

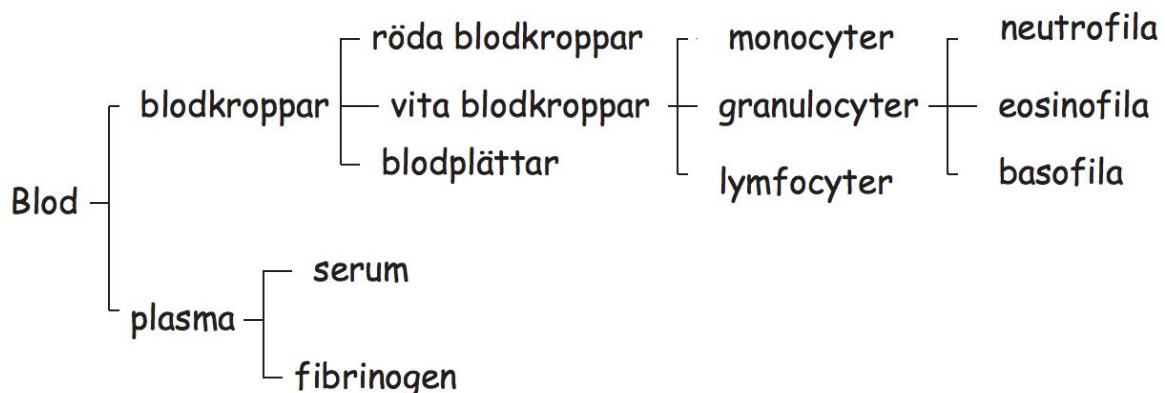
# Instuderingsfrågor DFM2 Moment 1 & 2 samt EMG

## Blod

### Vilka är blodets funktioner?

|                      |   |
|----------------------|---|
| <i>Transport</i>     | Av näring, syre, koldioxid & avfall. Indirekt eller direkt till/från cellen. Även hormoner och andra regulatoriska substanser till celler & vävnader. |
| <i>Homeostas</i>     | Agera som buffert (pH) tillgodose m. joner och termoregulation  |
| <i>Homeostas 2.0</i> | Delta i vasokonstriktion, <i>primär</i> hemostas (trombocytplugg), <i>sekundär</i> hemostas (koagulation) samt fibrinolys                             |
| <i>Immunförsvar</i>  | Antikroppar och immunceller som skyddar mot patogena kroppar, främmande protein och muterade celler (ex. cancerceller)                                |

### Vilka beståndsdelar består blodet av?



### Ungefär hur många av varje sort har vi? (antal/liter)

| Erythrocyter                         |                                | Leukocyter         | Trombocyter           |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------|
| <i>Kvinnor:</i> $4.5 \times 10^{12}$ | <i>Män:</i> $5 \times 10^{12}$ | $4-10 \times 10^9$ | $150-450 \times 10^9$ |

*Kom ihåg att de flesta blodkroppar utgörs av erythrocyter*

### I vilka organ bildas blodet under fostertiden?

Från och med v.3 påbörjas bildningen av blod hos fostret, Hematopoes.

| vecka 3    | Månad 1-3    | Månad 4        |
|------------|--------------|----------------|
| Gulesäcken | Lien & Hepar | Medulla ossium |

Troligtvis har de olika platserna med kapacitet att göra. Ju större fostret blir desto mer blod behövs bildas. Runt månad 8 har *Hbf* gått över till *HbA*, detta sker gradvis under fostrets utveckling.

### Förklara följande begrepp

|       |  |
|-------|--|
| Anemi | Brist på erythrocyter (lågt hematokrit, lågt Hb) |
|-------|--|

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Polycytemi                    | Ökad mängd erythrocyter → trögflytande, kan leda till stopp i kärlen. OBS! Kan se ut som polycytemi men kan vara <i>brist i plasma</i> pga. högre procent erythrocyter (ska ligga på 40-45%) |
| Hematokrit                    | Beräkning av antal celler = EVF, där normalvärdet är 40-45% av totala blodvolymen  |
| Leukopeni                     | Brist på leukocyter  |
| Leukocytos                    | Ökad mängd leukocyter  |
| Lymfopeni                     | Brist på lymfocyter  |
| Lymfocytos                    | Ökad mängd lymfocyter  |
| Granyloctopeni /Agranulocytos | Brist på granulocyter  |
| Granulocytos                  | Ökad mängd granylocyter  |
| Pancytopeni                   | Brist på alla slags blodkroppar  |

## Erythrocyten

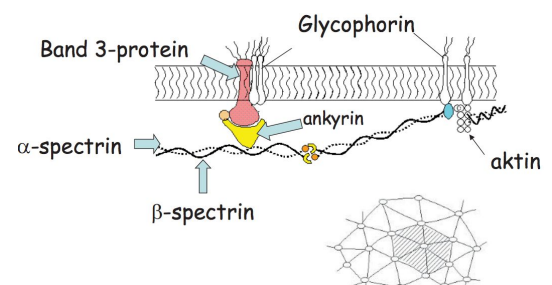
### Hur bildas erythrocyter?



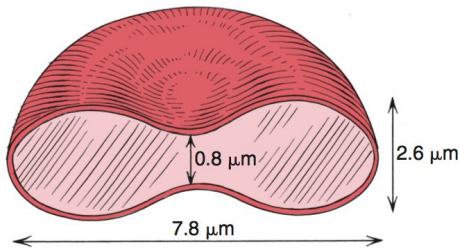
Erythrocyter bildas i medulla ossium i platta ben hos vuxna (lien och hepar hos foster och i gulesäcken fram till v.3), och utvecklas färdigt i blodbanan (spottas ut som retikulocyt från medulla ossium). Bildningen tar cirka 10 dagar, där hemocytoblasten **EJ** är pluripotent stamcell. När kroppen spottas ut i blodbanan ska kärnan ha lämnats. Det kan finnas enstaka retikulocyter dock, 1% totalt (vid vissa tillstånd kan antalet öka). Hormonet *erythropoietin* (EPO) främjar proliferation och mognaden av erythrocyter, inhiberar hepcidin och ökar tarmabsorptionen av järn via ökad produktion av DCT1 och ferroportin.

### Hur ser erythrocytens cellmembran ut?

Bilden till höger (→) visar hur cellmembranet är uppbyggt. Det består vanligtvis av ett dubbelskiktat lipidlager som består av två funktionellt signifikanta grupper av protein: **INTEGRAL PROTEINER** → vilket innefattar glykoforiner och Band 3-proteiner. De extracellulära domänerna av dessa proteiner är glykosylerade och uttrycker specifika blodgruppsantigen. **PERIFERA MEMBRANPROTEINER** → olika spektriner, aktin samt andra (för mer info se sida 271 i Histologiboken). Dessa ligger vid insidan av cellmembranet och bildar ett nätverk likt hexagonen under bilden på cellmembranet. Ankyrin är länken till bland annat Band 3-proteinet.



## Vad är karakteristiskt för erythrocytens utseende?



Bikonkava (se bild till ←), denna form maximerar cellytan vilket är väldigt viktigt vid gasutbytet. De är väldigt flexibla och passerar enkelt via de de minsta kapillärerna genom att vika ihop sig.

## Vilka organeller saknar erythrocyterna, och vad innebär det?

cellkärna → ingen RNA-syntes; böjliga

ribosomer → ingen proteinsyntes

mitokondrier → anaerob metabolism

lysosomer

transplantationsantigener → ingen immunologisk avstötningsreaktion

## Vilka funktioner har erythrocyterna?

Transportera syre till celler/vävnader och avlägsna koldioxid.

Har även en buffrande förmåga via Hb som kan ta upp/lämna av H<sup>+</sup> i vävnad.

## Hur länge lever erythrocyterna?

Livslängden är cirka 120 dagar och styrs av kemiska förändringar på cellytan.

## Hur elimineras erythrocyterna?

Cirka 90% blir fagocyterade av makrofager i lien, benmärgen och hepar. Resterande 10% bryts ner intravaskulärt → frisläppning av Hb.

## Leukocyten

### Vilka olika subtyper av leukocyter finns det?

| Granulocyter         |                    |                    | Agranulocyter       |                  |
|----------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|
| Neutrofiler (50-75%) | Eosinofiler (2-5%) | Basofiler (0.5-1%) | Lymfocyter (20-40%) | Monocyter (4-8%) |

### Vad skiljer de olika subtyperna åt?

| Granulocyter (ospecifika försvaret)               |   |                               | Agranulocyter                                  |                                    |
|---|---|-------------------------------|--|------------------------------------|
| <u>Neutrofiler</u><br>Äter bakterier/inflammation | <u>Eosinofiler</u><br>Parasitförsvaret, allergi och kronisk | <u>Basofiler</u><br>Allergier | <u>Lymfocyter</u><br>Förvärvade immunförsvaret | <u>Monocyter</u><br>Fagocytos, APC |

|  |              |  |  |  |
|--|--------------|--|--|--|
|  | inflammation |  |  |  |
|--|--------------|--|--|--|

### Vilken är den vanligaste leukocyten?

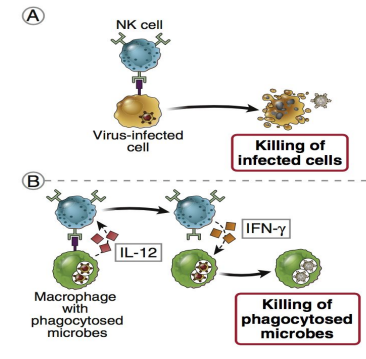
Neutrofilen!

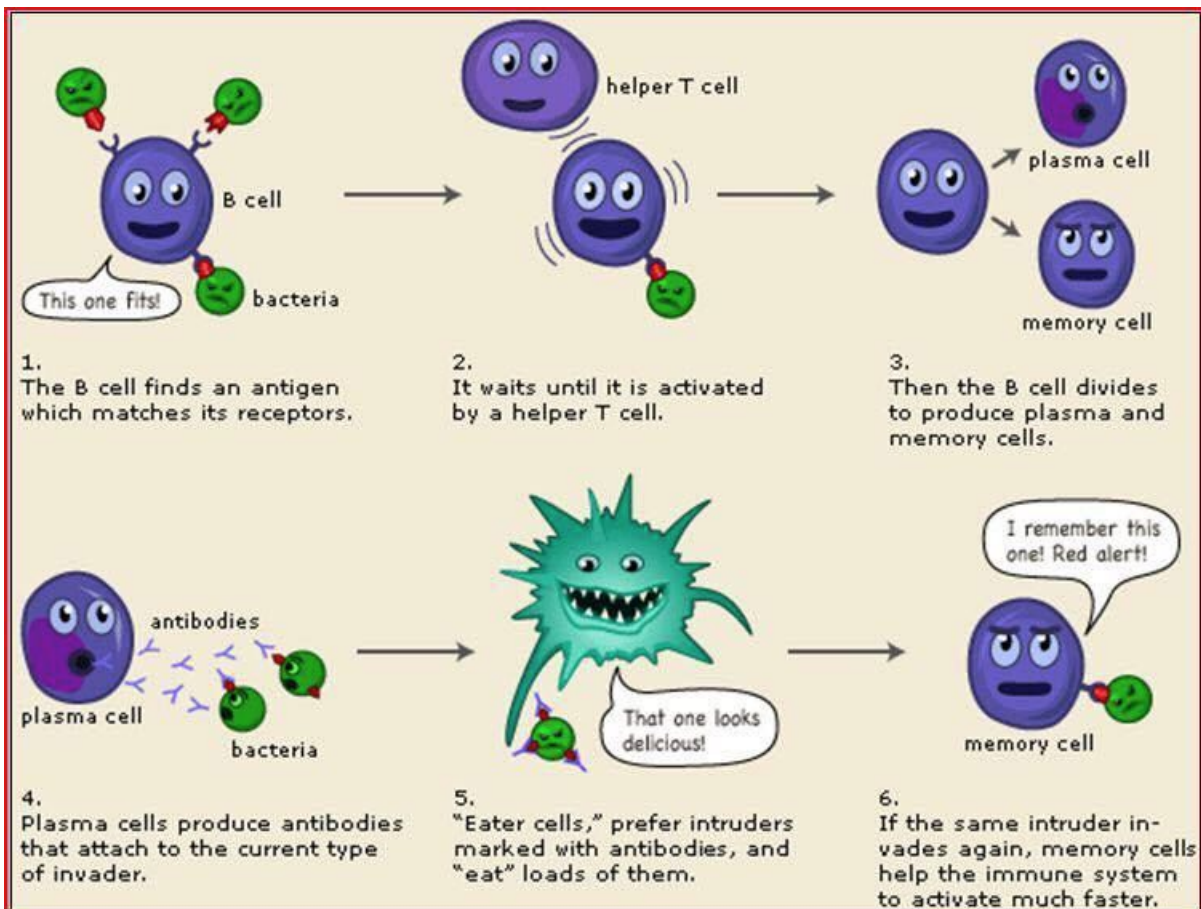
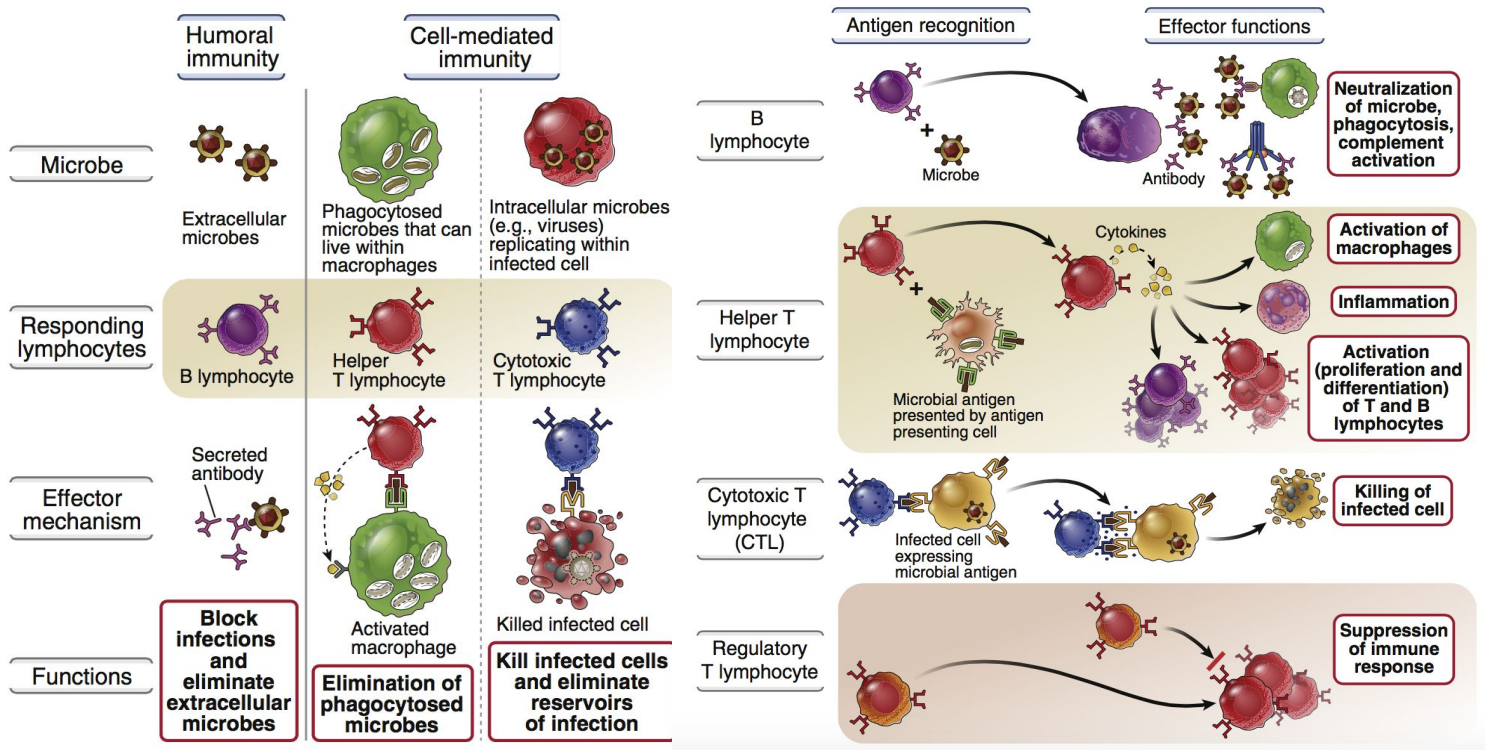
### Hur länge lever de olika subtyperna?

| Granulocyter                                    |   |                            | Agranulocyter  |                                  |
|---|---|----------------------------|--|----------------------------------|
| <u>Neutrofiler</u><br>1-2 dygn ute i vävnaderna | <u>Eosinofiler</u><br>ca. 12 timmar i blodbanan | <u>Basofiler</u><br>Oklart | <u>Lymfocyter</u><br>Väldigt olika, från timmar → tiotals år | <u>Monocyter</u><br>Några veckor |

### Lymfocyter

#### Vilka olika huvudgrupper av lymfocyter finns det och vad skiljer dem åt?

| T-cell   | B-cell  | NK-cell   |
|--|---|---|
| <p><u>Mördarcell:</u><br/>CD3 + <b>CD8</b></p> <p><u>Hjälparcell:</u><br/>CD3 + <b>CD4</b></p> <p>T-cellerna känner igen korta proteinmolekyler (Ig) som i sin tur känner igen komplexa och veckade lipider (främmande ämnen från ex bakterier som har presenterats på cellytan).</p> <p><b>T-cellerna behåller alltid sin receptor till skillnad från B-cellen som släpper sin på cellytan.</b></p> <p><i>OBS: Bildas i benmärg men mognar i thymus</i></p> | <p>Aktiveras när T-hjälparcellen binder till B-cellen som presenterar antigen på MHC II som B-cellen tagit in via endocytos.</p> <p>Har en typ av receptor och vid aktivering börjar det bildas fler B-celler med den specifika receptorn (immunoglobulin).</p> <p>Vissa av dessa bildade B-celler med de specifika receptorer blir till plasmaceller. Plasmacellerna trycker ut de specifika receptoreorna, de har därför stort ER för att klara av detta.</p> <p>Ig D, M, G, E, A är alla olika typer av immunoglobuliner (receptorer). Till en början uttrycks IgD och IgM men kan sedan genomgå en "switch" → IgG, A eller E beroende på immunsvaret.</p> <p><i>Bildas och mognar i benmärg</i></p> | <p>Har många olika receptorer på cellytan och granula inne i cellen. Känner igen infekterade och stressade celler och har som funktion att mörda dessa genom <b>två</b> olika sätt:</p> <p><b>A:</b> NK-cellen binder till den infekterade cellen och utsöndrar innehållet i dess granula som aktiverar enzym inne i den infekterade cellen som inducerar apoptos.</p> <p><b>B:</b> Makrofagen producerar IL-12 vid fagocytos. Detta aktiverar NK-cellen som utsöndrar IFN-gamma som i sin tur aktiverar fler makrofager.</p>  |



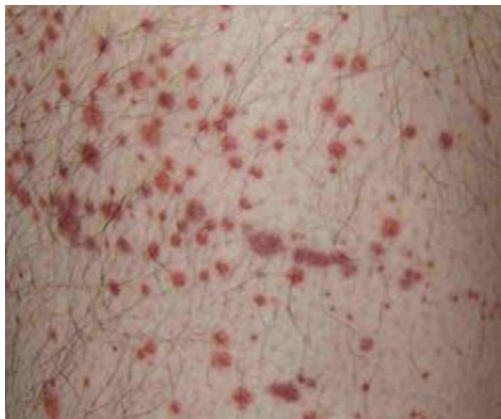
# Trombocyter

## Vad är deras funktion?

Trombocyten medverkar i hemostas. Se nedan frågor för mer tydlig förklaring.

|                        |                            |             |            |
|------------------------|----------------------------|-------------|------------|
| Lokal vasokonstriktion | Bildning av trombocytplugg | Koagulation | Fibrinolys |
|------------------------|----------------------------|-------------|------------|

## När uppkommer petekier?



Uppkommer vid små mikrobldningar som är punktformade och millimeterstora i våra minsta kärl (kapillärer) i huden. Detta kan uppkomma vid allergiska tillstånd exempelvis om det är någon medicin personen inte tål, detta indikerar att personen kan få dessa mikrobldningar på andra ställen också (viktigt tecken!). De kan även uppstå vid inflammatoriska sjukdomar/tillstånd i kroppen som exempelvis cancer, virus sjukdomar, bakteriella sjukdomar etc. Även vid blåmärken efter trauma.

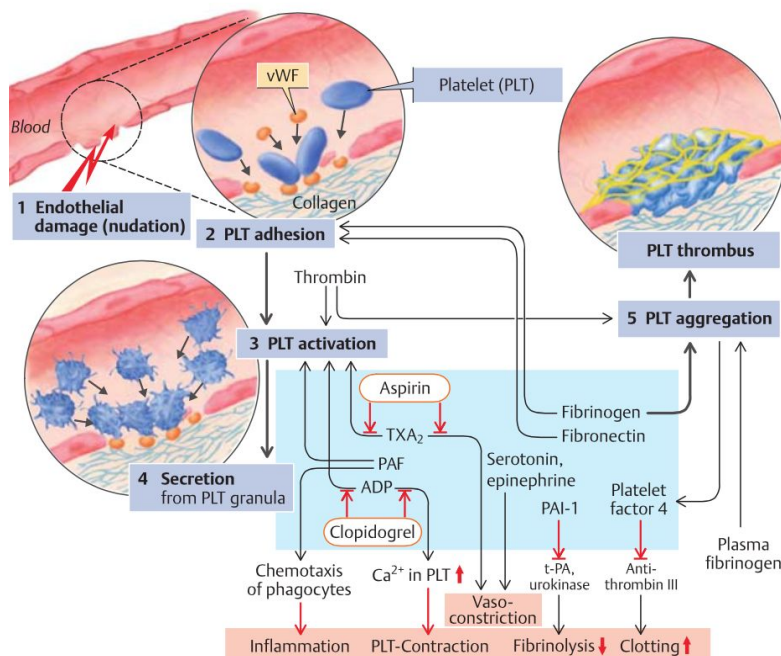
## Hur ser trombocyten livscykel ut?

Trombocyten bildas i benmärg från en megakaryocyt. Den har ingen kärna och kan inte själv genomgå celledelning.

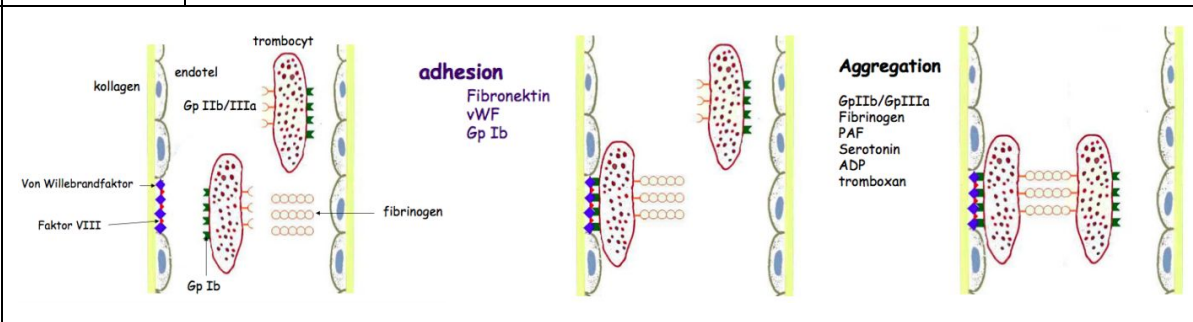
Trombocyten cirkulerar i blodet ca 7-11 dagar. När den sedan blivit obrukbar elimineras den främst av makrofager i mjälten men även i levern. De kan även lagras i mjälten.

# Hemostas

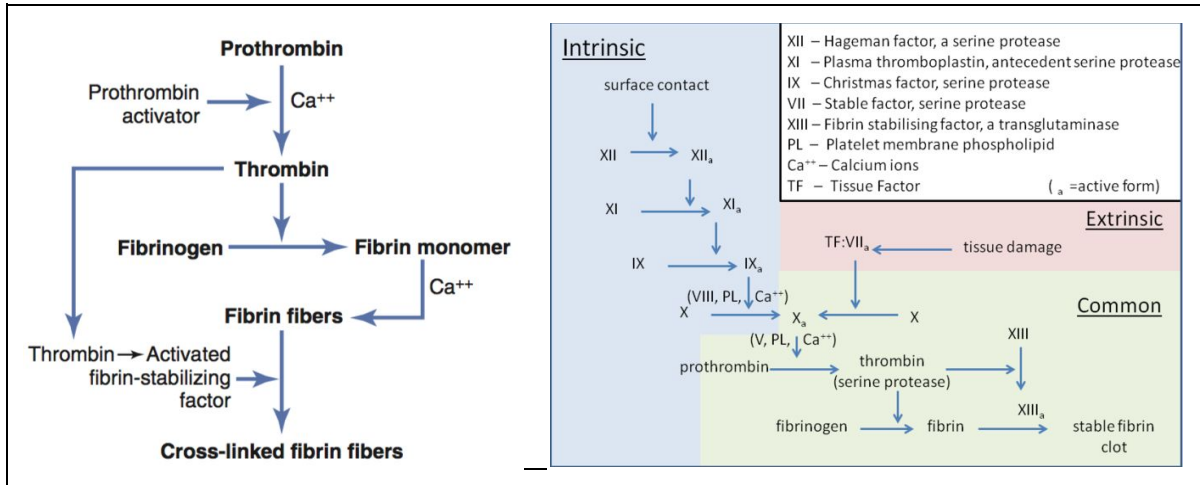
## Redogör för primär och sekundär hemostas



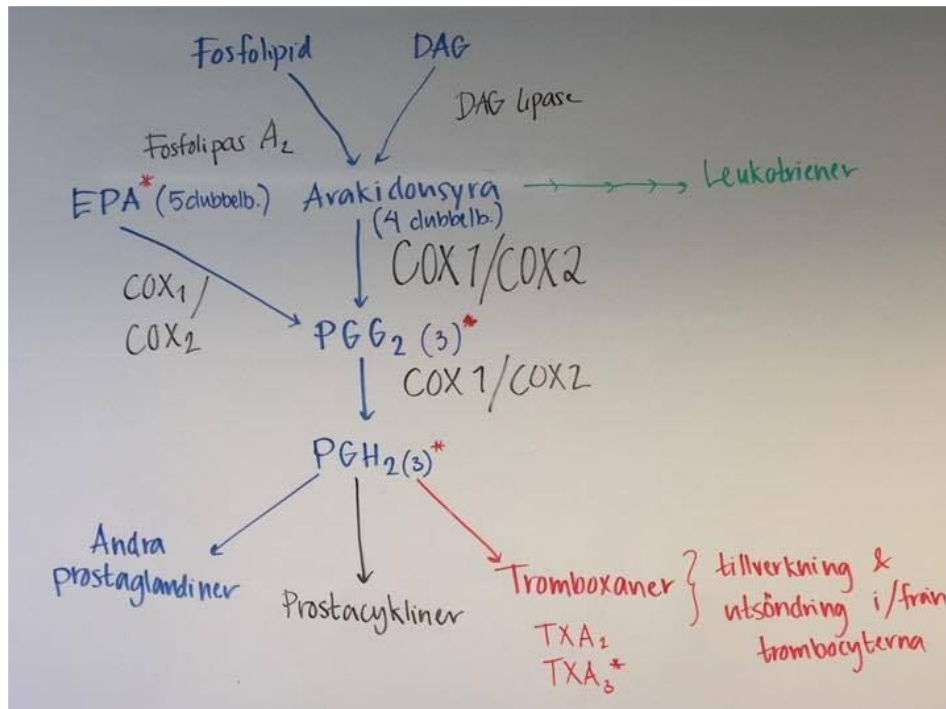
|   |  |
|---|--|
| <p><u>Primär</u></p> <p>“cellulär hemostas”, bildningen av <i>trombocyt-plugg</i></p> | <p>Även kallad primär blodstillning. Vid en skada i blodkärlens endotel blir <i>kollagen</i>, <i>vWF</i> (von Willebrandsfaktor) och <i>Faktor VIII</i> (kan även simma runt fritt) exponerade.</p> <p><b>STEG 1: Adhesion:</b> På cellmembransytan finns glykoproteiner som binder endast till skadade ytor av kärlendotel (särskilt starkt till kollagen som finns djupare in i endotelet som bilden nedanför visar). <b>GpIb</b> är en typ av receptor som binder specifikt till <b>vWF</b>. Trombocyten binder till faktorerna som nämndes ovan. Detta leder till en kraftig formförändring, från en diskusliknande form, sväller kroppen och bildar istället långa utskott vilket säkerställer att den fastnar i den skadade vävnaden. Via en intracellulär signalkaskad som leder till exocytos av dess granula (ADP, Serotonin, Ca<sup>2+</sup>, vWF, fibronektin, faktor V &amp; fibrinogen) och TXA<sub>2</sub> påverkas andra trombocyter att genomgå samma förändring. <b>OBS! Granulat släpps i ordningen: delta, alfa och sedan lambda.</b></p> <p><b>STEG 2: Aggregation:</b> GpIIb/IIIa av en annan trombocyt binder till fibrinogen ändan, var god se bild nedanför. När tillräckligt många trombocyter fastnar (bildat en <i>trombocytplugg</i>) är skadad tätad.</p> |
|---|--|



|  |  |
|--|--|
| <p><u>Sekundär</u></p> <p>“humoral hemostas” bildningen av <i>fibrin</i> (från fibrinogen), vilket förstärker den primära hemostasen</p> | <p>Själva koagulationen sker i den sekundära hemostasen. Denna process kan delas upp i två delar, <i>extrinsic-</i> och <i>intrinsic pathway</i>. Målet med båda dessa delar (som ingår i ett större nätverk) är att bilda fibrin från fibrinogen. Detta blir till ett nätverk som vidare kan förstärkas när nätverket kontraheras. Det externa systemet bildar en mindre mängd fibrin och sätter igång det interna systemet som producerar en större mängd fibrin.</p> <p>Koagulationen sker i 3 essentiella steg:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Som svar till ruptur av kärlendotel eller skada i blodet själv, ett komplext system av kemiska reaktioner involverande av ett dussin olika faktorer. Resultatet: formation av aktiverade substanser som kollektivt kallas <i>protrombin aktivator</i>.</li> <li>2. Protrombin aktivator katalyserar reaktionen <i>protrombin</i> → <i>trombin</i>.</li> <li>3. Trombin agerar som ett enzym för att konvertera fibrinogen → fibrin som bildar ett nätverk innehållandes trombocyter, blodceller och plasma → proppen.</li> </ol> <p><b>Extrinsicsystemet</b> aktiveras av <i>tissue factor</i>, vilket tyder på att det systemet triggas av skador på epitelet. Detta protein finns i vävnaden och blodet kommer i kontakt med detta endast när kärlväggen skadas.</p> <p><b>Intrinsicsystemet</b> kräver inte kontakt med <i>tissue factor</i>, alla komponenter som behövs för detta system finns i blodet. För att blodet ska koagulera via intrinsicsystemet måste <i>faktor XI</i> aktiveras. Detta via kontaktaktivering av Hagemanfaktorn (faktor XII) vilket kan ske i samband med t.ex. blodprovstagning kommer i kontakt med provrörets glasyta.</p> |
|--|--|



### Hur bildas Tromboxan och prostacyclin?



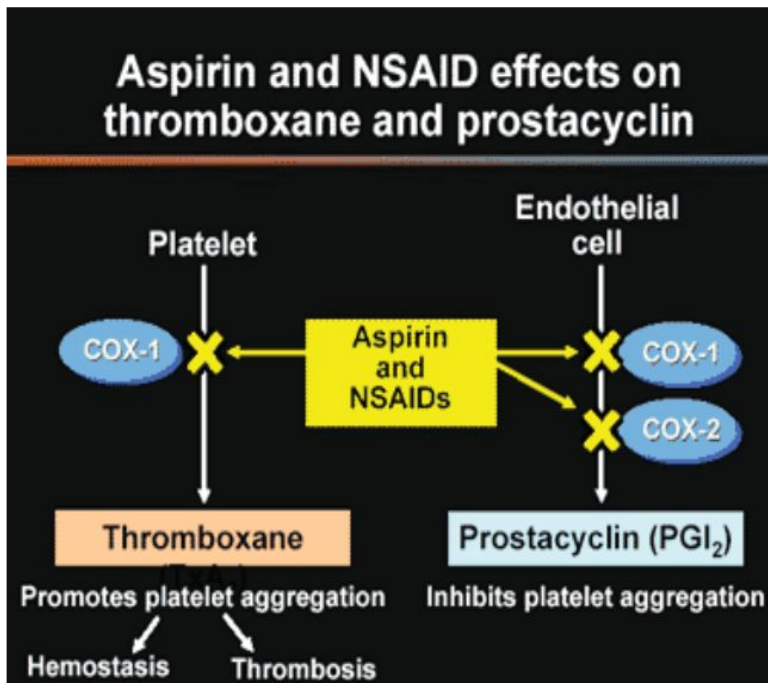
### Vilka effekter har TX och PG?

| TX (Tromboxan)  | PG (prostacyclin)  |
|---|--|
| Bildas i trombocyterna.   | Bildas i endotelet   |
| <u>Funktion:</u>  | <u>Funktion:</u>   |
| - Kontraherar kärl  | - Inhiberar trombocyttaggregering för att förhindra blodpropp.                     |
| - Stimulerar aggregation av trombocyter                                       | - Har även en vasodilaterande förmåga på kapillära blodkärl och mindre arterioler. |
| - Inducerar formförändring hos trombocyten (den får sin taggiga aktiva form). |  |
| - Ökar exponeringen av gpIIb/gpIIIa (se ovan bild primär hemostas)            |  |



## Vilket enzym hämmar ASA och vad har det för konsekvenser?

ASA = Acetylsalicylsyra (NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug).



ASA hämmar bildningen av tromboxan och prostaglandiner (och därigenom cykliner) genom att hämma enzymet COX (se syntes i bild ovan).

ASA används för behandling mot blodpropp genom att hämma bildningen av tromboxane som verkar trombocyttaggregerande → propp. Låga doser av ASA ändrar balansen mellan tromboxan och prostacyclin så att proppbildningen hämmas.

NSAIDs används även för att lindra inflammation (prostaglandiner är proinflammatoriska). OBS NSAIDs botar inte inflammationen, lindrar endast.

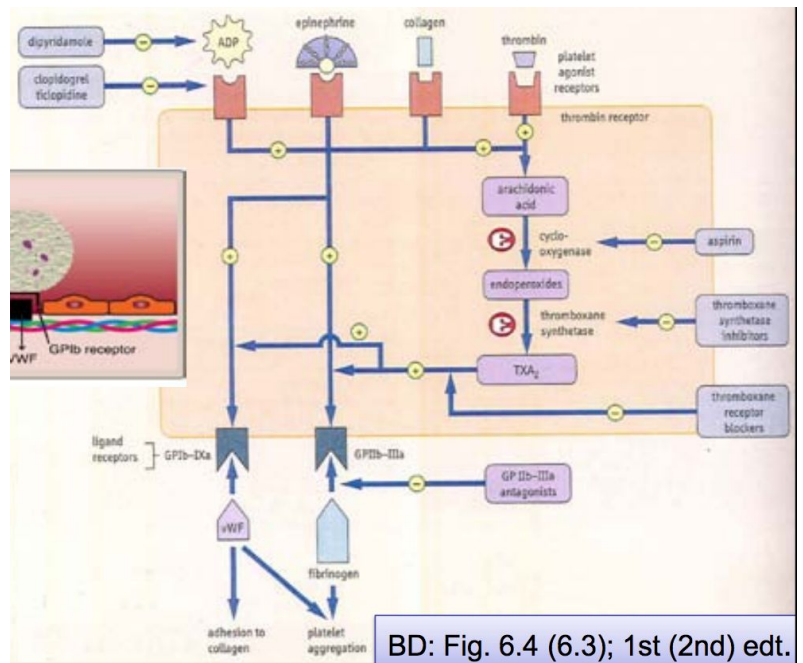
## Koagulation

### Hur aktiveras trombocyterna?

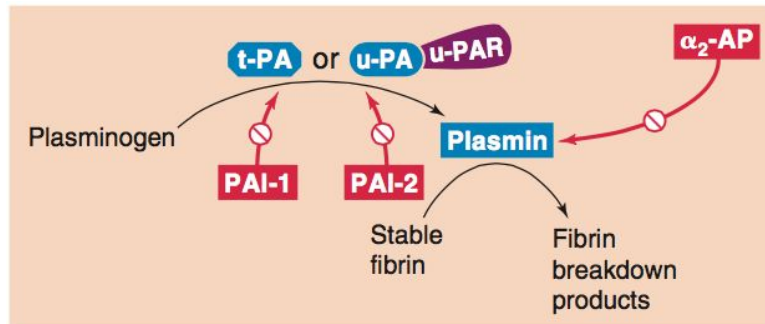
Trombocyterna kan aktiveras på olika sätt. Adrenalin, ADP, Trombin, vWF, kollagen har alla egna receptorer på trombocyten och aktiverar den via olika signaltransduktionsvägar. Se bild (det orangea är trombocyten)

### Redogör för den fibrinolytiska kaskaden

När läkningsprocessen är igång och fibrin trådarna inte längre behövs löses pluggen upp genom användning av plasmin (även kallad fibrinolysin). Plasmin bildas från plasminogen (ett zymogen och seratin proteas) som finns i blodet hos plasmaproteinerna. Detta aktiva serinproteas bryter ned fibrinnätverket och andra proteinkoagulantia som ex. fibrinogen, Factor V, Factor VIII, protrombin och Factor XII. Därav avbryts även koagulation när plasmin är närvarande → kan orsaka hypokoagulation av blodet.



BD: Fig. 6.4 (6.3); 1st (2nd) edt.



## Benmärg

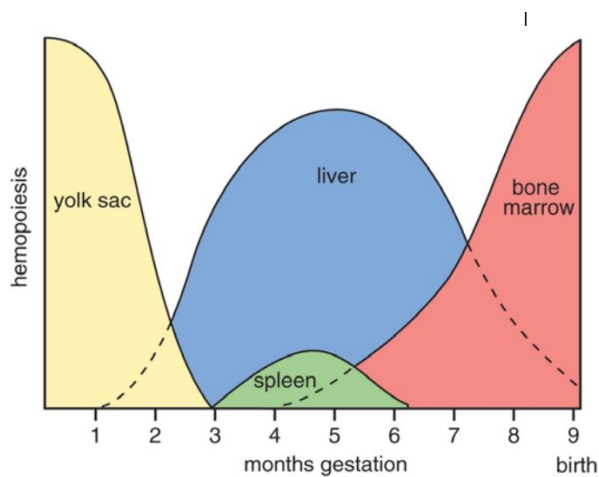
### Vad består den röda benmärgen av?

1. Retikular bindvavnad (kollagen)
2. Blodbildande celler & fettceller
3. Sinusoider (utvandringen sker via reglering av hormoner härifrån)
4. Bentrableker

### Var bildas den?

En stor del av röd benmärg, *medulla ossia rubra*, finns i kotpelaren (40%). Resterande ar utspritt i pannbenen, utskotten av femur, os coxae och sternum.

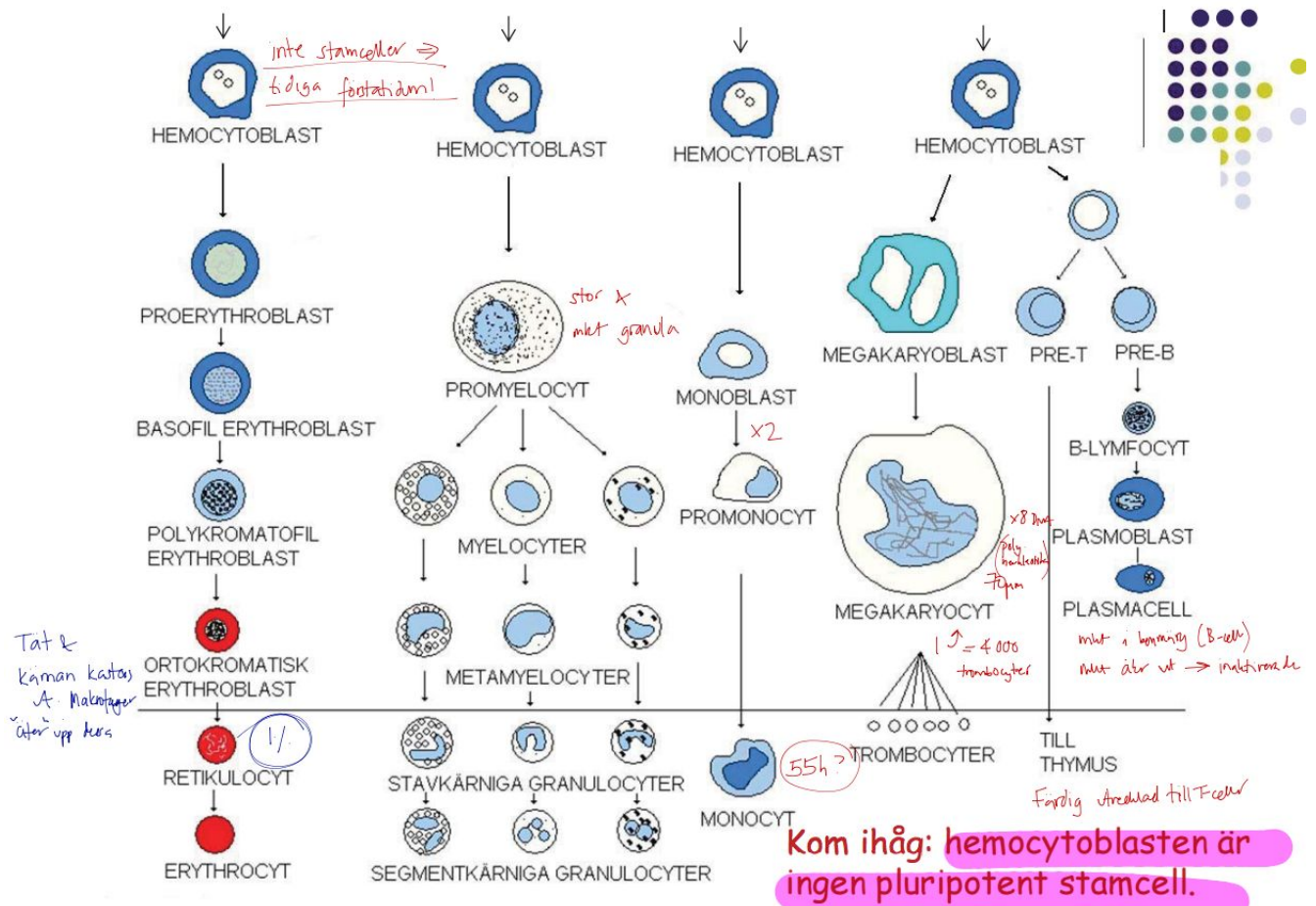
### Redogör för hematopoesen



Innefattar: erythropoes, granulocytopoes, monocytopoes, lymfopoes/lymfocytopoes och trombocytopoes.

I den röda benmärgen sker utvecklingen av alla dessa celler, i bilden till vänster ser vi vilka organ/vävnader som har detta som huvuduppgift vid olika delar av människans utveckling.

Hemopoes startar från en pluripotent stamcell, kartan darfter kan se olika ut från olika böcker och teoretiker. Följande har använts under vår kurs:

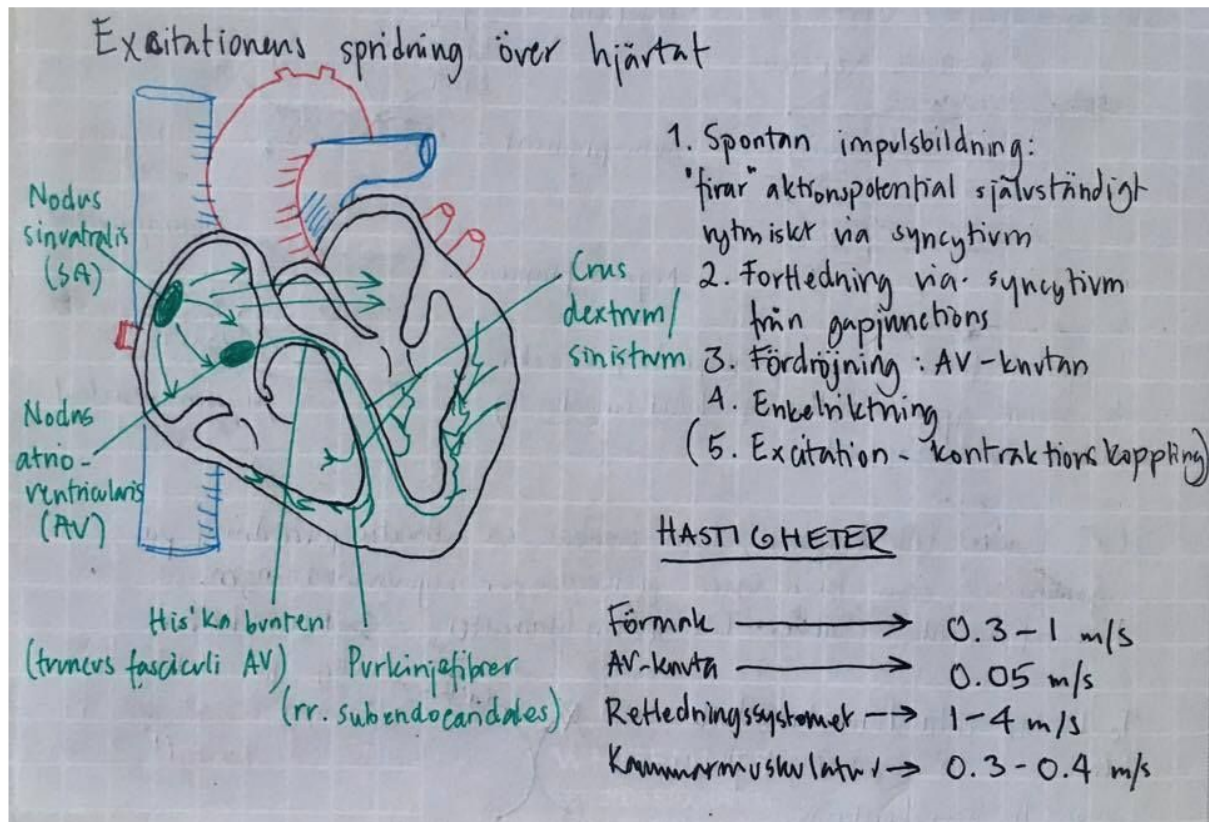


Regulationen av hemopoesen via:

| Hormoner   |  | Interleukiner                            |                         |            | Colony stimulating factors (CSF)   |
|--|--|--|-------------------------|------------|--|
| EPO (Erythropoietin)   | Trombopoietin  | IL-3                                     | IL-5                    | IL-7       | M-CSF, G-CSF och GM-CSF  |
| Via <b>renes</b> . Vid låg syremättnad ökar koncentrationen av EPO och syremättnaden höjs. | Via <b>hepar</b> och <b>renes</b> . Koncentrationen ökar vid låg koncentration av megakarocyter och trombocyter. | Ospecifik: en allmän stimulerande effekt | Eosinofila granulocyter | Lymfocyter | Tillväxt av förstadier via dessa. Ges kliniskt vid problem av granulocytnivåer + erytropoes. |

## EKG

### Hur fortplantas elektriska impulser i hjärtat?

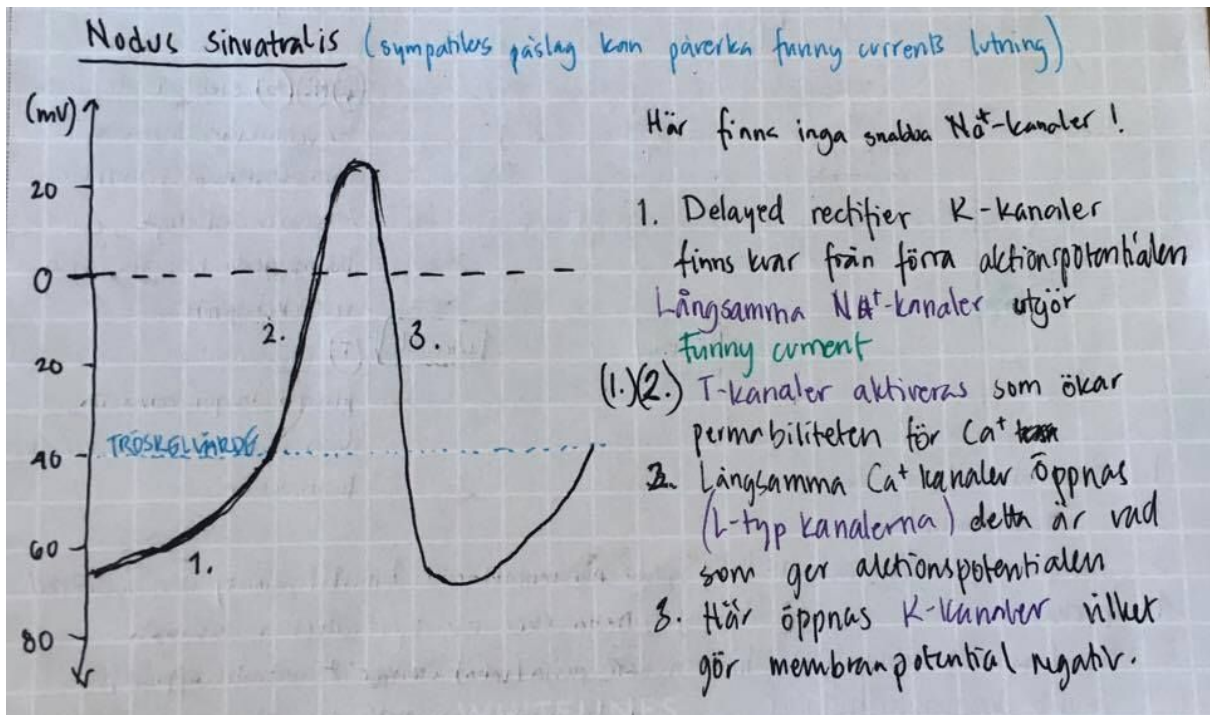


### Vad är funny current?

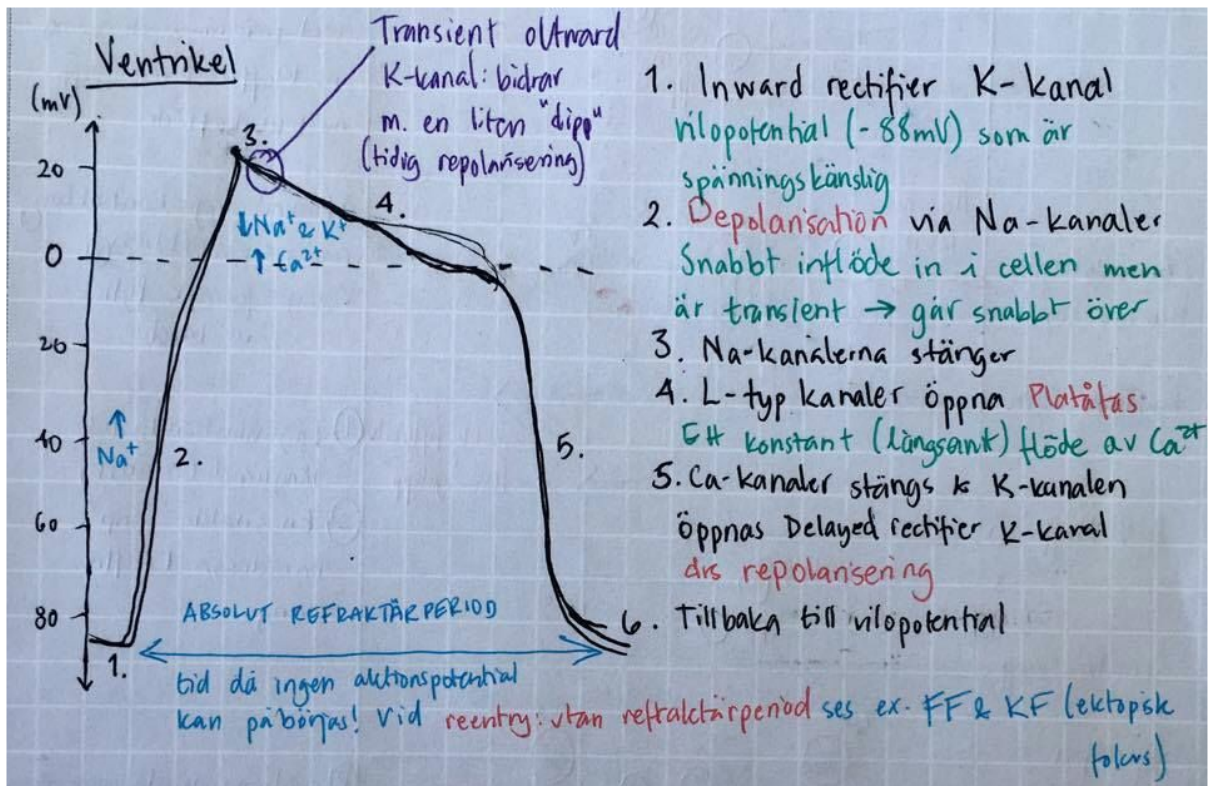
Är en elektrisk ström i hjärtat som medieras via "pacemaker kanaler"/HCN kanaler (Hyperpolarisation-aktiverad cyklisk nukleotid portskanaler). Dessa är långsamma  $\text{Na}^+$ -kanaler utgör funny current. Dessa kanaler är viktiga för den elektriska konduktionen av hjärtat, och hjälper den naturliga pacemakern. Funny current uttrycks främst i spontana aktiva kardiologiska regioner som ex. SA, AV-noden och Purkinje fibrerna. Den aktiveras vid hyperpolarisation vid intervallen är mellan -60/-70mV till -40mV.

Vid slutet av en SA-potential, repolariseras membranet under  $I_f$  tröskelvärde (ungefär -40/-50 mV). Funny current blir aktiverad och ger en inåtgående ström, denna ansvarar för den diastoliska depolarisationen → genom denna kontrolleras hastigheten av den spontana aktiviteten av sinoatriala myocyter.

## Hur genereras en aktionspotential i Pacemakerceller?

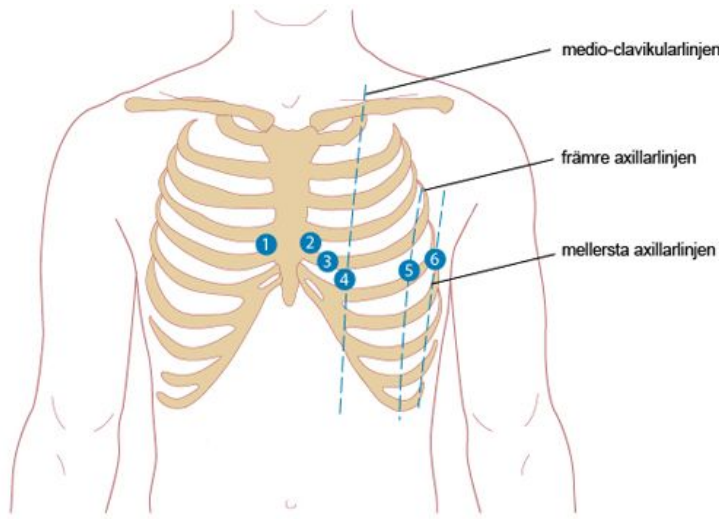


## Vad skiljer aktionspotentialen i PM-celler från den i förmak och kammare?



I PM-celler finns inga snabba Natriumkanaler, kortare absolut refraktärperiod, ingen plateaufas, aktionspotentialen i kammaren har längre duration än i resterande.

## Hur kopplar man ett 12 avlednings-EKG?



Avledningarna i transversalplanet mäts med unipolära bröstavledningar: vilket är **aVL**, **aVR** och **aVF**.

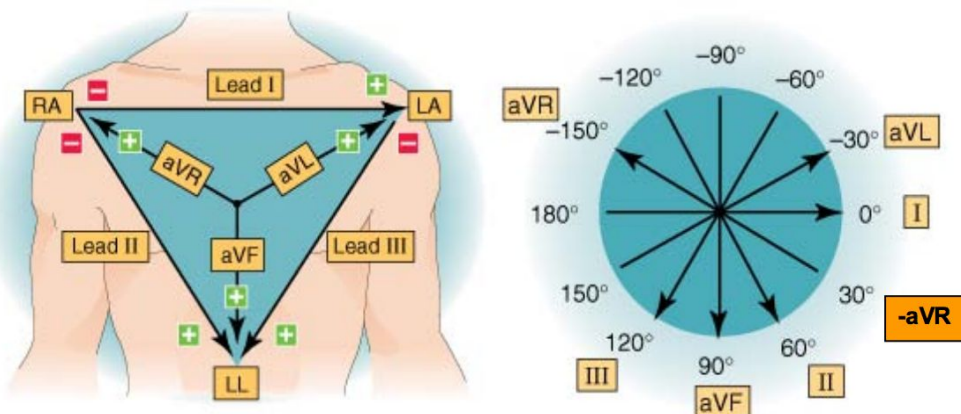
1. Parasternalt I4 dx
2. Parasternal I4 sin
3. mittemellan 2-4
4. Medioclavikularlinjen I5 sin
5. Främre axillarinjen (samma höjd som 4)
6. Mittersta axillarinjen (samma höjd som 4)

## Vad är hjärtats elektriska axel?

Hjärtats elektriska axel = hjärtats medelvektor i frontalplanet. Denna axel beräknar man rutinmässigt och är en funktion av hjärtats läge i bröstkorgen och av muskulaturens absoluta tjocklek i de två kamrarna och förhållandet mellan dessa. Pga. beräkningarna baseras på ungefärliga lösningar är det framförallt förändringar i el-axeln som är intressanta. Detta utgår ifrån:

- att hjärtat, som är centrum för den elektriska aktiviteten, är beläget mitt i bröstkorgen
- att bröstkorgen är rund
- att de avledningar man använder vid beräkningarna = avledning I, II och III är belägna på samma avstånd från hjärtat
- att alla kroppsvävnader leder potentialen lika bra

## Rita Einthovens triangel och förklara vad den visar



Bålen betraktas som en liksidig triangel = Einthovens triangel. En ekvilateral triangel vars hörn ligger vid höger och vänster sida av axlarna och mot pubiska regionen. Centrum motsvarar vektorsumman av all elektrisk aktivitet som inträffar i hjärtat vid en given tidpunkt, detta möjliggör bestämningen av den elektriska axeln. Einthovens triangel är approximeras av triangeln formad av axlarna från

bipoläraelektroder (lead 1,2,3). Centern av triangeln ger en referenspunkt för de unipolära elektrodena.

### Vad visar utslaget på EKG?

Hur aktionspotentialen sprids över hjärtat, hjälper bedöma elektrofysiologiska beteenden och ev. patologi.

## Hjärtfysiologi

### Hur är en myocyt uppbyggd?

*kittlinjer: gap junctions, fascia adherens & desmosomer*

- \* Är en tråstrimmig muskel
- \* Sitter ihop mha. kittlinjer, sätter ihop 2 celler & fixar en mekanisk kontakt.
- \* Aktionspotentialen sprids via detta
- \* Mycket mitokondrier, ↑ aerob & ↑ blodförsörjning
- \* Centra kärnor

*Beskriv av kollagen*

**Sarcomere** Muskel fasciculus ↓ Muskel fiber ↓ Myofibril

*Sarcomere* *Zlinjen*

Aktin filament: *TnI, TnC, TnT* *Troponin* *Myosinbinding* *Tropomyosin*

Myosin filament: *Myosinfilament* ↓ *Myosin molekyl*

I hjärtat finns endast β-myosin; i muskel & större djur de har en ↓ ATP omsättning vilket är ekonomiskt.

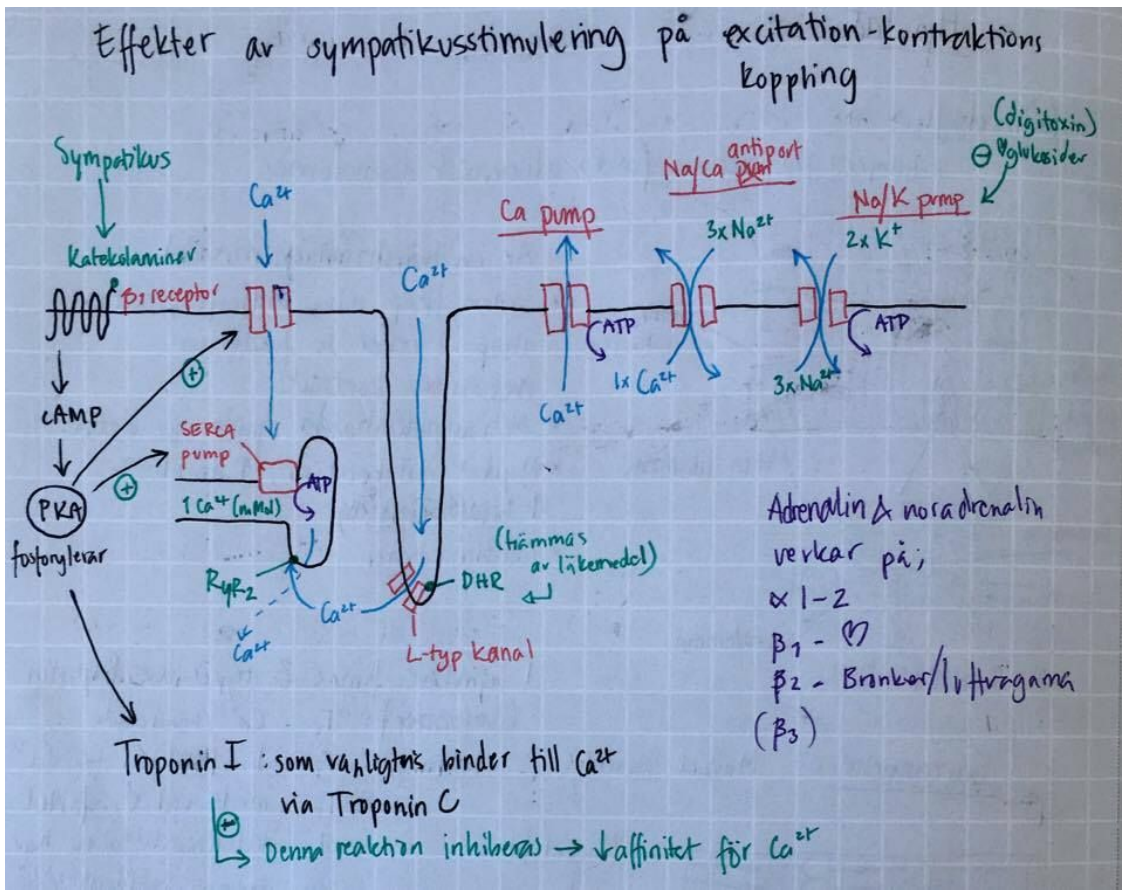
$Ca^{2+}$  binder till troponin, detta orsakar en strukturförändring på tropomyosinet som blottlägger platserna för myosinbindningen. Myosin filamentet binder till aktin filamentet ⇒ Kontraktion

*Tc* bärar calmodulin, har dock 2  $Ca^{2+}$  & 2  $Mg^{2+}$  samt  $Mg^{2+}$  platser. Tillhör IF-hovnd proteins.

*Ca<sup>2+</sup> viktigt för reglerar Ca<sup>2+</sup> intaget, samt att ↑ Ca<sup>2+</sup> är farligt!*

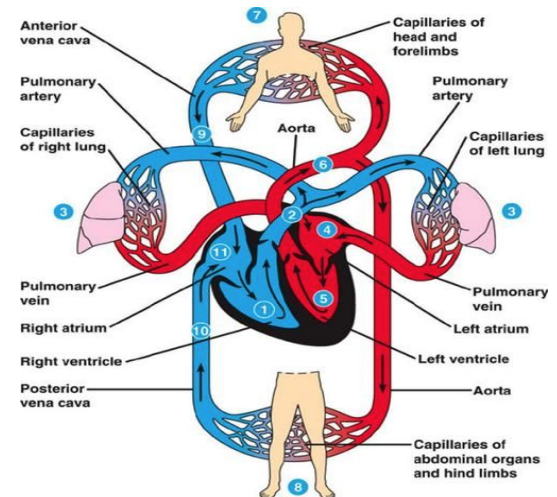
*Ca<sup>2+</sup> & Mg<sup>2+</sup> Ca<sup>2+</sup> & Mg<sup>2+</sup>*

## Redogör för excitation-kontraktionskopplingen i hjärtmuskulaturen



## Redogör för blodets passage genom hjärtat, namnge klaffar och hålrum i rätt ordning.

1. Blodet kommer från vena cava superior och inferior in i atrium dx.
2. Valva tricuspidalis öppnar för blodets passage från atrium dx till ventriculus dx på grund av tryckförändringen i atrium/ventriculus.
3. Atrium dx kontraherar och blodet rinner ner i ventriculus dx.
4. Valva trunci pulmonalis öppnas, Ventriculus dx kontraherar och blodet trycks ut i lungkretsloppet via arteria pulmonalis till lungan där det syresätts och sedan åker tillbaka via venae pulmones in i atrium sn.
5. Valva mitralis öppnas och blodet rinner ner i ventriculus sn.
6. Valva aortae öppnas, ventriculus sn kontraherar och blodet skickas ut i kroppen via aorta.



## Hur skiljer sig blodtrycket mellan det systemiska kretsloppet och lungkretsloppet?

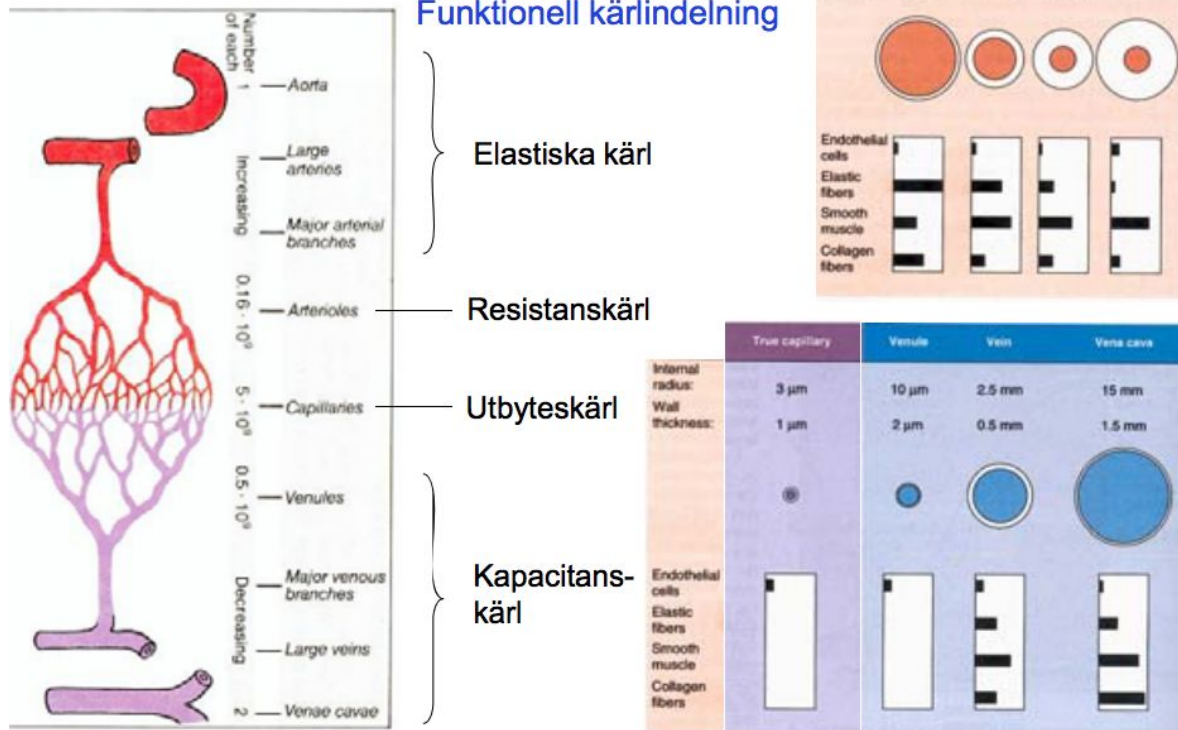
Blodtrycket i lungkretsloppet är mycket lägre än i systemkretsloppet (25/10 mmHg). I aortan är det (120/80 mmHg). Hade vi haft lika högt blodtryck i lungkretsloppet som i systemkretsloppet hade



lungan tagit skada och hade vi haft samma låga blodtryck i systemkretsloppet som i lungkretsloppet hade vi inte haft någon cirkulation.

## Redogör för kärlsystemets uppbyggnad

### KÄRLSYSTEMETS FUNKTIONELLA UPPBYGGNAD



### Vad är det för skillnad på resistanskärl och kapacitanskärl?

**Resistanskärlen** är små artärer som reglerar trycket i systemkretsloppet genom att de kontraherar eller dilaterar. Detta för att skydda kapillärnätet (kontraktion) och för att öka flödet (dilation).

**Kapacitanskärl** är de vener som i kretsloppet är belägna efter kapillärerna. De regleras av det sympatiska nervsystemet. De har stor förmåga att vidgas och kan därför fungera som blodreservoar därmed reglera blodåterflödet till hjärtat och hur mycket blod hjärtat pumpar per minut.

### Vad är viskositet och vilka faktorer beror det på?

Viskositet förklarar hur trögflytande vätskor är. Ex. sirap har högre viskositet än vatten.

Viskositet baseras på följande:

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Blodkroppskoncentration               | I en homogen vätska är viskositeten konstant vid olika flödes hastigheter.<br>Blod är inte en homogen vätska.<br>Blodets viskositet beror i stor grad på blodets hematokrit (närvaron av blodkroppar). |
| Kärl diameter                         |  |
| Temperatur (kall är mer trögflytande) |  |
| Hastigheten                           |  |

## Vad är Reynolds tal och vad säger det oss om flödet?

Reynolds tal säger oss om flödet är laminärt eller turbulent. Turbulent flöde kräver mer energi. Turbulent flöde uppstår oftast i stora kärl där det är hög hastighet som aortan. Stora värden på Reynolds tal ger turbulenta flöden medan låga värden ger laminärt

Reynolds tal:  

$$Re = 2r \cdot v \cdot \rho / \eta$$

$Re > 2000 \rightarrow$  turbulens

## Vad är MAP och vilka faktorer beror det på?

|     |  |
|-----|--|
| MAP | medelartärtryck = CO x TPR<br>(pga: CO = MVP-CVP/TPR → där MAP = 100 och CVP = 0 vilket genererar: CO = MAP/TPR) |
| CO  | cardiac output   |
| TPR | total perifer resistans  |
| CVP | centralt ventryck  |

## Hur regleras MAP?

MAP regleras genom TPR och CO.

|     |   |
|-----|---|
| TPR | regleras genom kontraktion och dilation av resistanskärlen. |
|-----|---|

**CO = HR x SV (HR = heartrate, frekvens, SV= slagvolym)**

SV regleras av inotropa effekter, preload (kammarens fyllnad, trycket i slutet av diastole) och afterload (trycket som kammaren pumpar mot, flödesresistans).

| Kronotropa effekter (frekvens)  |  | Inotropa effekter (kontraktionskraft)  |   |
|---|--|--|---|
| Sympaticus pos:   | Parasympaticus neg:  | Sympaticus pos:  | Parasympaticus neg:   |
| - sympatiska nerver<br>ex. beta 1 rec.,<br>pacemaker och Ca <sup>2+</sup><br>ström, kortare<br>aktionspotential, ökad<br>cAMP.<br>- Adrenalin,<br>noradrenalin från<br>binjure*<br>- temperaturstegring<br>- sträckning av förmak | - parasympatiska<br>nerv ex. n.Vagus,<br>acetylkin, K <sup>+</sup><br>permeabilitet osv. | - sympatiska nerver<br>ex. Ca <sup>2+</sup> inflöde, Tnl,<br>SR upptag<br>- Adrenalin och<br>noradrenalin från<br>binjurebark<br>- tempstegring<br>(kortvarig)<br>- Ca <sup>2+</sup> stegring<br>- fyllnad av kammaren | - parasympatiska<br>nerv ex. K <sup>+</sup><br>permeabilitet,<br>hyperpolarisation,<br>kortare<br>aktionspotential<br>- ischemi |

\* Samma effekt som från de sympatiska nerverna, dock tar det längre tid i och med att det frisätts från binjuren och inte från sympatiska nerver.

## Vad är Ortostatisk Hypotension och hur hanterar kroppen det?

Ortostatisk hypotension = ortostatism, med detta avses sjunkande blodtryck under samtidigt hjärtfrekvens ökning.

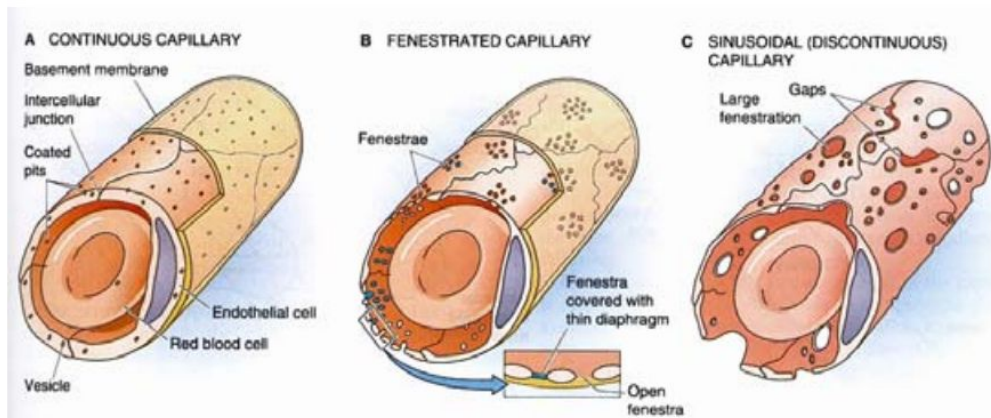
När en individ reser sig upp från liggandes position blir blodkärlen i benen utsatta för extra hydrostatisk tryck. Resultatet är en ökad vasodilatation vilket ökar blodvolymen i venerna i benen. På grund av att detta blod är taget från den centrala blodvolymen (främst pulmonära kärlen), det venösa återflödet till vänstra förmaken sjunker vilket leder till en minskad hjärtminutvolym och slagvolym.

Hjärtfrekvensen samt den perifera resistansen ökar som kompensation vilket förhindrar en överdriven sjunkning av det arteriella blodtrycket, detta via baroreceptorerna. Minskningen av centrala blodvolymen ökar markant i stående position snarare när vi går pga muskelpump aktivitet. Vid stillastående under långa perioder minskas trycket i venerna ovanför huvudet (dvs. cerebrala vener) → orsaka syncope.

På grund av anpassningen från baroreceptorerna sker dessa regulatoriska förändringar vid akuta förändringar i blodtrycket: exempelvis från liggande till stående. Utan denna kontroll skulle det arteriella blodtrycket sjunka väsentligt → orsaka syncope. Vid ortostatisk hypotension är det just denna kontroll som är defekt.

## Vilka olika typer av endotel finns det?

### Endotel



**Kontinuerligt**  
 hjärta  
 sk.muskel  
 bindväv  
 fettväv

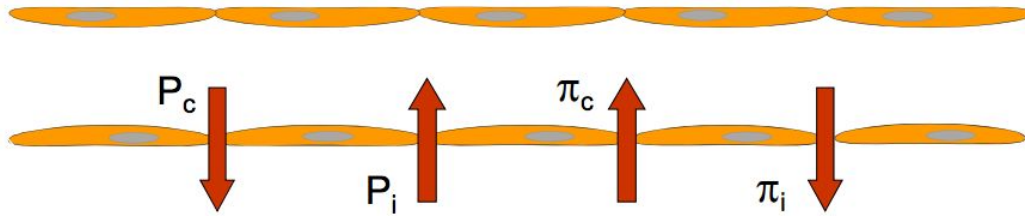
**Fenestrerat**  
 njure  
 tarmmukosa

**Diskontinuerligt**  
 benmärg  
 leversinusoider

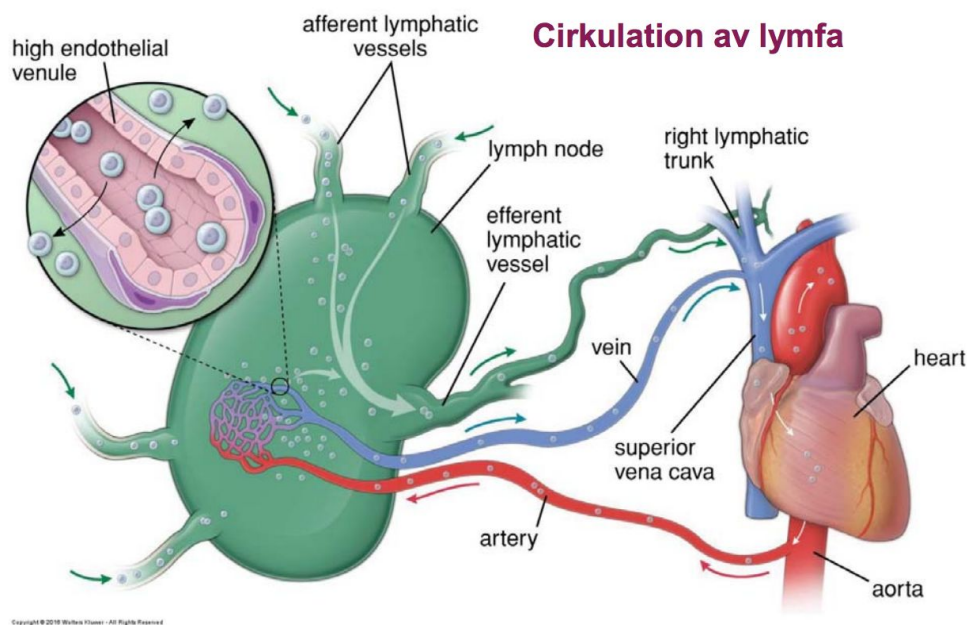
## Hur definieras nettoflödet enligt Starling?

$$V = CFC * [(P_c - P_i) - (\Pi_c - \Pi_i)]$$

| $P_c$                            | $P_i$                              | $\Pi_c$                             | $\Pi_i$                               |
|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Hydrostatiskt tryck i kapillären | Hydrostatiskt tryck i interstitiet | Kolloidosmotiskt tryck i kapillären | Kolloidosmotiskt tryck i interstitiet |
| Ökat $P_c$ → ökad filtration     | Ökat $P_i$ → minskad filtration    | Ökat $\Pi_c$ → minskad filtration   | $\Pi_i$ → ökad filtration             |



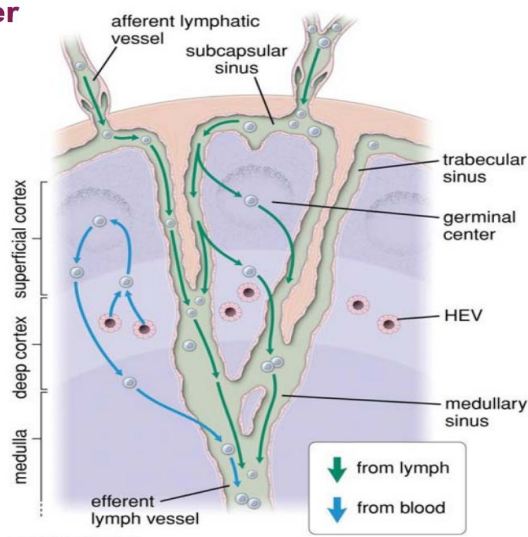
## Hur transporteras lymfan i kroppen? Uppbyggnad lymfkärl



Lymfan transporteras i lymfkärl med hjälp av muskelkontraktion och klaffar.

## Cirkulation av lymfocyter

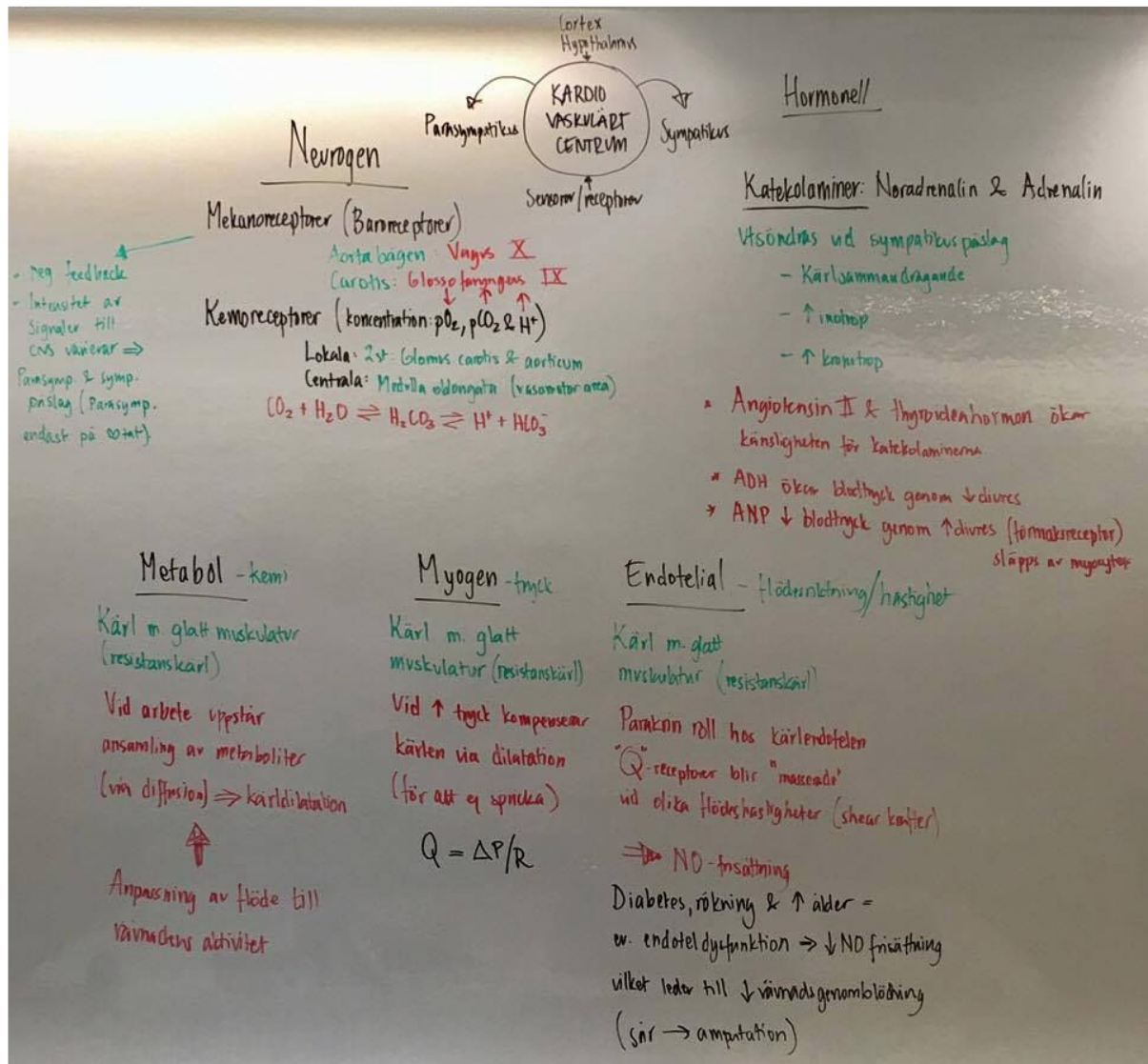
- Lymfocyter i efferent lymfa kommer från:
  - Afferent lymfa
  - Groddcentrum
  - **HEV (från blodet)**



**ABBE:** Beror på om lymfocyten är aktiverad eller inte. Då den inte är aktiverad kommer den att ta sig ut från blodet till lymfknutan pga dess adhesionsmolekyler och kemokinreceptorer som de uttrycker, dessa kommer att främja migrationen till lymfknutan ( genom artär o sedan ut till lymfknutan genom

HEV. De åker ut från lymfknutan genom efferenta lymfkärl--> ductus thoracicus och töms i angulus venosus och därifrån börja cirkulera igen via blodet o åka runt så som beskrivet. Om det skulle hända att lymfocyten blir aktiverad så kommer dess kemokinreceptorer och adhesionsreceptorer att förändras och istället främjas migrationen till inflammerad vävnad eller där det skett en inflammation helt enkelt. Dess förändrade receptorer kan binda till adhesionsmolekyler som uttryck på endotelet. cytokiner och kemokiner har också en roll här.

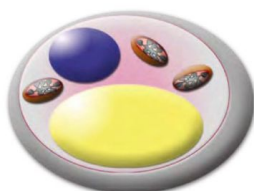
## Hur regleras käriltnos?



## Temperatur

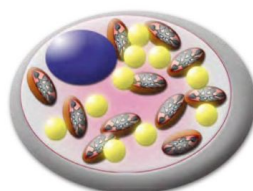
### Vad är skillnaden mellan brun och vit fettvävnad?

#### White Adipocyte



**Stores Energy**  
Low Mitochondria  
No UCP-1

#### Brown Adipocyte



**Dissipates Energy**  
High Mitochondria  
UCP-1

Den aktiverade bruna adipocyten använder mycket glukos och kallas därför även *antidiabetikum*. Den vita adipocyten kan bli aktiverad → bli brun via kyla eller beta-agonist, det tar tid dock.

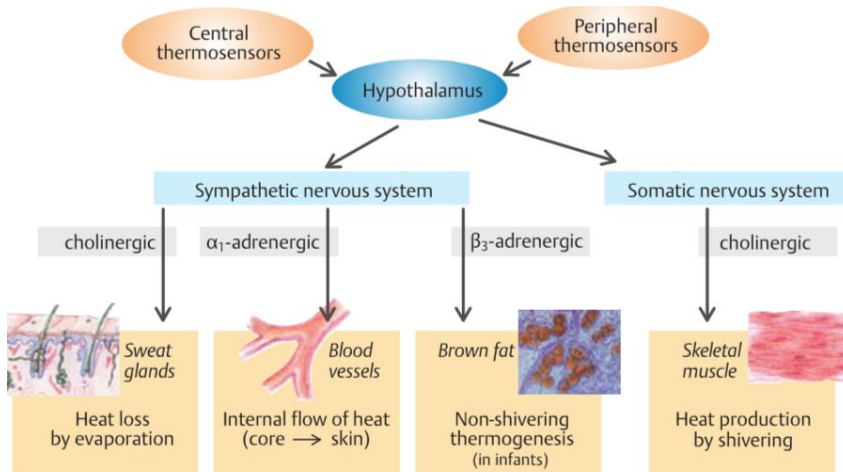
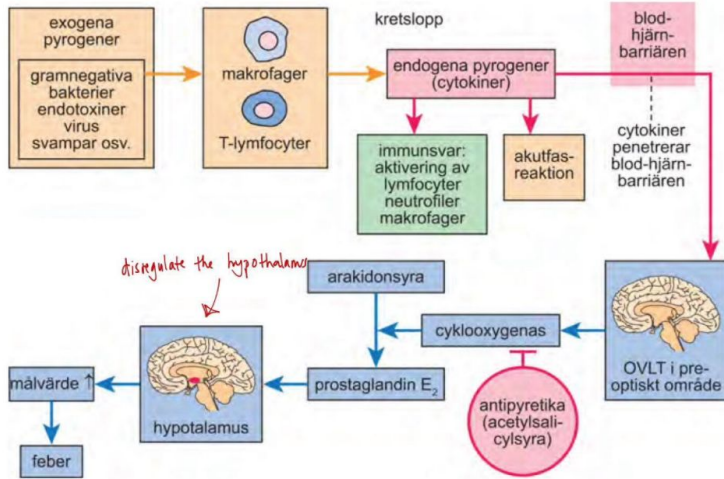
Hos vuxna finns eventuell brun fettvävnad vid nyckelbensområdet. Hos barn finns denna vävnad i bredare utsträckning samt vid nacken och en bit ned.

### Hur reagerar kroppen vid feber?

Exogena (ex. bakterier) och endogena pyrogena (olika

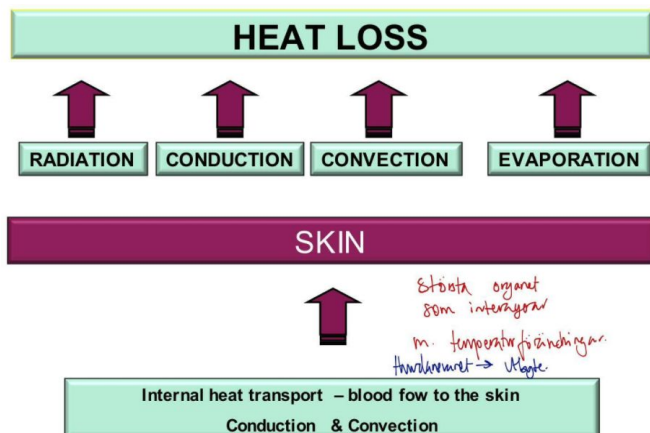
interleukiner samt andra cytokiner från makrofager) kan orsaka att "the set-point" temperaturen går över det normala. Detta triggas av prostaglandin PGE<sub>2</sub> i hypotalamus. I den initierade fasen av febern, är kärntemperaturen för låg jämfört med den ökade "set-pointen". Detta resulterar i att individen darrar för att höja kärntemperaturen. I samband med att febern går ned dvs. "set-pointen" går tillbaka till det normala → då blir kärntemperaturen alldeles för varm. Vasodilation samt svettning som kompensation för att dra ner på kärntemperaturen.

### Fever mechanisms



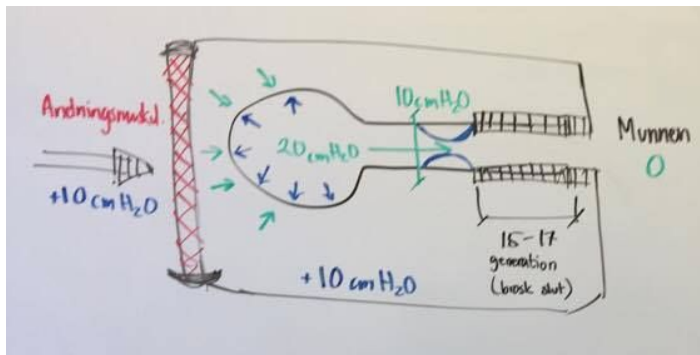
### Genom vilka mekanismer avges värme från kroppen?

Conduction = gas leds i vätska utan att vätskan flyttar på sig  
 Convection = molekyler i en vätska eller gas i rörelse  
 Evaporation = avdunstning

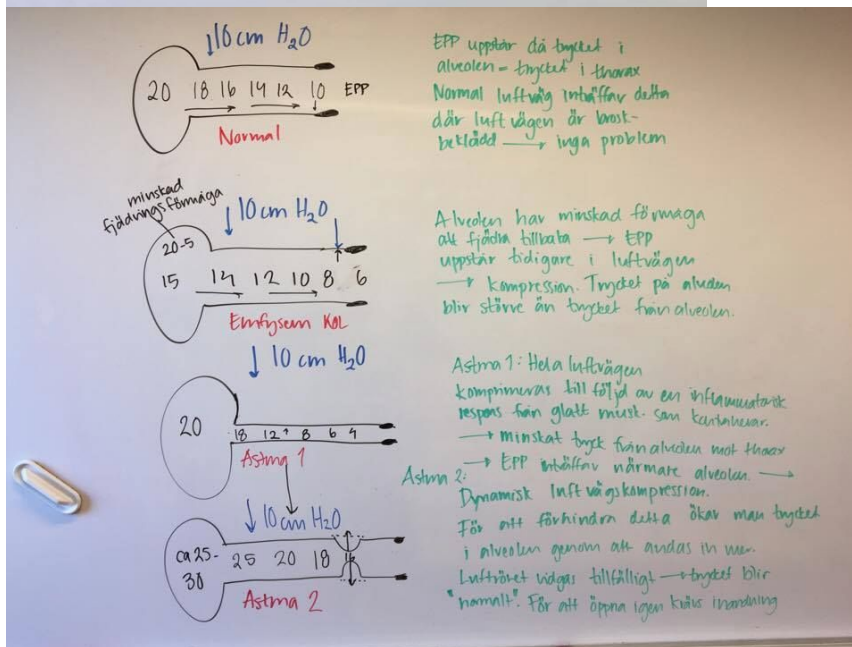


### Respiration

## Vad är dynamisk luftvägskompression?



Dynamisk luftvägskompression uppstår när alveolen sammanfaller på grund av att EPP (equal pressure point) uppstår tidigare i luftvägen än normalt där luftvägen inte är broskbeklädd.



Trycket på alveolen utifrån blir högre än trycket som alveolen har mot interstitiet vilket gör att luftvägen faller ihop. Detta sker vid exempelvis kronisk/reversibel luftvägsobstruktion där alveolens förmåga att fjädra tillbaka är försämrad vilket ger ett lägre tryck från alveolens väggar mot interstitiet. Det samma gäller vid astma där luftvägen komprimeras till följd av inflammatorisk respons från glatt muskel som kontraherar.

## Var bildas surfaktant och vad består den av?

Surfaktant bildas i pneumocyt typ II och består främst av fosfolipider och i mindre mängd protein (apoproteiner). Lipiderna och proteinerna har både hydrofila och hydrofoba delar.

## Vilken funktion har surfaktant i alveolen?

När vatten möter luft skapas en ytspänning på vattnet där vattenmolekylerna binder starkare än vanligt till varandra. Vattenytan "kontraherar". Surfaktant har som funktion att minska ytspänningen i alveolen och därmed ge en ökad compliance (enklare att fylla alveolerna med luft). Surfaktanten som består av dels hydrofoba, dels hydrofila delar. De hydrofila delarna binder till vattnet medans de hydrofoba fungerar som en brygga vilket förhindrar att vattenmolekylerna kan binda lika tight.

## Vad är "mechanical tethering"?

Mechanical tethering hjälper till att hålla icke broskbeklädda luftvägar öppna, förhindra kollaps. Detta speciellt under utandning. När alveolerna fylls med luft expanderar de och drar då samtidigt i luftvägen (se bild). På grund av att dessa luftvägar saknar brosk (börjar vid ca 11:e generationen) krävs det att trycket inne i

luftvägen är större än trycket utanför och mechanical tethering som via alevolerna öppnar upp luftvägen och förhindrar kollaps. När alveolerna fyllts med luft vill de fjädra tillbaka till sitt ursprungsläge vilket gör att när de minskar i omkrets drar de samtidigt i luftvägen.

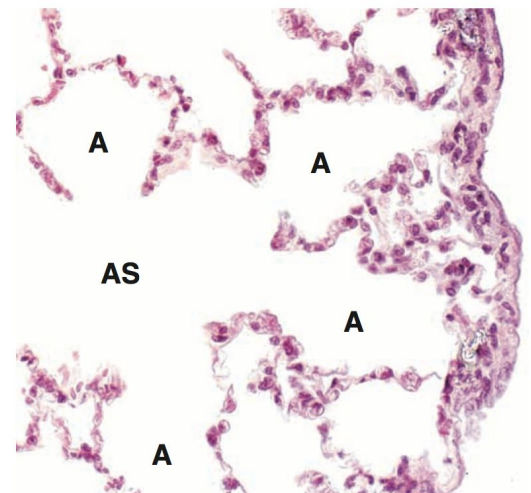
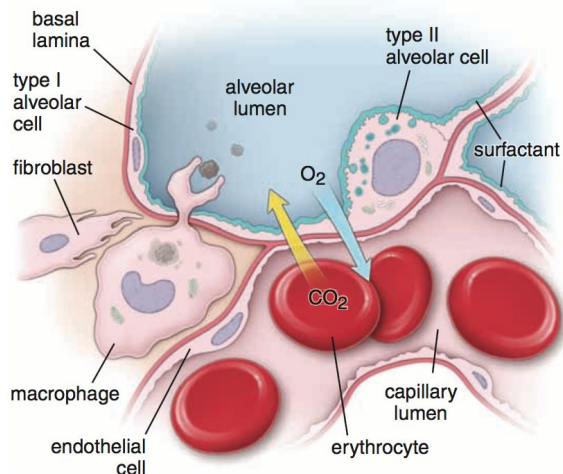
Har två olika definitioner som jag (Romina) fann, 1 från internet och 2 från bouron:

1. Alveolärernas stabilitet förstärks av strukturernas ömsesidiga beroende. Alla alveolärerna är sammankopplade, därför är det svårt för 1 att kollapsa medan intilliggande alveoler förstöras. Detta är känt som "mechanical tethering".
2. De större luftvägarna som har störst kollapsande tålighet, mest brosk. Detta bidrar till att de har något motstånd mot den naturliga kollapsande tendensen som utvecklas under expiration. Denna "mechanical tethering" hjälper alla ledande luftvägar omgivna av alveoler att motstå kollaps.

### Hur ser gasutbytesbarriären ut?

**Lungan:** Gasutbytet sker från den respiratoriska delen av luftvägarna (respiratoriska bronkiol → alveolokapillära membranet). Dock sker den största delen av gasutbytet i alveolerna.

Varje alveol är omringad av ett nätverk av kapillärer som sitter mot alveolens epitel med hjälp av "occluding junctions". Dessa bidrar till den effektiva barriären mellan luften och alveolens epitel (se bild).



**FIGURE 19.14 ▲ Photomicrograph showing an alveolar sac with adjacent alveoli.** This photomicrograph shows the terminal components of the respiratory system, namely, the alveolar sac (AS) and the surrounding alveoli (A). The alveoli are surrounded and separated from one another by a thin connective tissue layer, the interalveolar septa, containing blood capillaries. On the right is the lung surface, which is covered by visceral pleura containing simple squamous epithelium and an underlying layer of connective tissue. X360.

### Hur skiljer sig ventilations-/perfusionskvoten i lungan (apikalt till basalt)?

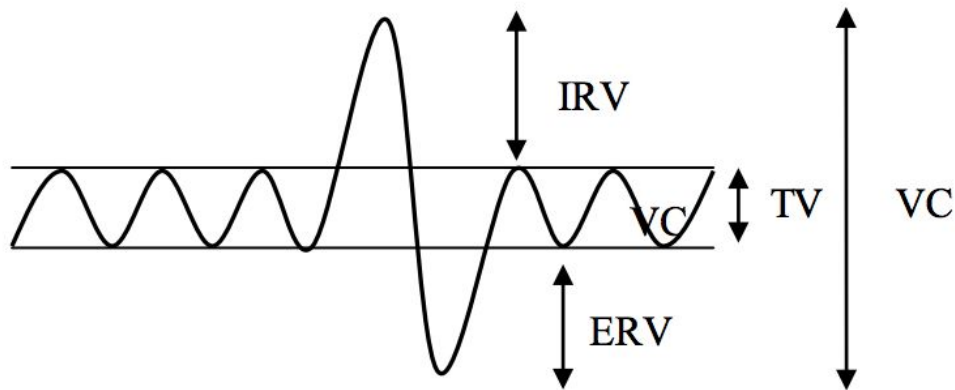
Ventilations-/perfusionskvoten är *förhållandet* mellan andningen och blodflödet.



**Apikalt:** Blodtrycket ligger på ca 30 mmHg till lungan. Det låga trycket gör att blodet knappt når de apikala delarna i lungan. Detta gör att kvoten blir högre i de apikala delarna. (ca 3,3)

**Basalt:** Blodet når de basala delarna i lungan i mycket högre grad än i de apikala vilket gör att kvoten blir lägre i de basala delarna. (ca 0,63)

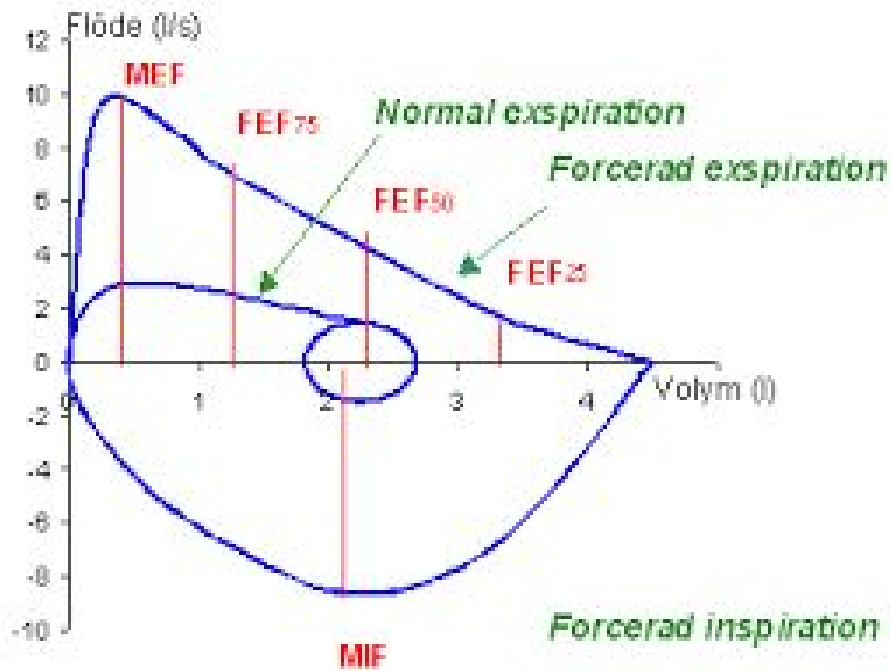
### Redogör för de olika mätvärdena som tas vid statisk respektive dynamisk spirometri



STATISK:

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Tidalvolym (TV)                 | Normal andtagsvolym. Den luft som andas in och ut.                  |
| Inspiratorisk reservvolym (IRV) | Den volym som kan andas in utöver en normal inandning.              |
| Expiratoriskt reservvolym (ERV) | Den volym som kan andas ut utöver normal utandning.                 |
| Vitalkapacitet (VC)             | IRV+ERV+TV. Den volym som kan andas ut efter maximal in-&utandning. |
| Total lungkapacitet (TLC)       | VC+RV. Totala mängden luft man kan fylla lungan med.                |
| (Residualkvot)                  | (RV/TLC)  |

RV = residualvolym, denna är dock inte mätbar mha spirometri. Kan mätas mha av att patienten får andas in en gas med känd volym (ex helium) och som inte passerar gasutbytesbarriären. Mängden helium mäts vid utandning och då vet man hur mycket helium som är kvar i lungan.



DYNAMISK:

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| (FVC)                              | Forcerad vitalkapacitet   |
| FEV 1.0                            | Forcerad expiratorisk volym under den första sekunden.  |
| FEV 1.0%                           | FEV 1.0 /FVC  |
| Peak Expiratory Flow (PEF)         | Maximala flödes hastigheten (l/min)   |
| Forcerat Expiratoriskt Flöde (FEF) | Bestämmer utandningsflödet (l/s) vid en viss volym. Ex. anges såsom FEF75 = flödet efter att 75% av luften andats ut.           |
| Maximal voluntär ventilation (MVV) | Den volym som maximalt kan andas in och ut under en viss tid med en viss frekvens. Sänkt vid obstruktivitet och restriktivitet. |

## Hur regleras andningen?

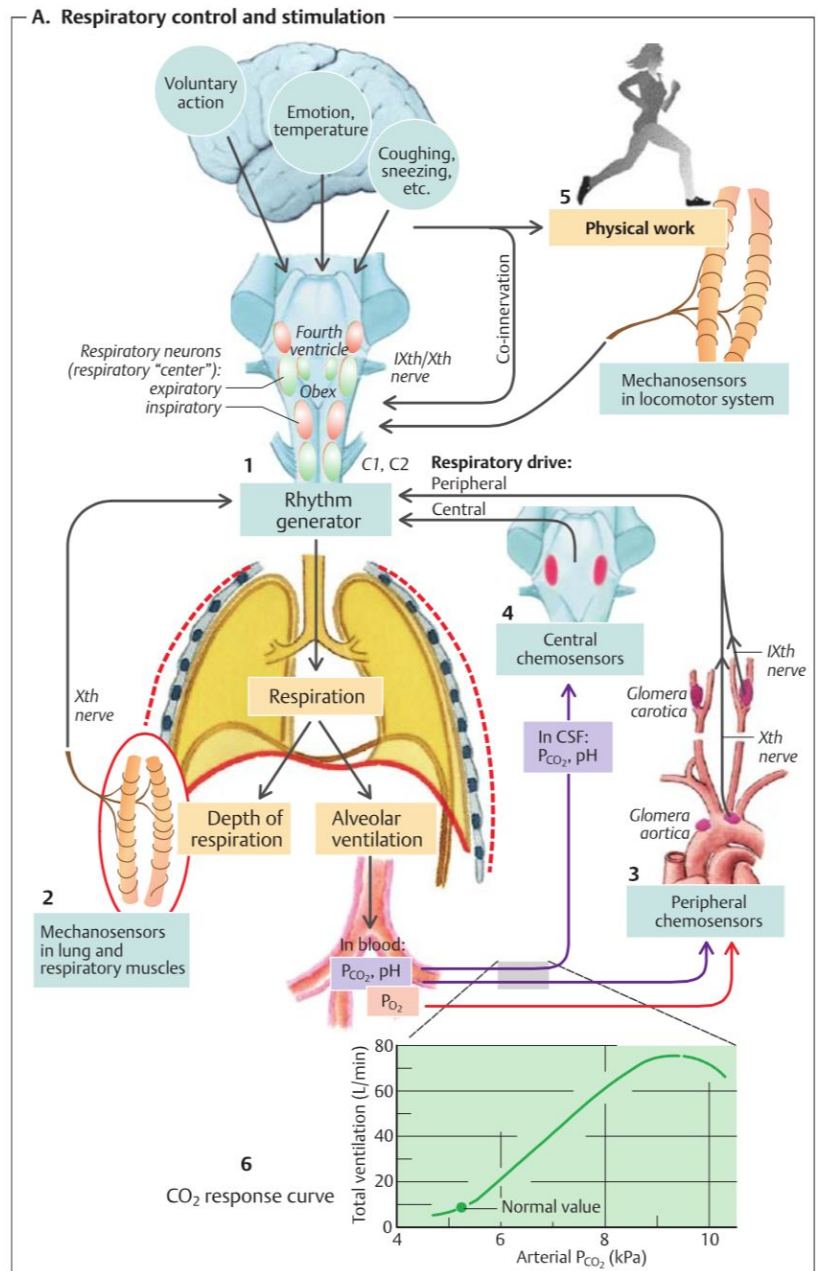
1. De viktigaste kontrollcentren är lokaliserade i medulla oblongata och cervikala medulla (C1, C2). Här finns interaktiva inspiratoriska och expiratoriska neuron på olika nivåer som triggas om varannat och skapar det så kallade respiratoriska centrat (rhythm generator).

2. Mekanoreceptorer i bröstväggen (det som omger thorax) reagerar på sträckning av intercostalmusklerna och reglerar andningsdjup. Sträckreceptorer i trachea och bronkväggarna fungerar på samma sätt.

3. Ofrivillig in och utandning regleras av kemoreceptorer. De **perifera** kemoreceptorerna sitter i glomus aorticum och glomus caroticum och reagerar främst på skillnader i  $pO_2$ . Sjunger  $pO_2$  stimulerar de en ökad ventilation via vagus.

4. De **centrala** kemoreceptorerna sitter främst i medulla oblongata reagerar på ökning av  $H^+$  och  $CO_2$  i cerebrospinalvätskan. Detta stimulerar en ökad ventilation (se punkt 6, grönt diagram).

5. Under träning ökar ventilationen på grund av samverkan via det respiratoriska centrat och via impulser från fibrer i muskulaturen.



**Var sitter kemoreceptorerna och var reagerar de på?**

Se frågan ovan.

## Vad händer på hög höjd och hur kompenserar kroppen för vistelse på hög höjd?

| Direkt:   | Efter några dagar:  | Efter några veckor:  |
|---|---|--|
| Det minskade syretrycket aktiverar kemoreceptorerna → ökad andningsfrekvens. Hypoxemi (låg halt syre i blodet) leder till ett sympaticuspåslag → kärlkonstriktion och ökad hjärtfrekvens. | Njuren utsöndrar HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> för att förhindra alkalosen som bildats pga av att man har andats ut för mycket CO <sub>2</sub> på grund av den höga andningsfrekvensen. | Ökad mängd erythrocyter och Hb för att kompensera för det låga pO <sub>2</sub> . |

## Vad händer vid djupdykning?

| Dykning med utrustning  | Dykning utan utrustning  |
|---|--|
| <p>Under vatten ökar trycket som utövas på kroppen vilket gör att det blir svårare att andas på grund av att man måste överkomma trycket som utövas av vattnet på magen och över bröstkorgen (därför är det jobbigt att snorkla hehe).</p> <p>Det utrustningen gör är att den anpassar lufttrycket i gasen som man andas från tuberna till <i>vattentrycket</i> och tillåter därför normal andning. Dykutrustning anpassar även <i>lungvolymen</i> som komprimeras på grund av det ökade trycket. <i>Det är därför viktigt att inte hålla andan på vägen upp då trycket minskar och luften expanderar. Håller man andan kan lungan brista.</i></p> <p>Det ökade vattentrycket ökar även partialtrycket för kväve → ökade koncentrationer löst kväve i blodet. När man stiger upp till ytan minskar trycket och för att man ska kunna andas ut kväven igen måste man gå upp långsamt. <i>Gör man inte det bildas det bubblor som kan fastna → emboli och obstruktion. Även kallad dekompressions sjuka/Caissons sjukdom.</i></p> | <p>Vid dykning utan utrustning ökar pCO<sub>2</sub> i blodet på grund av att CO<sub>2</sub> som produceras i kroppen inte andas ut. Kemoreceptorerna reagerar på den ökade mängden CO<sub>2</sub> vilket ger oss känslan av att vi måste andas.</p> <p>Vid snorkling ökar även dead space (förlängning av andningstrukturer) vilket gör det svårare att andas. Därför bör en individ inte snorkla djupare än drygt 112 cm, dead space skulle bli tok för långt och risken att drabbas av hypoxisk anoxia stor.</p> |

## VÄTSKERUM

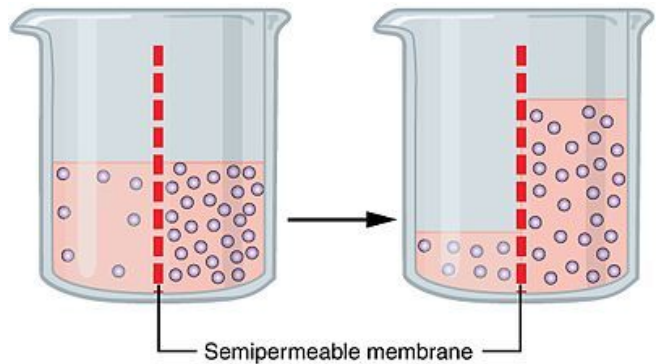
### Vilka är människokroppens olika vätskerum och hur fördelar sig vätskan i de olika rummen?

| ICV, intracellulär vätska | ISV, interstitiell vätska | Blodplasma |
|---------------------------|---------------------------|------------|
| 28 liter                  | 10.5 liter                | 3.5 liter  |

## Vad är osmos?

Osmos styr fördelningen av lösningsmedel (ex. H<sub>2</sub>O) mellan två olika utrymmen med ett semipermeabelt membran emellan där partiklarna inte tar sig igenom (lila) men lösningsmedlet (rosa) tar sig igenom.

I första kolven är vattennivån lika hög på båda sidorna av membranet men partikelmängden är större på den högra sidan. För att jämna ut koncentrationen lösta partiklar diffunderar H<sub>2</sub>O över (kolv 2).



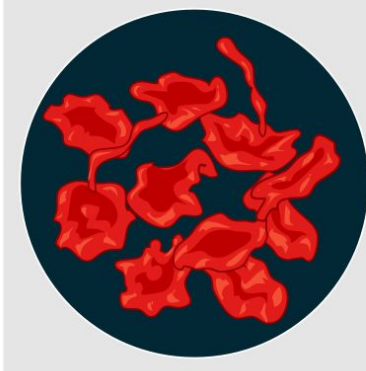
## Vad anger begreppet tonicitet?

Ett sätt att ange summaaktiviteten för **osmotisk aktiva** lösta ämnen. Det är den relativa koncentrationen av lösta ämnen i en lösning som bestämmer åt vilket håll diffusionen sker. Lösta ämnen som kan passera membranet påverkar inte toniciteten för att de alltid kommer vara lika i koncentration på vardera sida.

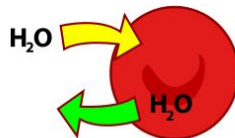
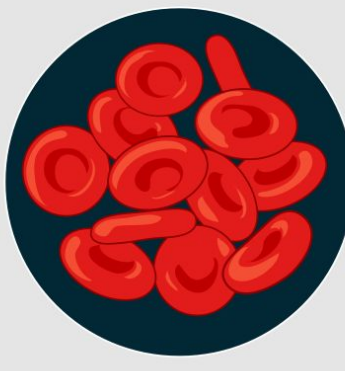
Det finns tre olika klassificeringar av tonicitet som en lösning kan ha i jämförelse med en annan; hyperton, hypoton, isoton. Begreppet är väldigt viktigt vid vätsketillförsel, detta för att avgöra hur blodcellerna kommer reagera på vätskan.

|          |   |
|----------|---|
| Hypoton  | Högre osmotisk aktivitet i lösningen i jämförelse med den andra |
| Hyperton | Lägre osmotisk aktivitet i lösningen i jämförelse med den andra |
| Isoton   | Lösningars tonicitet är lika                                    |

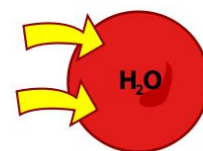
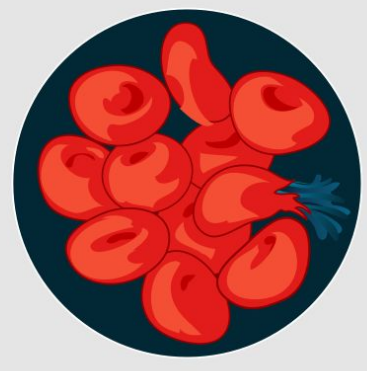
### Hypertonic



### Isotonic

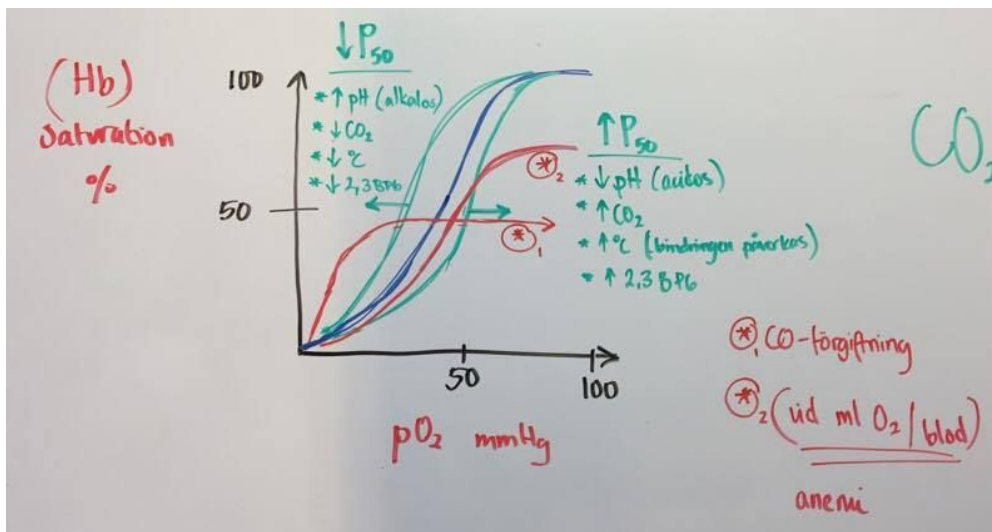


### Hypotonic



# HEMOGLOBIN

Rita och förklara varför HB-dissociationskurva ser ut som den gör



Kurvan har ett sigmoidalt utseende på grund av att när O<sub>2</sub> ska binda in till hemoglobinet är det svårast för det första O<sub>2</sub> att binda in. När det har bundit in blir det enklare för resterande O<sub>2</sub> molekyler att binda in på grund av att konformationen på Hb molekylen ändras och affiniteten för O<sub>2</sub> ökar. Kurvan planar ut det sista på grund av att Hb blir mättat och därför sjunker affiniteten för O<sub>2</sub>.

## Vilka faktorer leder till en höger- respektive vänsterförskjutning av kurvan?

Titta på den fantastiskt vackra bilden ovan.

## Hur transporteras koldioxid i blodet?

En liten del av all CO<sub>2</sub> transporteras löst i blodet men det mesta är bundet till i HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> och i karbamatrester i Hb i erythrocyten.

Koldioxiden tas upp av erythrocyten i perifer vävnad och då bildas antingen HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mha karbanhydras eller så bildas hemoglobinkarbamat (se punkt 2 och 3.) I båda reaktionerna avges det en H<sup>+</sup> jon som buffras av Hb (se punkt 6.) Deoxyhemoglobin har fler platser för att kunna buffra H<sup>+</sup> joner och därför tas det upp mer CO<sub>2</sub> perifert.

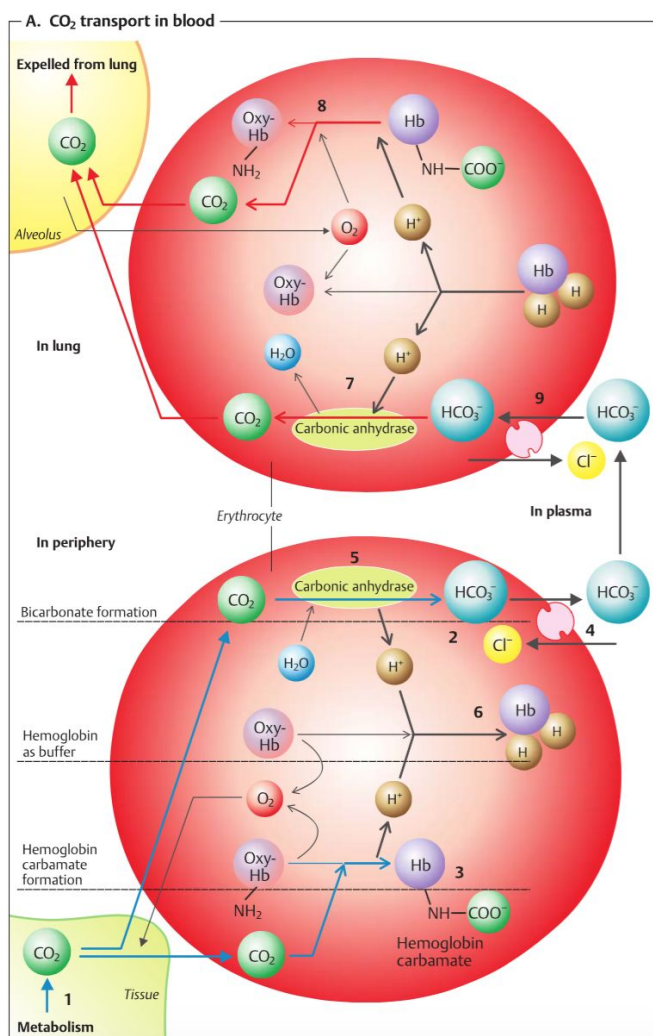
### HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

Då koncentrationen HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> blir större i erythrocyten än i plasma diffunderar HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ut mha av antiport med Cl<sup>-</sup>. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> kan sedan diffundera in i erythrocyten igen och omvandlas tillbaka till CO<sub>2</sub>.

### Hemoglobinkarbamat

Hemoglobinkarbamatet omvandlas till tillbaka till CO<sub>2</sub>.

Omvandlingen av båda molekylerna till CO<sub>2</sub> främjas på



grund av att O2 binder in till Hb som därefter släpper sina H+ joner. Den ökade mängden H+ joner främjar bildningen.

## SYRABAS

Vilka olika typer av syrabasrubbingar finns det?

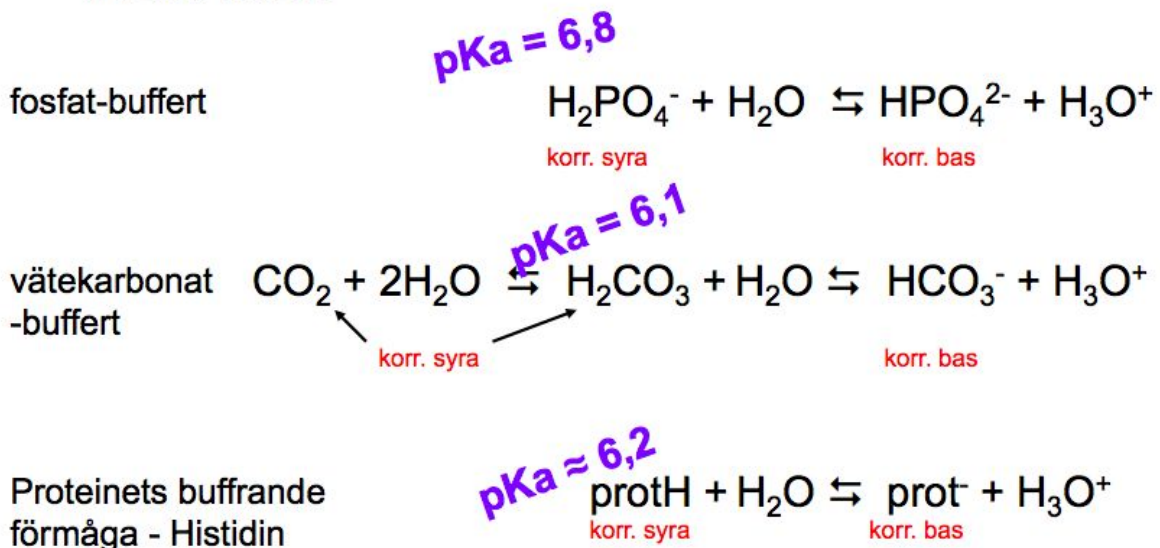
|                        |                       |                  |                 |
|------------------------|-----------------------|------------------|-----------------|
| Respiratorisk acidosis | Respiratorisk alkalos | Metabol acidosis | Metabol alkalos |
|------------------------|-----------------------|------------------|-----------------|

Ange orsaker till metabol acidosis och metabol alkalos.

| Metabol acidosis   | Metabol alkalos  |
|--|--|
| <p><b>Överskott av ickeflyktig syra:</b><br/>                     Intag av syra<br/>                     Anaerob metabolism<br/>                     Obehandlad diabetes typ 1 (ketoacidosis)<br/>                     Njursvikt</p> <p><b>Förlust av bas (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>):</b><br/>                     Vid diarré</p> | <p><b>Överskott av bas:</b><br/>                     Intag möjligtvis<br/>                     Även hyperventilering (förlust av CO<sub>2</sub>)</p> <p><b>Förlust av icke-flyktig syra:</b><br/>                     Kräkning</p> |

Hur regleras pH i kroppen?

## Reglering av pH i kroppen, baseras på buffertarna



Genom kompensatoriska mekanismer som kroppen reglerar (ökad ventilation, ökad utsöndring syra/bas från njuren) kan man reglera pH.

1. Respiratorisk alkalos kompenseras med metabol acidosis och tvärtom.
2. Respiratorisk acidosis kompenseras med metabol alkalos och tvärtom.

## Hur utsöndras syra från kroppen?

|         |  |
|---------|--|
| Andning | Via lungan kan vi andas ut syran och vid överskott av syra ökar ventilation inom några minuter. Utsöndring i form av CO <sub>2</sub> .                   |
| Njuren  | Kompositionen av syra/bas som utsöndras via urinen ändras. Syran utsöndras i form av H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> eller NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> . |

## Hur påverkas Kaliumkoncentrationen i plasma vid metabol acidosis respektive alkalosis?

|                   |   |
|-------------------|---|
| Metabol acidosis  | <p>Vid en metabol acidosis ökar mängden H<sup>+</sup> joner. Syran (H<sup>+</sup> jonerna) fortplantar sig in i cellen. Inne i cellen konkurrerar H<sup>+</sup> jonerna med K<sup>+</sup> i bindningen till proteiner. Proteinerna har en högre affinitet för H<sup>+</sup> jonerna vilket gör att vi får en ökad mängd fritt K<sup>+</sup> inne i cellen.</p> <p>Syreanjonerna som bildats pga laktat tar sig ut i cellen mha K<sup>+</sup> vilket gör att vi får ökad K<sup>+</sup> koncentration extracellulärt.</p> <p>Vid acidosis tävlar K<sup>+</sup> och H<sup>+</sup> i njuren vid utsöndring. H<sup>+</sup> vinner så därför får vi ökat K<sup>+</sup>.</p> <p><i>Hypokalemi intracellulärt</i><br/><i>Hyperkalemi extracellulärt</i></p> |
| Metabol alkalosis | <p>På grund av mängden ökade negativa laddningar inne i cellen (förlust av H<sup>+</sup>) så strömmar K<sup>+</sup> in i cellen för att jämna ut elektrogradienten.</p> <p><i>Hypokalemi extracellulärt</i><br/><i>Hyperkalemi intracellulärt</i></p>   |

## Varför kan man få parestesier vid en alkalosis?

Parestesier = domning.

Det har med Ca<sup>2+</sup> jonerna att göra. Ca<sup>2+</sup> inhiberar Na<sup>+</sup> kanaler i nervceller (hur har vi inte fått lära oss). Vid en alkalosis får vi en mindre mängd H<sup>+</sup> joner vilket gör att Ca<sup>2+</sup> binder in till albumin i större utsträckning och vi får en lägre nivå fritt Ca<sup>2+</sup>. Detta gör att Na<sup>+</sup> kanalerna inte inhiberas på samma sätt vilket gör att aktionspotentialer utlöses mer spontant → darrning, stickning.

*H<sup>+</sup> konkurrerar med Ca<sup>2+</sup> om bindningen till albumin. Lägre mängd H<sup>+</sup> → liten konkurrens → Ca<sup>2+</sup> binder in.*

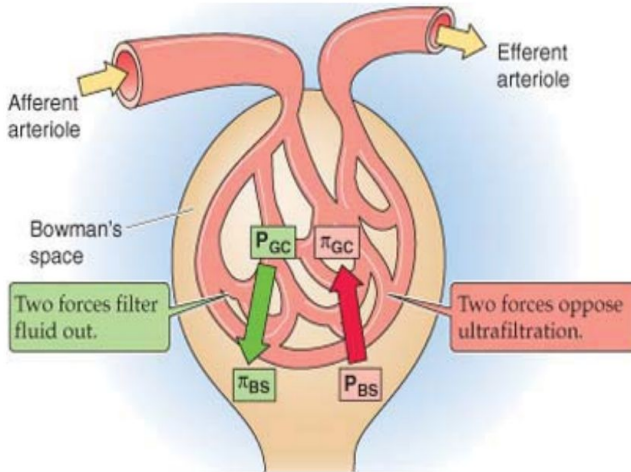
## NJURE

### Hur ser filtrationsbarriären ut?

| Vad?                            | Funktion?   |
|---------------------------------|---|
| 1:a Fenestrerat kapillärendotel | Stoppa alla blodkroppar inklusive trombocyterna                                   |
| 2:a Glomerulärt basalmembran    | Stoppa molekyler > 69.000 Da. Albumin ligger på gränsen och är en bra indikation. |



### Vilka krafter verkar i bowmans kapsel?



Filtrationsfrämjande krafter:

1. P<sub>GC</sub> - Hydrostatiskt tryck i kapillären (55 mmHg)
2. π<sub>BS</sub> - Kolloidosmotiskt tryck i Bowmans (0 mmHg) (0 pga att det inte finns några molekyler som inte kan passera filtrationsbarriären i Bowmans).

Filtrationsbegränsande krafter:

1. P<sub>BS</sub> - Hydrostatiskt tryck i Bowmans (15 mmHg)
2. π<sub>GC</sub> - Kolloidosmotiskt tryck i kapillären (30 mmHg)

$$P_{GC} \quad P_{BS} \quad \pi_{BS} \quad \pi_{GC}$$

$$\text{Nettofiltrationstryck} = (55 - 15) + (0 - 30) = 10 \text{ mm Hg}$$

### Vad är GFR och vad ligger den normalt på?

GFR = glomerulär filtrationshastighet, ligger vanligtvis på 125 ml/min → 180 l primärurin/dygn

$$GFR = K_f (\text{filtrationskoefficient}) (\Delta P (\text{hydrostatiskt tryck}) - \Delta \pi (\text{kolloidosmotiskt tryck}))$$

### Varför används inulin vid bestämning av GFR?

Vid bestämning är det viktigt att man använder sig av ett ämne som har fri filtration, ingen sekretion (från kapillär till urinledare), ingen reabsorption.

### Vilka andra markörer kan man använda för att beräkna GFR?

Kreatinin (dock liten sekretion), Cystatin

### Vad är clearance ett mått på och hur beräknas det?

Njurclearance är ett mått på graden av rening.

“Volym plasma som på en minut helt renas från substansen”.

- IN: **Njurartär**

- UT: **Njurven**

- UT: **Urin** (= rening)

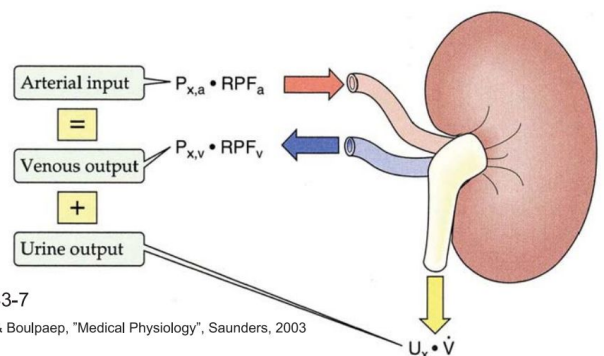


Fig. 33-7

Boron & Boulpaep, "Medical Physiology", Saunders, 2003

$$Cl_X (\text{ml/min}) = \frac{[\text{Urin}]_X * \text{Urinflöde}}{[\text{Plasma}]_X}$$

## Ange några metoder för att bestämma njurfunktionen

1. Urinsticka (pH, glukos, protein, blodkroppar)  
glukos → diabetes  
protein → inte bra, kan bero på långvarigt högt blodtryck där glomerulus har skadats.  
blodkroppar → skada i glomerulus
2. Renal angiografi (röntgenundersökning av blodkärlen)
3. DT & ultraljud
4. Biopsi (kan man slippa detta gör man gärna det pga risken för infektion.)
5. Blodprov
6. Törstprov

## Vad är syftet med den renala autoregleringen?

Lokal vasokonstriktion/dilation för att bibehålla GFR och RBF (renalt blodflöde). Även skydda glomerulus kapillärerna för stora blodtrycksförändringar.

## Vilka mekanismer finns det för autoreglering?

| Myogen mekanism   | Tuberglomerulär feedback   |
|---|--|
| <p>Signal till den afferenta arteriolen</p> <p>Ett ökat arteriellt tryck (renalt flöde) leder till aktivering av glatta muskelceller. Aktiveringen leder till en kontraktion av kärlet och ett reducerat flöde.</p> <p>Aktiveringen av den glatta muskulaturen öppnar L-typ Ca<sup>2+</sup> kanal vilket leder till ökat Ca<sup>2+</sup> intracellulärt och via mobilisering av Ca<sup>2+</sup> från Ca<sup>2+</sup>-förråd såsom ER → kontraktion.</p> | <p>Signal TAL till den afferenta arteriolen:</p> <p>GFR ökar vilket gör att flödet i tubuli ökar och då även förbi TAL och Macula Densa (MD) där MD känner av att det blir ett ökat flöde av elektrolyter per tidsenhet.</p> <p>MD skickar då en parakrin signal via Adenosin som binder in till v1 receptorn i glatt muskulatur i den afferenta arteriolen som kontraherar och därmed minskar RBF och filtration.</p> |

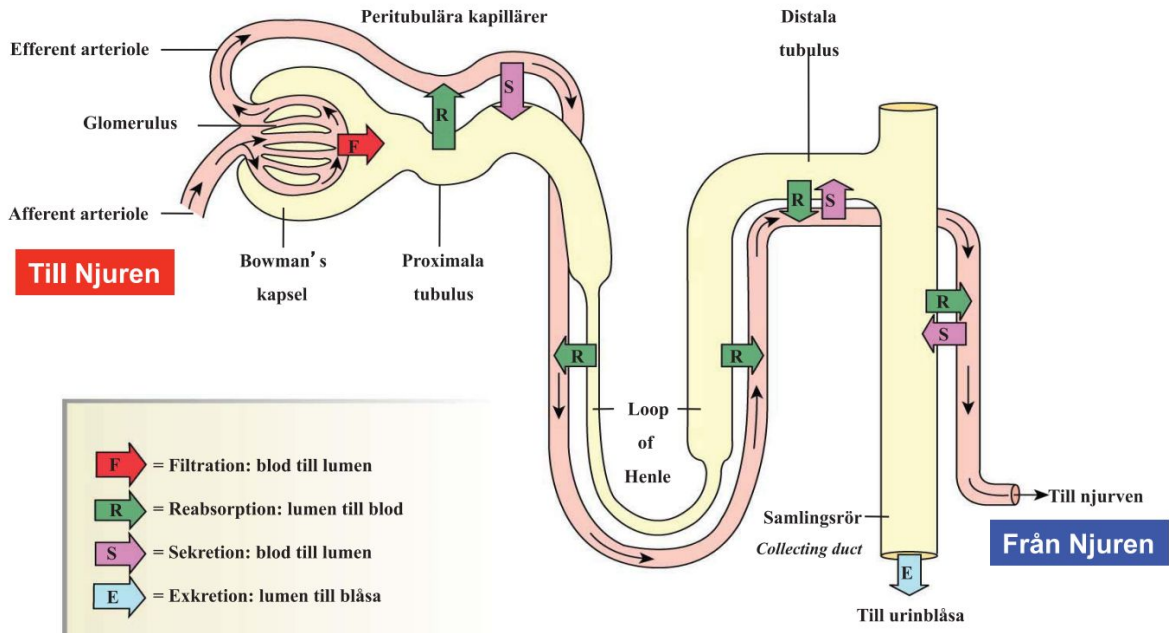
## Vilken effekt har följande substanser på GFR: prostaglandiner, noradrenalin, adenosin

Hormonell reglering:

|   |  |
|---|--|
| Prostaglandiner & NO  | Dilaterar den afferenta arteriolen vilket leder till ett ökat renalt blodflöde → ökat GFR.   |
| Adenosin, O <sub>2</sub> -Angiotensin II (hög dos) Noradrenalin | Kontraherar den afferenta arteriolen vilket leder till lägre renalt blodflöde → minskat GFR. |

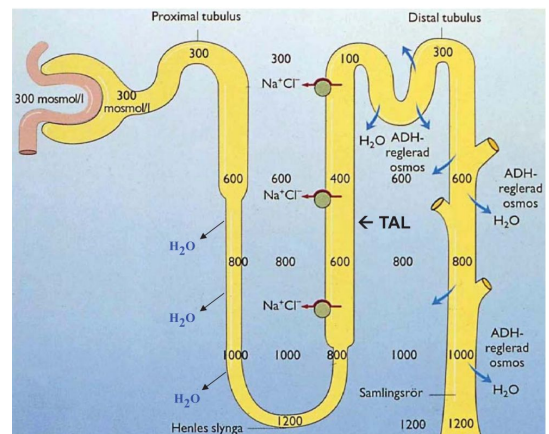
## Vad heter tubulus olika delar och vad sker i de olika delarna?

## Filtration, Reabsorption, Sekretion, Exkretion



Henleys slynga består av en Thin Descending Limb och en Thick Ascending Limb (TAL).  
 I Thin descending limb sker en passiv reabsorption av H<sub>2</sub>O (ej elektrolyter).  
 I TAL sker en aktiv reabsorption av elektrolyter (ej H<sub>2</sub>O).

Ovan ger upphov till den hypertona gradienten som skapas mellan cortex och medulla som möjliggör den passiva reabsorptionen av vatten. Se bild till höger.



### NaCl reabs.

### H<sub>2</sub>O reabs.

#### % av filtrerad mängd:

- Proximala tubulus: 70%
- Henles slynga: 20%
- Distala tubulus: 6%
- Samlingsrör: 3%

#### % av filtrerad volym:

- Proximala tubulus: 70%
- Henles slynga: 10%
- Distala tubulus: 10%
- Samlingsrör: 9%

Kvar i sluturinen: 1%

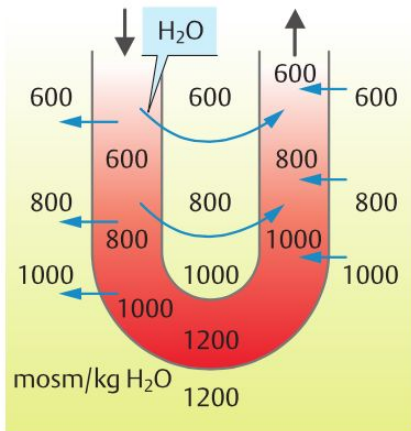
Kvar i sluturinen: 1%

### Vilken är Vasa Rectas funktion?

Vasa recta = motströmssystem. Är en del av juxtaglomerulära nefronet.

#### Funktion:

1. Transportera syre och näringsämnen till märgen.
2. Skapa/upprätthålla osmolaritetsgradienten mellan bark och märg → koncentration av urinen.



Countercurrent utbytet tillåter att blod når medulla utan att ändra den höga osmolaliteten och pga av det, inte heller påverka njurens koncentrationskapacitet.

En del av vattnet diffunderar från descending vasa recta till ascending vasa recta och därmed nås samma plasmaosmolalitet i vasa recta som i den omringande vävnaden. Detta för att blodet ska kunna nå medulla och bidra med syre, näring etc. utan att den höga osmolaliteten i medulla ska genom osmos dra ut vattnet från vasa recta, vilket då skulle påverka osmolaliteten i medullan.

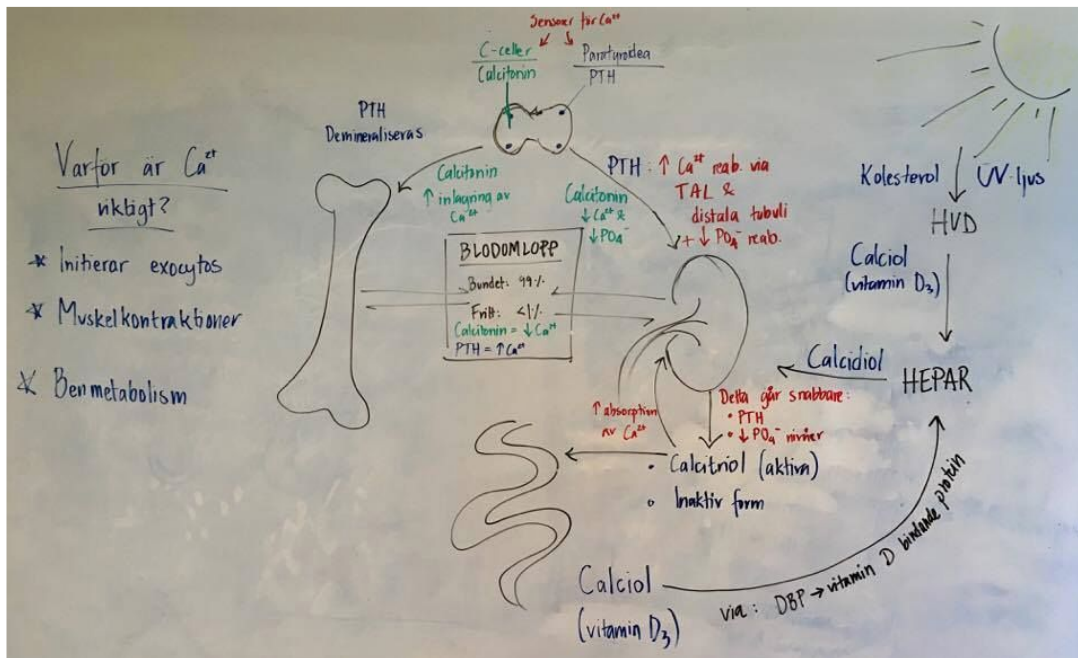
Ämnen från medulla som ska från medulla till blodet igen (ex. urea) diffunderar från ascending till descending.

### Var syntetiseras EPO?

Produceras i njuren och ca 10% av syntesen sker i levern. Leder till ökad erythropoes i benmärgen!

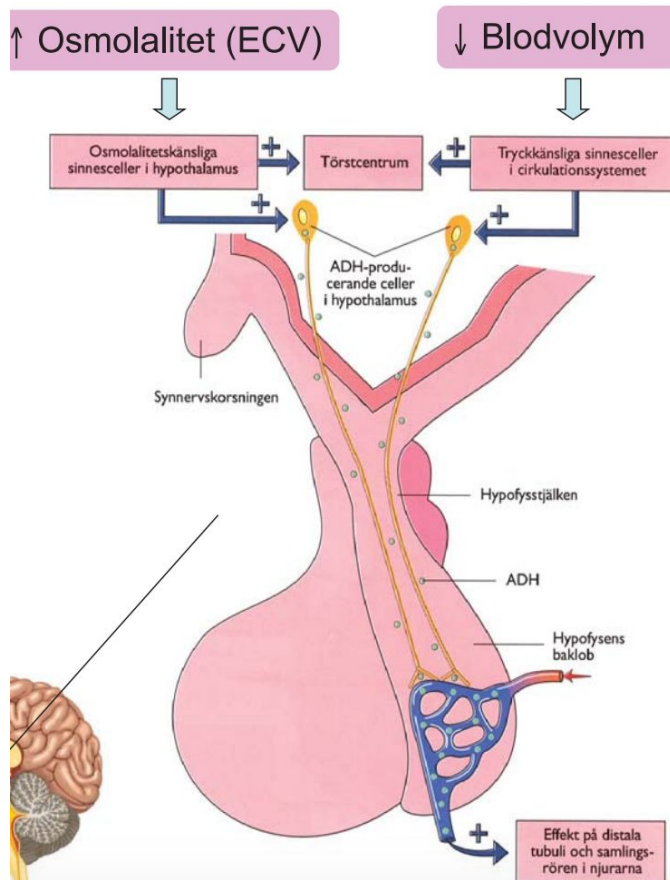
### Vilket steg i bildningen av Vitamin D sker i njuren?

Omvandlingen från Calcidiol till Calcitriol.

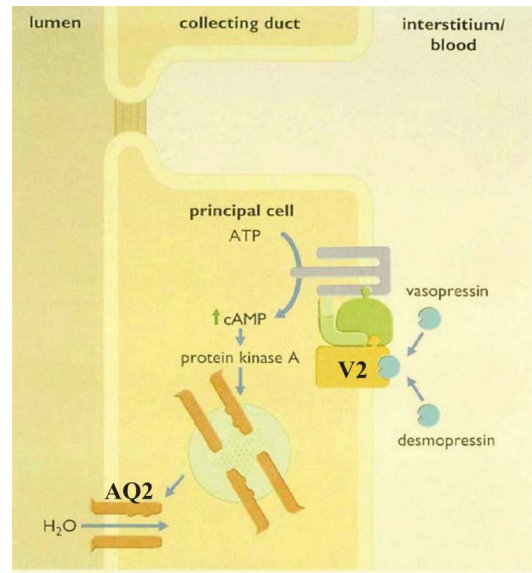


# VÄTSKEBALANS

## Hur verkar AVP/ADH?

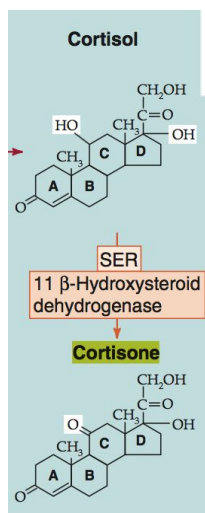


Vasopressin/ADH är ett antidiuretiskt hormon och reglerar kroppens osmolaritet. Hormonet syntetiseras i hypothalamus, lagras i vesiklar i hypofysen för att sedan frisättas från bakloben.



Via detta hormon minskas utsöndringen av vätska via urinen, vilket regleras via aquaporiner (främst AQ2). ADH verkar på V2 receptorer vilket i sin tur aktiverar cAMP → dessa vattenkanaler placeras i vid lumensidan av cellmembranet vilket ökar vattenpermeabiliteten vid membranet. ADH verkar även systematiskt genom V1 receptorer vilket leder till vasokonstriktion. Dessa effekter leder till ökat blodtryck och vatten reabsorption.

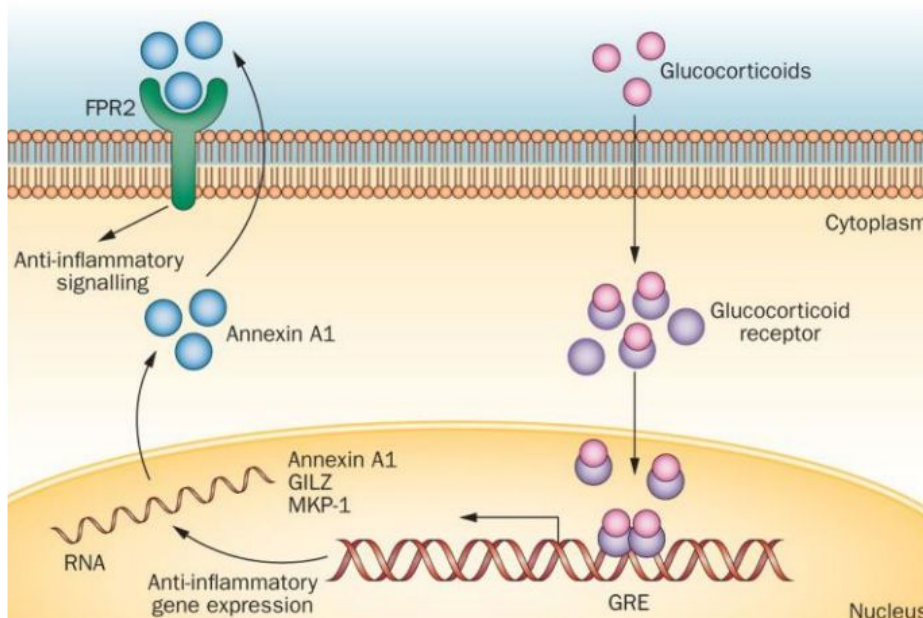
## Hur inaktiveras Kortisol till kortison?



Clearance av kortisol från kroppen är beroende främst av levern och njuren. De tidiga stegen i formationen till en inaktiv metabolit dvs. kortison är via enzymet 11β-hydroxysteroid dehydrogenas (11β-HSD). Den finns i två isoformer: 11β-HSD1 och 11β-HSD2. 11β-HSD1 finns till en stor del i vissa "målvävnader" för glukokortikoider: lever, subkutan och visceral adipose vävnad. *Detta enzym är reversibelt och kan därav användas vid administrering av kortison för att få kortisol.*

11β-HSD2 finns främst vid renala distala tubuli och vid samlingsrören. Enzymet i dessa celler katalyserar främst den *irreversibla* reaktionen från kortisol till kortison. Via denna "nedbrytning" tillåts aldosteron att reglera den relativt icke-specifika mineralokortikoid receptorn (MR) utan att kortisol stör.

## Till vilka receptorer kan Kortisol binda?



Kortisol kan binda till *glukokortikoid receptorer* (GR) som finns i cytoplasman.

Denna hormon-receptor komplex går in i kärnan vilket binder till DNA:t → direkt genaktivering/inhib. genom transkription/transl. Via detta reglerar mRNA syntes & proteinsyntes. Transaktivering leder till transkription av antiinflammatoriska mediatorer

Aldosteron (mineralkortikoid) och kortisol har en likartad affinitet för receptorn, dock dissocierar aldosteron sämre från receptorn. Pga kortisol är ca. 1000 ggr högre i koncentration så ockuperar det hormonet de flesta receptorerna i många vävnader. I njuren finns dock enzymet *11β-HSD2* som konverterar kortisol (irreversibelt) till kortison vilket ger större möjlighet för aldosteron att binda till MR.

Vid stor konsumtion av lakrits eller grapefruit som innehåller *glycyrrhethinic acid* blockeras *11β-HSD2* aktiviteten vilket leder till ökat blodtryck.

## I vilket system ingår Angiotensin II?

RAAS (se bild nedan)

## Varför ger ACE-inhibitorer hosta?

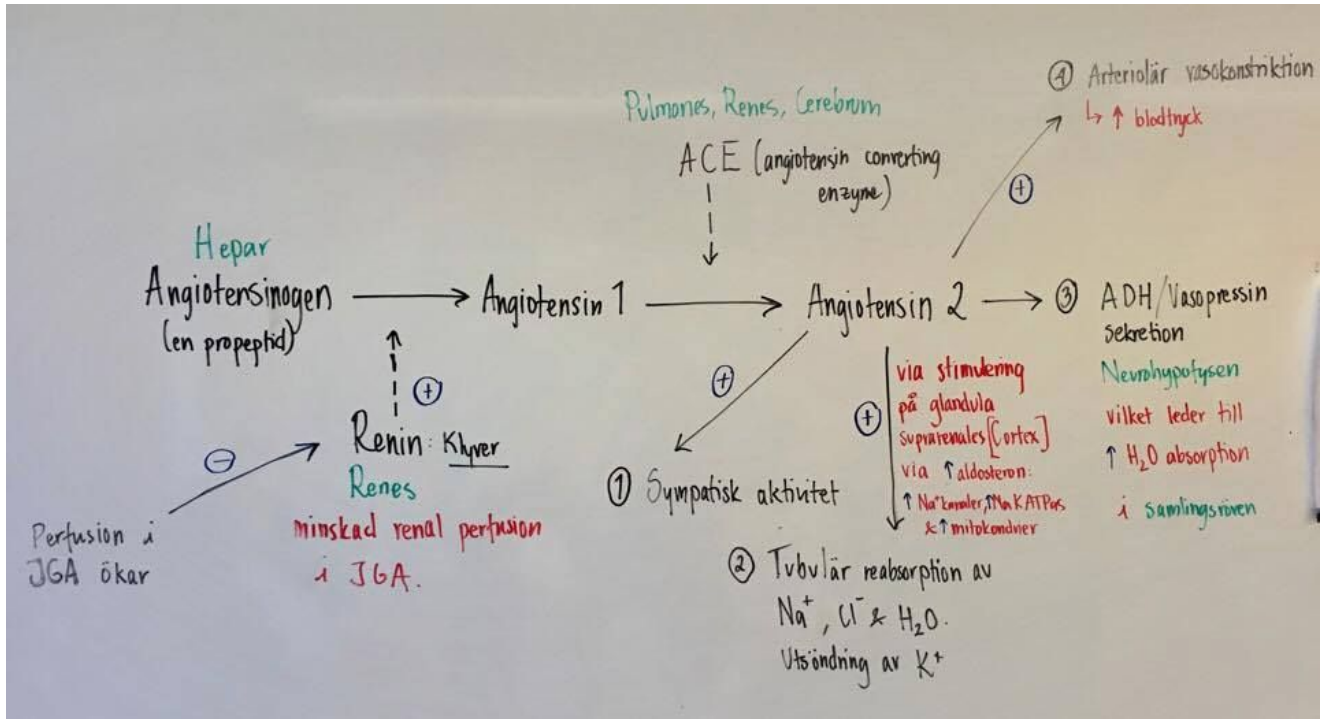
Angiotensin converting enzyme (ACE) har en god förmåga att bryta ner bradykinin och Substans P som båda har kraftiga fysiologiska verkningar som ökad slembildning och kontraktion av glatt muskulatur i luftvägarna. Bradykinin och Substans P fungerar också som proinflammatoriska aminosyror och en minskad nedbrytning eller en hämning av ACE kan därför leda till en ackumulering av dessa substanser, bland annat i luftvägarna. En frisättning av bradykinin sker också i lungorna vid astmatiska tillstånd eller vid andra reaktioner med en pulmonell överkänslighet.

ACE-hämmare kan förstärka effekten av bradykinin som givits intradermalt. En ackumulering av bradykinin kan leda till en retning av bronkerna med hosta. Bradykinin startar en kontraktion av glatt muskulatur som även kan ge ödem. Bradykinin kan också bidra till bildningen av prostaglandiner och leukotriener som ingår i den så kallade arakidonsyrekaskaden och är viktiga proinflammatoriska budbärare.

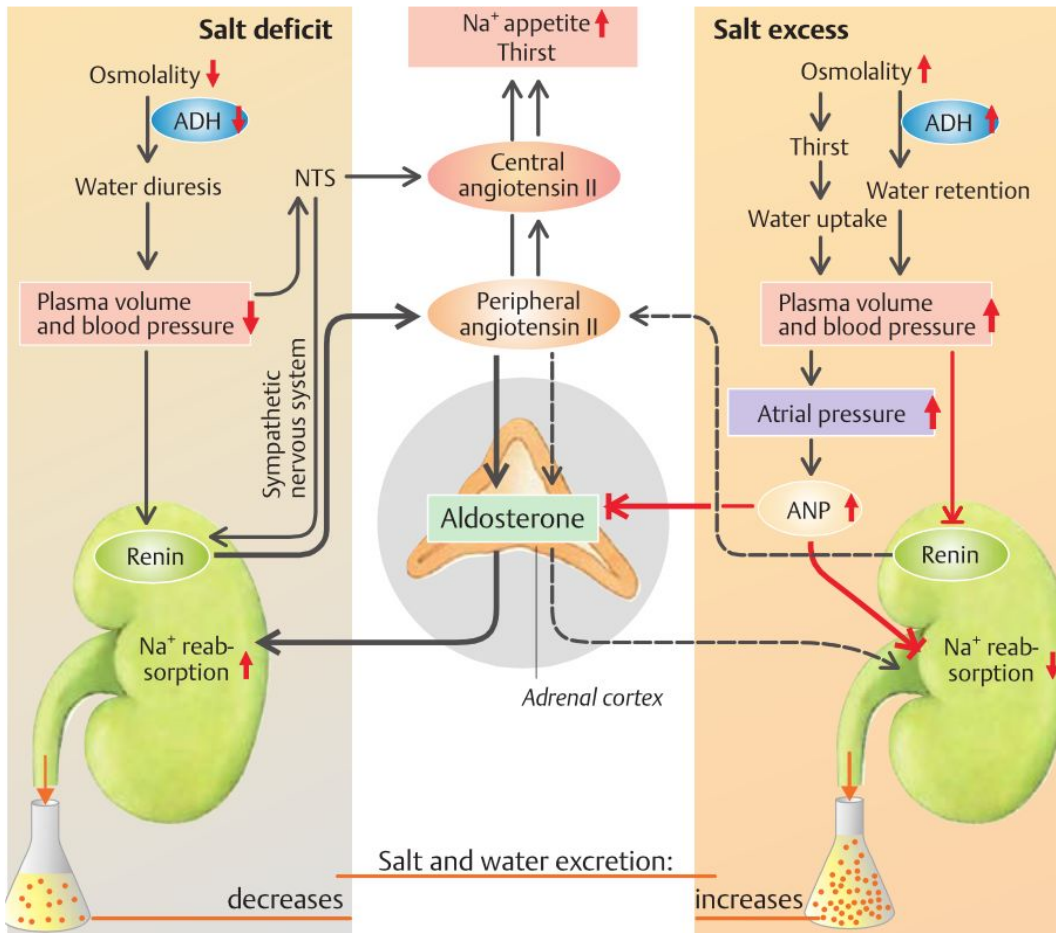
## När frisätts Renin? Och varifrån frisätts det?

Vid minskad renal perfusion i JGA och de frisätts från njurarna.

## Redogör fullständigt för RAAS



## Vilka är effekterna av ökat/minskat natriumintag?



## Effektiv cirkulerande volym har prioritet över osmolalitet, men det finns ett undantag – vilket?

Svår dehydrering!

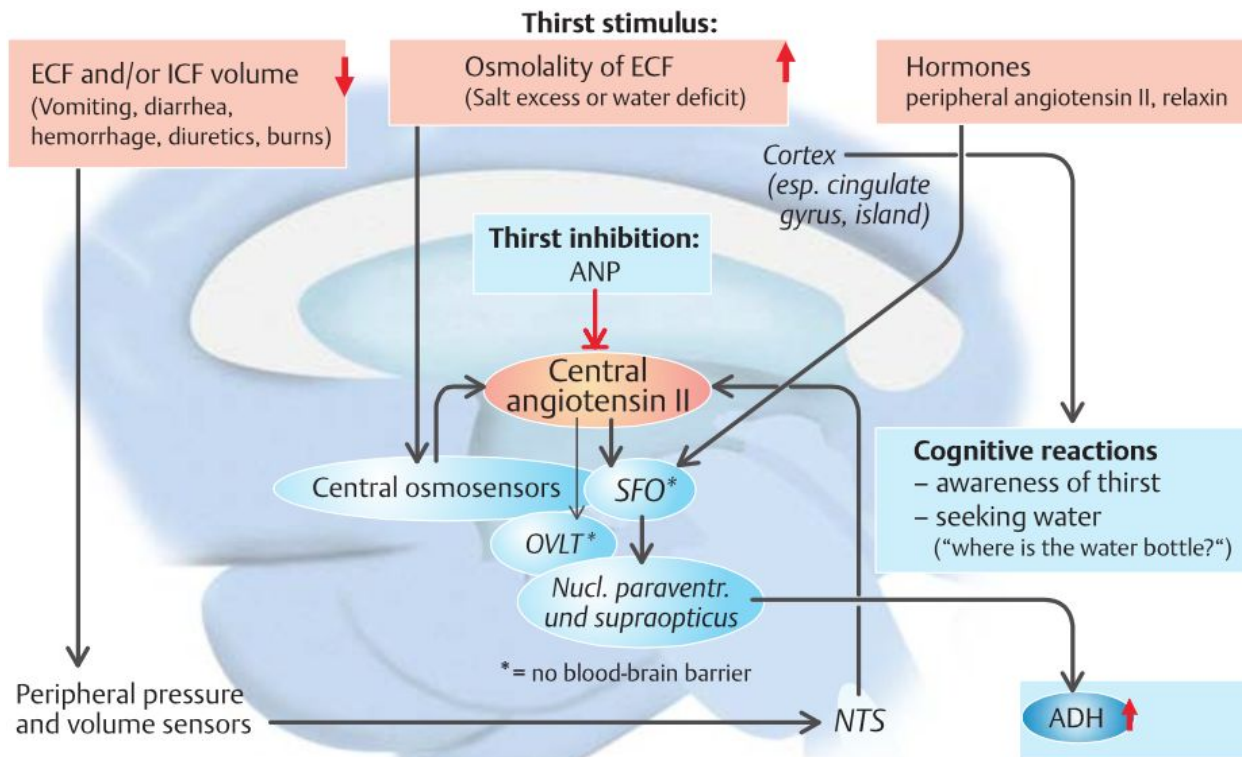
### ANP OCH BNP

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| ANP (atrial natriuretic peptide) | Ett peptidhormon som utsöndras av specifika celler i hjärtats atrium som svar vid förhöjd ECF (extracellular fluid) volym och därav arteriellt tryck. Detta känns av via överdriven sträckning hos cardiomyocyterna. ANP inhiberar törst och reducerar ADH sekretion. Den främjar därav den renala utsöndringen av Na <sup>+</sup> genom att höja filtrations fraktionen and inhiberar Na <sup>+</sup> reabsorption från samlingsrören. ANP är därav en väldigt effektiv antagonist till RAAS. ANP är även en vasodilator. |
| BNP (brain natriuretic peptide)  | Ett annat peptidhormon som utsöndras från hjärtats ventrikler vid överdriven sträckning av cardiomyocyterna. Både ANP och BNP har två huvudfunktioner: 1. vasodilaterande 2. Ökar utsöndringen av Na <sup>+</sup> via urinen (även kallat <i>natriuresis</i> ) → sänker blodtrycket  |

### Hur aktiveras osmoreceptorerna och vad blir konsekvenserna?

Osmolaliteten av ECF som en helhet måste vara väldigt strikt reglerad för att skydda cellerna för stora volymförändringar. Osmoregleringen är kontrollerad av centrala osmoreceptorer som är lokaliserad i kringgående organ (OVLT & SFO se nedan). Vattenförändringar i gastrointestinala områden är kontrollerade av perifera osmosensorer i portvenen regionen och kommuniceras till hypothalamus via vagal afferenta neuroner.

Osmoreceptorer aktiverar *törstcentret* och sekretion av AVP → vatten upptas. OVLT är en av de 3 områden i hjärnan.



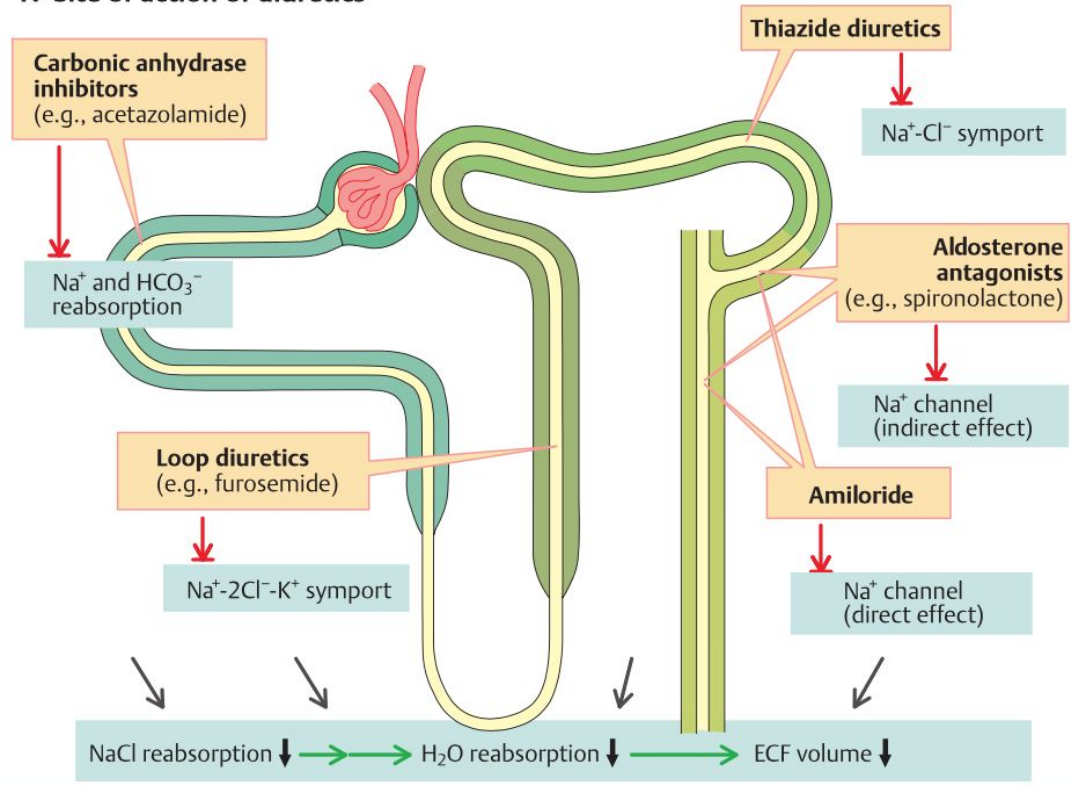
OVLT = organum vasculosum laminae terminalis SFO = subfornical organ NTS = Nucl. tractus solitarii



## Vilka olika typer av diuretika finns det och var verkar de?

Diuretika är medicin som inducerar diures. De flesta (förutom osmotisk diuretika som ex. mannitol) agerar via inhibition av NaCl reabsorption och sekundärt genom minskad vattenreabsorption. Målet med behandlingen är ex. minskning av ödem eller hypertension → minskning av ECF volym.

### - F. Site of action of diuretics

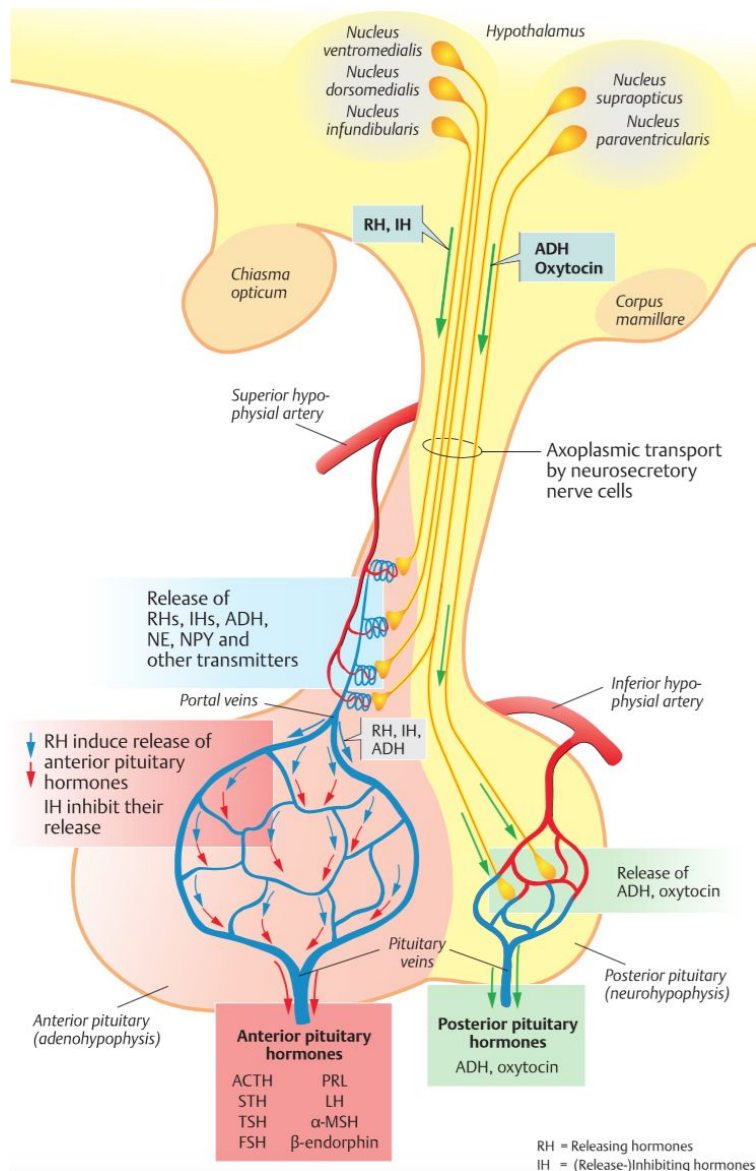


|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Loopdiuretika                   | <p><b>Mål:</b> Thick Ascending Limb i Henle's Slynga (TAL)</p> <p><b>Medicin:</b> Furosemide (NKCC2) &amp; Bumetanide (NKCC2)</p> <p>Väldigt effektiv behandling. De inhiberar en bumetanidekänslig cotransporter, en NKCC2 dvs symport carrier i TAL. Resulterar i minskad NaCl reabsorption samt hämmar "motorn" i koncentrationsmekanismen. Den paracellulära reabsorptionen av <math>\text{Na}^+</math>, <math>\text{Ca}^{2+}</math> och <math>\text{Mg}^{2+}</math> inhiberas också. Detta resulterar i en ökad koncentration av <math>\text{Na}^+</math> i samlingsrören vilket drar med sig vatten. Den ökade <math>\text{K}^+</math> sekretionen tillsammans med minskningen av vätejoner leder till <i>hypokalemi och hypokalemisk alkalos</i>.</p> <p>Loopdiuretika inhiberar BSC vid macula densa, därav lurar juxtaglomerulära apparaten till att tro att det inte finns någon NaCl i de tubulära lumen. GFR kommer öka pga den tubulära feedbacken → ökad diures.</p> |
| Thiazider                       | <p><b>Mål:</b> Distal Convoluted Tubule</p> <p><b>Medicin:</b> Thiazider (NCC)</p> <p>Inhiberar NaCl reabsorptionen i distala tubuli. Som loopdiuretika ökar de <math>\text{Na}^+</math> reabsorptionen nedströms vilket leder till förlust av <math>\text{K}^+</math> och vätejoner.</p>  |
| $\text{K}^+$ sparande diuretika | <p><b>Mål:</b> Samlingsrören</p> <p><b>Medicin:</b> Amiloride (ENaC) &amp; Spironolactone (Mineralkortikoid-receptor)</p> <p>Amiloride blockerar <math>\text{Na}^+</math> kanalerna hos huvudcellerna i samlingsrören och anslutningsrören → minskning av <math>\text{K}^+</math> utsöndring.</p>  |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
|                               | Aldosteron antagonister (ex. spironolakton) blockerar den cytoplasmatiska aldosteron receptorn, vilket också har en kaliumsparande effekt.  |
| "Carbonic Anhydras" inhibitor | <b>Mål:</b> Proximala tubuli<br><b>Medicin:</b> Acetazolamide & Benzolamide<br>Minskar $\text{Na}^+/\text{H}^+$ utbytet och $\text{HCO}_3^-$ reabsorptionen i proximala tubuli. I det stora hela är det ökar inte diuresen särskilt mycket, detta pga de distala segmenten av tubuli reabsorberar det $\text{NaCl}$ som inte absorberats innan samt att GFR minskar pga. tubulär feedback. Dessutom leder ökad $\text{HCO}_3^-$ utsöndring till en icke-respirations inducerad metabolisk acidosis. Därav används denna behandling endast till patienter i samtidigt alkalos. |

## HYPOFYSEN

Vilka delar består hypofysen av och vad produceras i de olika delarna?



### Neurohypofysen:

Producerar inga egna hormoner. Neuroner i hypothalamus syntetiserar hormoner som placeras i vesiklar och transporterar de via axonerna till nervändarna (axoplasmisk transport). Via denna väg transporterar oxytocin och ADH från magnocellulära hypothalamiska nukleären till neurohypofysen.

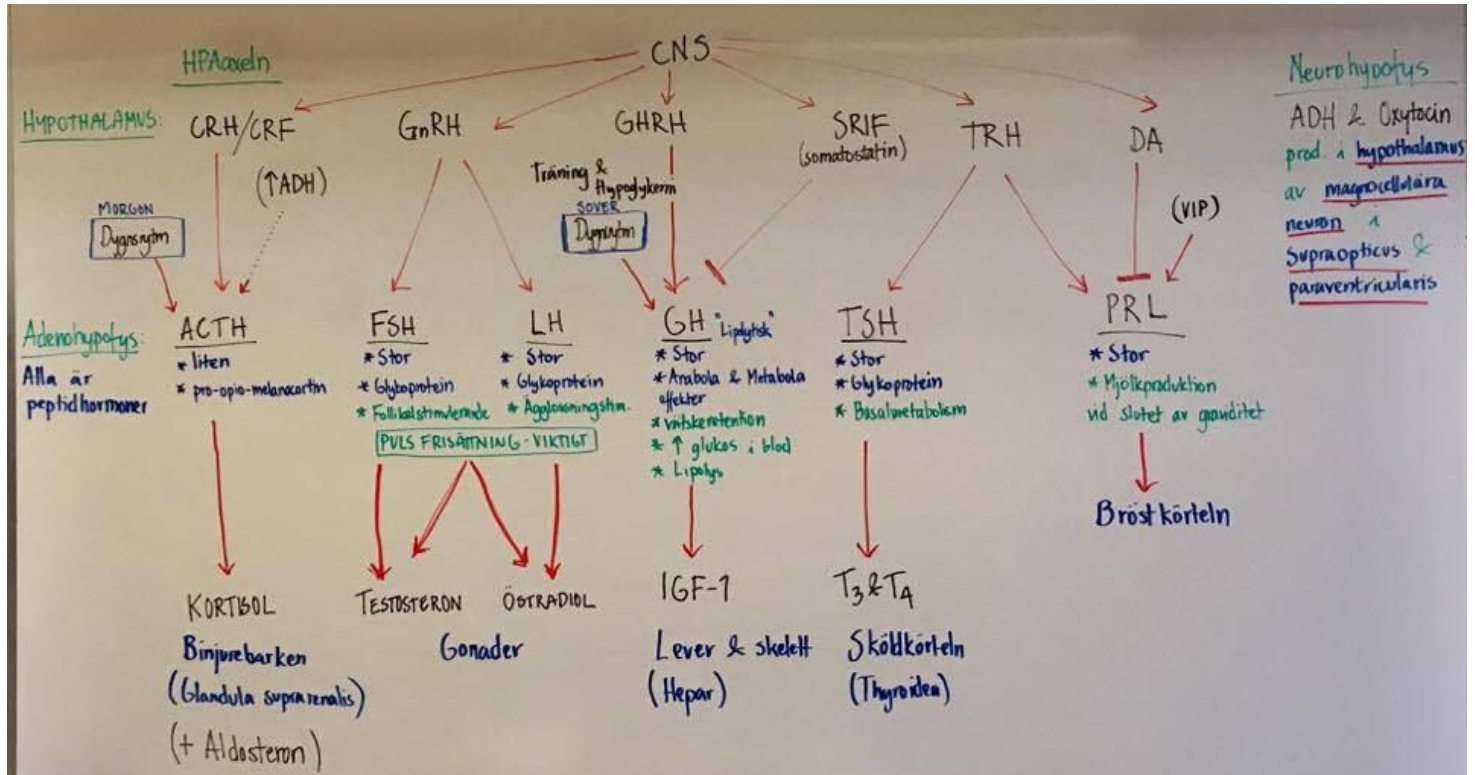
RHs och IHs transporterar även via denna väg för att nå "median eminence" av hypothalamus. Den aktionspotential som triggar igång denna exocytos med hormoner är  $\text{Ca}^{2+}$  medierad.

### Adenohypofysen:

GH, prolaktin (**acidofila celler**), ACTH, TSH, LH och FSH (**basofila celler**)

Dessa RHs som stimulerar hormonfrisläppningen från adenohypofysen (se bilden nedan) insödras via hypothalamus neuroner i ett *portakretslopp* (därav påverkar endast lokalt) för att sedan inducera insöndring av peptidhormonerna systematiskt (se bilden nedan).

**Redogör för HPA-axeln & Redogör för effekterna av följande- ACTH, GH, PROLAKTIN, TSH,FSH, LH, GnRH, ADH samt Oxytocin**



**Vilka hormoner är livsviktiga för överlevnad?**

CRF → ACTH → KORTISOL (det vill säga HPA axeln, våra stresshormoner!)  
 TRH → TSH → THYROIDEAHORMON (de hormoner som är ansvariga för basal metabolismen)

**THYROIDEA**

**Var produceras thyroideahormoner?**

Sköldkörteln (dvs. thyroidea)

**Vad producerar de parafollikulära cellerna?**

De producerar och utsöndrar calcitonin.

## Hur syntetiseras T3 och T4?

<https://www.youtube.com/watch?v=uCjpGlnCjeA>

### Thyroglobulin syntes:

Thyroglobulin syntetiseras av tyrosin som follikeln tar upp genom exocytos och gör till thyroglobulin genom proteinsyntes på ER. I Golgi adderas kolhydrater och lagras i vesiklar och insöndras genom exocytos till kolloiden. TSH stimulerar transkriptionen av thyroglobulingenen. se punkt 1

### Jodupptag, hormonsyntes och lagring:

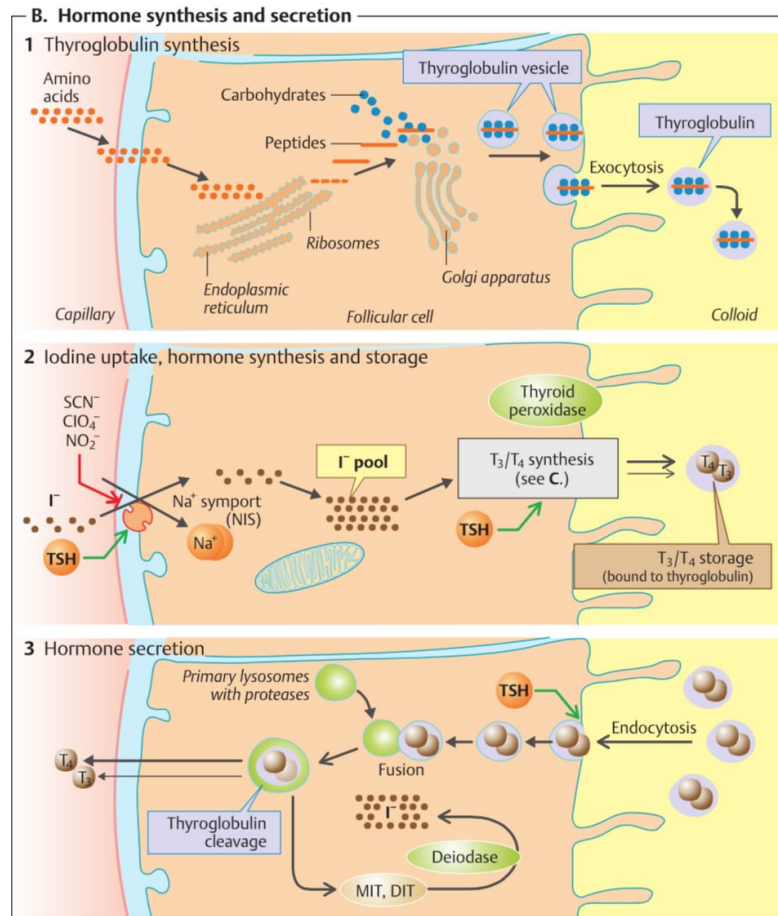
Jod tas upp från blodet via en sekundär aktiv transportör (NIS). TSH ökar kapaciteten av upptaget ca 250 ggr.

Jod tas från I<sup>-</sup> poolen till den apikala delen med hjälp av pendrin (transportör). Där reagerar jod och bildar I<sub>2</sub>O för att sedan reagerar med thyroglobulinet, båda reaktionerna mha. thyroid peroxidase (TPO).

Jod adderas på thyroglobulin på position 3 och/eller 5 på phenolringen som ger ett proteinkedja, antingen DIT (diiodotyrosin) eller MIT (monoiodotyrosin).

Ovan steg stimuleras av TSH. se punkt 2 och 3.

En DIT reagerar med en MIT eller en DIT och genererar T<sub>3</sub> (DIT + MIT) eller T<sub>4</sub> (DIT + DIT). se punkt 3.



## Hur mycket av vardera T3 och T4 finns fritt i cirkulationen?

| Hormon                 | Funktion & Prevalens   |
|------------------------|--|
| T <sub>4</sub>         | 90%, högst prevalens och positionen av jod som avgör om den är aktiv eller ej. |
| T <sub>3</sub>         | är 4x mer potent än T <sub>4</sub> , mest biologiskt aktiv                     |
| Reverse T <sub>3</sub> | Biologisk inaktiv, fel plats på jod.   |

## Hur transporteras thyroideahormoner i plasma?

### I ordning

|                                 |                                      |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Thyroxin-Binding Globulin (TBG) | 75%, hög affinitet och låg kapacitet |
| Transthyretin (TTR)             | 10%, låg affinitet och hög kapacitet |
| Albumin                         | 10%, låg affinitet och hög kapacitet |
| Andra proteiner                 |                                      |

| Hormon         | Fritt                     |
|----------------|---------------------------|
| T <sub>4</sub> | 0.04% fritt i cirkulation |
| T <sub>3</sub> | 0.5% fritt i cirkulation  |

### Vilka är deras effekter?

Båda hormonens receptorer är hormonkänsliga transkriptionsfaktorer som är lokaliserade i cellkärnan. Hormonkomplexet binder till regulationproteiner hos specifika gener i kärnan och påverkar deras transkription.

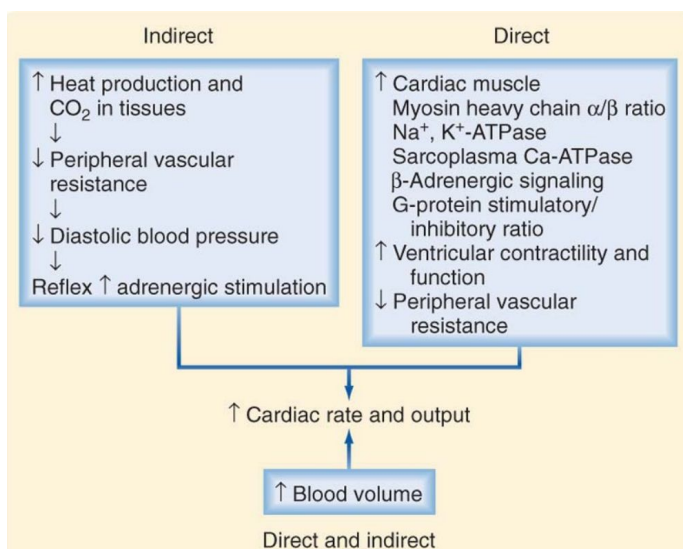
Dessa hormoner har flera effekter och är huvudsakligen inblandade i intermediär metabolismen.

#### Tyroidhormonerna

- Ökar mitokondrier
- Ökar deras cristae
- ökar Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPas aktivitet
- Reglerar kolesterol metabolismen

Vilket leder till ökad energiomsättning, en korresponderande ökning av O<sub>2</sub> konsumtion och värmeproduktion. T<sub>3</sub> ökar även effektiviteten hos andra hormoner. Insulin, glukagon, GH och adrenalin förlorar sin energiomsättning i hypothyroidism medan känsligheten för adrenalin ökar (hjärtfrekvensen ökar etc.) i hyperthyroidism. T<sub>3</sub> tror man ökar densiteten av b-adenoreceptorer. T<sub>3</sub> stimulerar tillväxt och mognad, speciellt hjärnan och ben.

### Hur påverkar thyroidehormonerna hjärtfrekvensen?

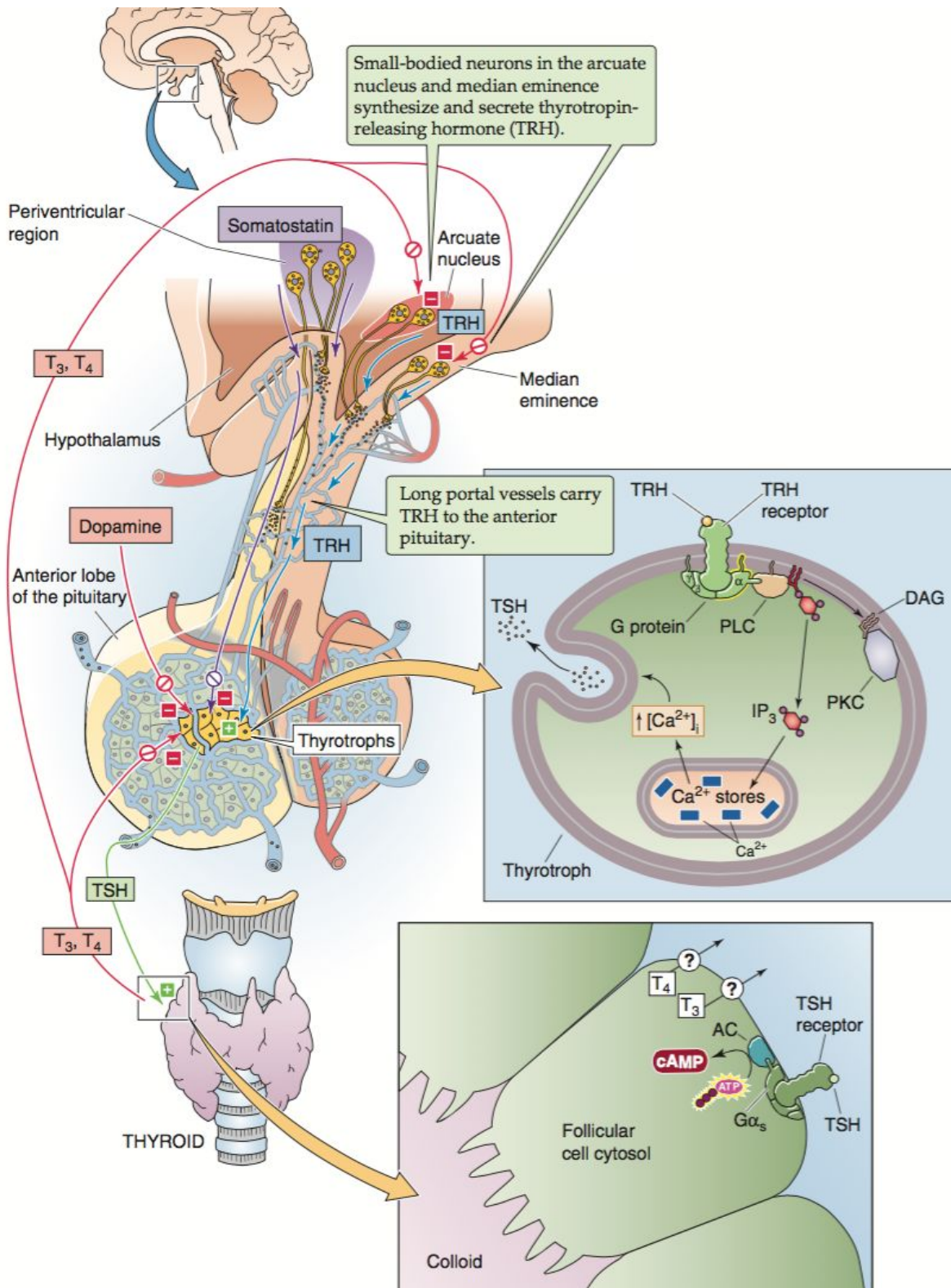


Betaadrenerga receptorer påverkas och man får ökad hjärtfrekvens.

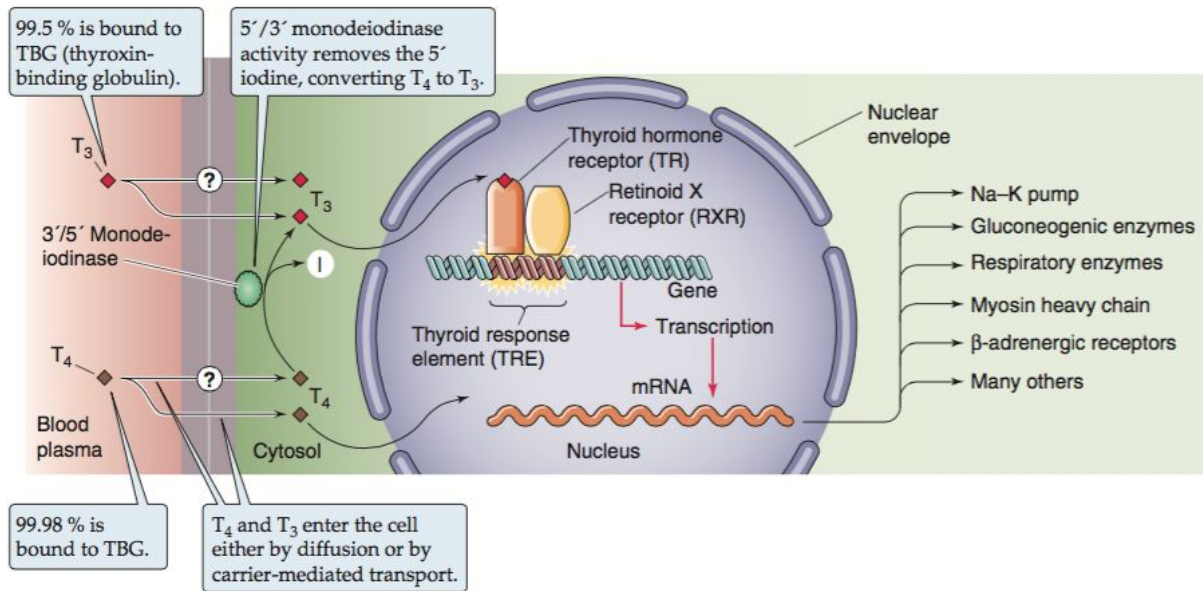
## Hur regleras frisättningen av dessa hormoner?

Hypofysen är ansvarig för regleringen gällande syntesen och insöndringen via hormonet: *tyrotropin* (TSH) via framloben (adenohypofysen). Hypothalamus i sin tur stimulerar insöndringen av TSH via *tyrotropin-releasing hormone* (TRH). Se bild nedan för att förstå negativ feedbacken: de korta & långa.

TRH → TSH → THYROIDEAHORMON



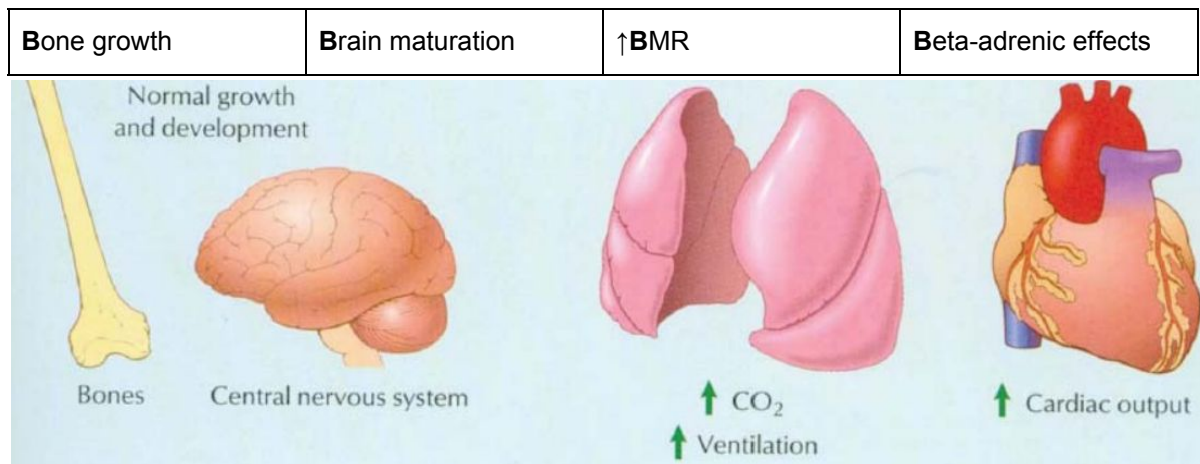
## Till vilken typ av receptor binder T3 och vilka effekter leder det till?



Som tidigare nämnt:

T<sub>3</sub> ökar även effektiviteten hos andra hormoner. Insulin, glukagon, GH och adrenalin förlorar sin energiomsättning i hypothyroidism medan känsligheten för adrenalin ökar (hjärtfrekvensen ökar etc.) i hyperthyroidism. T<sub>3</sub> tror man ökar densiteten av β-adrenoreceptorer. T<sub>3</sub> stimulerar tillväxt och mognad, speciellt hjärnan och ben.

## Vilka är de "4-B"?



## CELLULÄR SIGNALERING

Vilka olika typer av cellulär signalering finns det?

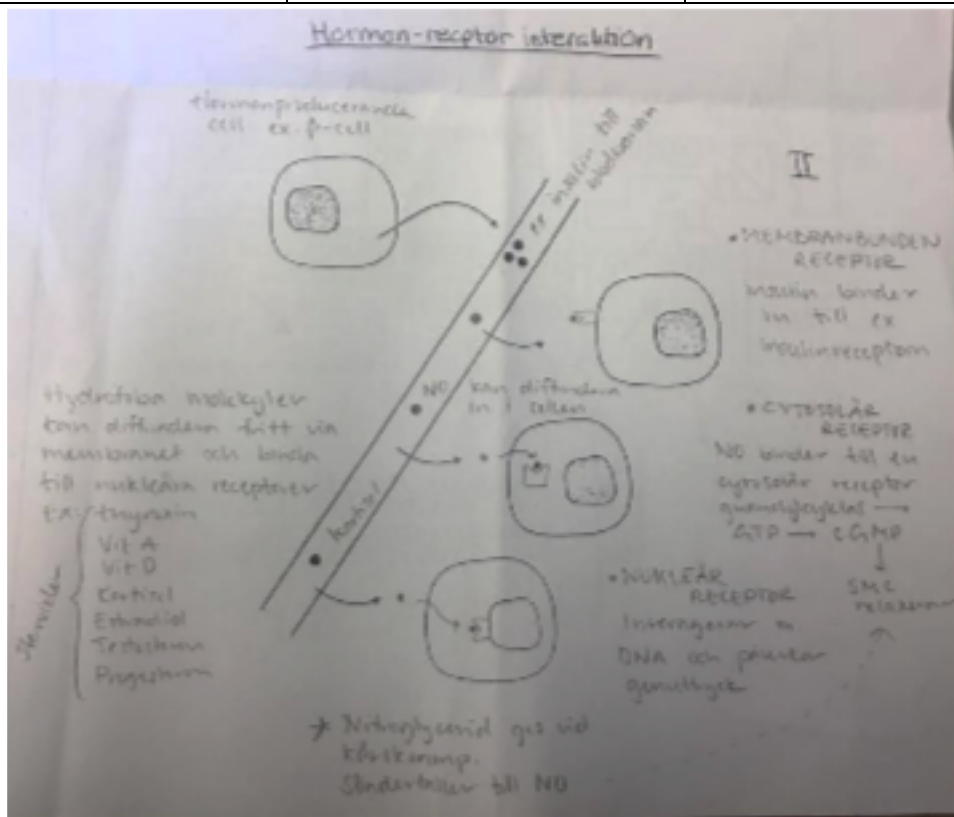
INTERCELLULÄR SIGNALERING:

|                      |   |
|----------------------|---|
| Parakrin signalering | Mellan celler, korta avstånd. Signalmolekylen tas oftast upp av en annan typ av cell än den som skickade den. |
| Autokrin signalering | Cellen signalerar med sig själv. Feedback för att förhindra fortsatt signalering.                             |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Neurokrin signalering | Från magnocellulära cellerna (frisätter ADH och Oxytocin) via axon till blodbanan, från blodbanan till målcell. |
| Endokrin signalering  | Från en hormonproducerande endokrin cell till blodbanan. Via blodbanan till målcellen.                          |
| Kontaktmedierad       | Som det låter, cellerna myser lite nära varandra och signalerar eller att de är sammanfogade via gapjunctions.  |

INTRACELLULÄR:

| Membranbundna   | Cytosolära  | Kärnreceptorer  |
|---|---|---|
| G-proteinkopplade receptorer:<br>- Adenylatcyklas<br>- Fosfolipas C | NO binder till en cytosolär receptor (guanolylycyklas). GTP → cGMP och SMC relaxerar. | Hydrofoba molekyler kan diffundera fritt via membranet. Alla steroider ex. thyroxin, vit A, D, kortisol, estradiol, testosteron och progesteron.<br><br>De binder till receptorn i cytosolen och transporteras sedan till kärnan. |





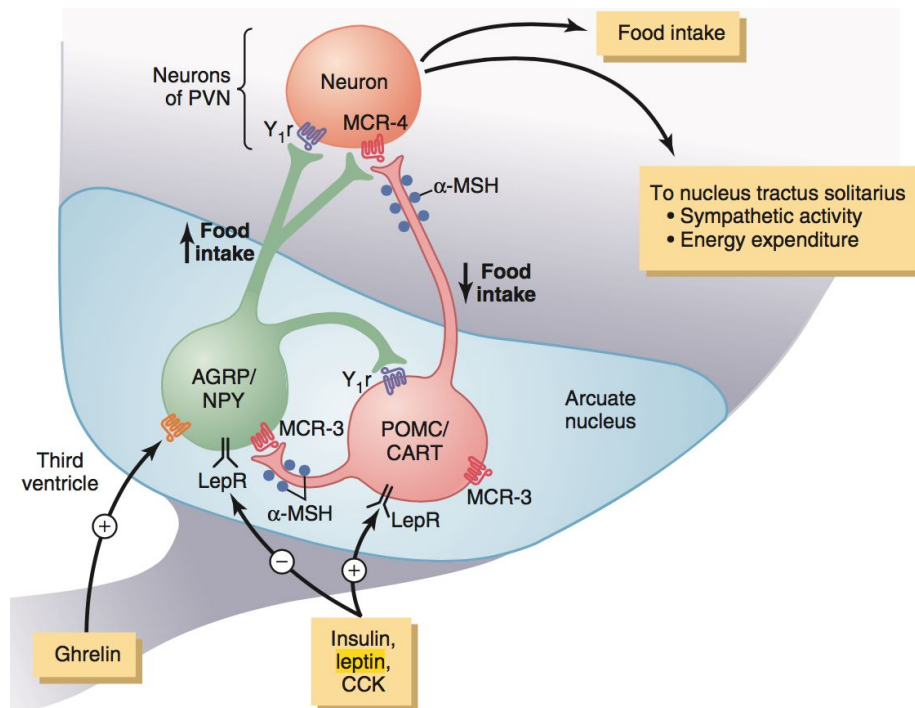
# FETTVÄVNADEN

## Vart produceras Leptin och hur verkar det?

Leptin produceras i *fettcellerna* och kommunicerar genom *afferenta signaler* om storleken av fettdepåer till hypothalamus. Plasma leptinkoncentrationen stiger när fettcellmassan ökar medan *efferenta signaler* från hypothalamus leder till:

- minskad nutrient absorption samt ökar energi konsumtionen när plasma leptinkoncentrationen är hög ("fettlagret är fullt!")
- Tvärtom när plasma leptinkoncentrationen är låg ("fettlagret är tomt!")

Leptin verkar genom att binda till *b leptin receptorer* (LRb = **Ob-Rb**, i bilden nedan *LepR*) i hypothalamus (främst i "*arcuate nucleus*" men även i paraventrikulära kärnan och andra regioner) vilket leder till viktminskning. Effekterna av leptin medieras huvudsakligen via två neurotransmittorer som befinner sig i hypothalamus: *alfa-MSH* och *NPY*.



|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Alfa-MSH</b> | Leptin stimulerar frisläppet av <i>CART</i> (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) samt <b>alfa-MSH</b> (alfa-melanocyt-stimulerande-hormon) vilket är en av melanokortinerna (MC) som syntetiseras från <b>POMC</b> . Alfa-MSH inhiberar absorptionen av nutrienter och ökar sympatiska aktiviteten samt energikonsumtionen. Det sker även en ofrivillig ökad skelettmuskel aktivitet och tonus vilket ökar energikonsumtionen samt sympatiska tonus. Dessutom finns det <b>UCP2</b> och <b>UCP3 (uncoupling proteins)</b> i skelettmuskulaturen samt i vit fettvävnad vilket gör membranet av mitokondrien mer permeabelt till vätejoner → mer värme och mindre ATP. |
| <b>NPY</b>      | Leptin, alfa-MSH och insulin inhiberar <b>NPY</b> frisläppning i " <i>arcuate nucleus</i> ". Denna neuropeptid stimulerar hunger och aptit via en rad olika neuroner → ökar parasympatikus och minskar energikonsumtionen.  |

*Det vill säga Leptin inhiberar aptit och stimulerar termogenes. Nivåerna av leptin sjunker drastiskt (plasma) av fastande och ökar skarpt igen vid intag av föda.*

**Sammanfattning:**

1. Reglerar vår temperatur och storlek på fettlagren mer långsiktigt med vårt energiförråd/balans-mål att förhindra stora viktförändringar.
2. Effekt på hjärnan ffa stimuleras matintag vid lågt leptin.
3. Även corticotropin releasing hormone (CRH), TSH och ACTH i hypotalamus påverkas.
4. Låga nivåer ger sänkt kroppstemperatur och ökat parasympaticus påslag; högst leptin-nivå vid midnatt och tidig morgon, lägst mitt på dagen; insulin och glukos påverkar sekretionen.

**Vilka hormoner producerar fettvävnaden?**

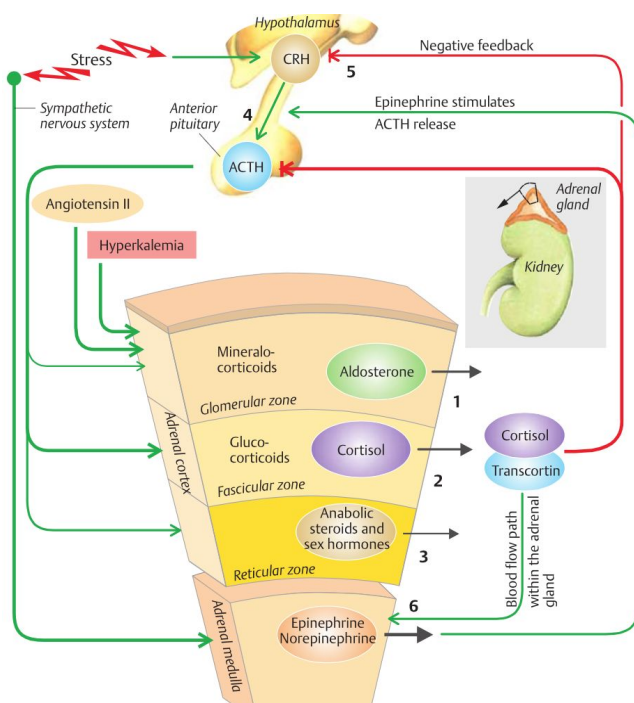
1. Leptin
2. **Adiponektin:** När vi har små icke-fyllda fettceller → ↑Adiponektin. ↓Adiponektin sjunker då leptin stiger & vid högt insulin (har en insulinliknande effekt).
3. "Inflammatoriska cytokiner"; **TNF-α** och **IL-6:** TNF-α kan störa insulinreceptor signalen och hämma den → insulinresistens kan utvecklas. IL-6 är förhöjd vid obesitas, de nivåerna korrelerar med insulinresistens. Ökar lipolys och fettoxidation hos människa, ämnet ökar akut vid fysisk aktivitet.
4. **Resistin:** Kliniska betydelsen är oklar

**Hur verkar följande hormoner på (Insulin, Glukagon, Kortisol, GH, Adrenalin Thyroideahormon) fettvävnaden?**

| Fettuppsybyggande ↑ | Fettnedbrytande ↓  |
|---------------------|--|
| Insulin             | Glukagon<br>Kortisol<br>GH (tillväxthormon)<br>Adrenalin & Noradrenalin<br>Thyroideahormon |

**BINJUREBARKEN**

**Vad heter binjurebarkens skikt och vad produceras i de olika skikten?**



De lager på binjurebarken (glandula supra renales) benämns som följande (utifrån in):

1. Zona Glomerulosa: Mineralokortikoider ex. aldosteron
2. Zona Fasciculata: Glukokortikoider ex. kortisol
3. Zona Reticularis: Androgener och samt andra anaboliska steroider

*Binjurebarkens steroidproducerande celler utvecklas från mesoderm.*

*Märgens kromaffina celler bildas från neuroektoderm.*

## Var sker syntesen av steroidhormoner?

Zona Reticularis (samt gonader)

### Hur transporteras kortisol i plasma?

Det mesta i plasma är bunden till *transcortin* eller *CBG* (cortisol-binding-globulin). Kortisol släpps från CBG som svar till konformationsändringar i CBG pga. inflammation etc.

Halveringstid ~70-90 min

~90% bundet till Corticosteroidbindande globulin (CBG) - transcortin

~7% till albumin

~3% fritt

### Hur transporteras aldosteron i plasma?

Halveringstid ~15-20 min

~20% svagt bundet till CBG

~40% till albumin

~35% fritt

## Hur elimineras Kortisol och Aldosteron ur kroppen?

| Kortisol  | Aldosteron   |
|---|--|
| <p><b>Eliminering:</b> Lever &amp; njurar”<br/>Omvandling av kortison till kortisol → aktivering av 11<math>\beta</math>-HSD1 vilket är reversibelt.</p> <p><i>OBS! Läkemedlet kortison omvandlas i kroppen till den aktiva formen kortisol genom aktivering av 11<math>\beta</math>-HSD1.<br/>11<math>\beta</math>-HSD1 uttrycks mkt i fettvävnad → ökad aktivitet ökar kortisolproduktion och bidrar till insulinresistens.</i></p> | <p><b>Eliminering:</b> Njurar<br/>Aktivering av 11<math>\beta</math>-HSD2 isozymer som finns i njurens distala tubuli → konverterar kortisol till kortison (irreversibelt)</p> |

## Vad är skillnaden mellan 11 $\beta$ HSD2 och 11 $\beta$ HSD1?

Som tidigare nämnt vid kortisolavsnittet:

Enzymet 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenas (11 $\beta$ -HSD). Den finns i två isoformer: 11 $\beta$ -HSD1 och 11 $\beta$ -HSD2. 11 $\beta$ -HSD1 finns till en stor del i vissa "målvävnader" för glukokortikoider: lever, subkutan och visceral adipos vävnad. *Detta enzym är reversibelt och kan därav användas vid administrering av kortison för att få kortisol.*

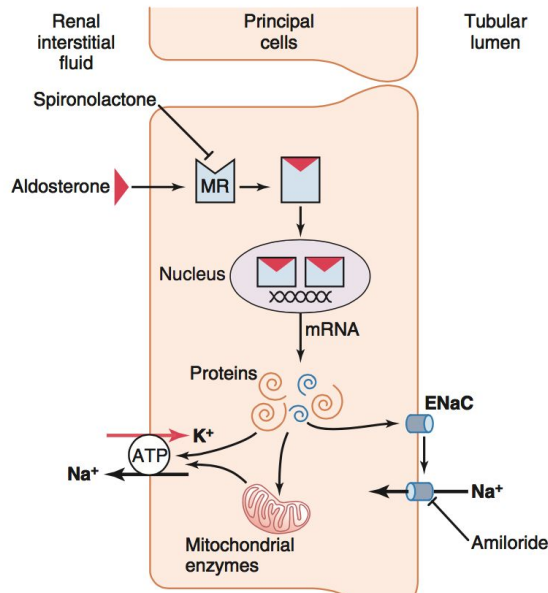
11 $\beta$ -HSD2 finns främst vid renala distala tubuli och vid samlingsrören. Enzymet i dessa celler katalyserar främst den *irreversibla* reaktionen från kortisol till kortison. Via denna "nedbrytning" tillåts aldosteron att reglera den relativt icke-specifika mineralkortikoid receptorn (MR) utan att kortisol stör.

## Var sitter glukokortikoidreceptorn?

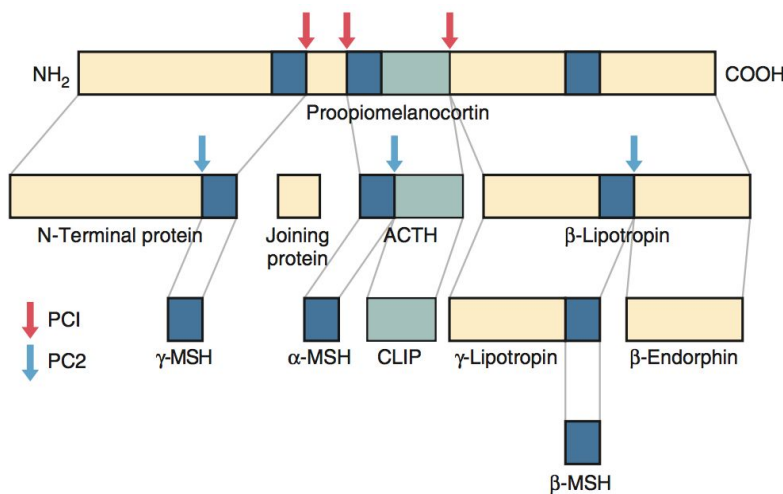
Var god se frågan: **Till vilka receptorer kan Kortisol binda?**

### Vad sker med Aldosteronreceptorn innan den binder till DNA i kärnan?

Aldosteron kan diffundera över cellmembranet och binder till en cytosolär receptor som heter *mineralkortikoid receptor* och förkortas MR (var god se bild nedan) i huvudcellerna i nefronet. Denna bindning kan hämmas av läkemedlet *spironolakton* och därmed motverka aldosterons effekter.



### Vad är POMC och vad klyvs det till?



När ACTH frisläpps från adenohypofysen, frisläpps flera andra hormoner som har liknande kemiska struktur. Anledningen till detta är att genen som är transkriberad för att forma RNA molekylen (för att syntetisera ACTH), gör ett mycket större protein. Detta preprohormon kallas *proopiomelanocortin (POMC)*.

Denna är en prekursor till ACTH samt andra peptider (var god se bild till vä.) vilket inkluderar: alfa-MSH.

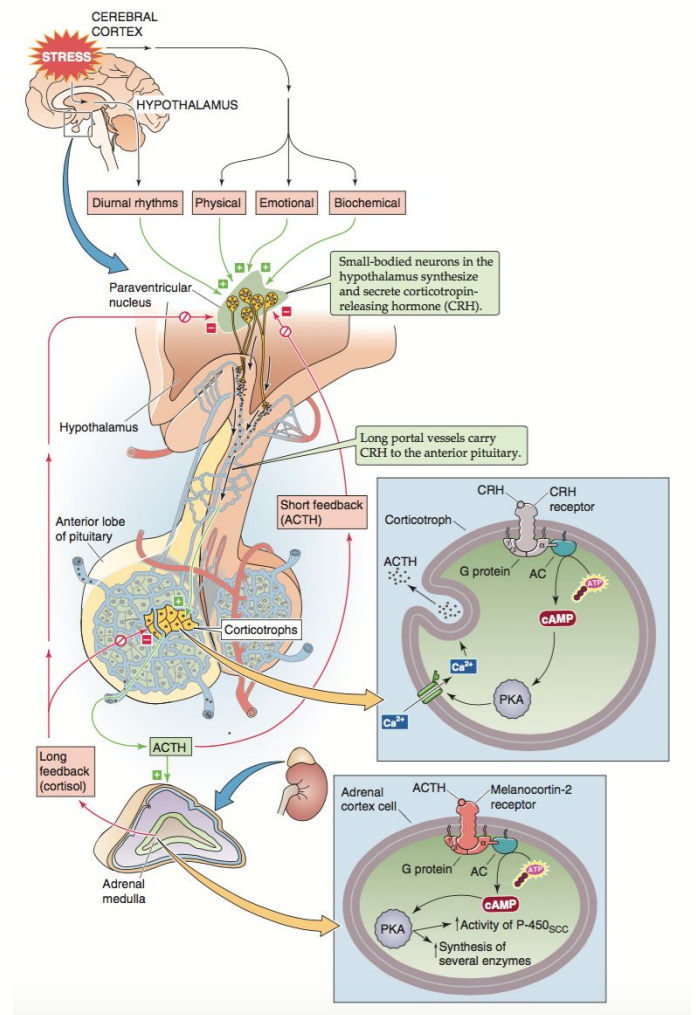
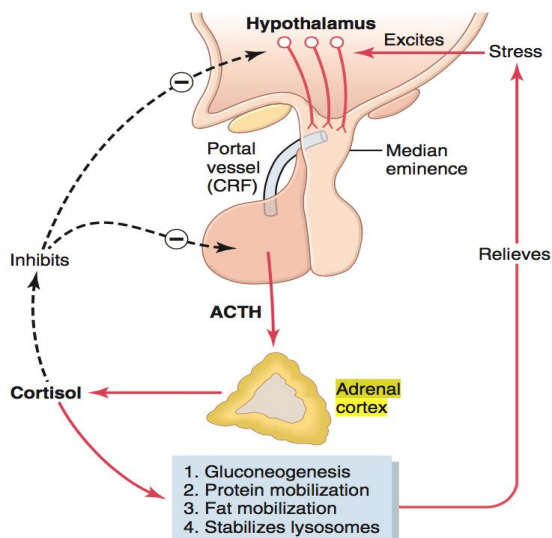
Under normala omständigheter insöndras inte dessa hormoner i tillräckligt stor mängd från hypofysen för att utgöra någon större effekt på kroppen, men när frekvensen av frisläppet av ACTH blir högt (som ex. en person med *Addisons sjukdom*) ökar de andra POMC-deriverade hormonerna i koncentration.

POMC genen är aktivt transkriberad i flera andra vävnader; ex. cellerna i dermis och i lymfatisk vävnad. I alla dessa celltyper är POMC grunden för att forma en serie mindre peptider. Den precisa typen av POMC-deriverade molekylen från en specifik vävnad beror på enzymet som finns tillgängligt i vävnaden (i bilden *PC1* och *PC2*)

## Hur stimulerar ACTH steroidsyntesen?

ACTH insöndras till blodbanan från adenohipofysen under påverkan av CRH/CRF. ACTH binder till MC2Rs på cellmembranet hos de tre lagren av binjuremärgen. Den här receptorn triggas PKA vägen (via cAMP) och ökar omvandlingen av kolesterol till pregnenolon och ökar syntesen av proteiner som krävs för kortisolsyntesen.

## Vad påverkas HPA axeln av?



## Vilka är Kortisolets effekter?

Se bilden ovan.

## Vad heter det tillstånd då man har en hypersekretion av Kortisol?

Cushings syndrom

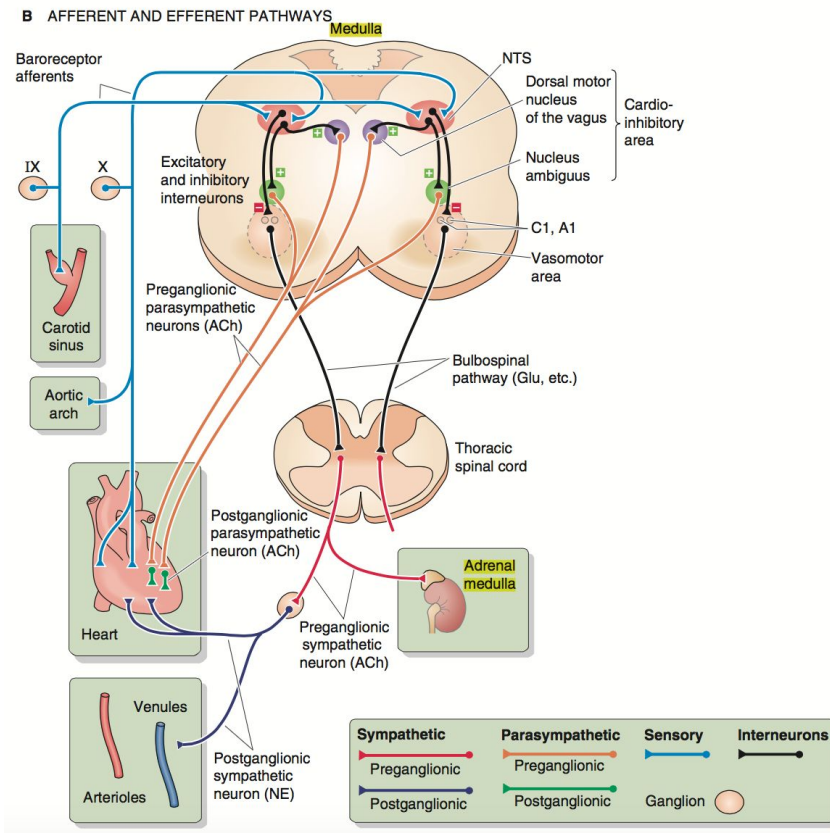
## Vad är Addison sjukdom?

Binjurebarkinsufficiens.

Brist på kortisol och aldosteron.

# BINJUREMÄRGEN

Redogör för den sympatiska innerveringen av binjuremärgen, vad är det som är särskilt med denna?



Binjuremärgen är innerverad av preganglionära sympatiska neuron och postsynaptiska målceller (krommafina celler). Istället för att ha axon som utsöndrar noradrenalin till ett specifikt målorgan så befinner sig de krommafina cellerna nära blodkärlen och insöndrar främst adrenalin till blodbanan. På detta sätt kan binjuremärgen vara med och reglera både CO och blodtrycket genom att verka på hjärtat och på blodkärlen.

## Redogör för syntesen och eliminationen av Adrenalin och Noradrenalin

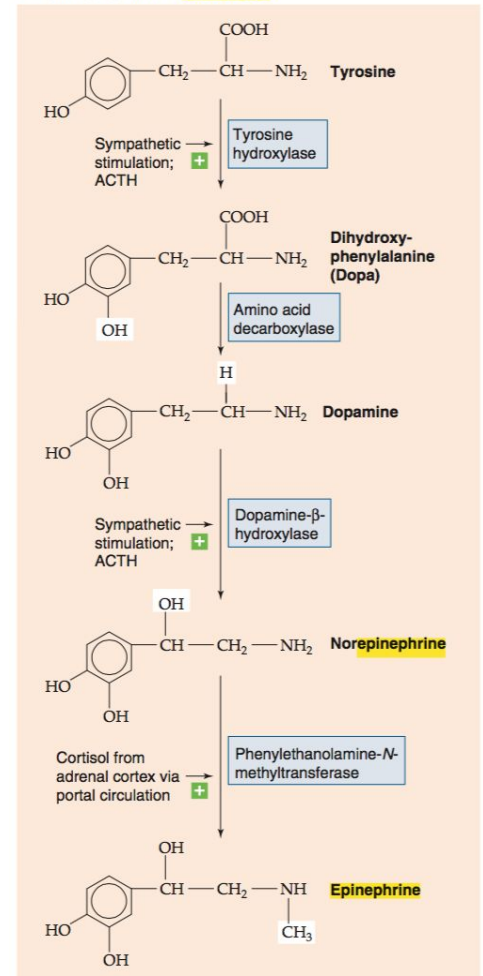
### Syntes:

Adrenalin och noradrenalin syntetiseras i binjuremärgen. De syntetiseras från aminosyran tyrosin. Det första steget i reaktionsstegen är "rate limiting step". Adrenalin och noradrenalin syntetiseras under inverkan av ACTH som har en positiv effekt på syntesen, se bild till hö.

### Elimination:

Katekolaminerna har en väldigt kort verkningsstid, adrenalin bara 10 sek. Katekolaminerna bryts ned mha av enzymer. COMT är det enzym som är ansvarigt för första steget. Detta enzym finns i höga koncentrationer i endotelcellerna i hjärtat, levern och njuren. Efter ytterligare steg skickas derivaten ut med urinen.

### A CATECHOLAMINE SYNTHESIS



## Vilka är det sympatiska systemets effekter?

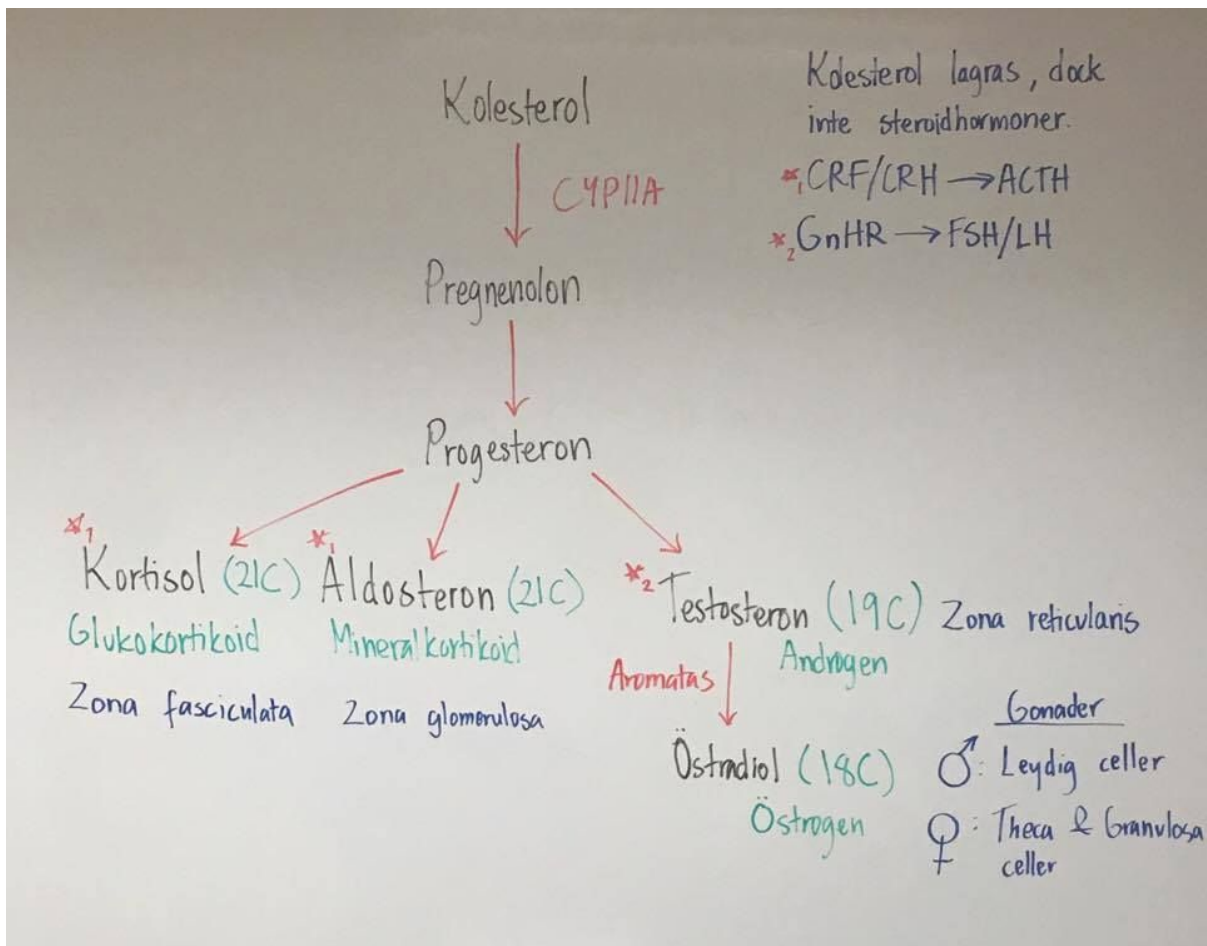
1. Ökad hjärtfrekvens och kontraktilitet (ökat blodtryck).
2. Mobilisering av energidepåer från muskler och fett (ökat blodsocker).
3. Goose bumps.
4. Dilation av pupillerna.
5. Ökad spänning hos anussfinktern och urethrasfinktern.
6. Svette

## Vad är feokromocytom?

Tumör som utgår från binjuremärgen. Den frisätter noradrenalin och adrenalin till blodbanan och ger symptom som kommer anfallsvis (man får sympaticuspåslag i tid och otid).

## STEROIDHORMONER

### Vad ger kolesterol upphov till för produkter i steroidsyntesen?



## PANCREAS

### Redogör för de Langerhanska cellöarna!

Öarna finns utspridda i pankreas (främst i svansen). Öarna består främst av fyra typer av huvudceller som producerar olika hormoner (celler ordnade efter kvantitativ förekomst):

|                |                            |  |
|----------------|----------------------------|--|
| Beta- celler   | Producerar insulin         | Det finns även andra celler (sållsynta) som producerar serotonin och andra viktiga peptider. |
| Alfa - celler  | Producerar glukagon        |  |
| Delta - celler | Producerar somatostatin    |  |
| PP-celler      | Producerar pankreas peptid |  |

## Hur verkar Somatostatin?

Somatostatin finns, för oss känt, på två ställen i kroppen. I hypothalamus och i pankreas men då i olika isoformer.

### Hypothalamus:

Somatostatin frisätts från hypothalamus ner till adenohypofysen och hämmar insöndringen av tillväxthormon (GH) och hämmar på så sätt tillväxt.

### Pankreas:

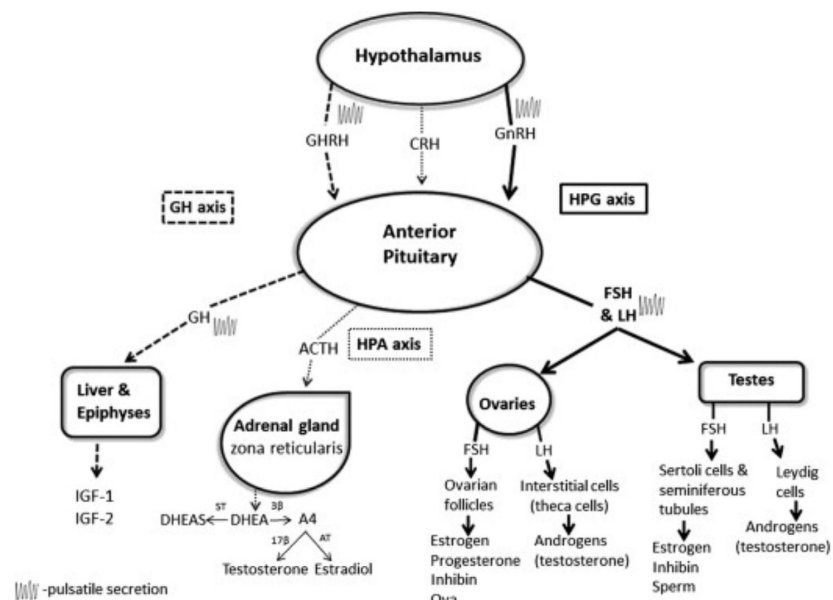
Somatostatin produceras i delta-cellerna i pankreas och har många funktioner.

1. Hämmar insöndringen av insulin och glukagon från pankreas.
2. Sekretionen av saltsyra i magsäcken (inhibering av H-cellerna som utsöndrar histamin som stimulerar HCl sekretion.
3. Hämmar upptaget av nutrienter i tarmen.
4. Hämmar insöndringen av biologiskt aktiva substanser från tumörer i pankreas och tarmen, så kallade karcinoider. Kan användas som läkemedel för att lindra symtomen vid dessa tumörer.

## PUBERTETEN

### Vilka hormonsystem är inblandade i normal pubertet?

GH-axeln  
HPA- axeln  
HPG- axeln





## Vilken hormonaxel startar puberteten?

HPG-axeln: (GnRH → frisättning FSH&LH hypofysen → påverkan på ovarier och testiklar) se ovan bild.

## Hur ändrar sig frisättningen av GnRH från Prepubertalt till Pubertetsstart?

Prepubertalt: viloläge, GnRH icke pulsatilt

Pubertetsstart: GnRH börjar utsöndras pulsatilt vilket leder till en ökning av FSH&LH

## Vilka är effekterna av LH och FSH hos Pojkar och Flickor?

| Pojkar (testiklarna)   |  | Flickor (ovarierna)   |   |
|--|--|---|---|
| FSH  | LH   | FSH   | LH  |
| Påverkar:<br>Sertoliceller och tubuli seminiferi.<br><br>Stim.<br>spermiereproduktion<br><br>Producerar inhibin som inhiberar utsöndringen av FSH. | Påverkar:<br>Leydigcellerna<br><br>Stim.<br>Produktionen av testosteron. | Påverkar:<br>Granulosacellerna<br><br>Stim.<br>Follikelutveckling och omvandlingen av androgener till östrogener. | Påverkar:<br>Thecacellerna<br><br>Stim.<br>androgenproduktion (testosteron) |

## Vilket hormon stimulerar Leydigceller? Vad frisätter Leydigceller?

LH stimulerar Leydigcellerna. De frisätter testosteron.

## Vilket hormon stimulerar Sertoliceller? Vad frisätter Sertoliceller?

FSH stimulerar sertolicellerna. De producerar spermier och inhibin (se ovan).

## Vilket hormon stimulerar Thecaceller? Vad har Thecaceller för uppgift?

LH stimulerar Thecacellerna. De producerar androgener.

## Vilket hormon stimulerar Granulosaceller? Vad har Granulosaceller för uppgift?

FSH stimulerar Granulosacellerna. De stimulerar follikelutvecklingen och omvandlingen av androgener till östrogener.

## Vad har manligt könshormon för effekt hos båda könen?

Ett av hormonsystemen (HPA- axeln) leder till mognad av binjurebarken som leder till en ökad produktion av androgener. Detta leder till könsbehåring och hudpubertet (fetare hy + finnar).

## Manliga kroppsliga förändringar under puberteten, näm en effekt hos androgener, östrogener och GH-IGF-I:

|            |   |
|------------|---|
| Androgener | Penistillväxt, pubisbehåring, hudpubertet, muskeltillväxt, axillarbehåring. |
| Östrogener | Tillväxtspurt, ökad bentäthet, avslutande av tillväxtspurt.                 |

|          |   |
|----------|---|
| GH-IGF-I | Tillväxtspurt. Ses senare hos män än hos kvinnor. |
|----------|---|

\*\*OBS alla ovan bidrar till tillväxtspurten.

### Kvinnliga kroppsliga förändringar under puberteten:

|            |   |
|------------|---|
| Androgener | Pubisbehåring, axillarbehåring och hudpubertet.   |
| Östrogener | Menarche, uterusförstoring, ökad bentäthet, flytningar, avslutande av tillväxtspurt, kvinnlig fettdistribution. |
| GH-IGF-I   | Tillväxtspurt   |

### Ungefär när börjar puberteten för: pojkar? flickor?

Flickor: 8-13 år

Pojkar: 9,5-14 år

### Vad kallas tillståndet när man går in i puberteten för tidigt?

Pubertas praecox

**Det finns 2 orsaker till för tidig pubertet: en central GnRH-beroende och en perifer GnRH-oberoende. Ge 2 exempel på en central GnRH-beroende orsak och 2 exempel på en perifer GnRH-oberoende orsaker.**

GnRH:

| Central:   | Perifer:                                 |
|------------|--|
| Hjärntumör | Binjuresjukdom                           |
| Hamartom   | Gonadsjukdom (ovarialtumör, testistumör) |

### Vad kallas tillståndet som innebär en försenad pubertet?

Pubertas tarda

**Försenad pubertet kan ha 2 orsaker: gonadotropinbrist eller gonadsjukdom. Ge 2 exempel på vad som kan leda till gonadotropinbrist och 2 saker som kan ge gonadsjukdom.**

| Gonadotropinbrist (brist FSH/LH) | Gonadsjukdom (sjukdom i ovarier/testis) |
|----------------------------------|---|
| Hjärntumör                       | Kromosomrubbing (Turners, Klinefelters) |
| Lågt BMI                         | Strålning eller cytostatiska            |

### Var styrs den centrala puberteten (äkta) ifrån och av vilka hormoner?

Den styrs från hypothalamus (GnRH) → FSH&LH

### Vad kallas perifer pubertet med ett annat ord?

Pseudopubertet (oäkta pubertet). Onormala anledningar till pubertetstart, den startar inte centralt utan perifert. Kan bero på tumör i gonaderna.

### Vad är IGF-1, vad gör IGF-1 och vad är IGFBP-1?

| IGF-1  | IGFBP-1  |
|--|--|
| Är ett tillväxthormon och har insulinliknande effekter. Utsöndras vid GH.        | Binder IGF-1 med hög affinitet för att undvika den insulineffekt som IGF-1 annars har.   |
| Det har en anabolisk effekt och stimulerar tillväxt hos barn fram tills tonåren. | IGFBP1 inhiberas av Insulin, ej av GH och behövs för dynamisk reglering av IGF-bindning. IGFBP1 passerar endotelbarriärer fritt och kan således verka även på perifert producerande IGF. |

### Ge 2 exempel på varför man kan ha låg GH-effekt?

Kan orsakas av underutvecklad hypofys (hydrocefalus), monogena sjukdomar såsom GHRHR-defekt. Syndrom (Prader-Willi syndrome, Turner syndrome/SHOX-defekt), tumörsjukdom (kraniofaryngeom),  
Förekommer ofta i kombination med brist på ett/flera eller alla hypofyshormoner

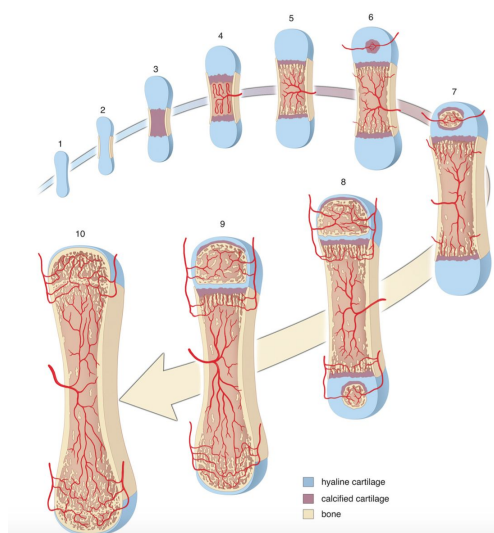
### Vad är Laron Syndrome?

Mutation i GH-receptorn. Ger defekt signalering nedströms när GH binder in. Ger dvärgväxt och ökad insulinkänslighet. Går att behandla med en rekombinant IGF-1 analog.

## TILLVÄXT

### Var sker längdtillväxten?

Sker i skelettets tillväxtzoner. Tillväxtplattorna (epifysplattorna)



### Vad är endochondral ossifikation?

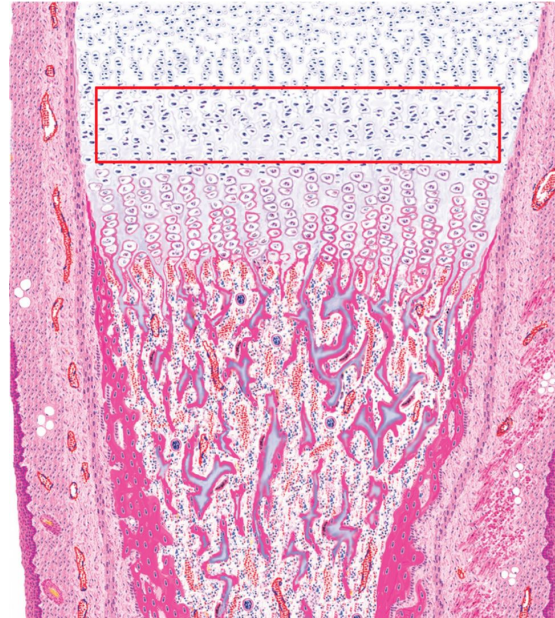
Indirekt benbildning där man utgår från brosk.

Ses i långa rörben, som anläggs som broskmodeller av hyalint brosk. Brosket kommer med tiden förkalkas och därefter falla sönder. Samtidigt tränger det in kärlrik mesenkymvävnad, som bryter ned det förkalkade brosket och ersätter det med ben.

Brosket trängs efter hand undan och blir till slut bara kvar som ledbrosk på benändarna. Tillväxten och den indirekta benbildningen sker i epifysplattorna. En histologisk bild över indirekt benbildning ses nedan. Vid endochondral ossifikation förändras cellerna i olika lager.

Zonerna uppifrån och ned.

1. Vilozon
2. Proliferationszon (cellerna hamnar i myntrullar)
3. Hypertrofizon (cellerna hypertrofierar)
4. Förkalkningszon (kondrocyter genomgår apoptos)
5. Resorptionszon (kondroklastor fagocyterar det nybildade brosket)
6. Förbeningszon (kärl, osteoblaster, osteocyter, osteoklastor)



### Vilka tecken i tillväxtkurvan kan vara tecken på sjukdom?

+/- 2 SD är inom det normala.

1. Plötslig viktökning som inte följs av en längdökning (hypothyreos, cushings)
2. Gradvis tillväxtavplaning (tillväxthormonbrist)
3. Plötslig tillväxtavplaning (psykosociala orsaker, glutenintolerans)
4. Tillväxt långt ifrån den genetiska potentialen (som bestäms utifrån längd/viktcurvan)
5. Plötslig längdtillväxt (gigantism, överskott GH)

### KALCIUM – hormonell reglering

#### Nämn 3 betydelsefulla funktioner kalcium har i kroppen

1. Exocytos ← Nervimpulstransmission & muskelkontraktion
2. Bloodkoagulation
3. Intracellulära signaler
4. *Hormonsekretion*
5. *Enzymaktivitet*

#### Vad kan låga kalciumnivåer leda till (ange 3 saker)?

1. Ökar permeabiliteten för  $\text{Na}^+$
2. Ökar retbarheten / aktionspotential
3. Kontraktion - tetani (muskelkramper vilket är ett kännetecken för stelkramp)

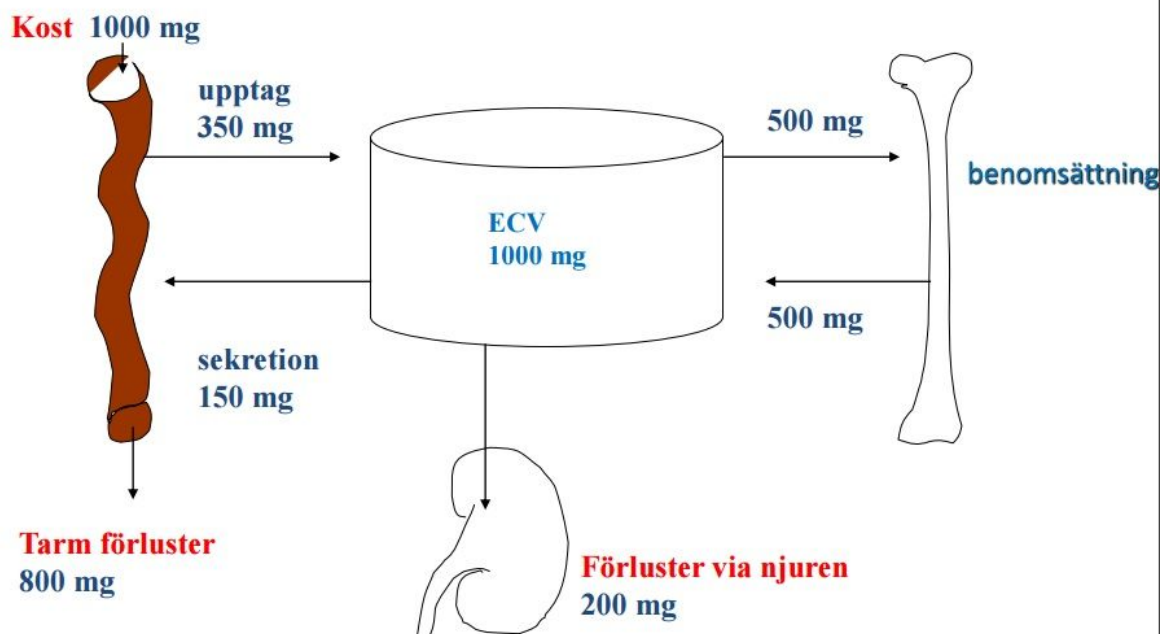
(Sänkt  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ECV}}$  leder till ökad  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -permeabilitet (alloster reglering) → Progressiv depolarisering, involuntär muskelsammandragning → Trosseaufenomenet)

#### Var finns majoriteten av kroppens kalcium?

Totalt 1000 - 1200 g där koncentrationen reglerar *tight* via kalciumhomeostasen

| Skelettet     | ICV  | ECV                | S-Calcium    | Proteinbundet                                       | Fritt Ca <sup>2+</sup> samt jonerat      |
|---------------|--|--------------------|--------------|---|--|
| 99% av totala | 1% i extra&intracellulära:<br>10 <sup>-7</sup> M | 10 <sup>-3</sup> M | 2.15-2.50 mM | Knappt 50%<br>(albumin vilket<br>är<br>pH-beroende) | 1,15-1,33 mM<br>(fysiologiskt<br>aktivt) |

## Kalciumomsättning



### Vad händer med totala S-Calcium vid en respiratorisk alkalos?

Vid respiratorisk alkalos (dvs. hyperventilering) det totala S-Calcium oförändrat.

### Vad händer med joniserat (S-Ca<sup>++</sup>) vid en respiratorisk alkalos? Varför?

Det joniserade S-calcium (Ca<sup>++</sup>) sjunker pga. ökad bindning till albumin! Dvs, Ca<sup>++</sup> bindning till albumin är beroende av pH.

### På vilka 2 platser lagras fosfat i människokroppen?

1. Ben
2. Mjuk Vävnad

### Hur utsöndras fosfat ur kroppen?

Via njuren

### Hur mycket av S-Fosfat är proteinbundet?

Ca. 12%

### Vad är ett annat namn för överfunktion av bisköldkörtlarna?

## Hyperparathyroidism

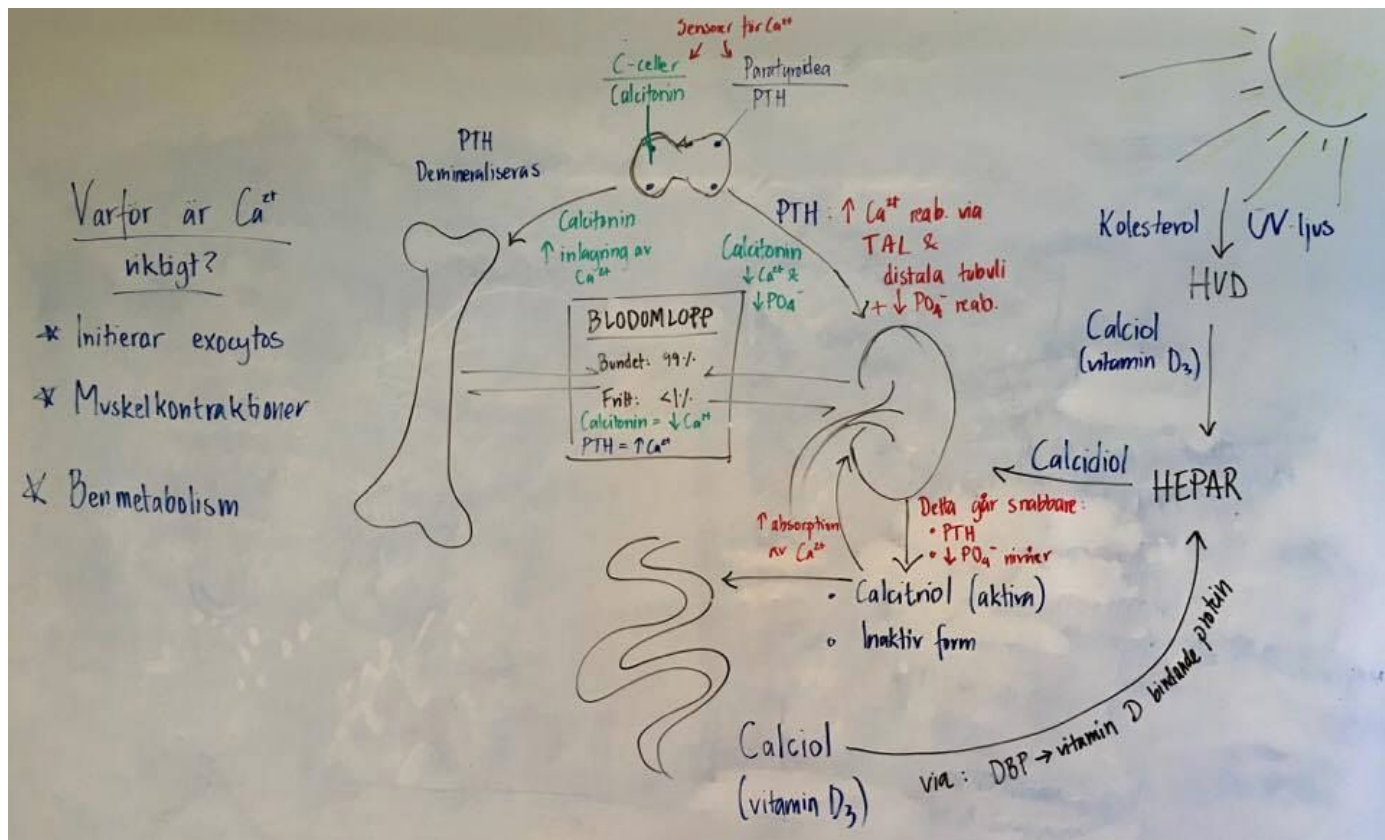
### Vad är skillnaden mellan primär och sekundär överfunktion av bisköldkörtlarna?

|          |  |
|----------|--|
| Primär   | Direkt korrelation kring den sjuka bisköldkörteln (ex. tumör)  |
| Sekundär | Överproduktion pga sekundär orsak som ger lågt calcium <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malabsorption</li> <li>- Njurinsufficiens</li> <li>- D-vitaminbrist</li> </ul> |

### Vad är PTH:s (främsta) roll i kroppen?

Bibehålla konstant blodcalciumnivå

### Vad händer med vitamin D-metabolismen, skelettet och njurfunktionen vid hypocalcemi (d.v.s. ökad PTH-utsöndring)?



### Näm 3 effekter som PTH har på njurarna

|   |  |  |
|---|--|--|
| Återresorption av fosfat (proximala + distala tubuli) | Återresorption av kalcium (distala nefronet) | 1 $\alpha$ -hydroxylas enzymaktivitet (proximala tubuli) vilket ger ökad calcitriol = 1,25 dihydroxy vitamin D |
|---|--|--|

## Vad har PTH för effekter på benvävnad?

|   |   |   |
|---|---|---|
| Ökad expression av RANK-L från osteoblast.<br>(RANK-L= osteoklast-differentiating factor) | <b>Kontinuerligt</b> högt PTH ger osteoklastaktivering, ökad bennedbrytning | Intermittent hög <b>topp</b> av PTH stimulerar osteoblaster → ökad benformation |
|---|---|---|

## Vad har ökat kalcium för effekt av PTH:s genexpression och parathyroideas cellproliferation?

Calcium reglerar PTH-sekretionen via **CaR**, vilket är en G-proteinkopplad receptor.

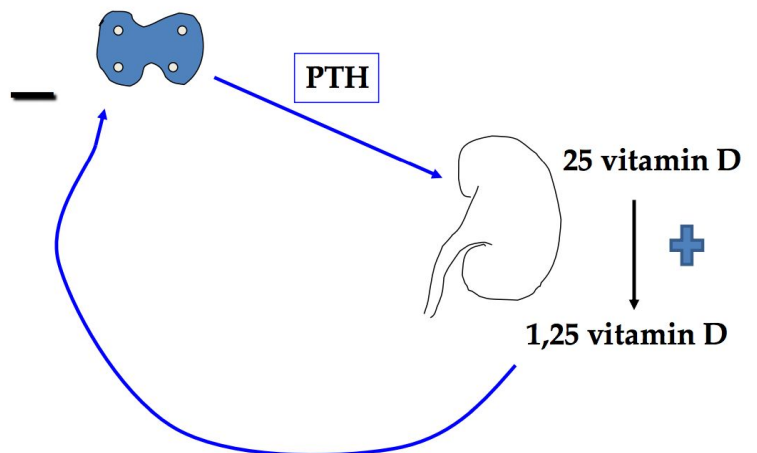
- **Inaktiverande** mutation ger hypercalcemi och hypocalciuri (FHH → familjär hypocalciurisk hypercalcemi)
- **Aktiverande** mutation ger hypocalcemi och hypercalciuri (pseudohypoparathyroidism)

## Vad har ökat 1,25-dihydroxyvitamin D för effekt på PTH:s genexpression och parathyroideas cellproliferation?

Ett förhöjt värde av 1,25-dihydroxyvitamin D ger två utslag:

1. PTH genexpression ↓
2. Parathyroidea cellproliferation ↓

Detta via negativ feedback →



## Vilken typ av hormon är vitamin D?

Steroidhormon!

## Vilken effekt har vitamin D på tarmen?

Ökar absorption av kalcium och fosfat från kosten

## Vad är Fibroblast Growth Factor-23? Var bildas det? Vad har det för effekt på fosfatutsöndringen?

FGF-23 är ett hormon som är kalcium och fosfatreglerande. Bildas i osteoblasten → ökar utsöndringen i urinen. (Hämmer  $1\alpha$ -hydroxyleringen av 25-OH-vitaminD)

## Vad leder sjukligt höga nivåer av FGF-23 till?

1. Låg fosfat i blodet
2. Rakit-osteomalaci

Exempel på sjukdomar: X-bunden hypofosfatemisk rakit och onkogen osteomalaci. Se bild nedan.



## Kalcitonin

### **Var produceras det?**

Producers i glandula thyroideas parafollikulära celler (c-celler).

### **Vilken målcell har kalcitonin?**

Kalcitonin inhiberar osteoklastens funktion i ben (bryta ned benvävnad).

### **Vad har kalcitonin för huvudsaklig effekt i kroppen?**

Hämma nedbrytningen av ben och därmed sänka  $Ca^{2+}$  halten i blodet. Kalcitonin ökar även upptaget av  $Ca^{2+}$  i benvävnad

### **Vad stimulerar utsöndring av kalcitonin?**

Utsöndringen av kalcitonin regleras av  $Ca^{2+}$  halten i serum. Gastrointestinala hormoner kan också öka utsöndringen av kalcitonin.

## OSTEOPOROS

### **Vad är osteoporos?**

Benskörhet. Nedsatt hållfasthet i skelettet till följd av brist på benvävnad. Benkvalité och benkvantitet.



## Är det vanligare att män eller kvinnor drabbas av osteoporos?

Kvinnor. Varannan kvinna och var 4:e man.

## Vad är en osteoporosfraktur?

1. Fraktur efter ett fall från stående eller lägre
2. Fraktur under förhållanden som normalt ben skulle klara av.

## Vilka 3 lokalisationer är vanliga för osteoporosfrakturer?

Höftfraktur, kotfraktur och distala radiusfrakturer

## Vad är skillnaden mellan primär och sekundär osteoporos?

|                     |  |
|---------------------|--|
| Primär osteoporos   | postmenopausal benförlust och åldersrelaterad benskörhet. Man når ett max i andel benmassa "peak bone mass". Efter detta sker en nedgång årligen i bentäthet tidigare hos kvinnor än hos män (hos kvinnor börjar det i klimakteriet) och först vid 65 ligger den årliga nedgången på samma nivå. Detta förklarar varför kvinnor drabbas i större utsträckning. |
| Sekundär osteoporos | Benskörhet orsakad av bakomliggande orsaker såsom sjukdom och/eller läkemedelsbehandling   |

## Näm 3 faktorer som påverkar Peak Bone Mass?

Undervikt, anorexia nervosa, tarm eller njursjukdom, ovanliga sjukdomar såsom cystisk fibros, även försenad pubertet.

## Näm 3 exempel på hormonell reglering av benomsättningen som leder till ökad bennedbrytning.

1. Östrogenbrist eller androgenbrist ger en ökad osteoclast-rekrytering via ökning av cytokiner, bla IL-6.
2. Höga doser kortison (ger ffa trabekulär benförlust) eller alkoholöverkonsumtion hämmar osteoblasten.
3. Fler BMUs, basic multicellular units aktiveras vid:
  - Hypertyreos
  - Hyperparathyroidism (ffa kortikalt ben förloras) (ökat PTH → ökad bennedrytning via osteoklaster
  - Hypervitaminos D

**PTH kan antingen öka kontinuerligt (som vid primär hyperparathyreoidism) eller intermittent. Effekten PTH har kommer att skilja sig beroende på om ökningen är kontinuerlig eller intermittent. Beskriv hur.**

|       |   |
|-------|---|
| RANKL | Aktiverar osteoklasterna genom att binda in till dess receptor RANK. Har som funktion att sköta differentiering och aktivering av osteoklasten. |
| OPG   | Osteoprotegerin hindrar inbindningen av RANKL till RANK genom att den binder  |

|            |   |
|------------|---|
|            | till RANKL istället. Enligt wikipedia beskrivs den som ett "lockbete" för RANKL.  |
| Osteoblast | De syntetiserar ben från brosk. Bildar massa BEN :D   |
| Osteoklast | Bryter ned benvävnad genom att utsöndra H+ joner. De har en viktig roll i att bibehålla, reparera och göra om ben. De ser också till att hålla nivån av Ca <sup>2+</sup> i blodet på en bra nivå. |

|                     |   |
|---------------------|---|
| Kontinuerlig ökning | Ger ökat uttryck av RANKL och minskat uttryck OPG → ökad aktivitet hos osteoklasten och osteoblasten → minskad benmassa (framförallt i kortikala ben) |
| Intermittent ökning | Ger minskat uttryck RANKL och ökat uttryck OPG → kraftigt ökad osteoblast aktivitet och hämning av osteoklastaktivitet → ökad benmassa.               |

### Beskriv 3 delar av en osteoporosutredning

- Bentäthetsmätning (DXA)
- Blodprover
- FRAX- riskbedömning (fracture risk assessment tool) ett formulär typ som man fyller i.

### Vad är bentäthetsmätning och vad används det för?

Lågdosröntgen med två energinivåer och sedan mäts den relativa attenueringen som passerar patienten. Mäta bentäthet. På röntgen ser man ben pga att strålningen studsar. Har man låg bentäthet passerar mer strålning än om man har normal.

### Nämn 3 påverkbara och 3 icke påverkbara riskfaktorer för osteoporos.

| Påverkbara  | Icke påverkbara  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alkoholexcess</li> <li>- Rökning</li> <li>- Dålig nutrition</li> <li>- Fysisk inaktivitet</li> <li>- Lågt BMI</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kvinnligt kön</li> <li>- Ärftlighet</li> <li>- Tidigt menopaus</li> <li>- Tidigare fraktur</li> <li>- Kortisonbehandling</li> </ul> |

### Nämn 2 icke-farmakologiska behandlingar av osteoporos.

- Se till att man får i sig adekvata mängder av Ca<sup>2+</sup> och D-vitamin i kosten.
- Regelbunden viktbärande/muskelstärkande träning
- Sluta röka om man röker

### Nämn 2 sjukdomar som påverkar/kan ha lett till osteoporos.

Hypogonadism (androgen och östrogenbrist), primär hyperparathyroidism (ökat PTH) , hyperthyreos.

### Ett sätt att behandla osteoporos är att hämma benresorptionen med t.ex. bisfosfonat. Vad har bisfosfonat för effekt?

Bisfosfatet binder osteoklasten och byggs in i hydroxylapatiten (byggs in i benet). Hydroxylapatiten

kallas den vävnad som ben består av.

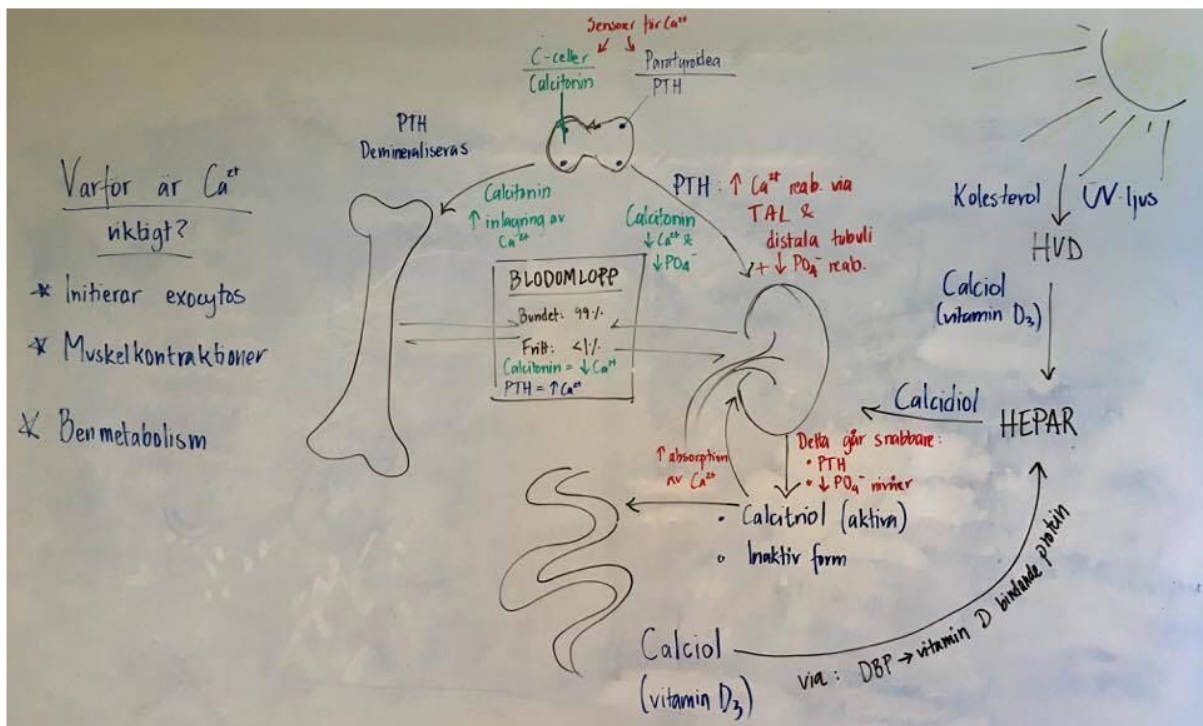
### Ett sätt att behandla osteoporos är att hämma benresorptionen. Nämn ytterligare ett sätt.

Stimulera benformation genom att ex. använda sig av en PTH- analog (Teriparatide)

### Vad är problemet vid långtidsbehandling med benresorptionshämmare?

Benresorption och benformation är tätt kopplade så efter 1-2 års benresorptionshämmning blir också benformationen hämmad.

### Beskriv hur vitamin D aktiveras och omvandlas till aktivt vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D)? Vilka organ är viktiga i vitamin D-aktivering?



Kolesterol omvandlas mha solen i huden till Calcitriol. I levern omvandlas sedan Calcitriol till Calcidiol. I njuren omvandling Calcidiol till Calcitriol (aktivt vit D3). Calcitriol ökar absorptionen av  $\text{Ca}^{2+}$  och fosfat i tarmen.

Calcitriol kan även intas via födan och tas upp i tarmen för att sedan transporteras till hepar mha DBP (vit D bindning protein) och omvandlas i hepar till calcidiol osv. osv.

### Nämn 3 orsaker till Vitamin D-brist.

- Bristande solexponering
- Otillräckligt D-vitamin innehåll i kosten
- Problem med upptag från tarmen

### Vad leder brist på kalcium och/eller vitamin D till?

- Brist på kalcium och/eller D-vitamin orsakar sekundär hyperparatyreoidism (SHPT) med ökad benresorption (ökat PTH).

- Svårare brist på D-vitamin ger risk för osteomalaci (mjukt skelett) med myopati (muskelsvaghet) och bristande mineralisering av skelettet.

**Om du har svår brist på D-vitamin löper du ökad risk att utveckla ett visst tillstånd. Vilket?**

Se ovan, osteomalaci

**Näm 3 symptom på uttalad D-vitaminbrist hos vuxna.**

1. Proximal myoplati med svaghet.
2. Ökad frakturbenägenhet (osteomalaci)
3. Gångsvårigheter
4. Muskel/ skelettvärk – symmetrisk, lokaliserad ländrygg, bäcken, lårben

**Vad är en: osteoblast, osteocyt och osteoklast?**

|            |   |
|------------|---|
| Osteoblast | De syntetiserar ben från brosk. Bildar massa BEN :D. En osteoblast som stängts in kallas osteocyt.  |
| Osteocyt   | Osteocyt bildas av osteoblasten, bygger upp benvävnaden i skelettbenen. Osteocytcellerna står i förbindelse med varandra genom utskott, och kan genom dessa uppfatta belastningar på benvävnaden och därigenom stimulera bentillväxt. Byggs in i benet. |
| Osteoklast | Bryter ned benvävnad genom att utsöndra H+ joner. De har en viktig roll i att bibehålla, reparera och göra om ben. De ser också till att hålla nivån av Ca <sup>2+</sup> i blodet på en bra nivå.   |

**Vilken huvudfunktion har osteoblasten? Näm ytterligare två funktioner.**

1. Stimulera produktion av benvävnad. En osteoblast som stängts in kallas osteocyt.
2. Receptorer för parathyroidea hormon.
3. Bildar matrix
- 4.

*KOMMER INTE PÅ MER.....*

**Näm 3 funktioner som osteocyten har.**

1. Stimulera bentillväxt genom att känna av miljön (belastning).
2. Kan bilda ny benvävnad (inte mycket dock)
3. Skapar små kanaler canaliculi så att blodet kan försörjas med blod.

**Beskriv stegen i indirekt benbildning.**

Finns förklarat i tidigare lärandemål. "Endochondral ossifikation"

**Beskriv stegen i direkt benbildning.**

Utgår EJ från en broskmodell. Förekommer under fosterutvecklingen i skallens platta ben, ansiktsben, underkäke och nyckelben. Odifferentierade mesenkymceller som är förprogrammerade att bli osteoblaster (= osteoprogenitorceller) kondenserar och blir omogna benceller, s.k. osteoblaster, som börjar producera extracellulär matrix (= osteoid), som främst består av kollagen I. Osteoiden kommer efterhand att förkalkas och blir därmed ben. När osteoblasterna är helt inneslutna i sin matrix utvecklas utskott och cellerna kallas för osteocyter, vilka är mogna benceller. Osteocyternas utskott går i små kanaler (= canaliculi) i benet och cellerna kommunicerar med varandra genom gap

junctions (connexiner). Detta ger möjligheter för osteocyterna att livnära sig från blodet i den Haverska kanalen.

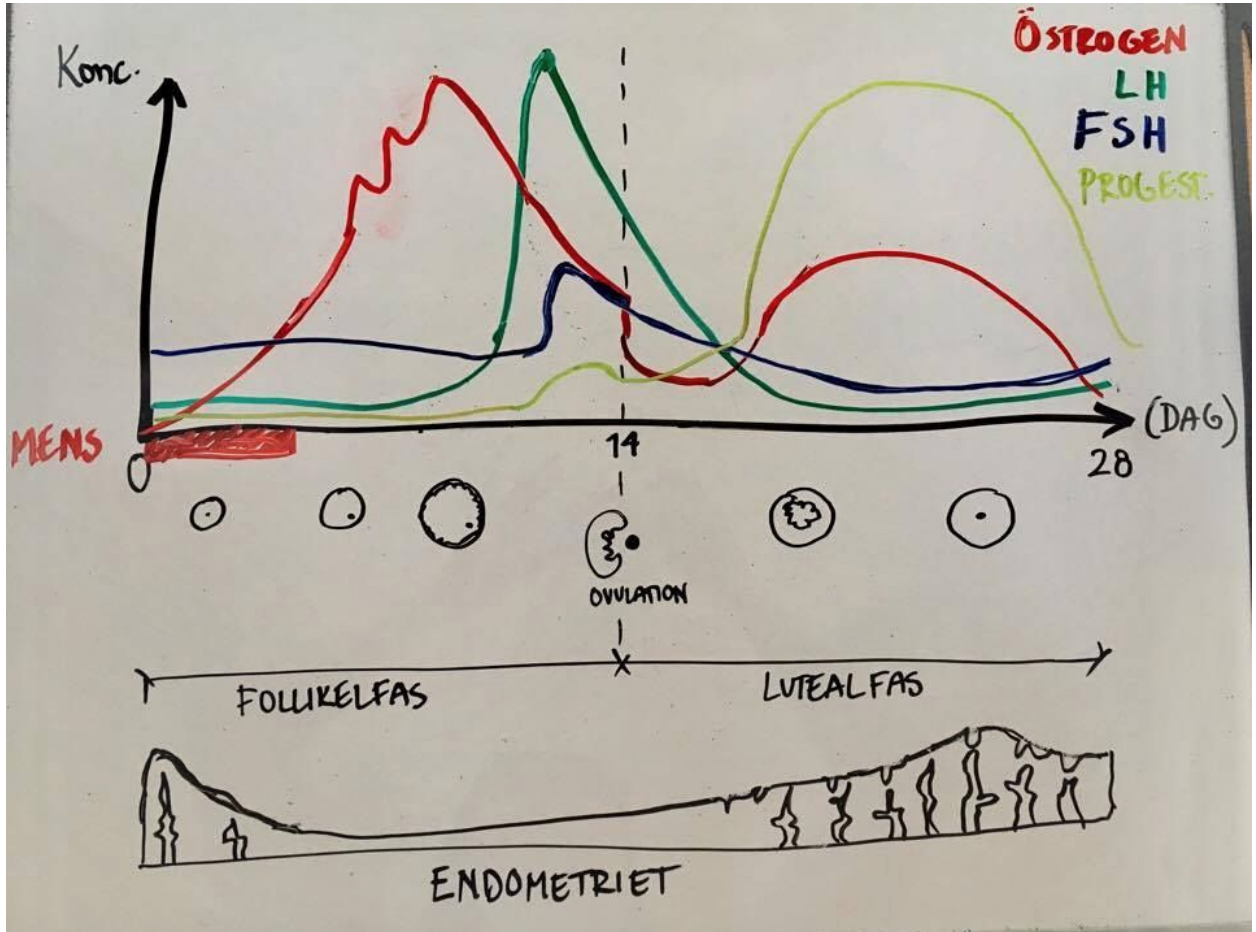
**Vilken typ av kollagen är vanligast i benmatrix?**

Typ I kollagen.

**Vilken sjukdom är förknippad med en mutation i kollagen-1-genen?**

Osteogenesis imperfecta

**MENSCYKELN**

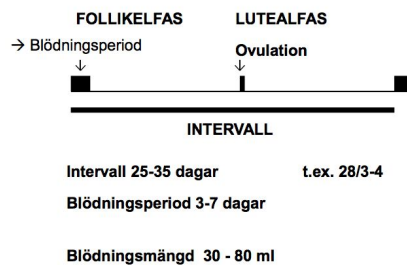


**Vilka är de reproduktiva perioderna i en kvinnas liv?**

Efter att en kvinna har fått sin första menarche är hen fertil/reproduktiv tills menopaus/klimakteriet.

**Under vilken fas inträffar ovulationen?**

Luteala fasen (var god se första bilden också)



## Vilka hormoner reglerar menscykel?

Gn-RH → LH & FSH → Östrogen & Progesteron → Lokala faktorer

1. Gonadotropin-frisättande hormon (GnRH)
2. Follikelstimulerande hormon (FSH)
3. Luteiniserande hormon (LH)
4. Östrogen
5. Progesteron

Målorganet är *endometriet*:

DAG 1-14 : Östrogen-dominerat → proliferativ fas

DAG 15-28: Progesteron-dominerat → sekretorisk fas

|      |   |
|------|---|
| GnRH | Ett hormon som finns hos både män och kvinnor. Det har en halveringstid på 3-6 min, är inte proteinbundet.<br>Det är en decapeptid, syntetiseras i <i>nucleus arcuatus</i> . Frisättningen av GnRH från hypothalamus reglerar produktionen av gonadotropiner i hypofysen och dessa gonadotropiner är ansvariga för gonadernas utveckling och tillväxt i vertebrater. De frisätts från hypothalamys i ett <i>pulsatilt</i> mönster (60-320 min intervall). Detta påverkas av noradrenalin, serotonin, dopamin, endorfiner, östrogen och progesteron. <i>Om pulsatiliteten stoppas, tex. genom behandling med en GnRH analog får man en medicinsk kastration.</i> |
| FSH  | Det är ett glykoprotein med en molekylvikt på ca. 30kD. Proteinet är en dimer med 2 polypeptidenheter (alfa och beta). Samma alfa enhet (92 aminosyror) finns även hos LH, humant chorion gonadotropin (hCG) och tyreoideastimulerande hormon (TSH). Betaenheten skiljer sig däremot och bestämmer den biologiska och immunologiska specificiteten. FSH har en beta enhet på 118 aminosyror, vilket ger dess specifika biologiska funktion, och innehåller bindningsstället för FSH-receptorn. Hos kvinnor kontrollerar FSH de växande folliklarna.   |
| LH   | Det är ett glykoprotein på ca. 30kD. LH har en beta enhet på 121 aminosyror som medför interaktionen med LH-receptorn. Både FSH och LH insöndras av de basofila cellerna i främre hypofysen (adenohypofysen) som svar på GnRH som produceras i hypothalamus. Hos både män och kvinnor kontrollerar FSH och LH utvecklingen och underhållet av gonaderna, vilket i sin tur producerar steroidhormonerna. Hos kvinnor styr LH sekretionen av östrogen och progesteron (sam androgener) från ovariet. LH triggat ovulationen.  |

## Vilka faktorer påverkar den pulsatila frisättningen av GnRH?

De frisätts från hypothalamys i ett *pulsatilt* mönster (60-320 min intervall). Detta påverkas av noradrenalin, serotonin, dopamin, endorfiner, östrogen och progesteron. *Om pulsatiliteten stoppas, tex. genom behandling med en GnRH analog får man en medicinsk kastration.*

## Vad kontrollerar FSH hos kvinnor?

Hos kvinnor kontrollerar FSH de växande folliklarna.

## Vilket hormon styr sekretionen av östrogen och progesteron och androgener från ovariet och triggat ovulationen?

Hos kvinnor styr LH sekretionen av östrogen och progesteron (sam androgener) från ovariet. LH triggat ovulationen.

## Vilka är de viktigaste könssteroiderna hos kvinnor?

Östrogener och progesteron är traditionellt de viktigaste könssteroiderna hos kvinnor, men androgener är också viktiga bla. för libido (betyder livsenergi & kraft → sexuell drift).

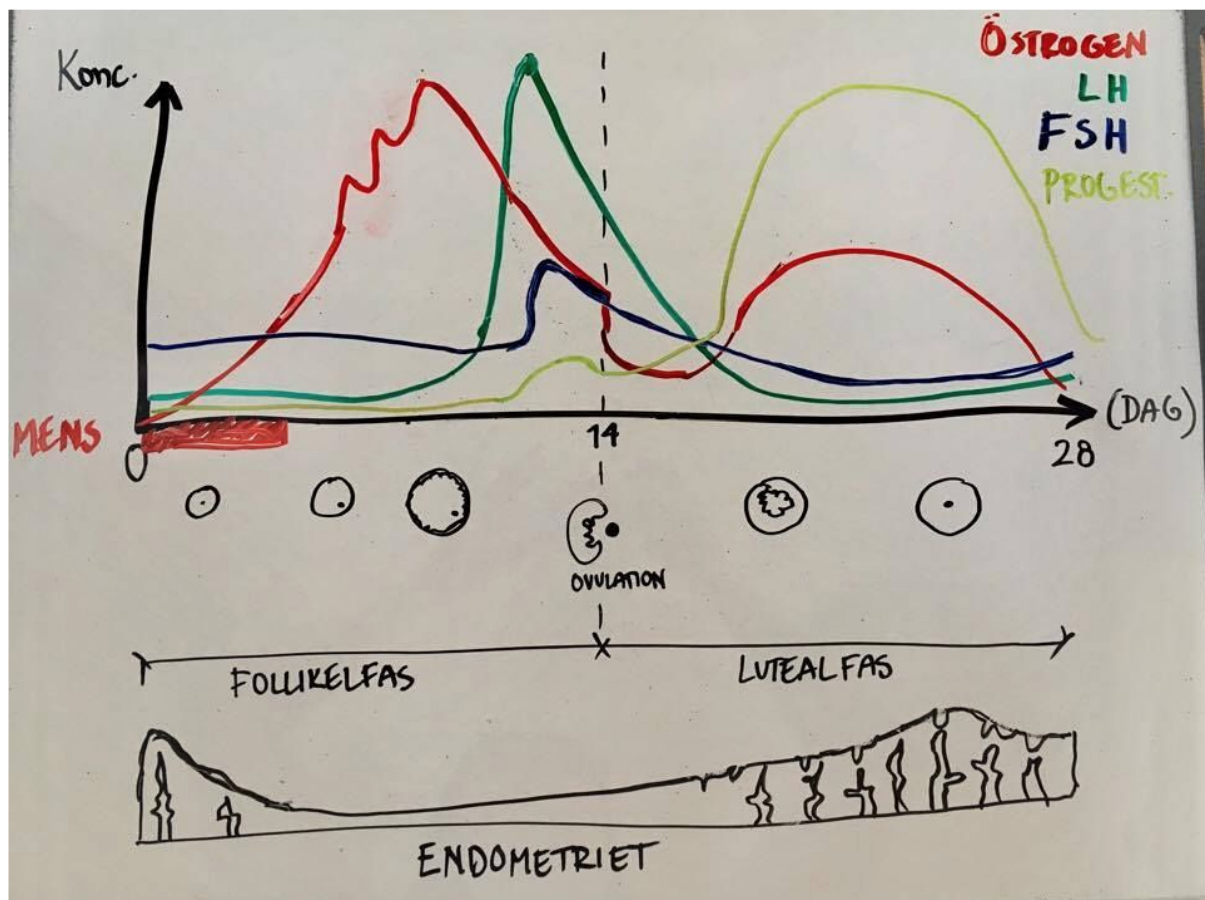
### Vilka är östrogenets effekter?

1. Funktion och tillväxt av inre genitalia
2. Tillväxt av yttre genitalia
3. Bröstutveckling (körtelgångar)
4. Fettdistribution
5. Tillväxtpurten
6. Ökat upptag av kalcium i ben
7. Sänkning av kolesterolnivåer i blod
8. Ökad vaskularisering i huden
9. Breddning av bäckenet inför förlossning

### Vilka är progesteronets effekter?

1. Implantationen
2. Ökad kroppstemperatur
3. Stimulerar bröstkörtel utvecklingen under puberteten och graviditet
4. Hämmar myometriekontraktioner

### Hur regleras menscykeln?



**Dag 1:** I varje menscykel börjar en cohort av primordialfolliklar att tillväxa

**Dag 2:** FSH stimulerar follikeltillväxten; FSH stimulerar aromatas aktivitet i GC → ökad östradiolsyntes; FSH+E2 stimulerar uttrycket av FSH receptorer i follikeln

**Dag 6:** FSH svaret är som högst, lite högre nivåer av östradiol produceras; den ökande östradiolnivån leder till minskad FSH frisättning; enbart den follikel som har flest FSH receptorer kommer att fortsätta växa

**Dag 7-11:** selektion av ledande follikel

**Dag 12:** preovulatorisk follikel; LH-receptorer måste uttryckas i granulosa cellerna för att få en ovulation; höga östradiolnivåer i mer än 50t triggas den positiva feedbackmekanismen för LH frisättning

**Dag 14:** LH-peaken (preparation för meios; luteiniseringen av granulosa cellerna börjar; många faktorer samarbetar för att follikelskalet skall rupturera)

**Dag 14:** *Ovulationen*; 12-14h efter LH peaken; 24-36h efter E2 peaken; ofta nattetid.

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Tidig lutealfas</b> | GC utvecklas och ackumulerar fett (lutein, börjar redan före ovulationen); även TC deltar i utvecklingen av corpus luteum              |
| <b>Corpus luteum</b>   | Beroende av LH stöd; producerar E2 och P; P topp 8 dagar efter ovulation; utan befruktning går CL i regress 9-11 dagar efter ovulation |
| <b>Mitt lutealfas</b>  | P + E2 hämmar follikeltillväxt; vid graviditet kommer hCG att stimulera CL funktion tills hormonproduktion från placenta etablerats    |
| <b>Sen lutealfas</b>   | P + E2 nivåerna sjunker vid luteolysen; då E2 nivåerna är mycket låga börjar FSH nivån stiga igen (ca 2 dagar före mens)               |

*Låga* östradiolnivåer → negativ feedback → minskad FSH frisättning

*Höga* östradiolnivåer → positiv feedback → stimulerad LH frisättning

*Inga* hormoner → ingen feedback → ökad FSH frisättning

*Negativ feedback* större delen av menstruationscykeln

*Positiv feedback* dag 12-14 av menscykeln

### **Varför släpper bromsen på hypothalamus vid puberteten?**

Grad av fettinlagring samt nutritionsstatus → leptinnivåer

*Före puberteten är det en "broms" på hypothalamus, vid puberteten släpper bromsen vilket medför att den pulsatila GnRH sekretion börjar.*

### **Vad kan menopausen medföra för symtom?**

1. Atrofi av bröstvävnaden
2. Torra slemhinnor
3. Humörsvängningar
4. Värmevallningar
5. Osteoporos

Ett år utan menstruation och medelålder 51