestående av glomerulus med tillhörande kanal).
2. Juxtaglomerulära celler (granulosaceller), vilka kommer sekretiera renin.
3. Mesangiala celler, vilka är släta och muskelliknande celler som sitter fast på väggarna till de små blodkärlen vid njurens glomerulus och längs kärlpolen i den juxtaglomerulära apparaten.



... vilken kommer kunna stimuleras genom tre olika signalvägar:

1. Minskad sträckning av baroreceptorerna i den afferenta arteriolen
2. Direkt sympatisk innervation (direkt från hjärnan)
3. Macula densa-celler registrerar förändringar av saltkoncentrationer i urinen. En sänkning av lumbalt Na⁺ kommer att stimulera frisättning av renin. Vid låg filtration, vilket tyder på låg blodvolym, hinner allt Na⁺ resorberas i proximala tubuli.

Efter dess utsöndring i blodet har renin en betydande uppgift i att enzymatiskt klyva leverproducerad **Angiotensinogen** (propeptid) till **Angiotensin I (Ang I)**. Angiotensin I kommer därefter klyvas vidare till **Angiotensin II (Ang II)** av enzymet **Angiotensin Converting Enzyme (ACE)**, vilket uttrycks i många vävnader såsom lunga, endotelceller och njure. Angiotensin II är den slutgiltiga effektorpeptiden i RAAS (renin-angiotensin-aldosteron-systemet) och kommer verka på Angiotensinreceptorer (AT), vilka man klassificerat som AT1 och AT2. AT1 är den i synnerhet mest uttryckta receptorn av dessa två.



EFFEKTER AV ANGIOTENSIN II

Strävar efter att bibehålla adekvat tryck i systemet, vilket i detta fall handlar om att absorbera vätska för att upprätthålla rätt blodvolym.

Ökad perifer resistens	Påverkan njurfunktion
» Direkt vasokonstriktion (globalt och på effernta) » Sympatikusförstärkning (vi vet ej hur) » Förstärker adrenalinfrisättning (binjure)	» Direkt effekt Na^+ resorption » Frisättning aldosteron (binjure) » Frisättning ADH
↓	↓
Medelsnabb blodtrycksökning	Långsam blodtrycksökning

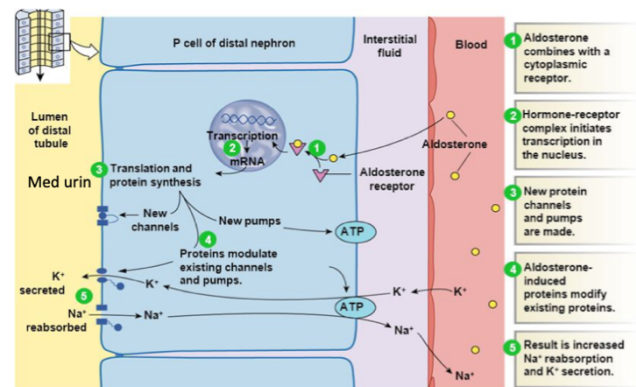
Angiotensin II tillsammans med aldosteron (läs nedan) kommer öka resorptionen av Na^+ till blodet, vilket som följd kommer öka blodvolymen och blodtrycket.

- » Vid MAXAT sympatikuspåslag konstrigerar ÄVEN de afferenta kärlen

ALDOSTERON

Aldosteron är ett hormon som utsöndras från binjurens cortex till blodbanan. Ökat Ang II är med och bidrar till ökad aldosteronfrisättning. Aldosteronet utövar i första hand effekt på K^+ -sekretion och Na^+ -resorption till respektive från blodet, där vatten passivt kommer följa Na^+ .

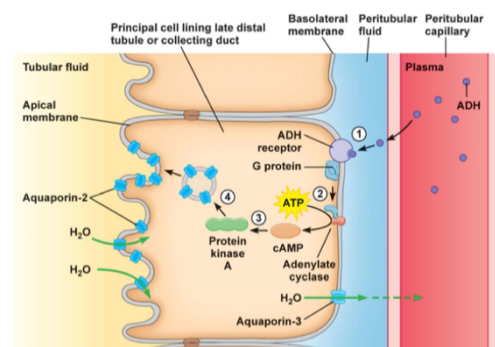
Systemet nedan kommer att aktiveras om blodtrycket sjunker.



1. Aldosteronet kan enkelt diffundera in i dess målceller och binda till intracellulära receptorer i cytoplasman eller i kärnan.
2. Hormonreceptorkomplexet agerar transkriptionsfaktor och initierar ökad transkription av pumpar och kanaler.
3. Translation/proteinsyntes av pumpar och kanaler.
4. Aldosteroninducerade proteiner modifierar redan befintliga pumpar och kanaler.
5. Modifieringen och det ökade antalet pumpar och kanaler resulterar i en ökad Na^+ -resorption och K^+ -sekretion.

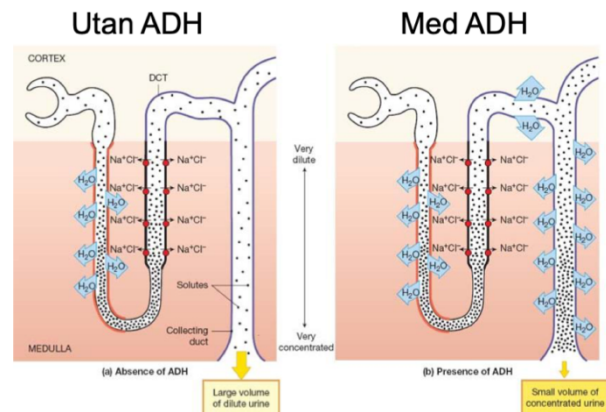
ANTIDIURETISKT HORMON (ADH)

ADH produceras av specialiserade nervceller (SON) i hypothalamus och utsöndras först i neurohypofysens (hypofysens baklob) kapillärnätverk innan det når systemkretsloppet. ADH upprätthåller vätskebalansen och utövar dess effekter på njurar, svettkörtlar och cirkulationssystemet. Effekten utövas genom inbindning till G-proteinkopplade receptorer, vilket startar en second messenger-kedja som i sin tur aktiverar fler aquaporiner både på tubulicellernas apikala samt basala membran → ökad



blodvolym → ökat blodtryck. Följd av detta blir en minskad mängd urin. Permeabiliteten för vatten ökar således genom bildandet och aktiverandet av aquaporin-2, 3 och 4.

Det **osmotiska trycket** beskriver andelen Na^+ i en lösning, och ifall denne är stor indikerar det på låg vätskemängd (i förhållande till löst natrium). En ökning av osmolaritet, vilket med andra ord betyder en ökad Na^+ -koncentration i blodet, stimulerar **osmoreceptorer** i hypotalamus. Vid stimulans sänds nervsignaler ut, vilka både triggar törstcentrat och ADH-utsöndringen. Törstcentrat ökar vattenintaget och ADH signalerar vidare till njurar och svettkörtlar att minimera vätskeutsöndringen genom urin och svett. På dessa sätt kommer blodtrycket successivt återgå till normalt. **Vid höga nivåer av ADH kan även vasokonstriktion triggas för att öka kroppens blodtryck.**



- » Intag av alkohol hämmar frisättningen av ADH, vilket ger en ökad vätskeförlust
- » Nikotin (rökning/snusning) ger motsatt effekt

Dricker man mycket vatten skapas det en låg osmolalitet i såväl den intra- som den extracellulära vätskan, vilket registreras av osmoreceptorer i hypotalamus. Njurarna får reda på detta genom att mindre ADH utsöndras.

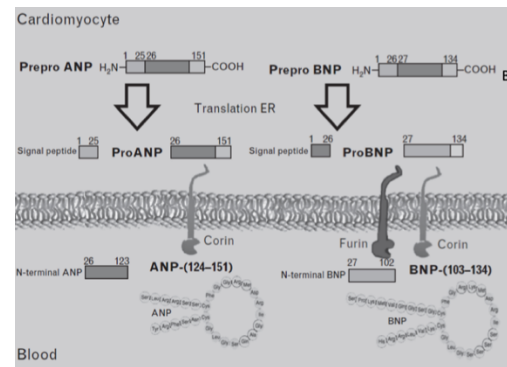
AQUAPORIN

Aquaporin	Hittas	ADH-beroende
1	Apikalt & basalt i nedåtgående delen av Henles slynga samt proximala tubuli	Nej
2	Apikalt i samlingsröret (finns även i distala tubuli, men inte i lika stor utsträckning)	Ja
3	Basalt i samlingsröret	Ja
4	Basalt i samlingsröret	Nej

Finns totalt sett 13 stycken olika aquaporiner, vilka är väldigt små (omkring 30 kDa). Aquaporiner samlas ofta i större antal i speciella regioner på cellytan.

NATRIURETISK FÖRMAKSFAKTOR (ANP)

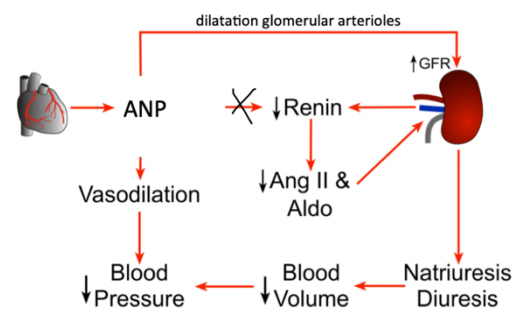
Aktivering av förmaksreceptorerna, vilket sker vid ökad fyllnad, kommer stimulera insöndringen av ANP från förmaksmyocyterna. ANP kommer orsaka bland annat natriures (utsöndring av natrium med urinen), vilket i huvudsak reducerar blodvolymen eftersom vatten passivt följer natrium (mer vätska i urinen). ANP-systemet fungerar således som ett **antagonistiskt** (balanserande) system jämfört bland annat RAAS och sympatikus, det vill säga dem system som vill resorbera vätska till blodet. En annan typ är BNP, vilket också är en natriuretisk peptid från hjärtat. De båda bildas som preprohormon, vilka sedan klyvs till prohormon och till sist aktiveras av membranproteiner. ANP aktiveras av corin och BNP av både corin och furin.



EFFEKTER AV ANP

Ökad natriures → minskad Na^+ -konc. i blodet

- » Inhibition av Ang II ger minskat uttryck av Na^+/H^+ -pumpar i proximala tubuli
- » Inhibition av Na^+ - och Cl^- -transportörer i distala tubuli
- » Inhibition av aldosteroneffekten genom minskat uttryck av ENaC-kanaler (natriumkanal) i samlingsrören



Ökad diures

- » Inhibition av ADH inducerad AQ-2 uppreglering apikalt i DT

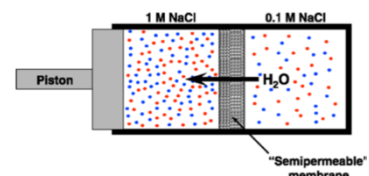
Ökad GFR

- » Vasodilatation av afferent arteriol och vasokonstriktion av efferent arteriol

NJURAR OCH URINVÄGAR

SALT-/VÄTSKEBALANS

I bilden till höger råder låg osmolalitet i höger rum, medan hög osmolalitet i vänster rum. Höger rum har en koncentration av 0.1 M (mol/l) NaCl, vilket när det löser sig i vatten utgör 0.2 osmol/liter då Na^+ och Cl^- släpper varandra. Ett osmotiskt tryck kommer uppstå, där vatten kommer vilja ta sig till det vänstra rummet för att jämna ut koncentrationen lösta partiklar. **1 osmol = 1 mol partiklar = 6.02×10^{23} partiklar**



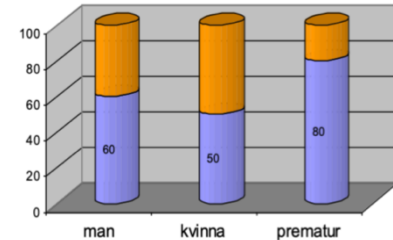
REGLERING AV CELLVOLYM OCH ELEKTROLYTER

Det är viktigt för kroppen att upprätthålla koncentrationsgradienter (K^+ , Na^+ och Cl^-) för att upprätthålla homeostasen i kroppen. Detta görs i huvudsak med Na^+/K^+ -pumpar, vilka reglerar cellens osmolalitet och

volym, samt med Ca^{2+} -pumpar, vilka återställer gradienten efter en Ca^{2+} -beroende signalering. Ca^{2+} kan då pumpas ut ur cellen eller in till ER (i muskelceller). Dessa processer är energikrävande och står för ca 1/3 av cellens totala energiförbrukning.

VATTEN I KROPPEN

En människa består av stor andel vatten (både intra- samt extracellulärt), vilket kan utläsas av diagrammet till höger. Att män innehåller mer vatten än kvinnor beror allra främst på att muskelvävnad är mer vattenrik än fettvävnad. Nyfödda och förtidigt födda barn (prematur) består av större andel vatten då de inte utvecklat svettning eller fullt fungerande njurfunktion.



I kroppen är vattnet fördelat som:

- » Intracellulärt – 64%
- » Interstitiellt – 25%
- » Plasma – 8%
- » Övrigt (ex. led-/pleuravätska) – 3%

Det är viktigt att upprätthålla vattenbalansen i kroppen, vilket görs genom att det dagliga intaget och utsöndringen är lika stora (omkring 2.4-3.2 l/dag).

- » Större intag än utsöndring → positiv vätskebalans → ödem
- » Mindre intag än utsöndring → negativ vätskebalans → uttorkning

SALTER I OLIKA KROPPSVÄTSKOR

Jon	Intracellulärt (mmol/l)	Plasma (mmol/l)
Na^+	12	142
K^+	140	3.9
Ca^{2+}	0.002	2.5
Mg^{2+}	17	0.6
Cl^-	4	101
HCO_3^-	12	24
Fosfater	75	1

Vid undersökning av saltvätskerubbning tas blodprov, då detta även kommer visas där.

BERÄKNING AV SPÄNNINGSSKILLNAD ÖVER VÄGG

Nernst ekvation (förenklad): $61 \text{ mV} \cdot \log\left(\frac{[\text{ute}]}{[\text{inne}]}\right)$. Vi sätter in våra siffror: $61 \cdot \log(100/10) = 61 \cdot \log(10) = 61 \cdot 1 = 61$. Rätt svar: 61 mV.

Hur 10-logaritmer funkar: $\log(10^2) = 2$, $\log(10^3) = 3$ osv.

NJURARNAS UPPGIFT

Vårt blod kommer att samla på sig slaggprodukter som vi måste kunna göra oss av med. Njurarna fungerar som blodfilter och under ett dygn kommer hela blodvolymen att sammanlagt ha klarat av många varv genom njuren. Vi vill alltså att njuren ska kunna sortera ut skadliga ämnen, utan att vi förlorar ämnen som är värdefulla för oss. Njuren har flera funktioner som vätske- samt syra/basreglerare, aktivering av D-vitamin, kontroll av blodtrycket och bildning av EPO.

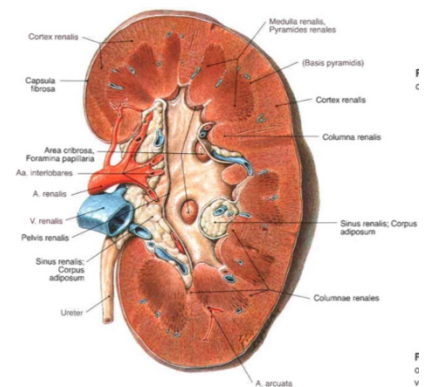
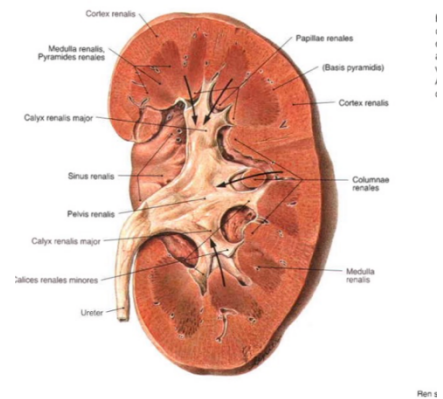
NJURENS ANATOMI

Njurarna är bönmformade, lokaliseras retroperitonealt (är primärt retroperitoneala) samt bilateralt om kotpelaren. De är ca 10-12cm långa och väger omkring 150g. De är även väl skyddade av revbenen och är belägna mellan kotorna T12 och L3 sett till ryggraden. Den högra njuren är belägen något lägre än vänster, som följd av leverns position.

Njurvävnaden kan delas in i cortex och medulla, där märgen är indelad i omkring åtta stycken konformade delar kallade njurpyramider (**pyramides renales**). Pyramidernas "toppar" pekar in mot njurbäckenet (**pelvis**) dit den urin som bildas i njuren tömmer sig. Njurarna omges av en tunn hinna kallas njurkapsel (**capsula fibrosa**).

Beliniskanal (ductus bellini), papilla

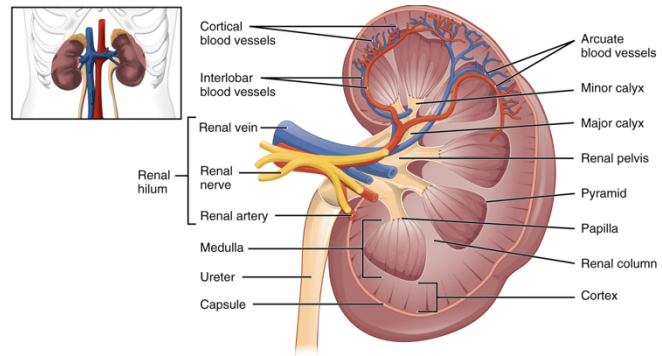
Mesangiala celler, kärlpool



BLODFÖRSÖRJNING OCH BLODFLÖDE

Från **aorta** utgår två stora kärl, ett till respektive njure, kallade **a. renalis dx och sin**. Väl i njuren förgrenar sig artären till **aa. interlobares**, vilka leder ut blodet till njurpyramiderna. Dessa övergår sedan till **bågformade artärer**, vilka i sin tur till sist övergår i **aa. interlobulares**.

Väl inuti njurpyramiderna utgår de afferenta arteriolerna i 90 graders vinkel från aa. interlobulares.



Njurarna dräneras av **v. renalis dx och sin**, vilka mynnar i **v. cava inferior**.

Renalt blodflöde (RBF) utgörs av ca 1,2 l/min, vilket motsvarar 20–25% av hjärtminutvolymen. Av allt detta blod går mesta delen till cortex (90%). RBF kan förändras. Med ökande ålder kommer det att minska, men exempelvis hos gravida kvinnor så ökar denna. Sistnämnda allra främst på grund av en ökad hjärtminutvolym.

Blodförsörjningen till glomeruluskapillärerna sker via njurartären, arteria interlobaris, arteria arcuata, arteria interlobularis och den afferenta arteriolen).

Blodförsörjningen från glomeruluskapillärerna förs med den efferenta arteriolen som delar sig i flera grenar till ett peritubulärt kapillärnät. De juxtamedullära nefronen har också en gren till vasa recta som försörjer märgen med blod. Blodet från nefronet samlas ihop i större vener som till slut mynnas ut i njurvenen.

NEFRON

Njurens funktionella enhet kallas **nefron** och består av ett antal delar. Varje njure består av ca 1–1.5 miljoner nefron. Till varje nefron kommer en afferent arteriol som bildar ett kapillärkärlnystan, **glomerulus**, och sedan lämnar som en efferent arteriol. Nystanet är omgivet av en så kallad **Bowmans kapsel**. Ett samlingsnamn för glomerulus och Bowmans kapsel är **korpuskel**. I glomerulus sker filtration av blodet, vilket bildar primärurin som samlas upp i Bowmans kapsel. Från denna kapsel avgår ett rör som kallas **tubulus**. Röret går ned i märgen (**proximala tubuli**), där primärurinet koncentreras. Längst ned i märgen vänder tubuliröret och går återigen upp mot sin glomerulus (**distala tubuli**). Tubulis ned- och uppgång i märgen kallas för **Henles slynga**. Till sist förenar sig tubulus med andra tubuli till ett samlingsrör → **calyx minor** → **calyx major** → vilket till sist töms i njurbäckenet (pelvis).

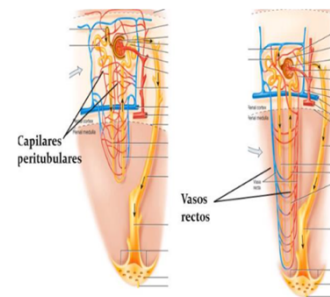
Det bildas dagligen ca 180 liter primärurin. Under passagen genom nefronet kommer vätska att återupptas så att bara ca 1% av primärurinen blir kvar som slutlig sekundärurin (det vi faktiskt kissar ut). Den största delen av resorptionen av vätska sker redan i proximala tubuli i barken. Under färden genom märgen kommer ytterligare koncentrerings ske. Det är inte bara vatten som ska tas tillbaka, utan även andra ämnen som kan tas upp i mer eller mindre utsträckning. Njuren har på detta sätt en mycket viktig funktion i homeostasen (upprätthålla en konstant och gynnsam inre miljö).

TVÅ TYPER

Det finns två typer av nefron, det kortikala och juxtamedullära.

Kortikala är av majoritet och har till främsta uppgift att styra de olika regleringsmekanismerna som njuren utför (t.ex. blodtryck, syra-bas, salt-vatten etc.). De blodkärl som omger dessa tubuli kallas för de **peritubulära kapillärerna** och löper oregelbundet vid tubuli.

Juxtamedullära nefron har som främsta uppgift att koncentrera urin då detta nefron har en så kallad **vasa recta** (blodkärl) som löper längs med nefronet (men med ett flöde i motsatt riktning).

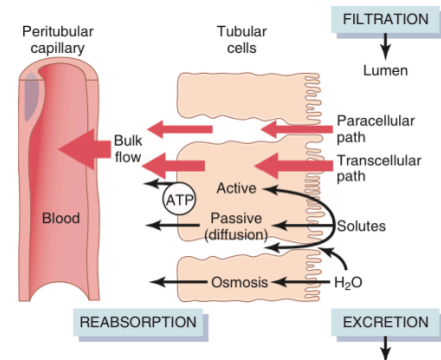


RBF OCH GRF SAMT DESS REGLERING

När det systemiska artärtrycket ligger mellan 80–200 mmHg kommer den glomerulär filtrations hastigheten samt det renala blodflödet att vara konstant. Detta regleras genom tre mekanismer

1. Myogen aktivitet
2. Tubuloglomerulär feedback
3. Andra mekanismer (vasokonstriktorer, vasodilaterande ämnen)

Genom att hålla denna reglering kommer det **hydrostatiska trycket i glomeruli att hållas "konstant"**, och på det sättet möjliggöra att filtrationstrycket alltid är positivt. Det innebär att det aldrig kommer att ske en reabsorption i kapseln eftersom det hydrostatiska trycket aldrig minskar så att det onkotiska trycket "tar över" som vid vanligt utbyte i kapillärerna i kroppen.



GFR beskriver den volym primärurin per tidsenhet som produceras i njurarnas glomeruli. Värdet på detta är ungefär 180 l/dygn respektive 125 ml/min. Av all denna primärurin kommer 2/3 reabsorberas redan i den proximala tubuli och resterande 1/3 i övriga nefronet. Kvar brukar ungefär 1-2 l färdig urin per dygn bli.

Clearance är ett värde som kan bestämma njurens GFR för en substans och betyder rening. Värdet definieras som "den volym plasma som fullständigt renas från substansen ifråga per tidsenhet". Med andra ord speglar det antalet fungerade nefron. Ett sådant test kan gå till enligt följande:

1. Testsubstansen Iohexol injiceras intravenöst
2. Iohexol filtreras fritt i glomeruli, vilket innebär att det varken utsätts för resorption eller sekretion i tubuli.
3. Efter fyra timmar tas ett blodprov där mängden Iohexol mäts. Finns denna substans fortsatt kvar i blodet är inte njurfunktionen adekvat.

Denna process tar dock tid och är kostsam. Den mest använda metoden baseras istället på kreatinin (restprodukt efter muskelmetabolism). Matematiska formler med avseende på bland annat ålder, kön och vikt har tagits fram för att kunna uppskatta GFR.

MYOGEN AKTIVITET

50 procent av regleringen sker genom myogen aktivitet och kan ge effekt redan efter 3-10 sekunder. Utifrån tryckförändringar i den afferenta arteriolen kommer det ske en kontraktion/dilatation i blodkärls glatta muskulatur som respons. Pondera att det sker ett ökat arteriellt blodtryck, då kommer följande hända

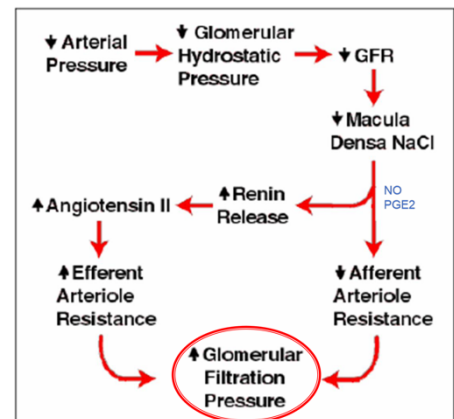
- Trycket kommer att öka i den afferenta arteriolen
- Artärväggen kommer att stretchas
- Känns av myogeniska stretch receptorer
- Medierar detta genom att jonkanaler för Kalcium öppnas
- Kalcium strömmar in från extracellulär vätska till glatta muskelceller
- Vasokonstriktion sker

Detta resulterar i att flödet till den afferenta arteriolen förblir det samma precis som GFR.

TUBULOGLOMERULÄR FEEDBACK

Här sker det en återkoppling mellan distala tubuli saltkoncentrationer till den juxtaglomerulära apparaten genom macula densa. Vi utgår från motsatt scenario som ovan, blodtrycket minskar;

- GFR kommer att minska i och med att nettofiltrationstrycket kommer att sjunka som resultat av det minskande glomerulära hydrostatiska trycket
- Det minskade flödet gör att salterna hinner reabsorberas i proximala tubuli i en onormalt hög mängd.
- Macula densa känner av i distala tubuli
- Den minskade mängden Natrium och klor i lumen på tubuli gör att en reninfrisättning från juxtaglomeruläraceller startar.
- Renin aktiverar angiotensin II som ökar den efferenta arteriolen resistans → vasokonstriktion
- Macula densa aktiverar dessutom NO samt prostaglandiner som dilatera den afferenta arteriolen, dvs verkar endast lokalt

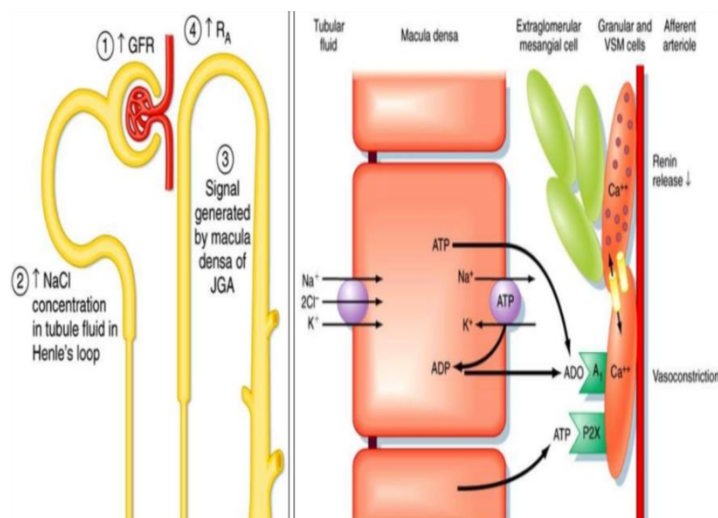


Resultat blir att GFR kommer att öka till normal nivå igen.

Bilden beskriver motsatt situation;

BT ökar = GFR ökar = NaCl-koncentrationen i distala tubuli ökar = Macula densa ger vasokonstriktion lokalt på afferent arteriol samt svag vasodilation på efferent arteriol → minskad GFR

Macula densa svullnar som följd av ökad NaCl koncentration. ATP-importkanalen aktiveras då mot kärlen utanför distala tubuli (Macula densa producerar ATP och kan därför utsöndra mycket)



Detta stimulerar receptorer i afferenta arteriolen (se och läs bild ovan/höger)

- » vasokonstriktion på afferent arteriol
- » reninutsöndringen minskar!!

ANDRA MEKANISMER

Normalt sett kommer sympatikus ha låg stimuli på GFR. När det aktiveras kommer det att finnas alfa-receptorer i juxtaglomerulära celler som stimulerar reninfrisättningen. Sympatikus kan aktiveras av:

- » Angiotensin II som respons på för lågt GFR
- » Vid hårt arbete då blodflödet behöver omfördelas till viktigare organ

Här kommer dilemmat, om syftet är att bibehålla GFR normalt, som angiotensin II har som funktion, vill man ju självklart inte dra samman den afferenta arteriolen så flödet minskar ännu mer. Därav kommer njuren **alltid** vilja motverka detta vasokonstriktion genom sina **vasodilaterare**:

- Prostaglandiner, kvävemonoxid

eNOS kommer som bekant att frisättas konsekutivt vilket därmed **konstant ger blodkärlen en viss relaxation** genom kvävemonoxid vilket då motverkar sammandragningen av den afferenta arteriolen. Dock kommer fortfarande artärer i resterande del av kroppen att genomgå vasokonstriktion i syftet att öka blodtrycket.

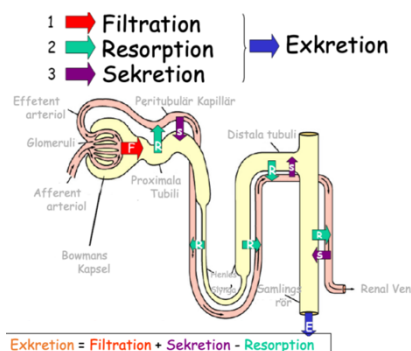
När **sympatikus aktiveras för mycket** kommer balansen tippa över och den afferenta arteriolen kommer att dra sig samman. Detta kan ske som respons på mycket hög fysisk belastning. Sympatikus kommer då agera på alfa-receptorerna i den afferenta arteriolen. Då kommer även lokala vasokonstriktorer att hjälpa till.

De aktiva vasokonstriktorer:

- Noradrenalin, adrenalin, endothelin (endotelet) samt ang II

Framförallt finns receptorer som reagerar på vasokonstriktorer och vasodilaterarna i den afferenta arteriolen, vilket ger störst möjlighet att reglera dem.

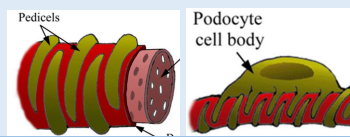
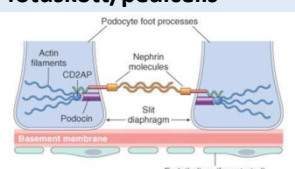
FILTRATION, RESORPTION & SEKRETION



FILTRATION

Glomeruli ligger belagd i Bowmans kapsel varvid **all** filtration sker här. Filtrationen bestäms av kapillärväggarna, dvs hur mycket och vad. Här igenom filtreras stora mängden plasma men barriären förhindrar stora makromolekyler att passera. Barriären består av tre viktiga komponenter. Vad som passerar avgörs av:
laddning, storlek, form

Barriär	Funktion	Övrigt
---------	----------	--------

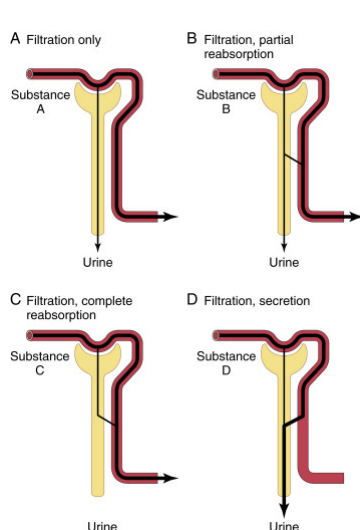
Endotel 	Fenestrerat epitel som endast hindrar blodkroppar	Glykokalix är negativt laddat finns vid brush boarder. Stöter bort negativt laddade molekyler
Basalmembran	Hindrar större proteiner	
Podocyter med fotuskott/pedicells 	Hindrar passage av större peptider (under 70 dalton funkar)	Förbinds av filament bestående av nephrin och podocin molekyler, slitmembran.

Själva filtrationen går till enligt det som redovisas under rubriken "Kapillärutbyte av näring". Njurarna jobbar för att hålla det hydrostatiska trycket konstant, vilket genererar en optimal GFR. I njurarna kommer det hydrostatiska trycket minska marginellt i kapillärerna, medan det osmotiska trycket kommer öka desto mer under. Netto resulterar dock i att en viss del inte resorberas, vilket bidrar till vår urin. Dessa tryck regleras vasokonstriktion och vasodilatation av den afferenta och efferenta arteriolen. **Vid njursten kommer det hydrostatiska trycket i Bowmans kapsel öka, vilket minimerar filtrationen.**

Vid skadad barriär, typ vid en inflammation, blir barriären inte lika effektiv och kan därför börja släppa förbi både proteiner (proteinuria) och/eller röda blodkroppar (hematuria). Skulle en urinsticka ge utslag på antingen erythrocyter eller protein i urinen ska man alltid dra öronen åt sig och kolla upp det.

GLOMERULÄR FILTRATIONSHASTIGHET – GFR

Det finns fyra olika sätt som filtreringsbara substanser kan genomgå i sin passage via nefron



A är ett exempel som de flesta av kroppens avfallsprodukter (från metabolism) tar. En typisk substans som går denna väg är kreatinin som är avfall från kreatinin. *Exkretion = Filtration*

B, denna väg gäller för de flesta av kroppens elektrolyter. Exempelvis natrium och klorid. *Exkretion = filtration - reabsorption*

C, filtreras fritt men allt reabsorberas också och gäller för de flesta näringsämnen som hänger med i filtrationen så de kan återfås till kroppen. Exempelvis aminosyror och glukos. *Exkretion = 0*

D, dessa substanser filtreras fritt och ytterligare mängder av substansen kommer att sekreteras från peritubulära kapillärer. Gäller oftast för organiska syror och baser (mekanism för syra-basreglering). *Exkretion = Filtration + Sekretion*

Glukos reabsorberas i proximala tubuli med Na^+ genom SGLT-kanal (symporter), vilket tillåts då Na^+ diffunderar passivt till följd av lägre koncentration i tubulicellen än i lumen.

RESORPTION

Denna mekanism är avsedd för cellerna att återfå de ämnen som är väsentliga. Mekanismerna bakom detta utgörs av både passiv och aktiv transport. Cellerna i proximala tubuli innehåller rikligt med Na^+/K^+ -pumpar, vilka resorberar ca 80% av natriumet där (åtgår ATP). En följd av detta blir att omkring 70% av allt vatten resorberats när urinen når distala tubuli. Detta beror på att proximala tubuli och den nedåtgående delen av Henles slynga är rikligt försedda med aquaporiner (typ 1), vilka ökar cellmembranets vattenpermeabilitet. Vattnet kommer i dessa delar av tubuli enkelt ta sig tillbaka till blodet på grund av det höga osmotiska trycket i blodet.

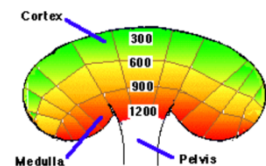
OBSERVERA! Det sker ingen resorption vid glomerulus på grund av det konstanta hydrostatiska trycket. Detta tryck hålls konstant just för att en viss del av blodet hela tiden ska filtreras ut. Nettofiltrationstrycket minskar dock desto närmare den efferent arteriolen blodet kommer.

SEKRETION

Denna mekanism möjliggör att ämnen som inte filtrerats ändå tar sig ut i tubuli. Viktigt att veta är att sekretionen ENDAST består av aktiva transportmekanismer. På detta sätt elimineras substanser som urea och urinsyra och i distala tubuli sker en sekretion av kalium. Sekretionen av H^+ -joner utgör även en viktig mekanism för regleringen av pH.

COUNTERCURRENT MEKANISM

Osmolalitetgradienten i urinen i njurens cortex och medulla skiljer åt. I cortex är urinen isoton (utan osmolär effekt), medan i medulla är den hyperton (den av två lösningar med högst osmotiskt tryck). Osmolaliteten i medulla kan dock variera och detta beror av kroppens behov av att spara vätska eller inte.

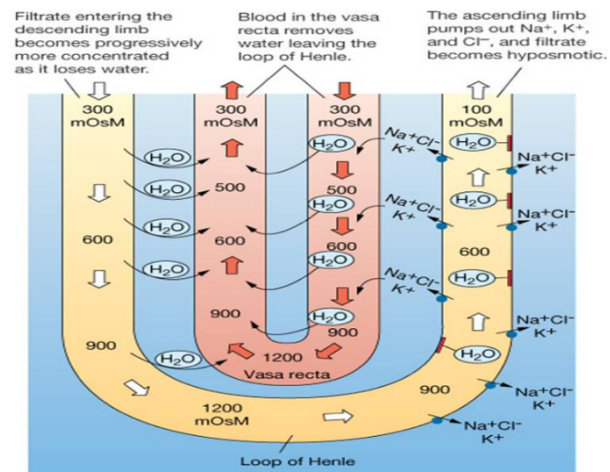


MOTSTRÖMSMULTIPLIKATION

I njurens märg uppstår ett fenomen som kallas för **motströmsmultiplikation**, vilken bygger på att urinen i Henles slynga i den nedåt- och uppåtgående delen av slyngan går i motsatt riktning samt är åtskilda av interstitiet.

Epitelcellerna i den uppåtgående grenen av Henles slynga pumpar ut stora mängder Na^+ och Cl^- från tubuluslumen genom aktiv transport, men är nästintill impermeabla för vatten. Epitelcellerna i den nedåtgående delen av Henles slynga har inga aktiva pumpmekanismer, med de är i gengäld genomträngliga för vatten. När Na^+ och Cl^- pumpas ut från den uppåtgående delen av Henles slynga stannar vattnet kvar, vilket leder till ökad osmolalitet i interstitiet (och blodet). Den ökade saltkoncentrationen i interstitiet (och blodet) drar till sig vatten från den nedåtgående grenen. Vätskan, i tubuli, som strömmar från den nedåtgående till den uppåtgående grenen koncentreras därmed i förhållande till plasman.

Innan Henles slynga är urinen isoton i jämförelse med blodet då en stor mängd både vätska och joner resorberats i proximala tubuli. I den nedåtgående delen av tubuli kommer sedan vatten, genom aquaporin-1 PASSIVT lämna tubuli som följd av den höga osmolaliteten i blodet. Blodets höga osmolalitet beror av att det just varit och vänt längst ned i märgen där både blodet, interstitiet och urinen är som mest koncentrerad. Mer och mer vatten överförs till blodet, vilket gör urinen mer koncentrerad nedåt (allt mer hyperosmotisk) medan blodet blir mer utspädd uppåt (allt mer isoosmotisk). Längst ned kommer urinen vara som mest koncentrerad, då denne avgivit stora mängder vatten. Längst ned är även blodet och interstitiet mest koncentrerat, då dessa upptagit stora mängder joner från den uppåtgående tubuli. Koncentrationen i tubuli kommer därför avta i riktning mot cortex och distala tubuli på grund av den aktiva transporten ut till blodet och interstitiet av joner. Väl vid distala tubuli har så mycket joner överförts till blodet och interstitiet att urinen nu är väldigt utspädd (hypoosmotisk).



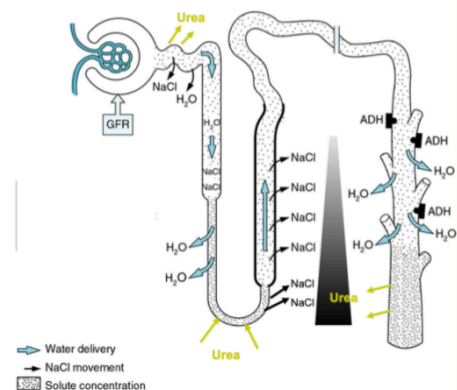
VASA RECTA

Likt presenterat ovan går njurmärgens kapillärer, vid de juxtamedullära nefronen, parallellt med Henles slynga. Detta kapillärnät kallas för **vasa recta** och har i uppgift att bibehålla den höga osmolaliteten i märgen. Blodet i vasa recta tar först, i nedåtgående riktning, upp stora mängder joner och blir därav hyperton. I uppåtgående riktning tar blodet sedan upp stora mängder vatten, späder ut det stora jonupptaget och lämnar njuren som isoton. Eftersom blodet både antrår och lämnar märgen med samma osmolalitet (högre volym, men samma osmolalitet) kan den gradient som koncentrerar urinen djupt ner i märgen bibehållas. Det är viktigt att vasa recta löper i motsatt riktning och i långsamt tempo, för annars skulle osmolaliteten "tvättas bort" snabbt.

DISTALA TUBULI & SAMLINGSRÖRET

I **distala tubuli** fortsätter resorptionen av Na^+ och sekretionen av K^+ och H^+ tar fart.

I **samlingsröret** råder impermeabilitet för Na^+ och Cl^- , men är dock permeabelt för vatten i närvaro av ADH. Aquaporin-2, 3 och 4 är alla beroende av ADH samt är aktiva i denna del. Permeabiliteten för urea är även hög. Den är högre i märgen samt ökar vid ADH-närvaro.



UREA

Urea bildas vid nedbrytning av proteiner! Recirkulationen av urea utgör en viktig komponent för resorptionen av vatten och bidrar med ca 50% av osmolaliteten i märgen. Omkring 40% av den urea som filtreras hittas vanligen i den slutliga urinen, vilket beror på att resorptionen är större än sekretionen genom nefronet. Mängden urea är reglerad av ADH, vilket kontrollerar mängden som resorberas i samlingsröret samt som sekreteras i Henles slynga.

Urea filtreras i glomeruli och i Henles slyngas nedre del sekreteras urea ut i tubuli → ökad koncentration i tubulilumen, vilket bidrar till den höga osmolaliteten i medulla. I den ascenderande delen av Henles slynga

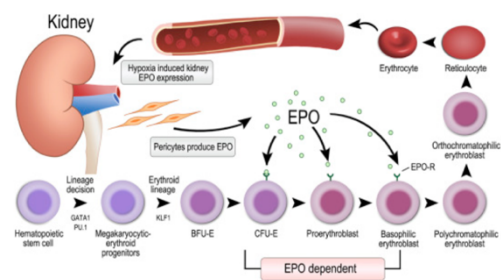
utsöndras Na^+ samt $\text{Cl}^- \rightarrow$ urinen blir mindre koncentrerad. I samlingsrörets början ökar sedan ADH permeabiliteten för vatten, men INTE för urea $\rightarrow$ urinen koncentreras. Längre "ner" i samlingsröret bidrar sedan ADH till ökad permeabilitet både för vatten och urea, där urean passivt diffunderar ut till interstitiet, där det sedan kan återanvändas för att koncentrera urinen i nedre delen av Henles slynga.

OBS! Urea ackumuleras inte, utan en stor del urea kommer även följa med urinen ut.

NJUREN, ETT ENDOKRINT ORGAN

ERYTROPOETIN

Erythropoetin är en glukoprotein som produceras och utsöndras av **pericyter** (specialiserade fibroblaster) i anslutning till de afferenta arterioler till glomerulus i njuren. Epo produceras även till viss del i levern. Utsöndringen av Epo ökar vid hypoxi och anemi, vilket uppfattas av specifika syrgassensorer och är avgörande för vissa steg i erythropoesen som äger rum i benmärgen.



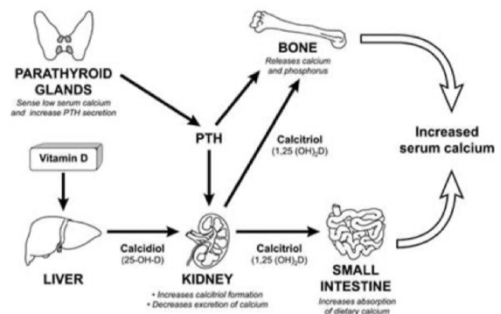
VITAMIN D3

Vitamin D bildas i huden men dess slutaktivering sker i njuren $\rightarrow$ 1,25-dihydroxivitamin D₃. Aktivt vitamin D₃ stimulerar upptag av kalcium, fosfat och magnesium.

PARATYREOIDEA HORMON, PTH

PTH bildas inte i njurarna men har ändå viktiga njureffekter. Det bildas av huvudceller i paratyreoidea och frisätts vid låga kalciumnivåer. Det stimulerar till ökning av Ca^{2+} -koncentrationen genom:

- » Ökad vitamin D₃ produktion $\rightarrow$ ökad Ca^{2+} -resorption till blodet
- » Ökad resorption från skelett.



URINVÄGAR

Från pelvis löper en urinledare/uretär (**ureter**) ned till urinblåsan (**vesica urinaria**). Uretärerna löper retroperitonealt och kommer mynna i urinblåsan snett bakifrån. Genom att mynningen sker snett kommer urinledarna oftast vara lite hopklämda, vilket förhindrar bakflöde. Av samma skäl tömmer sig urinen inte kontinuerligt till blåsan, utan stötvis.

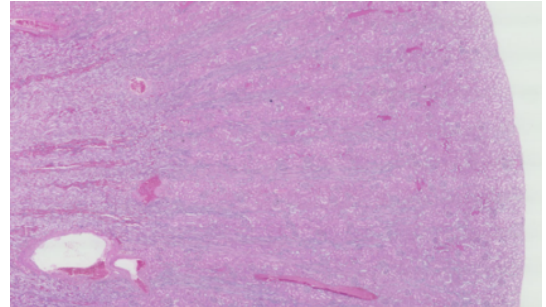
Urinblåsan har en vägg som huvudsakligen är uppbyggd av glatt muskulatur. På insidan finns en särskild sorts epitel, urotel/övergångsepitel, som har möjlighet att ändra form beroende på hur full blåsan är. Från blåsan avgår urinröret (**urethra**) som hos kvinnan är mycket kort, medan längre hos mannen. Vid urinrörets avgång från blåsan finns en sfinkter som ser till att hålla tätt så länge det inte är läge att kissa. Urinblåsan ligger nära intill botten, genom vilken proximala delen av urethra passerar. När det är dags för miktions

(blåstömning) slappnar sfinktern och bäckenbotten av samtidigt som blåsan dras samman → urinet rinner ut genom urethra.

HISTOLOGI – NJURE OCH URINBLÅSA

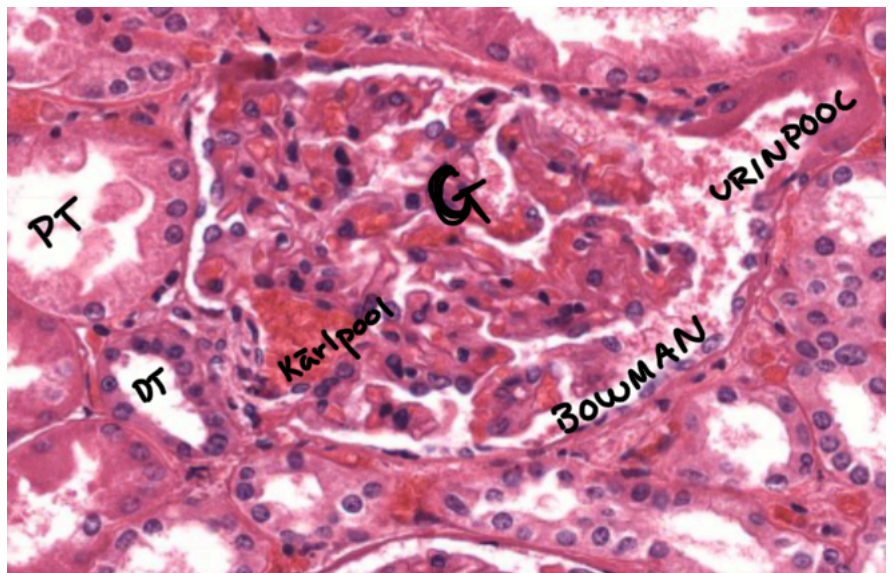
NJUREN

Njuren är ett retroperitonalt organ som är omslutet av en **bindvävskapsel** där binjuren sitter som en mössa uppepå. Där kan man finna **Cortex** med **korpuskler** samt **märgstråk**. Därefter kan man se **märgen** som inte har några korpusklar. Bilden till höger visar märgstråken.



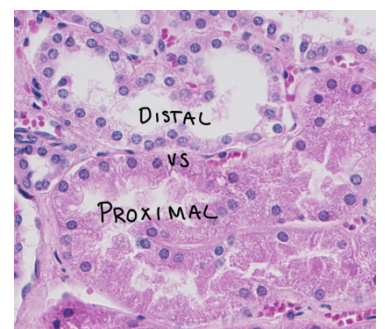
Korpuskel/glomeruli

- » **Bowmans kapsel** → vit halvmåne kring glomerulus
- » **Glomerulus** → ser ut som ett litet nystan
- » **Kärlpool** → i kontakt med parenchymet och JGA
- » **Urinpool** → den vita halvmånen som är bowmans kapsel ser ut att "mynna ut" i något. Där är urinpolen
- » **Mesangialceller och Podocyter**. Svåra att se. Vet bara att de finns vid korpuskeln.



Tubuli

- » **Proximala tubuli** → lummig lumen med mycket villi (brush boarder). Ser nästan ut att vara fylld med något. Kärnorna brukar vara huller om buller.
- » **Henles slynga** – Ser ut som skivepitel, liknar kärl men saknar blod.



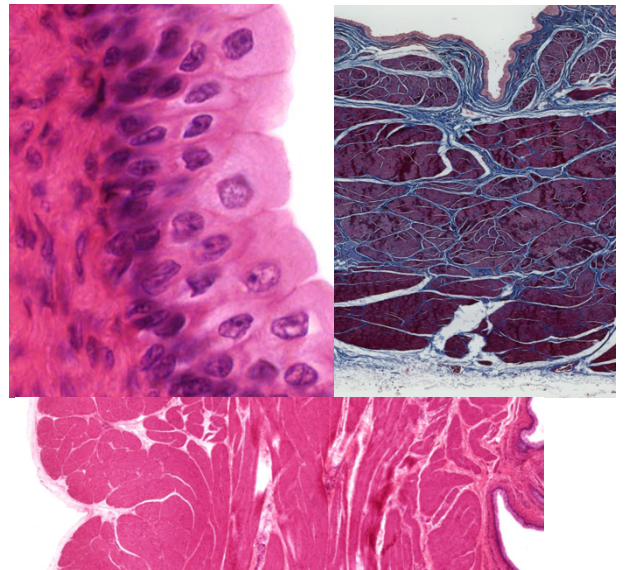
- » **Distala tubuli med macula densa** → klar lumen. Macula densa är svåra att se om inte i ett longitudinellt snitt. Sitter oftast tätare ihop på bara ena sidan av distala tubuli. Om distala tubuli tillhör JGA ska den ligga mot öppningen av bowmans kapsel.
- » **Samlingsrör** → Ljusare färg med kubiskt epitel. Väl definierade gränser. Stråkigare avlånga strukturer som syns bra i längssnitt.



URINBLÅSAN

Mukosa

- » **Urotel med stora paraplyceller in mot blåsans lumen** → tillåter expansion av urinblåsan samt är slitstarkt. Paraplycellerna är ovala som växer från djupare lager innan de mognar på toppen som paraplyceller. Ses till höger.
- » **Lamina propria** → lucker bindväv, mycket elastin och infärgas ofta blått
- » Ingen submucosa



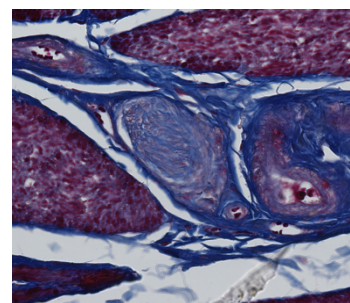
Muscularis externa

- » Tre diffust avgränsade glattmuskellager (long, circ, long)
- » M detrusor → Stor muskel med **mycket kärl**
- » Ses till höger. Är alltså majoriteten av vad man ser på ett preparat

Serosa → enkelskiktat skivepitel i "taket" på urinblåsan, där peritoneum täcker.

Eller adventitia

- » **Nerver** → vågig struktur, oftast i en liten klump, blått i vissa fall.



HEMOSTAS

Hemostas betyder prevention av blodförlust. När ett kärl är avskuret eller har en ruptur arbetar flera mekanismer för att uppnå hemostas: (1) vaskulär kontraktion; (2) formation av en trombocytplugg; (3) formation av en blodpropp som resultat av blodets koagulation (sekundär hemostas); och (4) eventuell tillväxt av fibrös vävnad in i blodproppen för att stänga hålet i kärlet permanent. Kännedom om detta är viktigt då hjärt-kärlsjukdomar är den vanligaste dödsorsaken i Sverige.

- » Trombos = Propp

- » Trombos i ett kranskärl = hjärtinfarkt
- » Lungemboli = Proppar i arteriella blodkärl eller luftvägar i lungan, vilket påverkar systemet så att alveolen inte kan syresätta blodet

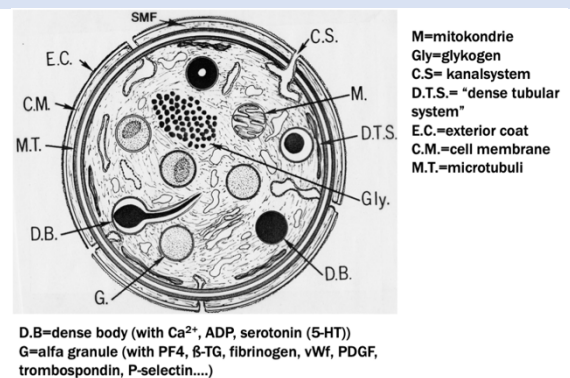
STROKE



TROMBOCYTEN

Varje dag bildas mycket små hål i kroppens kärl som lagas av trombocytplugg. Det bildas alltså inte alltid koagel. De bildas i benmärg genom hematopoes från en så kallad megakaryocyt som fragmenteras och fragmenten är trombocyter.

Trombocyter har saknar cellkärna och kan inte reproducera sig själva. De har en halveringstid på 8-12 dagar. Mer än hälften elimineras av makrofager i mjälten. En trombocyt består bland annat av det som visas på bilden till höger.



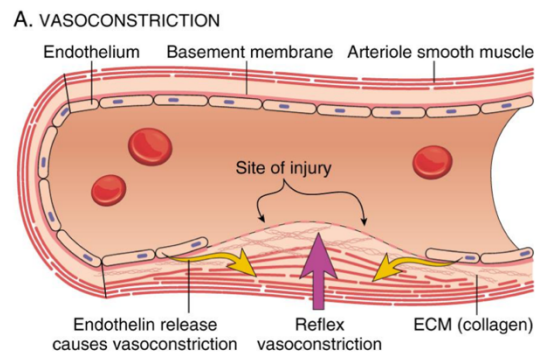
PRIMÄR HEMOSTAS

I blodet cirkulerar mängder av olika blodceller. Strukturellt så kommer de mindre cellerna att, i kärlen, pressas utåt. I trombocyternas fall, vilka är väldigt små (dock inga celler), cirkulerar dem precis där de behövs i blodet. Vid anemi kan detta därför komma att fungera sämre.

Att trombocyterna spelar en avgörande roll i kroppens hemostas har forskning påvisat. Detta genom att visa att blodplasma i ett provrör (utan antikoagulanter) koagulerar inom 20 min, medan ett trombocytfrött blod inte koagulerar alls.

VASOKONSTRIKTION

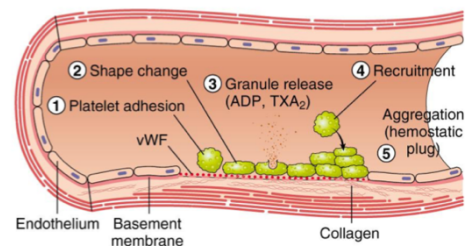
När ett kärl skadas kommer det att stimuleras till kontraktion, vilket underlättar bildningen av koagel/trombocytplugg. Detta beror på att det lätt uppstår turbulenta flöden vid en vasokonstriktion, vilket leder till att trombocyter lättare aggregerar (klumpar ihop sig) och detta distalt om förträngningen. Själva vasokonstriktionen kan komma att hålla i sig i bara minuter upp till timmar.



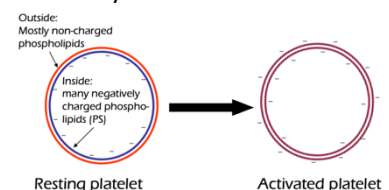
1. **Lokal myogenic spasm**
I större kärl står lokal glatt muskulatur för den största delen av kontraktionen. Endotelin skapar en reflex av vasokonstriktion där skadan är!
2. **Lokal autakoider från skadad vävnad, endotel och trombocyter**
I mindre kärl står autakoider (lokala hormoner) från trombocyter för störst andel av kontraktionen, främst genom vasokonstriktor-substansen tromboxan A₂ (TXA₂). TXA₂ aktiverar även trombocyter (mer om detta senare).
3. **Nervreflexer**
Sensoriska smärtreceptorer eller andra sensoriska impulser uppfattas av CNS som stimulerar kärlet med sympatikusstimulans till vasokonstriktion.

TROMBOCYTPLUGG

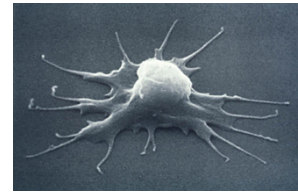
Vid skada på endotelet spelar trombocyterna, likt ovan nämnt, en avgörande roll för dess reparation.



1. **Adherering** - Trombocyterna binder till den skadade ytan, vilket kan bero av flera faktorer:
 - » Vasokonstriktionen och det ökade turbulenta flödet ökar sannolikheten för en trombocyt-endotel-interaktion
 - » Större blodceller (erythrocyter och leukocyter) kommer att trycka ut trombocyterna mot kärlväggen
 - » Adhererande receptorer, där en av dessa är receptorkomplexet **GP1b-IX-V** vilket består av tre proteiner. Dit binder bland annat **von Willebrands faktor** (vWF), vilket även kommer att fästa både till kollagen i den trasiga kärlväggen samt till trombocyterna. Von Willebrands faktor cirkulerar både fritt i blodet som utsöndras från endotelceller vid skada.
 - » Vid denna kollagen-trombocyt-interaktionen kommer den G-protein kopplade receptor att aktivera ett fosforylerande protein i trombocyterna, vilket kommer fosforylera särskilda fosfolipider som i sin tur genom går "flip flop". Det innebär att de vänder sig utåt så att trombocyterna får en negativ yta, vilket möjliggör inbindning av positivt laddade Ca²⁺ och därmed en koncentrerings av kalcium. Denna koncentrerings spelar en avgörande roll i senare skede under den sekundära hemostasen.

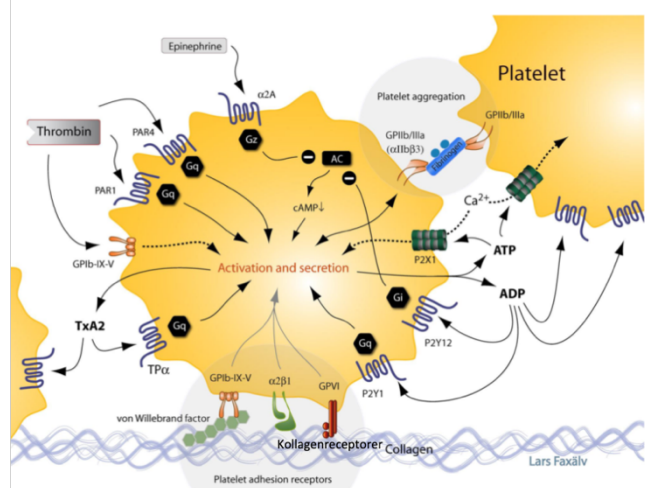


2. **Aktivering** – Trombocyt-endotel-interaktionen kommer få aktinkomponenter i trombocyten att kontrahera, vilket får trombocyten att aktiveras. Detta innebär att den dels ändra form, utsöndrar granule samt även att dess membran polariseras. Bilden till höger visar utseendet på en aktiverad trombocyt.



3. **Utsöndring av granule** – Utsöndringen består av SAC "past, present & future"

- » S – serotonin (past, tidigare steg i hemostas) → vasokonstriktion
- » A – ADP (present, pågående steg i hemostas) → aktivering av fler trombocyter genom verkan på P2Y1-receptorn, vilket leder till att fler degranulerar, formförändras, uttrycker dess pseudopoder och bli "klibbiga". Detta gör att fler och fler aggregerar och därmed skapar en trombocytplugg. Själva aggregationen görs genom att fibrinogen binder till varsin GP2b-receptorer på TVÅ trombocyter.
- » C – Ca^{2+} (future, nästa steg i hemostas) → aktiverar viktiga komplex i koagulationskaskaden (sekundär hemostas)
- » Även TXA_2 kommer utsöndras från trombocyterna, vilket bidrar till vasokonstriktion och trombocyttaggregation.

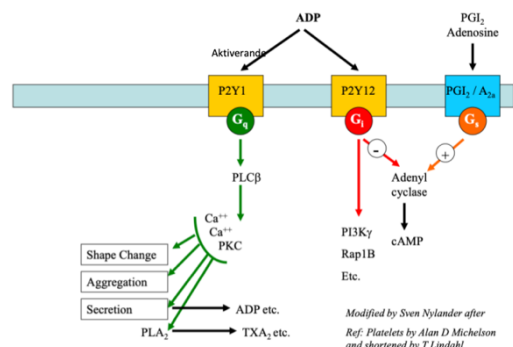


LITE MER AKTIVERING

ADP kommer, efter utsöndring, att kunna binda till två olika receptorer på trombocytmembranet:

P2Y1 är en G-protein kopplad receptor som vid stimulans av ADP aktiverar fosfolipas C, vilket höjer Ca^{2+} -nivåerna i trombocyterna. Dessa förhöjda nivåer kommer leda till formförändring och aggregation. Stimulans av denna receptor kommer även leda till ytterligare utsöndring av ADP samt TXA_2 .

P2Y12 är en annan receptor som ADP kan binda till. En aktiv trombocyt har höga nivåer Ca^{2+} , medan en vilande har höga nivåer cAMP. Detta innebär att en aktiv trombocyt kräver låga cAMP-nivåer, vilket denna receptor förmedlar. Denna receptors G-protein kommer ha en inhiberande effekt på adenylatcyklas, vilket förhindrar produktionen av cAMP.



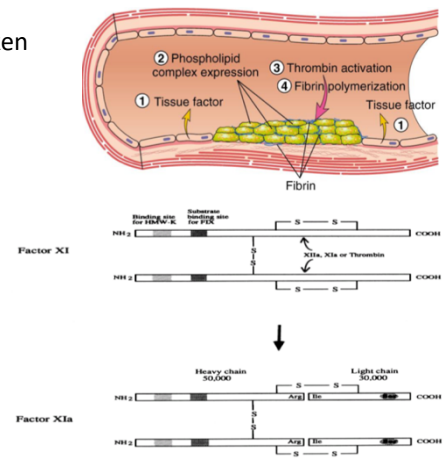
Det är även viktigt att hålla trombocyterna inaktiverade för att förhindra att blodproppar bildas i kärlen. Prostaglandiner och adenosin kan utsöndras från röda blodkroppar och endotel, binda till deras respektive receptorer och därmed stimulera adenylatcyklas till bildning av cAMP → inaktiv trombocyt.

Ytterligare faktorer som aktiverar och stimulerar bildande av trombocytplugg är **TROMBIN** från koagulationskaskaden. Vid inbindning till PAR1 uppstår en snabb men kortvarig Ca^{2+} -utsöndring, medan vid inbindning till PAR4 uppstår en långsam och långvarig Ca^{2+} -utsöndring. Även **ADRENALIN** via α -1-adrenerga-receptorer kommer, liksom P2Y₁₂ att ha en inhiberande effekt på adenylatcyklas. Detta är förklaringen till varför hög stress kan leda till hjärtinfarkt.

SEKUNDÄR HEMOSTAS

Denna del av hemostasen är även känd som koagulationskaskaden, vilken går ut på att bilda fibrin som ska fungera som armeringsjärn. Fibrinet kommer bildas i slutskedet av denna kaskad, vilken tissue factor (vävnadsfaktor), TF, drar igång.

De allra flesta koagulationsfaktorerna cirkulerar som inaktiva proenzymer i blodet, vilka sedan aktiveras vid enzymatisk klyvning. På bilden till höger ses en aktivering av faktor XI, vilket kan göras av XIIa, XIa eller trombin.



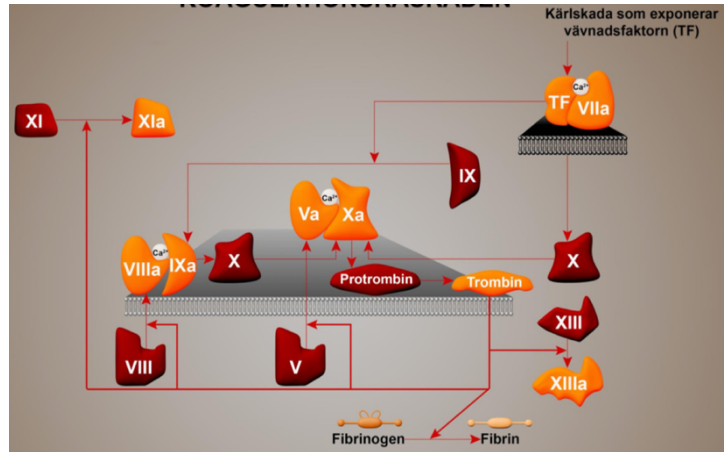
INTRINSIC PATHWAY

Denna kaskad är relativt långsam och initieras av kroppsfrämmande ämnen, exponerat kollagen samt av negativt laddade ytor (följd av polarisationen av trombocytmembranen)

1. Faktor XII aktiveras bland annat vid interaktion med kollagen (följd av brusten kärnvägg) → XIIa
2. Faktor XIIa kommer aktivera faktor XI → XIa
3. Faktor XIa kommer därefter att aktivera faktor IX → IXa, vilket är en viktig komponent i **tenaskomplexet**
4. (Kaskaden kommer efter detta steg fortgå likt i extrinsic pathway. Läs därför vidare under den rubriken.)

EXTRINSIC PATHWAY

Denna kaskad är långt mycket snabbare än intrinsic pathway och initieras av vävnadsfaktor (TF = faktor III), vilken exponeras vid kärlskada. Detta är en explosiv och irreversibel mekanism.



1. Faktor XIIa (som cirkulerar fritt i blodet), Ca^{2+} från trombocyttaktiverin samt exponerad vävnadsfaktor från kärlskada kommer tillsammans utgöra "initieringskomplexet" som aktiverar faktor X $\rightarrow$ Xa
 - » Initieringskomplexet kommer även omvandla lite protrombin $\rightarrow$ trombin, vilket är avgörande för att generera kaskadeffekten
 - » Det kommer även att aktivera faktor IX $\rightarrow$ IXa
2. Faktor Xa, Ca^{2+} från trombocyterna samt faktor Va kommer tillsammans utgöra protrombin-komplexet. Dessa gemensamt kommer klyva protrombin $\rightarrow$ trombin.
 - » Utöver detta kommer protrombin-komplexet även att aktivera ännu mera faktor V $\rightarrow$ Va
3. Faktor IXa (aktiverat av initierings-komplexet eller intrinsic pathway) kommer tillsammans med faktor XIIIa och Ca^{2+} från trombocyterna att utgöra tenaskomplexet, vars främsta roll är att omvandla faktor X till Xa

OBS! SAMTLIGA KOAGULATIONSFAKTORER BILDAS I LEVERN

SAMMANFATTNINGSVIS

- » **Initieringskomplexet**, kommer starta igång aktiveringen av protrombin-komplexet och tenas-komplexet
- » **Protrombinas-komplexet**, kommer aktivera stora mängder trombin
- » **Tenas-komplexet**, via positiv feedback kommer dessa bli fler och fler $\rightarrow$ aktiverar mer faktor X $\rightarrow$ större mängd protrombin-komplex

Den sekundära hemostasen kan delas in i **2 delar**:

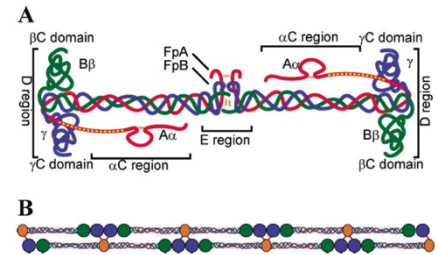
Initieringsfasen vid kärlväggen inleds med initieringskomplexet och avslutas med den lilla mängden trombin (och fibrin) som aktiveras

Förstärkningsfasen på trombocyttorna tar vid efter den lilla aktiveringen av trombin som aktiveras och fortsätter så länge koagulationen fortgår.

TROMBIN

Stora mängder trombin (faktor II) kommer bildas under koagulationskaskaden, vilket kommer inducera bildandet av ett fibrinnätverk som kommer att stärka upp trombocytpluggen. Syntes av fibrinnätverket sker enligt följande:

1. Aktiverat trombin kommer klyva fibrinogen → fibrinmonomerer (**A**), vilket görs genom bortklyvning av fibrinpeptid A respektive B. En fibrinmolekyl består av tre domäner, två D- och en E-domän.
2. Fibrin-monomererna polymeriseras därefter, genom korsbindning med hjälp av faktor XIII, och bildar fibrinfibriller (**B**).
3. Fibrinfibrillerna utgör tillsammans ett fibernätverk.
4. När dessa fibrer förgrenas bildas en gel.



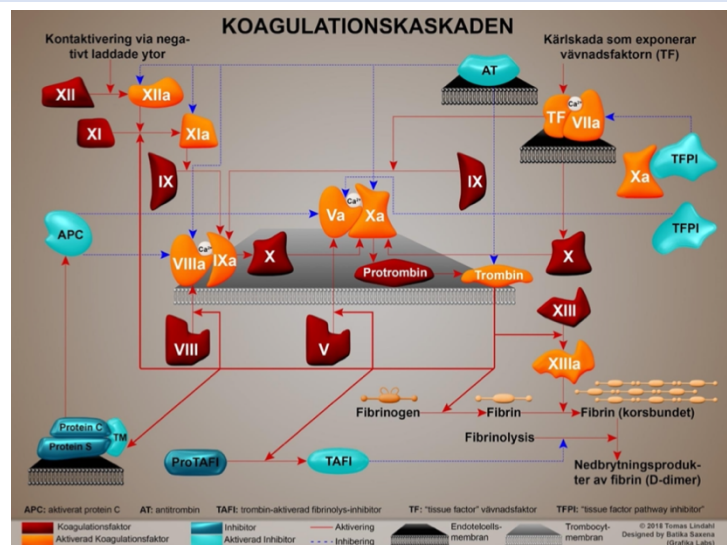
Trombin kommer att aktivera faktor V, VIII, XI, XIII och fibrin.

K-VITAMINETS ROLL

“Koagulations-vitaminet” kommer att agera som co-enzym för att karboxylera protrombin, faktor VII, faktor IX, faktor X, protein S samt protein C. Med detta menas att samtliga nämnda ämnen blir **tvåvärdigt negativt** och kommer därför enkelt att bindas in till Ca^{2+} . Calcium är som tidigare nämnt en viktig komponent i komplexen i koagulationskaskaden!!

ANTIKOAGULATION

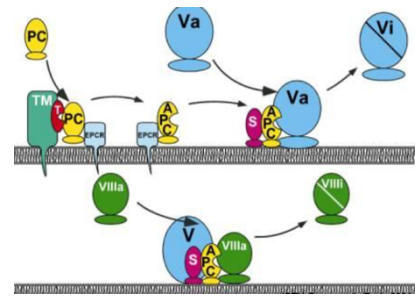
För att undvika spontan bildning av blodproppar samt för att kunna bryta ner/undvika förstoring av koagel har vi ett bra system som agerar för antikoagulation (kroppsegen = endogen).



FÖREBYGGANDE ANTIKOAGULATIONSMEKANISMER

ENDOTELET

- » Trombomodulin är en receptor som lokaliseras på endotelceller, vilket kommer att binda trombin om detta aktiveras vid frisk kärlvägg. Trombomodulinet kommer på så sätt kunna ändra trombinets prokoagulerande effekt till en antikoagulerande effekt. Denna effekt induceras genom att detta trombomodulin-trombin-komplex aktiverar protein C ($\rightarrow$ "aktivt protein C, APC"), som tillsammans med protein S bromsar koagulationen genom att bryta ned ko-faktorerna Va och VIIIa.



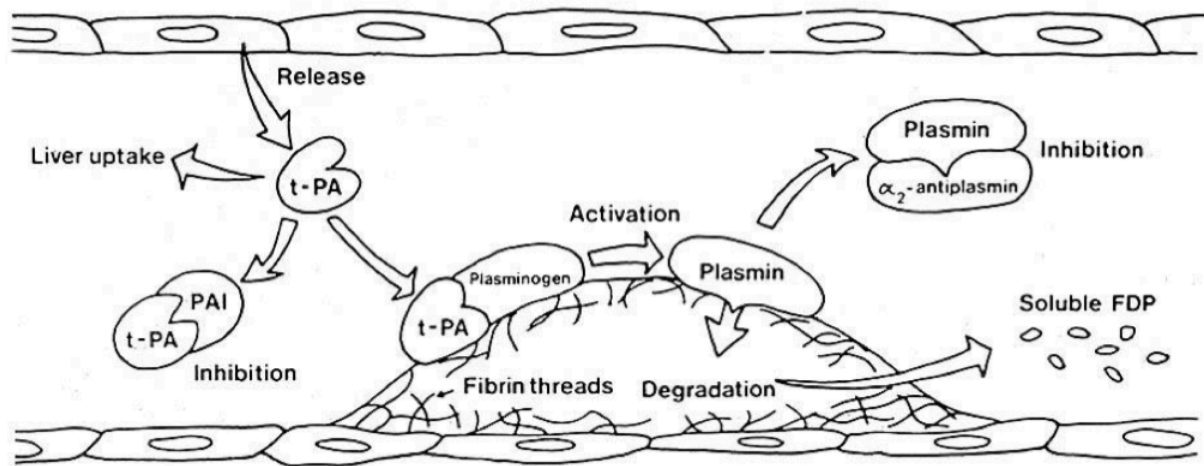
- » **Faktor V, protein S och protein C**, vilka alla bidrar till en degradering av faktor VIII. Protein S och protein C degraderar även faktor V.
 - Faktor V har på detta vis två motsatta roller i koagulationen, då denna **kofaktor** dels är en prokoagulant samt en antikoagulant.
- » Endotelets yta är glatt, vilket kommer att hålla trombocyter borta. Detta är även förklaringen till att intrinsic pathway sätts igång i ett provrör, då provrörsglaset är negativt laddat och skrovligt.
- » Utsöndring av vasodilaterande ämnen från endotelet, såsom NO och prostaglandiner, kommer att minska det turbulenta flödet samt minska risken för att trombocyter aktiveras.
- » Antitrombin (AT) kommer i frisk kärlvägg binda till heparin-liknande proteoglykaner på endotelväggen, vilket även kommer att binda in trombin $\rightarrow$ de hittar varandra och bildar ett antitrombin-trombin-komplex $\rightarrow$ trombin inhiberas.
 - **Heparin** kommer vid inbindning till antitrombin-trombin-komplexet att effektivisera detta mångdubbelt. Heparin finns dock inte naturligt i kroppen, men de flesta celler har en liknande molekyll kallad heparinsulfat.

Andra faktorer:

- » **TAFI** $\rightarrow$ trombin-aktiverad fibrinolys inhibitor, kommer att aktiveras vid stora mängder trombin. Dess effekt är att **hämna fibrinolys** genom att klippa av lycin. På så sätt är fibrinet mer resistent.
- » **TFPI** $\rightarrow$ tissue factor pathway inhibitor, kommer att hämma starten genom att inhibera **initieringskomplexet** samt inhibera **protrombinas komplexet**.
- » **APC** $\rightarrow$ aktiverat protein C, tillsammans med protein S och Trombomodulin bundet trombin inhiberar faktor V och VIII.
- » **AT** $\rightarrow$ **antitrombin**, inhiberar de flesta faktorerna där de viktigaste är trombin och protrombinaskomplexet.

FIBRINOLYS

Endotelceller vid trasig vävnad utsöndrar **långsamt** tPA som kommer att, vid interaktion med fibrin (dvs koagel) att binda till plasminogen. Vid avsaknad av plasminogen kommer tPA att bindas upp och inhiberas av PAI. tPA kommer få plasminogen att omvandlas till plasmin. Plasmin kommer att omvandla fibrinet till nedbrytbara, mindre bitar av fibrin. Annars binds plasmin upp med alfa-2-antiplasmin för att undvika proteindegradering i kärlet.



EMBRYOLOGI

HJÄRTAT

Groddblad: Mesoderm

LUNGORNA

Groddblad: Endoderm

NJURARNA

Groddblad: Mesoderm

MUSKLERNA

Groddblad: Mesoderm