

1. Hjärtat

Frank-Starlings mekanism, effekt på hjärtats kontraktionskraft:

En förläggning av hjärtmuskeln sakromerer → en förbättrad förmåga att utveckla kraft = kammaren kan alltså generera en större kraft vid en ökad fyllnadsgrad.

- Detta pga. att överlappen mellan aktin och myosin i hjärtmuskeln blir mer optimal ju mer kammaren sträcks.
- Dessutom leder en sträckning av sakromererna till att den plattas ut och aktin och myosin kan nå varandra bättre, och känsligheten för Ca^{2+} i muskelcellen ökar.

Hjärtmuskel VS Skelettmuskeln

- I hjärtat ökar den aktiva kraften ju längre muskelcellen blir
- I skelettmuskeln är den aktiva kraften lägre i ytterläge än i mitten av rörelseomfånget pga. överlappen mellan aktin och myosin är bättre där.
- Det Ca^{2+} som behövs för kontraktion finns redan inne i skelettmuskelcellen, men ett inflöde krävs för aktivering i hjärtmuskelcellen

Hjärttoner

1. AV-klaffarnas stängning: Mitralis & tricuspidalis
2. Semilunarklaffarnas stängning
3. Den snabba fyllnadsfasen
4. förmakskontraktion

EKG

P: Depolarisation av förmak → initierar förmakskontraktion → fyllnad av kammare

QRS: Depolarisation av septum (Q), H/V kammare (R), övre basala delarna (S) – initierar kammarkontraktion. (sker innan den isovolumetriska kontraktionen som följer direkt efter QRS-komplexet)

T: Repolarisation av kammare – initierar kammarrelaxation. Sker under ejektionsfasen, innan den isovolumetriska relaxationen)

- Q-S tiden i EKG ökar vid skänkelblockad dvs skador på h/v skänkel i retledningssystem

Hjärtats fortledning

- Förmaken och kammarmuskulatur har relativt snabb fortledningshastighet
- Retledningssystemet mellan noderna också snabb hastighet
- AV-knutan långsam fortledningshastighet pga. cellerna mindre samt färre gap junctions

Mekanismer för venöst återflöde till hjärtat:

- Ventonus: ökad kontraktion i glatt muskulatur runt venerna → pressar blodet tillbaka till hjärtat
- Muskelpumpen: t.ex. vadmuskeln kontraheras → venerna kläms och blod pumpas till hjärtat. Effektivt sätt att bli av med blodet och trycket i benen.
- Respiratoriskapumpen: vid inandning kontraheras diafragman → undertryck i thorax → luft åker in i lungorna + blod in i thorax till hjärtat

Avledning hjärtat

- Positiv p-våg i avledning II och III, men inte i I: för att förmaks depolarisationen sker vertikalt. Eftersom vågen saknas i led I indikerar det att axeln för förmaks depolarisationen på 90 graders vinkel till avledning I.
- P-våg i EKG positiv i avledning II.
- Alla de sex extremitetavledningarna påverkas av att höger elektrod byts till vänster arm förutom avF
- Om avF lossnar finns endast I kvar

Aktionspotential i hjärtmuskelceller:

Aktionspotential i hjärtmuskelcellen aktiverar DHPR (L-typ Ca^{2+} -kanal) → som öppnar sig och släpper in en liten mängd Ca^{2+} . Detta Ca^{2+} aktiverar SR:s Ca^{2+} -kanaler RyR → som släpper ut Ca^{2+} från SR.

Aktin-myosin interaktions aktivering

Troponin i hjärtat har en lägre affinitet för Ca^{2+} och dess känslighet kan växla (minska) vid fosforylering av Troponin I

Större blödning/blodförlust

Större blödning → minskar hjärtminutvolymen akut → vilket kompenseras med en ökad hjärtfrekvens och kontraktilitet via sympatikuspåslag

- Vid en större blodförlust → minskat venöst återflöde, och genom Frank-Starlings lag → sänkt diastolisk fyllnad → minskad slagvolym

Sympatikus ger ökad kontraktilitet och hjärtfrekvens:

- Adrenalin och NA aktiverar Beta-1-R på hjärtmuskelcellerna → ger ökad cAMP och aktivering av PKA → tillsammans fosforylerar viktiga mål i cellen:
 - Ca^{2+} -inflöde via L-typ kanaler ökar
 - Fosforylering av fosfolamban → upptag till SR ökar via SERCA-pumpaktivering
 - Fosforylering av Troponin minskar troponinkomplexets Ca^{2+} -affinitet → snabbare relaxation
- Dessa förändringar ger en positiv inotrop effekt med kortare kontraktion i kammarmuskulaturen.
- I AV-knutan påverkas den diastoliska depolarisationen via effekter på bl.a. funny current → ger positiv konotrop effekt → ökad hjärtfrekvens.

ORSAK blodtrycksfall i samband med uppresande

- Arteriella medelblodtrycket i huvudet liggande: i stort sett detsamma som i aorta dvs. 90–100 mmHg
- Arteriella medelblodtrycket i huvudet stående: blodtrycket sjunker i huvudet till ca 20 mmHg lägre än i härthöjd.

Uppresande: orsaken är att det i stående uppstår en hydrostatisk tryckgradient längs kroppen → som gör att blodtrycket ovanför hjärtat sjunker och allt blodtryck nedanför hjärtat stiger → Kärlen och särskilt venerna i nedre kroppshalvan vidgas då.

Den minskade preloaden → lägre slagvolym och hjärtminutvolym → därmed reduceras artärtrycket i härthöjd (motverkas dock snabbt av komp. Mekanismer) till detta kommer den blodtryckssänkning som orsakas av att huvudet hamnar ovanför hjärtat vid upprättstående.

Aktionspotential i SA-knuta

Fas 4: långsamt inflöde Na⁺: Prepotential: långsam depolarisation genom Funny current, oselectiva katjonkanaler som aktiveras av hyperpolarisation, huvudsakligen av Na⁺-strömmen

Fas 0: snabbt inflöde Ca²⁺: depolarisation: upstrokefas genom Ca²⁺ kanaler

Fas 3: snabbt utflöde K⁺: repolarisation: genom K⁺ kanaler

- Blockad parasympatikus → brantare stegring av depolarisationen i fas 4.
- Sympatikus stimulering (NA agerar på beta1-R → ökar PKA) → ökad ström genom funny current → brantare lutning på fas 4 → och därmed ökad hjärtfrekvens
- Parasympatikus (AcH agerar på muskarina-R) → ökad permeabilitet för K⁺, lägre diastolisk potential → och därmed sänkt hjärtfrekvens
 - Ivabradin, behandling hjärtats sinusknuts celler i hjärtat → påverkar oselectiva katjoner (Funny current)

Effekt av K⁺-störningar på aktionspotentialen i Sinusknutan (SA-knut)

→ öppning av de långsamma Na⁺-kanalerna kan ske först när de reaktiverats, dvs. när membranpotentialen återgått till vilopotential.

- om membranet inte repolariseras förblir kanalerna blockerade
- liksom när det gäller nervceller är vilomembranpotentialen starkt beroende av K⁺ inflytande på membranpotentialen.

→ Hyperkalemi: [K⁺] ökar extracellulärt → vilomembranpotentialen blir mer positiv:

(aktionspotentialens amplitud minskar pga. Inaktivering av Na⁺-kanaler) → blockerar pacemakercellernas förmåga till impulsgenerering. Biverkning: Bradykardi

→ Hypokalemi: [K⁺] minskning extracellulärt → hyperexcitabilitet. Biverkning: arytmier.

Receptorer i hjärtat

- Beta-1 Receptorer: aktivering konotrop (ökad hjärtfrekvens) och inotrop (ökad kontraktilitet)

→ **Aktivering av Beta-1 adrenerga Receptorer leder till effekterna:**

- 1. Fosforylering av fosfolamban (regulatoriskt protein bundet till SERCA när den är inaktiv) → ökad aktivitet hos SERCA (Ca²⁺-pump på SR) → snabbare återupptag av Ca²⁺ i SERCA → snabbare relaxation
- 2. Fosforylering av Troponin → minskad Ca²⁺-känslighet, underlättar dissociation av Ca²⁺ från troponin → ger snabbare relaxation
- 3. Fosforylering av Ica (calcium current) → ökar inflöde av Ca²⁺ och pga. Ökad SERCA aktivitet (1.) mer tillgängligt Ca²⁺ i SR → högre intracellulär [Ca²⁺] vid nästa A.p → ökad aktin-myosin interaktion och ökad kraft
- 4. Fosforylering av RyR → ökad RyR open probability och ökad frisättning av Ca²⁺ från SR.

Beta-blockare (t.ex. Propranolol icke-selektiv)

Sänker sympatikuseffekt och motverkar högt blodtryck genom att → blockera adrenerga Beta-1-R från att binda till katekolaminer → hämmar det adrenerga systemets effekt på Beta-1-R i hjärtat:

- Minskar hjärtfrekvensen → negativ konotrop effekt
- Minskar kontraktionskraften → negativ inotrop effekt → minskar hjärtminutvolymen och blodtrycket → minskar hjärtats arbete

Ökad hjärtfrekvens

Konotrop: påverkar hjärtfrekvensen

→ Positiv konotrop effekt: ökad sympatikus aktivitet via nerver och binjuremärgen + sänkt parasympatikus

- Sympatikus via katekolaminer (NA, dopamin, adrenalin) aktiverar Beta-1-Receptorer → som ökar cAMP. cAMP och PKA stimulerar diastolisk depolarisation i SA-knutan, via effekter på bl.a. funny current.
- Ökad temperatur
- Sträckning förmak

→ Sträckning och temperatur ökar även lutningen, via effekter på temperatur- och sträckkänsliga jonkanaler.

- I samband med fysisk aktivitet minskar parasympatikusinflytande och effekten via M2-receptor. (ACh via M2-receptor ökar K⁺-permeabilitet och minskar cAMP → minskad konotropi)

Ökad slagvolym

Inotrop: påverkar kontraktiliteten

→ Positiv inotrop effekt: ökad sympatikus via nerver och binjuremärgen + sänkt parasympatikus.

- Sympatikus via katekolaminer → Beta-1-R stimulering → ökar cAMP → vilket stimulerar till ökat Ca²⁺-inflöde och upptag till SR.
- Fosforylering av Troponin I, vilket minskar troponinkomplexets Ca²⁺-känslighet → ökar relaxationshastigheten.
- Ökad venös fyllnad

Tryck-volym kurva vänster kammare

Preload: påverkar hjärtat fyllnad och därmed den diastoliska volymen. Ökad preload → ökad slagvolym

Afterload: är det tryck som hjärtat arbetar mot, det tryck där aorta-klaffen öppnas. Ökad afterload → minskad slagvolym

Kontraktilitet: hur hårt hjärtat kontraherar. Ökad preload → Ökad kontraktilitet → ökad slagvolym → ökad kontraktilitet

→ Slagvolymen påverkas av preload, afterload och kontraktiliteten.

- Ökning i kontraktiliteten → ökning i slagvolymen genom ökad tömning. Afterload påverkas inte
- Ökat venöst återflöde → ökat preload, mer blod som fylls → större sträckning → ökad kontraktionskraft

Venöst återflöde

Funktion av tryckskillnaden mellan venerna och högerförmak.

- slagvolymen är beroende av storleken på det venösa återflödet.
- Det venösa återflödet till hjärtat beror på tryckskillnaden mellan perifera venösa poolen och den centrala venösa poolen (trycket i höger förmak) samt den venösa återflödesresistansen
- Venösa återflödet regleras genom påverkan på trycket i den perifera venösa poolen. → ett ökat tryck → större venöst återflöde
- Trycket kan regleras genom blodvolymen och tonus i venerna.

- centrala ventrycket minskar → arteriella blodtrycket sjunker

Ultraljud av flödesprofilen över normala mitralis-klaffar

- (1) Den första flödesprofilen beror på den snabba fyllnadsfasen i början på diastole
- (2) Förmakskontraktion

Förmaksflimmer: slår hjärtat oregelbundet och koordinerade förmakskontraktioner uteblir
→ Fas (2) faller bort

Mitralis insufficiens: sker läckage genom klaffen under systole från kammare till förmak, och man förväntar sig en negativ våg efter (2) och precis före nästa kammarfyllnad dvs. mellan (2) och (1)

Placering central venkateter

Mäter höger förmakstrycket = 3-8 mmHg normalt

- vid låg blodvolym → minskar trycket i högerförmak
- vid högerkammersvikt → ökar trycket i högerförmak
- vid tricuspidalisinsufficiens → ökar trycket i höger förmak
- om man ställer sig upp → minskar trycket i högerförmak

Centrala ventrycket registrering (tre toppar)

A = förmakskontraktion

C = kammarkontraktion och tryck mot förmaken

V = venöst återflöde

Mitralisinsufficience → ökat tryck i pulmonalis venerna eftersom blodet läcker vid systole till förmaken från kammaren → ökning pulmonellt venöst tryck och volym

Högersidig Hjärtinsufficience → stas (blodöverfyllnad) i systemcirkulationen → ökat ventryck (kapillärtryck)

Hjärtinfarkt → Cirkulationsstopp: cellerna dör pga.

- Brist på näringsämnen samt syrgas → ATP kan inte bildas/produceras
- Även förurning bidrar, särskilt pH-känsliga enzymer → fungerar allt sämre

Detta sker först i för en stor del av hjärtmuskulaturen, vid själva hjärtinfarkten → detta allvarligt försämrar hjärtats pumpförmåga → sker sedan perifervävnad inkl CNS.

Flervalsfrågor

- Varm bastu 5min → ökad hjärtminutvolym
- Pulstryck = P systole – P diastole → $120 - 80 = 40$ mmHg
- Medelartärtryck = P diastole + (pulstryck/2) → $80 + 20 = 100$ mmHg
- Ökad K⁺-permeabilitet → hyperpolarisation av cellerna i AV-knutan → minskad hjärtfrekvens
- Ventrikel dilatation: kompensation vid hjärtsvikt → en dilatation av kammaren med ökad diastolisk fyllnad kan genom Frank-Starlings mekanism → ge ökad kontraktionskraft och viss kompensation vid sänkt kontraktilitet.
- Ökad preload → ökad slagvolym
- Takykardi är en bieffekt/effekt av Drotamin
- Trycket i höger kammare är ca 25 mmHg under slutet av systole
- Centrala ventrycket påverkas av blodvolymen

2. Cirkulation

Artär (elastiska kärl) → prekapillära resistanskärl (arterioler GM i tunica media) → kapillärer → postkapillära resistanskärl → vener (kapacitanskärl: venoler)

Blodvolymens fördelning

80% vensidan = 4 liter

15% artärsidan = 0,75 liter

5% kapillärsidan = 0,25 liter

Kärlväggens struktur i artär

1. Tunica intima: basalmembran, lucker bindväv, membrana elastika interna
2. Tunica media: glatt muskelceller, elastin
3. Tunica adventita: kollagen, vasovasuum

Stor artär VS liten artär

Stora artärer: betydande andel elastisk bindväv → ger tryckuttjämande och energilagrande egenskaper

Små artärer: mycket glatt muskulatur → möjliggör kontraktion/dilatation av blodkärlet → flödesfördelande funktion.

Flödeshastighet: Högst i arteriolerna/artärerna, mellan i venerna, lägst i kapillärerna

Blodtrycket: sjunker kontinuerligt i kärlsystemet högst artären → lägst i venolerna

Flödeshastighet $V = \frac{\text{flödet } Q}{\text{area } A}$

- $A/2 \rightarrow V \times 2$

- $A \times 2 \rightarrow V/2$

Aktin-myosininteraktions aktivering

I glattmuskulatur sker aktivering via tjocka-filamentet → genom att Ca^{2+} binder till kalmodulin → som aktiveras MLCK som fosforylerar de regulatoriska lätta kedjorna på myosin molekylen

Flödesinducerad kärldilatation: kärldilaterande substans NO → endothelial kontroll

Bildningen av NO i kärlets endotelceller stimuleras av blodets rörelse längs kärlväggen.

Vid höga lokala flödeshastigheter i ett kärl → ökar bildningen av NO i endotelcellerna → dessa molekyler diffunderar över till glatta muskelcellerna → får reducerad tonus → vasodilatation.

- NO verkar vasodilaterande genom att i GM aktivera guanylatcyklas → ökar cGMP intracellulärt → aktiverar PKG → minskat inflöde av Ca^{2+} → $[Ca^{2+}]$ minskar → minskad kontraktil aktivitet i hjärtat

Kärldilatation

- Prekapillär kärldilatation → filtration av vätska i vävnaden ökar.
- Dilatation av arteriella resistanskärl → minskat flödesmotstånd i systemkretslöppet (TPR) → orsakar minskad arteriellt blodtryck → minskad baro-R aktivitet i sinus nerven → minskad signalering till kardio-vaskulära centrum → minskad aktivering av NKT → minskad parasympatikus signaler till hjärtat (neurogen kontroll)
- Afferenta signaler från Baro-R i carotid sinus minskar

- Parasympatikus signaler till hjärtat minskar
- Hjärtats afterload minskar → eftersom TPR minskar

Ge upphov till kärldilatation

- Ökad flödes hastighet → ökad NO-frisättning → GM relaxerar
- Ökad vävnadsmetabolism → hypoxi → ger upphov till kärrelaxerande metaboliter i vävnaden → GM relaxerar

Kärskontraktion

- Ökad postkapillär resistans → ökad filtration i kapillärerna i de nedre extremiteterna
- Kontraktion av glatt kärlmuskel → akut höjer det arteriella blodtrycket → minskad aktivitet i vasomotornerverna i skelettmuskulaturens resistanskärl

Ge upphov till kärskontraktion

- Ökad aktivitet i vasomotornerverna genom frisättning av NA + alfa-R aktivering → kontraktion av resistanskärlens glatta muskulatur
- Ökad väggspänning i arterioli → aktiverar sträckkänsliga kanaler → kontraktion av resistanskärl

Alfa-receptorer

- Alfa-1 adrenerga R: glattmuskulatur i kärlsystemet
- Alfa-2 adrenerga R: glattmuskulatur i kärlsystemet

→ ökad aktivitet i sympatiska adrenerga alfa-R i prekapillära resistanskärl → flödesmotståndet ökar, blodtrycket i kapillärerna sjunker, flödes hastigheten i venoler minskar.

Transkapillärt vätskeutbyte

Det transkapillära vätskeutbytet beror på två faktorer:

1. Hydrostatiska trycket i kapillär resp. interstitiet (P)
2. Kolloidosmotiska trycket i kapillär (dvs. den dragkraft som blodets proteiner utövar) resp. interstitiet (π)

Hydrostatiskt tryck: trycket som pressar ut vätska mot endotelet → ökar filtration.

Kolloidosmotiskt tryck: drar vätska in mot kapillären från interstitiet och/eller förhindrar vätska från att lämna kapillären → resorption.

$$V = CFC \times [(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)]$$

V = vätskeflödet i riktning från blodbanan, CFC = mått på kärlväggens vätskepermeabilitet.

P_i och π_c → motverkar utfiltration

P_c och π_i → främjar utfiltration

P_c = funktion av artärblodtrycket → påverkas av pre- och postkapillärt flödesmotstånd

π_c = relaterar till konc. Svårdiffusa makromolekyler i resp. spatium.

- Drivkraften är Δ konc. För ämnet i fråga.
 - CO₂ transporteras snabbast pga. Molekylen är fettlöslig och kan passera endotelet.
 - Albumin passerar långsammast pga. Stor molekyl, kan knappt passera endotelet.
 - Prekapillär kärldilatation och/eller ökat ventryck → Ökat kapillärtryck P_c ökar → filtration ökar.
 - Prekapillär konstriktion → Minskat kapillärtryck P_c minskar → filtration minskar.

- Dehydrering → Ökat kolloidosmotisktryck i kapillär π_c ökar → filtration minskar.

Ischemismärta - kronisk perifer arteriell insufficiens

Vid muskelarbete ökar kraven på syretillförseln → förträngda kärlen förmår inte att leverera tillräckligt med blod → ischemi uppstår. Distalt om förträngningen → medelartärtrycket och pulstrycket är reducerat.

Blodförlust påverkan på cirkulationen

- Minskad baro-R aktivitet samt ev. kemo-R aktivitet
→ ökad sympatikus → ökad frisättning katekolaminer från binjurarna → aktivering av alfa-1-R → aktiverar fosfolipas C → ökar mängden Ca^{2+} intracellulärt → kontraktion av resistanskärl (ökad perifer resistans samt omfördelning av blodflödet) och kapacitanskärl (mobilisering av tillgänglig blodvolym)
- Minskat njurblodflöde → aktivering RAAS → reninfrisättning → konstriktion av resistanskärlen

Minskad fyrningsfrekvens i afferenterna från carotid sinus minskad sträckning baro-R → minskat parasympatikus utflöde från kardio-vaskulära centrat till hjärtat → kompensationsmekanismer: som aktiveras bl.a. ökad sympatikus → ökad aktivitet i vasomotornerverna i skelettmuskulaturens resistanskärl + ökad myokard kontraktilitet

Kärlelektiva kalciumantagonister (t.ex. dihydropyrid) → blodtryckssänkning

Kalcium nödvändig för kontraktion → Genom att hämma Ca^{2+} -inflöde (L-typ) i glattkärlmuskulatur (särskilt prekapillära resistanskärl) → minskar tonus i kärlen → dilatation → perifera flödesmotståndet TPR och blodtrycket sjunker

Ankelödem: minskad tonus → hydrostatiska trycket i kapillärerna stiger + gravitationseffekter + generell hypertoni → ökad utfiltration och vätskeansamling i nedre extremiteter.

Nedsatt funktion klaffar → ökar risken för ödem

- Lymfsystemet → försämrade borttransport av interstitiell vätska → ökat albumin konc. I blodet → ökat kolloidosmotiskt tryck → minskad filtration
- Venerna → ökat ventrietryck/kapillärtryck → ökat vätskeutträde.

Flervalsfrågor

- Väggsänkning ökar i aneurysm vid fördubblad radie → flödes hastigheten sjunker och blodflödet är oförändrat.
- Nästan alla lösta ämnen förutom (urea) kommer påverka toniciteten, stora proteiner påverkar det kolloidosmotiska trycket.
- Om centrala ventrietrycket minskar → arteriella blodtrycket sjunka
- Minskad blodplasmavolym → minskad fyrningsfrekvens i afferenta nerver från sinus carotis
- Ökad viskositet i blodet → minskning av blodflöde i ett kärl
- Venös klaffdefekt nedre extremiteterna → försämrade venöst återflöde → högre ventrietryck i extremiteterna

- Tonusförändring väldigt effektivt för att åstadkomma variationer i vävnadsblodflöde pga geometrisk förstärkning → små radieförändringar ger stora variationer i resistans och flödet.
- Centrala ventrycket påverkas av blodvolymen
- Minskat njurblodflöde → Kontraktion av resistanskärl i benmuskulaturen: pga. RAAS aktivering

3. Skelettmuskulatur

	<u>Röda fibrer</u>	<u>Vita fibrer</u>
- Storlek	små fibrer	stora fibrer
-Metabolism	aerob	anaerob
-Muskelkraft	mindre	stor
-Uthållighet	hög	låg
-Kontraktions hastighet	långsam	snabb

I skelettmuskeln är den aktiva kraften lägre i ytterläge än i mitten av rörelseområdet pga. överlappen mellan aktin och myosin är bättre där. → kraftproduktionen minskar nära maximal längd

Sakromer

a-band: aktin och myosin

i-band: endast aktin/tunna filamentet, troponinkomplex

h-band: endast myosin/tjocka filamentet

sakromer sammandragande enhet i hjärt- och skelettmuskulatur → gör möjligt för muskeln att dra ihop sig. Kontraktion → i-band förkortas

Aktivering av aktinfilament styrs av Ca²⁺

Aktivering av aktinfilament i skelettmuskulatur styrs av Ca²⁺ konc. I cytoplasma. Ca²⁺ lagras i SR och vid aktivering strömmar Ca²⁺ in i cytoplasman. → en ökning av Ca²⁺ konc. → Ca²⁺ binder till troponin → som ändrar form och drar med sig tropomyosin → myosinhuvudena kan binda till aktin → kontraktion startar

Aktionspotential i skelettmuskelfibrer:

1. Aktionspotentialen sprids efter ytan på muskelfibrerna och in i t-tubuli systemet
2. Aktionspotentialen aktiverar spänningkännare DHPR i t-tubuli väggen
3. DHPR aktiverar RyR mekaniskt (Ca²⁺-kanaler) i väggen på SR
4. Ca²⁺ frisätts till cytoplasman och konc Ca²⁺ ökar i cytoplasman varvid Ca²⁺ binds till troponin
5. Troponin ändrar form och drar med sig tropomyosin
6. Myosinhuvudena kan binda till aktin korsbryggorna → kontraktion

Relaxation

1. Ca²⁺ pumpas aktivt tillbaka till SR hela tiden
2. När inga fler A.p sker → slutar frisättningen av Ca²⁺ från SR → konc. Ca²⁺ minskar i cytoplasman → Ca²⁺ lossnar från troponin → tropomyosin "åker tillbaka" → korsbryggor kan inte längre binda.

Aktin-myosin interaktion aktivering:

I muskulaturen binder Ca²⁺ till troponin C → ger konformationsförändring i troponinkomplexet och frilägger en "Active site" på aktin så myosin kan integrera.

Inflammation i → minskning i kraftproduktion

- Försämrade fortledning av A.p in i t-tubuli
- Minskad Ca²⁺-frisättning från SR
- Minskad Ca²⁺-känslighet hos myofibrillerna
- Nedsatt förmåga hos korsbryggorna att producera kraft

Akut svaghet i muskel → se en minskning av:

- Den isometriska kraften
- effektutveckling
- förkortningshastigheten
- uthållighet

Två receptorer i muskelvävnad

1. muskelspole: aktiveras av passiv träckning av muskeln
2. golgi sensor: aktiveras av en aktiv kontraktion av muskeln

Flervalsfrågor

- Kraften i en maximalt aktiverad skelettmuskel → kraften minskar när den förkortas under pågående kontraktion
- Förlägningshastigheten beror på yttrekrafter krafter och påverkas ej av att muskeln är svag → muskler kan bara förkorta sig, de förlängs av yttre krafter.
- Den minskar vid långa muskellängder pga. Att antalet korsbryggor som kan binda till aktin minskar
- A.p i ett motorneuron beror på natrium och kalium strömmar som passerar spänningsaktiverande jonkanaler.

4. Andning

Diffusionen av gas genom alveol-kapillärmembranet styrs av:

- Partialtrycksdifferensen över membranet (skillnad P)
- Membranet area (A)
- Lösligheten hos gasen i membranet (S)
- Diffusionsdistansen genom membranet (D)
- Gasens molekylvikt (MV)

→ "Ficks lag" om diffusion visar att diffusionshastigheten är proportionell mot skillnad P, A och S → ju större tryckdifferens → desto snabbare blir diffusionen

- Större area och en större löslighet tillåter fler molekyler att passera samtidigt.
- Med längre distans tar det längre tid för gasmolekylerna att passera och stora molekyler har svårare att passera än små.

Påverkar diffusion:

- Diffusionslängd: membranytans storlek och tjocklek.
- Partialtrycket mellan över membranet
- Gasmolekylenslösighet i vatten
- Molekylvikt

Gastransport

Passiv diffusion som följer partialtrycksdifferensen över membranet (mmHg)

- Alveol: PO₂= 100 mmHg utbyte → Venöst blod: PO₂= 40 → arteriellt blod: PO₂= 100
- Venöst blod: PCO₂= 45 utbyte → Alveol: PCO₂= 40 → arteriellt blod: PCO₂= 40
- arteriellt blod: PO₂= 95, PCO₂= 40 → Vävnad: PO₂= 40, PCO₂= 45 → venöst blod: PO₂= 40, PCO₂= 45

Gasutbyte: gasernas partialtryck P_x utgör drivkraften för gastransport från alveolerna till blodet.

Syrgastransport: pga. Tryckskillnader sker det ett utbyte av CO₂ och O₂ genom diffusion → tills det blir jämvikt mellan alveolen och blodet. Samma princip gäller från vävnader till blod.

Bindningsförmågan: beror skillnaden i partialtryck.

Allosteriska effekter: De allosteriska effekterna av H⁺ och CO₂ på Hb utnyttjas varje gång blodet passerar mellan lunga och perifer vävnad.

Ventilation- och perfusionsfördelning i lungan: upprätt stående gravitations

Ventilation:

- lungvävnadens vikt gör att basala delarna är mer likformiga (har tömts mer, färre alveoler) efter en utandning jämfört med apikala alveolerna. → vid den följande inandningen kommer därför de basala alveolerna kunna expandera mest medan apikala alveolerna endast kommer kunna expandera i begränsad utsträckning. → det mesta av inandningen går därför till basala delarna → har störst alveolär ventilation.

Perfusion:

- höger kammare genererar ett medeltryck i a. pulmonalis ca 15mmHg → räcker inte för att övervinna den hydrostatiska "uppförsbacke" / gravitation till de apikala delarna → mycket låg perfusion där.
- I basala delarna leder hydrostatiska "nedförsbacke" → lungkärlen vidgas passivt → perfusionen blir mycket större

→ perfusionsskillnader mellan apex och bas är mycket större än motsvarande ventilationskillnader → kvoten är mycket högre i apikala delarna än basala lungdelarna.
Vid mycket hårt fysiskt arbete + maximal hjärtminutvolym → rekryteras samtliga lungkärl pga. Ökat lungartärtryck → övervinner tyngdkraftens/gravitationen effekter på fördelningen (vilket är framträdande vi vila)

Kemoreceptorer:

Andningens reglering sker m.h.a kemo-R som övervakar blodet [h+] och PCO₂ → känns av i perifera kemo-R i glomus caroticum och i centrala kemo-R i medulla oblongata → sänder signaler till andningscentrum → styr det autonomska signalutflödet till andningsmusklerna.

- Sänk pH → ökad ventilation → ökad elimination av CO₂ från lungorna → respiratorisk kompensation.
- vid ökad metabolism → ökad PCO₂ → motverkas genom anpassad ventilationsökning → PCO₂ hålls konstant
- Normalt PO₂ är omkring 12 kPa i artärblod och oxygeninnehåll 200 ml/liter → tröskeln för aktivering av kemo-R för PO₂ är vid ca 8 kPa → ökad signalering till andningscentrum i förlängda mårger → ökad ventilation.
- Glomuskropparna som innehåller oxygenkänsliga kemo-R är den vävnad i kroppen som har mest genomblödning och kan därför försörjas av det oxygen som är fysikaliskt löst i blodet.

Spirometri

- Tidalvolym = den volym som vi andas in och ut under normal andning
- Inspiratorisk reservvolym = den extra maximala inandningsvolymen efter en normal inandning
- Expiratorisk reservvolym = den extra maximala utandningen efter normal utandning
- Residualvolym (kan inte mätas) = den luft som finns kvar trots försök till maximal tömning
- Total lungkapacitet = lungans totala volym
- Vital kapacitet = den lungvolym som man kan använda
- Funktionell residualvolym = den volym som finns kvar i lungan efter en normal utandning

→ Start vid total lungkapacitet → maximal forcerad utandning → flödet högst initialt och sjunker sedan gradvis

Surfactant

Surfactant syntetiseras i lungans alveolara celler typ II och består huvudsakligen av fosfolipider med viss inslag av protein.

- Närvaron av Surfactant i alveolens ytskikt → ökar lungas eftergivlighet
- Surfactant molekylen placerar sig mellan vattenmolekylerna i ytskiktet → reducerar den intramolekylära attraktionen mellan molekylerna → reducerad ytspänning

Lungödem

- Nedsatt pumpförmåga hos vänster kammare → stas/blodansamling i lungkretsloppet → ökar hydrostatiskt kapillärtryck → ökad filtration av plasma ut i lungvävnaderna.
- Lungödem bildas framförallt i lungornas basala delar eftersom → det intravaskulära trycket är högre basalt. PO₂ lägre basalt, PCO₂ höger basalt

Hypoxisk pulmonell vasokonstriktion

Terminala arterioli i ett hypoxiskt område kontraheras för att förhindra onödig perfusion i det sjuka området.

En acinus med flera tusen alveoler utgör en enhet försörd av en terminal bronchiol och en terminal arteriol som löper parallellt. Lågt PO₂ i bronchiolen → känns av arteriolen → kontraheras → ventilationen styrs över till det bättre ventilerande lungdelarna

Hypoxemi

Hypoxemi betyder sänkt syrenehåll i artärblod pga.

- Lågt PO₂ i inandningsluften
 - Alveolär hyperventilation pga. Andningshinder
 - Alveolär hyperventilation pga. Andningsdepression
 - Diffusionshinder mellan alveolargas och lungkapillär
 - Shunt i hjärtat eller lungkretsloppet
 - Ojämn ventilation-/perfusionsfördelning i lungorna
- kan också orsakas av sänkt syrebärande kapacitet hos blodet pga.
- Anemi
 - Kolmonoxidförgiftning

Astma

Väser vid andning + hög andningsfrekvens, Arteriellt PO₂ = 8 (12 kPa), POC₂ = 4 (5.3) → Obstruktiv sjukdom → dålig ventilation → minskar perfusion/ventilations-kvoten → arteriell hypoxemi → stimulerar perifera kemo-R → ökad andningsfrekvens → hyperventilation → andas ut extra CO₂ → sänkt PCO₂ → respiratorisk alkalos

- Flödesmotståndet vid astma i de intrathorakala luftvägarna är förhöjt → luftvägskompression under utandning → lindras med bronkdilatation.

Beta-2-R i bronkerna → vidgande m.h.a. beta-2 adrenerga agonister.

Lungemfysem

Problem med dynamisk luftvägskompression pga. minskad återfjädringskraft i lungvävnaden → flödesmotståndet intrathorakala vägar ökat → hyperinflation med ökad totalkapacitet.

Hemoglobin

Ett protein i RBK, står för syrgastransport och buffert, bildas i benmärgen (förstadiet RBK). Två alfa och två beta subenheter. Hb halt i blodet 150g/liter.

- beroende på om monomerna binder till O₂ eller inte → påverkas 3D strukturen på grannarna i Hb-tetrameren på olika sätt.
- om monomer binder till O₂ → lättare för grannar att binda O₂ → affinitet för O₂ ökar
- Minskad affinitet: högerförskjutning/acidosis → svagare bindningen mellan Hb och O₂: inträffar då Hb binder protoner eller CO₂ (vid lågt pH, högt CO₂) även vid höga temperaturer → lägre affinitet. → sker i metabolt aktiva vävnader (arbetande muskler)
- Högt halt 2.3 DPG pga. Långvarig syrebrist (dygn) t.ex. anemi eller vistelse hög höjd.
- Ökad affinitet: respiratorisk alkalos, kolmonoxidförgiftning.

Hemoglobinets dissociationskurva

Alkalos: sänkt temperatur, sänkt PCO₂, sänkt 2.3 DPG, ökat pH → vänsterförskjutning

Acidos: ökad temperatur, ökad PCO₂, ökad 2.3 DPG, sänkt pH → högerförskjutning → innebär att lämnandet av syre från blodet till vävnaden underlättas → Hb affinitet för O₂ lägre

Flervalsfrågor

- Ökad alveolärt PCO₂ → ökad minutventilation
- I lungkretsloppet föreligger lågt kapillärtryck, negativ hydrostatiskt tryck i interstitiet samt relativt högt kolloidosmotiskt tryck i interstitiet.
- Vistelse på hög höjd ger samtidigt sänk PCO₂ och sänkt PO₂ i arteriellt blod.

5. Arbetsfysiologi

Reglering av blodflöde vid arbete:

Lokal reglering: ser till att den arbetande vävnaden får blod: m.h.a

- Mekano-R
- Metabo-/kemo-R
- Metaboliter

Central reglering: ser till att blodet styrs bort från inaktiv vävnad: m.h.a

- Sympatikus – Adrenalin.
- Parasympatikus minskar pga. Aktivitet i motorcortex och mekano-R
- Sympatikus ökar pga. Metaboliter i muskeln → blodtrycket ökar

Reglering av blodflöde:

Sympatikus → vasokonstriktion i: mag-tarm + njure → minskat blodflöde

Vasodilatation i muskeln: Mekano-R, lokal VD pga. Metaboliter, adrenalin (lätt VD)

- Mekano-R + motorcortex → respiratoriskt centrum → ökar minutventilation (innan mjölksytröskeln)
- Metaboliter: pH sjunker (mjölksytröskeln nådd) → kemo-R → vasodilatation → TPR sjunker → slagvolymen ökar. Högerförskjutning av Hb-kurva.

Slagvolym vid arbete:

→ ökat venöst återflöde pga. Muskelpumpen (vid lägre intensitet)

→ ökad kontraktilitet pga. sympatikus – adrenalin (vid högre intensitet)

→ sänkt afterload pga. Vasodilatation i muskeln → bli av med trycket i muskeln.

Slagvolym ökar:

- Muskelpumpen ökar preload → slagvolymen ökar
- Stimulering på adrenerga receptorer → ökad kontraktilitet: adrenerg stimulering → hjärtat relaxerar snabbare → hjärtat kan hantera en ökad preload

Blodtryck

- Ökar lite framför allt systoliskt
- Ökar mer vid armarbete:
 - TPR ökar pga. Mindre vävnad
 - jobbar mot gravitationen
 - mer metaboliter som driver blodtrycket

Ökad syreleverans i arbetandemusklerna

Ökad syreleverans uppnås genom:

- Lokal kärlvidgning pga. Ansamling av dilaterande metaboliter (adenosin, H⁺, K⁺, CO₂ mm.) → ökat totalflöde till arbetande muskler
- Rekrytering av fler kapillärer: sker till följd av ökade perfusionstrycket + lokala kärldilatationen → utbytesytan ökar och medelavståndet för diffusion från kapillär till cellernas mitokondrier minskar
- Ökad extraktion av syrgas: Hb-kurva förskjuts åt höger pga. Lokal ökning av H⁺, CO₂ och temperatur.

Energikälla under:

- Maximalt arbete: Anaerob nedbrytning av kreatinfosfat och glykogen som lagrats i muskelfibrerna. Snabbt men kortvarigt → snabb uttrötning
→ energin konsumeras framförallt av SR:s Ca²⁺-pumpar och korsbryggorna i skelettmuskelfibrerna
- Lugn löpning/arbete: aerob glykogen- och fettnedbrytning. Relativt långsamma och ekonomiska processer → orsakar inte akut trötthet.

Blodfördelning arbete vs vila

Vila Hjärtminutvolymen= 5L/min	Tungt fysiskt arbete Hjärtminutvolymen= 25l/min
-----------------------------------	--

Organ	%	L/min	%	L/min
hjärnan	15	0.8	4	1
Skelettmuskulatur	15	0.8	72	18
hjärtat	5	0.3	5	0.3
Mag-tarm	23	1.3	4	1
njure	22	1.2	3	0.9

→ i arbetande muskler medieras blodflödesökningen lokalt genom produktion/metabolism och ansamling av metaboliter → dilaterar resistanskärlen.

→ vasokonstriktion i vicerala organ → omfördelning från icke-arbetande till arbetande

Styrketräning VS uthållighetsträning

	<u>Styrketräning</u>	<u>Uthållighetsträning</u>
-Hjärtat storlek	oförändrad	ökar
-vilopuls	oförändrad	minskar
-Senor/ledband	stärks påtagligt	stärks något
-Rekrytering och	ökar	oförändrad
Aktivering av motorenheter		

Moderat VS mycket tung träning

Moderat träning:

under mjölsytratröskeln är det framförallt stimuli från receptorer i muskler som känner av rörelser och metaboliter samt stimuli från motorcortex. → perifera och centrala kemo-R för CO₂ finjusteras → ventilationsförändring → PCO₂ hålls oförändrad jämfört med vila.

Mycket tung träning:

Anaerobt muskelarbete → Över mjölsytratröskeln → laktatansamling i blodet → CO₂/H⁺ stimulerar arteriella kemo-R → kraftig ventilationsökning → krävs för att eliminera den

producerade CO₂ → arteriellt PCO₂ sjunker markant jämfört med vila: kompenserar delvis den metabola acidosen.

Förändringar från otränad till tränad: regelbunden uthållighetsträning

- Hjärtat pumpförmåga förbättras
 - Högre slagvolym och hjärtfrekvensen sjunker pga. → Ökad blodvolym, preload och hypertrofi (förstorad) av vänster kammare
 - Systoliska blodtrycket stiger
 - Ökad preload pga. Ökad blodvolym
- Mitokondrie mängden ökar i skelettmuskulaturen
- Minskad pressor respons från metaboliter i den aktiva muskeln pga. förbättrad oxidativ förmåga
- Arteriella blodtrycket sjunker
- Minskad ventilation
- Förbättrad endothelialfunktion/vasodilatation
- Minskad koagulationsbenägenhet pga. P-adrenalin hämning
- Ökad insulinkänslighet pga.:
 - Ökad kapillärtäthet i skelettmuskulaturen
 - Ökad mitokondrietäthet
 - Ökad aktivering av glykogen-syntas i skelettmuskulaturen
 - Ökad mängd GLUT-4 i skelettmuskulaturen
- Minskad kronisk/systematisk inflammation
- Ökad glukostolerans: mitokondriens antal, storlek och effektivitet ökas → bättre förmåga att lagra glykogen och TAG.

Anpassning till uthållighetsträning:

HJÄRTA

Anpassning	Hälsa/funktion	Mekanismer
Ökad innervolym	minskad risk för hjärtinfarkt	tillväxtfaktorer
ökad kapillarisering	Ökad slagvolym	Parasympatikusaktivitet ökar
ökad mitokondriedensitet	Ökad ejektionsfraktion	
	Ökad genomblödning	

KÄRL

Anpassning	Hälsa/funktion	Mekanismer
Ökad kapillärtäthet i hjärta och skelettmuskulatur	Ökad genomblödning	Ökad NO-syntas aktivitet
Ökad endothelialfunktion	Minskat blodtryck	Minskad cytokinaktivitet
Ökad vasodilatation	Minskad risk för blodpropp	Minskad systematisk inflammation

		Minskad P-adrenalin
		Hämning av trombocyt aggregabilitet

3 månader konditionsträning

ökad syreleverans till de aktiva muskelfibrerna i samband med träning:

→ ökat blodflöde till arbetande muskler → ökad mängd syre per tidsenhet

Systemcirkulationen anpassas till ändrade perfusionskrav vid arbete:

→ ökat antal perfunderande kapillärer → ger minskande diffusionsavstånd samt ökad extraktion av syre från blodet pga. Bhors-effekt

Regelbunden styrketräning:

- Antalet cellkärnor i muskelfibrerna ökar
- Mängden glykogen i muskelfibrer ökar

	Cykling	Gym
Skelettmuskelcellens storlek	=	↑
Mitokondriemängd i skelettmuskelcellerna	↑	↑
Förmågan att lagra glykogen i skelettmuskelcellerna	↑	↑
Insulinkänslighet/glukostolerans	↑	↑
Påverkan på skelettets mineralisering	=	↑
Mängd buk fett	↓	↓

VO2 MAX TEST

Maximalt syreupptagningstest hos personer med mjölksyratröskel på ca 60%

→ ingen syreupptagningsförändring vid 40% av VO2max

→ lägre syreupptagningsförmåga vid 80% av VO2max

Hjärtfrekvens måste nå steady state innan belastning ökas.

→ maximal hjärtminutvolym är begränsande för VO2max

Koncentrisk kontraktion

Springa upp för backe → uthållighetsträning. Koncentrisk kontraktioner där kraften är förhållandevis låg och energikonsumtionen hög. Muskeln förkortas under kontraktionen.

Excentrisk kontraktion

Springa ner för backe → styrketräning. Excentrisk kontraktioner med större kraft och liten energikonsumtion. Muskeln förlängs under kontraktionen.

Flervalsfrågor

- Vid muskelarbete jämfört med vila → minskar den inspiratoriska reservvolymen
- Mekano-R känner av muskelkontraktioner och ledrörelser → primärt ansvarig för den ökade minutventilationen under submaximalt arbete.
- Springa nedförsläp 30 gånger → träningsvärk
- Under fysiskt arbete minskar den totala perifera resistansen pga. De effekter som utövas via Lokala metaboliter på resistanskärl i skelettmuskulaturen.
- Vid maximal ansträngning har hjärtminutvolymen ökat 5x, medan det inte sker en lika stor ökning i medelartärtrycket → metabolreglering → kraftig vasodilatation i arbetande vävnad.
- Ventilationsökning pga.: övergång från passiv utandning till aktivering av utandningsmuskulaturen vid arbete. Adrenalin ger bronkdilatation av glatt musklerna.
- Fysiskt arbete → ökad hjärtfrekvens: Stimulering från motorcortex + mekano-R + kemo-R i skelettmuskeln → aktivering av det kardiovaskulära centret i medulla oblongata → minskning av parasympatikus + aktivering av sympatikus.
- Fett kräver syre för att muskelfibrerna ska kunna använda det som energikälla
- Träningsvärk pga. Muskulaturen blir starkare.
- Antioxidanter hämmar fria syreradikaler som bildas vid träning och som behövs för mitokondriell tillväxt.

6. Njure

Afferent → efferent → peritubulär kapillär

Glomerulär filtrationsbarriär

1. Fenestrerat endotel
2. Glomerulärt basalmembran
3. Podocyter → filtrations slit

Modulering

4. Mesangial celler och mesangial matrix

Egenskapers betydelse för ämnens filtrerbarhet:

Storlek och laddningar har en avgörande roll för filtrationsegenskaperna.

- Ämnen med molekylvikt <5–10 kDa → fri filtration oavsett laddning
- Ämnen med molekylvikt > 10 kDa → begränsad filtration, laddning spelar roll
- Ämnen med molekylvikt > 70 kDa → filtreras i princip inte alls (om barriär är intakt)

Basalmembranet innehåller negativa laddningar → positivt laddade ämnen attraheras → filtreras enklare. Negativt laddade ämnen repelleras.

Filtreras= vatten, elektrolyter, glukos, aminosyror

Filtreras inte= albumin/blodkroppar, proteiner

- Diabetes typ 2 → ger skador på filtrationsbarriären.
- Förekomsten av albumin i urin (mikroalbuminuri) kan innebära skador på glomerulus membranet → ökad filtration av större molekyler

Test diabetes typ 2

Urinundersökning med stickor för att undersöka förekomsten av albumin eller protein i urinen.

- Skador på filtrationsbarriären (podocyter) → större ämnen som filtreras → ämnena kommer inte att resorberas fullständigt.

$$\text{GFR} = K_f \times (\Delta P - \Delta \pi)$$

K_f: filtrationskoefficienten

ΔP: skillnad i hydrostatiskt tryck

Δπ: skillnad i kolloidosmotiskt tryck

Glomerulära filtrationshastigheten eGFR = ([insulin]-urin x urinflöde) / [insulin]-plasma

eGFR person = 125 ml/min – ålder = normal intervall 115–85 ml/min

- Extremt låga GFR:
 - Stor blödning
 - Primär njurinsufficiens/njursvikt
 - Kombination av 1+2

Kreatin-clearance

Kreatin koncentrationen i plasma bra indikator på GFR funktionen. En sänkning av GFR (ca50%) skulle fördubbla konc. Kreatin i plasma eftersom kreatin ENDAST utsöndras via glomerulärfiltrationen. GFR minskar → ökar [kreatin] tills utsöndringen normaliserats.

- Plasmakonc. Av andra ämnen regleras via flera olika mekanismer → kan hålla normalnivå av ämnen trots kraftig minskning av GFR

Glomerulära filtrationsfraktionen FF = $GFR/RPF \rightarrow RPF = \text{renalt blodflöde RBF} \times \text{erytrocytvolymfractionen EVF}$

Två mekanismer som medierar njurens autoreglering:

Det är viktigt för att kunna hålla flödet konstant genom njuren.

7. Tubuloglomerulär feedback: TGF

Blodtrycket regleras i glomerus via osmosreceptorer i macula densa (TAL) \rightarrow känner av $[Na^+]$ i tubulusvätskan via NKCC pumpar \rightarrow lågt/högt $[Na^+]$ i distala tubulus \rightarrow ökad/sänkt GFR.

- Justering av GFR sker genom ändringar av resistansen i framförallt afferenta arteriolen. Kontraherar eller dilaterar.

t.ex. ökar GFR \rightarrow ökat flöde i tubulus, ökad osmolalitet (Na^+/Cl^-), ökat upptag av NaCl i macula densa \rightarrow registrering i macula densa \rightarrow frisättning av adenosin \rightarrow adenosin aktiveras genom A1-receptorer \rightarrow ökar resistansen i afferenta arteriolen \rightarrow minskar det hydrostatiska trycket \rightarrow GFR minskar.

8. Myogen kontroll

När trycket i arteriolen stiger pressas kärlet utåt \rightarrow sträckning av glattmuskelceller i kärlet aktiverar sträckkänsliga Ca^{2+} -kanaler \rightarrow depolarisation \rightarrow Ca^{2+} intracellulärt ökar \rightarrow kontraktion av glattmuskelceller \rightarrow minskat tryck/plasmaflöde \rightarrow minskad GFR

- Motsatt: minskning av distensionsgraden \rightarrow reflexogen relaxation av muskeln.

Lågt saltinnehåll:

Ett lågt saltinnehåll har ingen nämnvärd påverkan på det myogena svaret, men lågt saltinnehåll i tubulusvätskan som passerar macula densa \rightarrow hämning av TGF mekanismerna (akuta skedet) \rightarrow samtidigt stimuleras renin-frisättningen från juxtaglomerulära celler \rightarrow RAAS aktivering \rightarrow ANG II och aldosteron kan öka känsligheten av myogenrespons och TGF.

Primärurin VS sekundärurin

Primärurin: mycket stor volym (180L/dygn), innehåller glukos \rightarrow iso-osmotisk.

Sekundärurin: mindre volym (1.8L/dygn), innehåller inte glukos \rightarrow varierande osmolalitet.

- Glukos är en relativt liten molekyl \rightarrow passerar enkelt filtrations barriären. Effektiva glukotransportörer (SGLT, GLUT) i proximala tubuli \rightarrow all glukos resorberas \rightarrow finns därför INTE i sekundärurinen
 - o Vid obehandlad diabetes melitus och hyperglykemi \rightarrow förekomsten av glukosuri
- I normala fall förekommer varje sig protein eller blod inte i sekundärurinen pga. De är för stora för att passera filtrations barriären
 - o Vid SLE-nefrit kan immunsystemet attackera kroppsegenvävnad \rightarrow skadar cellerna i glomerus \rightarrow större ämnen kan då passera barriären pga. Avsaknaden av resorptionsmekanismer för dessa ämnen \rightarrow lämnar ämnena kroppen med sekundärurinen.

Sammanfattning:

Hormonell Reglering av Renal Hantering

	H ₂ O	NaCl	GLU	Hormon
Proximala tubulus	70 %	70 %	100 %	ANG II
Henles Slinga (nedåtgående)	10 %	-	-	ANG II
Henles Slinga (uppstigande)	-	20 %	-	ANG II
Distala tubulus	10 %	6 %	-	Aldosteron , ANG II, ANP
Samlingsrör	9 %	3 %	-	ADH , ANG II, ANP
TOTAL Reabsorption	99 %	99 %	100 %	

Kommentar:

Den hormonella regleringen sker huvudsakligen i distala tubulus (**Aldosteron**) och i samlingsrör (**ADH**), men angiotensin II (**ANG II**) kan i vissa fall (höga koncentrationer) även påverka reabsorptionen i de tidigare delarna av nefronet.

Glukosresorption i nefronet

Apikalt → SGLT2 Basolateralt → GLUT2

Rening-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Är ett hormonellt system som reglerar blodtrycket, vätske- och elektrolytbalansen samt det systematiska vaskulära motståndet.

- När det renala blodflödet (RBF) reduceras (t.ex dehydrering långtid) i juxtaglomerulära apparaten → konvertering i juxtaglomerulära celler i njuren: prorenin (redan närvarande i blodet) → renin → utsöndras direkt i blodcirkulationen.
- Plasma renin utför sedan omvandlingen av angiotensinogen → angiotensin I → ANG I omvandlas till ANG II av enzymet ACE (finns på ytan av vaskulära endotelceller, främst i lungorna)
- ANG II utövar flera effekter
 - o ANG II är en potent vasokonstriktor → vasokonstriktion i arteriolerna → ökar blodtrycket
 - o ANG II stimulerar utsöndringen av **Aldosteron** från binjurebarken → aldosteron ökar tubulär resorption av Na⁺, Cl⁻ och H₂O samt ökar K⁺-utsöndringen i distala tubuli → upprätthålla elektrolytbalansen → ökar volymen av extracellulärvätska → ökar blodtrycket
 - o ANG II stimulerar utsöndringen av **ADH** från adenohipofysen → ökad resorption av H₂O i samlingsrör.
 - o ANG II ökar sympatikus aktiveringen
 - o Filtrationsfraktionen FF ökar

RAAS effekt

- Ökad sympatikus
- Ökad Na⁺-resorption
- Ökad aldosteronfrisättning

- Ökad perifer resistans
- Ökad ADH frisättning

Anti-RAAS effekt

- ANP hormon: syntes och frisättning från hjärtats förmak → hämmar renin och aldosteron-frisättning. Direkt hämmande på NaCl resorption i samlingsrör.
- ACE-hämmare → högre nivåer K+.

Akut kraftig blödning → stor blodförlust

Vid kraftig blödning reduceras RBF → perfusionen i JGA minskar → juxtaglomerulära celler aktiverar: prorenin → renin → RAAS aktiveras.

ANG II → vasokonstriktion på arterioler: påverkar efferenta mer än afferenta.

- Som med de flesta andra kapillärbäddar i kroppen ökar sammandragningen av efferenta arterioler → resistans → höjer det systematiska blodtrycket samt minskar blodflödet

Njurarna måste dock fortsätta filtrera tillräckligt med blod trots blodförlusten → kräver att mekanismerna håller kvar det glomerulära blodtrycket. → för att klara av det → ANG II kontraherar efferenta arterioler → tvingar blodet att "byggas upp" i glomerulus → ökar glomerulärt tryck → GFR ökar/hålls konstant.

- Eftersom filtrationsfraktionen FF som är förhållandet mellan GFR och RPF (renala plasmaflödet) har ökat → finns det mindre plasmavätska i de pretubulära kapillärerna nedströms → minskat hydrostatiskt tryck och ökad kolloidosmotiskt tryck (pga. Ofiltrerade plasmaproteiner) → underlättar ökad resorption av tubulusvätska.

Förenklning: minskad renalt arteriellt blodtryck → minskad Na⁺ utsöndring, ökad Reninsekretion, minskar resistans i afferenta arteriolen → ökad resistans i efferenta arteriolen → det renala svaret för upprätthållande av GFR och njurbloppflöde nära normalnivå.

Aldosteron

Produceras i binjurebarkens zona glomerulosa är en steroid. Frisätts av → hyperkalemi, RAS, sympatikuspåslag och ACTH. Reglerar saltupptag i njurarna och därmed även vätskeretention.

Kroniskt förhöjd insöndring av aldosteron

- pH i blodet ökar
- P-K⁺ minskar
- K⁺ utsöndring urin =
- Na⁺ utsöndring urin =
- blodtrycket ökar
- ECV volymen ökar
- P-renin minskar

→ primär ökad insöndring av aldosteron (Conn's syndrom) förväntas inducera hypokalemi och metabol alkalos. Då aldosteron stimulerar resorptionen av Na⁺ och utsöndringen av K⁺ samt H⁺ i kortikala delen av samlingsrören → minskad Na⁺ i och ökad K⁺ utsöndring i urinen. Dock normaliseras utsöndringen av Na⁺ och K⁺ efter ett tag → blir i balans med intaget för respektive elektrolyt.

→ kroniskt förhöjda aldosteronnivåer → hypervolemi (ökning av ECV volym) och hypertoni → hämmar renininsöndring (renin som svar på lågt blodtryck)

ADH

Har störst roll i reglering av kroppens osmolalitet. Starkare stimuli för ADH är förändringar i osmolalitet än förändringar i blodvolym. Ökar resorptionen av vatten i samlingsröret genom ADH ökar antalet AQP2

Diabetes insipidus: brist på ADH (+ vattenkarens)

- Posm ökar
- P[Na+] ökar
- Plasma reninaktivitet ökar
- Osmolalitet i urin ökar
- Kroppsvikt minskar

→ Bristande effekt av ADH innebär:

- Stora vattenförluster via urinen → ökad plasma osmolalitet och P[Na+]
- Vattenbristen drabbar ECV och ICV → minskning av ECV volymen bör efter 8 h vattenkarens vara så uttalad att renin-frisättningen ökar → plasma-renin ökar
- Törstsymptom
-

Dilatation av efferent arteriol

→ ökat renalt blodflöde, minskad GFR, minskat hydrostatiskt tryck i glomerulus kapillären samt ökat hydrostatiskt tryck i peritubulära kapillären.

- En dilatation av efferenta arteriolen → minskar det hydrostatiska trycket i glomerulus kapillären → och därmed reducerad GFR
- Dilatationen ökar hydrostatiska trycket i peritubulära kapillären och ökar det renala blodflödet.

Diuretikabehandling

Hämmer NKCC2 pumpar → vatten- och elektrolytförlust → påverkar blodvolymen och plasmaosmolalitet → ökar mängden osmotiskt aktiva ämnen i urinen.

Kalciumantagonist → blodtryckssänkande effekt

Blockerar L-typ Ca^{2+} kanaler → relaxation i kärl → sänkt perifer resistans

Intrarenal administrering kalciumantagonist → glomerulär perfusion ökar → glomerulär filtration ökar → proximal resorption ökar → aldosteronfrisättning minskar

Höga nivåer glukos i plasma – osmotisk diures

- När glukoshalterna i plasma stigit till en nivå där den filtrerade mängden överstiger transportmekanismerna för återupptag av glukos i proximala tubuli → ökade mängder glukos i tubulusvätskan i nefronets mer distala delar där glukos ej kan tas upp → osmotisk diures → glukos fungerar som osmotiskt aktivt ämne i tubulusvätskan → minskar den slutgiltiga vattenresorptionen i samlingsröret.
 - Det ökade flödet i distala tubuli och samlingsrör bidrar också till minskad vattenresorption

Kraftig förträngning (stenos) av vänster a. renalis + ökat blodtryck

- Vänster njure: vid kraftig förträngning av njurartären förmår inte njurens autoreglerande funktion att kompensera för det ökade motståndet → blodflöde och GFR sänkt i vänster njure trots att systemblodtrycket ökat.
- Höger njure: blodflöde och GFR förhöjt

Orsak till förhöjt blodtryck vid njurartärstenos

- Blodtrycket kan stiga till mycket höga värden vid förträngning
- Vänster: den stenotiska njuren med sänkt RBF producerar väldigt mycket renin
- Höger: njuren har ökat RBF → minskar reninproduktionen något

→ **Nettoeffekt**: kraftigt förhöjd RAAS aktivitet

- ANG II har generell vasokonstriktorisk effekt (TPR ökar) → starkt stimuli för aldosteronfrisättning → Na⁺, H₂O resorption ökar i njurarna → ökad blodvolym
- Dessa mekanismer leder sammantaget till en blodtrycksstegring
- I den stenotiska njuren kommer de ökade nivåerna av ANG II → motverka allt för kraftigt fall av GFR: genom påverkan på efferenta arteriolerna

Flervalsfrågor

- Adenosin medierar parakrin signal till TGF
- Aldosteron prod. Binjurebarkens zona glomerulosa → påverkar sena distala tubuli → ökar Na resorption + K utsöndring
- Frisättning av renin från celler i JGA
- Ökad protein konc. i peritubulära kapillärer + ökad resistans i efferenta arteriolen → ökad NaCl och vatten proximal resorption till de peritubulära kapillären eftersom det hydrostatiska trycket minskar och kolloidosmotiska trycket ökar → underlättar resorptionen.

7. Kroppsvätskor och elektrolyter

Kroppens vätskerum:

→ Intracellulär vätska ICV = 40% av kroppsvikten = 24L

Saltinnehåll:

- Natrium 10–12 mmol/L
- Kalium 150 mmol/L → dominerande
- Klorid 4 mmol/L
- Kalcium

→ Extracellulär vätska ECV = 20% av kroppsvikt = 12L = intersitiell vätska ISV (9L) + Plasma (3L)

Saltinnehåll:

- Natrium 140 mmol/L → dominerande
- Kalium 4 mmol/L
- Klorid 103 mmol/L → dominerande
- Kalcium 2,5 mmol/L

Vätskerummen åtskiljes av semi-permeabla membran

- Kapillärvägg mellan plasma och ISV
- Cellmembran mellan ICV och ECV, aquaporiner släpper igenom vatten.

Katjoner (+)

Ca²⁺, Mg⁺, K⁺, Na⁺

Anjoner (-)

Cl⁻, PO⁻, HCO₃⁻

Osmos

Genom osmos styrs fördelningen av lösta ämnen → avgör vattenfördelningen mellan vätskerummen.

- Felfördelning kan ge: hemolys, ödem mm.
- Kolloidosmotiska trycket (π) i plasma beskriver skillnaden i osmotisktryck mellan plasma och ISV.

Diffusion

Vid koncentrationsskillnader → riktad diffusion → koncentrationsskillnaden utjämnas.

Tonicitet

Ett sätt att ange aktiviteten för osmotiskt aktiva ämnen. Förutsäger hur infusionslösning kommer påverka kroppsvätskorna utifrån sina osmotiska egenskaper.

- En vattenlösningens tonicitet beror på → dess innehåll av lösta ämnen som har den gemensamma egenskapen att de inte kan passera en RBK:s cellmembran.

”Nästan alla lösta ämnen (utom urea) påverkar tonicitet, stora proteiner påverkar det kolloidosmotiska trycket.”

- Tonicitet syftar på osmosen över blodcellernas cellmembran.
- Kolloidosmotiska trycket avser osmosen över kapillärväggen.

→ Albumin är det plasmaprotein som står för mer parten av det kolloidosmotiska trycket.

- Kapillärväggen är normalt inte permeabelt för albumin → därmed orsakas osmos över detta semi-permeabla membran av albumin.
- Donnan-jvt: snedfördelning av albumin (med negativ nettoladdning) resulterar i större halt små joner i plasma än i ISV → bidrar även till osmos över kapillären.

- Tonicitet: cellmembran är impermeabel för nästan alla lösta ämnen i plasma (förutom urea) → därmed är nästan alla lösta ämnen i plasma osmotiskt aktiva gentemot cellmembran → bidrar till tonicitet.

Hypertonlösning:

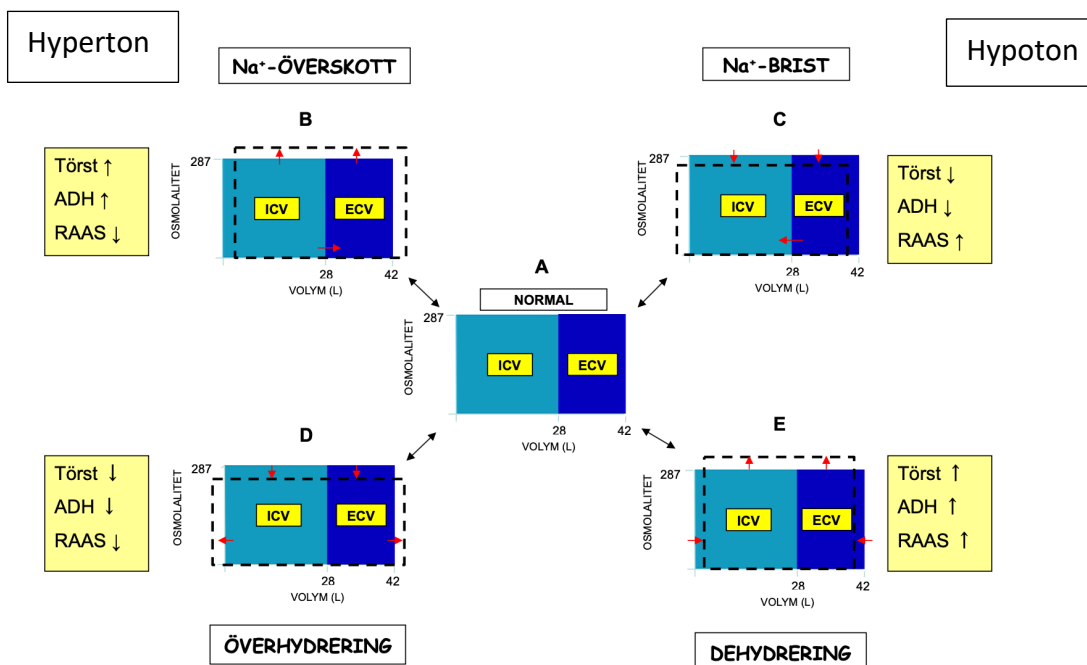
- Lösningen har högra summakoncentration osmotiskt aktiva ämnen jämfört med ICV
- Osmotiska krafter försöker utjämna konc. Skillnaden innanför och utanför cellmembranet.
→ cellen förlorar vatten via osmos → krymper ihop.

Hypotonlösning:

- Lösningen har lägre summakoncentration osmotiskt aktiva ämnen jämfört med ICV.
→ cellen kommer därför ta in mycket vatten och svälla.
- Mest hyperton – vatten.

Isoton:

- Lösningen har lika hög halt osmotiskt aktiva ämnen → erythrocyten berörs inte.



Lösningar:

- Intravenös infusion isoton koksaltlösning under 3h → ökat lymfflöde.
- Intravenös infusion isoton koksaltlösning → ökad volym i ISV samt blodplasma.
- Allvarlig yttreblödning → ICV och ECV minskar → isoton dehydrering.
- Normal vatten- och elektrolytstatus + 3L vatten under 1h → överhydrering → minskad osmolalitet i både ICV och ECV samt ökade volymer i båda.
- Intravenös infusion 1L 0,5M NaCl lösning → hyperton → Na⁺-överskott → ECV ökar och höjer ECV volymens tonicitet → vatten osmotiskt dras till ECV tills jämvikt uppnåtts → ICV volymen minskar, ECV volymen ökar, osmolalitet i båda rummen ökar.
- Substansen T20 + inulin → mäta patients intracellulära volym ICV.
- Hyperton dehydrering → kvarvarande kroppsvätskor får högre koncentration, kan bero på svettning

8. Syra- bas

Normal pH: 7,35–7,45

Acidos: pH <7,35

Alkalos: pH > 7,45

Normalvärden

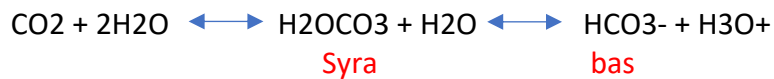
PCO₂ = 5,3 kPa

BE = -3 - +3

HCO₃⁻ = 24 mM

prot⁻ = 24 mM

Vätekarbonat – buffertsystem



Protein – buffert/ icke-vätekarbonat systemet (alla buffertar utom vätekarbonat)



Buffer base (BB)

Buffer base är summan av buffrande baser i de två jämvikterna (HCO₃⁻ samt prot⁻).

- BB sjunker vid metabol acidos.
- BB konstans vid respiratorisk acidos.

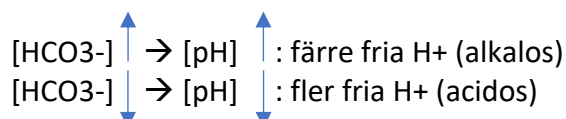
Buffer excess (BE)

Buffer excess är förändringen i sammanlagda halten buffrande baser (BB)

- Högt BE > +3 indikerar högre mängd HCO₃⁻ än normalt → beror antingen på metabolisk alkalos eller kompenserad respiratorisk acidos.
- Lågt BE < -3 indikerar lägre mängd/underskott HCO₃⁻ (buffrande baser) än normalt → beror antingen på metabolisk acidos eller kompenserad respiratorisk alkalos.

	pH	PCO ₂	HCO ₃ ⁻
Metaboliska acidos	↓	normal	↓
Metabolisk alkalos	↑	normal	↑
Metabolisk acidos + komp. Respiration	↓	↓	↓
Metaboliska alkalos + komp. Respiration	↑	↑	↑

→ metabolisk acidos/alkalos (ΔHCO₃⁻) kompenseras genom ökad/sänkt PCO₂



	pH	PCO ₂	HCO ₃ ⁻
Respiratorisk Acidos	↓		normal
Respiratorisk Alkalos	↑		normal
Respiratorisk acidos + komp. metabolisk	↓ / ↔	↑	↑
Respiratorisk alkalos + komp. metabolisk	↑ / ↔	↓	↓

→ respiratorisk acidos/alkalos (Δ PCO₂) kompenseras genom ökad/sänkt HCO₃⁻

Anjongap: Katjon – Anjon → (Na⁺ + K⁺) – (Cl⁻ + HCO₃⁻) = (142+4) – (103+25) = 18 mM normalvärde.

Perifer vävnad

I perifer vävnad är det lite surare (pH närmare 7) jämfört med det arteriella blodet, främst beror detta på att PCO₂ är högre i vävnaden. Halten BB är olika i olika vävnader, beroende på cellerna proteininnehåll. BE borde vara nära noll i perifer vävnad, som ju har lägre pH främst pga. Högre partialtryck för koldioxid.

pH – reglering → konstant pH

1. pH hålls genom förekomsten av buffertar i kroppsvätskorna, det omedelbara försvaret är själva buffringen → alltså att jämvikterna förskjuts. T.ex. reagerar tillförda protoner/H⁺ med buffrande baser. Buffringen är momentan – den snabbaste mekanismen tar sekunder.
 - → Därefter återförs buffertarnas jämviktsläge (och pH) mot det normala genom att komponenterna i dessa buffertar utsöndras från kroppen via njure och lunga.
2. Genom andningen regleras mängden CO₂ i kroppsvätskorna (respiratorisk kompensation) → därmed ändras jämviktslägena i blodets buffrar och pH. Andningen ändras snabbt inom någon minut.
3. Njuren bidrar också till att hålla pH konstant genom att justera mängden syror som utsöndras med urinen (främst NH₄⁺, H₂PO₄⁻). Även genom justering av utsöndring av HCO₃⁻ i urinen. Denna mekanism tar längre tid, timmar – dygn.
4. Även levern bidrar tillsammans med njuren bildar nytt HCO₃⁻.

Syrebrist i cellerna i perifervävnad

Syrebrist i cellerna i perifervävnad ger → anaerob metabolism → ATP kan inte återbildas från ADP i normal takt i EKT. Då hydrolys av ATP ger ADP samt protoner/H⁺ → försurning. Vid normal resyntes av ATP återgår dessa protoner och acidosis uppkommer ej. Då koncentrationen laktat ökar vis försurning → laktacidosis.

- De buffrande baserna HCO₃⁻ och prot- går åt vid buffringen → deras halter sjunker. Vid buffringen bildas mer buffrande syror H₂CO₃ och proth.

Laktacidosis: det är ej mjölksyran i sig som ger upphov till försurning vid syrgasbrist. Istället är det hydrolysen av ATP utanför mitokondrien som ökar koncentrationen H_3O^+ och sänker pH. Ökad halt laktat vid anaerob metabolism → bra indikator på metabol acidosis orsakad av syrgasbrist.

Ketoacidosis → metabol acidosis.

BB sjunker, PCO_2 sjunker, HCO_3^- urinutsöndring sjunker, NH_4^+ utinutsöndring ökar, K^+ plasma ökar, Anjongap ökar.

- Överproduktion av ketonkroppar → metabol acidosis med sänkt BB och ökat anjongap som beror på tillskott icke-flyktig syra.
- Acidosen stimulerar andningen → kompensatorisk, ökad eliminering av CO_2 .
- Acidosen → resorption av HCO_3^- med minskad utsöndring som följd samt ökad utsöndring av NH_4^+ i urinen.

Diabetes typ 1: uttalad insulinbrist → ketoacidosis

Som ovan men även ökad urinvolym samt sänkt urinosmolalitet.

- Insulinbrist medför utebliven broms på HKL (i fettvävens adipocyter) → överdriven lipolys → överskott av fett syror till levern → levern metaboliserar dessa till ketonkropparna acetoacetat och 3-OH-butyrat → ketonkropparna ger metabol acidosis/ketoacidosis.

Förhöjd $[K^+]$ extracellulärt

- Vid metabol acidosis minskar cellernas kaliumkapacitet, en liten andel av K^+ i ICV lämnar cellerna, och K^+ ökar i ECV (detta sker ej vid resp. acidosis)
- Metabol acidosis med påföljande förskjutningar av intracellulär buffertar ger att en andel av intracellulärt Kalium istället får den orsakande syrans anjoner som motjoner.
- Dessa tar sig ut ur cellerna varvid K^+ "följer med" → K^+ halten stiger i plasma → den intracellulära K^+ kapaciteten har sjunkit.
- Njuren påverkas vid metabol acidosis så att K^+ inte utsöndras i samma utsträckning som vid normalt pH → även detta leder till förhöjda nivåer K^+ i plasma vid metabol acidosis → hyperkalemi

Hyperkalemi effekt:

Den effekt hyperkalemi har på hjärtat beror på både graden av hyperkalemi samt hur snabbt den uppkommit.

- Hyperkalemi höjer vilomembranpotentialen.
- Måttlig hyperkalemi → ökad urladdningsfrekvens samt ökad retbarhet (närmare till tröskelvärde)
- Uttalad hyperkalemi → försvårad retledningsspridning → ger upphov till kammarflimmer. Arytmi.

Ödem:

Generell vasodilatation och ökat vätskeutträde ur kärnen (ödem) → minskad blodvolym → sänkt blodtryck och försämrad blodcirkulation → därmed försämrad transport av syrgas till systemkretsloppets kapillärer.

- Ödemet i ISV i perifer vävnad → ger förlängt diffusionsavstånd för syrgas från kapillär till cellerna i de olika organen → den dåliga cirkulationen + försvårade diffusionen → syrebrist i cellerna → anaerob metabolism → mjölksyra ansamlas → metabol acidosis.

Njursvikt med sänkt GFR:

Njurens roll i syra-bas regleringen

1. Utsöndra H_3O^+ motsvarande bildandet av icke-flyktig syra
2. Delta i nybildandet av ny HCO_3^- (tillsammans med levern)
3. Att spara, resorbera, HCO_3^- från primärurinen.

Sänkt filtration, minskad mängd primärurin → då reduceras processerna i tubulus-systemet.

1. Icke flyktig syra kan ej utsöndras, detta ger metabol acidosis.
2. Bildandet av ny HCO_3^- i levern fortgår. Härvid bildas även ammoniumjon, kommer till njuren i form av glutamin, och i njuren återbildas ammoniumjon för utsöndring i urinen. 3.
3. Då GFR är sänkt minskar filtrationen även av vätekarbonat, alltså ringa påverkan på "bas-sparandet", av njursvikten.

Diabetes typ 2 + metformin → laktacidosis

Metformin utsöndras via njurarna, vid nedsatt njurfunktion ansamlas metformin → akut dehydrering (diarré) och laktacidosis. Laktacidosis orsakas EJ av syrebrist, utan beror på metabol rubbning.

- Laktacidosis → Metabol acidosis med respiratorisk kompensation. Här går det åt buffrande baser, som reagerar med protoner/ H^+ från den ansamlade icke-flyktiga syran → vänsterförskjutning.
 - o Dålig njurfunktion (skyhögt kreatin) → nedsatt utsöndring av icke-flyktiga syror + diarré ger förlust av HCO_3^- → uttalad metabol acidosis.

Svåra långdragna kramper:

kramper i andningsmuskulaturen ger ineffektiva andningsrörelser → brist på syrgas → anaerob metabolism med metabol laktacidosis + samtidigt ansamlas koldioxid som ger respiratorisk acidosis.

- Kramper ger även snabb konsumtion av muskelcellernas ATP

→ resultatet blir acidosis som både är metabol och respiratorisk. Detta normaliseras snabbt då kramperna släpper → normal andning återkommer.

Hårt arbetande muskler:

I hårt arbetande muskler sker det en försurning (metabol acidosis) pH strax under 7 → detta sprider sig till blodet → in i RBK → allt syre avges → BB sjunker pga. Buffring → vänsterförskjuts → BE blir negativ.

- Andra celler och vävnader håller emot (t.ex. CNS, hjärtceller) "tar inte till sig" försurningen som uppstått i den arbetande muskeln.

Blodförlust:

Vid cirkulatorisk chock blir det ont om syrgas i hela kroppen → anaerob metabolism med laktacidosis.

- Brist på ATP kan uppkomma i alla cellslag. Även i hjärtmuskelceller.
- Kraftig försurning bidrar till arytmier och minskad kontraktilitet.

I samband med hård fysisk träning:

Verkar buffertarna momentana → andningen ökas för att eliminera CO_2 och främst för att tillföra så mycket O_2 som möjligt.

- Syra utsöndring via urinen ökar timmar-dygnet efter träningen → för att kroppen ska bli av med protoner från icke-flyktiga syror som bildats.

Metabol alkalos

Kräkning + vattenkarens → förlust av syra + dehydrering/hypovolemi

Metabol alkalos kan bli påtaglig vis samtidig dehydrering (förlust av vatten och elektrolyter). hypovolemi (låg blodvolym) stimulerar RAAS → aldosteron ökar → stimulerar sparandet av Na^+ och utsöndring av K^+ och/eller protoner. Då mängden K^+ är lågt → desto mer protoner som förloras → urinen blir surare än normalt trots metabol alkalos → s.k. **paradoxal aciduri** → betonar alkalosen.

- Efter att vätska har getts och GFR stiger kan njurarna börja kompensera → genom att utsöndra HCO_3^- via urinen → urinen blir alkalisk.

Paradoxal aciduri

Kräkning ger förlust av syra, vatten och elektrolyter. Syra förlusten → metabol alkalos. Vatten och elektrolyt förlusten → hypovolemi → aktivering RAAS med ökad insöndring av aldosteron. Aldosteron → ökad resorption av Na^+ och ökad utsöndring av K^+ samt protoner → urinen blir surare än normalt trots alkemi i blodet.

Stort intag av aspirin/acetylsalicylsyra → metabol acidosis

Ger metabol acidosis med sänkt BB och ökat anjongap, som beror på tillskott icke-flyktig syra.

Ca²⁺-koncentrationen i ECV vid acidoser

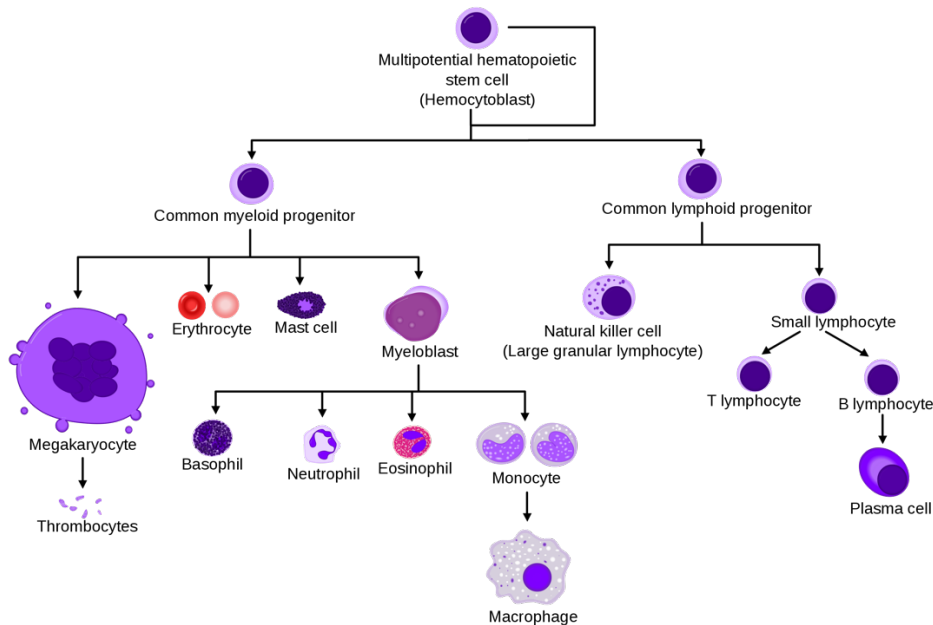
Vid acidoser minskar andelen proteinbundet Ca^{2+} i plasma, andelen fria Ca^{2+} joner i plasma ökar. Hypercalcemi påverkar främst neuromuskulär transmission. Bindningsförmågan är beroende av pH. Alkaloser ökar proteinbundet Ca^{2+} .

Flyktig syra: kolsyra H_2CO_3 är en flyktig syra eftersom den kan återgå till gasform CO_2 och lämna kroppen via andningen → kan ge upphov till respiratorisk acidosis

Icke-flyktig syra: ketonkroppar, mjölksyra → syror som ej kan övergå till gasform. De lämnar kroppen via urinen.

- Varje bildad molekyl icke-flyktig syra ger upphov till en proton/ H^+ som på kortsikt reagerar med kroppens buffertar men på långsikt måste utsöndras via urinen.

9. Immunologi



histologi	Mjälte	Thymus	Lymfa	MALT
Bindvävskapsel	X	X	X	X
Bark + märg	-	X	X	-
Groddcentra	X	-	X	X

Groddcentra består av "dark zone" och "light zone"

- Dark zone: proliferation och mutation
- Light zone: klonal selektion av B-celler

Lymfknuta filtrerar lymfa → initierar immunsvaret vid närvaro av antigen.

Primär lymfatiskt organ:

- Benmärg och thymus → bildar och mognar immunceller.
- Antigen oberoende utveckling av immunceller.

Sekundär lymfatiskt organ:

- Mjälte, lymfknutor, MALT → filtration av lymfa, aktivering av immunrespons.
- Klonal expansion av lymfocyter, antikroppsproduktion, B-celler.
- Antigen beroende aktivering av immunceller.

Konstitutiva/medfödda immunsystemet

Det medfödda systemets celler finns alltid på plats ute i vävnaderna och organen för att försvara dom mot främmande ämnen → går till attack mycket snabbt sekunder-minuter efter att patogenet tagit sig in (redo att agera).

- De har många olika typer av receptorer/specificitet för patogen associerade molekylära mönster på sin cellyta
- Genomgår EJ klonal expansion.

- Relativt icke-flexibel
- Inget minne, begränsat urval

Adaptiva immunsystemet

De adaptiva systemets celler finns i huvudsakligen i lymfatisk vävnad och i blodet. Det tar relativt lång tid (dagar) innan de kan agera i försvarsarbetet (inte redo att agera)

- Har endast en typ av receptor/specificitet för antigenet på sin yta.
- Genomgår klonal expansion.
- Minne, stort urval
- Anpassar sig till förändringar.

Central (negativ selektion) vs perifer tolerans

- Central tolerans: den process som eliminerar utvecklade T- och B-lymfocyter som är självreaktiva → t-celler vars receptor har för stark affinitet till kroppsegna MHC-molekyler och kroppsegna peptider → induceras till apoptos. Detta sker i benmärgen och thymus → selektion av TCR och BCR
- Perifer tolerans: existerar som en sekundär mekanism för att säkerställa att B- och T-celler inte är självreaktiva är de lämnar primära lymfatiska organ (benmärg, thymus) → autoimmunsjukdom. Selektion av regulatoriska T-celler.

T-celler

t-celler selekteras i thymus → sker positiv och negativ selektion → selektera CD4/CD8 samt eliminera självreaktiva celler.

- CD4 prolifererar → T-hjälpar celler: huvudsakliga funktion att signalera andra immunceller (B-celler, makrofager) men även CD8 T-mördarceller → som i sin tur eliminerar infekterade celler.
- CD8 aktiveras av CD4 → prolifererar och differentierar till cytotoxiska T-celler → eliminerar celler som infekterats. Uttrycker endast MHC klass I
 - o Cytotoxiska T-celler och NK-celler kompletterar varandras funktioner i immunförsvaret → cytotoxiska t-celler aktiveras av MHC klass I och NK-celler av avsaknaden av MHC I.
- T-celler utsöndrar cytokiner som förstärker fagocytosen som makrofagen utövar samt rekryterar immunceller.

HLA/MHC

HLA är den mänskliga versionen av MHC, fungerar likadant. Presenterar antigen för olika typer av T-celler → aktivering av proliferation eller effektorfunktion.

- HLA klass I: uttrycks på alla celler utom RBK. Aktiverar CD8 t-celler. → presenterar peptider från protein som tillverkats av cellen.
- HLA klass II: uttrycks på s.k professionella antigenpresenterande celler (dendrit, monocytt, makrofag, b-cell). Aktiverar CD4 t-celler. → presenterar peptider från protein som tagit upp från extracellulär miljö.

HLA-molekylen presenterar antigen för t-celler, möjliggörs att deras tertiärstruktur bildar en fick där mikroorganismer kan binda relativt stabilt.

- Kliniskt: viktigt att veta HLA-gen vid → transplantation och autoimmunsjukdom.
- Autoimmunsjukdom: vanligare hos individer med vissa HLA-gener → hjälper diagnostik.
- Transplantation: matcha givare med mottagare så mycket som möjligt genom att matcha deras HLA.

Cytokiner

Proinflammatoriska cytokiner i medfödda systemet: IL-1 (feber), IL-6, IL-12, TNF

→ Påverkar endotelcellerna att kontrahera sig och uttrycka adhesionsmolekyler → som rekryterar mer vita blodkroppar till inflammationsområdet.

→ Påverkar även levercellerna → utsöndra akut-fasproteiner.

→ de kan aktivera och styra riktningen på t-celler och NK-cellers svar.

Cytokiner i adaptiva systemet: IL-2, IL-4, IL-10 och interferon-gamma (INF)

B-celler

Bildas och mognas i benmärgen → prolifererar i sekundär lymfatiskt organ

- Tillhör det adaptiva systemet
- Ger upphov till plasmaceller → bildar antikroppar
- Ger upphov till B-minnesceller. → immunminne.

Antikroppar

- Somatisk hypermutaion: Antikroppar muteras → mutation av antigenbindande delen → affinitetsmognad av antikroppen → binder hårdare och mer specifikt till antigenet.
- ADCC: 1. Antikroppar binder till antigener på patogenet. 2. NK-cellens Fc-receptor känner igen cellbundna antikroppar. 3. Degranulation. 4. Apoptos.
 - ADCC kräver antikropp (IgG) samt Fc-receptor.
- Aktiverar komplementsystemet → lyserar cellerna.
- IgG: vanligaste antikroppen och plasmaproteinet, ca 1g/100 ml.
 - binder till patogenets cellyta: opsonisering, agglutination, neutralisering → binder till antigenet och blockerar och stör dess funktion.
 - Fagocytos: Fc-regionen på antikroppen (+patogenet) binder till Fc-receptor på makrofagen eller NK-cellen
- IgE → allergi
- IgA → sekret
- IgD → b-celler
- IgM → tidig respons.

Antikroppstruktur:

- Två identiska tunga och två identiska lätta polypeptidkedjor hålls samman med disulfidbryggor.
- Varierande sekvens: antigen bindande del, N-terminalen ger antikroppen dess unika förmåga att binda till antigen → avgör antigenspecificitet. Aminosyra sekvensen anpassas efter specifikt antigen.
 - Den varierande delen av tunga och lätta kedjor kodas av gener som ger upphov till stor variation → detta kan byggas på ytterligare m.h.a somatiska mutationer: faciliteras i aktiverade b-minnesceller.
- Konstanta sekvensen: mot slutet C-terminal, bildar de tunga kedjornas konstanta delar → den s.k. isotypen → kan vara: G, M, A, D, E TYP
 - Isotyp: egenskaper som beror på isotypen är bl.a. komplementfixering, passage över placenta, transport till slemhinnor, degranulering via Fc-R, ADCC samt opsonisering för fagocytos.
 - Isotyp styrs också av rekombinationer på DNA-nivå → byter ut gensegment för den del av tunga kedjan som styr isotypen.

Toll like-receptor

- TLR-4 och TLR-2 binder till LPS på bakterier.
- TLR-5 binder till flagellin
- TLR-3 binder till ds-RNA
- TLR-9 binder till CpG-DNA

Dendrit celler

- Dendrit cell tillhör det medfödda immunförsvaret.
- Signalerar med cytokiner så att den styr funktionen av T-cell
- Presenterar antigen → aktiverar t-celler.
- Langerhans celler: i huden kallas dendrit celler för Langerhans celler. → aktiverar det adaptiva immunförsvaret genom aktivering av TLR (toll-like receptorer) som känner igen antigen → dendrit cellen tar med sig patogent till den lokala lymfatiska noden → presenterar på MHC klass-II till T-celler.

Komplementsystemet kan aktiveras via:

- Klassiska vägen: dvs. via antikroppar såsom IgM, IgG och C1q.
- Alternativa vägen: dvs. via spontan aktivering av komplementfaktor C3.
- Lektin vägen: dvs. via lektiner såsom MBL och ficoliner istället för C1q.

Flervalsfrågor

- Lymfocyter är viktigas vid försvar mot virala infektioner
- Aktivering av antigenspecifik B-celler kräver att de tar upp antigen och presenterar detta för en T-cell. BCR (B-cells receptor) medierar upptaget. Sker i sekundära lymfatiskt organ.
- Vaccinering aktiverar B-minnesceller
- T-celler aktiveras genom interaktion med dendritcell → känner igen peptid presenterad på MHC
- B-celler aktiveras genom interaktion med follikulär dendritcell
- B-celler känner igen 3D strukturer dvs. nedbrutna proteiner.
- Cytokiner aktiverar immunceller TNF-alfa, IL-2
- Kemokiner utövar kemotaxis → får andra celler att röra på sig IL-8
- Makrofag i levern heter Kuppfer cell.

Mastcell

En sorts leukocyt som ingår i det medfödda systemet, vars främsta funktion är att bekämpa parasitinfektioner. Mastcellen har Fc-R på sin yta som specifikt binder till IgE → bindningen aktiverar utsöndringen av olika typer av inflammatoriska substanser från granula:

- Heparin → anti-koagulans
- Histamin → vasodilatation → ger rodnad och ökad kärlpermeabilitet.
- ECF-A → attraherar eosinofila granulocyter till platsen för frisättning
- NCF → attrahera neutrofila granulocyter till platsen för frisättning.

10. Blod- hemostas

Trombocyter

Bildas i benmärgen från megakaryocyt, knoppas av → trombocyter.

- Bildningen stimuleras av bl.a. trombopoetin (TPO), IL-6, IL-11, EPO.
- Cirkulerar 7–11 dagar i blodet → fagocyters i levern och mjälten.
- Klinisk relevans: då många läkemedel irreversibelt hämmar trombocyter kan man m.h.a trombocyters livslängd uppskatta när effekten av läkemedlet går ut.

Trombosbildning: TXA2 bildas i trombocyter: aktiveras av kollagen eller trombin. Via TXA2 receptorer på trombocytens cellmembran aktiveras ytterligare trombocyter → stimuleras att fästa till den växande tromben.

- PGI2 (prostacyclin) bildas i kärlendotelet: särskilt vid "shear stress". I endotelcellerna finns PGI-syntas: prostaglandin → prostacyclin. Via PGI2-R på trombocytens cellmembran ökar halten cAMP i trombocyten → tendens till aggregation sänks.

Blodpropp:

Bildningen av blodpropp i samband med plackruptur: vid plackruptur exponeras kärlets bindväv (normalt täckt av endotel) för blodet → kollagen aktiverar trombocyter till aggregering → primärt hemostas initieras. Tissue factor startar koagulationskaskaden via extrinsic pathway. Även sekundärt hemostas initieras.

Trombocytopeni: brist på trombocyter → ökad blödningsbenägenhet i hud (pektiner och hematom) och i slemhinnor. → den primära hemostasen kan vara nedsatt vid trombocytopeni och ge upphov till små blödningar

Erytrocyt (rödblodkropp)

En erytrocyt lever i ca 120 dagar. Produktionen av erytrocyter stimuleras av EPO från njuren(erythropoetin), IL-3 och IL-4. Majoriteten av utvecklingen sker i benmärgen, omogen erytrocyt (reticulocyt) cirkulerar i blodet och mognas där.

Histologiskt: retikelfibrer, sinusoider, hematopoetiska celler och fettceller.

- Orsak till anemi förutom blödning: läkemedelsbiverkning, järnbrist, B12-brist, njursvikt, inflammation.
- Anemi symptom: trötthet, snabb puls, andningsbekymmer pga. Lågt Hb → sämre syrgastransport.
- Erytrocyt saknar:
 - Cellkärna → ingen RNA-syntes, böjlig.
 - Ribosomer → ingen proteinsyntes.
 - Mitokondrier → anaerob metabolism.
 - Transkriptionsantigen → ingen avstötning.

Hemostasens tre faser:

1. **Vaskulärfas:** när kärlendotelet skadas sker en aktivering av trombocyterna som bl.a. sänder ut serotonin, ADP och TXA2 → medierar kärlsammandragning som temporärt reducerar det lokala blodflödet.
2. **trombocyttaggregationsfas – primärt hemostas:** aktiverade trombocyter binder till skadade kärnväggen och bildar aggregat → utgör den primära hemostatiska pluggen: vilken är ganska lös och instabil.
3. **Koagulationsfas – sekundärt hemostas:** aktivering av koagulationsfaktorer genom kaskadreaktion → ger fibrinätverk som stabiliserar den primära pluggen → bildas

en sekundär hemostatisk plugg som är ganska fast och stabil. Den viktigaste delen är den avslutande "common pathway" i koagulationskaskaden → för att fast koagel ska bildas.

- Vitamin K behövs för effektiv aktivering av flera koagulationsfaktorer. T.ex. protrombin → trombin. Vitamin K behövs för posttranslatisk gamma-karboxylering.
 - Warfarin är en vitamin K antagonist, hämmar vitamin k reduktas: som reducerar vitamin k till dess aktiva form som behövs i koagulationskaskaden → minskar tendensen till koagulation.

Koagulationskaskaden

Common pathway: startar med protrombin aktiveras till trombin av faktor X → trombin i sin tur aktiverar fibrinogen till fibrin. Fibrinmolekylerna bind till varandra genom protein-protein interaktioner → ett tredimensionellt fibrinnätverk uppsåtr → som slutligen "ärmeras" genom tvärbinding av Faktor XIII/transglutaminas → hållbart och stabilt koagel bildas.

- TF aktiverar yttre systemet.

Fibrinolytiska systemet

- Plasminogen ombesörjer nedbrytningen av blodkoagel.
- T-PA viktig komponent i fibrinolys samt behandling av stroke. Aktiverar plasminogen till plasmin.
- Protein C i antikoagulationen aktiveras av trombin bundet till trombomodulin. Protein C påverkar faktorerna V och VIII. Protein S kofaktor till protein C.

Albumin

Består av en enda lång polypeptidkedja.

- Koncentrationen är 4-5g/100ml och utgör 50–60% av det totala proteininnehållet i plasma.
- Har många funktioner i blodplasma bl.a. transportör av opolära ämnen (bilirubin, fria fettsyror) → har speciella ytstrukturer → hydrofoba fickor → opolära ämnen kan binda in till fickorna för att undvika kontakt med den huvudsakliga akvatiska miljön i blodet.
- Har stor betydelse för det kolloidosmotiska trycket.

Akut fas-protein

CRP: när inflammation uppstår i en vävnad påverkas akut fas-proteiner i blodplasma. → de proteiner vars genuttryck ökar uppvisar ofta mer än fördubblade koncentrationer → kan därmed användas som inflammatorisk markör. Mätningar av akut fas-proteinet CRP används för att differentiera mellan bakterie eller virusinfektion samt för att följa upp antibiotikabehandling.

Prostaglandiner

COX är ett enzym som bildar prostaglandin → som deltar i inflammatoriska processer, vasokonstriktion, deaggregering av aggregat samt aggregering.

- COX-hämmare: Ipren → antiinflammatorisk → ökad blödningsrisk och magsår.

Neutrofil granulocyt: uttrycker CD166 och CD88, har en diameter på ca 15mikrometer, har en segmenterad neutrofil kärna. → äter bakterier, inflammation

Eosinofil granulocyt: → parasitförsvar: allergi, kronisk inflammation.

Basofil granulocyt: → allergi.

Flervalsfrågor:

- Monocyter kan bilda och frisätta NO.
- Storlek från minst tills störst: neutrofil granulocyt → hemocytoblast → megakaryocyt.
- Hematopoesen: bildningen av blodkroppar regleras av EPO, IL och CSF.

11. Endokrinologi

Hormoner

- Amin: thyroidea hormon, adrenalin och noradrenalin → binder till membranbundna receptorer som signalerar via sekundära budbärare
- Peptid: proteinkedjor: oxytocin, insulin, glukagon, GH, prolaktin → binder vanligtvis till G-proteinkopplade receptorer.
- Steroider: fettlösliga kortisol, könshormoner → bildas från kolesterol → Transporteras m.h.a. albumin pga. Att de ej är vattenlösliga.
- Glykoprotein: ACTH, FSH, LH, TSH.

Hormonell signalering

- Endokrin: när ett hormon insöndras till blodbanan och har sin effekt längre bort.
 - o t.ex. serotonin, glukagon, histamin.
- Parakrin: när hormonproducerande cell skickar ut ett hormon som påverkar närliggande cell
 - o t.ex. cytokiner, tillväxtfaktorer.
- Neurokirn: när hormon produceras i nervcell och frisätts i blodbanan.
 - o t.ex. adrenalin.

Pulsatilitet:

Hormoner som frisätts i pulser som generellt har en rytm → dygns eller månadsrytm.

- T.ex. kortisol – dygnsrytm. LH 12 h innan ägglossning.

Biorytm:

Hormoner som frisätts i större mängd vid vissa tidpunkter.

- T.ex. kvinnligt könshormon.

Hypofysens hormoner: adenohipofysen + neurohipofysen

Adenohipofysen framlob: pars distal

1. Kromofoba celler 50%. Färgas dåligt, små bleka celler med lite cytoplasma och liten cellkärna. Ingen eller få granula.
2. Kromofila celler 50%. Färgas bra
 - a. Acidofila 40% rödfärgad, granula → innehåller peptidhormonerna: GH, och prolaktin.
 - b. Basofila 10% blåfärgad, granula → innehåller glykoproteinerna: ACTH, FSH, LH och TSH.

Hypotalamus	Adenohipofysen	Organ	Hormon	Effekt
GHRH → Somatostatin (-)	GH	Lever	IGF-1	Tillväxt, utveckling. Höjer blodsocker.
TRH →	TSH	thyroidea	TH: thyroidea hormon	Utveckling, tillväxt, metabolism
CRH →	ACTH	binjurarna	Kortisol	höjer blodsocker, stress, trauma
GnRH →	LH, FSH	könskörtel	Testestoron, östrogen, progesteron, inhibin.	fortplantning
TRH → Dopamin (-)	prolaktin	bröstkörtel		Mjölproduktion.

Neurohypofysen baklob:

- Oxytocin och ADH båda bilas i hypotalamusjärnor: nucleus paraventricularis och nucleus supraopticus och frisätts från neurohypofysen. Båda binder till G-proteinkopplade receptorer.

Portakretsloppet: seriekopplade kapillärnät. Viktig funktion i hypofysen eftersom det möjliggör att adenoypofysen hormonernas hypotalama reglerings hormoner når hypofysen i hög dos.

Neuron som producerar hormoner: neurokrin sekretion:

Somatostatin -GH

Dopamin - prolaktin

GnRH - FSH, LH

CRH -ACTH

Gonadotropin-axeln (HPO-axeln) – manlig.

Den hormonella regleringen av testikelfunktion och dess feedback-system:

Hypotalamus → GnRH → adenoypofysen → LH och FSH.

- FSH stimulerar sertolicellerna att producera inhibin och spermieproduktion.
- LH stimulerar leydigcellerna att producera testosteron.

→ inhibin och testosteron utövar negative feedback på GnRH, LH och FSH frisättningen.

Blod-testis-barriären: skapas av sertoliceller som bildar tight junctions sinsemellan. → spermier som utvecklas i spermatogenesens senare fas skyddas från blodets innehåll.

Spermieproduktion:

Spermierna bildas i sädeskanalerna tubuli seminiferi. → en gradvis mognad sker från basal lamina in mot lumen med stöd från sertoliceller och testosteronproduktion från leydig celler.

1. Spermatogonierna (stamcell) delar sig mitotiskt vartefter en del inträder mitosen → bildar primära spermatocyter med dubbel kromosomuppsättning.
2. Därefter sker den första meiosen → bildar sekundär spermatocyt med enkel kromosomuppsättning.
3. Dessa celler genomgår den andra meiosen → bildas spermatider med enkel kromosomuppsättning.
4. Sedan differentieras spermatiderna till spermatozoa → därefter sker fullständig utmognad i bitestikeln → spermierna blir rörliga.

Testosteron: 5-alfa-reduktas enzymet avgörande för testosteronets fulla effekt: reducerar testosteron till DHT, vilket krävs för andra målorgan. Produceras av leydig celler hos mannen och av thecca celler i ovarierna hos kvinnan. **Funktion** spermiebildning, muskelstyrka, blodbildning och könskaraktäristika.

- hCG stimulerar testoseronbildning hos pojkar under könsdifferentieringen.
- Missbruk steroider → sterilitet hos mannen pga. Feedback inhibition av GnRH → minskad frisättning LH och FSH.

Gonadotropin-axeln (HPO-axeln) – kvinnlig.

HPO-axeln driver och reglerar menstruationscykeln och dess feedback-system:

Hypotalamus → GnRH → adenoypofysen → LH och FSH.

1. I hypotalamus syntetiseras, lagars och frisätts GnRH → till portablodflödet ned till adenoypofysen.

2. GnRH binder receptorer på gonadotropa celler → syntes och frisättning av FSH och LH ut i blodbanan.
3. LH och FSH stimulerar ovariet att syntetisera och frisätta könsteroiderna: östrogen, progesteron och testosteron. Ovariet producerar även peptiderna inhibin och activin som tillsammans med könshormonerna → utövar positiv och negativ feedback på hypotalamus och hypofysen.

Menstruationscykeln: ovariecykeln + endometriecykeln.

Dessa cyklar reflekterar östrogenets och progesteronets cykliska variationer.

Ovariecykeln: 1.follikelfas → 2.lutealfas.

1. Follikelfas: Första delen kallas follikelfas (dag 1-ca 14). Under denna fas stimulerar FSH en follikel att utvecklas fullständigt → under fasen producerar granulosa celler i den växande follikeln östrogen → vilket stimulerar tillväxten av endometriet. En snabb stegring av östrogen ca dag 10–14 → LH-peak och ovulation/ägglossning.
2. Lutealfas: Efter ovulation/ägglossning omvandlas follikeln till corpus luteum → starten på lutealfasen. Under denna fas ökar progesteron och östrogenfrisättningen → tillväxt av endometriet. Dag 24–28 avtar corpus luteums aktivitet snabbt → progesteron och östrogenproduktionen minskar snabbt.

Endometriecykeln: menstruation → proliferation → sekretionsfas.

1. Dag 1 = menstruation, endometriet är som tunnast dag 5–7.
2. Därefter tar proliferationsfasen över → slemhinnan byggs upp.
3. Mitt i menscykeln dag 14 övergår den i s.k. sekretionsfasen som stimuleras av progesteron och östrogen (från corpus luteum) → mot slutet av menscykeln sjunker progesteron och östrogenproduktionen snabbt → resulterar i en blödning.

Graviditet:

- Trofoblaster bildar placenta.
- implantation → tidig graviditet: hCG bildas av placentan → gör att corpus luteum fortsätter producera progesteron → ingen ny menscykel startar. Så småningom producerar placenta tillräckligt med östrogen och progesteron → hCG nivåerna sjunker.
 - o Placenta GH bildas också i placenta → underlättar nutritionen för fostret.
- Relaxin stiger (prod. Corpus luteum och placenta) → förbereder kroppen för förlossning → ligament och leder blir mjukare.
- TRH och CRH stiger också under graviditeten → ökad nivå TSH och ACTH/kortisol.
- FSH och LH lågnivå under graviditeten.
- Prolaktin stimulerar mjölkproduktion vid amning.
 - o Hypothyreos → hyperprolaktin: förhöjda nivåer prolaktin. Prolaktinfrisättningen stimuleras av TRH → TRH stiger vid hypothyreos → ingen negativ feedback.
- Oxytocin stimulerar mjölkejektion.
- Antimüllerskt hormon stimulerar tillbakabildandet av müllerskagångar i vecka 8 hos pojkfostret.
- Genom att hämma oxytocin → hämmas värkarbetet vid förlossning.
- En vecka efter förlossningen ökar endometriet kraftigt i tjocklek pga. Progesteron.
- NSAID under graviditet → för tidig stängning av ductus arteriosus.

Menopaus: inträder när inga äggceller finns kvar → östrogen och progesteronnivåerna är låga och FSH och LH höga. Negative feedback har upphört. Osteoporos vanligt hos kvinnor

efter menopaus pga. Minskad östrogenproduktion. (vanligare än män eftersom deras testosteronproduktion inte upphör).

- Progesteronnivån är som högst mellan ovulation och menstruation under ovariecykeln.
- Granulosa cellerna producerar östrogen innan preovulatoriska LH-peaken. → granulosa cellerna ombildas efter ovulation till granulosa lutein celler som producerar progesteron.
- Kombinerad p-piller innehåller: östrogen och progesteron → hämmar ovulation: cervixsekretet blir tjockare och svår genomtränglig, endometriet blir tunt → försvårar implantation.

Samspel mellan thecca celler och granulosa celler

Granulosa celler producerar progesteron → thecca cellerna producerar androstendion av progesteronet. → av androstendion som producerats kan sedan granulosa cellerna producera testosteron → som via aromatas enzymet blir till östrogen.

Tillväxt spädbarn → puberteten:

- Postnatalet/ efter födsel: är hormonerna thyroideahormon (bildning av hjärnceller), insulin, GH/IGF-1 viktiga.
- Barndom: thyroideahormon, GH/IGF-1 viktiga.
- Pubertet: androgener/manliga könshormon, östrogen och GH/IGF-1 viktiga.

Binjuren: bark/cortex + märg/medulla

- Cortex
 1. Zona reticularis: producerar androgener DHEA och androstendion (prekursor till testosteron).
 2. Zona fasciculata: producerar kortisol.
 3. Zona glomerulosa: producerar aldosteron m.h.a enzymet 18-hydroxylas (aldosteronsyntas).
- Medulla

Katekolaminer: epinephrin, adrenalin, noradrenalin.

Katekolaminer

- Syntes i nervändelser: Tyrosin → L-dopa → noradrenalin → enzym: PNMT → adrenalin. Kortisol stimulerar adrenalinproduktionen genom att stimulera PNMT.
- Frisättning: CNS → preganglionära sympatiska nervtrådar → till binjuremärgen: där frisättning av ACh via nikotinreceptorer → frisättning av adrenalin från kromafina celler.
 - o Ingen negativ feedback, minskad sympatikus → minskad frisättning.
- Adrenalin: höjer blodsockret, omfördelar blodvolymen, ökar hjärtfrekvensen, vidgar/relaxerar bronkerna, höjer blodtrycket, lipolytiskt.

Kortisol

- 11-beta-hydroxysteroiddehydrogenas typ 2: kortisol (aktiv) till kortison (inaktiv)
- 11-beta-HSD typ 1: kortison (inaktiv) → kortisol (aktiv)
- Kortisol kan binda till aldosteronreceptor. Typ 2 möjliggör att framförallt aldosteron binder till receptorn och inte kortisol genom att ombilda till kortisol. → annars får vi högt blodtryck och hypokalemi (kortisonbehandling och Cushings syndrom)

- Cushings syndrom – beror på för höga ACTH produktion pga. tumör → ACTH kommer från prekursor POMC som även innehåller MSH → både ACTH och MSH binder melanokortinreceptor → ökad pigmentering.
 - ACTH stimulerar androgener från binjurebarken → ökad behårighet hos kvinnor.
- Addisonsjukdom – autoimmun binjurebarksvikt: minskar frisättningen av kortisol som utövar negative feedback på hypofysen → ACTH ökar och MSH (samma prekursor: polypeptid som klyvs POMC) → MSH binder till melanokortinreceptorer → ökar pigmentering + sänkt blodtryck.
- Dygnsrytm: kortisolnivå som högst på morgonen för att sedan sjunka under dagen → kortisolnivå lägst under natten.
- Kortisol viktigt för: immunförsvaret, koagulationssystemet, vätskebalans, det kardiovaskulära systemet, höjer blodsockret mm.
- Kortisol analog (dexametasom) vid utredning av HPA-axel. → kortisol analogen kommer hämma CRH/ACTH frisättning → endogena kortisolen blir lågt → frisk.
- Kortisol behandling: minskar prostaglandinsyntesen genom att hämma COX och fosfolipas A2.
- **Blodprov:**
 - Högt kortisol och lågt ACTH → talar för att sjukdomen sitter i binjure: eftersom en överproduktion av kortisol via feedbackinhibition → lågt ACTH
 - Högt kortisol och högt ACTH → talar för att sjukdomen sitter i hypofysen: eftersom fortsätter producera ACTH trots den höga nivån kortisol → feedbackinhibition fungerar inte.

PTH

Producerar av parathyroideas huvudceller. Dessa innehåller Ca²⁺-känsliga receptorer som känner av Ca²⁺-nivån i blodet. Viktigaste kalciumreglerande hormonet. Stimuleras av låga Ca²⁺-nivåer.

- PTH stimulerar osteoklastaktivitet i skelettet → frisätter Ca²⁺
- Ökar resorption av Ca²⁺ i njuren
- Ökar aktiviteten av 1-alfa-hydroxylas i njuren → aktivt D vitamin → hjälper till och förstärker PTH:s effekter.
 - Brist på enzymet 1-alfa-hydroxylas → minskade nivåer 1,25-vitamin D och ökade nivåer PTH för att stimulera enzymet (kompensation)
- Ökar resorption av Ca²⁺ i tarmen.
- Brist på PTH → hypocalcemi.

Vitamin D

25-hydroxyvitamin D produceras i levern → aktiveras till den aktiva formen 1,25-hydroxyvitamin D → cirkulerar i blodet som ett hormon.

- Sol → 7-dehydrokolesterol → pre-D3 → 25-hydroxyvitD → 1,25-hydroxyvitD
 - Kostintag →
- 1-alfa-hydroxylas: 25 → 1,25. Hämmas av FGF-23.
- Viktig roll i reglering av [Ca²⁺] och [fosfat]
- Njursvikt → svårt att producera 1,25-hydroxyvitamin D.

GI. Thyroidea

Omges av bindvävskapsel. Follikel epitel som består av follikelceller/huvudceller. Långt cylindriskt epitel producerar T3 och T4 thyroideahormonerna. Mellan folliklarna finns c-celler som producerar hormonet Calcitonin → antagonist till PTH motsatt effekt minskar Ca²

- **Thyroideahormon TH:** syntesen kräver samspel mellan hypotalamus, hypofysen och thyroidea. TRH → TSH → TH.
 1. Adekvat intag av jod i follikulär cell m.h.a NIS-transportör.
 2. Jod transporteras till follikulär lumen av pendrin
 3. I lumen: Jod oxideras sedan av thyroperoxidase (TPO) och inkorporeras i tyrosylrester av thyroglobulin (TG) i follikel kolloid.
 4. Joderat thyroglobulin binder till megalin för endocytos tillbaka till follikulär cell.
 5. TSH stimulerar endocytos av kolloiden, den endocyterande vesikeln smälter samman med lysosomer → exporteras ut.

Ämnesomsättning

- Vid proteinrik måltid frisätts både glukagon och insulin för att inte hamna i hypoglykemi/blodsockerfall.
- Ger högre dos insulin → ökad frisättning GH och kortisol.
- **Hypoglykemi** → glukagon och adrenalinfrisättning stiger först och har snabbast effekt vid hypoglykemi → därefter stiger GH och kortisolfrisättningen → blodsockret höjs (insulinfrisättning minskar)
- Inkretineffekt = skillnad i insulinfrisättning mellan oral och intravenös administrering av glukos. → oralt tillfört glukos ger mycket större insulinsvar än parenteralt (intravenöst) tillfört glukos.
- **Inkretinhormon:** GLP-1, CCK, GIP stimulerar endogen insulinfrisättning från langerhanska celler. Används vid behandling av diabetes melitus typ 2.

Flervalsfrågor

- Behandling av insulinom (överprod. Insulin av tumör) m.h.a kortisol och glukagon.
- Vid serotoninproducerande tumör kan somatostatin användas som behandling.
- RANKL effekt i skelettet → benmetabolism → osteoklastaktivitet stimuleras när RANK aktiveras (receptor).