

HOME

Tentamenssammanfattning

www.DanneJaha.se

Daniel Nilsson

Version 1.15 – 2017-06-06

Hjärtat och blodcirkulation

Normalvärden Blodtryck: 120/80 (max 140/90)

MAP = TPR * CO (Medelartärtryck = Total Perifer Res * Blodflöde)

EF = SV/EDV (Slagvolym / End-diastolisk = Ejektionsfraktion)

Hjärtats blodförsörjning

Mesta (80%) blodet kommer vid diastole (då vid systole kontraherar muskel och kärl). Höger sida får på grund av lägre väggspänning blod under både diastole och systole.

Vänster: Isovolumetrisk kontraktion tryck artärerna ihop pga trycket i vänster kammare, då trycket i kranskärlen är 80 mmHg och hjärtat 120 mmHg. Ger lägre eller bakåt-flöde i blodet.

Höger: Mest blod under Systole och inga stopp/bakflöden.

Metabol reglering: Ökad metabolism -> minskad syrgastrick -> +Adenosin (Pga ATP bryts ner), -O₂, +CO₂ -> Glatta musklers Purinerga receptorer -> Dilatation.

Sympaticus: Ingen konstriktion då lokala mekanismer vinner.

B1-blockerare: Minskar frekvens & kontraktilitet -> Ökar diastoles tid -> Mer blod till kranskärl.

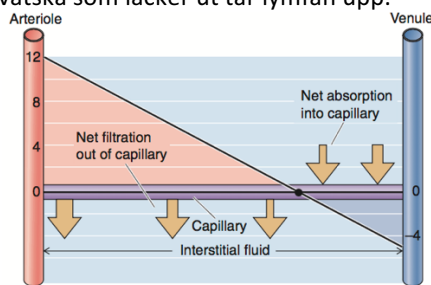
Hjärnan fungerar liknande med myogen/metabol kontroll som styr över sympatisk: **Dilaterande:** -pH, -OS, +CO₂

- Kranskärl förträngda -> Sämre blodflöde -> Sämre pumpförmåga -> Högre hjärtfrekvens
- **Blodets väg:** Tricuspidalis => Pulmonalis => Bicuspidalis (Mitralis) => Aortaklaffen
- Högra atrium får blod från v. Cava Inf/Sup och Sinus Coronarius

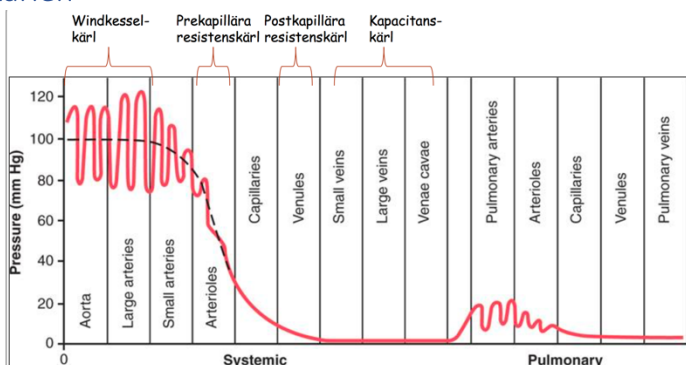
Starklingjämvikten

$$J_v = K_f([P_c - P_i] - \sigma[\pi_c - \pi_i])$$

Beskriver Hydrostatisk (ut till interstitiet, 20mmHg) och osmotisk kraft (in till kapillärer, 28mmHg) som verkar för vätsketransport över kapillärbädd. Plasmaproteiner (främst Albumin) står för kolloidosmotiska. Hydrostatiska trycket i Interstitiet är ca -3 mmHg och osmotiska ca 5 mmHg. Upptaget ser olika ut längs kapillärer där det sker ett upptag i början, sen sjunker hydrostatiska trycket längre bort, och osmotiskt trycket består, vi får ett återflöde. Återstående vätska som läcker ut tar lymfan upp.



Kärlen



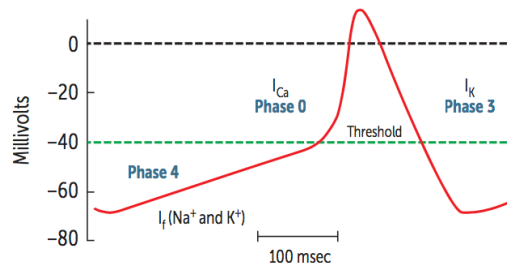
Pacemakerceller

Hierarki:

Delen i hjärtat med högst frekvens är dominant och styr hjärtrytmen. Dominanta nollställer övriga när den depolariserar. Sinus-noden (60-100 slag/min) AV-noden (35-60 slag/min) – Fördrojer Pukinje fibrer (30 slag/min)

Elektriska aktiviteten Pacemaker

SA-noden: -80 mV till 0. 1 sekund



0. Ca²⁺ depolariserar genom öppna L-typ Ca²⁺ kanaler (spänningskänsliga). Snabba Na⁺ (spänning) inaktiveras pga mindre negativa vilopotential.. Ica Ger långsam ledning som ihop med Gap-Junctions (trängre=långsmmare) nyttjas av AV-nod för fördröjning Aktionspotentialen till kammaren.

3. Inaktiverar Ca²⁺, ökar aktivering av K⁺ kanaler (Ut)

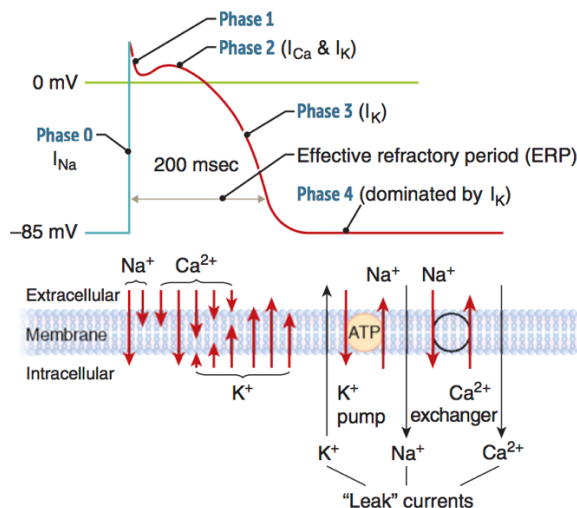
4. Långsam depolarisation (Funny Channel) av långsam Na⁺/K⁺ inflöde. Ger pacemaker aktiviteten hos SA och AV, lutning bestämmer HR. T-Type Ca²⁺ (Transient) finns även här.

Sympaticus stimulering ger ökning av I_f och I_{ca} -> Ökad lutning på depolarisationsfasen. Ica ger även snabbare tröskelvärde.

Myocardisk aktionspotential

Kammarmuskel saknas pacemakeraktivitet (I_f). Depolarisation genom spänningskänsliga Na⁺ kanaler och L-type Ca²⁺.

Inaktivering av dem ger snabb repolarisation och liten Ca²⁺ ström kvarstår och ger platåfas. Flera K⁺ kanaler ger repolarisationen.



0. Depolarisation, Spänningskänsliga Na⁺ öppnas

1. Börjar repolarisation. Inaktivera spänningskänsliga Na⁺, öppna spänningskänsliga K⁺.

2. Platåfas. Ca²⁺ inflöde (spänningskänsliga) balanserar K⁺ utflöde

3. Snabb repolarisation: Massivt K⁺ inflöde pga långsamma spänningskänsliga K⁺ kanaler öppnas och stängandet av Ca²⁺.

4. Vilopotential: Hög K⁺ permeabilitet genom K⁺ kanaler.

Skillnad mot Skelettmuskel: Har platåfas, kontraktion kräver Ca²⁺ inflöde från ECF för att släppa ut Ca²⁺ från Sarcoplasmic Reticulum. Cellerna är kopplade till varandra med gap junction

Refraktärperiod Beror på Inaktivering av Na⁺ och Ca²⁺ kanaler.

Hjärtat och blodcirkulation

Hjärtminutvolym (Cardiac Output)

CardiacOutput = Hjärtfrekvens * Slagvolym

Ökat venöst tryck ger ökad fyllnad i diastole -> Frank Starling

Mekanismen -> Ökad kontraktionskraft

Frank Starling Hjärtlag - Kontraktionskraft

Ökad fyllnad av kammare leder till ökad spänning i musklerna och ökad kontraktionskraft och slagvolym. Ökar preload => Ökar slagvolym då vi får större stäckning. Kontraktionskraft ökar om vi ökar venöst tryck och återflöde!

Kontraktilitet. Givet centralvenöst tryck ges högre CO vid ökad kontraktilitet. Sympaticus-stimulering kan ge ökad kontraktilitet.

B1 receptorer: har störst betydelse för CO och Cortex kan starta sympatiskt påslag redan innan man börjar träna.

Blodförsörjning reglering och autoreglering

Autoreglering gör att pulsen känns starkt vid halsen när man blöder kraftigt men lite perifert. L-type Ca²⁺ kanaler som styr detta.

Metabol mekanism: Ökad Metabolism => Metaboliter (+CO₂, +laktat, -pH, -O₂, +K⁺, +ADP) => kärl dilatation

Myogen mekanism: Svar på ökat Perfusstryck - Ökat tryck => Sträcker glatta muskler => L-type Ca²⁺ öppning -> Kärlkontraktion.

Endotel Faktorer: Metabol aktivitet gör att prekapillära sphinktrar öppnas lokalt. Ger mer Shear Stress längre upp, vilket utsöndrar

Dilaterande: NO/Prostacyklin/EDHF för att kärlen genom att relaxera musklerna. **Konstringerade:** Endotelin-1, PGH₂, TXA₂

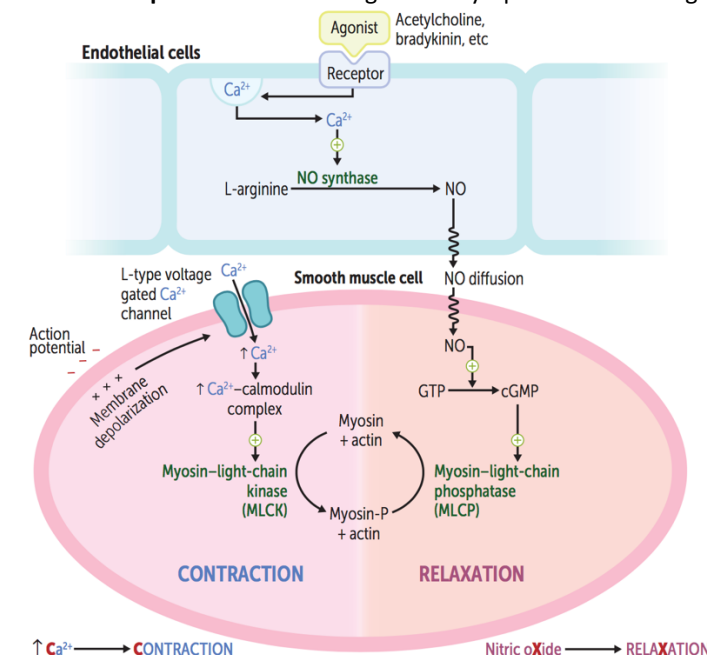
Kärlkonstrigerande från endotel är ET-1, PGH₂, TXA₂.

Kärldilaterande: Prostacyklin, EDHF, NO.

Shear stress (laminärt flöde skrapar mot kärlvägg) frisätter NO från endotel genom aktivera eNOS (OS + L-Arginin). NO diffunderar till glatta muskler.

I Muskel binder NO till Receptor Guanylat Cyklas -> Aktiverar GTP till cGMP -> Aktiverar MLCP som inaktiverar Myosin genom att ta bort fosfat. Normalt är det receptor-aktiverat (som bild, Ach). Shear Stress kan aktivera detta system ändå! men även Angiotensin 2 för att skydda mot överdriven konstriktion.

Trots M-receptor har de flesta ingen Parasympatisk innervering!



Händelser

Förstorat hjärta

- Högre tryck (pga t.ex. åderförkalkning)
- Ökad Enddiastolisk volym (Frank Starling kompenserar)
- Ökad belastning ger mer muskeltillväxt

Högersidig hjärtsvikt - Svullna fötter

- Hjärtsvikt -> pump nedsatt ->
- Nedsatt klafffunktion i ven (sitter stilla) -> minskat återflöde till hjärta ->

Båda dessa ger sedan: Ansamlingar vener (högre tryck vensidan) -> högre tryck i kapillärer -> ökad filtration (starling ekvilibriet) -> ödem.

- Nedsatt lymffunktion -> minskad återtransport -> ödem
- Hypoalbuminemi -> minskat kolloidosmotiskt tryck i kärl -> ökad filtration -> ödem
- Överhettning -> Vasodilation -> Ökad hydrostatiskt tryck i kapillärer -> Ökad filtration -> Ödem

Vänstersidig hjärtsvikt => Vätska i lungorna (rosa skum), trycket ökar på lung-sidan. Dåligt syrgas-utbyte => Andfådd

Påverka kärltonus

- **NO-donatorer:** GTP -> cGMP -> MLCP -> defosforylerar och inaktiverar Myosin -> Glatt muskel slappnar av -> kärl dilatation
- **Kalcium-kanal-Blockerare:** Minskar Ca²⁺ in till cellen (blockera L-type kanal) -> Glatt muskel slapp -> dilatation

Ökat blodflöde vid arbete

Mer arbete kräver mer O₂ och Glukos -> Kräver mer blodflöde -> Vasoaktiva ämnen produceras -> Resistanskärl dilaterar

- Hjärtat: Adenosin
- Skelettmuskel: Högt osmolalitet, Högt K⁺, laktat, lågt O₂

Slut-systoliska volymen minskar om kontraktiliteten ökar eftersom mer blod kan pressar ut från hjärtat.

Blödning och lågt blodtryck orsakas av minskat venöst återflöde.

Blödning ger minskad slutdiastolsk volym då preload minskar.

Blödning och tryckfall: Upptäcks snabbast av Högtryckreceptor i aorta/carotis. (Sekund till Minut) =>

- Vasomotor-arean => Sympatiskt påslag
- Kardioinhibitoriska area => Hämmar Parasympatiskt

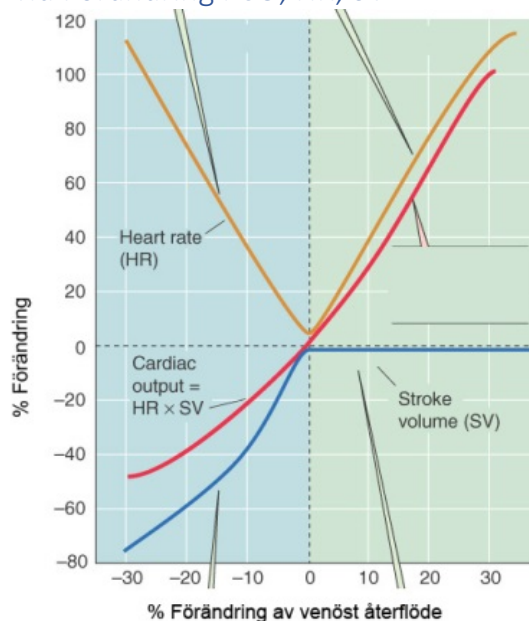
Kärlkramp beror ofta på förträngningar. Stickande värk i bröstet är sensoriska nerver som reagerar på laktat. EKG och hjärttoner normalt då blodflödet är tillräckligt i vila.

Hjärtinfarkt märks på Troponin-T som är specifik för hjärtmuskel (binder 3 calcium), tidigast 3h efter. Creatine-Kinas (CK MB) mäts också i blodet, det använd som energi vid brist på ATP, läcker ut vid muskelskada. Troponin T typ 2 (andra typer finns i skelett och glass muskel)

Parasympatisk stimulering dämpar främst hjärtfrekvensen, eftersom n. Vagus inte har så stor stimulering av hjärtmuskel. Sympatiska systemet däremot kopplar över hela hjärtat. Stark n.Vagus stimulering skulle kunna sänka kraften med 20–30%.

Hjärtat och blodcirkulation

Reflexer vid Förändring i CO, HR, SV



- **Baroreceptorreflex:** Minskat venöst återflöde => Slagvolym minskar => Minskad CO => Minskat blodtryck => Minskad stimulering av Baroreceptor => Ökat Sympatiskt (och minskad parasympatiskt) stimulering av SA-nod => Ökad HR
- **Bainbridge reflex:** Ökat venöst återflöde => Ökad stimulering av Lågtryckreceptorer i förmak => Ökat sympatiskt (och minskad parasympatiskt) av SA-nod => Ökad HR
- **Starling-Mekanismen:** Minskat venöst återflöde => Minskad sträckning av hjärtmuskel => Minskad kontraktionskraft => minskad slagvolym
- **Baroreceptorreflex:** Ökat venöst återflöde => ökad HR => Ökad CO => Ökat blodtryck => Ökad stimulering av Baroreceptor => Minskad sympatisk stimulering av hjärta => Motverkar ökning av slagvolym som venöst återflöde borde ge Starling => Oförändrad slagvolym
- **Kemoreceptorreflexen:** Carotis/Aorta (-O₂, +CO₂, -pH) => Andningscentrum Ökad ventilation

Receptorer

Baroreceptorer

- **Carotis (Högtryck):** => n. Glossopharyngeus => Solitary Nucleus (Medulla) => svar på BT => SA-Noden
- **Aorta (Högtryck):** n. Vagus => Solitary Nucleus (Medulla) svar på BT.
- **Hjärta: (Lågtryck/Volymreceptorer):** Centralt ventryck, placerade i förmakarna och inom delar av a. Pulmonalis.

Statisk komponent (MAP) och Dynamisk (Pulstryck)

Kemoreceptorer

- **Central – Hjärnan – Medulla (Primär):** Förändringar i pH, Arteriell högt PCO₂. Svarar INTE på PO₂.
- **Perifer – Carotis (Sekundär):** Arteriell lågt pO₂ och lågt pH (CO₂) – Normalt inaktiva (då primär arbetar)

Diagnostik

2:e IC Höger: Aorta; 2:e IC Vänster: Pulmonalis;

4:e IC: Tricuspidalis; 5:e IC: Mitralisklaffar

Vila till arbete

Aktionspotentialen får högre plattå, kortare duration då I_k (kortare inaktivering och adrenerg på verkan). Ökad I_{to} (ökad intracellulär Ca²⁺). Snabbare depolarisation (ökad I_{ca}) och ökat tröskelvärde.

Kontraktila systemet påverkars med ökat cAMP (adrenerg effekt) => Ökat I_{ca}.

Ökad frekvens minskar återupptag av Ca²⁺

Minskat Na/Ca utbyte hämmar uttransport av Ca²⁺

Dessa två ger starkare kontraktion.

cAMP ger fosforylering av Phospholamban (ökad upptag av Ca till SR) och fosforylering av Troponin I (minskar Ca-affinitet hos Troponin). Dessa ger snabbare relaxation.

Ökad diastolisk fyllnad (sträckning av muskelceller potentialiserar tvärbryggebildningen (Starling)).

När man är tränad sjunker vilopuls och kompenseras med större slagvolym, så CO blir oförändrad (hjärtminutvolym).

Man ser både förkortning i Diastole (Främst) som Systole och kontraktionskraft ökar. Förkortar QT-tiden som svar på snabbare/kortare AP.

Hjärtats syrebehov tillgodoses vid träning:

- Ökat blodflöde genom dilatation av kranskärl, främst via metabola signaler (Adenosin, ökat Extracellulärt K⁺ och pCO₂)
- Ökat upptag av syre från blod. Upptag vid vila är dock nära max, så detta är högst marginellt.
- Metabola effekten överstiger den sympatiska (vasokonstriktion).

Blodtrycksmätning

Blodtrycksmätning gör flödet turbulent och hörs annars laminärt. För liten Manschett ger falskt högt, för stor ger falskt lågt.

Begrepp

- **Diffusion:** Spontan spridning drivs av Brownsk rörelse. Viktiga faktorn som driver ämne över kapillärer.
- **Perfusion:** Genomblödning, blod till kapillärer
- **Konvektion:** Ström av vätska eller gas.
- **Preload:** Fyllnadsgrad av kammare i slutet av diastole. Ökad preload => ökad kammarfyllnad (EDV) => Ökad kontraktionskraft (Frank-Starling) => Ökad CO
- **Afterload:** Motståndet kammaren måste övervinna vid slag

Blandat

- **Refraktärsperioden** är viktig och skillnad mot skelett att den hindrar tetanisk kontraktion. Uppstår pga spänningssänkliga kanalerna inte kan aktiveras igen förrän membran är återställt
- **Noradrenalin** gör att tröskelvärde nås snabbare.
- **Klipper man n.Vagus** ökar hjärtfrekvens med 25 slag/min.
- **Laktat** kan användas av hjärtat som energi (mer än vad hjärtat bildar själv). Annars är Fett största källan.
- **Sympatiska nerver** styr toniskt kärlen utom i hjärna och placenta.
- **Ytliga C-fibrer** kan via smärta utlösa pressorreflex => Ökat BT
- **Djupa Grupp 3 afferenter** => Smärta => depressor => Sänkt BT
- **Kapillärer** har endotel som sitter ihop med Tight junctions, många och tunna för stor diffusion.

Hjärtat och blodcirkulation

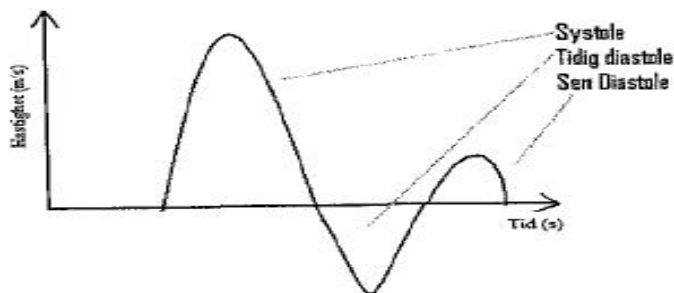
Doppler

Används för att kolla stenoser och blodflöde. Sätts 45 grader mot ådran då signalerna ska studas mot blodkropparna.

Fötterna (diabetes t.ex.): Arteria Dorsalis Pedis (ADP) eller Arteria Tibialis Posterior (ATP)

Tre faser:

1. **Systole:** Cardiac output avgörande
2. **Tidig Diastole:** Perifera resistansen och/eller aortas compliance
3. **Sen Diastole:** Windkesseeffekten eller aortas elasticitet och återfjädringstryck

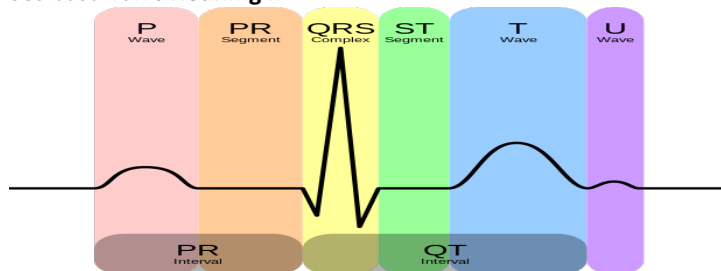


Begrepp

- **Kronotrop:** Påverkar hjärtfrekvens (Sympaticus = +Kronotrop). Ökat förmakstryck => Sträcker SA-nod => Ökad kronotropi
- **Dromotrop:** Påverka depolarisationshastigheten sprider sig i hjärta.
- **Inotrop:** Påverkar kontraktionskraft, ökad = positiv inotropisk. Betablockerare har effekt här, minskar arbetsbelastning. Minskad sträckning av Baroreceptorer har Positiv effekt. Ökad Inotrop minskar Slut-systoliska volymen (man får ut mer).
- **Kontraktionskraft:** Ökar pga fyllnad
- **Kontraktilitet:** Ökar vid Sympatiskt påslag, ökar systemiska blodtrycket.
- **Tromboxan** från endotel och blodplättar, är kärlkonstringerande.

EKG

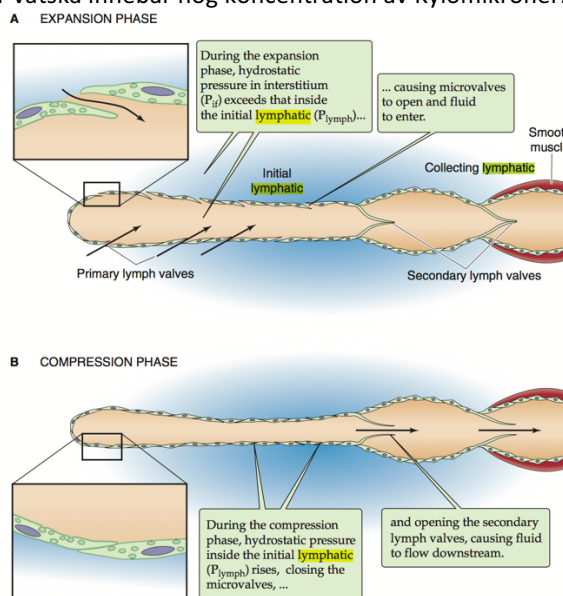
Ses bäst från **avledning II**



- **P:** Förmaken depolariseras
- **QRS:** Kammaren depolariseras (döljer förmaks repolarisation)
 - **Q:** Septum, snett uppåt vänster till höger (därför neråt våg). Innerveras av vänster skänkel!
 - **R:** Kammaren stora delar
 - **S:** Slutet av kammaren (annan riktning)
- **T:** Kammar repolariseras från Epi till endo-cardium (omvänd riktning, så positiv våg). Alltså motsatt depolarisationen.
- **U:** Synligt främst vid Hypokalemi, Bradycardia

Lymfkärnen

Vätska och protein som ej reabsorberas av blodkärl (Interstitiell vätska) kommer tas upp via små lymfkärl, som också har klaffar (som vener). Dräneras till lymfknutor och tömmer i Ductus Thoracicus på vensidan. På sidan av lymfkärnen finns micro-klaffar som öppnas när lymfa expandera (tar upp vätska) och stängs när kärnen kontraherar (tvingar vätska upp genom de stora klaffarna). Vasokonstriktion av arterioler leder till mindre lymf-återflöde. En vit lymf-vätska innebär hög koncentration av Kylomikroner.



Farmakologi

B1-receptorer är GPCR som signalerar via Gs, som ger stimulering av Adenylcyklas och cAMP.

B1-blockerare: Minskad hjärtfrekvens och kontraktilitet -> Minskat arbete, syrebehov och ökad diastolisk tid -> Minskat blodtryck och ökar hjärtats genomblödning.

Statiner: Inhiberar HMG-CoA Reduktas som är hastighetsbestämmande steg i syntes av kolesterol. Minskad kolesterol ger uppgregering av LDL-receptor och mer LDL clearance från plasma till lever och mindre LDL i blodet.

Kärl

Elastiska: Ge jämnare tryck och flöde med **Windkessel effekt:**

Vidgar sig vid systole och går tillbaka vid diastole, elastisk rebound. Minska pulsvåg och blir energi/blod reservoar.

Muskelartärer: Tjockt tunica media

Arterioler: Reglera blodflödet till området (Resistanskärl). Här sker största blodtrycksfall, pga Störst motstånd (Ej Kapillärer då där är så många = stor yta trots liten individuell area)

Vener (kapacitans): Reserver för blod, klaffar, flöde mot hjärta.

Lymfkärl: Tunna, klaffar & dränera interstitia på vätska till blod.

Högst hastighet har vi i Aorta (minst total diameter för volym).

Flödesmotståndet: Beror på tvärsnittsarean⁴:

Poiseuilles lag: Motstånd = Viskositet * längd/radie⁴

Filtrationstrycket bestäms av Hydrostatisk och Kolloidosmotiskt enligt Starlingjämvikten.

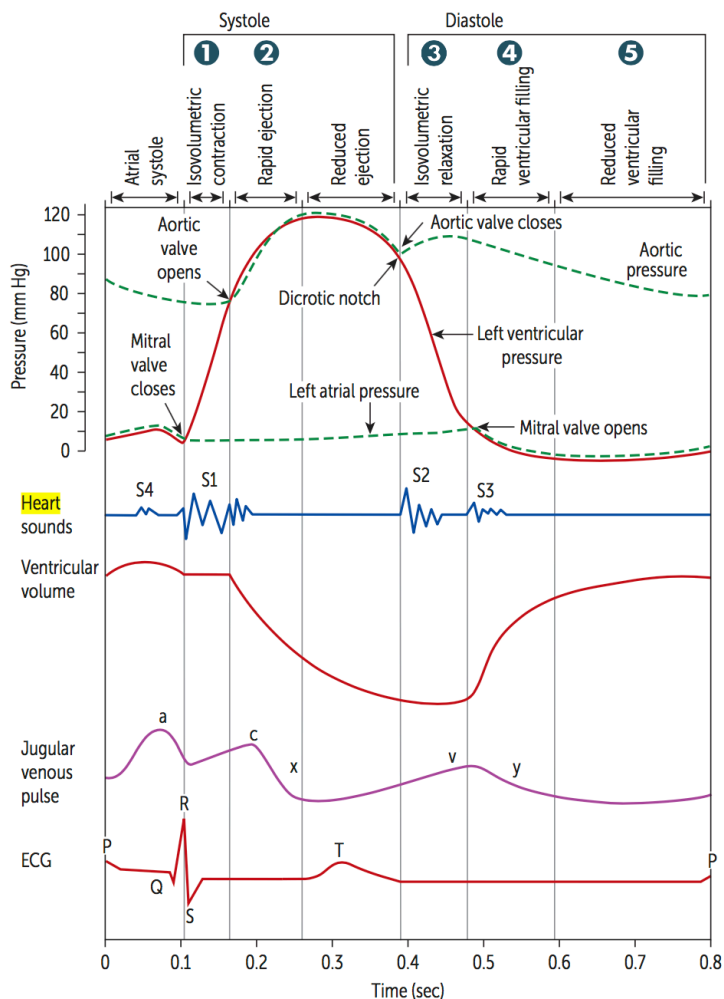
Kapillärt hydrostatiskt tryck bestäms av blodtryck och pre/post kapillära flödesmotståndet.

Kolloidosmotiska trycket är kopplat till koncentration stora proteinmolekyler i blod och vävnad.

Hydrostatiska trycket ökar i elastiska artärer vid sympatiskt påslag

Hjärtat och blodcirkulation

Hjärtcykel och Hjärtljud



Hjärtljud uppstår när klaffar stängs och tryckändring för att klaffar, hjärtvägg och blod vibrerar.

Första: Systole börjar och Segel/AV-klaffarna stängs, ungefär när förmak repolariseras och isovolumetrisk kontraktion.

Andra: Systole Slut. Fickklaffarna stängs och isovolumetrisk relaxation.

Slagvolym ungefär 70ml/slag och slut-systolisk volym är mängden blod i kammare efter kontraktion.

Kammar-Systole är fasen då hjärtmuskel drar ihop sig och pumpar ut blod till lungorna (=kammarkontraktion) => Börjar vid QRS komplex och avslutas med T-vågen (repolarisationen), då semilunmarklaffar stänger pga tryck i artär överstriger kammaren.

- **Systole:** När kammartryck överstiger artärtryck öppnar sig fickklaffar (semilunar).
- **Kraftig inandning** kan leda till ökad slutdiastolisk volym (ökat återflöde)
- **Isovolymetrisk kontraktion:** Kammare kontraherar och segelklaffar stängs.

Hålla andan

Leder till ökat parasympatiskt (bradykardi, minskad HR) och Sympatiskt Arteriell vasokonstriktion (ökat BT)

Cirkulatorisk chock

Hematokrit sjunker, trycket minskar och då utsöndrar lever plasmaproteiner som gör att vätska dras in till blodet igen. Ska man ge läkemedel krävs Dextra (osmotiskt), NaCl räcker ej! Sympaticus är redan maxat så extra Sympatomimetika är ej effektivt.

Snabbt (30 sekunder):

- Baroreceptor-reflex, aorta/carotis => Vaso-motor arean => Sympatiskt påslag => Ökad CO och perifer vasokonstriktion.
- Arteriolkonstriktion (ffa prekapillärt) i hud, skelettmuskel, mag-tarm och njure.
- Venkonstriktion => preload kan öka & reservoar minskar
- Utsöndring av Adrenalin
- Ökat artärtryck => drar ihop kärl (mindre plasma)

Medelsnabbt (10 min till 1h)

- RAAS => Aldosteron (vattenupptag), Kontraktion perifert
- ADH => Vattenreabsorption
- Starlingmekanismer drar vätska till blodbana från interstit då tryck i kapillärer minskar.
- Preload ökar => SV och CO ökar => MAP ökar

Långsammare (upp till 48h)

- Absorbära vätska från tarmen
- Ökar plasmaproteiner från lever och mag-tarm
- Törst och saltaptit

Adrenalin ger Glukosfrisättning från lever (osmotisk/Glykomolär drivkraft) => Drar vätska från intracellulär till blodbana. => Hyperglykemi.

Konsekvens:

- Vid lågt BT kan organ (som hjärna) **autoreglaras** för bibehålla flöde => puls i carotis. Minskat aktivering av L-typ Ca²⁺ kanaler.
- **Perifera vävnader konstigerara** av sympatiskt påslag => svag puls handled och ljumske. Detta pga Shuntning (Vasokonstriktion) av organ (skelettmuskel, mag/tarm) som klarar ischemi bättre.
- **Sympatiskt påslag** => Kalla händer (dålig blodtillförsel) och svettningar.
- **Lågt Hb** => Blödning gör av med röda blodkroppar medan vatten återförs (Transcapillary Refill)
- **Anuri** => Lågt blodflöde => Mindre filtrat => Mindre salt och vatten utsöndras. RAAS aktiverad => AVP => Återupptag.
- **Sänkt pH** då minskat blod kommer leda till Anaerob förbränning (laktat)

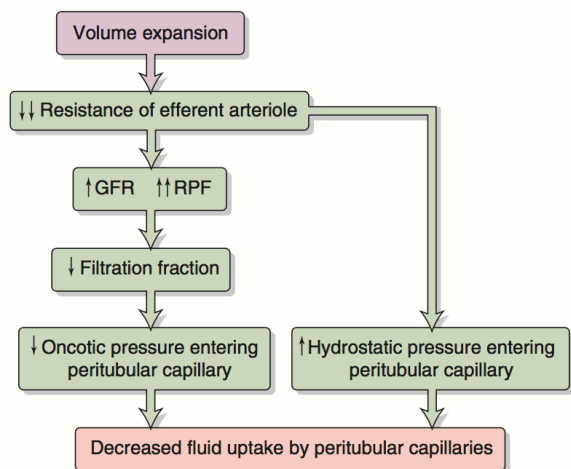
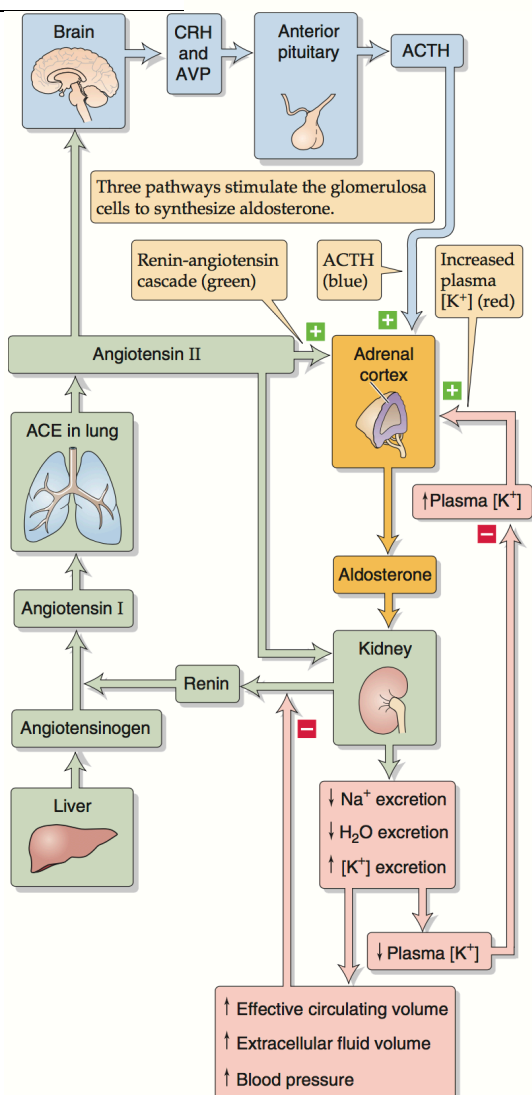
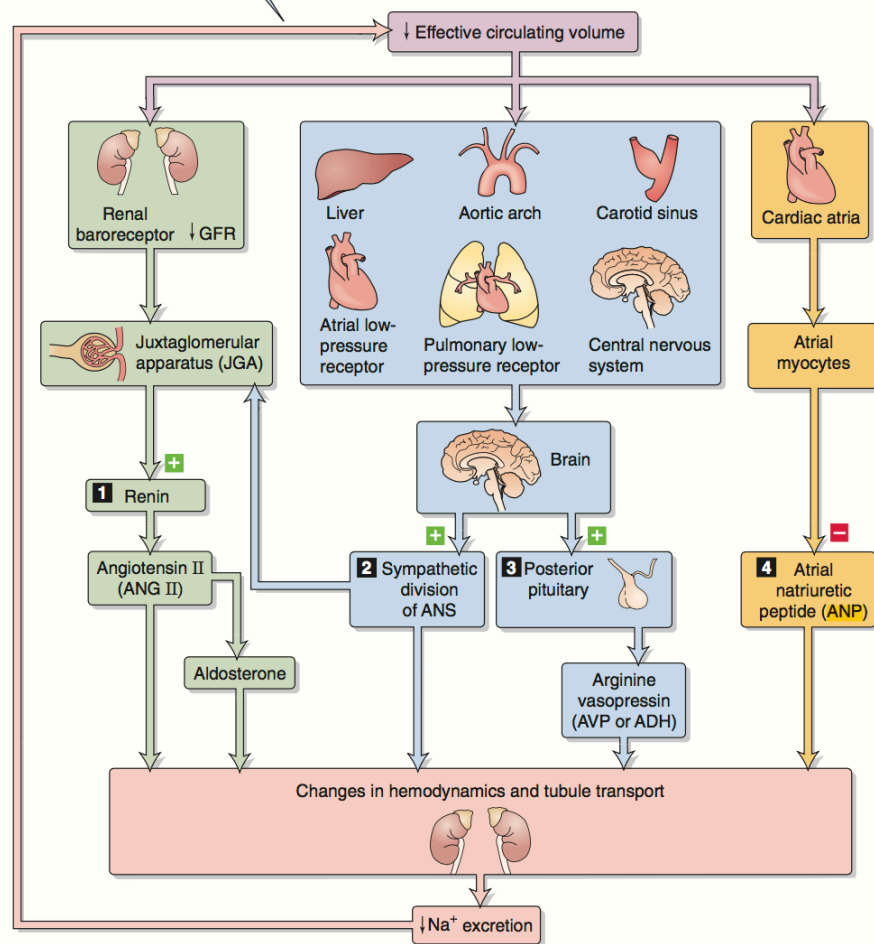
Blir irreversibel

- Hjärtat ger för lite CO till Hjärnans vasomotorcenter och släpper det sympatiska (kärlkonstringerande) påslaget och kärl vidgas.
- Prekapillära sfinktrar dilaterar och starling jämvikten gör att vätska går ut till vävnad.
- Hypoxi och ökad permabilitet i kärl gör att vätska lämnar blodet till interstitiet igen.
- ATP bryts ner till AMP som diffunderar ut ur cellerna.

Venmpump

Venerna har klaffar som hindrar bakflöde och pumpas upp med muskler och bredvidliggande artärs puls. Utöver då trycket.

Increased renal Na^+ retention counteracts decreased effective circulating volume.



Ökade volymen blod som kommer till njuren kommer öka GFR men samtidigt öka flödet till njuren mer (RPF, Renal Plasma Flow). Detta ger lägre filtrationsandel, vilket gör att det som INTE filtreras spås ut mer än annars (får lägre osmos-kraft att reabsorbera). Alltså får vi två effekter som sänker reabsorption till Peritubulära kapillärer till lägre än annars:

- Hydrostatiska trycket blir högre i Peritubulära systemet
- Osmos är lägre i peritubulära systemet

Cirkulerande volym (övre bild)

Lågtrycks-receptorer i hjärta och lungor är mycket viktiga för att reglera den effektiva cirkulerande volymen och ECV. Regleras:

- **Sympatiskt:** A/NA $\Rightarrow$ Minskar RBF och GFR $\Rightarrow$ Mer Renin
- **RAAS:** Na^+ upptag och Volym
- **ADH:** Osmosreceptorer (främst) $\Rightarrow$ Vasokonstriktion + AQP
- **ANP:** Sträckning i förmak ökar utsöndringen $\Rightarrow$ Ökar Na^+ Exkretion och vatten $\Rightarrow$ Minskar BP

Njuren

Skillnad från Afferent till Efferent arteriella blodet är att Kolloidosmotiska trycket ökat och hydrostatiska sjunkit. Då vätska filtrerats in men inte alla proteiner.

Clearance: Volym plasma som renas från ett ämne per tidsenhet (ml/min). Mäts bäst med Creatinine.

RPF – Renal Plasma Flow: Mängden plasma som når njuren (ml/min)

PAH (Para-amino-hippursyra) kan mäta RPF då det vid låga koncentrationer blir helt avlägsnat vid en passage genom njurar.

PAH Clearance blir då RPF. 20% filtration och 70% aktiv sekretion i **PCT** efter Diffusion från peritubulära kapillärerna.

GFR – Glomerular Filtration Rate: Mängden filtration som går in i Bowmans kapsel (ml/min).

Inulin (inte Insulin) reabsorberas eller utsöndras inte, bara filtreras.

Inulins Clearance motsvarar GFR. Ökat hydrostatiskt tryck i Glomeruli ökar GFR.

GFR = Urinkoncentration Insulin * Urinflödes hastighet / Plasmakoncentration av Insulin

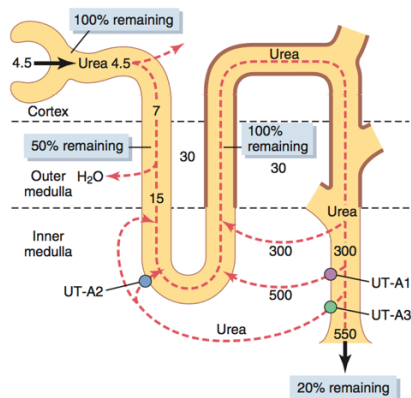
Bra GFR markör (Creatinine)

- Filtreras fritt över Glomeruli in i Bowmans kapsel
- Inte reabsorberas av tubuli
- Inte Secerner (sekreteras direkt till tubuli)
- Inte påverkar GFR

Urea

Urea återvinns i medullas inre och bidrar till Osmotiska gradienten som skapas av Henles Slynga.

- **TAL** (Henles) till **CT** är impermeabelt för urea => koncentreras då vatten reabsorberas.
- **CT** (inre medulla) ökar vatten och urea permabilitet => Urea passivt med koncentrationsgradient till interstitiet => Skapar osmotisk gradient => ökar vatten reabsorption
- **ADH** ökar vattenpermabilitet (men ej urea) i kortikala och yttre medullära samlingsrör => Urea koncentreras i Tubuli
- **ADH** ökar urea permabilitet i distal CT så det tas upp mer igen
- **Urea:** Filtreras, Reabsorberas och utsöndras.



Blandat

- Anrikning av positiva joner i tubulus lumen främjas Ca^{2+} reabsorption genom gynsammare elektrokemisk gradient.
- Acidos minskar utsöndring av K^{+} i urin pga $\text{H}^{+}/\text{K}^{+}$ pump
- Metabol acidos kan ge sämre Ca^{2+} upptag i Distala tubuli.
- Mesta Ca^{2+} upptag i PT sker paracellulärt oberoende parathormon
- Ang2 och K^{+} i plasma stimulerar Aldosteron från binjuren.
- Prostaglandiner håller afferenta arteriolen dilaterade vid kraftigt sympaticus påslag men ej i normaltillstånd.
- **Glutamin** tas upp av proximala tubuli både från luminala och intestiella sidan och är viktig för att bilda ammoniumjoner (NH_4^{+}).

Nefronet – Två typer

Kortikal (Superficial) – 75%	Juxtramedullär – 25%
• Kort Henles och peritub kapillärnätverk • Sämre förmåga koncentrera urin	• Bidrar mer till osmos gradienten • Henles ner i inre mårgen

$\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPas pumpar ut Na^{+} ur basolateral membranet vilket driver ut Na^{+} och vatten från tubuli genom

Symporter: Na^{+} , Glukos

Antiporter: $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$

Ökat tryck hos peritubulära kärl eller minskad osmos leder till **back leakage** och vatten tillbaka genom tight junctions till tubuli lumen.

Njurens autoreglering

Kan ske genom **Myogen**, **TGF** eller **RAAS/Sympatisk** påverkan på: **Afferenta arteriol** kan regleras för att ändra flöde till njuren och då RPF och GFR. Ändras direkt av JGA. Stängs denna minskar flödet. **Efferenta arteriolen** kan regleras för att påverka trycket mot Glomerulus och därmed GFR och RPF. (Konstriktion efferent = ökad GFR). Styrs av Angiotensin 2 som utsöndrats av RAAS. Stängs denna ökar filtrationen.

Högt tryck kan skada nefronet.

Konstant GFR är bättre för att kontrollera vatten och saltnivåer Förträngning i njurartären ger ökad Renin-frisättning och ökat BT.

JGA – Juxtaglomerulära apparaten – Feedback (TGF)

Muskler vid afferenta arteriolen (kan reglera flöde) och Macula Densa (känner av salt i distala tubuli/nefron) och parakrint till musklerna vid afferent arteriol. Kan påverka sin Reninutsöndring (omvandlar Angiotensinogen till Angiotensin). Lågt NaCl ger:

- Musklerna vid afferenta arteriolen utsöndra Renin och dilaterar => Ökar GFR
- Renin kommer ge mer Angiotensin 2 => Drar ihop Efferenta Arteriolen => Ökar GFR

TGF – Tuberoglomerulär feedback

BT minskar => GFR minskar => NaCl vid Macula Densa minskar => Ökar GFR enligt beskrivning ovan.

Ang2 ökar även känsligheten, så att lågt salt ska ge större utslag.

RAAS – Renin Angiotensin Aldosteron System

Används som svar på lågt blodtryck eller blodflöde.

Angiotensinogen av levern klyvs av Renin från njurens JGA som utsöndras när trycket sjunker, bildar ANG1 som sedan klyvs av ACE från lungorna till ANG2 (aktiv form). ANG2 gör sedan:

- Vasokonstriktion vener (ökar preload och mindre venblod stående som reservoar)
- Vasokonstriktion artärer (ökar afterload och MAP),
- Återupptag av Na^{+} i PT, alltså minskad utsöndring av vatten och Na^{+} .
- Ang2 stimulerar Aldosteron => Vatten+ Na^{+} upptan.
- Ang2 drar ihop efferenta arteriolen => Mer GFR och ökar net-upptag då den sänker peritubular kapillärers hydrostat tryck
- Ang2 Stimulerar (AT1 receptor) => Ökar aktivitet för NHE pumpar ($\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ exchanger) => Mer Na^{+} från Lumen.
- Ang2 Stimulerar (AT1 receptor) => Ökar $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ och $\text{Na}^{+}/\text{HCO}_3^{-}$ pumpar till interstitiet => Mer upptag
- ACE enzym klyver ANG1 => ANG2. ACE inaktiverar även Bradykinin.

Njuren

Urinera - Miktionsreflexen

Reflux av urin hindras genom Uretärerna löper snett in genom blåsväggen så när detrusormuskel kontraheras pressas de ihop.

Peristaltiska vågor i uretärernas glatta muskulatur initieras genom pacemakeraktivitet i njurbäckenet.

Tömning av blåsa använder Detrusor-Muskel, inre och/ytte utersphinktern.

- Relaxation av inre sphinkter (glatt) – Glatt muskel integrerad med Detrusor muskel.
- Relaxation av yttre sphinkter (somatisk) n.Pudendus – Tvärstrimmig viljestyrd.
- När miktionsreflexen disinhiberas och släpps fram, kontraherar detrusorn via parasympatiska nn.Pelvis Splanchnici.

Afferenter i blåsväggen signalerar till ryggmärg att blåsan fylls => Omkoppling parasympatiskt tillbaka till blåsväggen => Kontraktion. Signal når även CNS (Miktionscenter) i Medulla => Omkoppling Parasympatiskt till blåsväggen => kontraktion
CNS får även till medvetande och bearbetning om tömning är lämplig eller ej. Om ej, hämmas reflexen via viljemässig kontraktion av yttre sfinkter. Om lämplig => Central stimulering av miktionsreflex => ökar parasympatisk aktivitet till blåsans inre sfinkter => kontraktion av blåsa och öppnad sfinkter => reflex försöker relaxera yttre sfinkter och urin kommer ut.

Sympatiska nerver är betydelsefulla när man ska hålla sig men inte vid tömning.

Na⁺/K⁺-ATPas är motorn som koncentrerar urinen då den skapar elektrokemiska gradienter. **Kalium i urin** är större än i plasma.

Styrs av: n. Pudendus, n. Hypogastricus och n. Pelvis

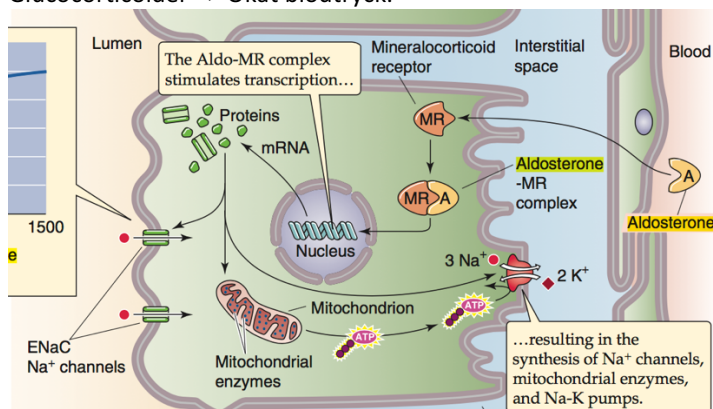
Aldosteron

Utsöndras för att öka upptaget av vatten. Är en cortico-steroid. Ökar mängden ENaC kanaler hos Principalceller i CT. Driver in Na⁺ och då vatten. Utsöndras från binjure som svar på Angiotensin 2.

Där finns skyddsmekanism för att skydda så andra liknande molekyler inte kan binda in till receptor, som binder upp dem innan. Nettoeffekten blir Na⁺ in, K⁺ ut.

Ökar: Na⁺/K⁺ -pump aktivitet och antalet pumpar. ENaC kanaler, Apikal (mot lumen) K⁺ ledning, fler mitokondriella enzymer.

Lakrits ger MR aktivering och hämmar nedbrytning av Glucocorticoider => Ökat blodtryck.



ADH – Antideuretiskt Hormon

Produceras i Hypothalamus och transporteras till hypofysens baklob där det förvaras och utsöndras nästan linjärt till svar på plasma osmolaliteten.

Hormon som: Arginin, Vasopressin, AVP

Funktion: Öka vattenabsorptionen i njuren genom verka på V2 receptor och öka AQP2 (Aquaporin) i membranet mot lumen.

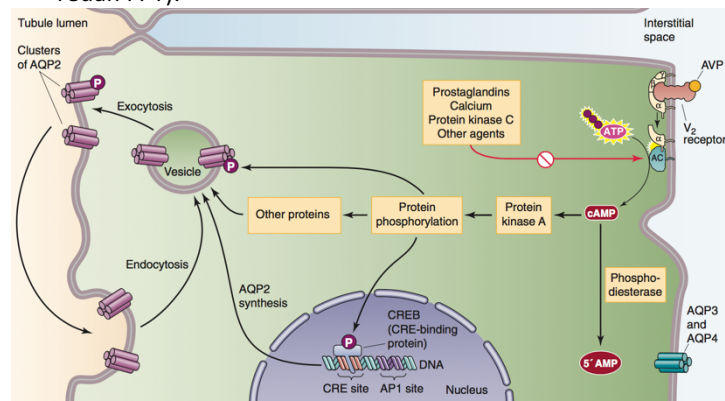
Hämmar: ANP från hjärta, Etanol, Naloxon, ECF-Volymexpansion.

Stimulerar: Nikotin, Morfin, Angiotensin2, Kräkningar, Baroreceptorer eller ökad osmos.

Ökad Osmos i ECF stimulerar osmosreceptorer (CNS -> Neuron i Hypothalamus som producerar AVP) eller lågt Blodtryck/Blodvolym kan påverka (Högtrycksreceptor i aorta/carotis, lågtryck i förmak).

Stimulerar V2 receptor i njures samlingsrör. G-Protein -> cAMP -> PKA -> Proteinfosorylering -> Aquaporin-2 flyttas från vesikel till membran. Ökar genomsläpplighet för vatten till cell => blod.

- ADH aktiverar även UreaTransporterA1 som låter Urea tas upp i distala samlingsrörets apikala yta. Viktig för att bygga upp osmotisk gradient. Koncentrerar urin.
- ADH påverka även jonkanaler i uppåtgående Henles och principalceller i samlingsröret. Som då ökar Na⁺ upptaget.
- 12% av vattenreabsorptionen är ADH beroende (65% sker redan i PT).



Återupptag av Na⁺ => Hypokalemi => Basöverskott

Aktiverar reabsorption av Na⁺/K⁺ i distala tubuli (ENaC) genom uppreglering hos Principalceller. Dessa celler utsöndrar då K⁺. Om K⁺ utsöndras för mycket blir man trött! **Aldosteron** kan uppreglera dessa.

Hypokalemi leder sedan till aktivering av H⁺/K⁺ (Interkalerceller, mellanceller), så H⁺ utsöndras. Detta leder i sin tur till Basöverskott.

Glomerulus

Har ett fenestrerat endotel så de släpper igenom plasma men inte röda blodkroppar.

Filtrationstryck bestäms av: Glomerulära kapillärtrycket utåt (50 mmHg), som främjar filtration och Osmotrycket (25-40 mmHg) inåt som motverkar filtration.

I perfiera kapillärer är hydrostatiska trycket mindre (25 mmHg) och kolloidosmotiska ca 25 mmHg, men stiger inte som i njuren. Bowmans kapsel har 10 mmHg hydrostatiskt och osmotiskt nära 0.

Njuren

Farmakologi

ACE-hämmare: Minskar Angiotensin 2 genom binda till aktiva sätet och hindra omvandling från AI till AII. Ger även högre Bradykininkoncentrationer och den vägen vasodilatation (NO).

Renin-Inhibitorer: Renin-Inhibitore minskar reninaktivitet

B-Adrenoreceptor antagonist: Inhiberar Renin frisättning

AT-Receptor Antagonist: Antagonist till receptorer för Ang2.

Aldesteronantagonist:

- **Amilorid** blockerar luminala ENaC kanaler i DT och samlingsrör. Hindrar Na⁺ reabsorption (minskar K⁺ sekretion).
- **Spirinolacton** är kompetitiv antagonist Binder till Intracellulär receptor (Mineralcorticoid) och hindrar DT Na⁺ reabsorption och K⁺ sekretion.

Diuretika

Ökar urinet för att driva ut vatten, vilket minska ödem och sänker blodtryck.

- **Osmotisk:** Ökar Osmotiska i filtrat -> Mer vatten i urin
- **Loop:** Hämmar NKCC2 i TAL (Henles) hos Luminala membranet i Tubulära celler -> Minskad Na⁺ reabsorption -> Minskad vatten reabsorption. När Tubulusvätskan via proximala tubulis "Organic-anion-Transporters". Effektiv då den verkar tidigt och även reducerar den osmotiska gradienten.
- **Tiazider:** Hämmar NCC i DT hos luminala membranet tubulära celler-> minskar Na⁺/Cl⁻ reabsorption -> Minskar vatten reabsorption. När lumen genom aktiv Sekretion (utbyte mot a-ketoglutarat) i PT, bundna till Albumin.
- **Kaliumsparande (Amilorid):** Hämmar ENaC (sena DT) -> Minskar Na⁺ reabsorption -> Minskar vatten reabsorption
- **Kaliumsparande alt 2 (Aldosteron-Antagonist):** Hämmar huvudcellerna/principalcellernas i CT ENaC produktion och ger färre Na⁺/K⁺ pumpar -> Minskar Na⁺ -> Minskar H₂O

Loop diuretika

De högre Na⁺ nivåerna i primärurin märks av JGA och Macula densa => Granulära celler => Minska Reninfrisättning => **Minskad filtration**. Genom att ATP frisätts så att afferenta arteriolererna konstrigerar. Det ger också vanligtvis Metabol Alkalos:

Metabol alkalos kan orsaka då diuretikan ökar K⁺ förlusten. Hypokalemi stimulerar ATP-drivna H⁺/K⁺ pumpar apikalt på alfa-Mellanceller i DT och CT. Så H⁺ pumpas ut för att spara K⁺.

Vitamin D

Vitamin D3 (1,25-Dihydroxy D3) bildas i proximala tubuli. "Calcium-sensing" receptorer basolateralt i tjocka Henles hämmar upptag av Ca²⁺ och Mg²⁺ från urin vid högt Ca²⁺ i interstitiet. **Fosfat** nedreglerar Hydroxylering av 25-hydroxyD3 i njurens PT.

Sievingskoefficienten

Används för att beräkna Glomerulär permabilitet (θ) till Reflexionskoefficienten som används vid beräkning av kapillärpermabilitet (σ).

$$\theta = 1 - \sigma$$

Blodflödet (RSIAI AGEF)

Renalis => Segmental => Interlobar => Arcuate => Interlobular => Afferent Arteriol => Glomerulus => Efferent Arteriol => Pertubular

Osmos och kretslopp

Lokalt hög osmos pga NaCl och Urea, vilket gynnar

vattenreabsorption från Samlingsröret.

Vatten och lösta ämnen tas upp av Uppåtgående Vasa Recta.

Urea som lämnar samlingsröret kan tas upp av uppåtgående

Henles och återföra till samlingsröret.

Urea recycling är viktig för att upprätthålla hög osmolaritet i medulla. Avsaknaden av tunna nedåtgående Henles och nergående Vasa Recta förhindra utspädning med vatten.

Motströmsprincipen: Filtrat koncentreras på vägen ner genom att vatten lämnar i tunna nedåtgående Henles. När filtrat flödar upp igen så är det inte vattenpermabelt, och därför lämnar NaCl passivt. Salt och vattenflöde i Vasa Recta (ner och upp) bevarar gradienten.

Motströmsprincipen – Counter current

Ger en reglering av urinkoncentration då vätska färdas i motsatt riktning och bildar osmotisk gradient (Cotex till Medulla).

Counter-Current-Multiplier: Mellan stigande/sjunkande Henles då ena sidan är permeabel för vatten och andra NaCl.

Counter-Current-Exchanger: Mellan stigande/sjunkande Vasa Recta. Bevarar medullär gradient genom att ta bort reabsorberat vatten och förhindra snabb borttagning av salt. Hela Vasa Recta är permeabelt för vatten och håller samma osmotiska gradient som medullan.

Henles löper åt olika håll med nedåtgående och uppåtgående. NKCC (i TAL) pumpar ut joner och skapar en 200 mOsm skillnad, då TAL inte läcker ut vatten. I Nedåtgående Henles kommer då vatten att lämna (då TAL ökat koncentrationen NaCl i interstitiet). Detta går sedan i en loop och koncentrerar upp osmos till 1200–1400 mOsm. Motström i Vasa Recta Hindrar att gradient förstörs sen.

ANP (atrial natriuretic peptide)

Tillverkas och lagras i hjärtmuskel för att frisättas när sträckningen blir för stor. Primärt för att göra sig av med vatten/Na⁺.

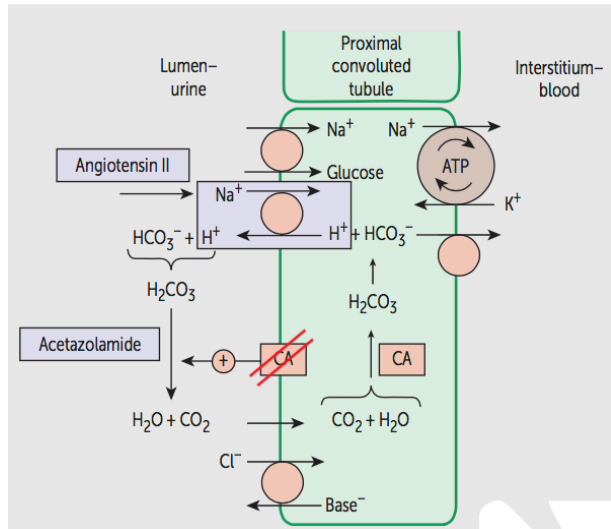
Den gör detta genom att öka blodflöde och GFR till njure. Samtidigt som Renin och ADH utsöndring hämmas. Resultatet blir större flöde och förlust av Na⁺ och Vatten.

Njuren – Extra detaljer

Prostaglandins Dilate Afferent arteriole (PDA)

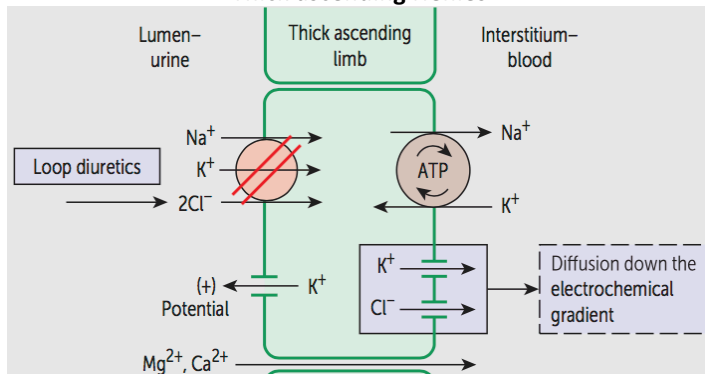
ACE inhibitors Constrict Efferent arteriole

Proximal Tubule



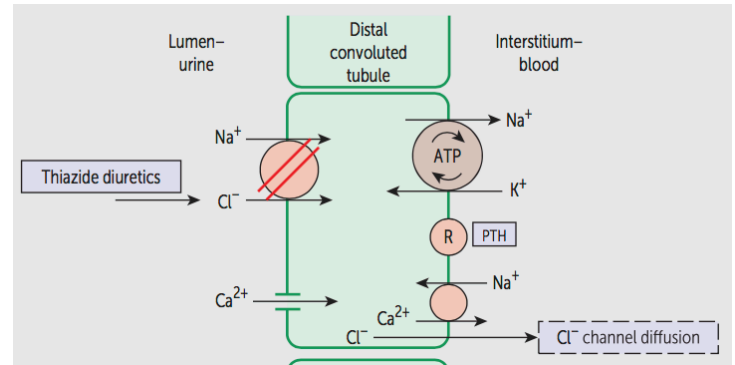
Aminosyror: Går via Na+/AA co-transport (precis som glukos)

Thick ascending Henles



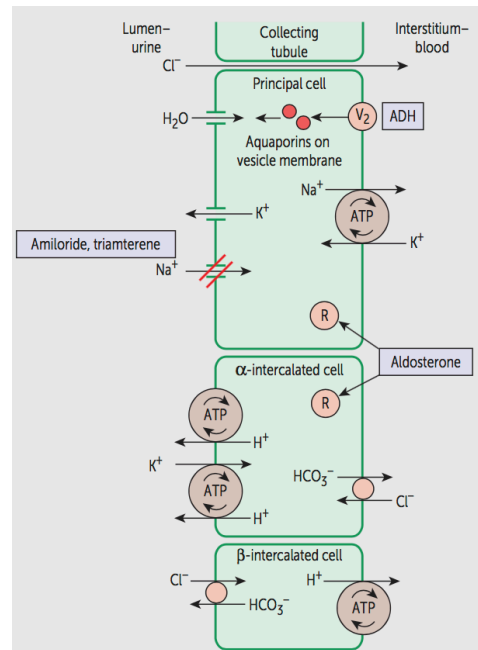
Nefronets delar och utbyte

Distal Tubule

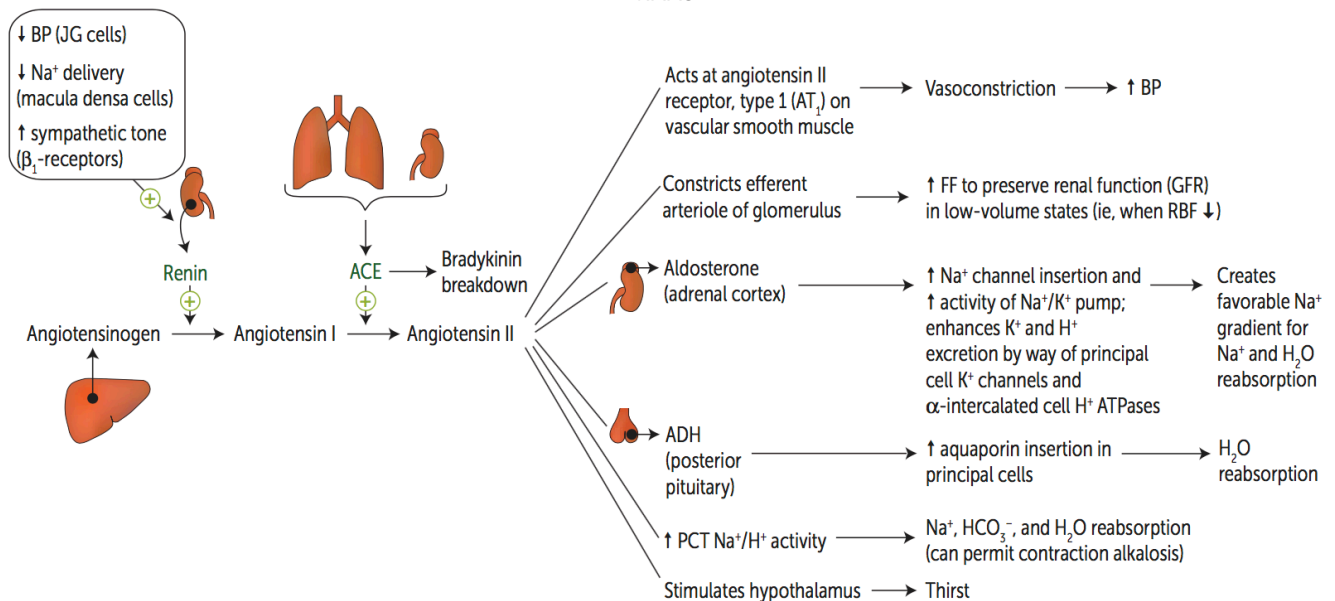


Collecting Tubule

Intercalated A och B är motsatta varandra. A tar in HCO₃⁻, B släpper ut.



RAAS



Njuren

Filtration och Reabsorption

Transcellulärt: Viktigaste mekanismen! Na^+/K^+ pumpen (basolateralt) minskar Na^+ i cellen, som då driver Na^+ in i cellen apikalt. Alltså högre koncentration (tubuli) till cellen. Den negativa membranpotentialen bidrar också till att positiva joner (Na^+) vill passera cellen. Na^+ som pumpas ut basolateralt tas upp av Peritubulära kapillärerna.

Paracellulärt: Genom Solvent drag (Konvektion). Vatten dras till peritubulära kapillärer pga lågt hydrostatiskt tryck och högt kolloidosmotiskt. Vatten dras från tubuli (starling princip) och drar då med sig små joner (Na^+ , Cl^- , K^+ , Mg^{2+}).

Glukos: Reabsorberas Transcellulärt i PT via $\text{Na}^+/\text{Glukos}$ Co-transport (SGLT1 & 2). Na^+/K^+ ATPas skapar kemiska gradienten. Normalt tas all glukos upp men har transportmaximum som uppnås om man får hyperglykemi (diabetes). Främst SGLT2 (90%) men även SGLT1 (10%).

Aminosyror Protein tas upp via Pinocytos och bryts ner i cellen. Aminosyror tas till 99% upp direkt i PCT och den sista delen i sena PCT. AA + Na^+ in och H^+ ut.

Bikarbonat: Reabsorberas i PT.

$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ (Karbonanhydras)
 HCO_3^- tas upp, H^+ utsöndras i urinet i byte mot Na^+ .
 HCO_3^- går till blod med Na^+ eller i utbyte mot Cl^-

H_2O : Reabsorberas Para och Transcellulärt passivt genom osmotisk gradient i PT och tjocka nedåtgående Henles. Samlingsröret reglerar sedan med ADH. Resten mer impermeabla.

Ca^{2+} : Vid onormalt låga nivåer sker en Ca^{2+} -reabsorption i DT. Reabsorberas ofta med vatten, så när man ändrar vattnet, berörs även Ca^{2+}

Mg^{2+} : Reabsorberas 20% i PT

Natriumintag

Ökat intag leder till högre plasma Na^+ och extracellulär vätska => högre osmolaritet. Na^+ ger törst => Ökad vätska.
Hypofysen => ADH (pga öka osmos) => Ökat vattenupptag.
Detta ger större blodvolym och ökat medeltryck => Ökat venöst återflöde => Ökat CO => Ökat BT.

Ökat blodtryck => mer vätska filtreras i njuren (Pressure Diuresis)
=> Na^+ filtreras (Pressure Natriuresis).

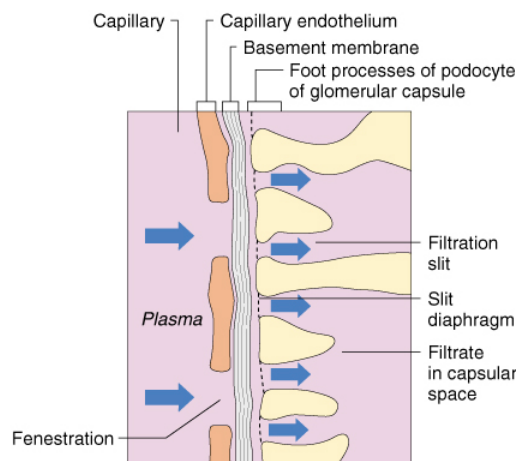
Då vi har högt Na^+ proximalt kommer RAAS INTE att aktiveras (minska) => Minskat Aldosteron => Minskat upptag av Na^+ distalt
=> Mer Na^+ utsöndras.

Vid lågt Na^+ => Proximala tubuli => RAAS aktiveras => Konstrigerar kärl + Aldosteron => Återupptag av Na^+ (ENaC)

Filtrationsbarriär

Barriären: Filtrationen sker genom kapillär, Fenestrat-endotel och Podocyters slits mellan fötter (filtration slits) som lindar sig runt. Små proteiner tar sig igenom detta (<10 kDa). Basalmembranet är även det negativt laddat (täckt med Proteoglykaner).

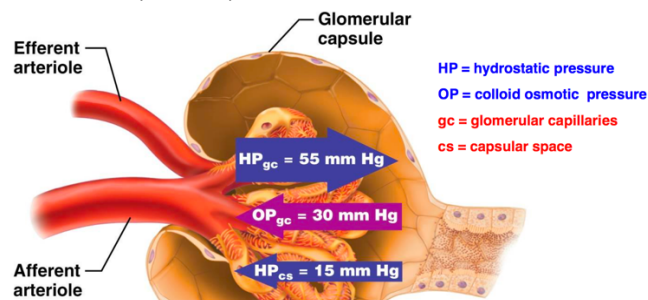
Fenestrat endotel: Hindrar enbart blodkroppar men inte plasma.



(c)

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Inga proteiner i filtratet, vilket gör att Kolloidosmotiska trycket i Bowmans kapsel är nära 0. Ungefär 180 liter primärurin skapas, medan bara 1% (1.8 liter) kommer ut som urin.



Tryck in i Bowmans kapsel: $55 - 30 - 15 = + 15 \text{ mm Hg}$

Symptom

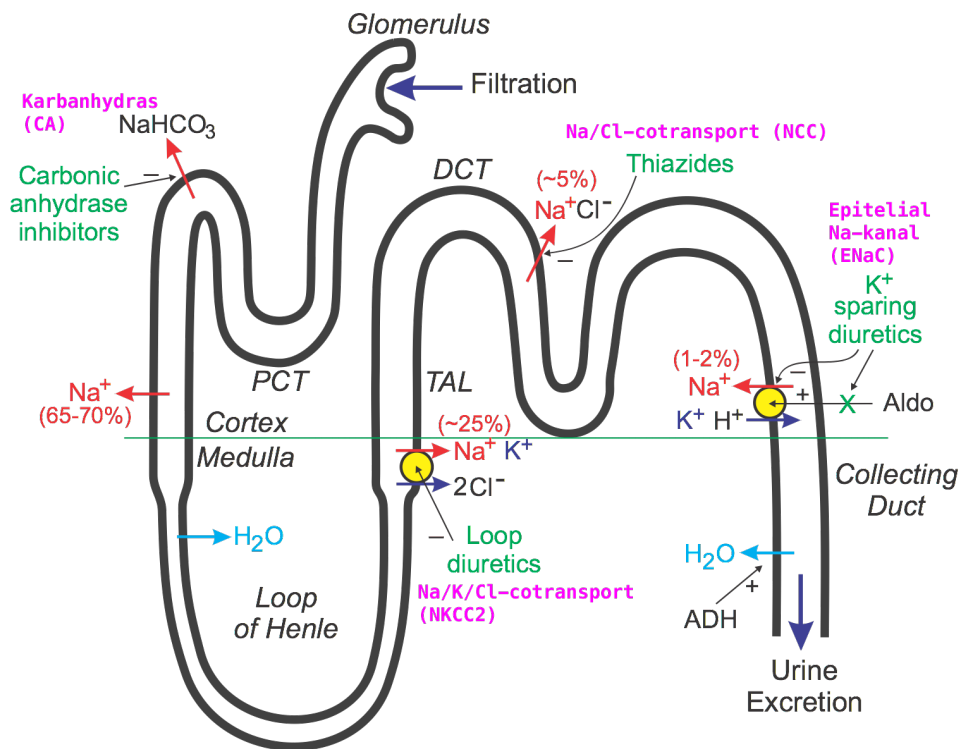
Skilja Polydipsi (överdrivet vattendrickande), som ger stora mängder hypoton urin, och **diabetes Insipidus** (brist på ADH). Törstprov där man låter bli att dricka återställer snabbt värden hos frisk person men ej hos diabetes insipidus.

Förhöjd Albumin i urinen: Beror på förhöjd permabilitet i den glomerulära filtrationsbarriären.

Metabol acidosis och hyperkalemi kan uppstå om celler i binjurebarkens Zona Glomerulus slagits ut => ingen Aldosteron => Mindre H^+ utsöndras och K^+ består (a-Intercalated celler). Acidosis då a-intercalated cells i DT (njure) inte längre effektivt kan utsöndra H^+ .

Kräkningar ger troligen:

- **Slagvolym:** Minskat => Minskat vätska/blodvolym
- **P-Natrium:** Oförändrad => Vi har högt återupptag
- **P-Kalium:** Minskat => Återupptag Na^+ utbyte mot K^+
- **B-Basöverskott:** Ökat => Spyra ut HCl
- **P-Aldosteron:** Ökat => Vill behålla vatten



Macula Densa

Ökad NaCl

Känner av NaCl via NKCC2 => Celler sväller => ATP diffunderar => Omvandlas till Adenosin => Binder Extraglomerulära Mesangiala celler (EGMC) => Ca²⁺ sprids till Afferenta arteriolens muskel => Konstringerar => GFR minskar => Minskad Reninsekretion

Minskad NaCl

Minskad GFR => Minskad NaCl vid MD => Minskad Adenosin => Vasodilatation av afferent arteriol => ökad GFR

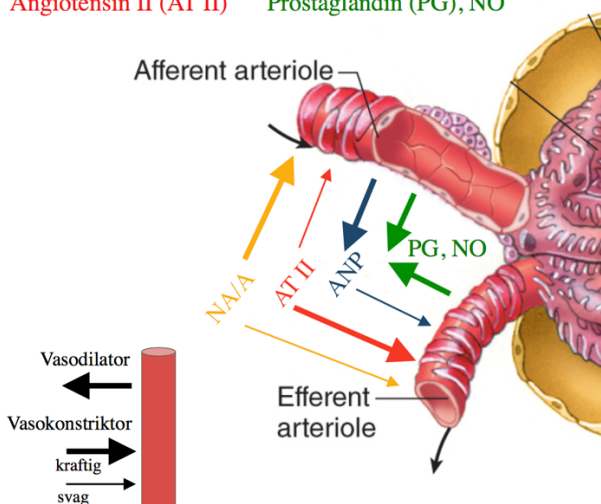
Aktiverar även COX-2 och PGE-syntas => PGE2 sekretion
PGE2 stimulerar renin => RAAS ökar => Angiotensin 2 => Vasokonstriktion afferent och efferent, främst Efferent => ökad GFR.

Sympaticus (NA/A)

Atriell natriuretisk peptid (ANP)

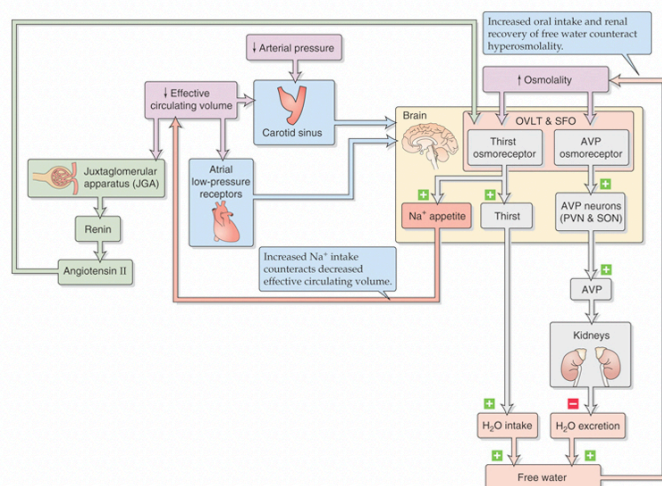
Angiotensin II (AT II)

Prostaglandin (PG), NO



	Effekt på GFR	Effekt på RBF
↑ Sympaticus (NA/A)	↓	↓
↑ Angiotensin II	↔	↓
↑ ANP	↑	↑
↑ Prostaglandin, NO	↑	↑

Reglera plasmaosmolaliteten



Copyright © 2017 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

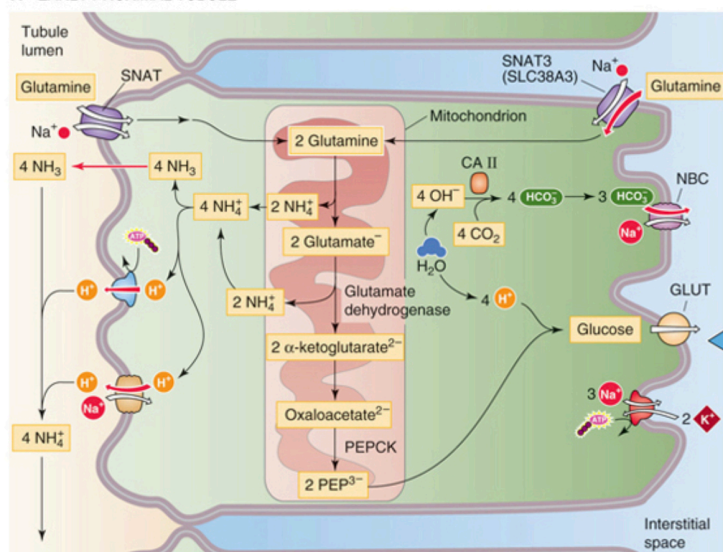
- **Regleras** genom att variera vattenintag (törst) och excretion (njurar)
- **Osmosreceptorer** i CNS; Lamina Terminalis Blodkärlsorgan (OVLT) och Subfornikala Organet (SFO)
- **Ändringar i ECV** påverkar reglering (via låg/hög – trycksreceptorer och Angiotensin 2)
- **Sekretion** främst styrd av osmosreceptorer och viktigast för utsöndring av AVP/ADH
- **Baroreceptorer:** Påverkar känsligheten och kan stimulera sekretion vid subnormala blodtryck

Syra och baser - Ammonium

PCT främst bildar Ammonium från Glutamin samtidigt som HCO_3^- syntetiseras.

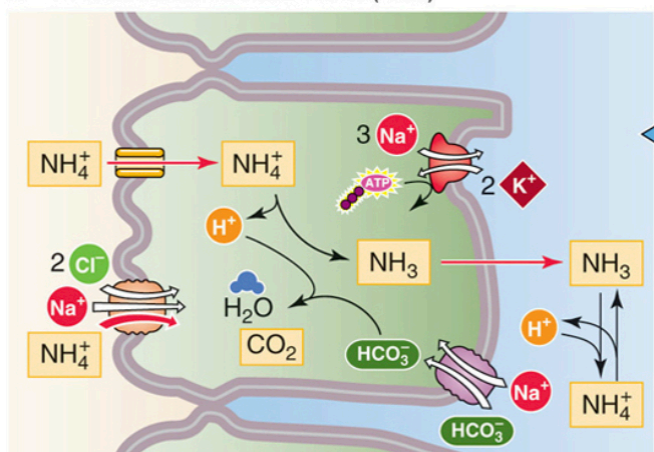
Nedbrytning av Glutamin i PT ger upphov till $2 \times \text{NH}_3$ som binder $2 \times \text{H}^+ \Rightarrow$ Ger $2 \times \text{HCO}_3^-$ till blodet.

A EARLY PROXIMAL TUBULE



TAL reabsorberar en del Ammonium och bildar en Vertikal ammonium-gradient.

C THICK ASCENDING LIMB (TAL)



Fosfat

Styrs delvis av PTH, som ökar exkretionen av Fosfat.

Acidos/alkalos

Respiratorisk alkalos återställs till normalt pH med njuren (fullständig kompensation). Bikarbonat är högre än normalt och kommer öka ytterligare när njuren försöker återställa pH.

Metabol Acidos är HCO_3^- sänkt och H^+ förhöjt och kompenseras genom: Proximala Tubuli:

$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ (enzymet Karbanhydras)

H^+ utsöndras i urinen (byte mot Na^+) där omvänd reaktion sker, bildat CO_2 går in i cellen och bildat HCO_3^- ut i blodet, reabsorption

En del H^+ buffras i urinen och följer med ut = Sekretion av H^+ + ny HCO_3^- till blodet.

Nedbrytning av Glutamin i PT ger $2 \times \text{NH}_3$ (amoniak) som binder $2 \times \text{H}^+$, vilket ger $2 \times \text{HCO}_3^-$ till blodet.

Extra HCO_3^- kommer in i njuren och lämnar 70 mmol/dygn. Detta beror på producerar överskott av H^+ som utsöndras via urin och HCO_3^- bildas.

Autonoma nervsystemet

Acetylcolin är alltid transmittor i pre-ganglionära nerver

- Nikotonreceptorer: Jonakal
- Muskarina receptorer (G-protein)

Adrenerg signalpåverkan

- Agonist/Antagonist för Beta eller Alfa på cell
- Alfa-2 receptor presynaptiskt
- Återupptaget av NA
- Nedbrytningen av NA (genom COMT eller MAO)
- Syntesen av NA

Binjuremärgen frisätter Adrenalin (lite Noradrenalin) i blodet från binjuremärgens Kromaffina celler. Adrenalin kan i väldigt liten omfattning frisättas från annat ställe.

Noradrenalin kan frisättas från postganglionära sympatiska nervceller och styrs då av preganglionära sympatiska nervfibrer som utsöndrar Acetylcolin.

Botox

Botulinumtoxin används för att hämma frisättning av Acetylcolin från vesikel hos presynaps. AB-Toxin. B-delen för att binda till membranet och ta sig in i målcellen. A-delen för att bryta ner SNAP-25.

Receptortyper

Intracellulära: Ofta långsamma och långvarig effekt (timmar till dagar). Kan ha receptor i cytoplasma eller cellkärna. Kan t.ex. påverka gentranskription.

Cellmembranbundna: Ofta snabba med kortvarig effekt (sekunder till minuter). Som 3 exempel nedan:

- **Ligand-bundna:** Depolarisering (milisekunder): Nikotinerga
- **G-protein** (2nd messenger) ofta på sekunder: Muskarina
- **Kinaskopplade** har ofta gen-transkription (timmar): Cytokiner

Synapshämmare

- **NET:** Återupptagshämmare (sitter i membran)
- **MAO:** (Monoaminoxidad): Nedbrytningshämmare av signalsubstans. Sitter på mitokondrier.
- **VMAT:** Hindrar migration av signalsubstans till vesikel
- **Botox:** Tar sönder SNAP-25 komplexet (kan ej slå samman vesiklar med membran)

Blandat

- Aktivering av n. Vagus leder till Bradykardi
- Fall av tryck ökar hjärtfrekvens via baroreceptor reflex
- Sympatisk stimulering kontraherar mjälten och ökar antalet röda blodkroppar i cirkulation.
- Noradrenalin aktiverar G-protein receptorer
- Binjuremärgen frisätter huvudsakligen Adrenalin, Postganglionära neuron frisätter huvudsakligen Noradrenalin.
- **Synergism:** Sympatiska (Lite, trögflytande) och Parasympatiska (mycket, vattnight) utsöndrar båda saliv.
- **Postgenglionära** sympatiska & parasympatiska saknar myelin

Farmakologi

Antikolinerg: Binder till Muskarina-Ach-Receptorer (Muskarinreceptorantagonist). – Atropin är exempel.

Muskarin Agonist Påverkar hela mag-tarm och stimulerar saliv och motilitet.

Beta-blockerar: Skulle vara farligt för astmatiker då det skulle kunna stänga igen bronkerna (om inte selektiv för B1).

Alfa-receptoragonist (Nässpray): Minskar hydrostatiska kapillärtrycket genom effekt på arteriolerens glatta muskel.

Svettning

Pregnglionära fiberer som utsöndra Acetylcolin och postganglionära fiberer som frisätter (Sympatiskt båda)

- **Merokrina** körtlar har **muskarina receptorer** och aktiveras av **acetylcolin**.
- **Apokrina** körtlar har **adrenerg receptorer** och aktiveras av **katekolaminer (NA)**.

Struktur – Sympatiskt

Alfa-adrenerg – Noradrenalin

Beta-Adrenerg - Adrenalin

Sympatiska gränssträngen delar upp signaler kopplar till **Post-ganglionär nervcell** frisätter signalsubstanserna

	Pre-ganglion	Post-ganglion
Sympatiskt	Ach (Nic)	NA (Alfa/Beta)
Sympatisk binjure	Ach (Nic)	Ingen (Adr till blod)
Parasympatiskt	Ach (Nic)	Ach (Musk)

Bifasisk effekt på blodtryck

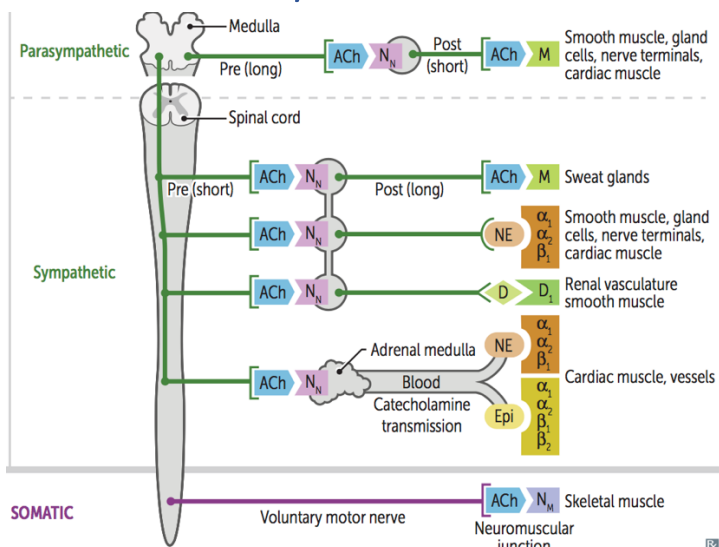
Är när en signalsubstans kan ha både höjande och sänkande effekt beroende på mängden man får.

Perifera kärl har Adrenerg receptorer av både Alfa-1 (kontraktion) och Beta-2 (relaxation).

Adrenalin har höge affinitet för Beta-2 så kommer låga nivåer stimulera relaxation (blodtryck sänkning). Vid högre dos kommer även Alfa-1 stimuleras och ge kontraktion (blodtrycksökning). Alfa-1 ger större effekt, så när man når detta kommer man få en kontraktion som svar.

Adrenalin & Noradrenalin och **B1** (Hjärta) receptor => Dilatation
Adrenalin & Noradrenalin och **A1** (Kärl) receptor => Kontraktion
Adrenalin och **B2** (Kärl) receptor => Dilatation

Autonoma nervsystemet



Organ	Symp	Adreno rec	Parasymp	Koliner rec
Hjärta	Slagkraft Slaghastighet	β_1 β_1	Slaghastighet	M_2 M_2
Blodkär	Konstriktion Dilatation	α_1 β_2	Ingen direkt inverring	
Luftvägar, bronker Glatt muskel Körtlar	(Ingen inverring av sympatikus, men cirkulerande adrenalin ger dilatation. Ingen effekt på körtlar)	β_2	Konstriktion Sekretion	M_3 M_3
Mag- tarmkanalen Glatt muskel Sekretion	Motilitet Ingen effekt	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Motilitet Syrasekretion	M_3 M_1, M_3
Uterus	Relaxation	β_2	(varierande)	M_2
Öga Pupill Ciliarmuskel	Dilatation Relaxation	α β	Konstriktion Kontraktion	M_3 M_3
Salivkörtlar	Sekretion	α, β	Sekretion	M_1, M_3
Njure	Reninsekretion	β_1	Ingen effekt	
Lever	Glukosfrisättning	α, β_2	Ingen effekt	

- A1 agonist: Näsdroppar

Adrenalin

Transporteras fritt i blodet och verkningsstiden efter frisättning sekunder till minuter. 80% av det som kommer från binjuren är adrenalin, 20 % noradrenalin. Postsynapser har huvudsakligen NA.

- **L-Tyrosine** (Tyrosinhydroxylas) - **Hastighetsbegränsande** ->
- **L-Dopa** (DOPAdekarboxylas) ->
- **Dopamin** (Dopaminbetahydroxylas) ->
- **Noradrenalin** (n-Metyltransferas) ->
- **Adrenalin**

Adrenalin **kontraherar** vanligt glatta **muskler** vid **blodkär** och **relaxerar** glatta **muskler** vid **bronkioler**.

Detta beror på att olika vävnader har olika uppsättning av receptorer, vilken typ av adrenerg som är dominant.

- **Bronioler** finns B2 och aktivera G-protein Adenylylcyclas => Ökar cAMP
- **Homotrofisk Interaktion:** Adrenalin inhiberar Ach frisättning.

NANC-Transmittor

Är Non-Adrenergic, nono cholinergic transmittor. Inte Adrenalin, Noradrenalin eller Acetylkin. Kan utsöndras i samband med andra neurotransmittorer och utgöra Co-transmission, vilket påverkar svaret som:

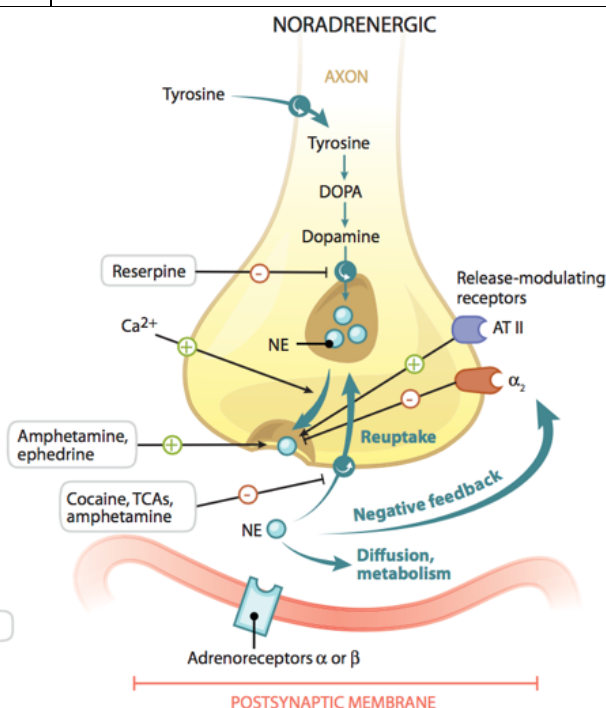
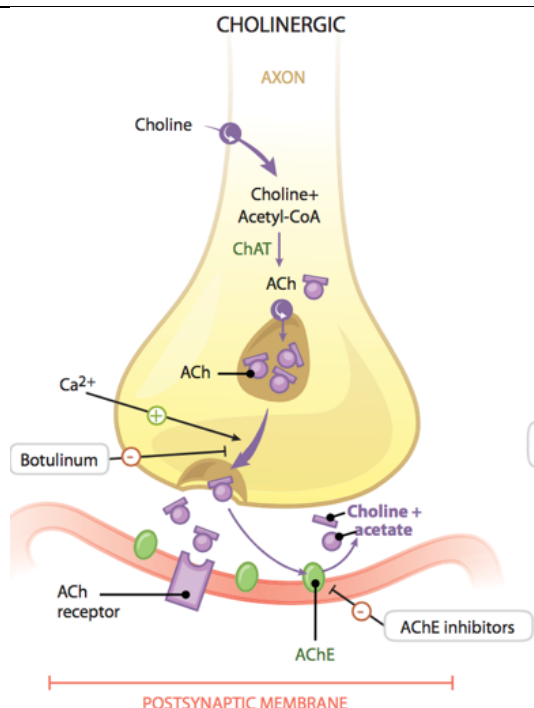
Neuropeptid Y, **VIP**, **Substans P**, **ATP** (glattmuskel i kär), **GABA** (Peristaltisk rörelse), **NO** (dilatation, erektion, magtömning), **Dopamin** (Vasodilatation).

Sympatiska

- Preganglionära cellkroppar i Laterlhornet (myeliniserade)
- Synaps mellan Pre och Post sker i Sympatisk Gränssträng

Parasympatiska

- Preganglionära cellkroppar i hjärnstamskärnor eller laterla horn.
- Axon löper längs med nervbanor till målorganet.



Lungorna och andning

Cilierat epitel för att vifta upp skräp
Bägarceller (Goblet) för mucosa/slembildande
Surfaktant består av amfifila fosfolipider minskar ytspänningen i alveolerna (mindre tryck att dra upp och mindre risk kollaps)

Trakeas submukosa består av bindväv och separeras från mukosan med ett elastiskt membran.

Trycket i lungorna

Intrapulmonella trycket är det i alveolarerna
Palv = Patm och Ppl är lägst vid slutet av inspiration.
Palv = Pel + Ppl

Lungans fjädring

Compliance ökar med ålder då elasticiteten minskar.

Gasutbytet

V/Q = 4.2/5.0 = 0.8 i vila frisk person. Mer apikalt, lägre basalt.
V: Alveolär ventilation
Q: Perfusion

Träning

Vid ansträngning har vi även då 97% syremättnad och det är motorcortex som skapar ökad andning snarare än kemoreceptorer. CO2 minskar även något då vi andas mer.

Hyperventilation vädrar ut CO2 och ger respiratorisk alkalos pga alveolärt pO2 stiger => Ökad elimination av bikarbonat via urinet.

Hypoxi kan ge sammandragda kärl pulmonell artär, och därför höjt pulmonellt tryck.

Tillstånd	PaO2	SaO2	CaO2
Anemi	Normalt	normal	minskad
CO förgiftning	Normalt	minskad	minskad
Hyperventilation	minskat	minskad	minskad
Hög höjd	ökat	ökad	ökat

PaO2 = Spänning in - **SaO2** = Mättnad in - **CaO2** = mängd ut
Signal från Ventrala Andningsgruppen ger Inspiration.
Dorsal medulla => Inspiration. **Ventral Medulla** => Rhythm.
PONS => Mjuk andning, koordinerar men inte essentiell.

Spirometri

PEF: Peak Exipatory Flow, flödes hastighet maximal utandning.
FEV1: Forced Exipatory volume: Volym ut under 1 sekund forcerad

Reversabilitetstest: Först testas andningsförmågan PEF och FEV1. Sedan inhaleras B2 agonist och stimulerar B2-adrenerg receptor (G-protein kopplad kaskad) på Glatta muskler ger vidgning. Vänta 15 min och testa igen. Om resultatet förbättras med viss % har man astma. PEF och FEV1 och VC ökar om behandling fungerar. Testet kan ofta avgöra om man har Astma eller KOL.
Dynamisk Spirometri: Mäta lungvolym per tidsenhet (FEV1...)
Statisk Spirometri: Mäter bara totala volymer (VC, TLC, RV...)

Skador

Emfysem: Alveolväggar sönder (tunnformat bröst), stora hålrum. VC minskar TV ökar. Lungans elasticitet uppöst. Hög compliance, lungand återfjädrar med låg kraft.
Fibros: Ärrbildning, Låg totalvolym. Compliance lågt (flack Pel/V kurva)

Syra och baser

Buffrar i blodet

- Bikarbonat (viktigast) – HCO3- Bildar Kolsyra (H2CO3)
- Protein (Främst Hemoglobin, mer ger bättre buffring)
- Forfatas

Hög höjd – Respiratorisk Alkalos

Kan ge alkalos och ökad urinproduktion då lägre lufttryck ger lägre pO2 -> Hyperventilering -> Mindre CO2 -> Respiratorisk Alkalos
Kompenseras (långsamt) av njurarna med mindre utsöndring H+ och mindre Reabsorbtion av HCO3-. HCO3- (och Na+) åker ut med urin (osmotisk diures).

När vi andas mer kommer CO2 att minska vilket nerreglerar centrala kemoreceptorerna. Njurarnas kompensation återställer detta genom att spara H+ och utsöndra HCO3-. Detta gör att vi kan andas mer igen, och det hela upprepar sig.

Ökat urin ger fler röda blodkroppar då vätskevolym minskar. Detta ger dock RAAS påslag för att öka blodtryck. Veckor senare får man dock fler röda blodkroppar bildade.

Partialtryck och Syre

Partialtrycket N2 är större än O2 i arteriellt blod (mer % i luften)

- Syremättnad är mängden Hb med bundet syre.
- Hb dissociationskurva visar hur syremättnad förändras med partialtryck
- Blodet till lungorna har högre CO2 partialtryck än alveolarluften (så det lämnar ut till luften).

Blodflöde

Blodflöde hos en vilande och en upprätt person skiljer då gravitationen gör trycket i övre lungan 20 mmHg lägre än nedre. Nedre delar har därför högre hydrostatiskt tryck i kapillärerna och därför större blodflöde. Finns Zon 1–4, där zon 1 är ovanlig.

- Zon 1**: Inget blodflöde då kapillärtrycket är lägre än alveolära lufttrycket, under hela hjärtcykel.
- Zon 2**: Blodflöde under systole, BT högre, då det överstiger alveolär lufttrycket.
- Zon 3**: Kontinuerligt blodflöde då kapillärtryck alltid högre

Vid ansträngning ökar blodflödet 4–7 ggr, via:

- Öppning av tidigare stänga kapillärer
- Kapillärerna är töjbara och vidgas
- Pulmonära blodtrycket ökar

Hypoxisk vasokonstriktion är när delar av lungan med dåligt alveolärt PO2 får sämre blodflöde för att omfördela blod till bättre ventilerade områden.

Sänkningen i perfusion från bas till apex är brantare än för ventilationen, där är Ventilation/Perfusions-förhållandet högre i apex.

Kompensation: När blodflödet faller till en del av lungan minskar kommer Pnemnocyter typ 2 att producera mindre sufarkant, vilket leder till att de minskar (mer kraft inåt) och nyttjas mindre (svårare att dra upp).

Shuntning: Sker när del av lungan får dåligt med syre, då stryps blodflödet för att slippa perfusion av del som inte medför utbyte.

Lungorna och andning

Anatomisk påverkan

Ventilationen och Perfusionen är högre i Basen än Apex av lungan. Beror på **Compliance** är högre i basen än apex pga skillnad i Pleurtrycket. Mindre utsträckt alveoler och därför mer töjbara.

Syrgas-diffusion

Kan påverkas vid t.ex. förgiftning eller sjukdom. (Ficks lag delvis).

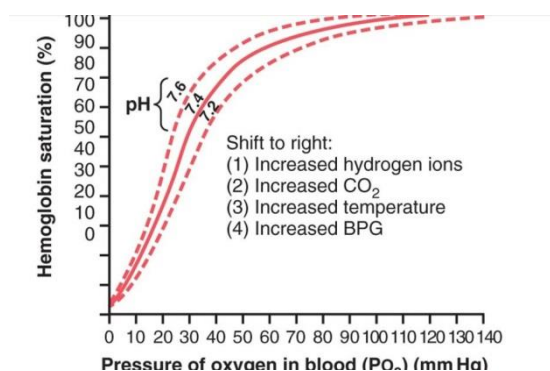
- Diffusionsytan/arean (normalt 100-140 m²)
- Tjocklek membran kapillär-aveoli (normal 0.5 µm)
- Permabilitet (23ggr större för CO₂ än O₂), Vattenlöslighet
- Koncentrationsgradienten (partiellt tryck, Daltons lag)

Hemoglobin

- Hemoglobin kan ta upp CO₂ och bära när O₂ avges.
- När pCO₂ ökar minskar Hb affinitet för syre
- Partialtrycket är lägre på högre höjd.
- Mättnaden i blodets hemoglobin hos person i vila, i det som lämnar systemsika kapillärer är runt 75%

Högerförskjutning (lättare att släppa syre => Mindre PO₂ i blodprov då mer är i vävnad):

- Lågt pH
- BPG/DPG
- Ökad temperatur (feber, fysiskt arbete)
- Högt PCO₂



Temperaturreglering

Metabol värmeproduktion kan regleras genom Svett, respiratoriskt värmeutbyte, strålning, och ledning mot kontaktytor.

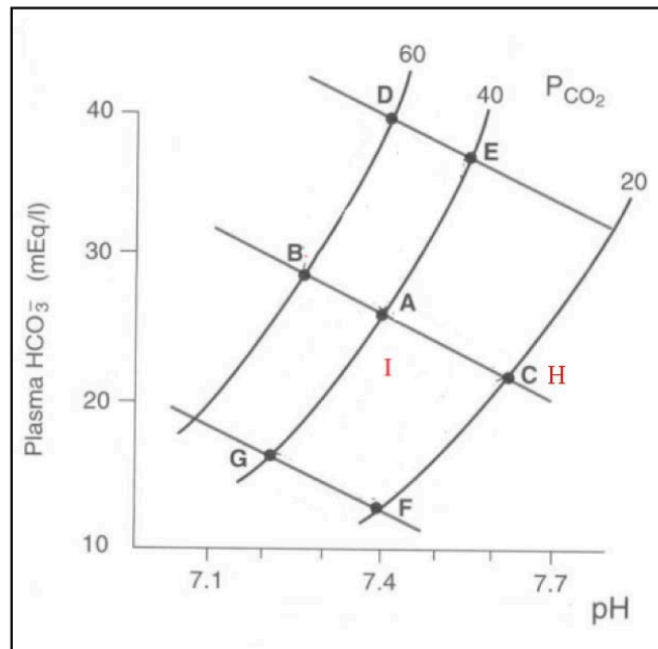
Hypothalamus signalerar genom **Preoptic** skickar ut signaler om att kyla ner (Vaso-motor: blodet till huden, Svettningar) och inhiberar **Dorsomediala** (som skickar ut för att värma) => muskler (skaka) bruna fettceller (BAT command).

Patogener => Makrofager => Cytokiner => Passerar BlodBrainBarrier => VOLT (Vasular Organ of Lamina Terminalis) => Prostaglandiner (PGE₂) => Hypothalamus => Feber – Akutsvar-respons.

Blodtransport

- CO₂ transporteras främst i form av HCO₃⁻ löst i blodet.
- CO₂ finns till viss del bunden kovalent till Hemoglobin
- Karbanhydras kan producera både CO₂ och H₂CO₃ (kolsyra)

Davenport Diagram



A: Normaltillstånd

B: Respiratorisk Acidos

C: Respiratorisk Alkalos

D: Metabol alkalos kompenserad av respiratorisk acidosis eller Respiratorisk acidosis kompenserad av metabol alkalos

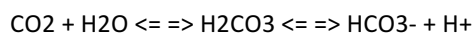
E: Metabol alkalos

F: Metabol acidosis kompenserad av respiratorisk alkalos eller respiratorisk alkalos kompenserad av metabol acidosis.

G: Metabol acidosis

Vistas man på hög höjd skulle hamna på C: Respiratorisk Alkalos. Efter några dagar skulle punkten flytta sig till I.

Efter upprepade kräkningar skulle man hamna på E: Metabol Alkalos. Då man förlorar mängder H⁺ som kompenseras med överskott av HCO₃⁻ i blodet när HCl (saltsyra) måste nybildas. Kompenseras med hypoventilation (akut) eller minskad renal utsöndring av H⁺ (senare). Ökar pCO₂ i alveoler och blod (vädras ej ut som normalt), driver jämvikten nedan åt höger, men ökar även HCO₃⁻ då man vill ha mer H⁺.



Njurarna kompenserar genom utsöndring av HCO₃⁻ ökar. Transportmaximum i Proximala tubuli överskrids snabbt och HCO₃⁻ lämnar via urin. Ökad plasma HCO₃⁻ => mindre HCO₃⁻ ut från proximala tubuliceller. Även samlingsrör Typ B-Mellanceller kan utsöndra HCO₃⁻ när nivån ökar i plasman.

Metabol Alkalos: Ger högre bikarbonat i arteriellt blod.

Metabol Acidosis: Minskar mängden HCO₃⁻ i venöst blod.

Dynamisk kompression

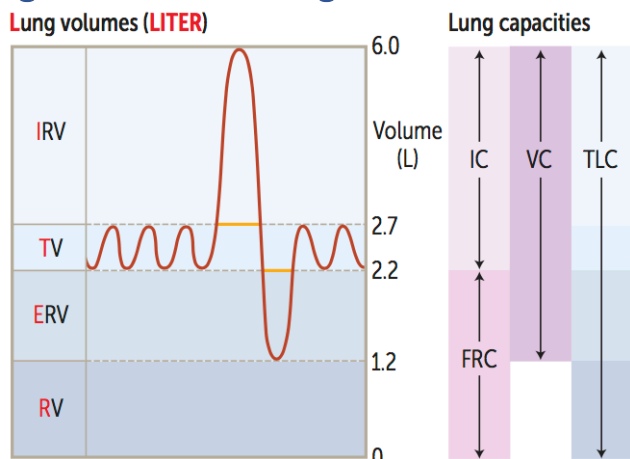
Kan kännas som man har svårt att andas in, men egentligen är problemet ut. När trycket faller innan man når brosk-bronker.

Flöde * Resistans > Palv

Risker vid Hög Flöde, Hög Resistans, Lågt Återfjädringstryck.

Inspiratorisk kompression av Extrathorakala luftvägar får betydelse vid mjuk/trång luftväg och höga andningshastigheter.

Lungorna och andning



- **Funktionell Residualkapacitet** är alltså mängden luft kvar efter ett vanligt andetag (ut).
- Står man går syre till lungans basala delar då Alveolerna är mindre utspända och har täthet än apikala.

Fysiologisk dead space är **Alveolärt deadspace** (luft som inte når utbyte i alveolärer) + **Anatomisk deadspace** (luftrören).

Lungan kan hålla en konstant FRC då det råder jämvikt mellan elastiska återfjädringen och skillnaden i alveolärt och intrapleuralt tryck (Transpulmonella)

Lungans fysiologi – Motverka ödem

- Mycket lymfkärl
- Recruitment, fler kapillärer öppnas
- Distension => Hög compliance och flex ger liten tryckökning
- Alveolarmembranets permabilitet är begränsad
- Lungcirkulationens tryck är lågt och Kolloidosmotiska trycket i plasma motverkar ödem
- Blod-Gas-Barriären (respiratoriskt membran) är tunt och starkt. Kollagen IV håller nere permabiliteten.

Alveolepitelet tar aktivt upp salter (Na+) från vätskan i alveolerna och drar därför även bort vatten.

Blod-Luft-Barriären

Alveolepitel (Typ 1-Pnemocyter) 97% av ytan. Tunn för bra gasutbyte
Fuserat Basalmembran och Kapillärendotel

Finns även lite:

Alveolepitel (Typ 2-Pnemocyter): Sekreterar Sufakanter, precursor till Typ-1 cellerna.

Makrofager: Fagocyterar främmande materia, släpper ut cytokiner och alveolär proteaser.

Lung-kretsloppet

Båda kretslopp tar emot lika mycket blod, men trycket är mycket lägre i lung-kretsloppet. Detta beror på kraftigt minskad resistans. Lungarteriolerna har mycket lägre motstånd.

Viktigt för att genom låga Starlingkrafter (långt hydrostatiskt tryck) undvika lungödem.

Krafter

Kontraherande (inåt) krafter: Ytspänning, Muskulära, Elastiska

Balanserande (utåt): Pel, Pleura återfjädringstryck. Håller itrathorakala luftvägar utspända.

Andning

Andning

Vanlig: Diafragma och Intercostal externa (in) och Interna (ut)

Forcerad In: Även Scalenerna och Sternocleidomastodeus, Pectoralis minor

Forcerad Ut: Även Magmuskler

Inandning: Sänker diafragma (mellangärdet) och lyfter revben (främst yttre interkostalmuskler). => Brösthålan expanderar och minskar trycket i lungorna, luft kan strömma in.

Gasutbytet i luftvägar börjar distalt om terminala bronkiolerna. Utbytet sker över Typ 1 Pneumocyter och Surfactant produceras av Typ 2 Pnemocyter.

När diafragma kontraherar ökar buktrycket.

Vid Hyperventilation faller PaCO₂

Styrs av Andningen styrs av först kemoreceptorer i hjärnstammen som svarar på pH/CO₂ och i andra hand i **Glomus Caroticum** av O₂. Via CNS Pneumotaktiska centrum i PONS.

Lågt blodtryck: Vid sänkt MAP blir syresättning sämre perifert => Sänk pH (laktat, CO₂) => Buffras och ökar CO₂ => CO₂-receptor i Carotis Communis => Ökad volym och frekvens

Skyddas genom sträckreceptorer via n. Vagus som hämmar ytterligare inandning om lungan blir översträckt.

Hyperventilation är när man andas mer än behovet => Lägre arteriell koldioxidnivå.

Reglering: Sker främst som svar på arteriellt PCO₂, särskilt höjningar av PCO₂.

Alveolära trycket är negativt (dra in) under inandning och positivt under utandning (trycka ut).

Vid slutet av inandning och byte till utandning är Intrapleuralt trycket lägre än det alveolära (spänna upp pleura)

Gasutbytet är normalt begränsat av perfusionen (blödningen) snarare är diffusionen (gasutbytet). Även vid träning.

Träning

Först börjar man öka Tidalvolymen (storlek på andetag) och sedan mer andningsfrekvensen. Syremättnaden blir då oförändrad då partialtryck i artärblod är oförändrat. Det venösa Hb-mättnaden (SvO₂) är lägre än vila pga högerförskjutning av kurva.

Tidalvolymen ökar åt både IR och ER-hållet (Reservvolymerna)

Blodflödet ökar till hela lungan, från Basen till Apex.

Ventilationen ökar jämfört med vila pga Afferent signalering från mekanoreceptorer i leder och muskler, INTE syrgastrick eller pH.

Begränsning: Är normalt Hjärtat (CO/SV) och INTE syre/muskler.

Farmaka

Beta2-receptor agonist: Ökad cAMP -> Relaxation glatta muskler
Kortison:

Xantiner (t.ex. Teofyllin): I te och har bronkdilaterande effekt.

Foster och syresättning

- **HbF** (fatalet Hemoglobin) har högre affinitet än Hb.
- Foster har även 50% **mer hemoglobin** än moder.
- **Dubbel Bohr effekt**, foster lämnar CO₂ till moder och blir mer basisk (tar upp lättare) och modern mer sur (släpper lättare)
- **Placenta** ger stor yta och stort **blodflöde för syreutbyte**
- **Högre Cardiac Output** hos foster ger bättre flöde för utbyte

Mag-tarmkanalen

Magen har flera funktioner för maten (Bolus)

- Mixa maten (Har 3 muskellager)
- Utsöndra HCl (saltsyra), skyddar mot bakterier och bryter ner. Från Fundus och Corpus i Gaster.
- Pepsinogen, som blir pepsin i lågt pH (bryter ner proteiner)
- Utsöndra Mucus (HCO₃⁻) som skyddar mot egna HCl

Till Duodenum (tolvfingerarm) utsöndras Chyme (maten kallas så här), små portioner av maten i taget så den kan tas upp av de pumpar som finns. I duodenum utsöndras från **Brush Border** enzymer; Maltase, Sucrase, Peptidase för att bryta ner föda.

Hjälporgan för att ta upp föda

- **Lever:** Producera Galla (Gallsalt, Lecitin men mest vatten), löser upp fett.
- **Gallblåsa:** Lagrar Gallan
- **Bukspottskörtel:** Bildar enzymer och bikarbonat för nedbrytning och neutralisera syra T.ex: Amylas, Chymotrypsinogen och Kolesterolsteras

Galla: Finns koncentrerad (gallan, surt) och vattningt (direkt, basisk)

- Mest vatten
- Gallsalt: Gör fett vattenlösligt; lipaser kan bryta ner fett.
- Bilirubin: Nedbrutna Heme-grupper, ger färg.
- Lecitin: Emulgerar fetter för digestion och absorption av fett i duodenum.

Pankreasaften innehåller prekursor till de aktiva enzymerna och aktiveras av **Entero kinaser** i tarmlumen. Flera av dessa bryter ner Protein till AA:

- **Trypsin:** Bryter ner sammanlänkade aminosyror och stimulerar skapande av mer Trypsin och aktivera. Chymotrypsin samt Carboxypeptidas. Bildas från Trypsinogen av **Enterokinas**.
- **Chymotrypsin:** Bryter ner peptidbindning
- **Carboxypeptidas:** Bryter ner peptider från carboxy sida.

Mucin av **epitelceller** skyddar magen via HCO₃⁻.

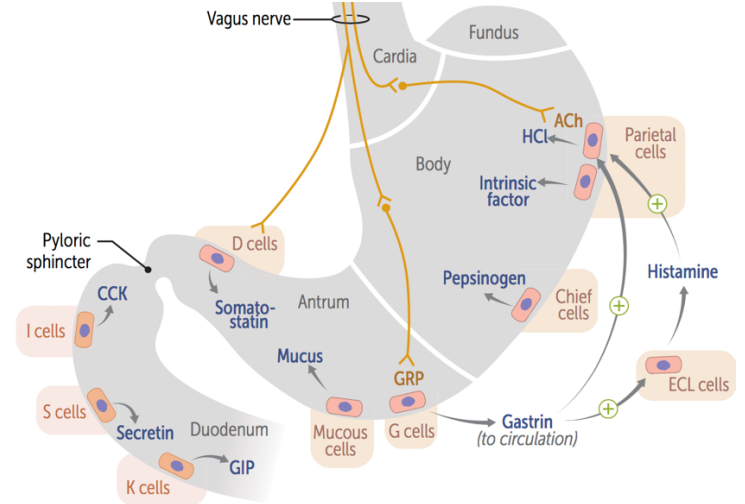
Chief celler: Utsöndra Pepsinogen i magen som blir Pepsin för att bryta ner proteiner.

Parietalceller: Utsöndrar HCl (saltsyra) till magen.

Enterocyter är de som har microvillies och tar upp födan i tarmen.

- **Duodenum:** Det mesta sker tidigt (Carb, fett, prot, Envärdiga elektrolyter)
- **Jejunum:** Folat
- **Ilium:** Galla, tvåvärda elektrolyter över hela. B12
- **Colon:** Vitamin-K

Celler och utsöndring



Muntorrhet kan orsakas av Antikolinergiska (Muskarinhämmare), hämmar salivproduktion

Membranpotentialen i GI glatta muskler ökar vid GI hormoner
Kräks man förloras saltsyra (protoner, H⁺) och HCO₃⁻ ansamlas i blodet. Normalt används HCO₃⁻ för att neutralisera syran i tarm.

Antacida är basiska salter som buffrar magsyran.

Peptiska sår kan vara Ventrikelsår eller Duodenalasår.

Styrning av sekretion (Galla, Bukspott)

Sekretin insöndras av S-celler i duodenum. Stimuleras av HCl i och bidrar till Bikarbonat från Pankreas gångceller (och Kolangiocyterna) genom HCO₃⁻/Cl⁻ exchanger (därför lågt Cl⁻ i bukspott).

Acinarceller stimuleras INTE av Sekretin och ger därför blir det minskad koncentration Amylas.

CCK (Cholecystokinin)

- Stimulerar Acarinceller i pankreas att öka mängden enzym.
- Ger kontraktion av gallblåsa och öppnar Oddi Sphinkter (galla ut till duodenum). Stimulerar bikarbonatsekretion från Kolangiocyter i gallgångar
- Signal via n. Vagus till Mättnadscentrum VMN hypothalamus
- Stimuleras av I-celler i Duodenum och Jejunum. Neuroner i Ileum och Colon. CCK releasing factors från Duodenum och Pankreas.
- Stimulerar sekretion av somatostatin som hämmar HCl utsöndring i magen
-

pH i mage och blod

100,000 gånger skillnad i vätejonkoncentration.

- **Magen:** 1.5-3.5 pH
- **Blod:** 7 (7.4) pH

Cell / Utsöndring	Stimuli	Funktion
Parietal / HCl + IF	Protein / Mat / Nerv	Magsyra (HCl) och upptag av B12 (IF)
Chief / Pepsinogen	Secretin/VIP/B2/ACh/Gastrin	Pepsinogen => Pepsin (av H ⁺) => Bryta ner Protein
ECL / Histamin	Gastrin	Öka HCl utsöndring
P/D1 / Ghrelin	Fasta	Hungerhormon, ökar magtömning, hämmar insulin
EC / Serotonin	Mat i magen	Kontraktion av magmuskler
D / Somatostatin	H ⁺ (lågt pH)	Hämmar det mesta (t.ex. Gastrins HCl)
G / Gastrin	Protein, Vidgande (H ⁺ hämmar)	H ⁺ , Mucostillväxt och ECL-tillväxt
I / CCK	Fett, H ⁺ , Protein	Enzymutsöndring, Hämmar magtömning
S / Secretin	Fett, H ⁺ (lågt pH)	Pepsin, vatten, bikarbonat, Hämmar H ⁺
K / GIP (Gastric Inhibitory Peptide)	Fett, Protein, Kolhydrat	Insulin, Hämmar H ⁺
M/ Motilin	Fett, H ⁺ , Nerv	Mag och tarmrörelse, var 120 min vid efter måltid

Mag-tarmkanalen

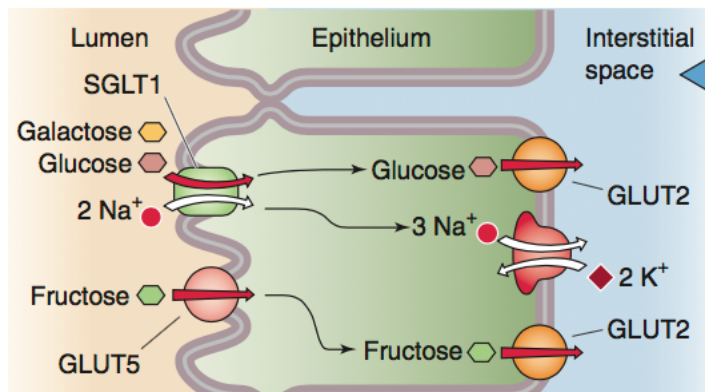
Upptaget och jämfört med Njure

Glukos: Börjar brytas ner av Amylas i saliven, men denna Amylas inaktiveras av Magsyran. Pankreatisk amylas i tunntarmen bryter ner det mesta => Utsöndringen stimuleras av CCK.

Stärkelse => Oligosakarider (Maltos, Maltorios, Dextriner) => Bryts ner av Brush-Border enzymer (membranbundna oligosackaridaser) => Monosackarider (Glukos, Fruktos), främst proximala Jejunum.

Tas upp i Duodenum och Jejunum, tidigt i tarmepitel via SGLT1 (Na⁺/Glukos co-transport) och Fruktos transporteras passivt genom GLUT5. Apikalt drivs av Na⁺/K⁺ pump Basolateralt med GLUT2 kanal för Glukos och Fruktos (passivt).

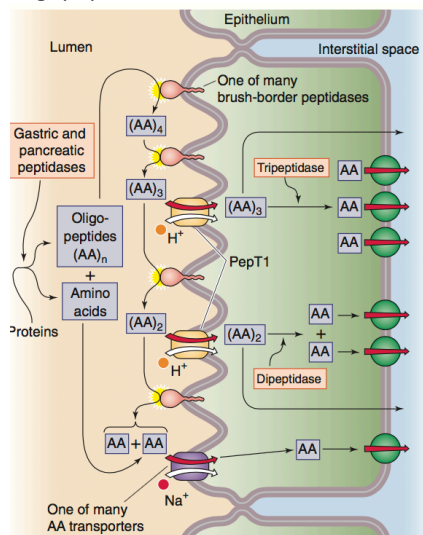
Samma mekanism i Proximala Tubuli (Njure) men då är det SGLT2 (hög kapacitet, låg affinitet) ihop med GLUT2 tidigt i tubuli, samt SGLT1 (låg kapacitet, hög affinitet) ihop med GLUT1 sent i tubuli.



Protein: Tas upp i Duodenum och Jejunum. Bryts ner från protein till peptider/aminosyror i tarmen och tas upp vid Peptider/H⁺ eller Aminosyra/Na⁺. Peptidas kan jobba på peptiderna i cellen och Aminosyrorna går sedan fritt till blodet. "Payers Patches" har visst upptag av hela proteiner. Endocytos sker fram till 6 mån för upptag av antikroppar från moderns mjölk. Aminosyror via SLC co-transportörer med Na⁺ (även H⁺). Olika transportörer för neg/pos-laddade.

På tarmlumen finns Brush Border på entrocyterna som har enzymer som bryter ner oligopeptider till fria aminosyror.

Njuren har Receptormedierad endocytos för att ta upp proteiner från primärurin. Bryter ner till peptider i cellen och transporterar över Basolateralt till blod. I njuren tas även 99% av oligopeptider upp i Proximala tubuli. Peptidaser som Tubulis Brush Border och kan bryta ner oligopeptider. Finns också SLC-co-transportörer.



Joner: Två-värda/Divalenta (utom Fe²⁺) tas upp i hela tunntarmen medan en-värda tas upp snabbt direkt (Fe²⁺ och Folat). Generellt. Tidiga: K⁺, Fe²⁺, Folat
Hela: Ca²⁺, Zink, Mg²⁺

B12 – Kräver IF bundet (från Parietalceller i mage). Möjliggör upptag av B12 (Kobalamin) i Distala Ileum genom binda IF-B12 komplex. Komplexet binder till Apikala receptorer hos Enterocyter och tas upp.

Vatten: Vid diarre kan vatten behöva tas upp och kan ökas genom att ge Aminosyror, Glukos, NaCl, (HCO₃⁻). Då Na⁺ symportas med de andra ämnena och vatten då också dras med och följer Na⁺.

Fett: Lipas finns både i mun och mage som börjar bryta ner, då de har ett lågt pH optimum. Mesta sker dock i Jejunum/Ileum, där Lipas (bryter ner) och Co-lipas utsöndras från pankreas (Acinära celler, exokrina) tillsammans med gallsalt (löser upp, Emulsiferar till mindre droppar). Lipas bryter ner triglycerid till fettsyra och monoglycerider. Miceller bildas och dessa kan absorberas. CCK stimulerar utsöndring av galla och bukspott. CCK stimuleras av fett i duodenum.

Ca²⁺ tas u tarmen upp passivt (hela tunntarmen) paracellulärt eller Apikalt via kanal och basalt Aktivt via Ca²⁺/Na⁺ eller Ca²⁺/H⁺ exchanger.

Njuren har 65% Ca²⁺ i prox tubuli och 80% är paracellulärt. TAL 25% upptag, 50% paracellulärt. DCT har 10%, inget/lite paracellulärt. Transcellulärt via Ca²⁺ kanaler apikalt Ca²⁺-ATPase och Ca²⁺/Na⁺ exchanger basalt. Samma som tarm.

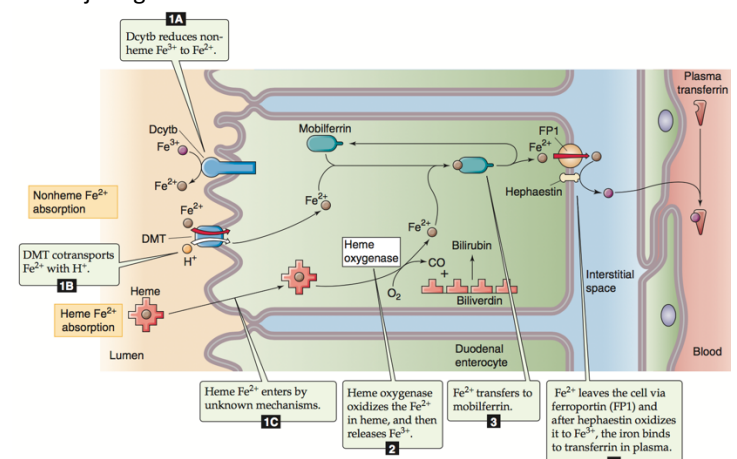
Tarmens Villie och Njuren Henles slynga har motströmsprincip i blodförsörjningen som gör att koncentrationsgradient kan bildas. Detta ger sämre blodflöde vid toppen och vid njuren koncentreras urin vid cirkulatorisk shock.

NaCl I Ileum och proximala colon Na⁺/H⁺ och Cl/HCO₃⁻ från tarmen som drivs av Na⁺/K⁺ pump basolateralt. Cl-har en transportör basolateralt. I Distala colon ENac-kanaler tar upp Na genom Na⁺/K⁺ pump skapar gradient (precis som njuren)

Tömning av tarm och njure är liknande båda har reflexer som reagerar parasympatiskt på fyllnadstryck och en yttre sphinkter som kan styras för att fördröja.

Järn

Järn (Fe²⁺) Tas upp med Fe²⁺/H⁺ kotransport. Upptaget påverkas av kroppens förråd av järn. **Hepcidin** (från lever) hämmar upptag genom nergradera Ferroportin och järnutsläpp från makrofager, samt upptaget i Levern (FP1). Vitamin C ökar upptaget av icke Heme-järn genom att omvandla Fe³⁺ => Fe²⁺.



Mag-tarmkanalen

Salivproduktion

- **Parasympatisk** aktivering ökar vattnigt enzymrikt saliv (Muskarin Receptor)
- **Sympatiskt** ökar det tjocka mucin-rika salivet
- Vid lågt salivflöde är K⁺ koncentrationen högre i saliv

Salivkörtlar, utsöndrar amylas.

Acinar-celler producerar stora mängder protein. Sekretoriska enheter (Acini) tömmer sig i dukter: Interkalardukt (minsta) => Stratierad dukt => Intralobulärdukt => Interlobardukt (största) => Munhåla.

- **Sublingual:** Glykoproteiner, Proline (antibakteriellt)
- **Parotis:** Seröst (vattnigt) saliv med Elektrolyter, α-Amylas, Lysozym, Mucin, IgA.
- **Submandibular:** Serös + Mukös, alltså mellanting. Proline

Det är mängden Glykoprotein som avgör om de är Serösa (lite) eller Mukösa (mycket)

Saltsyra sekretion och styrning

Gastiska fasen styr 70% och är beroende av Histaminproduktion från ECL-celler.

Neural styrning: Vagus (Parasympatisk) Ach (M3) => Parietalcell => HCl & IF

Neural & Parakin: Vagus Ach (M3) => ECL-cell => Histamin (H2) => HCl & IF

Neural & Endokrin: Enteriska neuron => GPR => G-celler (antrum) => Gastrin (CCK-B Gastrin rec) => HCl & IF

Endokrin: Gastrin (CCK-B Gastrin rec) => Parietalcell => HCl & IF

Endokrin & Parakin: Gastrin (CCK-B Gastrin) => ECL-cell => Histamin (H2) => HCl & IF

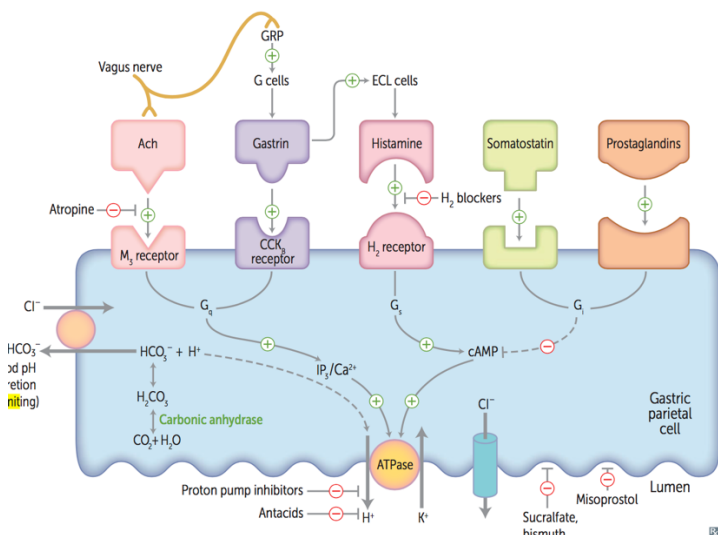
Negativ feedback genom H⁺ => D-celler => Somatostatin => G-cell Inhiberas=> Mindre Gastrin => Mindre HCl

Protonpumpshämmare => Blodet => Parietalceller => Binder till H⁺ och blir positivt laddade, blir Sulfenamid => Irreversibel bindning till protonpump => Mindre HCl.

Behandlar man byggs det upp signalsubstans i cellerna och utlöses när hämmaren släpper => mycket HCl. Gastrin-nivåer kommer öka medan Pepsin-nivåerna minskar. Hämmaren har kort halveringstid men lång effektduration.

Somatostatin verkar parakrint och modulerar HCl sekretionen

Histamin: Är den starkaste stimulin för HCl utsöndring



Symtom

Avföring som flyter: För mycket fett, som kan bero på problem med bukspott som har lipaser. Övrigt innehåll verkar osmotiskt och ger mer vatten i avföring med.

Högt blodtryck: I Vera-fallet är blodtrycket på gränsen (140/90) och beror troligen på högt blodtryck i vanliga fall, som svar på ökad perifer resistans vid rökning.

Metabol Alkalos och Basöverskott kommer då kräkningarna gör att H⁺ och Cl⁻ (HCl-saltsyra) förloras ut. Njuren kompenserar genom att minska H⁺ i urinen. Ökade HCO₃⁻ ger bakflöde från interstitiet till tubuli. Distala delar av tubuli kommer byta ut α-Interkalarceller till β-interkalarceller (över dagar). Dessa har omvänd fördelning av pumpar och tar upp H⁺ istället och skickar ut Cl-HCO₂ till urin. Alltså utsöndras HCO₃⁻ och H⁺ besparas. Lungorna kommer minska alveolär respiration, dock begränsat då det annars leder till syrebrist. Extra och Intracellulära buffertsystem hjälper också till.

Varcier (åderbrock) i nedre Esofagus: Beror på Leverciros och det blir avflödes hinder i levern från centralvener till v. Cava Inferior. Tryck byggs upp bak (mage, mjälte, tarmar). V. Portae kommer från v. Gastic Sinistra och tar även nedre Esofagus. Dessa Anastomer kan då uppstå nedre matstrupe, övre magsäck och hemorrojder.

Megaoblastisk Anemi: Störd mognad av Erythrocyter pga B12 brist. **Diarre** Ger ett =>

- **Basöverskott:** Förlorad HCL från magen ger ökad HCO₃⁻ i blod, tillsammans med sänkt S-Cl. Normalt neutraliseras det via pankreas.
- **Högt hematokrit:** Förlorad vätska koncentrerar blodet då plasmavolymin minskar.

Chrons

Fettfattig kost då man opererar bort distala jejunum och fett tas upp i ileum + jejunum. Protein + Kolhydrater tas upp i Duodenum och Ileum främst. Gallans återupptag i distala Ileum är viktig för fettnedbrytningen och detta saknas. Därför kommer mindre fett kunna brytas ner (galla återanvänds) => Fettsnål kost är att rekommendera.

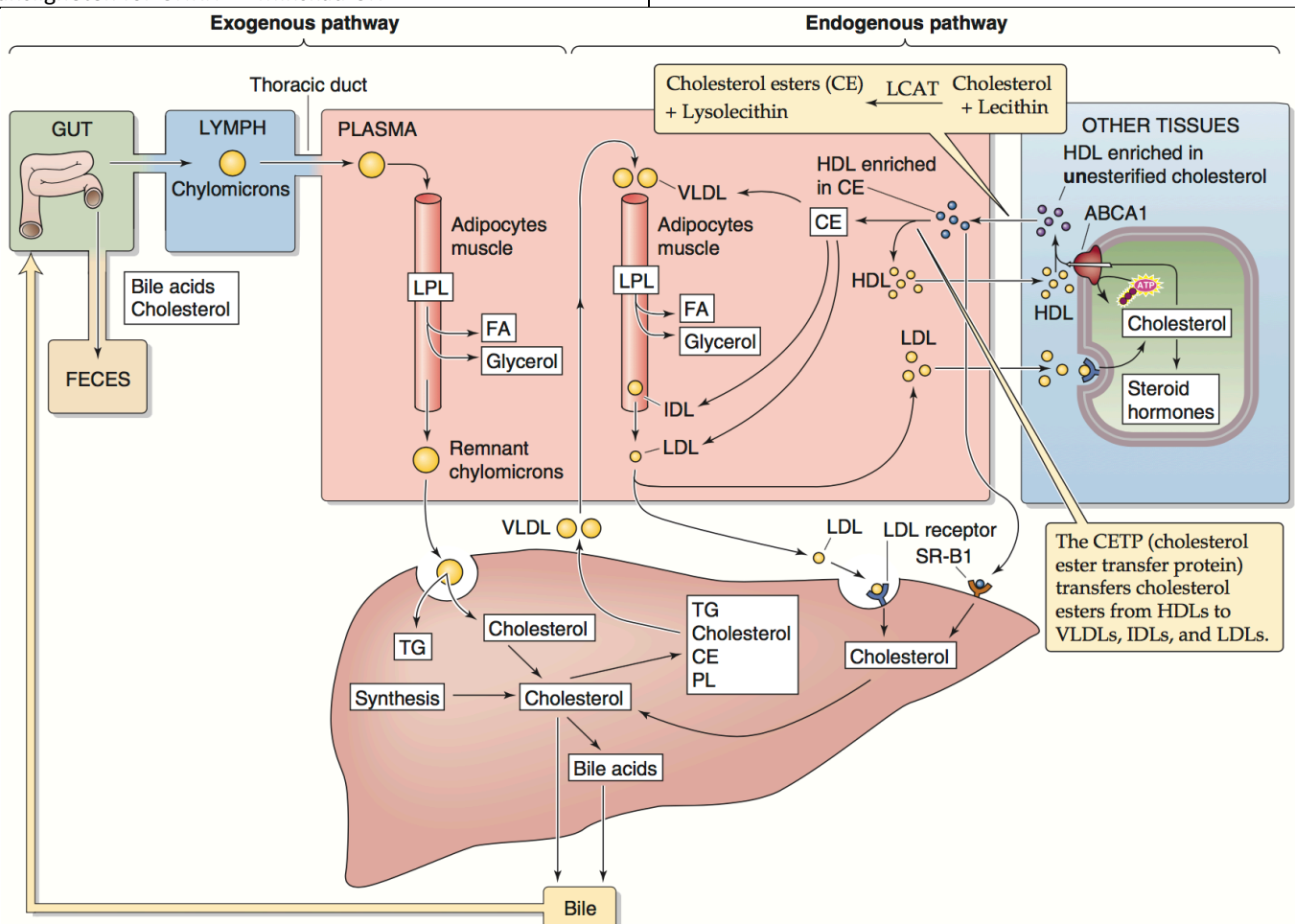
Är colon bortopererad behövs mer fibrer för att ha så lite material som möjligt som kan bidra till osmotiskt hålla vatten kvar i avföring. P-Albumin är även lågt.

Blandat

- **Esofagus** har nedre sphinkter av glatt muskel, hindra reflux
- **Ghrelin och CCK** svara på mat i Duodenum med att stimulera frisättning av tillväxthormon.
- **Uptag** fungerar bra även i högt pH (gastric bypass) men Järn tas mer fördelaktigt upp vid lågt pH (tidigt i magen) och B12 behöver IF från magen.
- **Colon tar upp** Na⁺ via ENaC och korta fettsyror via SCFA/Na⁺ (SMCT) cotransport. Cl⁻ paracellulärt.

Tumregler

- **Parasympatiskt** (Ach) stimulerar sekretion och motorik
- **Sympatiskt** (NA/A) hämmar sekretion (hämmat blodflöde) och hämmar motorik
- **Kefal & Gastrisk fas:** Motorik och sekretion stimulerad
- **Intestinal fas:** Sekretion (Pankreas) stimuleras, Ventrikelmotorik hämmad.



Blodet

Koagulering

Megakaryocyter är i benmärg och producerar trombocyter.

Protrombin ändras post-translationellt med CO2 till glutaminsyra vid bildning av Gamma-Karboxylglutaminsyra. Karboxylas behöver Vitamin K som co-factor.

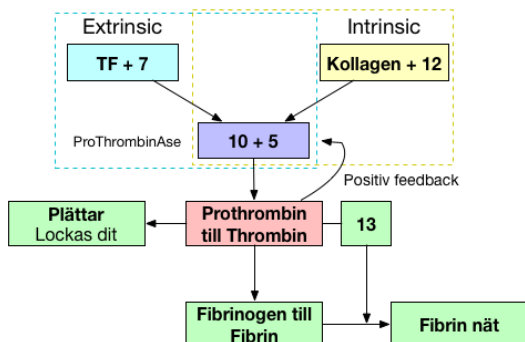
Von Willebrands Sjukdom där VWF saknas. Det produceras av Megakaryocyt och Endotelceller.

Plasminogen => tPA enzym=> Plasmin => Löser upp Fibrin nätet!

Protein C => Aktiveras av endotel => Klyver (inaktivera) Va & VIIa

Vitamin K => Co-factor för att syntetisera II, VII, IX, X, Protein C, Protein S. Minskat fettupptag => Minskat upptag av vitamin K => Minskad modifiering av koagulationsfaktor.

Ca2+ Krävs Intrinsic, Extrinsic och början av gemensam väg. Även kallat Factor IV.



Primär Homostas => Trombocytaggregering (pluggen)

Sekundär Homostas => Koagulation (Fibrin)

Trombocytens granula frisätter: Factor V, Ca2+, ADP och Fibrinogen (inte Trombin)

Skär man sig kommer följande ske (nummer till bild nedan)

1. Skada => Vaskulär konstriktion via nerstimulering av endotel

2. Exponering => vWF binder till exponerat kollagen

3. Adhesion => Trombocyter/blodplättar binder till vWF via GpIb (Glycoprotein 1b) receptor och genomgår konformationsförändring => Släpper ut ADP (hjälpes blodplättar fästa till endotel) & Ca2+ (krav för koagulationskaskad), TXA2 (Tromboxane).

4a. Aktivering => Tissue Factor och Trombin Aktiveras. ADP binder till P2Y2 receptorer och inducerar Gp2a/3b hos blodplättar.

4b. Aggregering: Fibrinpolymersering i pluggen binder till Gp2a/3b (Glykoprotein Receptor) och kopplar samman blodplättar.

Koagulering

Sker en balans mellan koagulering och flytande:

Pro-koagulationsfaktorer	Anti-koagulationsfaktorer
- TXA2 (från blodplättar) - Minskat blodflöde - Ökad blodplätts-aggregering	- PGI2, NO (från endotel) - Ökat blodflöde - Mindre blodplätts-aggregering

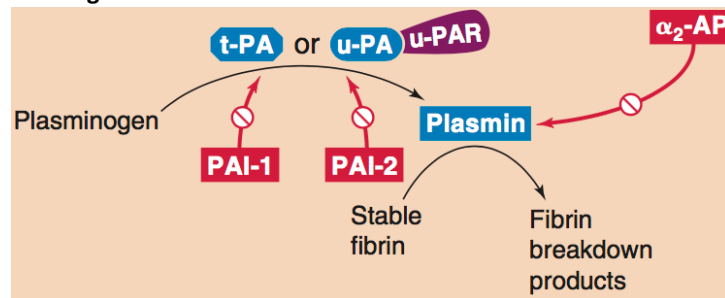
Antikoagulanter

- TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor):**
- Antithrombin III:**
- Thrombomodulin:**
- Protein C:** Inhiberar V och VIII
- Protein S:** Kofaktor till Protein C
- TXA2:** Stimulerar Trombopoies och aggregering, vasokonstriktion.

Bryta upp Koaguleringen (Fibrinolys) - Thrombolysis

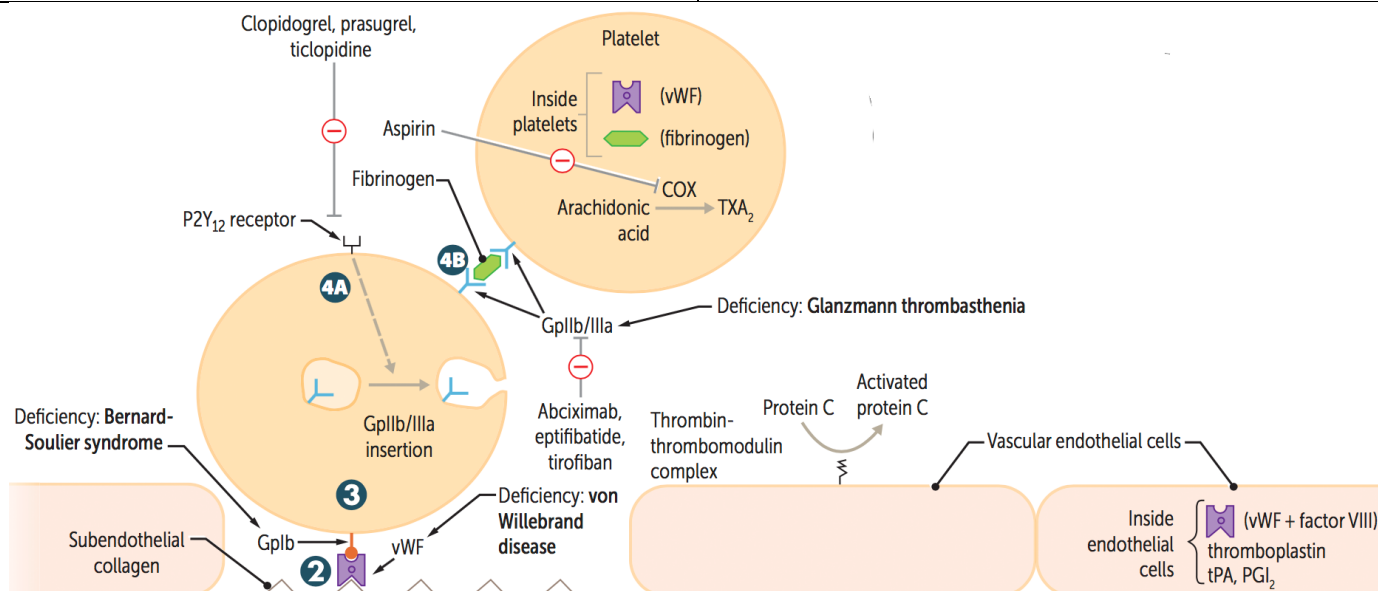
Fibrinnät fångar upp både röda och vita blodkroppar ihop med blodplättarna. Genom Actin kryper och trycks proppen ihop, pressar ut serum. **Plasminogen** => **Plasmin** genom en av två vägar: Tissue Type Plasminogen Activator (**t-PA**) eller Urokinase-Type Plasminogen-Activator (**u-PA**). Dessa två är proteaser: t-PA finns i endotelcellerna, t-PA finns i plasma. t-PA utsöndras sakta av endotel för att börjar bryta ner, tar några dagar.

Plasminogen skapas av levern och frisätts i blodet, det fastnar i stora mängder i proppen. t-PA kan då aktivera **Plasminogen** till **Plasmin**. Plasmin är en proteas som kan klyva både **Fibrin** och **Fibrinogen**.



Trombopoies

Thrombopoietin: bildas hela tiden av levern och stimulerar Megakaryocyter att utöndra blodplättar. Blodplättarna har dock också ett upptag av detta och fler plättar => mindre stimulation. Därför blir systemet autoreglerande.



Blodet

Hematokrit: Fås genom centrifugering av blodet och är värde på mängd röda blodkroppar (Män: 42-52%, Kvinnor: 35-47%). Menstruation är anledning till skillnad. Vid separation av blod hamnar detta längst ner.

Serum och plasma innehåller

I **"Buffy Coat"** (mittendelen mellan röda och plasma) i provrör vid separation består av Vita blodceller och Trombocyter (< 1%)

Förhöjd Hematokrit: Kan bero på vätskebrist (diaree/uttorkning) eller doping (EPO).

Serum och plasma innehåller protein men inte blodceller.

Serum innehåller ingen Fibrinogen eller koagulationsfaktorer.

Bildande av blodkomponenter

Kommer från Pluripotent Hematopoetisk stamcell.

Röd benmärg (Proximala rörben, bröstben, ryggrad, bäcken):

Erythrocyter - Syrebärare

Leukocyter - Immunförsvar

Trombocyter – Hemostas (blodstillning), knoppas av från Megakaryocyter i benmärgen.

Levern: Plasmaproteiner – Bärarprotein, immunförsvar m.m

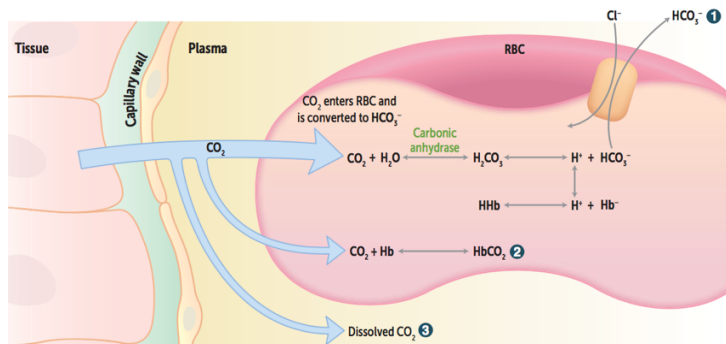
Koldioxid-Transport

1. Koldioxid transporteras främst genom omvandling till HCO_3^- och i röda blodkroppar.



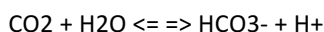
2. CO_2 bundet till Hemoglobinet HbCO_2

3. CO_2 fritt i blodet



Haldane effekten: I lungorna bidrar syrebindning till frigörande av H^+ från Hb. => Skiftar jämvikten mot att skapa CO_2 (enligt formel nedan). Därför släpps ytterligare CO_2 ut.

Bohr effekten: I Perifer vävnad är H^+ högre pga metabolism, vilket får disassociationskurvan att skifta åt höger => Avger O_2 lättare.



Syretransport

Kan transportera bundet till Hb (98%) eller Fysikaliskt löst i plasma eller i Erythrocyter (2%).

Anemi

Kan bero på blödning, nedsatt produktion av röda blodkroppar eller ökad nedbrytning av röda blodkroppar (hemolys).

Man kan bestämma halten Retikulocyter för att avgöra om det är produktionen som brister.

Blandat

- Myeloblast är förstadie vid bildande av Eosinofila leukocyter

Osmotiska trycket

Bildas främst av proteiner (albumin) men även Immunoglobulin.

Vita blodkroppar

B-celler

Aktiveras genom T-hjälparcell och är i behov av Mjälte eller lymfnod för immunologiska funktionen.

T-celler

Mognar i Thymus

Erytropoesen

Stimuleras genom Hypoxi (syrebrist) i njure (främst, men lite lever med) => Ökade nivåer **HIF-1** (Hypoxia Inducible Factor) => Ökar transkriptionen av EPO (Erythropoetin) => Stimulerar bildande av Proerytroblast i Benmärgen enligt:
Proerytroblast -> Erytroblast -> Retikulocyt -> Erythrocyt.

- Vitamin B12 och Folsyra är essentiella ihop med järn.
- Vistelse på hög höjd stimulerar utsöndring av EPO

Röda blodkroppar

- De är ca 7um i diameter och munkformade/konkava
- Konkava formen gör att de lättare böjs och passerar kapillärer
- Hemoglobin finns i cellen vilket gör att de inte bidrar till osmotiskt tryck i blodet, samt inte filtreras av njuren.
- Normalt 40-45% av blodet.
- Saknar kärna gör det lättare att passera kapillärer och ger mer plats hemoglobin.

Erythrocyter genomgår flera steg

- Producerar mycket Ribosomer = Mycket Hb (Rosa)
 - Gör sig av med kärna = Får plats med mer Hb (Blå)
 - Saknar organeller = Förbrukar mindre energi
- Ingen aerob förbränning = Förbrukar inte sitt syre

Hemolys är när de röda blodkropparna går sönder och då binds de till Heptaglobin för att konsumeras. Klinisk markör där för:
Lågt Heptaglobin = Hemolys

Blodet och Farmakologi

Hormoner

- Minskat intag av Jod kommer ta flera veckor innan det påverkar cirkulerande **Thyroideahormon**

Normalvärden

- P-Natrium:** 137 - 145 mM
- P-Kalium:** 3.5 - 4.4
- P-Bikarbonat:** 22 - 27 mM
- Hb:** 117 - 153 (kvinna); 134 - 170 (man) g/L
- EVF/Hematokrin:** 0.35 - 0.46 (kvinna) 0.39 - 0.50 (man)
- Blodtryck:** 120/80 mmHg
- aB-pH:** 7.35 - 7.45
- aB-pO₂:** 10 - 13 kPa
- aB-pCO₂:** 4.6 - 6.0 kPa
- aB-Syremättnad (SaO₂):** 95 - 98%
- P-Glukos:** 4.2 - 6.3 mmol/L (Fasta)
- Sänka:** < 20 (kvinna); < 15 (man) mm
- P-Albumin:** 36 - 45 g/L

Albumin

Syntetiseras av levern och utgöra 50% av totala proteininnehållet i plasman.

Upprätthålla osmotiskt tryck då lösa molekyler attraherar vatten i proportioner till antalet. Så vatten dras till blodet och där är utrymmet (kärlen) begränsande och trycket ökar. Lämplig då det:

- För stor för att läcka ut från blodet
- Höga koncentrationen ger stor påverkan på osmos-trycket
- Starkt negativa laddning gör att 20 positiva joner blir kvar, 1 molekyl gör 21 molekylers osmotiska jobb.

Substanser som binds och transporteras med albumin:

Fria fettsyror, bilirubin, Ca²⁺, Cu, Z, läkemedel.

Nedbrytning

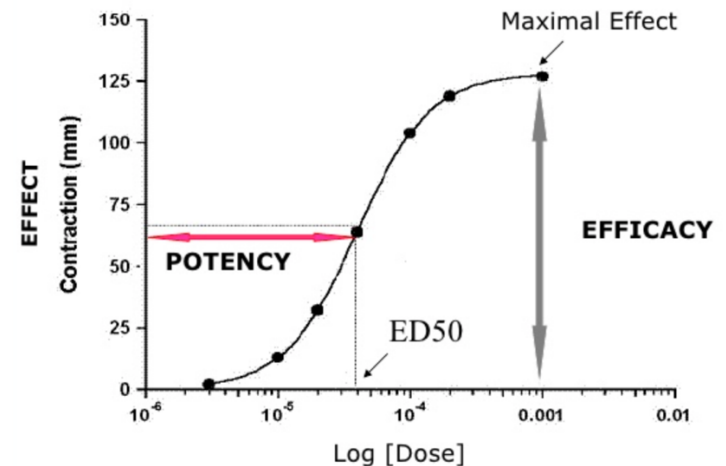
Åldrare Erythrocyter steltnar och fastnar i mjälten (sinusoider), lever eller benmärg. Vissa går sönder i kärlen med. Äts upp av makrofager.

Nedbrytning:

- Globulinkedjor:** Lysomal nedbrytning => aminosyror
- Heme** => Bilirubin + järn
- Bilirubin** => Konjugeras med Glukuronsyra i lever => Galla
- Järn => Binder till Transferrin och återanvänds eller lagras bundet till Ferritin främst i Lever och reticulo-endothelial systemet.

Farmakologi

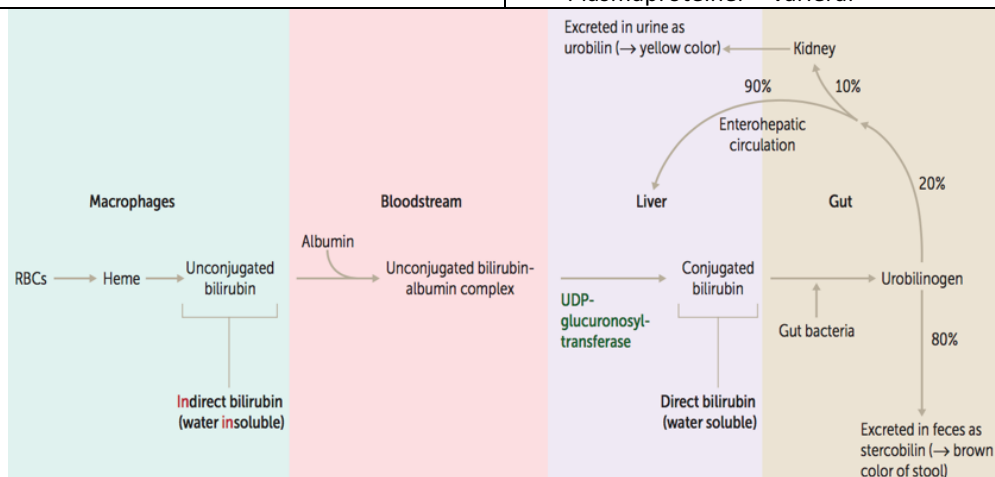
- Efficacy:** Mått på förmåga att utlösa en "egenstimulerande" effekt. Fulla agonister har högre efficacy, partiella lägre och antagonist har noll.
- Potens:** Mängd (koncentration) läkemedel som behövs för att åstadkomma given effekt. Högt potens - effekt uppnås vid låg koncentration av läkemedel. EC₅₀ är objektiva mått på det. Förskjuts kurva åt höger är den mer potent.
- Kompetitiv Antagonist** påverkar högerförskjuts kurvan utan att lutning och max påverkas.
- Icke-Kompetitiv eller Irreversibel** påverkar lutning och max.



- Farmakodynamik:** Hur kroppen påverkas av läkemedlet.
- Parenteral Administration:** "Utanför tarmen", t.ex. intravenöst
- Partiell Agonist:** Aktiverar men utlöser ej maximalt svar
- Modulator:** Substans som påverkar receptors benägenhet att reagera på agonist.
- Första passage effekt:** Andel som når blod i oförändrad form. Blod från mag/tarm går genom lever och filtreras.
- Clearance:** Volym plasma som renas från ett ämne per tidsenhet (ml/min)
- Bilagisk tillgänglighet** av läkemedel är mått på hur mycket som oförändrat når blodbanan. Intravenös behandling har 100% tillgänglighet. Mag/Tarm/Lever kan annars filtrera.
- Receptordesensitisering** kan ske med upprepad dosering av läkemedel.
- Receptorreserv:** Överskott av receptorer och bara del behöver bindas för att få full effekt.
- Jämnviktskonstant:** Koncentration som behövs för binda 50%
- Selektivitet:** Att någon hellre binder till viss receptor än annan

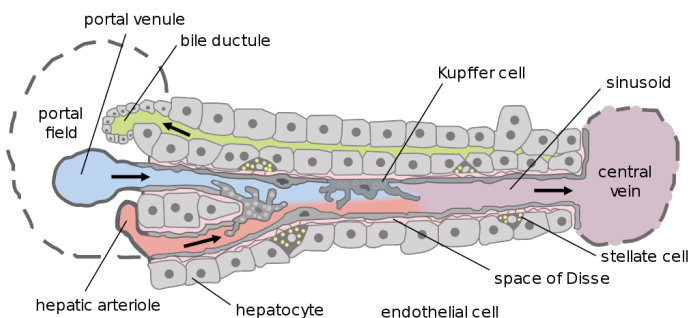
Blod Sammansättning och levnadstid

- Erythrocyter - 120 dagar
- Trombocyter - 3-8 dagar
- Leukocyter - timmar till dagar
- Plasmaproteiner - varierar



Levern

- **Blodflödet** in är 75% venöst, 25% arteriellt.
- Flödet Ven och artär går mot centralvenen. Galla går mot porta-ven (motsatt riktning). Lymfa går åt båda.
- **Disse's spalt** är där filtrat går till Hepatocyter från blod. Mellan endotel och Hepatocyter.
- **Bile Duct eller Canaliculi** är mellan Hepatocyter (bildat med Gap-Junctions) där galla skapas och försar mot triaden.
- **Levercinus** delas in i 3 zoner beroende på syrenivå
 - **Zon 1:** Närmast triad, bäst syre och påverkas sist av ischemi, först av gallstas. Oxidativ metabolism.
 - **Zon 2:** Mellanzonen, lite flytande vad den gör.
 - **Zon 3:** Biotransformation och detox (ketogenes, lipogenes, glykolyt)



Celler

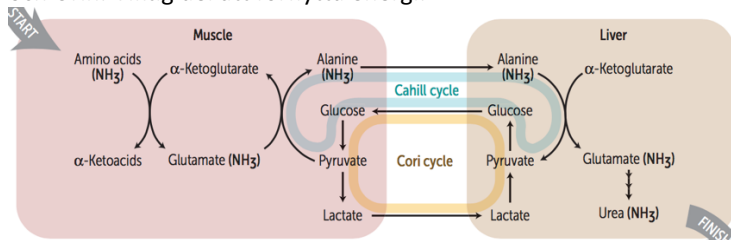
- **Kupffarceller:** Makrofager, sitter i endotel.
- **Hepatocyter:** Stora mängden, filterceller, lagring, proteinbildning, galla-bildning. Kan regenereras vid donation av lever
- **Itho/Stellate-celler:** Fettceller och lagring för Vitamin A.

Transportproteiner

Kortikosteroidbindande Globulin, Hepatoglobulin, Transferrin, Tyroïdbindande Globulin.

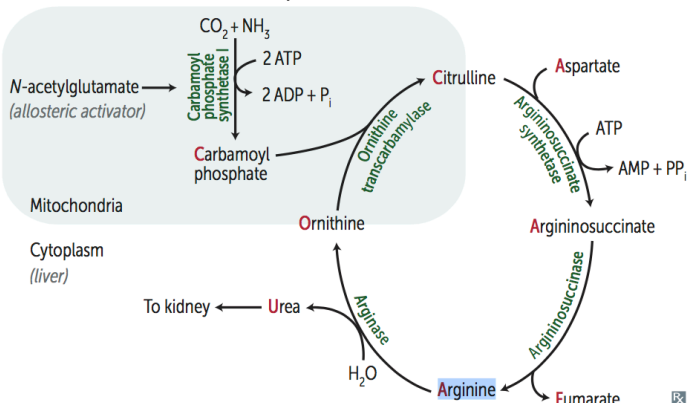
Alanin-Glukoscykel:

Omvandlar Pyrovat till Alanin (bilder aminogrupp) i muskler och fraktar till levern för klyvning till Pyrovat (som blir Glukos i blodet igen via Glukoneogenesis) och Aminogrupp som går till urea-cykel och Urin. Viktig del att förflytta energi.



Urea-Cykel

Deaminering av aminosyror ger Ammonium (NH_4^+) som omvandlas till Urea i Urea-cykeln. Detta kan enbart ske i levern.



Galla och Gallsalter – Enterohepatiskt kretslopp

Gallsalter bildas från kolesterol och konjugeras för att bli mer vattenlösliga (Med Glycin eller Taurin), utsöndras dock i båda former. Nödvändiga för fettbrytning och absorption. Kan återanvändas upp till 5ggr under en måltid (därför återupptag är viktigt) från terminala Ileum.

Innehåller: Kolesterol, Fosfolipider, Konjugerade gallsalter, Bikarbonat, Na^+ , H_2O , Konjugerat bilirubin osv.

Sekretin (VIP, Glukagon): Stimulerar Epitelceller i gallgång (Cholangiocyterna) att utsöndra vatten och HCO_3^- .

Somatostatin inhiberar detta.

Primära Gallsyror bildas i hepatocyter: Cholsyra & Kennodexocholsyra.

Sekundära Gallsyror bildas i Ileum och Colon av bakterier:

Deoxicholsyra, Ursodeoxicholsyra & Litocholsyra

$\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ –antiportar och Cl^- kanaler bidrar till reabsorption av vatten från gallblåsan.

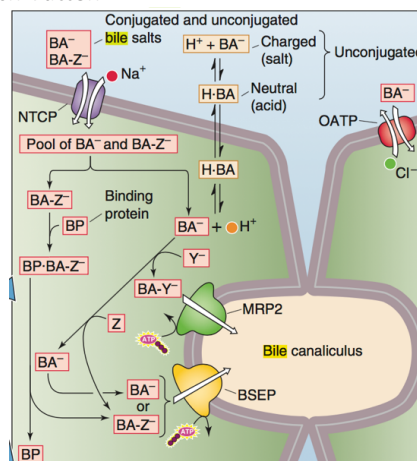
FXR (Farnesoid X Receptor, gallsalts-receptorn) har nyckelroll i syntes och enterohepatiska cirkulationen. Primära gallsyror (mest Kennodexocholsyra) binder in och ökar/minskar utsöndring/syntes

Kolanigocyterna i gallgångarna utsöndrar en HCO_3^- rik vätska till gallan samtidigt som den tar upp Cl^- . Sekretin, Glukagon och VIP stimulerar detta.

Gallblåsan lagrar galla och koncentrerar den. Reabsorption av Elektrolyter driver vätskeupptag (Isoton Reabsorption). Sänker pH och ökar löslighet för Kalciumsalter (minskar risk för gallsten).

Ut: HCO_3^- och H^+

In: Na^+ , Cl^- och Vatten



Bilirubin-cykel – Enterohepatiskt kretslopp

Enterohepatisk kretslopp innebär att ämnen tas upp av Enterocyterna (tarmepitel) och går till Hepatocyter (levern) och sedan tillbaka runt. Det sker aktiv reabsorption i distala ileum genom aktiv transport av gallsalter.

Hepatocyterna konjugerar Bilirubin så det blir vattenlösligt, främst med **Glukuronsyra**, aktiv transport.

Ikterus (Gulsot) orsakas av Okonjugerat-Bilirubin (bildat främst av makrofager i mjälten). **Hyperbilirubinemi** orsakas av **Okonjugerat:** ökad bilirubin, minskad hepatiskt upptag, försämrade konjugering, **Konjugerat:** minskad hepatocyt utsöndring, gallstas.

Okonjugerat bilirubin transporteras bundet till Albumin till levern. Hepatocyter tar upp via passiv diffusion och bärarmedierad (OATP). Konjugeras till främst Glukuronsyra.

80% av Bilirubin kommer från röda blodkroppar, andra från myoglobin från muskler. Bild finns vid blodet.

Levern

Kolesterol

Bilas av Acetyl-CoA + Acetoacetyl-CoA till HMG-CoA

Används till syntes av gallsyror/salter (Cholsyra, Kenodoxocholsyra) och hormoner

Statiner hämmar HMG-CoA-Reduktas så HMG-CoA inte blir Mevalonat (nästa steg i kedjan, hastighetsbegränsande) => Ger större uttryck för LDL receptor på Hepatocyten och mer upptag av LDL-kolesterol.

ACAT: (Acyl-CoA Cholesterol Acetyltransferals) Kolesterol till Kolesterol ester intracellulärt

CEPT: Kolesterol-Transer-Protein: Flyttar TG från stora till små Lipo

Blodförsörjning

1/3 av blodet passerar levern, 75% venöst, 25% arteriellt (variation beroende på t.ex. måltid).

- **v. Portae Hepatis** bildas av v. Lienalis, v. Mesenterica Sup/Inf, Mag-tarm-flöde.
- **a. Hepatica** arteriellt

Detox

Biotransformation är kroppens sätt att underlätta eliminering genom att göra substanser mer vattenlösliga.

Fas 1: Ofta **CYP**-beroende processer. Ger angreppspunkter, hydrofila och mer inaktiva. Oftast i ER. Oxidation, Reduktion, Hydrolys. Ger ofta hydrofil och inaktiv substans.

Fas 2: Reaktioner där konjugat (Glucuronat, Sulfat, Gultation, Acetylering, Metylering) bildas med t.ex. läkemedel. Oftast i Cytosol. De flesta Konjugat är inaktiva.

Tarmens innehåll går först genom levern och då sker detox, tar man läkemedel via blodet (hud, plåser) så går man runt denna initiala utrensning.

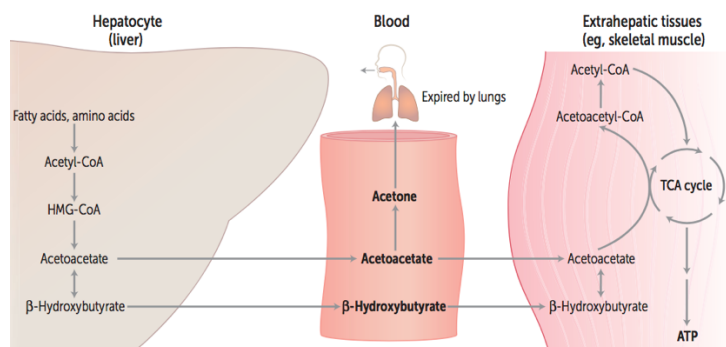
Blandat

- Omvandlar överskott av Glukos till bland annat aminosyror (Pyrovat => Alanin) och fett
- Transaminering för över aminosyror för att bilda nya proteiner. Sköts av **ASAT** (Aspartataminotransferas) och **ALAT** (Alaninaminotransferas) => Mäts vid leverskador, läcker ut.

Symptom

Leversvikt: kan leda till minskad mängd plasmaprotein och P-Albumin och bidrar till Ascites (ansamling av vätska i buk) då plasmaosmolaritet minskar.

Aceton



Koppar

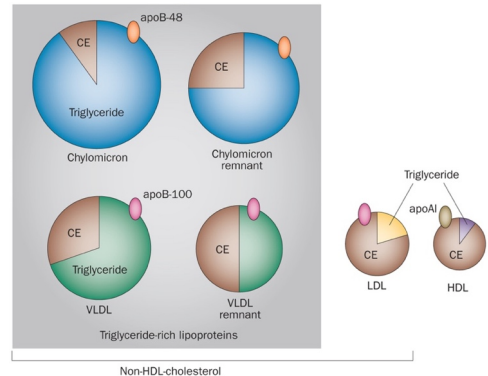
Transporteras bundet till Albumin till levern. Lagras bundet till Metallothionein i Hepatocyten. Flyttas till Apoceruloplasmin => Ceruloplasmin => som kan bära det i blodet (90%).

Lipo-proteiner

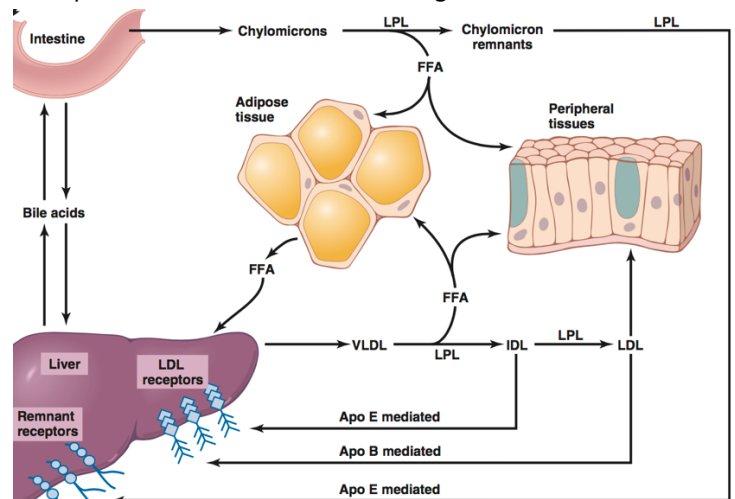
Skiljer i storlek (densitet), Proteiner väger mer än fett och därför ger större protein-täthet högre densitet (HDL- High Density Lipoprotein). LDL och HDL skiljer sig därför på: Storlek, Densitet, Lipidinnehåll (% av vikt).

Fett/Muskel/Hjärta syntetiserar mycket LPL (Lipo-protein Lipase) => Skickas till endotel-väggen och bryter ner chylomikron till FFA. Dessa tas sedan upp av vävnad. Remnants uttrycker sedan Apo-E som fastnar hos Remnant receptorer.

VLDL och Kylomikroner är främsta bärare av TG i cirkulation.



- Celler i Binjurebarken har rikligt med LDL-receptorer för att bilda hormoner av kolesterol.
- Apo-B finns i Kylomikroner och VLDL. Viktig för sekretion av lipoproteiner och cellulära upptag av Kylomikron-rester (Remnants) och LDL. Kylomikroner bildas i Tarmepitel (**B-48**) och Levern (**B-100**)
- Kylomikroner har halveringstid på < 1h
- FFA färdas bundet till Albumin
- Korta fettsyror (upp till C10) kan färdas fritt med Albumin.
- Chylomikroner och VLDL får ApoE och ApoC från HDL
- Chylomikron har B48 från tarm, VLDL B100 från lever
- HDL: ApoA1 (levern främst),
- LDL ApoB100 (från VLDL i lever av Hepatiskt lipas) Transporterar kolesterol till vävnad
- ApoC binder vid fettceller för att lagra



Lipidmetabolism

Enzym	Reaktion	Var
CEPT	Kolesterol ester <=> Triglycerid	Cirkulation
HMG-CoA-Reduktas	AcetylCoA=>Mevalonat=>Kolesterol	Lever
LPL	Triglycerider=> Fria fettsyror + Glycerol	Kärlvägg Fett Muskler
LCAT	Fosfolipas + Kolesterol => Lysofosfolipas + Kolesterol ester	HDL

Pankreas

Glukos tas upp via:

- **GLUT2:** Levern, hjärna, pankreas (beta-celler)
- **GLUT4:** Muskler, fett - Insulinberoende
- **Glycerol** kan ombildas till Glukos i Levern (Glykoneogenes)

Diabetes

Diabetes om P-Glukos överstiger 7/11 (fasta/föda) mmol/ (6.1 i blod). Normalt: ca 4.5 mmol/l (fasta)

HbA1c är glykerat Hb => visar Glukosnivå över 2-3 månader => Används för att följa metabola kontrollen vid diabetes. Mäts då det är icke-enzymiskt och irreversibel reaktion som drabbar protein som exponeras för glukos. Mer glukos => Mer glykering.

GLUT4 behövs (insulinberoende) men visst upptag av Glukos kan ske via GLUT1.

Vid Diabetes är glukosnivå så höga att njuren inte kan reabsorbera och därför kommer ut i urinen. Transportmaximum uppnås.

Typ 1 - Törst:

- **Hög blodglukos** => Ökad osmos => Osmosreceptor => Törst
- **Lågt blodtryck** => RAAS => Angiotensin2 => Törstcentrum
- **Minskat venöst återflöde** => Lågtryckreceptor i hjärta => Törstcentrum

Förlust av vätska => Minskat venöst återflöde => Minskar CO => Minskat BT => Baroreceptorer => Ökad Sympaticus av SA-nod => Ökad HR.

Högt Hb: Mycket urin, lite vätska i plasma => Koncentrerat blod

Acidos: Producerar mycket ketonkroppar (syra) => Basöverskott minskar => Hyperventilerar => CO2 minskar O2 ökar

Typ 2: Kan orsakas av flear men ökad mängd Insulin krävs då vävnad inte svarar på den mängd som finns och Glukos-nivåerna är fortsatt höga. Mer Insulin => Mer stress på cell => Mer felveckade Insulin => UPR (Unfolded Protein Response) => Apoptos
Fettbalanserad kost, noggrann kontroll av glukos, fysisk aktivitet. Tillslut behandlas man även här med Insulin pga B-celler döda (sekundärsvikt).

Ger aldrig Ketonkroppsbildning då insulinet som finns räcker för att hindra Ketoacidos. Även om det inte normaliserar lever/muskel

Ketoacidos

Kännetecknas av: Ökad urin, törst, andning (acetonlukt/fruktig)

Acetonkroppar: Acetoättiksyra, Betahydroxismörsyra

Brist på Insulin ökar lipolys (stim av HKL). Ökad nedbrytning av fettsyror i lever => ökad Acetyl-CoA => Ketonkroppar => Blod => Acidos

Ökar andning via kemoreceptorer i arotabåde och sinus caroticus då pO2 sänks och pCO2 ökar. Caroticus även av att pH+ sänks. => Medulla => Glossaphayngeus + Vagus => Andning.

Alkohol orsakad Acidos => NAD/NAD+ ökar => Minskar Gluconeogenesen => Minskar blodsocker => Ökar fettnedbryt => Ketonkroppar

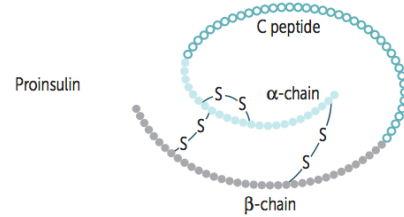
Vid ketoacidos är B-glukos 20-50 mM, B-pH < 7.1, a- pCO2 < 3 och a-pO2 > 13.

Ketonkroppar hämmar proteolys och ökning sker efter gradvis medan lagrat glykogen används upp.

Insulin

Ökar glykolyzen i lever, fett och skelettmuskel för inlagring och sparande av energi. Krävs för att GLUT4 ska ta sig till cellmembran och glukos tas upp. Stimulerar nedbrytning av VLDL i fettvävnad (så att det lagras). Stimulerar även fettsyrasyntes i levern.

Vid Insulin-syntes bildas **C-peptid** och denna mäter man i blodet.

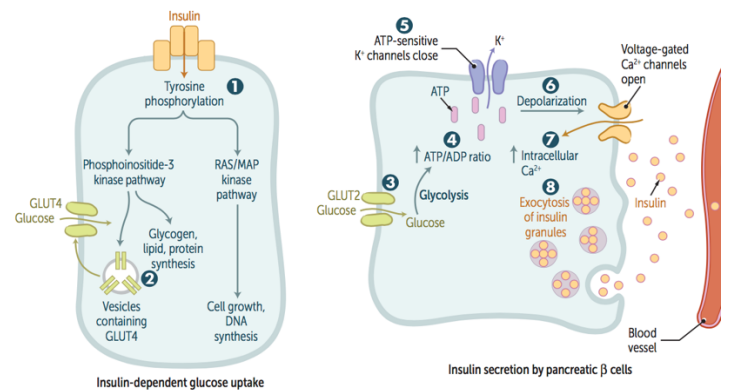


Inkretineffekten: Oralt glukos ger högre stimulering av insulinfrisättning än intravenös glukos. Förklaras genom att GLP-1 och GIP frisätts från tarmen och stimulerar insulinsekretion.

Stimuleras en Betacell med Dazoxid (stänger spänningskänsliga Ca2+ kanaler) utsöndrar den mindre Insulin.

Aminosyror stimulerar frisättning av både Insulin och Glukagon.

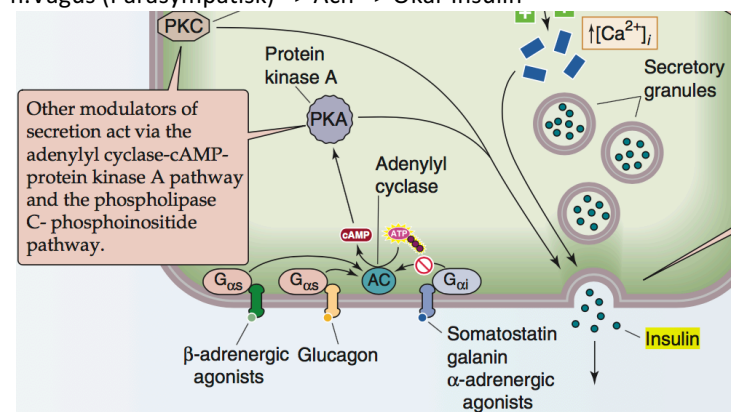
Både Glukos och Aminosyror bildar ATP från ADP i beta-cellen och det är detta som stimulerar utsöndring av Insulin.



Vid träning frisätts adrenalin. Alfa-adrenerg inhiberar utsöndring av Insulin för att förhindra Hypoglykemi. Beta-adrenerg ger stimulering!! Muskler som tränar använder glukos även vid lägre Insulinnivåer. Post-synapsen utsöndrar noradrenalin vid sympatiskt påslag och därför inhiberar Insulinutsöndringen.

Adrenalin dämpar utsöndring av Insulin, genom att hämma **Adenyl cyclas** i B-cellen. Detta då vi vill ha glukos i blod till arbetande muskler. Vi vill att fett frisätts och att Glukoneogenesen i levern är igång, inte att vi lagrar fett. Samtidigt kan arbetande muskler ta upp glukos ändå. Syns i bilden ovan hur levern påverkas.

n.Vagus (Parasympatisk) => Ach => Ökar Insulin

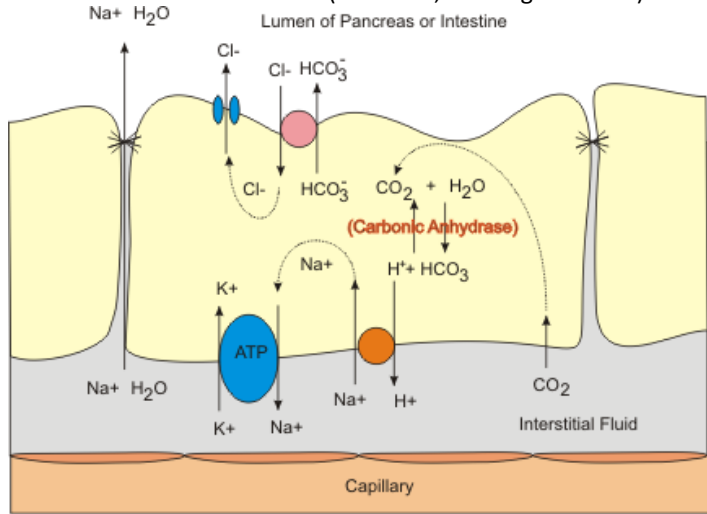


Pankreas

Sekretion av HCO₃⁻

Sekretin (och Ach via M3 receptor) stimulerar sekretion av HCO₃⁻

- HCO₃⁻ sekretion från cell till lumen via Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger (HCO₃⁻ in)
- HCO₃⁻ från interstitiet med Na⁺ (Na⁺/HCO₃⁻ cotransport) => Transcellulärt till lumen via samma exchanger som ovan.
- Intracellulär HCO₃⁻ bildas via Carbanhydras som katalyserar HCO₃⁻ från CO₂ och OH⁻ (från H₂O, som tagit bort H⁺)



Bicarbonate Secretion in Pancreas or Intestine

Frank Boumphrey M.D.
2009

Celler

Alfa: Glukagon – Stimuleras av AA

Beta: Insulin – Stimuleras av AA och Glukos, inhiberas av Adrenalin. **Amylin** (sakta ner tömning av mage),

Delta – Somatostatin – Inhiberar – hämmar processer i GI-kanal

Symptom

Långvarig reduktion av bukspottskörtelns exokrina funktion kan leda till försämrat mörkerseende då Vitamin A är fettlös och tas upp med fett. Pankreas utsöndrar Lipas/Co-Lipas som behövs för nedbrytning.

Blandat

Sekretin Stimulerar exokrina pankreas att öka utsöndring och öka koncentrationen HCO₃⁻.

Vitamin A

Involverad i immunförsvarets celler, tillväxt, utveckling och differntiering av vävnad. Birst/överskott försämrar effekt av D-vitamin och T3/T4. Retinol och Retinsyra utsöndras via gallan.

Glukagon

- Motsatt effekt från Insulin och startar nedbrytning för att frisätta glukos i blodet. Påverkar INTE muskelceller.
- Stimulerar viss Insulinfrisättning så att glukos kan tas upp.
- Frisätts från Alfa-Celler i Endokrina Pankreas som svar på låga blodglukosnivåer.
- Verkar på cell-nivå => G-protein receptor -> Gs & Adenylatcyklas => cAMP => Aktivera PKA

Vid fasta eller natten stimuleras Glukoneogenesisen och Insulin/Glukagonkvoten är låg =>

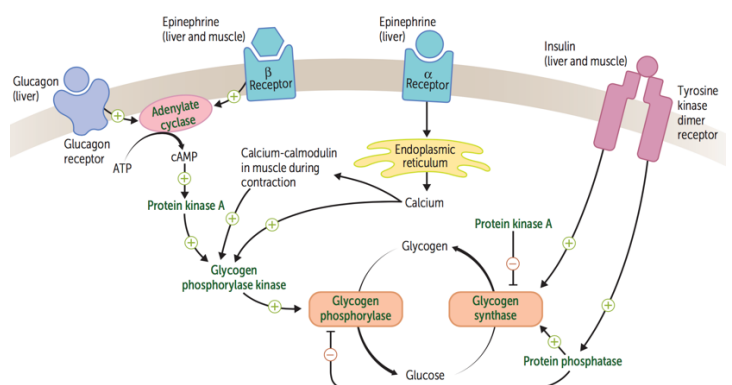
- Nedbrytning av Glykogen i levern
- Glukoneogenes från substrat som laktat (från anaerob vävnad som Erythrocyter), alanin, Glutamat (muskel), Glycerol (fett)
- Bara Lever och Njure har Glukost-6-Fosfatas, krävs för bilda glukos och få ut i blodet.
- Både Glykogenolys och Glukoneogenes bidrar ungefär lika mycket för att upprätthålla blodsocker under nattfasta.

När glukagon skapas från Proglucagon, beror resultatet på om det är Pankreas (Glukagon) eller Mag/Tar L-Celler (GLP-1, IP2, GLP-2). Beror på att proteaser klyver Proglucagon olika. GLP-1 stimulerar Insulinsekretion! I övrigt fungerar de dåligt som ersättare till Glucagon.

Lever:

- **Hämmar Glykogensyntes** genom minskad aktivitet av Glukokinas och Glykogensyntas.
- **Stimulerar Glyogen nedbrytning** genom aktivera Glykogen Fosforylas och Glukos-6-Fosfatas.
- **Stimulerar Glukoneogenes** genom ökad PEPCK, Fruktos-1,5-fosfosfatas och Glukos-6-fosfatas, samt indirekt genom hämning av glykolys på flera nivåer (Glukokinas, Fosfofruktokinas, pyrovatkinas)
- **Stimulerar Fettsyraoxidation (ketogenes) i levern** genom hämning av Acetyl-CoA-Karboxylas, samt fettsyratransport över mitokondriemembranet => Ketogenes

Fett

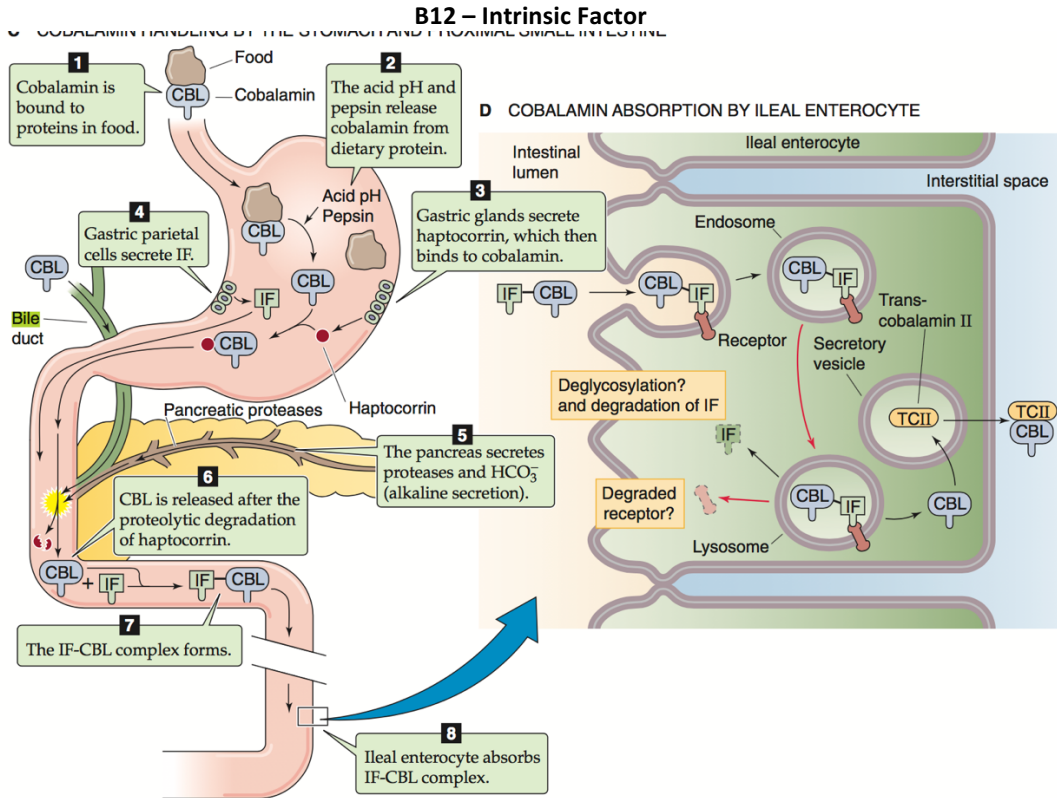


B12

B12 brist kan även ge folatbrist (involverad i DNA syntes), neurologiskt symptom (stickningar, domningar), mental störning (demensliknande)

Viktigt Co-enzym i Homocystein: Meitonin metyltransferas

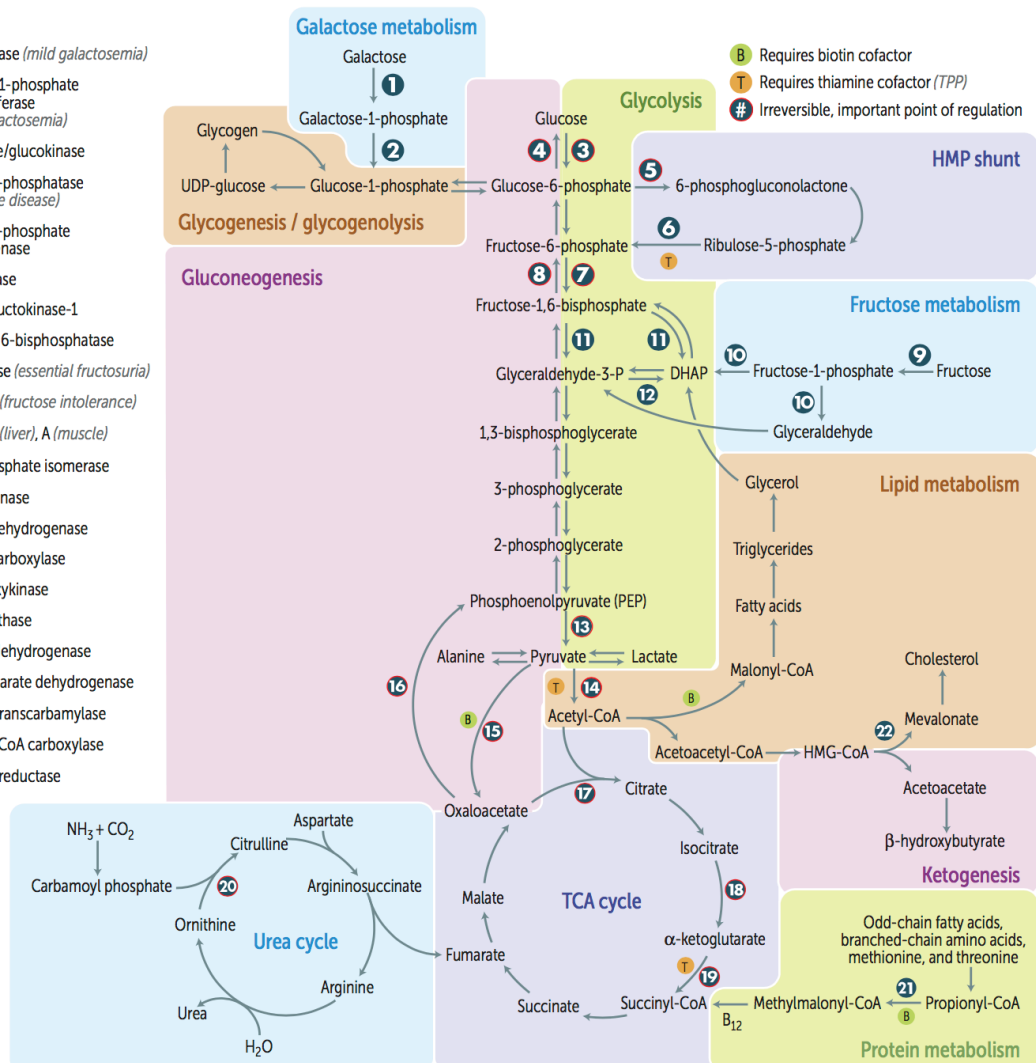
Haptocorrin (Transcobalamin I) behövs för att skydda B12 från den sura miljön. Haptocorrin bryts ner av Pankreas enzymer i duodenum.



Metabolismen - Översikt

Summary of pathways

- 1 Galactokinase (*mild galactosemia*)
- 2 Galactose-1-phosphate uridylyltransferase (*severe galactosemia*)
- 3 Hexokinase/glucokinase
- 4 Glucose-6-phosphatase (*von Gierke disease*)
- 5 Glucose-6-phosphate dehydrogenase
- 6 Transketolase
- 7 Phosphofructokinase-1
- 8 Fructose-1,6-bisphosphatase
- 9 Fructokinase (*essential fructosuria*)
- 10 Aldolase B (*fructose intolerance*)
- 11 Aldolase B (*liver*), A (*muscle*)
- 12 Triose phosphate isomerase
- 13 Pyruvate kinase
- 14 Pyruvate dehydrogenase
- 15 Pyruvate carboxylase
- 16 PEP carboxykinase
- 17 Citrate synthase
- 18 Isocitrate dehydrogenase
- 19 α -ketoglutarate dehydrogenase
- 20 Ornithine transcarbamylase
- 21 Propionyl-CoA carboxylase
- 22 HMG-CoA reductase



Kost och Näring

Näringstäthet, E% och NNR2012

- Fett: 34 kJ /g – 25–40%
 - Mättade < 10%
- Kolhydrat: 17 kJ/g - 45-60 %
- Protein: 17 kJ /g – 10–20%
- Fibrer 25–35 g/dag
- Alkohol: 7 kJ /g – max 5% (<10g kvinnor, <20 g män /dag)
- Salt < 6g

BMI Normal 18.5–25, **Övervikt** 25–30, **Fetma** (1) 30–35, 35–40 (2), 40+ (3)

För att minska fetma bör man minska totala energiintaget.
Minska risk för typ 2 diabetes för man äta större andel fullkorn.
Fullkorn förlänger nedbrytningstiden och därför portioneras glukoset ut långsammare i blodet.
Förebygga hjärt/kärl-sjukdomar bör mer omättade fettsyror ätas

Aptit

Hypothalamus styr aptiten, NPY (Neuropeptid Y) stimulerar kolhydratintag.

Vitaminer - Bristssymptom

Fettlösliga – Brist kan synas vid dåligt fettupptag (Chrons)

- Vitamin A:** Nattblindhet, hudproblem, immunförsvar.
- Vitamin D:** Rakit, Osteomalaci, kramper
- Vitamin E:** Nerulogisk symptom (ovanligt)
- Vitamin K:** Försämrade koagulation (sällsynt då tarmbakterier producerar vitamin K).

Vattenlösliga

- Vitamin B:** Energimetabolismer
- Vitamin B12:** Kräver IF! - Anemi
- Vitamin C:** Skörbjugg, blödningar, tandlossning, svaghet

Mineraler – Bristssymptom

Tidigt upptag

- K⁺:** Elektrolytbalans, nervsignalering => Trötthet
- Fe²⁺:** Hemoglobin => Anemi
- P:** ATP, Fosfolipider => Bensörhet
- Selen:** Återställning av Vitamin E (Antioxidant)

Upptag hela tarmen

- Ca²⁺:** Krampkänsla i muskler
- Mg²⁺:** Tetani Kofaktor för kinaser. Ej bilda D-vitamin, låg utsöndring PTH, arythmi ger lågt Ca²⁺. => Muskelsvaghet.
- Zn²⁺:** Transkriptionsfaktorer (Zink-fingrar), co-faktor, veckning av proteiner. => Hämmad tillväxt, försenad pubertet

Kalcium (Ca²⁺)

Vid låga nivåer frisätts Ca²⁺ från skelettet genom utsöndring av PTH. Vid Chrons kan man få brist av detta och det ger då krampkänsla i muskler. Aktivt upptag Duodenum, passivt hela tarmen. Upptag under kontroll av Vitamin D.

Mg²⁺

Lågt Mg²⁺ ger minskat PTH syntes och utsöndring, hämmar Na⁺/K⁺ pumpen, Ökar excitation av nerver/muskler och ger hjärtrubbningar. Utan Mg²⁺ kan lever inte omvandla till aktiv D-vitamin och man får därför minskat Ca²⁺ upptag med.

Lågt Mg²⁺ ger lågt Ca²⁺.

Makroämnen

Fett Börjar brytas ner i munnen (lipas). Fettsyror når Duodenum och stimulerar I-celler att utsöndra CCK => Stimulera Gallblåsa (Gallsalt) och Pankreas (Lipas + colipas). Gallsalt emulgerar och Lipas bryter ner. MAG och Fettsyror bildas och tas upp av Enterocyter.

Kolhydrater upptag i tunntarm, främst jejunum. Enterocyterna: Glukos => Co-transport med Na⁺ => Na⁺/K⁺ ATPas basalt => GLUT2 (faciliterad diffusion).

Glukos kan vid höga nivåer tas upp med Solvent drag (paracellulärt)

Levern tar upp Glukos med GLUT2 (insulinberoende) medan skelett och fett har GLUT4 (Insulinberoende). GLUT4 translokeras till cellytan när Insulin bundit in till receptor.

Sackaros = Glukos + Fruktos (Enzym Sacrase i tunntarmen)

Näringstillförsel

Enteral (sond/direkt ner): Då uteblir Smak/Lukt av mat => CNS => Vagus Stimulering => Ach => Gastring och HCl ökar.

För del med enteral är tarmens behov (bakterier) och det frisätter hormoner. Ökar blodflöde till tarmslemhinna, förhindrar atrofi av mag-tarmkanalen, peristaltik, barriärfunktion, infektionsfrekvens, komplikationer och billigare pris.

Essentiell kost

Alla vitaminer är per definition essentiella.

Fetter

- a-Linolensyra (Omega-3):** EDA, EPA
- Linolsyra (Omega-6):** Behövs för bildandet av Arakidonsyra -> Prostaglandiner

Aminosyror

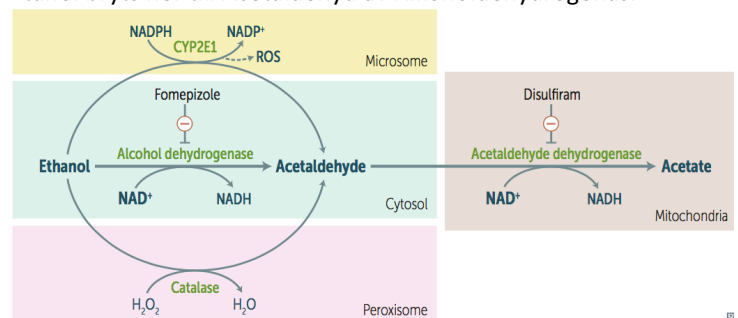
- Fenylalanin** m.f (9 av 20) – 6 är delvis essentiella och kan bildas av andra essentiella (förutsatt där finns överskott)
- Leucine** samverkar med Insulin i musklerna.

Blandat

- Vitamin K:** Kofaktor vid karboxylering av faktorn Protrombin
- Regeneration av Vit-E är beroende av Vit-C och Selen
- Vegetarianer riskerar få brist av B12
- Folat** krävs för DNA syntes
- Folat och B12 brist** ger liknande symptom. B12 kan även ge neurologiska (myelin) skador.

Alkohol

Etanol bryts ner till Acetaldehyd av Alkoholdehydrogenas.



Kost och Näring

Kolesterolsänkande

- **Fibrer** kan öka utsöndring av gallsalter
- Intag av **växteroler** minskar kolesterolabsorption i tarmen
- Ersätta mättat mot omättat fett då mättat har kolesterolhöjande effekt.

Födointag

Parenteral nutrition kan ges om man har otillräckligt energiintag eller ej fungerande magtarm-kanal. Man ger dock helst via Enteral för att förhindra atrofi av mag-tarmkanalen.

Fett som ges Parenteralt måste binda sig till Apo-Lipoproteiner för optimal metabolism.

Gör man sondmatning till tarmen missar man stimulering av G-celler som sitter i tarmen.

Vitamin-D

Intag: Solen (UV-huden) och Fet fisk

Levern: Hydroxylering av D3 till 25-Hydroxyvitamin D3

Effekter på skelett genom att kalcium blir mer tillgängligt pga effekter på tarm och njure. Vid minskad serumnivå ökar syntes och frisättning av PTH.

Receptor intracellulärt (VDR) => Transkriptionsfaktorer

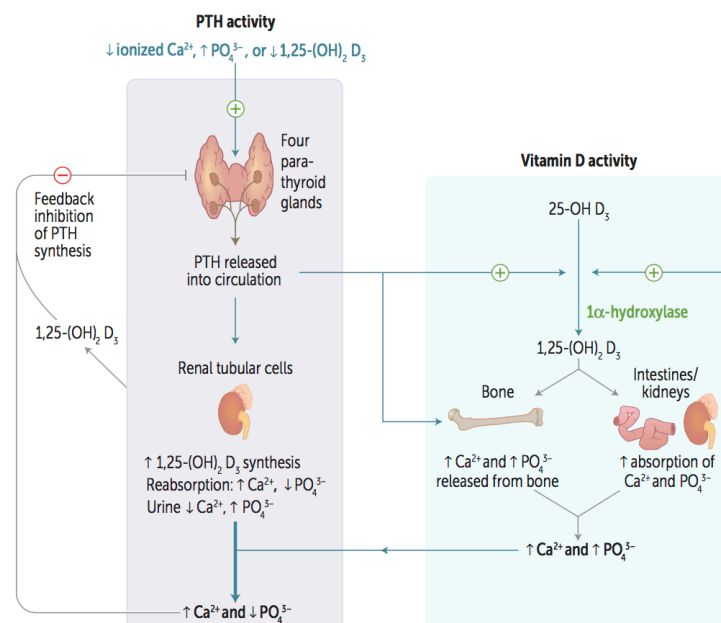
Ingen strikt Vitamin då den kan skapas via UV-ljus på huden. Liknar Steroidhormon då den är fettlös och kan ta sig genom cellmembran och binda till VDR, som dimeriserar med RXR => Transkriptionsfaktor. Mer än 200 gener regleras av Vitamin D. Långvarig brist kan ge Normal Kalcium men sänkt Fosfat. Brist kan ses med ökat joniserat (fritt) Ca^{2+} och PTH i blod.

Lagras inte utan cirkulerar bundet till DBG, nivå regleras av njure.

Stimulerar upptag av Ca^{2+} och Fosfat i tarmen genom: Calbindin, Ca^{2+} kanaler apikalt, Ca^{2+} pump basolateralt och Na^{+} /Fosfat symport apikalt.

Stimulerar Osteoblaster => Benbildning, indirekt effekt pga ökat Ca^{2+} och Fosfat. Direkt genom att stimulera Osteoblaster att utsöndra Ca^{2+} bindande protein.

Stimulerar Osteoklaster via D-receptor => Ökad nybildning av Osteoklaster



Järn

Nytt järn tas upp i Duodenum som Hemjärn (Fe^{2+} bundet till Hem) via Heme-Carrier Protein (HCP1)

Heme-Oxygenas katalyserar frigörande av Fe^{2+} och lagras som Fe^{3+} intracellulärt bundet till **Ferritin** eller fraktas i blodet bundet till **Ferroportin**. Icke-

Heme-bundet järn tas upp som Fe^{2+} via Divalent Metalltransportör (DMT, Divalent Metal Transporter).

Mängden järn i kroppen reglerar upptag. Vid järnbrist ökar DMT1 och Ferroportin i Enterocyterna (tarmen). Det är järnbindande mRNA proteiner som styr transkriptionsreglering. Samma mekanism nyttjas för Transferrin mRNA.

Det finns ingen specifik **exkresionsmekanism** utan sker genom förlust av celler i tarm, urin, lungor (1-2 mg/dag).

Järn transporteras främst bundet till Transferrin i blodet till benmärgen för återanvändning i röda blodkroppar. Överskott lagras i lever och andra RES organ. Det finns ingen mekanism för utsöndring mer än naturligt (t.ex. avstötande av epitel, blodförlust och mens). Upptaget är det som regleras.

Stimulerar upptag: C-vitamin (genom reducera Fe^{3+} till Fe^{2+}).

Hämmar upptag:

- Tranniner (kaffe, te)
- Fytater (fullkornsprodukter).
- Kalcium hämmar upptag (både av hemjärn och icke hemjärn) genom att inhibera Ferroportin.

Brist: Trötthet, försämrade arbetsprestation. Syns på Minskad S-Ferritin och ökad S-Transferrin-R (Kliniska markörer)

Hunger

När vi blir hungriga utsöndras kroppen så att vi ska leta mat.

Ghrelin är viktigast som utsöndras. Ger oss belöning vid intag.

- **Orexin** gör oss pigga och vakna frisätts tidigast
- **MCH** är för att hitta sött
- **Galanin** mer fett
- **Endocannabinoid**, både sött och fett

Mättnad

- **CCK** utsöndras när vi får föda till tarmen och stimulerar alla processer för nedbrytning osv.
- **GLP-1:** Frisätts från magen, ger mättnad, stoppar belöning.
- **Leptin:** Från fettväv, ger mättnad och stoppar sökande. Mer fett har högre nivåer av leptin. Binder till NPY (hunger) och CART(mättnad) receptor i hjärnan.
- **Insulin:** Binder till Hypothalamus och inhiberar hunger, NPY.

Blandat

- **GLP-1** (Glukagon Like) är ett mättnadshormon med betydelse för typ 2 diabetes pga dess inkretineffekt (insulinfrisättning).
- **Inkretiner** stimulerar Insulin-utsöndring och inhiberar glukagon, alltså sänker Blod-glukos
- **Leptin** frisätts från fettceller och höjer fettförbränning, är ett mått på energiförrådet. Leptin är också aptitreglerande hormon.

Endokrinologi

Hypofys-Binjure-Axeln

Hypothalamus CRH (Corticotropin Releasing Hormone) => Adeno-Hypofysen (ACTH – Adrenocorticotrophic Hormone) => Aldosteron. Aldosteron är inte fettlöslig och ej lagras, produceras => släpps ut.

- **Zona Glomerulosa: Angiotensin 2** => Mineralkortikoida => Aldosteron (Steorid)
- **Zona Fasciculata: Stress** => **CRH** (Hypothalamus) => **ACTH** (Hypofys) => => Glukokortikoid => Kortisol
- **Zona Reticularis: Stress** => **CRH** (Hypothalamus) => **ACTH** (Hypofys) => Androgener (DHEA, Androstenedione)
- **Medulla:** Preganglionära Sympatiska Fibrer => Adrenalin/ (främst)NA

Binjuren försörjs av aa.Suprerenales, a. Renalis Sup/Med/Inf

Glukokortikoid (Kortisol)

Är fritt i plasma och kan ta sig igenom cellmembran och binda Intracellulära receptorer. Receptor+Kortisol-Komplex tar sig in i kärnan och påverkar Promotorsekvenser på DNA => Ändrat genuttryck. Transporteras i blod bunden till **CBG** (globulin)

CRH (Corticotropin-releasing hormone) utsöndras som svar på stress (fysisk eller psykisk) men även som en del av cirkadisk rytm vi har i kroppen (daglig innan vi ska vakna).

Levern: Omvandlar Kortison till Kortisol (via 11B-HSD-1). **Aktiv**
Njuren: Omvandlar Kortisol till Kortison (via 11B-HSD-2). **Inaktiv**

Stress => CRH => ACTH => Njuren => Cortisol => Dämpar stress.

Stimuleras av: ACTH => ACTH från hypofysen. Skickas ut direkt och kan ej lagras (lipofil). Stress stimulerar frisättning av ACTH.

Negativ feedback styrs av kortisol. Minskar kortisol => Ökar CRH => Ökar ACTH => Trofisk effekt på binjurebarken => Androgenhalt ökar => Virilisering. Alltså Ingen negativ feedback av ACTH till CRH.

Stimulerar processer för att upprätthålla blodsocker:

Lever: Ökad Glukoneogenes

Muskel: Ökad proteolys, proteinkatabolism

Fett: Ökad Lipolys (främst fria fettsyror i extremiteter medan fett har tendens att deponeras centralt)

Antiinflammatorisk: Läkemedel

Hyperkortisolism (Cushings): Ger infektionskänslighet

Långvarig behandling i stora doser: Riskerar ge Muskelatrofi

Cushings syndrom: Höga halter glukokortikoider; Månasikte, Korta armar/ben, sår som läker dåligt. Orsakas ofta av tumör.

Addisons: För låga doser; ofta autoimmun. Låga halter kortisol och aldosteron (höga ACTH) => Hyperpigmentering, trötthet, illamående, lågt blodtryck, saltbegär, lågt Na, högt K+.

Hormoner

- **ACTH** klyvs från **POMC** (Proopiomelanocortin) precis som **MSH** (Melanocyststimulerande hormon), **LPH** (Lipotropin) och **Endorfin**.
- **Hypothalamus** både hämmar och stimulerar hypofysen.
- **Hormoner** Bundna till Plasmaproteiner ger långsammare clearance.
- **Kolesterol (LDL) omvandlas** via CYP enzymer i SER eller Mitokondier till hormoner via Pregnenolone (hastighetsbegränsande) i binjuren.

Tillväxthormon

- **GH** (Growth Hormone) är anabolt hormon som utsöndras från hypofysen och påverkar flesta vävnader.
- **Tillväxthormon** frisätts vid stress, ökar blodglukos och verkar på membranbundna receptorer. Tillhör peptidhormoner
- **IGF-1 (Insulin related Growth Factor):** Är receptorn inaktiv kan det orsaka kortvuxenhet.
- **GHRH** => GH (Till vävnad, som Lever, muskel, njure osv) => IGF-1
- **Somatostatin** kallas också Growth Hormone Inhibitory Hormone (**GHIH**)
- **GH** Stimulerar Fettnedbrytning, inhiberar glukosnyttjande, stimulerar glukoneogenes och proteinsyntes.
- **Ökad utsöndring** vid stress och hypoglykemi.
- **TH** är viktig för produktion av GH och normal tillväxt.

Parathyroidea - PTH

PTH (Peptidhormon) => G-Protein receptor =>

Adenocyclas => cAMP => PKA

Fosfolipas C => DAG, IP3, Ca2+

PTH påverkar

Verkar tillsammans med Vitamin D för reglering av Ca2+ nivåerna. Huvudceller har känslighet för Ca2+. Vid Vitamin D brist minskar inhibering på PTH genen. Lågt Mg2+ leder till minskat PTH syntes och utsöndring.

- **Skelett:**
 - **Lång tid:** Stimulerar proteaser som bryter ner ben
 - **Kort tid:** Aktiverar Ca-kanaler som för över Ca till osteoblasten. Indirekt genom Osteoclasters utsöndring av tillväxtfaktorer (IGF, TGFb) vid nedbrytning.
- **Njure:** Aktivt Ca2+ reabsorption i TAL och DT, samt hämmar reabsorptionen av fosfat i njurens PT.
- **Tarm (indirekt):** Aktivering av Vitamin D => Ökar mängden kanaler, pumpar och proteiner involverade i Ca2+ upptag i tarmväggen duodenum.
- **Hjärta:** Uppreglerar beta-receptorer och ger takarytmier/hjärtklappning. Blockering lindrar besvär.

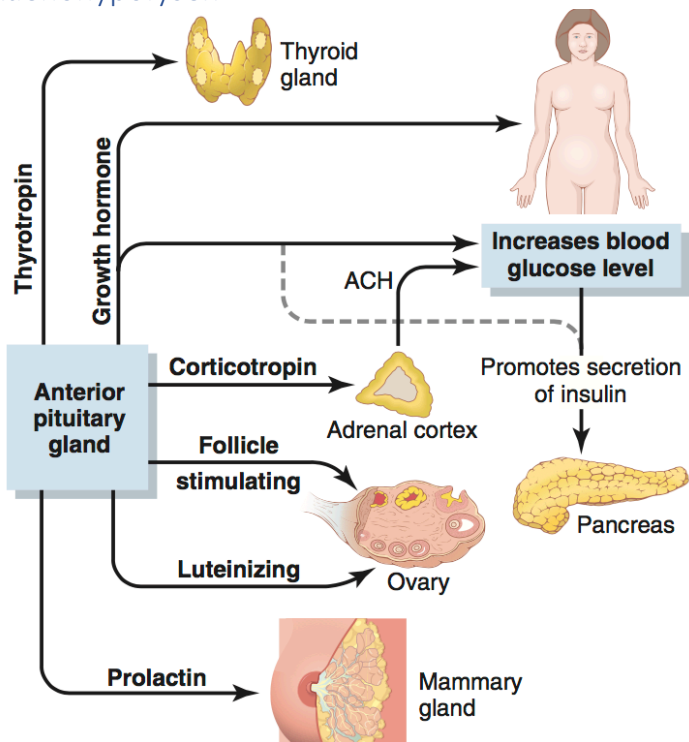
Transport av hormoner

Peptider och katekolaminer transporteras löst medan steroider är bundna till proteiner.

- Proteinbundna har jämnvikt mellan fri och bunden form
- Endast fria formen är tillgänglig för diffusion till celler (utöva effekt)
- Halveringstiden för proteinbundna förlängs (minter till timme för peptider/katekolaminer, timmar/dagar för steroider/thyroidea). Då proteiner inte kan metabolisera dem.
- Ingen filtration sker av proteinbundna hormoner

Endokrinologi

Adenohypofysen



Aldosteron

Stimuleras av: Angiotensin 2 eller Högt K⁺ (Depolarisering, öppnade av Ca²⁺ kanaler) => Aldoesteron bildning och frisättning (lipofil kan inte lagras) => Ökar Na⁺ reabsorption och K⁺ sekretion i njuren. => Ökat Blodvolym => Ökat blodtryck

ACTH har en liten effekt och premissiv funktion.

Verkar genom uppreglering av Na⁺ kanaler (ENaC), K⁺ kanaler och ökar ökad aktivitet av Na⁺/K⁺ pump. Vilket också ökar K⁺ (principal celler) och H⁺ (**alfa-Intercalated celler**) utsöndring i urin.

Thyroidea - Kalcitonin

- Produceras i Thyroidea av C-celler.
- Är Kalciumsänkande, så höga Ca²⁺ nivåer stimulerar frisättning.
- Inhiberar Osteoklasterna och Osteocyterna
- Inhiberar nybildning av Osteoklasterna

Adrenalin

Lagras i vesikel och frisätts via nervsignaler preganglionärt (ACh) i medulla hos binjuren. Metabolt hormon som påverkar:

- Glykogenolys i lever och muskel
- Lipolys i fettceller
- Fetupptag i muskelceller vid fasta (via LPL)
- Proteolys i muskelceller vid fasta
- Beta-oxidation i brun fettvävnad
- Glukoneogenes i levern

ANTERIOR PITUITARY			
Releasing (Inhibitory) Factor Made by Hypothalamus	Target Cell in Anterior Pituitary	Hormone Released by Anterior Pituitary	Target of Anterior Pituitary Hormone
GHRH (inhibited by somatostatin)	Somatotroph	GH	Stimulates IGF-1 production by multiple somatic tissues, especially liver
TRH	Thyrotroph	TSH	Thyroid follicular cells, stimulated to make thyroid hormone
CRH	Corticotroph	ACTH	Fasciculata and reticularis cells of the adrenal cortex, to make corticosteroids
GnRH	Gonadotroph	FSH	Ovarian follicular cells, to make estrogens and progestins Sertoli cells, to initiate spermatogenesis
GnRH	Gonadotroph	LH	Leydig cells, to make testosterone
(inhibited by dopamine)	Lactotroph	PRL	Mammary glands, to initiate and maintain milk production
POSTERIOR PITUITARY			
Hormone Synthesized in Hypothalamus	Hormone Released into Posterior Pituitary		Target of Posterior Pituitary
AVP	AVP		Collecting duct, to increase water permeability
OT	OT		Uterus and breast

Signaling pathways of endocrine hormones

cAMP	FSH, LH, ACTH, TSH, CRH, hCG, ADH (V ₂ -receptor), MSH, PTH, calcitonin, GHRH, glucagon, histamine (H ₂ -receptor)	FLAT ChAMP
cGMP	BNP, ANP, EDRF (NO)	BAD GraMP_a Think vasodilators
IP₃	GnRH, Oxytocin, ADH (V ₁ -receptor), TRH, Histamine (H ₁ -receptor), Angiotensin II, Gastrin	GOAT HAG
Intracellular receptor	Progesterone, Estrogen, Testosterone, Cortisol, Aldosterone, T ₃ /T ₄ , Vitamin D	PET CAT on TV
Receptor tyrosine kinase	Insulin, IGF-1, FGF, PDGF, EGF	MAP kinase pathway Think G rowth F actors
Nonreceptor tyrosine kinase	Prolactin, Immunomodulators (eg, cytokines IL-2, IL-6, IFN), GH, G-CSF, Erythropoietin, Thrombopoietin	JAK/STAT pathway Think acidophils and cytokines PIGGLET

Endokrinologi

Thyroidea – Sköldkörtel

Thyroideahormon lagras i Gelatinös massa som kallas Kolloid. Det kan ta flera veckor från att T3/T4 frisläpps till att det verkar i målcellen. Detta då de binder med hög affinitet till plasmaprotein (**Tyroxinbindande Globulin** främst, men även **Albumin** och **TTR** - Transthyretin). I blodet frisätts det sedan långsamt från sina transportproteiner. T4 har högre affinitet både i cell och till protein och släpps därför långsammare. Blir en typ av lagring. Jodbrist i näringsintag tar flera veckor innan det ger effekt.

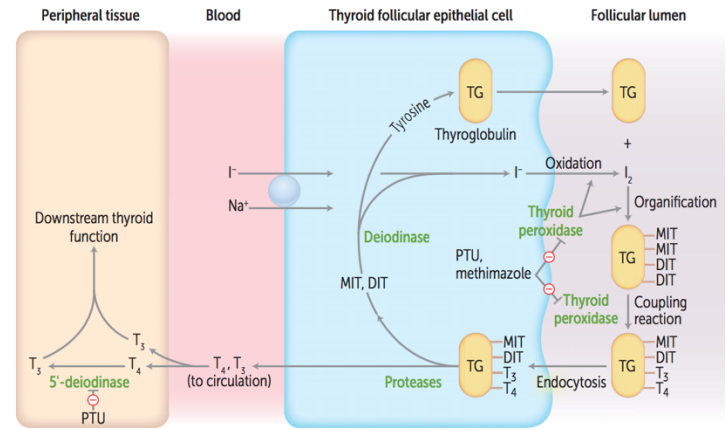
Follikelceller Producerar och sparar T3(Triiodothyronine /T4 (Thyroxin) i Kolloider och frisätts för att styra metabolismen.
C-celler (parafollikulära celler): producerar Calcitonin.

Låg stimulerar frisättning => Hypothalamus (TRH) => Adeno-Hypofysen(TSH) => Sköldkörtel (T3/T4)
TRH=Thyroid Releaseing hormone
TSH= Thyroid Stimulating hormone

T4/T3 diffusion eller Carrier-Medierad in i cellen => Dejonisera T4 till T3 (delvis) med 5/3-dejodas => T3/T4 in i cellkärnan => Dimerisera med RXR => Binder till TR (Thyroid Reponse Elements) => Gentranskription.

T3/T4 stimulerar bl.a ämnesomsättning (metabolism) => Glukoneogenes i lever, protolys, proteinsyntes i muskel. Lipolys och lipogenes i fettväv. Ökad hastighet i dessa processer => Ökad energiomsättning. "Futile Cycle". Även antalet Na+/K+-pump ökar (som kräver ATP). Ökad känslighet för Katekolaminer pga fler Beta-Receptorer.

Hypertyreos (Graves): Behandlas med Tyreostatika (T3)
Antikroppar kan aktivera TSH-receptor och då får man ut mycket T3/T4 samtidigt som TSH är lågt (pga negativ feedback)



Rubbingingar

Primär: Målorgan, sista hormonsläppande (Lever, Thyroidea)
Sekundär: Hypofysen
Tertiär: Hypothalamus

För att undersöka typ kan man se vilken som är ökad, då senare led oftast har hämmande funktion bak i ledet. T4/T3 hämmar TRH och TSH. Vid låga T3/T4 kommer TSH öka.

Addisons (Primär binjurebarksvikt)
Leder ofta till

- Hyperkalemi
- Hyperpigmentering
- Lågt blodtryck
- Förhöjt plasma

Binjurebarksvikt: Ger lågt Fastebloodsocker och Natrium, men högt Kalium och puls. Salt-sug pga lågt natrium. => Beror på brist av Aldosteron som hjälper ta upp vatten, lågt Na+ och Högre K+.

Tillstånd och Symptom

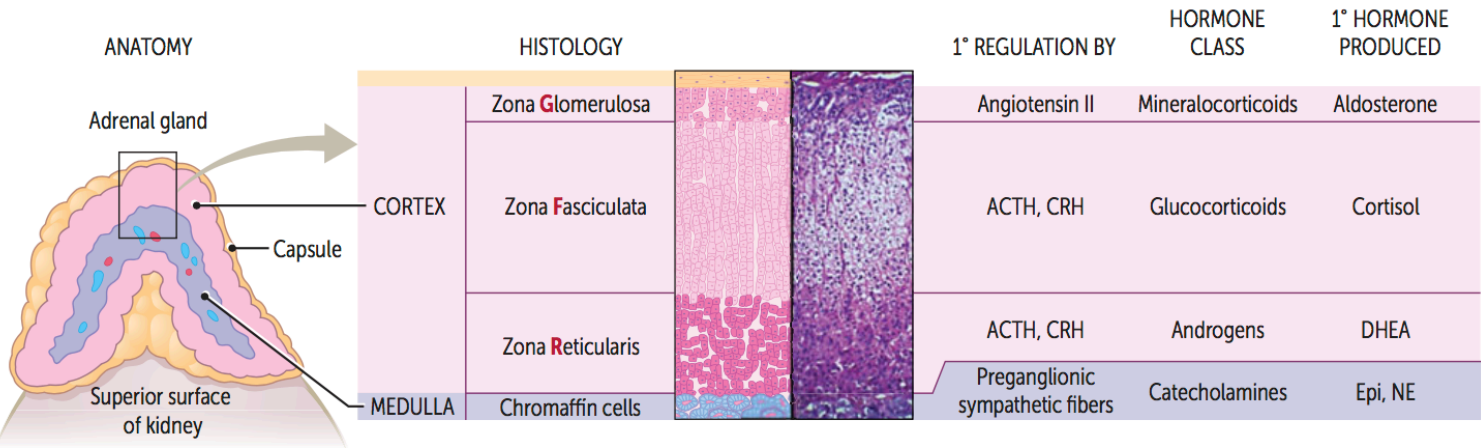
Hypothyreos (Brist på T3/T4): Ger koncentrationssvårigheter, trötthet, frusen. Har man högt P-TSH är rubbningen primär (thyroidea) då T3/T4 påverkar hämmande annars. Symptom uppkommer då T3/T4 stimulerar ämnesomsättning (metabolism). Lösning blir att ge T4.

Hypertyreos (ökad T3/T4): Svag, trött, viktminskning, finvågig fingertremor, förstörd tyroidea, förhöjd puls.

Binjurebarkhyperplasi => Virilisering hos kvinnor (manligare utveckling) – Sker när 21-Hydroxylas saknas som behövs i bildning av Kortisol eller vid tumör. Virilisering sker då Metaboliter till Kortisol går till androgener istället.

Tumör i kromaffina celler (barken) => Ökad produktion av Katekolaminer => Adrenalin + Noradrenalin => Kärnvägg Vasokonstriktion + Ökad hjärtfrekvens + Ökad Slagvolym = Ökat blodtryck. Samt Apokrina svettkörtlar => Ökad svettning. (Merokrina svettkörtlar kräver Ach och Muskarin receptor).

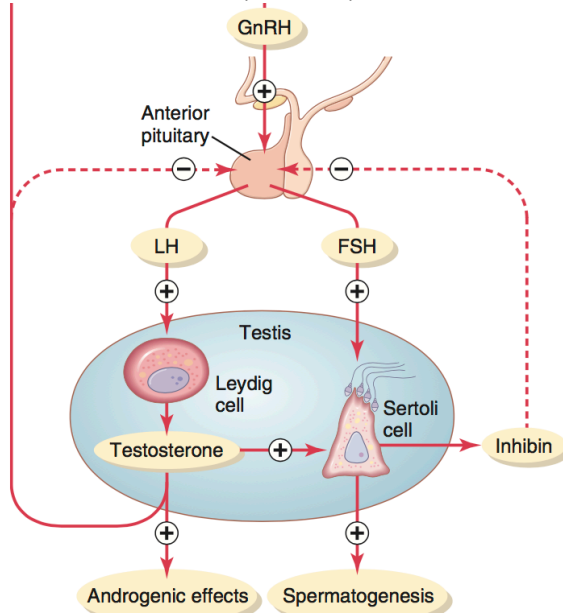
Struma är ett symptom vid jodbrist.
Överdriven TSH-svar på TRH är sannolikt Primär Hypothyreos.
Behandling av överskott T4 orsakar minskat upptag av Jod i Thyroidea



Reproduktion

Spermatogenes

- Primordial cell => Spermatogonier => Primär Spermatocyt => Sekundär Spermatocyt => Spermatid => Spermatozo (Sperma)
- Både FSH och Testosteron är viktiga för Spermatogenesen.
- Testosteron aromatiserar (ombildas) till Estradiol i Sertoli



Graviditet

Här ombildas uterusleminhinnan (endometrium) till **Decidua**, som sedan blir placentan.

Ökar	Minskar
Blodvolym, HR, Slagvolym, CO Kortisol MSH (Melanocytstimulerande) Minutventilation (Tidal)	Perifer resistans Tarmmotorik

Blodtrycket består då TPR minskar men CO ökar.

Oxytocin: Kontraktion av Uterus, känsligheten ökar pga ökat antal receptorer.

Prostaglandiner: Ger också kontraktion (ej klassiskt hormon)
Barnets hypofys kommer att utsöndra ökade nivåer av **Oxytocin**!

Menstration under graviditet förhindra genom:

- **Trofoblastceller** (från befruktade ägget) producerar hCG
- hCG hindrar Gulekropp från degenereras => Producerar Östrogen och Progesteron
- Höga Progesteron och Östrogen har "stödande" funktion i endometriet => ej mens

Höga halter Progesteron och Östrogen hämmar utsöndring av GnRH => minskar FSH & LH => Hämmar Ovulation

Manligt övrigt

Leydig-cellerna producerar Testosteron och andra Androgener, de finns mellan kanalerna i testiklarna.

Hypothalamus => GnRH (Gonadotropinfrisättande)

Adenohypofysen => FSH (Follikelstimulerande), LH (Luteiniserande)

Testosteron och omvandlas med enzymet 5 α -Reduktas till **DihydroTestosteron** som har 100ggr högre affinitet för androgenreceptorn än testosteron. Brist leder till ofullständig utveckling av manlig genitala. Se bild på annan sida.

- Fosterstadiet produceras Humant Koriongonadotropin (hCG) => Binder LH (Luteiniseringshorm)-receptor på Leydigceller => stimulerar testikel => Testosteron

Menstration

Ägglossning omvandlas Granulosaceller och blir Gulekropp => utsöndrar Progesteron och Östrogen

1Enligt bild Hypothalamus => Hypofysen.

2: FSH stimulerar Granulosaceller (primär follikel) till tillväxt och aromatas (omvandlar androgen => östrogen), Aktiviner och Inhibiner. Både FSH och LH krävs för Östrogenproduktion (Östradiol), då Theka eller Granulosa inte kan utföra alla stegen själva. LH ökar transkription av Protektiner och Androgener, antalet LH receptorer ökar när ovulationen närmar sig.

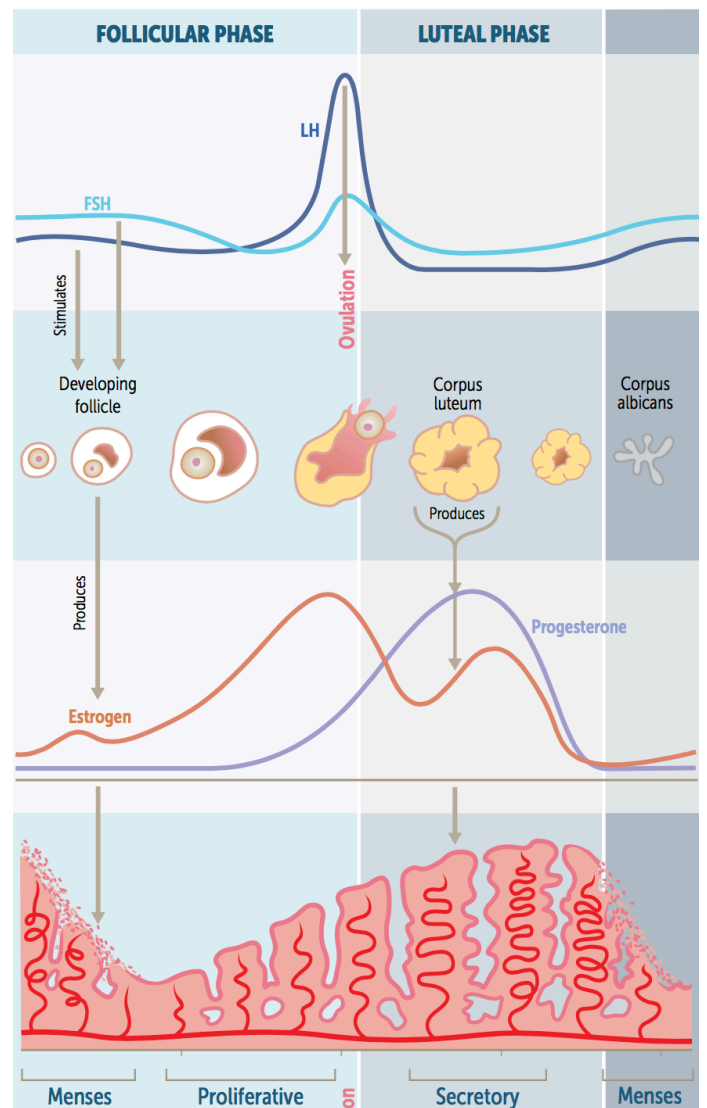
3: Växande folliklar producerar östrogen som tillsammans med nc. Medial Preoptic utsöndrar GnRH i mitten av cykel leder till LH surge => Ägglossning.

4: LH omvandlar sprucken follikel till Gulekropp => Progesteron. Progesteron + Östrogen => Utmognad endometriet. När gulekropp tillbakabildas minskar mängden (ej befruktas) => Slemhinnan faller sönder => Ny cykel

Menstartionsfas: 5 dagar: Minskade nivåer Östrogen och Progesteron => Endometrium prdoucerar mer Prostaglandiner => **Vasokonstriktion** => degenereras. Ger även kontraktion => menstruationssmärta. Nekros pga gradvis avskiljande yttre vävnad från mer basala.

Proliferationsfas: 10 dagar: Östrogen från folliklar/dominant follikel stimulerar endometrium att vecka (0.5-5mm)

Sekretionsfas: 14 dagar: Östrogen och Progesteron från gulekroppen (Hämmar LH och FSH) => Endometrium mottagligt för befruktat ägg. Östrogen ger lite tillväxt (0.5-1mm), Progesteron sekretorisk funktion.



Reproduktion

FSH: Adenohypofysen – Gonadotrofa celler => Follikelutveckling och Androgen till Östrogen

LH: Adenohypofysen – Gonadotrofa celler => Thekacellers androgensyntes och LH-toppen till ägglossning.

- Överiets follikelfas sammanfaller med Endometriets proliferationsfas

Manligt- Sertoliceller

Sertolicellerna i testiklar producerar protein som binder testosteron

Producerar ABP (Androgen binding protein) som ökar koncentration Testosteron i Seminefösa tubuli => Stimulerar

Spermatogenes.

Producerar **Activin och Tillväxtfaktorer** (IGF2, TFGF).

Fagocyter övergiven cytoplasma i spermatogenesen.

Producerar AMH (anti-Müllerhormon) tidigt under fosterutveckling för att hindra utveckling av äggledare.

Producerar vätska som hjälper spermier flytta till Epididymis

Överför näring till differentierande spermier genom produktion av Pyruvat och Laktat

Producerar Inhibin (Negativ feedback Hypothalamus => FSH).

Producerar Estradiol genom aromatas som omvandlar androgener

Spermier

Testis:

Primordial cell (Stamcell) => Spermatogonier (stam-spermier) =>

Meios => Primär Spermatocy => Meios => Spermatozoid =>

Spermatozo (spermie) => Spermiation (mogen) =>

Epididymis: Spermien mognar, får rörlighet

Post epididymis: Ductus deferens => Inguinalkanalen =>

Vesica/Ductus Seminalis => Prostata => Ductus Bulbourethralis

Äggledaren: Kapacitering (förmögen att befrukta ägg) av spermie.

Spermien huvud (Acrosom) innehåller enzymer som t.ex.

Hyaluronidas som är viktigt för att ta sig in till ägget.

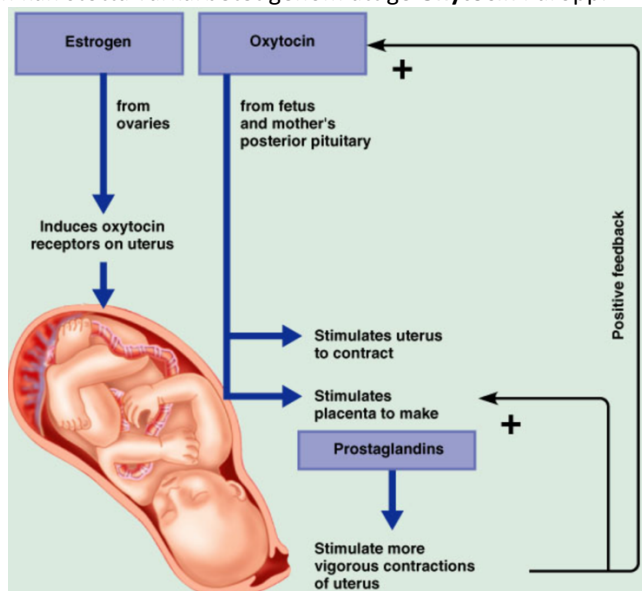
Förlossning

De mindre kontraktionerna av livmodern under slutet av graviditeten blir plötsligt starkare => **Positiv feedback loop**

Sträckning som bebis huvud orsakar när den trycker neråt ökar kontraktiliteten => Positiv feedback fortsätter

Sträckning av Uterus orsakar utsöndring av Oxytocin (Hypofysen) => Ökad kontraktilitet

Man kan stötta värbet genom att ge **Oxytocin** i dropp.



Amning

Hypothalamus utsöndrar normalt Dopamin (PIH) och hämmar Adenohypofysens Prolaktin sekretion via portasystemet.

Stimulering av bröst skickar signal till hypothalamus som hämmar dopaminutsöndring => Ökad Prolaktin.

Adenohypofys => **Prolaktin** => Mjölproduktion i bröst

Neurohypofys => **Oxytocin** => Kontraktion av myoepiteliala celler i bröstkörtel och utdrivning av mjölken

Förhöjd basnivå ses hos ammande kvinnor med topp vid just amningar. Om amning inte utförs inom 1-2 veckor går detta tillbaka till normalt.

Amning hämmar frisättning av GnRH och därmed FSH och LH (förhindrar ovulation). => Svårare bli gravid när man ammar.

P-piller

Det är normalt att få mensliknande blödning trots hämning av ägglossning då Östrogen (hämmar GnRH och FSH) och Progesteron (hämmar GnRH) tas under 21 dagar och uppehåll 7 dagar. Blödning blir som följd av låga nivåer av främst Progestagen under uppehållet.

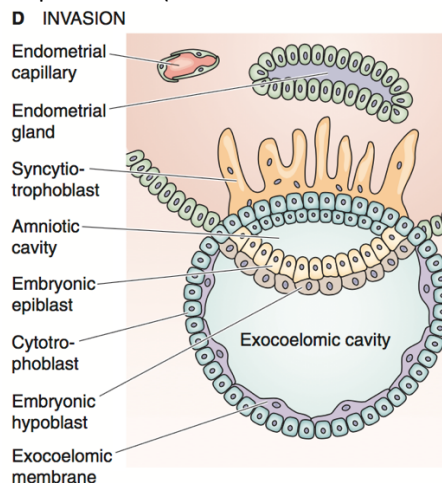
Minipiller är lågdoserade Gestagener (Progesteron) som förhindrar graviditet genom effekt på cervixsekretet (hämmar spermiepassage) och Endometriet (försämrar implantationsmöjlighet), men har bara begränsad effekt på ägglossning.

Akut P-Piller: Fördröjer ägglossningen men ingen effekt på redan befruktat äggs infästning.

Implantation

Implantation av befruktat ägg startar genom **Trofoblast** (cellskikt i **blastocysten**) fäster i livmoderväggen.

1. **Hatching:** Zona Pellucida bryts ner. Lytic factors i endometrium spelar in här.
2. **Apposition:** Sker på platsen där Zona Pellucida försvunnit och är första mötesplatsen för ägg och endometrium. Inner Cell Mass positionerar sig ner mot Endometrium. ICM kan rotera i ägget runt Trofoblasterna (cellskalet).
3. **Adhesion:** Integriner och Heparin kopplar samman trofoblast och endometrium, Trofoblaster bryter även ner endometrium för att ta fästa.
4. **Invasion:** Trofoblaster differentierar till Cytio- (auto-krina faktorer som stimulerar invasionen, är skalet runt) och SyncytioTrophoblaster (invaderar ner till Uterina Stroma, Villi).



Reproduktion

Progesteron

Progesteron: Folliklar äggstockar och gulekropp – Granulosaceller
=> Omvandla Endometriet till aktivt utsöndrande vävnad för implantation. Hämma proliferation av vaginans epitelceller. Hämmar Hypothalamus och Adenohypofysens sekretion av GnRH och Gonadotropin. Ökar metabolism och kroppstemperatur.

- **Progesteron** inhiberar uterusmuskulaturen och minskar glattmuskelkontraktionen
- **Hämmar GnRH** genom att binda till receptorer i hypothalamus

Östrogen

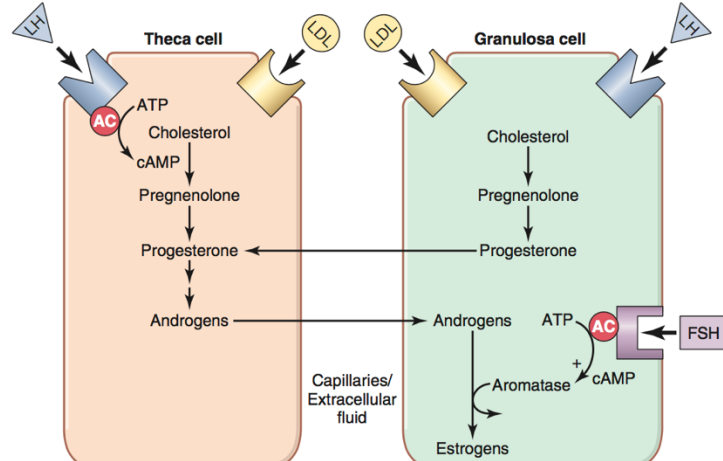
Östrogen (Insulin och T4): Ökar LDL receptor i levern => Minskar plasmakolesterol.

Thekaceller bildar androgener (androstenedion) från kolesterol => diffunderar till **Granulosacellerna**.

Granulosa saknar enzymet 17-alfa-hydroxylad och 17,20-desmolase som krävs för androgenbildning från Progesteron.

Östrogener syntetiseras genom omvandling av androgen från

Thekaceller via Aromatase och 17-beta hydroxysteroiddehydrogenas



Östrogen: Folliklar äggstockar och gulekropp – Granulosaceller => Tillväxt av äggstock och follikel (lokalt). Tillväxt och proliferation av epitel i reproduktiva organ (förbereder livmoder). Sekretion av rikligt, vattnig Cervixsekret. Hypothalamus och Hypofysen till GnRH och Gonadotropin –sekretion.

Östrogen: Stimulerar uterusmuskler, inhiberar mjölksekretion, stimulerar bröstutveckling, bildas i placentan, stimulerar proliferation i endometriet

Förhöjda nivåer prepubertalt hos pojkar kan resultera i tidig slutning av tillväxtzonerna i epifysplattor.

Foster cirkulation

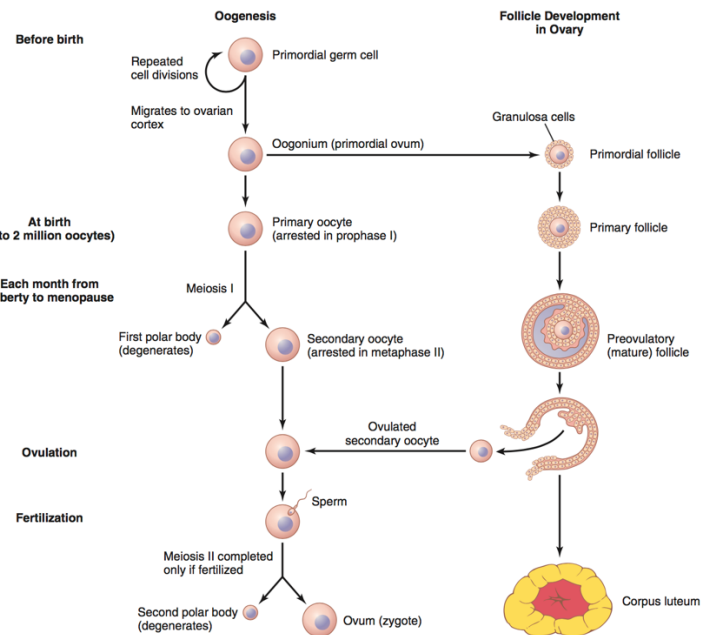
Fetal cirkulation: Några större förändringar sker vid födsel. Lever och lunga kringås hos foster för att hålla flödet uppe.

- **Foramen ovale** => Fossa ovalis i hjärtat (minuter) **Lunga.** Hjärtat har högre tryck i höger kammare pga lung-motståndet (vätska). Första andetaget ändrar fördelningen.
- **Ductus Arteriosus** => lig. Arteriosum (aorta Truncus Pulmonaris) (timmar). Det som läcker in i höger kammer ska inte till lungorna, utan till aorta, därför sitter de ihop. Bradykinin utsöndras av lungor och drar samman öppningen.
- **Ductus Venosus:** Navelsträng – v.Cava Inf (**Levern**) (dagar) pga blod slutar flöda från navelsträng (ökat motstånd) => dör av.

Oogenesen

Börjar under fosterstadiet med diploida Primära oocyter inleder Meiosen och stannar vid Profas 1.

Totalt bildas 3 polkroppar, den första gör en delning efter den separerats bort vid Meios 1.



Ovulationen

Pre-Antrala folliklar

- Primodal Follikel: Tunt encelligt cellager
- Primär Follikel: Kubiskt encelligt epitel, Zona Pellucida anläggs
- Sekundär follikel: Flerskiktat kubiskt, tidiga thekaceller.

Antrala Folliklar

- Tertiär Follikel: Början på antrum
- Graaf Follikel: Cumulus Oophorus (Discus Proligerus, här första Meiosen utförs)

Flera folliklar börjar utveckling från Primodiale i början av menscykel, en dominant follikel halvvägs in i follikulär fasen, **atresi** (kan ej släppa ifrån utan degenereras) av övriga.

Theca (bildar Androgen), Granulosaceller

(omvandlar/aromatiserar androgen till Östrogen) kontrollerar Östrogensekretion under tidig och intermittent follikelfas. Theca stimuleras av LH, Granulosa av FSH.

Granulosaceller ger även näring åt Oocyten. Frisätter messengers till oocyt och thecaceller. Frisätter Inhibin (inhibera FSH genom att påverka Hypothalamus). Är substratet för LH inducerade förändringen i Oocyten och bildning av corpus luteum.

Skilnad Oogenes och Spermatogenes

- Oogenes mitotisk proliferation sker innan födsel, spermatogonier börjar vid puberteten och livet ut.
- Meiotiska delning av oocyt ger ett moget ägg, spermatocyten ger 4 mogna spermier.
- Meiotiska delning av ägg sker bara vid befruktning, alla män genomgår differentiering till utmognade spermier.

Oxytocin

Stimuleras av beröring av bröstvårtor och sträckkänsliga celler i livmodern, alltså förlossning och amning.

Reproduktion

Hindra prematur födsel

Protektion blockerar myometriumets aktivitet genom att:

- Minska uttryck av connexin 43, viktigt i myometriumets gap-junctions
- Hämma CRH utsöndring från placentan
- Motverka östrogenaktivitet
- Uppreglera mekanismer för avslappning av myometrium (NO)
- Nedreglera uttryck av vissa cytokiner och prostaglandiner

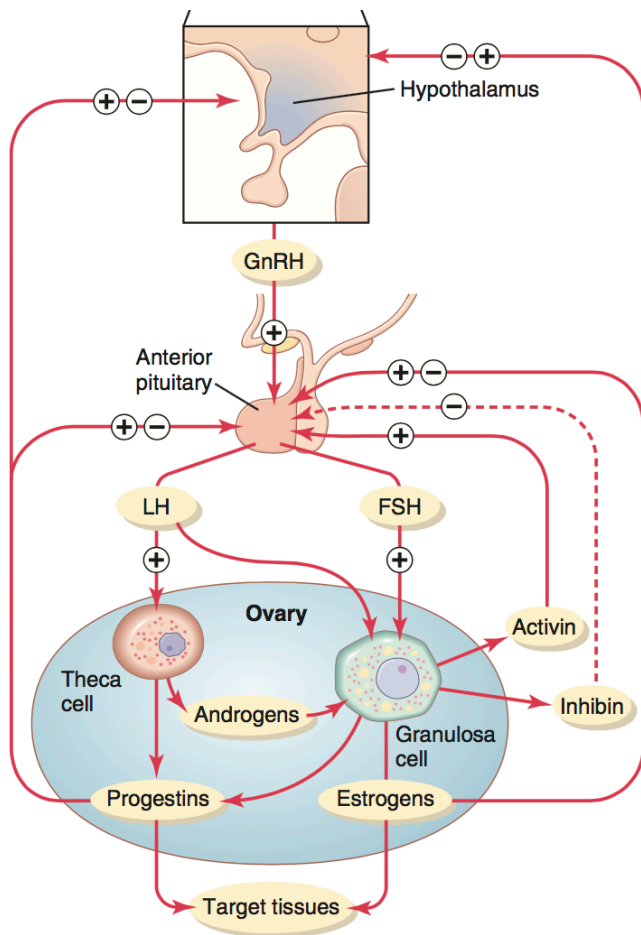
Hormoner

Oxytocin: Ger Kontraktion av myoepiteliala celler i bröstet och kontraktion av uterus.

PIH – Prolaktin-Inhiberande hormon, annat namn för Dopamin.

- **LH Surge** detta startar ägglossningen. Det är Granulosa celler hos Folliklar som börjar utsöndra ökande mängder Progesteron dagen innan ägglossningen och då orsakar denna LH-spik. Där finns en rytm av GnRH som sker timvis och den andra som då orsakar detta är den som sker månadsvis. Arcuate.

- **Inhibin** Hämmar produktionen av FSH



Menopaus

Hormonella förändringar efter Menopaus

Minskar: Progesteron, Inhibin, Testosteron

Ökar: GnRH, FSH, LH

Sädesvätska

Testiklar: 200 miljoner sperma.

Prostat: Lätt alkalisk (basisk)

- **Fibrinolysin** (Inaktiverar Fibrin, löser upp), **Citronsyra**, **Zink** (Stabilisera DNA)

Vesicula Seminalis

Huvudsakliga källan till energi för spermerna. Koagulerar semen => Gel (Seminogelin 1\$+2) direkt, skydd mot vaginalt lågt pH.

- **Prostaglandiner:** Stimulera muskelsammandragning i livmoder och äggledare, samt skydda spermier mot kvinnans immunförsvar.
- **Fruktos, AA, Citronsyra.**
- **Prostaglandiner:** Dämpa immunförsvaret hos kvinnan.

Glandula Bulbourethralis: Försatsen som rensar ut urin och ger en bättre miljö för spermier att färdas genom.

Blod-Testikel-barriären

Sertoli-Cellerna utgör väggen av kanalerna (Blod-testis-barriär) med tight junctions. Innanför mognar spermier, mer mogna närmare lumen. Dessa skyddar gameter från immunförsvaret och främmande substans.

Ägglossnings-test

Baseras på ökade PH-nivåer. När LH når sin topp (LH-Surge) stimuleras dominant follikel så att Meios 1 slutförs och ägglossning sker. Peak LH = Precis innan ägglossning.

Graviditetstest

Mäter hCG (Humant Koriongonadotropin) – Glykoproteinhormon från trofoblaster och växande moderkaka. hCG bidra till implantationsprocessen och att gulekropp ska fortsätta producera progesteron, som är nödvändig för att upprätthålla graviditeten.

Starta Partus

Slutet av graviditeten startar barn (hypothalamus) och placenta produktion av CRH => Ökar barnets ACTH (hypofys) och Kortisol och androgener (binjure). CRH ökar prostaglandinproduktion. Sträckning av Cervix ger även påverkan.

Mot slutet är myometriumet mindre känslig för progesteron => Östrogen aktivitet ökar => Bildar Gap-junctions i Uterus + uppreglerar oxytocin receptorer i Decidualceller. Oxytocin stimulerar Decidualceller att producera prostaglandiner.

Prostaglandiner främjar kontraktion från uterus och cervix att dilatera. Oxytocin kan få myometrium att kontrahera.

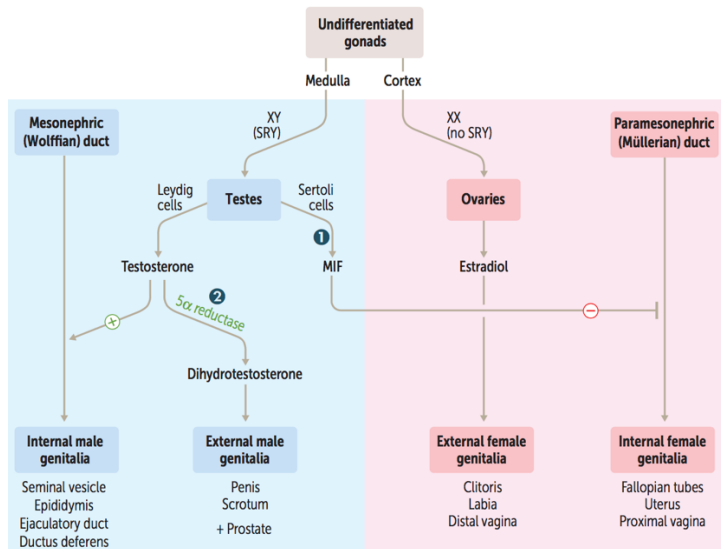
Testiklar

Vill ha något lägre temperatur och regleras genom att de

- **Plexus pampiniformis** fungerar som kylsystem" och
- **m. Cremaster** kan dra upp/ner för att reglera
- **Tunica dartos** är ett muskellager som kan skrynka till sig (minska ytan för temperaturexponering)

Reproduktion

Könsdiferentiering



SRY (Sex-dif Region Y) kallas även **TDF** (Testis Determining Factor)

Man => **Wolfska gångar** => Vas Deferens, Epididymis, Vesicula Seminalis

Kvinna => **Mullerska gångar** => Uterus, Äggledare, Övre 1/3 av vagina.

Bara ena utvecklas, den andra (Wolf/Mull) degenereras.

Avsaknad av Sertoliceller eller MIF (Müllerian Inhibitory Factor) kommer ge både kvinnliga och manliga könsorgan.

Saknas 5-alfa Reduktas (Bildar Dihydrotestosteron, DHT) utvecklas ingen Penis eller Prostata => Manliga inre organ, kvinnliga yttre.

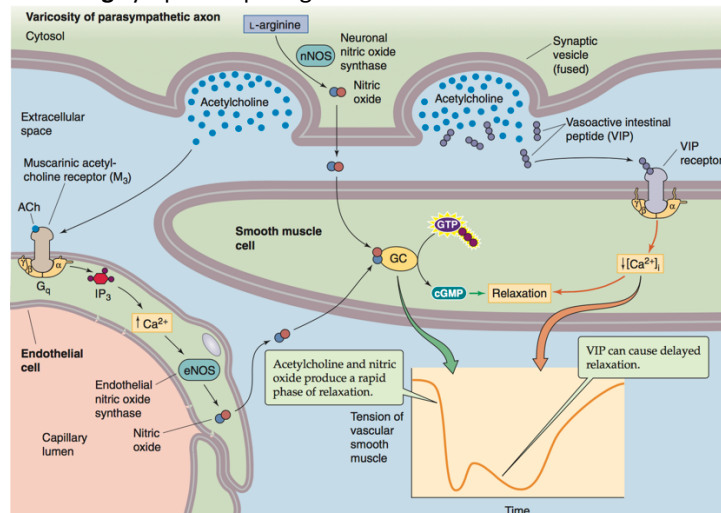
Erektion och Ejakulation

Parasympatiskt => Ach till Endotelceller i svällkroppar => NO-frisätts => Vasodilatation => Ökat blodflöde => Stryper venåterflöde

Hämning av enzymet fosfodiesteras typ 5 (PDE-5, Viagra) i corpus cavernosum resulterar i ökat blodflöde till penis. PDE-5 är enzym som bryter ner cGMP och inhiberas detta utöver NO längre verkan => Erektion

Erektion kräver parasympatiskt,

Utlösning sympatiskt påslag.



Symptom

Hyperprolaktinemi: Ökade serumnivåer av Prolaktin kan orsakas av: Graviditet, Ammande, Bröststimulering, Samlag, Stress, Sömn, Träning, Föda.

Utebliven menstration: Prolaktin inhiberar GnRH

(Gonadotropinfrisättande hormon) som behövs för FSH LH. Ger lägre nivåer av Östrogen pga lågt FSH => Utebliven menstration.

Infertilitet hos man kan bero på höga serum Prolaktin då de inhiberar GnRH och minskar testosteron (LH) och spermiebildning (FSH). Kan även ge onormal produktion av bröstmjölk hos män.

Erektill dysfunktion vanligt vid h<järt-kärlsjukdom. Parasympatisk stimulus => NO utsöndring => Guanylat cyklas (intracellulärt) => cGMP => Muskel slappar av => Blodflödet till svällkroppar ökar. Ökat ventryck för att blod lättare stannar.

Vid oxidativ stress reagerar fria radikaler med NO och då kan den inte ge erektion. Alltså blir det svårare att få erektion. **Viagra** verkar direkt på cGMP nivåerna istället för NO (alltså hjälper det).

NO bildas i endotel från L-Arginin. **Dåligt utvecklad muskel och testiklar/penis:** Låg testosteron och uppvisar svar på GnRH intravenöst och fick ökning av LH. Behandlas då med hCG och FSH.

Prolaktin

Utsöndras från Hypofysen för att stimulera mjölkbildning.

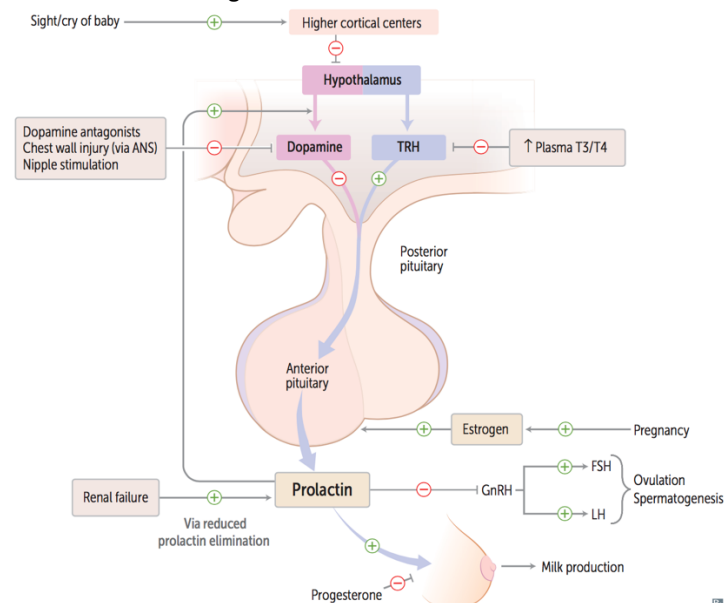
Hypothalamus (Dopamin) => Hämmar PIF, PIH => Adenohypofysen => Prolaktin.

Tonisk inhibering från Hypothalamus via D2 (Dopamin) receptorer på Laktotrofa celler. Dopamin-agonist inhiberar prolaktinsekretion.

Prolaktin ökar som svar på TRH, VIP, Ang2, Serotonin, Östrogen **Produktion** av Prolaktin sker i: Placenta, livmoder, äggstockar, testiklar, prostata, bröstkörtlar, binjurar.

Ökade nivåer utan graviditet kan leda till utebliven menstration och mjölkproduktion utan koppling till graviditet.

Det är Progesteron som hindrar modern från att sekreta mjölk under graviditeten. Det lilla som kommer ut och första dagarna kallas **Colostrum**. Lågt med fett men resten liknande innehåll.



Reproduktion

Placentan och foster-mamma interaktion

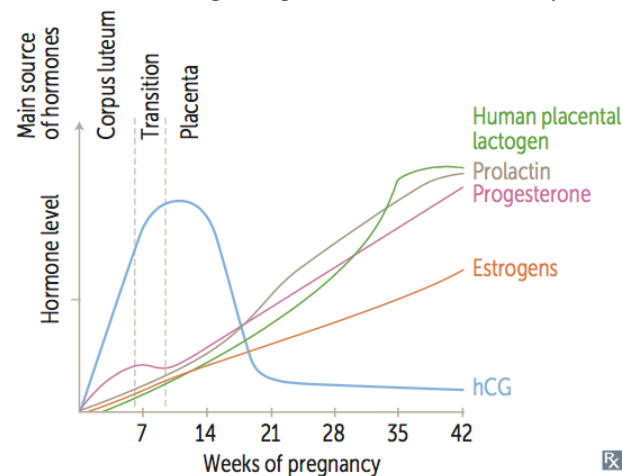
Utsöndrar flera hormoner och tar över funktionen av det från Corpus Luteum när den degraderar (Ög & Pg).

- **Progesteron:** Behålla endometrium och förhindra kontraktion genom hämmar kontraktilitet av Uterus
- **Östrogen:** Förstora bröst, livmoder och relaxation av ligament och leder. Ökar Oxytocin-receptorer i livmoder. Produceras även av äggstockar. Ökar kontraktilitet av Uterus,
- **hCG** (Human Chorionic Gonadotropin): Stimulerar Corpus Luteum att utsöndra hormon. Dämpa immunförsvaret så det inte attackerar embryot. – Mäts vid graviditetstest. Topp vid 3 månader och sedan sjunker.
- **hPL** (Human Placental Lactogen): Kontrollera metabolismen och se till att foster får näring. Förstoring av bröstkörtlar.
- **Relaxin:** Relaxerar leder och ligament, öka HR och blodflöde.
- **Oxytocin** Stimulerar muskelkontraktion i slutet av graviditeten, utsöndras från Hypofysen hos barnet med. Startar födsel => => Oxytocin => Prostaglandiner från Placenta => Kontraktion => Positiv Feedback

Sträckning av Cervix signalerar utsöndring av Oxytocin => kontraktion hos livmodern.

Chorions kommer från trophoblasterna och i deras villies sker utbyte. Blod från mamma och barn möts aldrig. IgG och O₂ kan komma över till foster, Urea, CO₂ till mamman (och annat avfall).

hLP/hCS påverkar metabolismen hos modern och gör att mer glukos och andra näringsämnen behålls i blodet. Mer PTH och Vitamin D i blodet ger högre Ca²⁺ t => Foster till nytta



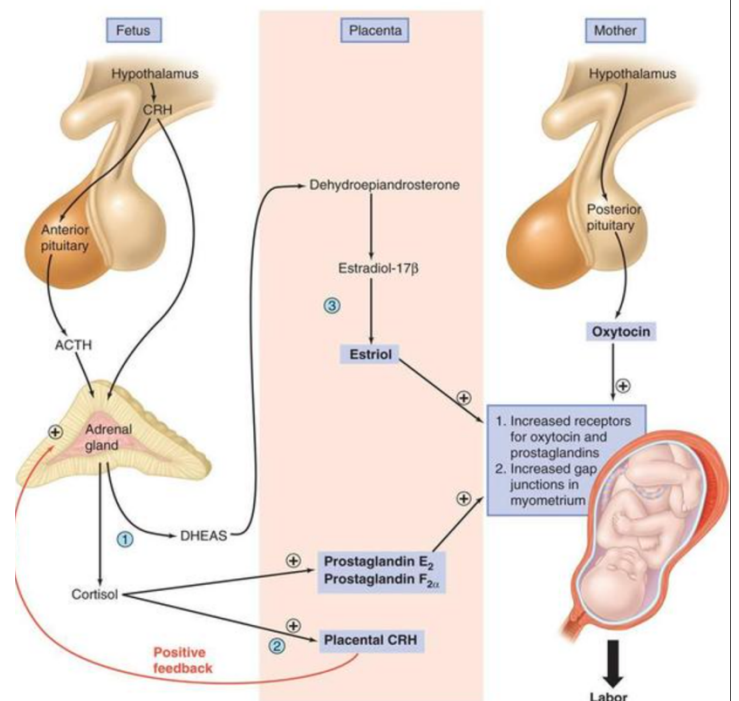
Befruktning

Spermien måste kapaciteras för att lösa upp acrosomen, så den kan släppa ut sina enzym och bryta ner. Spermien binder mot ZP3 enzymet och utsöndrar **Acrosin** för att bryta ner Zona Pellucida och **Hyaluronidas** som bryter ner Corona Radiata.

När befruktning skett kommer spärr gå igång för att hindra polyspermi:

Fast: Depolarisering av membranet så spermier inte kan binda in.

Slow: Inaktivering av ZP3 enzymet genom att släppa ut ZIP enzym från Granula i ägget.



Spermien träffar ägget

- Penetration-Digestion av yttre membranet sker med Protolytiska enzym.
- Digestion av Zona Pellucida med acrosomal reaktion.
- Spermien simmar till ägget.
- Fusion av ägg och spermier-membran, Befruktning
- Genomgång av sista Meiosen (Meios 2)
- Ca²⁺ signalering, membranet depolariseras och hindrar vidare inbindning (Snabb repsons)
- Exocytos av Cortical Granules / Sammansmältning av Halotype genetisk information. ZIP enzym utsöndras och hindrar inbndning av spermie till ZP3. (Långsam repsons)

