

KOMPENDIUM för Termin 2 Läkarprogrammet Linköping VT15

Skrivet av EMELIE SANDELIUS vt15



Detta kompendium är skrivet för min egen skull men jag hoppas att det även kan hjälpa många framtida T2or. Tanken var väl främst att det ska vara ett sammanfattande dokument att vända sig till inte minst under Tenta-P men också under terminens gång om man så vill!

Jag vet att jag själv hade uppskattat ett kompendium under termin 2 och minst av allt under Tenta-P!

Kompendiet är skrivet efter egen förmåga och är absolut INTE heltäckande eller felfritt. Dock hoppas jag att detta kan vara till hjälp!

Stort LYCKA TILL! :)

Innehåll

LUNGA	7
Volymer, kapaciteter och begrepp.....	7
Compliance och återfjädring	7
Andningsmuskulatur	8
Styrning av andning.....	8
Gasutbyte och gastransport	8
Blodgaser.....	9
Ventilation-perfusion	10
Dynamisk kompression, EPP och sugrör	10
Embryologi.....	10
HJÄRTA	11
Kranskärl.....	11
Kontraktion och aktionspotential.....	11
Hjärtcykeln.....	12
Hjärtslag, reglering och flöden	13
PERIFER CIRKULATION.....	14
Kärl.....	14
Mikrocirkulation	15
Chock	15
Tryck, stress och pulsvågor.....	15
Omfördelning av blodet	16
Endotelet	16
BLODTRYCK.....	16
Medelartärtryck.....	17
Reglering av blodtrycket.....	17
RAA-systemet	17
ARBETSFYSIOLOGI	18

Syreupptag	19
Muskelfibertyper	19
Effekter av träning	19
VÄTSKERUMMEN	20
Sammansättningar och begrepp	20
Ödem	20
NJURE	21
Glomerulär filtration	21
Tubulär återabsorption och utsöndring	22
ADH/vasopressin	22
Utspädd och koncentrerad urin	23
Countercurrent-mekanism	23
Embryologi.....	23
BLODET	24
Hematopoes	24
Erythrocyter	24
Nedbrytning erythrocyter.....	25
JÄRN och OMSÄTTNING	25
Järnupptag och reglering.....	26
Hepcidin.....	27
HEMOSTAS	27
Primär hemostas	28
Sekundär hemostas	28
Faktorerna	29
Begränsning och fibrinolys	29
HUDEN	31
Hudens lager.....	31
Olika adhesionsmolekyler	31
Keratinocyter	31
Melanocyt.....	31
Langerhanska celler.....	32
Merkelceller.....	32
Hår och naglar	32
Körtlar.....	32
Dermis	32

BAKTERIER	33
Begrepp och termer	33
DNA och överföringsmekanismer	34
Tillväxt	35
Gramfärgning.....	35
Grampositiva bakterier.....	35
Gramnegativa bakterier	36
Toxiner.....	36
Exempel bakterier	36
Normalflora	37
VIRUS	37
RNA-virus.....	39
DNA-virus.....	39
Retroviridae.....	39
Herpesviridae	39
Orthomyxoviridae	40
VACCIN	40
Olika vaccin och adjuvanter	41
Primärt och sekundärt immunsvär.....	42
MEDFÖDDA IMMUNFÖRSVARET	43
Inflammation.....	43
Pattern Recognition Receptors	44
Inflammasomen.....	44
Komplementaktivering.....	45
Fagocytos.....	46
Kemotaxis och extravasation	46
IMMUNCELLER	47
Dendritiska cellen	47
MHC-presentation.....	47
Granulocyter.....	48
Mastceller.....	48
NK-celler	48
Cytotoxisk T-cell	49
T-hjälparceller.....	49
B-celler, plasmaceller och antikroppar.....	50

ADAPTIVA IMMUNFÖRSVARET	51
Aktivering av T-celler	51
GOD-problem	52
Thymuskolan för T-celler	52
T-cell möter B-cell.....	52
SLEMHINNANS FÖRSVAR.....	53
Immunoglobulin A.....	54
Addressering för slemhinnor.....	54
Immunförsvaret och kommensaler.....	55
MJÄLTEN.....	56
NERVER.....	57
Uppbyggnad och begrepp	57
Nervkompression	57
Neuroglia i CNS och PNS.....	57
Nervtyper.....	58
NERVCELLERS RETBARHET.....	58
Jonkanaler	58
Vilomembranspotential.....	58
Aktionspotential	59
SYNAPSER	59
Elektrisk synaps	59
Kemisk synaps	60
Återvinning.....	60
Neurosynaps.....	60
RYGGEN	61
Kotor.....	61
Ligament.....	61
Discus intervertebrae	61
Kurvaturer	62
EMBRYOLOGI – rörelseapparaten.....	62
Till och med vecka 3	62
Skelettet	62
Extremiteter – skelett och muskulatur.....	63
Nervsystemet	64
REFLEXER	64

Olika typer av reflexer	65
Kliniskt relevanta reflexer.....	65
MUSKLER	66
Muskelaktionspotential.....	66
Muskelkontraktion	66
Olika muskelkontraktioner	66
Histologi muskler.....	67
Olika muskeltyper.....	67
Reglering av muskelkontraktion.....	67
BEN, BROSK och BENBILDNING	67
Brosk.....	67
Ben.....	68
Benets celler.....	68
Remodulering av ben	69
Intramembranös benbildning.....	69
Endokondral benbildning	69
Tillväxtplattan.....	70
Frakturläkning	70
LEDER.....	71
Olika leder	71
RYGGMÄRGEN.....	71
Uppbyggnad	71
Motorisk enhet.....	73
Olika typer av motoriska enheter.....	73
Somatotopik	73
Sensoriska och motoriska banor	73
Rytmgeneratoren	73
SENSORIK.....	74
Proprioception.....	74
Temperatur.....	74
Sensoriska receptorer	74
Smärta	75

TEMA CREN

LUNGA

Volymer, kapaciteter och begrepp

Minutvolym = andningsfrekvens * tidalvolym

VT – tidalvolym, volymen för ett andetag.

Viloandning: ca 12-25 andetag/minut med en tidalvolym på 500 ml.

IRV – inspiratorisk reservvolym, ca 3,1 resp 1,9 l för män resp kvinnor.

ERV – expiratorisk reservvolym, ca 1,2 resp 0,7 l. Denna påverkas av kroppsläge och är störst stående och minst liggandes (alltså sovandes). Detta beror på ändrade förhållanden med gravitationen: diafragman får inte samma "hjälp" under inandning och bukpaketet trycks upp mot lungorna. Compliance ökar, återfjädringen minskar och risken att lungorna kollapsar ökar.

RV – residualvolym, den volym man inte kan andas ut. Ca 1,2 l.

VC – vitalkapacitet, ERV + VT + IRV.

TLC – total lungkapacitet, VC + RV.

FEV₁ – volymen luft man andas ut vid forcerad utandning under 1 sekund. Forcerad expiratorisk volym. Lågt värde vid obstruktiva sjukdomar, ex KOL, astma då de har svårigheter med utandning.

FVC – forcerad expiratorisk volym.

PEF/MEF – peak expiratory flow, maximalt utandningsflöde.

Dynamisk spirometri ger endast ett mått på volymer och säger inget om gasutbytet.

Felkällor: Teknik (övning ger bättre resultat), inte sluta tätt kring munstycket, felkalibrerad maskin eller att försöksledaren inte peppar patienten till maximal prestation.

Dead space

Anatomiskt: Luften som finns i den konduktiva zonen och därmed inte deltar i gasutbytet. Denna kan ökas om man tex använder snorkel. Normalt 150/100 ml.

Alveolärt: Luft som når alveolen men att utbytet inte sker fullt ut.

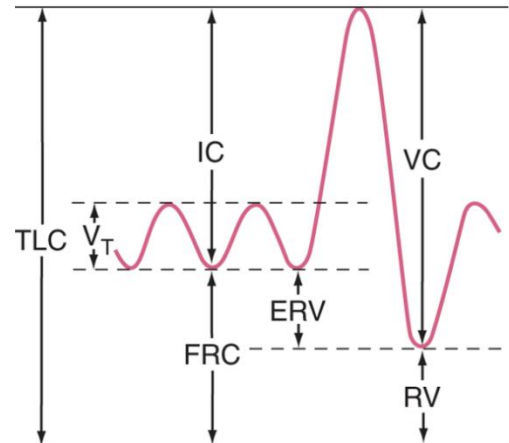
Shunt

Fysiologisk shunt: Pga *anastomoser* mellan bronkiala artärers kapillärer (från det systemiska kretsloppet) och de från de pulmonära kapillärerna (från det pulmonära kretsloppet) kommer en del syrefattigt blod från det systemiska kretsloppet att blandas ut med det syresatta från det pulmonära kretsloppet. Detta minskar syresättningen något i blodet som går tillbaka i vv. pulmonales.

Compliance och återfjädring

Compliance – eftergivlighet, är motsatsen till återfjädring.

Då lungan är mer "packad" i lungbasen och då det negativa trycket i apex är högre kommer det göra att alveolerna i basen är komprimerade – har en hög compliance (stor förmåga att expandera), medan de i apex är vidgade – har en låg compliance (liten förmåga att expandera).



Surfaktanten som utsöndras av *typ II pneumocyterna* minskar ytspänningen. Detta ökar compliance men minskar återfjädringen, som till stor del beror av ytspänningen.

Ytspänningen står för 2/3 av återfjädringen medan de elastiska fibrerna bidrar med resterande.

Andningsmuskulatur

Inandning i vila: 75 % är djup/bukandning via diafragman medan 25 % är ytlig andning mha m. intercostalis externus.

Utandning: Är *passiv*, inga muskler används. Beror på återfjädringen – elastiska fibrer och ytspänningen.

Forcerad inspiration: scalenesmuskulaturen, sternocleidomastoideus, pectoralis minor mm.

Forcerad expiration: Bukmuskulatur, m. intercostalis internus.

Styrning av andning

Styrs från **medulla oblongata**, men med viljestyrning från hjärnan. I medulla oblongata finns en *dorsal respiratorisk grupp, DRG* (eller inspiratoriskt centra) som kontrollerar inandningen. Då utandningen normalt är passiv är bara denna aktiverad.

VRG, ventral respiratorisk grupp (eller expiratoriskt centra) är den expiratoriska gruppen (därmed forcerad utandning).

Pre-Bötzinger-komplexet bestämmer andningsrytmen.

Pneumotaxiskt center (Pontine respiratorisk grupp) begränsar inandningen.

Proprioceptorer kan stimulera till ökad inandning vid muskelarbete för att förhindra hypoxi.

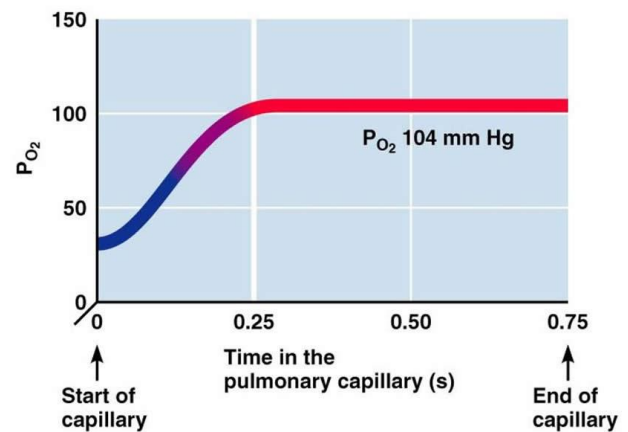
Kemoreceptorer är viktiga för regleringen av andningen. Centralt i medulla oblongata finns kemoreceptorer som känner av **H⁺** och **P_{CO2}**. Perifert finns **aortakroppar** på arcus aortae och **karotiskroppar** som känner av **H⁺**, **P_{O2}** och **P_{CO2}**. Normalt känner de perifera främst av syrehalten men de blir känsligare för förändring vid högt tryck koldioxid.

Gasutbyte och gastransport

Optimeras mha: stor area, tunna barriärer, skilt systemiskt och lungkretslopp samt externt (luft) och internt flöde (blod) som bibehåller gradienten för utbyte.

Flödet beror av: Koncentrationsgradienten och därmed även trycket (som enligt Boyles lag beror av varandra) samt **Diffunderingskapaciteten** som i sin tur beror av två egenskaper hos ämnet – molekylärvikten och lösligheten i vatten, och två egenskaper hos barriären – arean och tjockleken. Observera att detta *skiljer sig dels mellan olika delar av lungan men även under andningscykeln* (ex att vid inspiration när lungan är expanderad är barriären tunn och arean större).

Både syre och koldioxid är normalt **perfusionsbegränsade**, dvs de hinner nå jämvikt under tiden blodet passerar i kapillären. Ekvilibrium nås normalt vid en tredjedel av sträckan i vila – stor **diffusionskapacitetsreserv**. Dock **kan flödet femdubblas** (då CO kan öka 5 ggr under arbete) och jämvikt uppnås ändå trots att tiden i kapillären minskar – detta beror på att kärlen vidgas vilket ger



större diffusionsyta men även djupare andning vilket expanderar lungan mer och ger en tunnare barriär.

Syre: 2 % transporteras löst i blodet och 98 % med Hb.

Hemoglobin: Är en *tetramer* med 4 heme och 4 globinkedjor, hos den vuxne 2 α -kedjor och 2 β -kedjor. Hemegruppen består av 4 pyrrol som bildat en porfyrinring med järn bundet i mitten. Då endast Fe^{2+} kan binda syre och Fe^{3+} bildas spontant till methemoglobin behöver den röda blodkroppen enzymet **methemoglobinreduktas** för att åter få det tvåvärdade järnet.

HbF (Hb hos foster) och myoglobin har *högre affinitet* till syre för att kunna ta upp syre från blodet.

Det är Hb's **Tensed-state** med låg affinitet vid få bundna syre och **Relaxed state** med hög affinitet vid många syre bundna som ger den sigmoidformade kurvan.

Förskjutning av kurvan kan ske åt **höger** i de metabolt aktiva vävnaderna av *sänkt pH, ökad temperatur och ökat CO_2* – detta släpper av mer syre. Förskjutning åt **vänster** sker i lungan av *ökad pH, sänkt temperatur från luften och minskat CO_2* – då plockas mer syre upp.

Även 2,3-DPG (difosfoglycerat) minskar affiniteten för syre (produkt från RBK).

Haldane effekten: Oxygenerat blod har minskad förmåga att bära koldioxid medan deoxygenerat blod har en ökad förmåga att transportera koldioxid.

Bohr effekten: Hb's affinitet för syre beror av pH och koldioxidkoncentrationen.

Koldioxid: Kan transporteras i många olika former: fysikaliskt löst som CO_2 , HCO_3^- eller bundet till **karbaminogrudder** ex Hb eller albumin (minimala delar kan finnas som karbonat eller kolsyra). För transporten av koldioxid är RBK viktigt, plockar upp ca 90 % av koldioxiden i vävnaderna.

Transporteras i RBK i form av HCO_3^- och bundet till Hb (karbaminogrudder) vilket **gör $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ utbyttaren** i plasmamembranet, **Hb** (dels som buffert men även för karbaminogrudderna) samt **karboanhydras** viktiga faktorer för koldioxidtransporten.

Koldioxid har en *brantare dissociationskurva* vilket gör att en liten tryckskillnad (40 mmHg i arteriellt till 46 mmHg i venöst) gör stor skillnad i hur mycket koldioxid som är bundet.

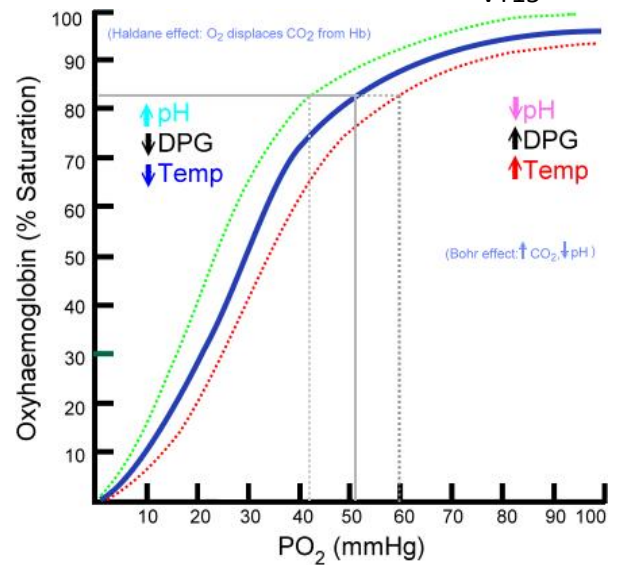
Blodgaser

Tas i artärer, vanligen a. radialis. Normala syremättningen minskar med åldern och ju längre från hjärtat man kommer.

Pa_{CO_2} bestäms av *ämnesomsättningen* (det som tillkommer) och hur mycket man *ventilerar* (det man gör sig av med). Om ämnesomsättningen dubblas måste även ventilationen göra det för att vara i balans \rightarrow ventilationen är därför ett mått på ämnesomsättningen.

$$\text{Pa}_{\text{CO}_2} = \frac{\text{ämnesomsättning}}{\text{ventilation}} * k = \frac{V_{\text{CO}_2}}{V_A} * k$$

Pa_{O_2} bestäms av den *alveolära ventilationen*, *alveolärt P_{CO_2}* och det *metabola behovet* men även om man använder glukos eller fett som *energikälla*.



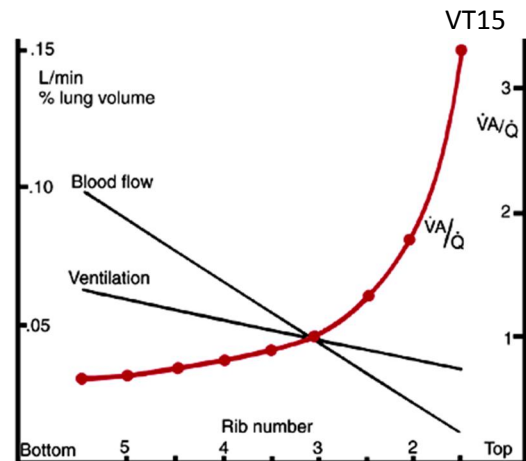
Ventilation-perfusion

I **apex** är blodet något *mer syresatt* då kvoten är över ett. Dock gör gravitationen så att apex är både sämst ventilerad och perforerad.

Lungbasen är något *mindre syresatt* men har å andra sidan både hög perfusion och ventilation.

Trycket och därmed perfusionen ändras i kärlen med systole och diastole vilket påverkar ventilation-perfusionsmatchningen.

Största möjliga perfusion: i lungbasen, under inandning och systole.



Ventilations/perfusionsstörning

Shunt: Alveolen är **perforerad men inte ventilerad**. Detta gör att blodet inte syresätts → lokal hypoxi och syrefattigt blod går tillbaka till hjärtat. Då sker en **hypoxisk vasokonstriktion**, vilket är det motsatta mot vad som sker i resten av kroppen där en vasodilatation sker för att tillgodose syrebehovet. **Blodet omdirigeras** till välperforerade alveoler istället. Detta för att man ska få ett bättre utbyte och kunna syresätta blodet.

Alveolär dead-space ventilation: Alveolen är **dåligt perforerad**. Inget gasutbyte sker och alveolen beter sig som konduktiv zon. Trycken för gaserna i blodet kommer att närma sig atmosfärtrycket, vilket betyder att **P_{CO2} närmar sig 0 mmHg**. Detta leder till en **lokal respiratorisk alkalos** (tänk kemisk jämvikt – då man ventilerar ut koldioxid förskjuts jämvikten). Den lokala alkalosen orsakar en **bronkiolär sammandragning – luften omdirigeras**.

Dynamisk kompression, EPP och sugrör

EPP Equal pressure point. Den nivå i luftvägsträdet där trycken tar ut varandra, trycket utifrån är lika stort på luftvägen som det inifrån (alltså lateraltrycket). Oralt om EPP har luftvägarna en **tendens att kollapsa**, vilket dock motverkas över de broskbeklädda delarna.

Lateraltryck – Gasens tryck mot luftvägsväggen. Kan förenklas med att gasmolekylernas kollision mot luftrörens väggar blir färre när deras hastighet blir större, och ju högre flöde desto större tryckfall. Lateraltrycket håller luftvägarna öppna.

Kraftig hostning eller liknande: Hög flödehastighet/acceleration av luften får lateraltrycket att falla i luftvägen, men även det interthorakala trycket kommer även att stiga – **Dynamisk kompression**. Då förändras förhållandet mellan krafterna som vill stänga och hålla öppna luftvägarna (EPP "sjunker" i bronkiolträdet) och luftvägen kan kollapsa. Detta förhindras dock i de broskbeklädda delarna av luftvägarna.

Mekanismen bakom slutna läppar/sugrör: Det **största tryckfallet sker vid det största motståndet**. Med slutna läppar eller när man andas genom ett sugrör kommer det största motståndet ligga där → **tryckfallet sker vid munnen** vilket ökar trycket i luftrören och **minskar tendensen för kollaps** i de nedre luftrören eftersom **EPP hamnar högre upp i bronkträdet**, där brosk finns och förhindrar en kollaps. Kan liknas vid en "flaskhals-effekt" eller trafikstockning.

Embryologi

I v. 4 bildas en respiratorisk divertikel ur framtarmen som elongeras och förgrenas. Endodermet ger upphov till epitelet och körtlarna medan mesodermet ger upphov till bindväv, brosk, muskulatur och lungsäcken (viscerale och parietale). Under utvecklingen är retinol viktigt.

I v. 16 har den konduktiva zonen utvecklats och i v. 16-26 utvecklas den respiratoriska zonen. *Från v. 20 börjar surfaktant produceras* men först i v 26-28 i tillräckliga mängder. Mycket förtidigt födda barn får ofta surfaktant tillsatt.

HJÄRTA

Kamrarna har samma vägg tjocklek vid födseln men då den vänstra jobbar mot ett högtryckssystem kommer denna genomgå en större hypertrofi → vänstersidans vägg är ca 10-15 mm mot högersidans 4-5 mm.

Hypertrofi av hjärtat: **Koncentrisk** hypertrofi av hjärtat ger en ökad muskelmassa genom att *väggjockleken ökas men lumen förblir densamma*. **Excentrisk hypertrofi** är när muskelmassan ökas genom att *väggjockleken förblir densamma men lumen ökar*.

Kranskärl

Kranskärlen är **funktionella ändartärer**, vilket ger problem om de inte kan genomblodas som ex vid en hjärtattack (även kallad myokardiell infarkt).

Perfusionen i kranskärlen bestäms av två motstående tryck – **perfusionstrycket från aorta** och **motståndstrycket från muskelkontraktionen** i kärlväggen. Detta gör att hjärtväggen försörjs bäst under **diastole**. Speciellt stor variation i perfusion är hos vänstersidan som har en kraftigare kontraktion.

A. coronaria sinistra (LCA, left coronary artery) delas upp i **a. interventricularis anterior** (LAD, left anterior descending) och **a. circumflexa** (CX/RX). Vänstra kranskäret försörjer vänsterkammare och främre delen av septum (samt bakre delen om vänsterdominant).

A. coronaria dextra försörjer sinusknutan, AV-noden, höger kammare och bakre tredjedelen av septum (om högerdominant).

Posteriort finns en stor anatomisk variation på försörjningen. Det vanligaste är dock att hjärtat är **högerdominant** ca 70 %, dvs a. interventricularis posterior (PDA, posterior descending artery) uppkommer från a. coronaria dx. Kan även vara **vänsterdominant** där PDA uppkommer från a. circumflexa.

Kontraktion och aktionspotential

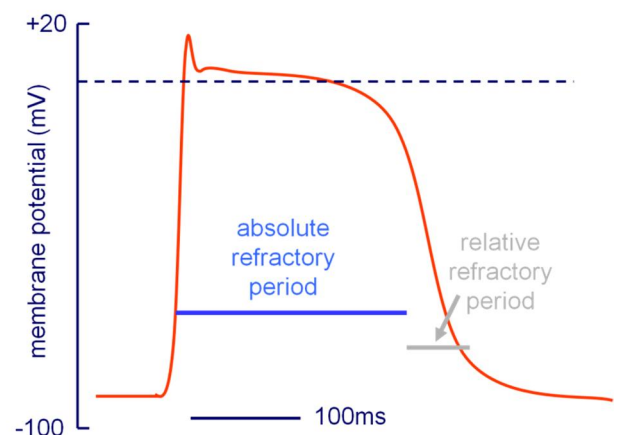
Sinusknutan/SA-noden har autorytmiska/pacemakerceller som är *självexciterande* som självmant depolariseras var 0,6 sekund → 100 slag/min.

Depolarisation i SA-noden = pacemaker potential vilken snabbt **sprids via gapjunctions** och ger en förmakskontraktion. När den når **AV-noden** sprids aktionspotentialen efter en fördröjning (som tillåter kammarfyllnad) till *His bunt* som delas upp i *skänklar/buntgrenar* för att från apex förgrenas till *Purkinjefibrer* vilka sprider AP och ger en kammarkontraktion.

Aktionspotentialen i hjärtmuskeln varar mycket längre än den i nervcellen eller skelettmuskeln, ca 0,3 sek.

Depolarisation: **Spänningskänsliga Na⁺-kanaler** öppnas och Na⁺ strömmar in med sin elektrokemiska gradient till cellen → **depolarisation**.

Platå: **Spänningskänsliga K⁺-kanaler och Ca²⁺-kanaler**



öppnas. *Depolarisationen bibehålls* då utflödet av K^+ motsvarar inflödet Ca^{2+} . Kalciumet som släpps ut i cytoplasman leder till att **kalciumkanaler i SR öppnas** → ännu mer kalcium släpps ut →

kontraktion.

Repolarisation: Kalciumkanalerna stängs och **fler kaliumkanaler öppnas** vilket ger en **repolarisation**.

Noradrenalin ökar inflödet av kalcium genom påverkan på α_1 -adrenerga receptorer och ökar därför kraften i kontraktionen.

Refraktionsperiod: Tiden under vilken en ny kontraktion inte kan ske. **Absolut refraktionsperiod** – AP kan inte ske ens vid starkt stimuli. **Relativ refraktionsperiod** – AP kan ske, men vid högre stimuli än normalt.

Att ha en refraktionsperiod är viktigt i hjärtat för att det ska hinna fyllas med blod under diastole innan nästa kontraktion.

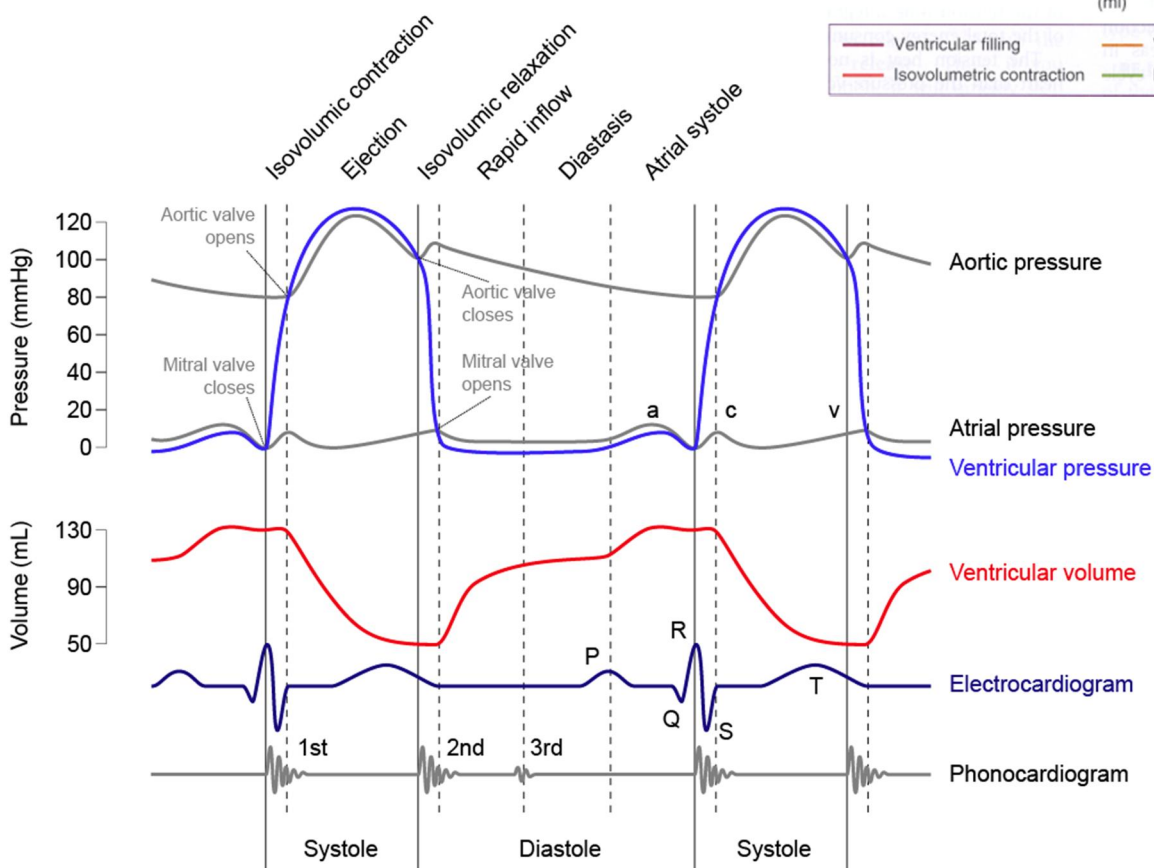
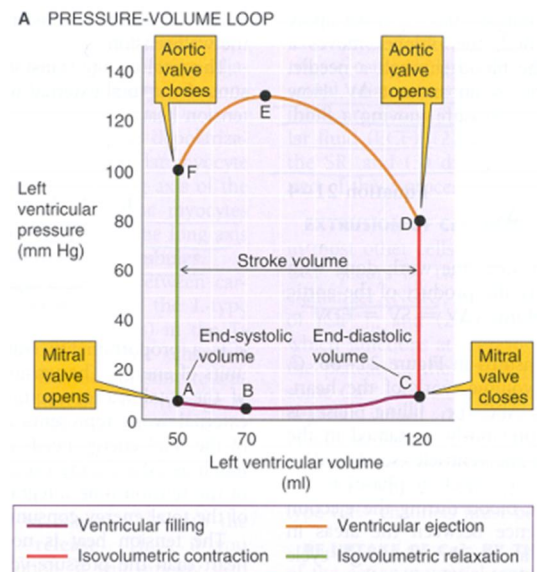
Hjärtcykeln

Diastole: Fyllnadsfas. Kan delas upp i *tidig fyllnad* – relaxation av kammaren (här sker större delen av fyllnaden), *diastol* och *sen fyllnad*, dvs under tiden för förmakssystole. Segelklaffen/AV-klaffen är öppen.

Isovolumetrisk kontraktion: Båda klaffarna stängda. Ingen skillnad i volym men då kontraktion påbörjats sker en **stor tryckökning**.

Systole: Trycket i kammaren överstiger det i aorta/truncus pulmonalis → fickklaffen/SL-klaffen öppnas → **ejektion av blodet** i kammaren.

Isovolumerisk relaxation: Båda klaffarna stängda. Ingen skillnad i volym men **trycket minskar kraftigt**.



Hjärtljud: S1 – Hörs pga turbulens vid **stängningen av AV-klaffarna**. Tricuspidalis – revbensinterstitiet 4/5 parasternalt och mitralis över apex.

S2 – Hörs pga turbulens vid **stängningen av SL-klaffen** och markerar början på diastole. Aorta hörs över revbensinterstitiet i2 dx, truncus pulmonalis över i2 sin. Här kan en *klyven ton* höras under inandning pga att det venösa återflödet till hjärtat ökar under inandning (eftersom det intrathorakala trycket sjunker) vilket ger en *förskjutning av pulmonalisklaffens stängning i förhållande till aortaklaffen* (pulmonalis stängning hörs något senare).

S3/S4 – Hörs sällan och beror på turbulens vid fyllnad. S3 kan höras hos vältränade och barn, försvinner om slagvolymen minskar (håll andan). S4 är alltid patologiskt med undantag hos barn.

Hjärtslag, reglering och flöden

Slagvolym/SV: EDV – ESV = slutdiastolisk volym – slutsystolisk volym.

Ejektionsfraktion/EF: $\frac{SV}{EDV}$ vilket normalt ligger kring 60 %, men varierar från vila (mindre) till i arbete (större EF).

Reglering av slagvolym

Preload: En **ökad fyllnad/EDV** av hjärtat (sträckning av hjärtmuskeln) ger en ökad kontraktion enligt Frank Starlings hjärtslag.

Kontraktilitet: Det finns olika ämnen som stimulerar (adrenalin och noradrenalin) respektive hämmar (anestetika eller ökat K⁺ extracellulärt).

Afterload: **Trycket som ska överstigas** för att öppna SL-klaffen (20 mmHg respektive 80 mmHg normalt). En ökad afterload pga ex högt BT, aortastenosis eller stel aorta kommer slutsystoliska volymen och därmed slagvolymen att minska.

Reglering av HR/hjärtfrekvensen

Utan något som påverkar slår sinusknutan med 100 slag/min.

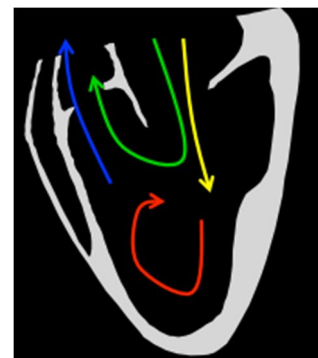
Autonoma nervsystemet: Medulla oblongata får information från bla *kemoreceptorer*, *baroreceptorer*, *hjärnan* vilket påverkar HR. **Sympatikus** verkar med *noradrenalin* på SA-noden med β -receptorer som ger snabbare depolarisering och en ökad HR (verkar även på myokardiet för ökad kontraktilitet). **Parasympatikus** verkar med *acetylkolin* från vagusnerven och ger minskad HR. Det är Parasympatikus som gör att vi kan ha en puls mindre än sinusknutans inbyggda rytm.

Hormonellt: Noradrenalin och adrenalin från *binjuren* kan verka hormonellt på hjärtat för att öka HR. Även *thyroideahormon* ger ökad HR.

Kan även reglera med olika **joner** som stimulerar till ökad HR och kontraktilitet ex *extracellulärt kalcium* eller hämma ex *K⁺ eller Na⁺* som ger minskad kontraktion. Även **temperatur** påverkar där sänkt temperatur ger minskad HR (används vid kirurgi mm).

Olika flöden vid ett hjärtslag:

- **Direkt flöde:** det blod som kommer in och går ut ur kammaren under samma hjärtcykel.
- **Retained flöde:** det blod som kommer in men inte går ut under samma hjärtcykel.
- **Delayed ejektionsflöde:** blod som pumpas ut men inte kommit in under samma hjärtcykel.
- **Residualvolym:** blod som stannar kvar i kammaren under minst 2 hjärtcykler.



PERIFER CIRKULATION

Kärl

Uppbyggnad från lumen:

Tunica intima – Endotelet och innanliggande lamina elastica interna som är nätlika elastiska fibrer som tillåter diffusion.

Tunica media – Glattmuskulatur, kollagen och elastin i olika förhållanden hos olika kärl. Lamina elastica externa syns ej histologiskt.

Tunica externa: Ytterst och består av elastiska och kollagenfibrer och innehåller *vasa vasorum* (kärl i kärlväggen, främst hos stora kärl ex aorta och vena cava) och *nervus vasorum* (nerv i kärlväggen).

Artärer

Högt tryck med blod från hjärtat. Till en början fluktuerande tryck.

Elastiska artärer: Har en tjock media med elastiska fibrer för återfjädring. Är till för att "trycka blod framåt", exempel aorta. Kallas även *konduktiva artärer*. Elastiska artärer har högre compliance än de muskulära.

Muskulära artärer: Har *mer glattmuskulatur* i tunica media och kan därför anpassa diametern via vasodilatation/vasokonstriktion.

Vaskulär ton: Kärlen är delvis kontraherade hela tiden för att kunna dilatera. Detta beror till viss del av ett lågt kontinuerligt sympatikuspåslag och dels myogenrespons (dilatation vid lågt tryck och konstriktion vid högt tryck).

Mikrocirkulation

Arteriöl: Tunn och fenestrerad. Metarteriol är det sista innan kapillärbädden och har en **prekapillär sfinkter** (ett muskellager) som reglerar blodflödet till kapillärbädden. Här sker **vasomotion**, dvs sfinktern kommer relaxera och kontrahera omväxlande ett par gånger per minut. Lamina externa har mycket nervändar från sympatikuserver för att kunna reglera vasokonstriktionen.

Kapillär: Här sker **utbytet** och kapillären har endast endotel och basalmembran för att underlätta utbytet. Kapillärerna kan vara **kontinuerliga, fenestrerade eller sinusoider** vilka är olika genomsläppliga (kontinuerlig minst och sinusoid mest genomsläpplig).

Vensystem

Vener har **100 ggr högre compliance än artärer**. Har **64 % av blodvolymen** → venokonstriktion mha sympatikuser vid blödning som kan förhindra ett blodtrycksfall. Mycket av denna blodreservoar finns i huden och buken.

Venul: Den postkapillära venulen finns direkt efter kapillären och kan i viss mån delta i mikrocirkulationens utbyte. Denna övergår i muskulära följt av elastiska venuler.

Vener: Tunica externa är det tjockaste lagret med *kollagen och elastin*. Tunica intima är veckat och bildas **kuspar/klaffar som förhindrar bakåtflyde**. De ytliga venerna har **perforanter** till de djupa venerna. Venerna i benen har tjockare vägg än de i huvudet för att klara av det högre trycket som uppstår pga det hydrostatiska trycket.

Venöst återflyde: Beror av tre faktorer – **Muskelpumpen** som trycker fram blodet, **Klaffar** som hindrar bakåtflyde och **Respiratoriska pumpen** som under inandning minskar trycket i thorax och ökar trycket i buken vilket ger en större tryckskillnad för blodet.

Åldrande: Med åldern får generellt en minskad maxpuls, minskad cardiac output och stelare kärl. Stelare kärl gäller främst män då östrogen bibehåller elasticiteten (stelare kärl även för kvinnor efter klimakteriet) och beror på att *förhållandet mellan kollagen och elastin förändras*. Med åldern ofta får många även större aorta, vilket ger ökat systoliskt blodtryck och ökat medelartärtryck.

Hastigheter: Större hastighet hos kärl med stor lumen. Lägre hastighet mot väggen jämfört med mitten av kärlet.

Mikrocirkulation

Utbytet kan ske paracellulärt genom fenestreringar eller intercellulära klyftor, samt med transcytos som kan ske genom pinocytos (slumpmässigt) eller genom receptormedierad endocytos.

Pga *tryckskillnader* kommer en förflyttning av vätska att ske, först nettofiltration till interstitiet och sedan en netto-återabsorption i slutet av mikrocirkulationen. *85 % av vätskan återupptas* medan resterande tas upp av lymfkärl.

Hur mycket vätska som flödar beror av tryckskillnaden och resistensen.

Chock

När det kardiovaskulära systemet inte kan tillgodose vävnadernas behov på syre och näring.

Olika typer av chock: **Hypovolemisk chock:** Pga minskad blodvolym vid ex vätskebrist eller blödning.

Kardiogen: Pga otillräcklig pumpfunktion hos hjärtat. **Vaskulär:** Totala perifera resistensen minskar pga extrem dilatation, ex vid anafylaktisk chock från allergi eller neurogen chock från slag mot huvudet.

Obstruktiv chock: Flödet är lokalt blockerat i ett kärl ex pga en propp.

Svar på chock: Mycket kan kompenseras med **ven-blodreserven, interstitiell vätska och sympatikuspåslag** (vaso- och venokonstriktion samt frisättning av noradrenalin) men vid allvarigare chocker krävs fler svar. **Aktivering av RAA-systemet** där Angiotensin II verkar för vasokonstriktion och triggar aldosteronfrisättning som verkar för ökad blodvolym. **Utsöndring av ADH** som ger konstriktion och stimulerar vätskeåterupptag för att öka blodvolymen.

Tryck, stress och pulsvågor

Tryck: **Axiellt tryck:** Drivtrycket framåt i kärnen, och beror på skillnaden i tryck mellan aorta och höger förmak respektive truncus pulmonalis och vänster förmak.

Transmuralt tryck: Det radiella trycket över kärnväggen.

Hydrostatiskt tryck: Är orsakat av gravitationen och är orsaken till att trycket i benen (som är under hjärtat) är högre medan trycket i huvudet (som är över hjärtat) är lägre. Detta gäller i sittande eller stående, om man står på huvudet blir det tvärt om.

Stress: **Radiell stress:** Stressen på kärnen utåt, orsakat av det blodtryck man mäter med blodtrycksmanschett.

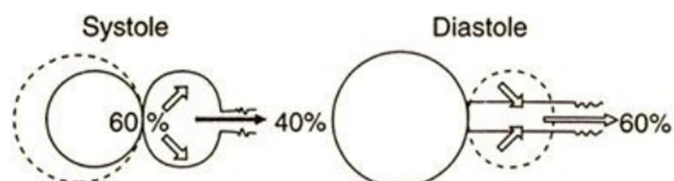
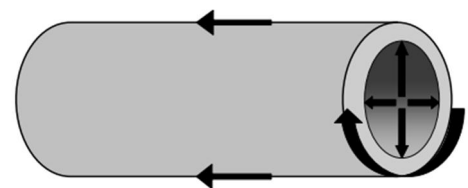
Longitudinell stress: Stressen på kärnen med rörelsehastigheten.

Circumferentiell stress: Beror av väggstress och väggspänning. Målorganet är tunica media och är för att se till att kärlet inte spricker.

Shear-stress/Skjuvstress: Stressen som flödet utsätter endotelet för. En ökad hastighet eller viskositet ökar shear stress. Målorganet är tunica intima/endotelet som då signalerar till tunica media, kortsiktigt ger det en dilatation av kärlet mha NO och på lång sikt ger det en tjockare vägg.

Windkessel-effekten: Med en eftergivande, elastisk aorta kan man få ett jämnare flöde. När hjärtat pumpar ut kommer allt blod inte gå vidare i kärlet utan får **aortan att vidgas** – detta blods **rörelseenergi**

omvandlas då till mekanisk energi som lagras i kärnväggen. Under diastole under relaxationen



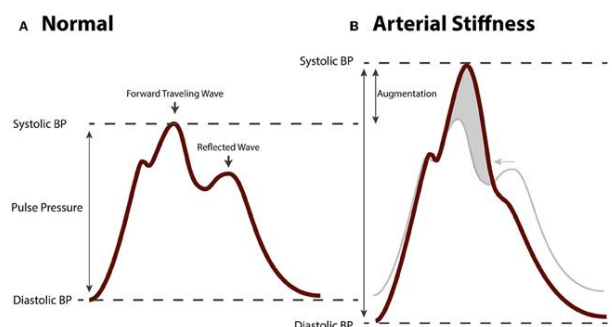
kommer aortan att gå tillbaka till sitt ursprungsläge och **trycker då vidare blodet**, vars mekaniska energi åter blir rörelseenergi. Detta ger ett *mindre fluktuerande blodtryck* och en "andra topp" på det diastoliska trycket.

Med **stelare kärl dvs minskad compliance** (med ökad ålder) *minskar Windkessel-effekten och återfjädringen* sker tidigare. Detta ger **Högre systoliskt blodtryck** som gör att höger kammare måste jobba mer för att överstiga trycket samt **Lägre tryck i diastole** som leder till *större fluktuerande tryck* (alltså större pulstryck) och en *sämre försörjning av kranskärlen* (som ju försörjs huvudsakligen under diastole).

Puls vågor: När pulsvågen från hjärtat möter motstånd tex en bifurkation/kärlförgrening eller perifer resistens så studsar den tillbaka och bildar en *reflexionsvåg*. Storleken på vågen bestäms av mängden reflexionsställen, hur kraftiga de är och pulsvågens hastighet. Puls vågens *hastighet beror av kärlväggscompliance* där hög compliance ger en låg pulsvågshastighet.

Om man har hög compliance och därmed låg pulsvågshastighet kommer reflexionsvågen att möta hjärtats utgående våg under diastole, vilket ger en topp i trycket. Att toppen sker under diastole är bra, då kranskärlen försörjs under diastole.

Gamla, stela kärl har låg compliance och därmed hög pulsvågshastighet vilket gör att reflexionsvågen möts under systole vilket ger ett högre systoliskt tryck och ett lägre diastoliskt tryck och därmed en **sämre koronarförsörjning**.



Omfördelning av blodet

Beroende på vävnadernas behov kan blodet omfördelas, dels mellan olika organ ex från GI-kanalen till muskler under träning men även mellan olika delar av organ ex mellan olika centra i hjärnan som är mer/mindre aktiva. Denna reglering sker dels lokalt i vävnaden och genom nervös kontroll.

Endotelet

Kan ses som det största endokrina organet med utsöndring av bla NO, endotelin, ACE, prostaglandin, tromboxan, t-PA och prostacyclin. Funktioner hos endotelet är bla reglering av blodtrycket, medverkande vid inflammation, koagulation och angiogenes (nybildning av kärl). Viktigt att styra permeabiliteten ex vid inflammation och bildandet av blod-hjärnbarriären.

Kväveoxid: **NO** bildas av **eNOS** (endothelial-NO-syntetas) i endotelet och ger en **relaxation** i tunica media efter att ha diffunderat dit. Hos glattmuskelcellen stimuleras *guanylatcyklas* → ökat cGMP som ger **minskat kalcium** och därmed kontraktionen → **vasodilatation**.

Om **shearstress** ökar pga ökat flöde/hastighet kommer **VEGF**, *vascular endothelial growth factor* att bildas. VEGF leder till *angiogenes* (kärlbildning) och stimulerar momentant *eNOS* som ger ökar kväveoxid-produktion och på sikt en tjockare kärlvägg genom att stimulera tunica media till proliferation.

BLODTRYCK

ABI = ankelbrachialindex, $\frac{\text{systoliskt ankeltryck}}{\text{systoliskt armtryck}}$

Hypotoni – lågt blodtryck. *Hypertoni* – högt blodtryck.

Medelartärtryck

MAP = Medelartär tryck.

Förhållandet mellan systoliskt, diastoliskt och pulstryck bör vara 3 : 2 : 1.

MAP = CO * TPR. Om man vill ändra medelartärtrycket kan man antingen påverka *cardiac output* (CO) som i sin tur beror av *slagvolymen* (SV) och *hjärtfrekvensen* (HR) eller den *totala perifera resistensen* (TPR).

Förändring via CO: Kan bero av *minskat parasympatiskt påslag och/eller ökat sympatiskt påslag* som påverkar **hjärtfrekvensen**. Även **slagvolymen** kan påverkas med slutdiastoliska/systoliska volymerna pga tex ökat *venöst återflöde, tiden på diastole, trycket i thorax, sympatikuspåslag*.

Förändring via TPR: Kan påverkas av **blodets viskositet** (ex fler erythrocyter), **blodkärlens längd** (vid ökad kroppsstorlek) eller **förändring av arterioldiametern**.

Arterioldiametern kan påverkas **lokalt** ex av *myogen respons, endotelin, NO, laktat, H+*, eller påverkas **neuronalt** av *sympatiska nervändar* eller påverkas **hormonellt** av ex *angiotensin II, ADH, adrenalin, noradrenalin och ANP*.

Reglering av blodtrycket

Regleringen av blodtrycket sker i den förlängda märgen men inputs från **hjärnan** (psykologiskt, temperaturreglering, rörelse), delvis från **kemoreceptorer, proprioceptorer och baroreceptorer** – både hög- och lågtryck. Högtrycksreceptorerna finns på *arcus aortae/aortabågen* och på *karotiderna* medan lågtrycksreceptorerna finns på *förmaken, vena cava och vv. pulmonales*.

Regleringen sker via **parasympatikus och sympatikus**. Sympatikus har dubbel verkan, dels via *direkt innervering* men även verkan genom adrenalin och noradrenalin som frisätts från binjuren och verkar *hormonellt*. Sympatikus har direkt innervering till benen för att kunna få en snabb konstriktion och på så sätt hindra ett blodtrycksfall när man ställer sig upp.

ANP/atrial-natriuretic-peptide utsöndras från förmaken vid **högt blodtryck** i förmaken, ofta som indikation på ökad blodvolym. Verkar för att **sänka blodtrycket** genom att *dilatera kärl* som sänker blodtrycket momentant men även *ökar förlusterna av vatten och salt* i njuren som minskar blodtrycket långsiktigt.

RAA-systemet

Renin-Angiotensin-Aldosteron-systemet.

Angiotensinogen → *Renin* → **Angiotensin I** → *ACE* → **Angiotensin II** → leder bla till ökad **aldosteronfrisättning**.

Angiotensinogen/ATG produceras i överskott av levern för att **inte vara det hastighetsbegränsande steget**. Dock ökar produktionen av Ang II via positiv feedback, östrogen och kortisol.

Renin är det **hastighetsbegränsande enzymet** av ATG till Ang I och produceras av njurens juxtaglomerulära celler. Frisättningen av renin påverkas bla av *hypotension* (i kroppen och/eller njuren), *sympatikuspåslag, cirkulerande katekolaminer, mängden Ang II och natriumbrist*.

Angiotensin I/Ang I omvandlas till Ang II av *ACE/angiotensin-converting-enzym*.

ACE/Angiotensin-converting-enzyme finns på endotelet i **hela kroppen** (inte bara i lungan enligt gammal litteratur) och till viss del löst i blodet.

ACE-hämmande läkemedel används för att sänka blodtrycket och har dubbel verkan. Med minskat ACE **minskar även Ang II** och alla dess *blodtryckshöjande och vasokonstringerande effekter*. ACE har även som uppgift att bryta ner bradykinin till inaktiva fragment. Minskat ACE ger **mer bradykinin** som

är *vasodilaterande och ger en blodtryckssänkning*. ACE-hämmande läkemedel påverkar inte **Chymas** som är ett alternativt enzym som omvandlar Ang I till Ang II.

Angiotensin II/Ang II verkar stimulerande på **aldosteronfrisättning** i binjuren och har även negativ feedback på **reninfrisättningen** i njuren. Ang II har även **vasokonstrangerande** effekter på kärlen och kan påverka Na⁺ återupptaget i njuren.

Ang II kan verka genom två olika receptorer. **Ang-II-typ-1-receptorn** är den som används för vasokonstriktion, negativ feedback och tillväxtfrämjande effekter. **Ang-II-typ-2-receptorn** har motsatta effekter – vasodilaterande, tillväxthämmande.

Aldosteron frisätts från binjuren vid stimuli från **Ang II, ACTH** (från hypofysen) och vid **höga nivåer av kalcium**. Aldosteron är fettlösligt och påverkar via **MR/mineralkortikoidreceptorn** som förändrar genuttryck. MR är även känslig för kortisol, dock omvandlar njuren normalt kortisol till kortison som inte påverkar MR.

Glycerinsyra i lakrits hämmar kortisolomvandlingen vilket rubbar kroppens balans och ger *ökat blodtryck* genom ökat natriumåterupptag i njuren.

I njuren leder aldosteron till ökat återupptag av natrium och ökad kaliumutsöndring.

Vid ökat natriumåterupptag pga aldosteron kommer **osmolaliteten i blodet öka**. Detta känns av i hypofysen som leder till en **vasopressin/ADH-frisättning**. ADH påverkar vattenbalansen i njuren till **vattenretension** för att få tillbaka normal osmolalitet → ökad blodvolym och därmed ökat blodtryck.

ARBETSFYSIOLOGI

Så länge man är frisk är det inte lungan som begränsar utan det kardiovaskulära systemet!

Respiratorisk kvot: V_{CO_2} / V_{O_2} . Om kvoten är 0,7 använder man endast fett till energi medan om kvoten är 1,0 används endast kolhydrater men normalt använder man båda i viss mån. Om kvoten överstiger 1 jobbar kroppen anaerobt och mer koldioxid bildas än man får in syre till kroppen. Detta beror på att laktat och H⁺ bildas. Vätet buffras i blodet av bikarbonatet och bildar ytterligare koldioxid.

Vid kortvarigt arbete är kolhydrater den främsta källan medan fett är den främsta vid långvarigt arbete.

En viktig förmåga för att kunna extrahera tillräckligt med syre är att omdirigera syre till de behövande vävnaderna, ex från buken till skelettmuskel vid träning.

Uthållighet: Kapaciteten att *under lång tid arbeta på hög % av sitt max*. Detta förbättrar syretransportförmågan, glykogenlagringen och förbränningen av fett.

Vältränad: Om man är mer vältränad klarar man ett tyngre arbete.

För att bli mer vältränad gäller det att **öka sin syretransportförmåga** (eftersom lungkapaciteten inte begränsar i normala fall om man är frisk). Detta kan göras genom att påverka:

- **Hjärtminutvolymen**: Eftersom maximala HR inte går att påverka måste *slagvolymen* påverkas. Detta kan göras genom ökad ejektionsfraktion eller större hjärta (hypertrofi).

Reglering av hjärtfrekvens: Autonoma nervsystemet är viktigt, för att nå maxpuls behöver **parasympatikus minska och sympatikus öka**. Dock är även andra faktorer viktiga, ex ökad fyllnad (Starlings lag), cirkulerande katekolaminer mm viktigt.

Syreupptag

Syreupptaget beror av **hjärtminutvolymen och syreextraktionen**, alltså hur mycket av syret som tas upp i vävnaden.

Syreupptaget i vila är $300 \text{ ml O}_2/\text{min}$. Vid arbete lägger man till syret som behövs för arbetet, ex för ett arbete på 100 watt går $1,5 \text{ l O}_2$ åt, $1,2 \text{ l syre}$ för arbetet + 300 ml i viloförbrukning.

I början av arbetet kommer en **syreskuld** byggas upp innan andningen matchar arbetet och når en steady state. Efter arbetet avslutats hålls ventilationen något höjd innan skulden "betalats", detta är vanligen något större än skulden.

Verkningsgrad är den del av energin som går åt som blir värme.

Sambandet mellan **belastning/arbete och maxpuls** är linjärt. Dock har *var individ sin egen lutning* där lutningen är ett mått på syretransportförmågan. En brantare kurva tyder på sämre förmåga eftersom man vid lägre arbete når maxpuls. Vid **samma arbete är det samma syreåtgång för alla**, men beroende på transportförmågan får man olika puls.

Att V_{O_2} kan ökas **20 ggr** från vila till maxarbete beror på HR som kan öka 4 ggr och SV 1,5 ggr → en 6 ggr ökad cardiac output. Den arteriovenösa-syre(AV- O_2)-differensen kan öka 3,3 ggr pga omfördelning av hjärtminutvolymen och att syrets dissociationskurva högerförskjuts → en total ökning av V_{O_2} 20 ggr.

EQ $O_2 = \text{Hur mycket luft behöver jag andas för att få in 1 liter syre?}$

$$= \frac{\text{minutventilation}}{\text{syreupptag}} = V_E / V_{O_2}$$

Muskelfibertyper

Det finns två typer av muskelfibrer – Typ I/Röda fibrer eller Typ II/Vita fibrer.

Typ I/Röda – Har en låg halt myofibrillärt ATPas men en hög oxidativ kapacitet (citronsyracykeln). Därför har de röda fibrerna mycket myoglobin som är rött och binder syre (likt hemoglobin), därför ser muskelfibrerna röda ut. Detta är en mycket **uthållig muskelfibertyp**, tänk laxens röda kött som uthålligt måste simma motströms.

Typ II/Vita – Har en hög halt av myofibrillärt ATPas men en låg oxidativ kapacitet. Innehåller mindre myoglobin och får därför en ljusare färg. Detta är en **explosiv muskelfibertyp**, tänk en gäddas vita kött som är mycket explosiv för att fånga byten.

Båda har samma glykogeninnehåll.

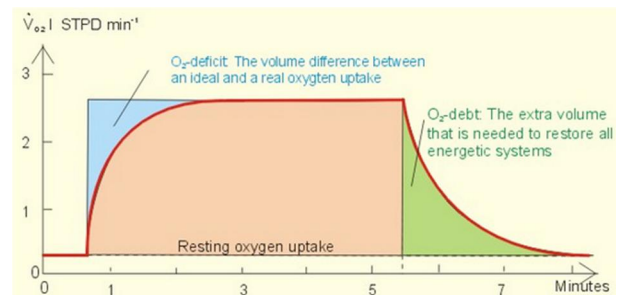
Alla personer och alla muskler har båda muskelfibertyperna, men förhållandena skiljer sig dels mellan olika muskler och olika individer. Ex *m. soleus* som används *statiskt* vid stående har en större del röda än *m. gastrocnemius* som är en *explosiv* muskel för hopp/språng och därmed har mer vita fibrer.

Effekter av träning

Vid aerob träning sker flertalet effekter.

Fler kapillärer bildas i musklerna för att kunna tillgodose muskeln med syre. **VEGF** (vascular endothelial growth factor) som utsöndras vid syrebrist utsöndras och ger **momentant vasodilatation** men stimulerar till **angiogenes på sikt**.

På cellnivå bildas **fler enzym och mer mitokondrier** i muskelcellerna för att på cellnivå kunna



tillgodose ATP-behovet.

Hypertrofi av hjärtat för att få en större slagvolym vilket ger en *större CO*.

Kroppen blir bättre på att **omfördela blodet** till de kroppsdelar (muskler, lunga, hjärta, hjärna, ev lever) som behöver en ökad cirkulation.

I vila har en tränad och en otränad person *samma CO*, eftersom man har samma syreupptag i vila (men även vid arbete). Dock har den tränade personen ett *hypertrofierat hjärta* vilket gör att för *samma hjärtminutvolym krävs färre slag* → lägre vilopuls men även lägre puls för ett visst arbete. Detta gör att man når sin maxpuls vid ett högre arbete, man orkar alltså mer.

VÄTSKERUMMEN

Sammansättningar och begrepp

Extracellulärt:	Intracellulärt:	V _x (spänningsjämvikt)
Na ⁺ 150 mM	Na ⁺ 15 mM	61 mV
K ⁺ 5 mM	K ⁺ 100 mM	-80 mV
Ca ²⁺ 2 mM	Ca ²⁺ 0,0002 mM	123 mV (Obs, tvåvärd jon)
Cl ⁻ 150 mM	Cl ⁻ 13 mM	-65 mV (Obs, negativ jon)

Ungefär 60 % av kroppen består av vatten, men andelen är något mindre hos kvinnor, feta och äldre personer. Intracellulärt 64 %, interstitiell vätska 25 %, plasma 5%, övrigt 3% (ex pleuravätska). Blodet som är 5 liter består av både extracellulär vätska (plasman 3 liter) och intracellulär vätska från de celler blodet innehåller.

Tonicitet

Tonicitet är *skillnad i lösning* över ett för lösningsmedlet impermeabelt membran → osmos för utjämning av koncentrationen.

Isoton: Ingen skillnad.

Hypoton vätska: Mer av lösningen i cellen → osmos får cellen att svälla och ev spricka.

Hyperton vätska: Mer av lösningen utanför cellen → osmos får cellen att krympa.

Hyponatremi: Leder till att celler sväller och beror på förhållandevis för mycket vatten (överhydrering) eller lite Na⁺. Detta är fallet hos cyklist i linjelopp där vattnet ersätts men inte saltet.

Hypernatremi: Leder till att celler krymper och beror på förhållandevis lite vatten (dehydrering/uttorkning) eller mycket Na⁺ (ex högt saltintag).

Albumin står för hälften av plasmaproteinerna och produceras i levern. Kan transportera hydrofoba ämnen, ex steroidhormoner, fettsyror och hemgrupper.

Ödem

Ödem är en vätskeansamling i en vävnad.

Pitting ödem kallas det om vätskan är "fri" och kan flyttas, dvs om man trycker med fingret och en grop kvarstår.

Icke pitting ödem kallas de ödem där vätska ansamlas men den är inte fri att flyttas. Vätskan binds då vanligen upp till vävnadsceller eller trasslas in i fibrin i interstitiet.

Dekliva ödem kallas de ödem som följer tyngdlagen. Dessa finns främst på *fotryggar/anklar/smalben* hos uppegående och sittande men hos sängliggande finns de vanligen *sakralt-glutealt*.

Ödem kan uppstå pga:

- **Abnormalt läckage från kapillären** dvs ökad kapillärfiltration vilket i sin tur kan bero på en ökad filtrationsgradient, ökat hydrostatiskt tryck, minskat plasmakolloidosmotiskt tryck (färre

plasmaproteiner i blodet), hjärtfel eller läckage pga skada.

- **Lymfkärlens förmåga överskrids**, vilket kan bero på stopp i lymfkärl eller att proteiner som läckt transporteras inte vilket rubbar det kolloidosmotiska trycket.

NJURE

Glykoneogenes (dock är huvudorganet levern). Utsöndring av restprodukter.

Endokrin funktion: EPO produceras vid hypoxi. Utsöndring av renin för reglering av BT. Aktivering av vitamin D (PTH stimulerar omvandlingen).

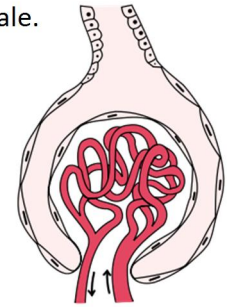
Reglerar blodet: volym, pH, jonsammansättning, tryck och osmolalitet.

Njurkorpuskeln består av glomeruli, Bowmans kapsel – viscerale (podocyter) och parietale.

Filtratets väg: Glomeruli → Bowmans kapsel → proximal, slingrande tubuli → Henles slinga – pars descendens, pars ascendens → macula densa → distal, slingrande tubuli → samlingsrör.

85 % kortikala nefron – endast peritubulära kapillärer.

15 % juxtamedullära nefron – till djupa medulla med tunt och tjockt segment på pars ascendens. Både vasa recta och peritubulära kapillärer. Möjliggör utspädd eller koncentrerad urin.



Glomerulär filtration

Får ca 20-25 % av CO i vila, ca 1200 ml/min. Får ungefär *konstant mängd blod* trots skillnader i BT och CO. Filtrationsfraktion ca 16-20 % → 150-180 l primärurin/dag → 1-2 l urin.

Att blodflödet till njuren hålls konstant beror av: **Myogen mekanism** – Vid högt tryck sker en vasokonstriktion medan en dilatation sker vid lågt tryck, samt **Tubuloglomerulär feedback** – Macula densa ger feedback. Om BT i glomeruli är högt → mer filtrat och ökat flöde i proximala tubuli → hinner inte med att återabsorbera allt → i macula densa finns mer NaCl och mer vatten → förhindrar frisättning av NO vilket indirekt ger en vasokonstriktion av afferenta arteriolen. Detta minskar både flödet och trycket i glomeruli och mängden filtrat går tillbaka till normalt.

Vatten, joner, aminosyror, glukos, ammoniak, vitaminer, urea och <1% albumin mm filtreras till primärurin.

Filtrationsmembran

Fenestrerat endotel: Hindrar celler från att åka igenom.

Basalmembran: kollagen utgör en fysisk barriär medan anjoner (främst heparansulfat) utgör en barriär mot **negativt laddade molekyler**. Hindrar **proteiner** från att åka igenom.

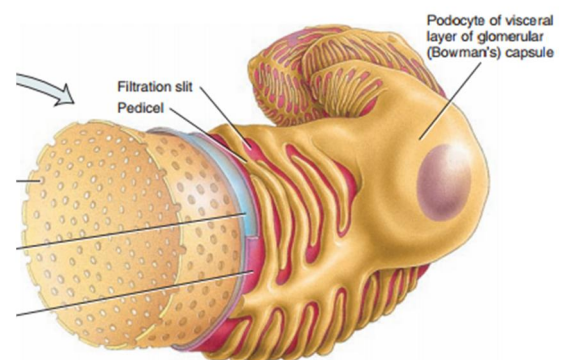
Podocyter med pediklar: bildar ett filtrationslit. Mellan pediklarna finns proteiner, bla nefriner som bildar ett nät.

Hindrar större peptider från att åka igenom.

Mesangiala celler fagocyterar de molekyler som fastnar i filtrationsmembranet. Reglerar även arean tillgänglig för filtration och därmed hur mycket som filtreras.

Filtration möjliggörs mha: Stor area tillgänglig för filtration, Tunt och poröst membran, Högt BT → hög tryckgradient.

Nettofiltrationstrycket är ca 10 mmHg → 125-105 ml primärurin/min = GFR.



GFR, glomerular filtration rate

GFR regleras genom/beror av **ytan** tillgänglig för filtration (mesangiala celler), **njurperfusion** och **blodtryck**.

Nervös kontroll: Stort **sympatikuspåslag** ger vasokonstriktion i afferenta arteriolen → - GFR.

Hormonell kontroll: **Angiotensin II** som ger vasokonstriktion → - GFR. **ANP** som gör att de mesangiala cellerna relaxerar → ökad filtrationsyta → + GFR.

Juxtaglomerulär apparat

Utgörs av **Macula densa**, **Juxtaglomerulära celler** (specialiserade glattmuskelceller som producerar renin) och **mesangiala celler**.

Macula densa känner av om **koncentrationen natrium** är låg, **blodvolymen** är minskad eller minskad **perfusion till njuren**. Macula densa signalerar parakrint till de juxtaglomerulära cellerna → Renin frisätts.

Mer renin → mer Angiotensin II → mer Aldosteron → ökad Na^+ -återabsorption.

Tubulär återabsorption och utsöndring

Återabsorption kan ske passivt eller aktivt (primärt eller sekundärt), paracellulärt eller transcellulärt (pinocytos för ev proteiner). Den **större delen av återabsorptionen sker i proximala tubuli**, ex 100 % av alla organiska molekyler, ev proteiner, ca 85 % bikarbonat, 65 % natrium och 80 % av vattnet.

Mycket av återabsorptionen drivs av **sekundärt aktiva transporter med Na^+** → **$\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPas}$** är en viktig del och tar ca 6 % av energiförbrukningen i vila.

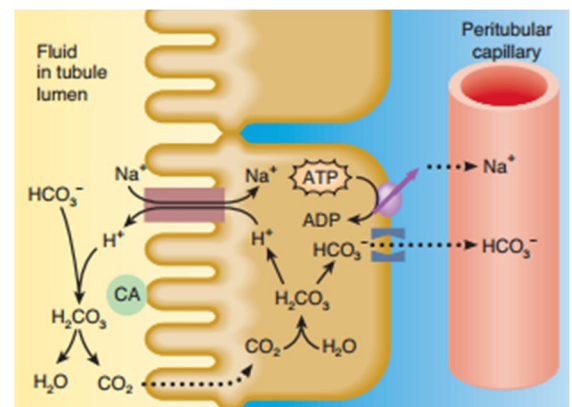
Glukos tas upp apikalt i cellen med en **Na^+ Glukos-symporter**.

Basolateralt pumpas Na^+ ut med $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPas}$ medan glukos använder sig av ***GLUT-1*** för faciliterad diffusion.

Återupptag av bikarbonat viktigt för att bevara **buffert** och inte få en metabol acidosis/alkalosis. **Karbananhydras** är viktigt!

Vatten tas upp genom **Aquaporin-1**.

För återupptag av Cl^- är **$\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ -symporten** viktig.



Att medullan är hyperosmotisk beror på **urea och NaCl** .

ADH/vasopressin

Hypothalamus känner av osmolalitet och blodvolym (viktig vid blödning) mha **osmo- och baroreceptorer**. Vid **ökad osmolalitet** (mindre vatten eller mer joner) → neurohypofysen frisätter det ADH som hypothalamus producerat.

Även andra, **icke-osmotiska faktorer** stimulerar frisättningen, ex **narkotika, stress, nikotin och angiotensin II**. **Etanol och ANP** hämmar frisättningen.

ADH verkar på **njurens principalceller i samlingsröret**.

Kortsiktig: **Vesiklar med aquaporin-2** sammansmälter med membranet. Upptag av vatten i samlingsröret är helt beroende av ADH!

Långsiktig: Kan **påverkar genuttrycket** och uppreglera uttrycket av AQP-2.

Basolateralt i principalcellen finns AQP-3 och AQP-4. Dessa är inte beroende av ADH.

ADH stimulerar även **återupptaget av urea** i distala samlingsröret (efter att vatten återabsorberats) via UT-A1 och UT-A3. Detta gör att urean inte försvinner med urinen utan kan återanvändas och ser även till att den höga **osmolaliteten i medullan behålls**.

Utspädd och koncentrerad urin

Glomerulärt filtrat = 300 mOsm/liter (samma som i blodet). Genomsläpplighet för vatten i pars descendens och den hyperosmotiska medullan ger en osmolalitet på 900 mOsm i slutet av pars descendens. I slutet av pars ascendens som är impermeabel för vatten har joner aktivt transporterats ut vilket ger en osmolalitet på 150 mOsm/liter.

Utspädd urin: Ytterligare NaCl upptag i distala tubuli kan ge en osmolalitet på 65 mOsm. Den utspädda urinen fås när man saknar ADH och det därför inte sker något återupptag av vatten i samlingsröret.

Koncentrerad urin: Ett stort ADH-påslag för att mycket vatten kommer dras ut till den hyperosmotiska medullan via AQP-2.

Countercurrent-mekanism

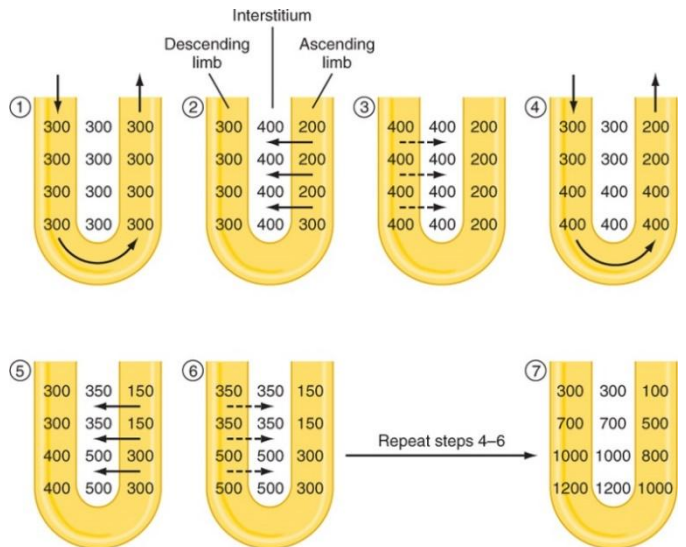
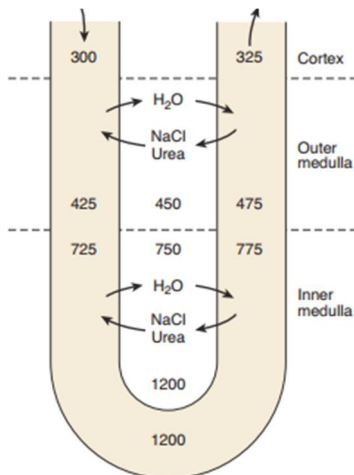
Multiplikation: I pars descendens är osmolaliteten högre i medulla än i tubuli → vatten åker ut. Pars ascendens är impermeabel för vatten men eftersom joner åker ut ur tubuli

(passivt i den tunna delen och aktivt i det tjocka segmentet) kommer

osmolaliteten minska.

Detta skapar gradienten i medulla.

Exchange: För att blodet inte ska tvätta ur osmolaliteten behövs countercurrent-exchange som är helt passiv. Vasa recta är permeabel för vatten, NaCl och urea. Detta gör att skillnaden mellan in- och utgående blod är minimal, 300 → 320 mOsm.



Embryologi

Njuren bildas ur **intermediärt mesoderm**.

Pronefros: Bildas i v. 4 och tillbakabildas i slutet av v. 4 och utvecklas cervikalt.

Mesonefros: Går thorakalt till lumbalt och börjar bildas i v. 4. En exkretorisk gång bildas som får en S-form dit ett kapillärnystan kopplas. Dessa fäster till mesonefriska/Wolffska gångarna. Bildar i mitten av andra månaden en fetal njure som i slutet av andra månaden tillbakabildas.

Metanefros – definitiva njuren: I v. 5 bildas exkretoriska tubuli som får en S-form dit ett kapillärnystan kopplas – bildas glomeruli. Tubulin förlängs och bildar proximal, Henles slinga och distala tubuli.

En uretärknopp från den mesonefriska gången bildas. Denna dilaterar och förgrenas i flera generationer och ger upphov till samlingsrören.

→ **Dubbelt embryonalt ursprung** på den definitiva njuren.

Är till en början väldigt kaudal men ascenderar i v. 6-16 till sitt slutgiltiga läge.

BLODET

Blodets funktion: **Transportör** av näring, syre och koldioxid, hormoner, celler, immunverkande ämnen mm, **Verka buffert**, **Medverka i koagulationen** och **Reglering av kroppstemperaturen**.

Förhållandet mellan röda och vita blodkroppar bör hos en frisk vara 1000:1.

Hematopoes

Hematopoes hos foster: gulsäcken, levern, AMG (aorta-mesonefrik-gonad) och benmärg.

Hos barn: I benmärgen bla hos de långa rörbenen (som senare förfettas → gul benmärg).

Hos den vuxna: I benmärg med aktiv benmärg främst i pelvis 40 %, vertebrae 28 % och kranium/käke 13 %.

De **hematopoetiska stamcellerna HSC** delas var 60nde dag och förblir därför oftast i G0-fas. HSC förser kroppen *livslångt med celler* och förblir ett konstant antal medan *progenitorcellerna bildar celler som behövs för tillfället*.

MPP – *multipotent progenitor*. CMP – *common myeloid progenitor* ger upphov till de myeloida cellerna. CLP – *common lymphoid progenitor* ger upphov till de lymfoida cellerna. B-cellen, T-cellen och NK/Natural-Killer-cellen är lymfoida celler.

Monocyten: Är en myeloid cell. Finns en kort tid i blodet men kan leva i månader/år i vävnader som makrofager.

Granulocyten: Är myeloida celler – neutrofiler, basofiler och eosinofiler som namnges efter de granulae de innehåller.

Megakaryocyten: Är myeloid och ger upphov till trombocyter/blodplättar. Genomgår endomitosis, dvs DNA-replikation utan celledelning vilket ger en polyploid cell (har flera uppsättningar kromosomer). Megakaryocyten fragmenteras till över 1000 trombocyter.

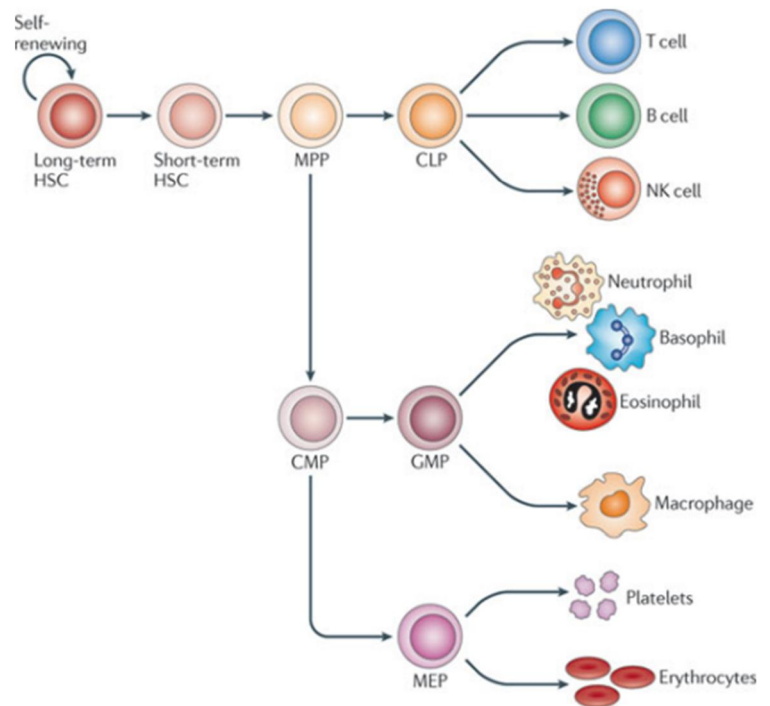
Mastcellen har fortfarande oklart ursprung.

Cytokiner är viktiga för utmognad, och ca 45 olika påverkar. De kan påverka genom att stimulera **tillväxt, överlevnad, differentiering eller verka som aktiveringsfaktor**. Den viktigaste cytokinen är **EPO** som medverkar till erythrocyter och är speciell då den *inte kan ersättas med andra cytokiner*. Många andra cytokiner har nämligen *överlappande funktion*. Cytokiner kan även vara **pleiotropa** = en cytokin kan påverka flera olika celltyper och celler i olika stadier, eller verka i **synergi** = cytokiner behöver verka tillsammans för att få en stark effekt.

Cytokinerna har *inte en instruerande roll utan endast en tillåtande roll på stamcellerna*. Det är först hos progenitorerna som cytokinerna är avgörande för utslaget.

Erythrocyter

Funktion hos den röda blodkroppen: Kontrollera **Syra-Bas** genom att verka som *buffert*, **Transport av syre och koldioxid**.



De röda blodkropparna är *bikonkava* vilket gör dem flexibla formmässigt och kan ex vikas i små kapillärer. RBK lever i ca 120 dagar. Erytrocyterna har **inga organeller**, och utan mitokondrie är de **beroende av anaerob glykolys**. Energin krävs till Na+K+ATPas och NADH som behövs vid omvandlingen från metHb(Fe³⁺) till Hb efter spontan oxidering.

100 ml blod kan bära 20 ml syre.

Spektrin är ett cytoskelettsprotein som med penta/hexagonala former bildar en "byggnadsställning" och möjliggör RBKs bikonkava men flexibla form. Spektrin är genetiskt känsligt för mutationer.

För utvecklingen från megakaryocyt-erytrocyt-progenitor/MEP till en RBK är EPO essentiell men även cytokinerna IL-3 och IL-4 är viktiga.

Proerytroblast/pronormoblast → *basofil erytroblast* → *polykromafil erytroblast* → *normoblast* → *retikulocyt* → *erytrocyt*.

Proliferation kan ske till och med normoblast-stadiet. Under utvecklingen tillverkas mer Hb/hemoglobin. Erytroblasten är först basofil pga mycket ribosomer men blir senare fylld med Hb som gör den mindre basofil.

Hos retikulocyten är kärnan kondenserad och utstött, men den har fortfarande vissa organeller och är det sista stadiet att producera Hb. Retikulocyterna kommer ut i blodet.

Erytrocyten har ingen kärna eller organeller och därmed ingen Hb-produktion.

EPO: Verkar som **överlevnadsfaktor** under hematopoesen och kan ej bytas ut mot annan cytokin vilket gör den essentiell. Påverkar genom att hämma apoptos, öka tillväxt, snabba på utvecklingen och retikulocyter att lämna benmärgen till blodet tidigare.

Är ett hormon/glykoprotein som till 90 % tillverkas i njuren av interstitiella celler och 10 % av hepatocyter. Halveringstiden är 5 timmar men har effekter i 2-3 dagar då de påverkar erytrocyternas hematopoes genom genuttryck.

Vid **njurhypoxi ökar HIF-1** (hypoxia inducible factor) som är en *transkriptionsfaktor för EPO*. I närvaro av syre kommer ett heme-protein att ha bundit syre och hindra transkription av HIF-1 och ger därför heller inget EPO (eftersom det finns syre och det därmed inte finns något behov av EPO).

Erytrocyterna är de snabbast växande cellerna i kroppen och blir därför *känsligare för bristsjukdomar*. **Järn och vitamin B6** behövs för Hb-produktionen samt **vitamin B12** (kobalamin) och **folsyra** är viktigt för DNA-replikationen.

Hemoglobin: 4 pyrol bildar en porfyrinring, som med Fe²⁺ bildar en heme. 4 heme, 2 α -globinkedjor och 2 β -globinkedjor (hos den vuxna) bildar Hemoglobin.

Nedbrytning erytrocyter

90 % av RBK bryts ner i det **retikuloendoteliala systemet** i mjälten medan resterande 10 % **hemolyseras i blodet**. Lysozymala enzym bryter ner RBKs cellmembran. **Hemoxigenas** bryter ner Hb där *kroppens enda CO bildas* samt järn och **biliverdin** vid klyvningen av porfyrinringen. Järnet återanvänds och biliverdin transporteras till levern mha albumin (då biliverdin är fettlösligt). Där *konjugeras det med glykuronsyra* som gör biliverdin vattenlösligt för att underlätta utsöndring. Via gallan till tarmen där det oxideras till **sterkobilin** som ger avföringen dess bruna färg. Visst återupptag sker till blodet → via njuren till urinen där det oxideras till **urobilin** som ger urinen dess gula färg.

JÄRN och OMSÄTTNING

Järn ger oss färg på många olika sätt – det gör oss röda i form av hemoglobin med oxygenat blod, blå/lila med deoxygenerat blod, färgar urinen gul i form av urobilin och gör avföring brun i form av

sterkobilin.

Järn-hem-komplex finns på flertalet ställen, bla i citronsyracykelsenzym, cytokromer och cytokromoxidas i syretransportkedjan, myoglobin och hemoglobin.

Järnupptag och reglering

Upptaget av järn går att reglera, men förlusten/utsöndringen av järn är **alltid passiv**. Järn förloras med celler som innehåller järn, ex via mens eller annat blod (enterocyter förloras), feces (döda enterocyter), hud som nöts eller hår som tappas.

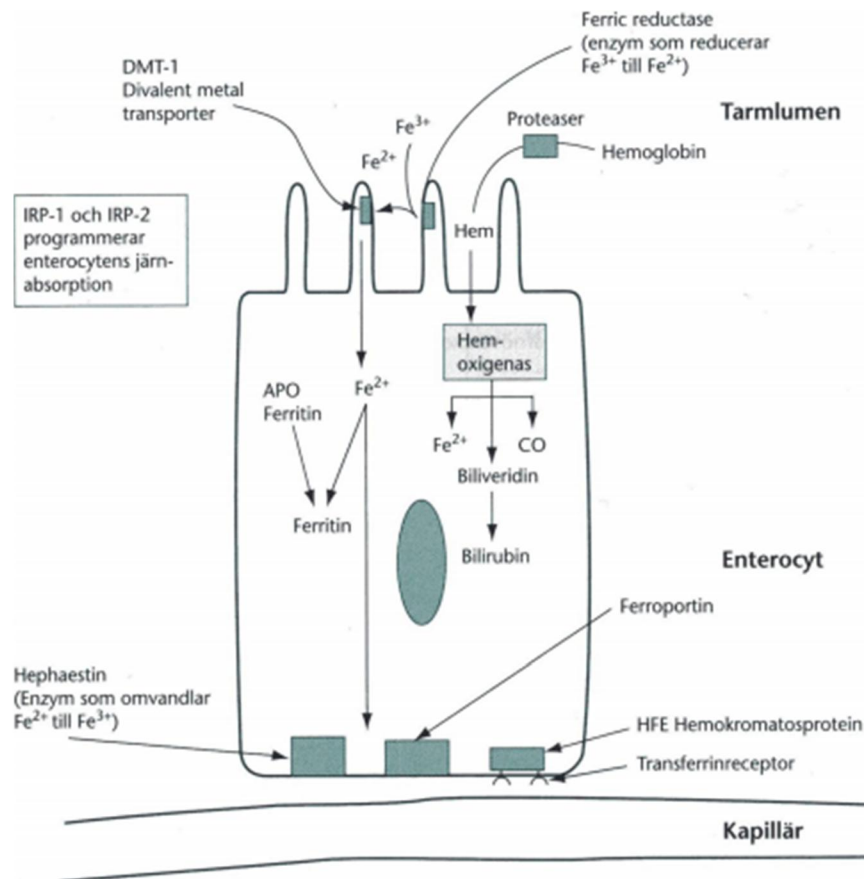
Upptag av järn från födan

Upptaget av järn sker i tarmen av enterocyter. Järnet i födan finns i olika former och tas därför upp på olika sätt.

Järn bundet till hemgrupp – Detta är fettlösligt och **diffunderar** över enterocyten. Väl i enterocyten gör det om till Fe^{2+} av hemoxygenas som då även bildar CO och biliverdin.

Tvåvärt järn – Fe^{2+} transporteras apikalt över membranet mha **DMT-1**, *divalent (tvåvärd) metallotransportör*. DMT-1 transporterar även andra tvåvärda metalljoner, bla Cu^{2+} och Zn^{2+} , vilket gör att ett överskott på ex koppar i födan kan leda till ett minskat upptag av järn.

Trevärt järn – Fe^{3+} kan inte tas upp utan måste omvandlas till tvåvärt järn. Detta görs av enzymet **järnreduktas** som finns på mikrovilli i övre tunntarmen. **H⁺** (lågt pH) och **vitamin C** är kofaktorer för järnreduktas och leder därför till ökat upptag. När järnet är tvåvärt tas det upp av DMT-1.



Fe^{2+} är mycket reaktivt och får inte vara fritt i cellen (bla skadligt för membran och organeller), därför binds det upp av **apoferritin** (obundet) och bildar **ferritin** (apoferritin som bundit Fe^{2+}).

Basolateralt finns **ferroportin** som flyttar Fe^{2+} från ferritin i enterocyten till transferrin som finns i blodet.

En alternativ transportväg genom enterocyten till blodet är **Low-molecular-weight-iron-pool** (som i bilden representeras av pilen genom cellen, Observera att järn är reaktivt och **aldrig** är fritt i cellen) och utgörs av olika små molekyler som binder tillfälligt till järn, ex citrat och ATP.

Vissa böcker använder mobilferritin som ett samlingsnamn för ferritin och low-molecular-weight-iron-pool.

Reglering av absorptionen

Om man vill öka absorptionen av järn måste man **uppreglara järnreduktas, DMT-1, ferroportin och hephaestin** men **minska apoferritin**. De förstnämnda leder till ett ökat upptag av järn till enterocyten, medan minskat apoferritin leder till minskad inlagring av järn i enterocyten och därmed

mindre förlust av järn när enterocyten dör och lämnar kroppen via feces (ökat upptag men mindre lagring gör så att mer järn tas över till blodet).

Regleringen sker via kontroll av mRNA. **Aconitas** i citroncykacykeln (citrat → isocitrat) har en kristall som ändrar konformation efter bindning till järn. Om cellen har lite järn kommer konformationen i aconitas ändras och denna molekyl kallas **IRP-1**, *iron-regulatory-protein typ 1*. IRP-1 binder till **hårnålar/stem-loop på mRNA** och påverkar translationen. IRP-1 binder på 3'-ändan på ferritin och *hämmer translation* och binder 5'-ändan på järnreduktas, DMT-1, ferroportin och hephaestin där det stabiliserar och leder till *ökad translation*.

Vid ett järnöverskott kommer aconitas inte få konformationsförändringen till IRP-1 och därmed inte hämma ferritins translation eller stabilisera de andra mRNA till ökat uttryck.

IRP-1 kan inte medverka i citronsyracykeln, vilket gör att det finns färre aktiva aconitas i CSC. En mindre effektiv CSC är en av förklaringarna till tröttheten vid järnbrist.

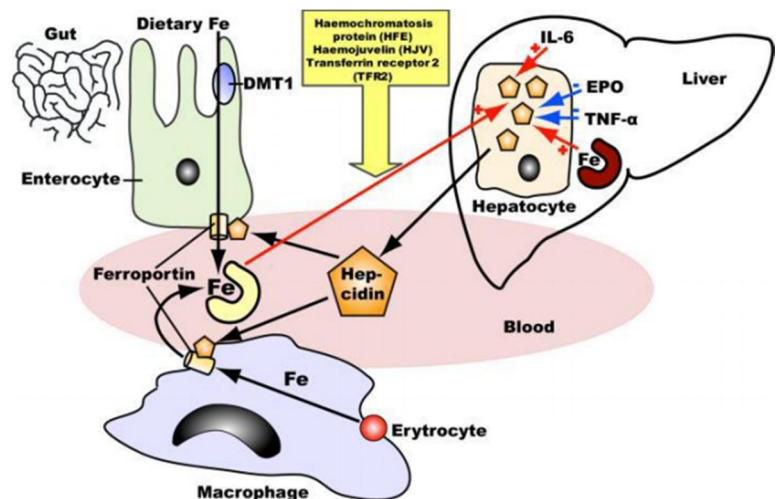
Absorption av järn från blodet

Alla celler har transferrinreceptorer på membranet, vars mängd beror av förhållandet aconitas/IRP-1. När transferrin med järn bundet till sig binder till receptorn sker en *receptormedierad endocytos*. Vesikeln har även en H⁺pump som sänket pH i vesikeln. Det låga pHt och inbindningen till receptorn minskar transferrins affinitet till Fe²⁺ som släpper. Järnet används i cellen medan transferrin och receptorn återanvänds.

Hepcidin

Hepcidin produceras av levern och **hämmer ferroportins aktivitet** och används normalt för att reglera kroppens järnnivåer.

Vid ett järnöverskott kommer mer hepcidin att bildas vilket ger *minskad absorption av järn från födan* och ger en reglering av järn till lagom nivå. Vid järnbrist stimuleras inte produktionen av hepcidin och ferroportin hämmas då inte längre. Detta gör så att mer järn kan tas upp till blodet. Åter en återställning till normala nivåer.



Vid en **inflammation** bildas **proinflammatoriska cytokinen IL-6** som stimulerar levern till att bilda mer hepcidin. Hepcidin tar sig via blodbanan till enterocyter och makrofager där det hämmar ferroportins aktivitet, man "låser in" det absorberade/återvunna järnet i cellerna. Detta görs för att *minska bakteriernas järntillgång* som bla är helt beroende av järn för förökning. Inlåsnigen av järn fås oavsett orsaken till inflammationen (även vid andra orsaker än en bakterieinfektion, tex KOL som är en inflammatorisk sjukdom), och kan leda till **funktionell järnbrist eller sekundär anemi** som följd av inflammationen.

HEMOSTAS

Hemostas = att stoppa blödning. Blodet måste vara lagom antikoagulerande då man inte vill ha en ohämmad blödning eller blodproppar.

Trombocyter: cellfragment **utan kärna** men innehållande mRNA med ursprung ur megakaryocyter. De är kontraktila, innehåller granulae och är essentiella för koagulationen.

Primär hemostas

Kärlkonstriktion sker som svar på flera mekanismer (myogen spasm, serotonin, minskat NO från det skadade/obefintliga endotelet, smärtnerver mm) och sker för att *minska blodtillförseln och därmed blodförlusten*.

Trombocytplugg sker genom stegen *initiering, aktivering och aggregation*.

Initiering - När kärlväggen skadas **exponeras kollagenet** från subendotelet (som vanligen inte har kontakt med blodet) som är en mycket *kraftig aktivator av trombocyterna*. Kollagenet kan endast aktivera till ett monolager av trombocyter, men med aktiveringen av trombocyterna kan de själva aktivera närliggande trombocyter.

Aktivering – Trombocyterna kan aktiveras av många saker, bla kollagen, ADP, von Willebrandsfaktor/vWF, trombin och andra närliggande trombocyter. När trombocyterna aktiveras **sväller de och bildar pseudopoder/utskott** för att få en så **stor yta som möjligt** (mycket viktigt då delar av koagulationskaskaden är beroende av att reaktioner sker på en fosfolipidyta). De kommer även att **degranulera** sina *dense bodies* (innehållande ADP, Ca^{2+} , serotonin) och *α -granulae* (innehållande vWF, FV, FXIII, fibrinogen) samt **uttrycka andra receptorer** bla för fäste av koagulationsfaktorer och receptorer som gör det möjligt för att aktivera andra närliggande trombocyter. En flip-flopning av fosfatidylserin i membranet sker vilket **ändrar ytladdningen** på cellmembranet som blir negativ.

Aggregation – Närliggande trombocyter aktiverar varandra i en **självgenererande kaskadreaktion**. Den bildade pluggen kommer **"armeras" av fibrin** som bildats.

Sekundär hemostas

Den sekundära hemostasen är den stabiliserande koagulationen och beror av många olika koagulationsfaktorer som är proenzym. Dessa klyvs, blir aktiva och kan i sin tur (själva eller tillsammans med andra faktorer) klyva och därmed aktivera andra faktorer. Detta initierar en **kaskadreaktion** med faktorer.

Många av faktorerna har flertalet olika benämningar, ex TF/tissue-factor/vävnadsfaktor/Faktor III/tromboplastin och vissa har namn efter upptäckten, ex Christmas-factor. Proenzymet dvs, den oaktiverade faktorn förkortas vanligen ex FVII för Faktor VII medan det aktiverade/aktiva enzymet kallas FVIIa.

Initieringen av koagulationen kan gå genom en **intrinsic pathway** (sker sällan) eller **extrinsic pathway** (den fysiologiska formen).

Extrinsic pathway - **Tissue Factor** exponeras som binder till Ca^{2+} och FVIIa som till viss del finns aktiverat i blodet (detta är ett undantag då resterande faktorer finns i oaktiverad form). Detta komplex kan initialt klyva FX till FXa som ingår i **protrombin-komplexet** men även FIX till FIXa. FIXa ingår i **Tenaskomplexet** vars uppgift är att aktivera FX (som då bildar protrombinkomplexet) främst senare i reaktionen.

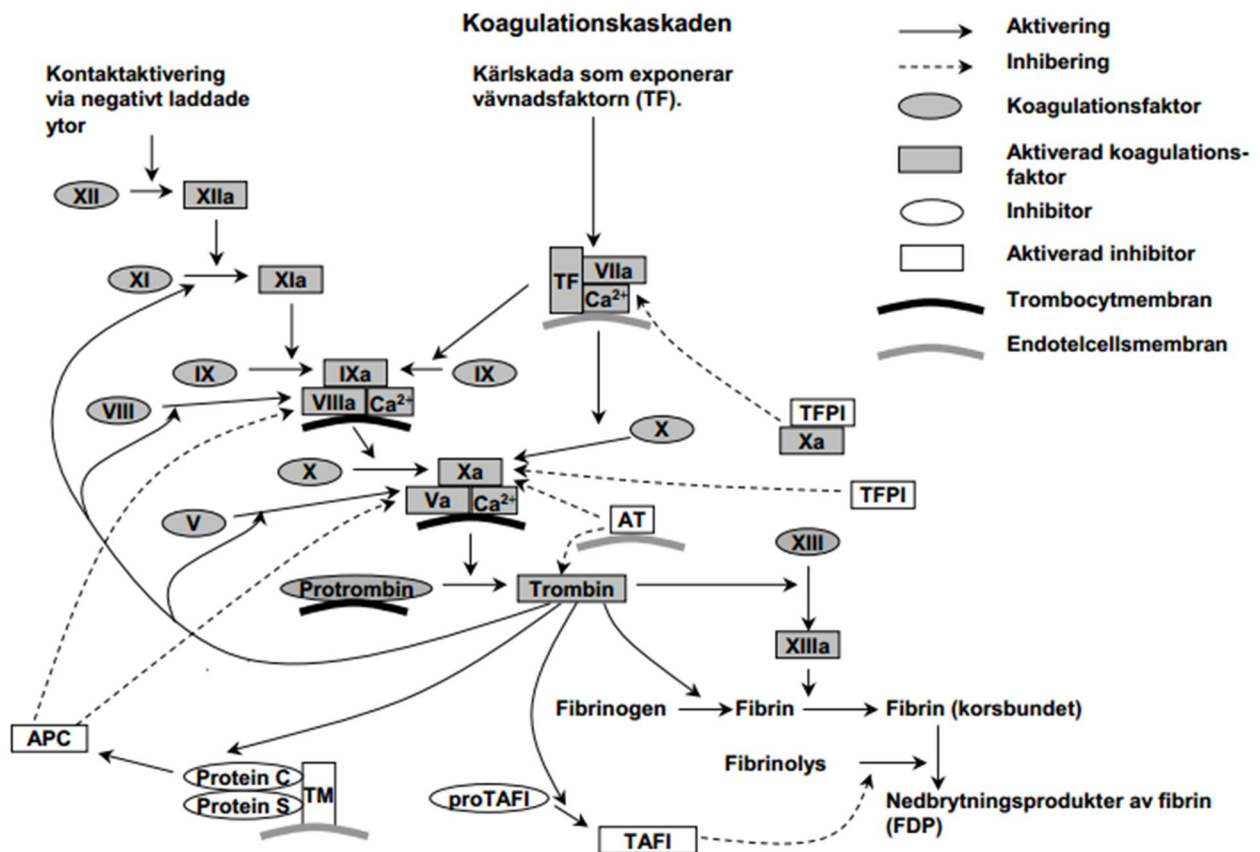
Protrombinkomplexet omvandlar protrombin/FII till trombin/FIIa. *Trombin* är viktigt för att förstärka koagulationens kaskadreaktion, hämma fibrinolys mm men dess främsta uppgift är att omvandla FI/fibrinogen till fibrin/FIa som armerar proppen.

För att fibrinet ska bli stabilt behöver det *korsbindas av FXIIIa* (aktiverat av trombin).

Intrinsic pathway – Initieras av negativt laddade ytor, ex glas. Initierar inte fysiologiskt utan verkar i kroppen som en **förstärkningsmekanism** när extrinsic väl satt igång processen.

Sänkt temperatur, lågt pH och minskat Ca^{2+} i blodet ger en försämrad koagulation.

Faktorerna



Kalcium är viktigt och binder till vissa koagulationsfaktorer. För att detta ska kunna ske behöver dessa koagulationsfaktorer en extra karboxylgrupp, en **gamma-karboxylering** som fås postribosomalt (ej kodat i DNA). Detta sker av **karboxylas i levern med vitamin K som kofaktor**. Vitamin K oxideras i reaktionen och kan åter reduceras för att användas igen.

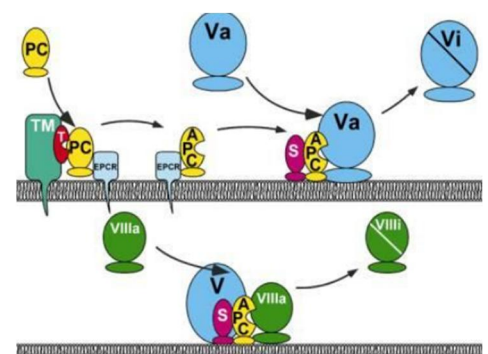
De två negativa karboxylgrupperna hos koagulationsfaktorn binder gärna till kalcium som är positivt laddat och de binder tillsammans till de negativt laddade fosfolipiderna på de aktiverade trombocytterna.

Begränsning och fibrinolys

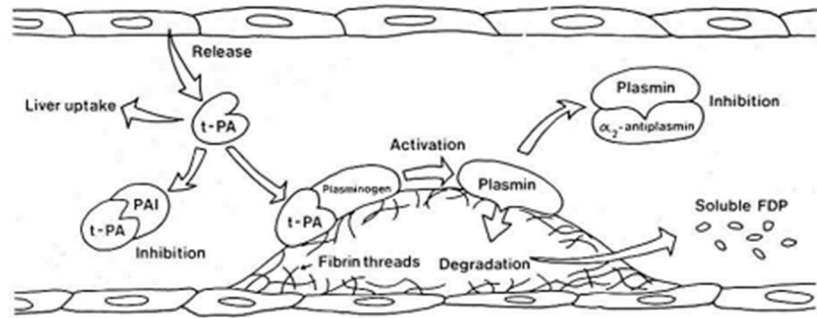
Begränsning: Vid koagulationsstället finns mycket aktivt trombin som ser till att proTAFI blir TAFI. **TAFI hämmar fibrinolysen** vid skadestället så att proppen kvarstår.

För att begränsa koagulationen till skadestället och inte vidare med blodbanan kan viktiga koagulationsfaktorer inaktiveras. Detta görs av **Aktiverat Protein C (APC)** med **Protein S (S)** som kofaktor.

Protein C (PC) aktiveras till APC mha **TromboModulin (TM)** och **Trombin (T)**. APC kan **inaktivera FVa** som ingår i protrombinkomplexet till FVi (inaktiverat) och **FVIIIa** som ingår i tenaskomplexet till FVIII (inaktiverat).



Fibrinolys: Plasminogen frisätts av endotelet men aktiveras till plasmin av **t-PA**, *tissue-plasminaktivator*. Plasmin kan **bryta ner fibrinet i dimeriska fragment** och bryter då ner proppen.



Fibrinolysen kan hämmas i flera olika led för att behålla koagulatet. Plasmin kan inhiberas av **α_2 -antiplasmin**. t-PA kan hämmas av **PAI/PlasminAktivator-Inhibitor**.

TEMA IMMUN

HUDEN

Hudens lager

Stratum basale, spinosum, granulosum, lucidum (endast tjock hud), corneum.

Kom-ihåg ramsa: *Bake Some Good Lemon Cake* alternativt *Come Let's Grab Some Beers*.

Differentieringen av keratinocyterna är en specialiserad form av apoptos.

Dermo-epidermal junction är till basalmembranet. Om cellen släpper från basalmembranet triggas apoptos (alltså differentiering).

EPU – epidermal proliferative unit: en "kolumn" i epidermis som en stamcell försörjer.

Olika adhesionsmolekyler

Adherens junction: Fäster **keratinocytern till basalmembranet**. Är förankrat till cytoskelettet → signalering via forced transmission vilket påverkar genuttryck. När cellen lämnar basalmembranet triggas apoptos.

Hemidesmosom: Betyder "halv desmosom". Binder en cell till det **extracellulära matrixet** medan desmosomen förbinder två celler med varandra. Keratinocyt till basalmembranet, men utan signaleringsfunktion.

Tight junctions: Fäster apikalt och ger ett tätt skydd och agerar **vattenbarriär**.

Finns även *integriner, gap-junctions, desmosomer* mm.

Keratinocyter

Ectodermalt ursprung.

Keratin är intermediärt filament som är viktigt som mekanisk barriär mot trauma (interagerar med adhesionsmolekyler) och fördelar melanosomer och organeller i cellen.

Stratum spinosum bildas **lamellära kroppar** innehållande glykolipider, glykoproteiner och **fosfolipider**. Dessa utsöndras mellan granulosum och corneum och utgör en **fet vattenbarriär**.

Stratum granulosum bildas **keratinothyalingranulae** innehållandes profillagrin, keratin och lorocrin mm. De spricker i cytoplasman och inducerar en dehydrering av cellen och en **aggregering av keratinet** i cellen.

Filaggrin är viktigt i flera aspekt. När det kommer ut i keratinocyten triggas den *enukletion*. Filaggrin ger *stabilitet och sturktur*. När filaggrin bryts ner blir det *sura restprodukter och ett lågt pH*. Detta bryter ner desmosomerna och leder till *dekvamation* av det yttersta hudlagret. Det sura pHt verkar **antimikrobiellt**. Förhindrar även vätskeförlust.

Melanocyt

Ursprung ur neurallisten.

EMU – epidermal melanin unit: en melanocyt och de keratinocyter den försörjer med pigment.

Tyrosin omvandlas till melanin mha tyrosinas i melanosomen. Mutation på tyrosinas ger albinism.

Melanosomerna vandrar ut i melanocytens dendriter. En cytokrin sekretion sker till keratinocyterna, dvs en bit av melanosomens dendrit innehållande melanosomer fagocyteras.

Pigmentet läggs över cellkärnan och är till för att *skydda mot UV-ljus och mutationer* som därigenom kan uppstå.

Langerhanska celler

Antigen-presenterande celler i epidermis, och är alltså epidermis alldeles egna specialiserade immunceller. Hämmas av UV(B)-ljus.

Merkelceller

Ursprung ur neurallisten. Är **sensoriska receptorceller** på basalmembranet med kontakt till Merkels diskar. *Långsamt anpassad mekanoreceptor* dvs. denna receptor (som är kopplad till en nervände) vänjer sig inte särskilt snabbt vid yttre tryck utan skickar mer eller mindre konstant nervimpulser.

Hår och naglar

Hår har ectodermal ursprung men går ner till dermis. Tre olika faser finns – *anagen* (tillväxt), *catagen* (tillväxt avtar) och *tologen* (håret slutar växa, kan dock sitta kvar i månader innan det tappas).

I anslutning finns **m. arrector pili och talgkörtlar**. Nederst i hårsäcken finns hårbulben/säcken med stamceller för tillväxt av håret. Dessa kan vid sårhäkning bidra med celler till epidermis, men det sker ej normalt.

Talgkörtlar: Tubulära körtlar med utgång till hårfollikeln. Utsöndring av talg sker genom holokrin sekretion, dvs cellerna fylls av fett och spricker. Viktigt för att **lubrikera och agera vattenbarriär** men verkar även **antimikrobiellt**. Regleras av androgener.

Naglar: Nageln bildas under den proximala nagelvallen. Nagelkeratin är hårt keratin med svavel och korsbundna proteinkedjor.

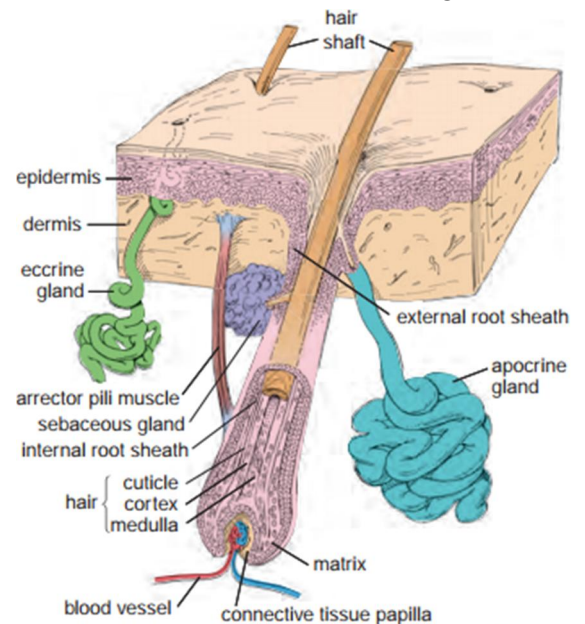
Körtlar

Eccrina körtlar: Finns över hela kroppen, men främst på handflata, axillen, fotsulan och i pannan. Tubulära körtlar med nystanet i dermis. Clear och Dark-celler är de sekretoriska medan myoepiteliala är kontraktila. Aktiveras för **temperaturreglering** via kolinerga sympatikuserver medan **emotionell stress** utlöser svettning genom cirkulerande katekolaminer.

Apokrina körtlar: Finns främst i axiller och perineum. Aktiveras vid puberteten av könshormoner. Luktlös vid utsöndring men får lukt från nedbrytningen av bakterier på huden.

Dermis

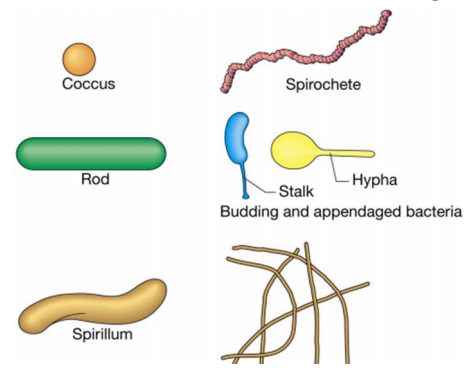
Dermis består av bindväv, främst kollagen men även elastin och i matrixet finns GAG som binder vatten. I dermis finns ett djupt och ett ytligt kärlplexus. Dessa är **arteriovenösa anastomoser** som genom att **reglera blodflödet till huden reglerar temperaturen**. Detta styrs av sympatikuserver.



BAKTERIER

Morfologin hos bakterier kan vara **kocker, stavar, spiriller och spirochetter** samt mellanting av dessa. Filament kan bildas av bakterier som inte fullständigt knoppas av, vanligen hos stavar.

Symptomen man får vid en bakteriell infektion beror både på **bakterien** (den kan t ex släppa ut aggressiva enzymer och skada vävnad för att utvinna näring) och **värdens immunsvär** (kroppen trigger en inflammation vilket skadar både bakterien och vår egen vävnad). Febern som vanligtvis uppstår efter en tid, är ett exempel på ett symptom som kroppen själv skapar.



Bakteriers infektionsförlopp:

Stadie i infektionsförloppet (viktig virulensfaktor)

Associering (slem, kapsel) → *Adhesion* (fimbrie, pili) → *Tillväxt* → *Invasion* (hydrolytiska enzym, rörlighet) → *Tillväxt i organismen* (antibiotikaresistens) → *Bakteriellt försvar mot värdens immunförsvar* (exotoxin, endotoxin, enzymer) → *Spridning*

Begrepp och termer

Mikroorganism kan delas upp i **partiklar** (virus, prioner), **prokaryota** (archaea, bakterier) och **eukaryota** (alger, svampar, protozoa). De prokaryota saknar kärna och är generellt sett små till storleken. Eukaryota har kärna, är ofta större till storleken och har organeller med specialiserade uppgifter (ex mitokondrien som "kraftverk") till skillnad från de prokaryota där alla cellens funktioner måste finnas utan specialiserade organeller.

Taxonomi – vetenskapligt studium av klassificering, identifiering och nomenklatur. Ordnas i Domän → Fylum → Klass → Ordning → Familj → Släkte → Art → Underart → Stam. Fylogeni – den evolutionära historien hos en organism. Här studerar man likheter/skillnader i rRNA för att kunna avgöra om två organismer tillhör samma släkte (dock finns vissa undantag).

Syre: Om bakterier ska kunna leva i en **aerob miljö** (i närvaro av syre) måste de ha enzym som tar hand om **reaktiva syreradikaler** så som superoxidjon och hypoxiradikal. Exempel på enzym är *katalas*, *peroxidas*, *superoxid dismutas* och *superoxid reduktas*. Utan enzym som tar hand om de reaktiva formerna av syre måste bakterien leva obligat anaerobt (helt i frånvaro av syre).

Obligat/strikt aerob – kan endast leva i närvaro av syre. **Fakultativt anaerob** – kan leva i både närvaro och frånvaro av syre, men växer bättre i närvaro av syre. **Obligat/strikt anaerob** – kan endast växa i frånvaro av syre. **Mikroaerofil** – tycker om låga nivåer av syre (lägre än vad som finns i luften).

Neutralism – påverkar ej varandra. **Kommensalism** – gynnas vs påverkas ej. **Synergism** – båda gynnas. **Parasitism** – den ena lever på den andra. **Mutualism** – kväver varandras närvaro. **Konkurrens** – båda hämmas av varandra. **Predation** – gynnas vs ogynnas. **Satrofyt** – lever på en död/delvis nedbruten mikroorganism.

Mesofil – bakterie som trivs bäst i medeltemperatur, 20-40°C. **Halofil** – saltälskande bakterie.

Psykrofil – köldälskande bakterie.

Hemolys: bakterien har förmågan att lysa blodkroppar. Ses som färgomslag på blodagarplattor. **Alfahemolys** – Delvis nedbrutet där hemoglobinet oxideras, ses som grönt på plattan. **Betahemolys** – En fullständig hemolys där celler av erythrocyten sker, ses som ett upplöst område runt utstryket. **Gammahemolys** – Ingen hemolys sker.



Autoklavering, dvs tryckkokning, är det enda sättet att döda både vegetativa bakterier och endosporer, då endosporer är mycket tåliga.

Vissa bakterier har förmågan att röra sig mha en eller flera **flageller** uppbyggda av *flagellin* (ett antigen som binder till TLR-5). Rörelsen sker efter **fototaxis** (rörelse mot/från ljus) eller **kemotaxis** med en *repellant* (rörelse från ett kemiskt ämnes koncentration) eller *attraktant* (rörelse mot ett kemiskt ämne).

DNA och överföringsmekanismer

Bakteriernas genom är *cirkulärt*, fäst till membranet och *haploidt*. Att genomet är haploidt får konsekvensen att en mutation direkt slår igenom. Har även *extragenomiskt DNA* i form av **plasmider**. Dessa kodar för fördelaktiga men inga livsviktiga egenskaper, ex toxin, flagell, antibiotikaresistens. Plasmiderna har en autonom replikering. **Episom** är en plasmid med förmågan att sättas in i genomet.

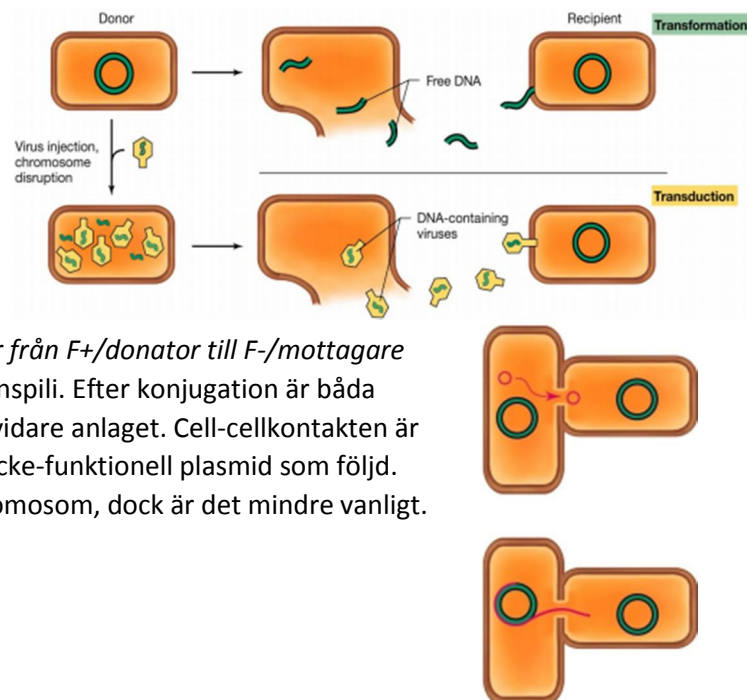
Mobil genetiska element: är DNA-sekvenser med **förmågan att förflyttas** mellan olika positioner eller mellan olika DNA-molekyler – plasmid till plasmid eller plasmid till kromosom. **IS-element (insertion sequence)**. **Transposoner** kan vara antingen replikativa där de kopieras och förflyttas, eller konservativa där DNA-segmentet "klippas ut" och sätts in på ett annat ställe. **Patogenicitetsöar** är IS-element på var sida om patogena gener, ex gener kodande för toxiner. Dessa används av bakterien för att styra virulensfaktorer.

DNA-överföringsmekanismer:

Transformation – *Fritt DNA* tas upp från omgivningen och integreras i genomet. Störst kompetens att ta upp fritt DNA är under sen exponentiell fas.

Transduktion – *Virus* (bakteriofager) medierar en DNA-förflyttning genom injicering av genom till bakterien.

Konjugation – Överföring av plasmider från *F+*/donator till *F-*/mottagare som kräver cell-cell-kontakt genom könspili. Efter konjugation är båda bakterier *F+* med förmåga att föra vidare anlaget. Cell-cellkontakten är känslig och avbryts ofta med en halv, icke-funktionell plasmid som följd. Konjugation kan även ske av en hel kromosom, dock är det mindre vanligt.



Tillväxt

En generation med celledelning börjar med replikation av genomet (plasmider replikeras självständigt och "slumpen" avgör vilka plasmider som hamnar i vilken dottercell). Cellen elongeras och därefter bildas ett septum som tillslut skiljer två dotterceller åt. I renkultur är **generationstiden 20 minuter**.

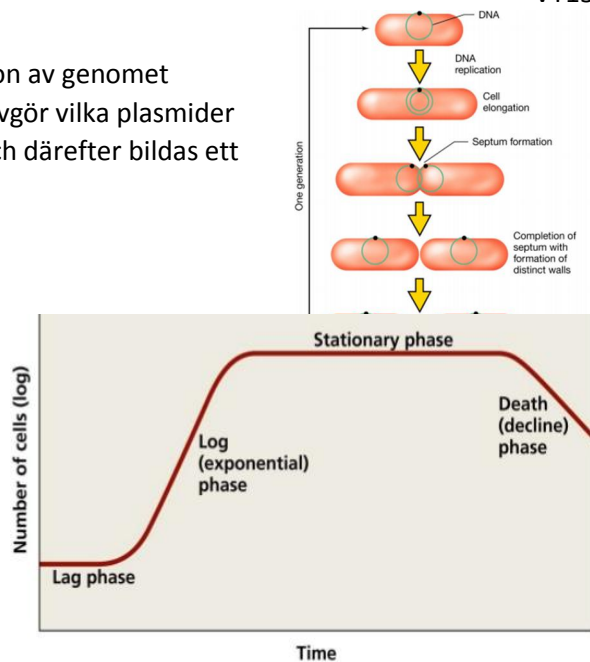
Tillväxt för en hel koloni innefattar olika stadier:

Lag-fas: Bakterien hamnar i ett nytt medium och måste först *anpassa sig till miljön*.

Exponentiell/Log-fas: *Dubbling av antalet bakterier för var generation, 2^n där n = antalet generationer.*

Stationär fas: *Konstant antal* då lika många dör som bildas. Här börjar näringen ta slut och toxiner samt metaboliter bildas.

Död/Deklinationsfas: *Fler dör* vilket kan bero på toxiner, näringsbrist, kontaktinhibering mm.



Gramfärgning

Gramfärgning är en färgningsmetod för att särskilja grampositiva och gramnegativa bakterier åt. *Undantag* till denna indelning är mykobakterier med vaxskal och mykoplasmas som helt saknar cellvägg.

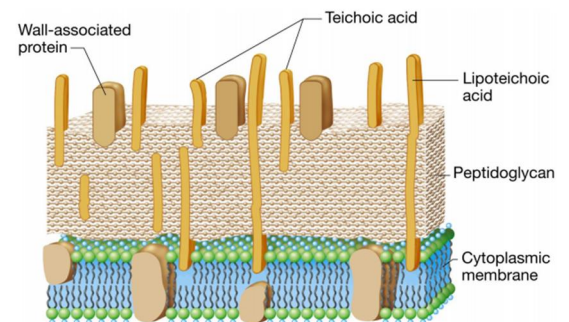
Först färgas bakterien **blå av kristallviolett**. Därefter löser **aceton** upp membranet hos den gramnegativa där den **blå färgen tvättas ur**. Detta *sker inte hos den grampositiva* vars cellvägg är tjock och den förblir blå. **Safarin** tillsätts som röd färg vilket gör den **gramnegativa röd** till färgen och den **grampositiva lila** (Purple = Positive).

Grampositiva bakterier

Gramfärgas **lila**.

Uppbyggnad: Den grampositiva bakterien har ett **cellmembran** med en yttre, *tjock cellvägg*. Cellväggen består av **peptidoglykan, teikonsyra och lipoteikonsyra**. Repetitiva disackarider bygger upp peptidoglykanen. Teikonsyran och lipoteikonsyran är *viktiga virulensfaktorer*, men räknas inte som endotoxin.

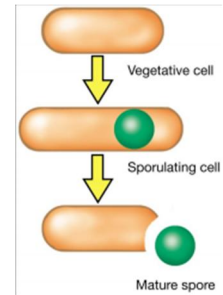
Cellmembranet är en fritt rörlig struktur medan cellväggen med sina korsbindningar är fast och orörlig.



Cellväggen bryts ner av **lysozym** som bla finns i tårar, saliv, mukus. Antibiotika verkar också på cellväggen. **Antibiotika binder till transpeptidaset** som bildar korsbindningarna i cellväggen och förhindrar dess verkan. Balansen mellan normal nedbrytning och syntes av cellvägg rubbas hos bakterien vars vägg försvagas. Bakterien lyserar.

Grampositiva bakterier saknar pili men har liknande struktur.

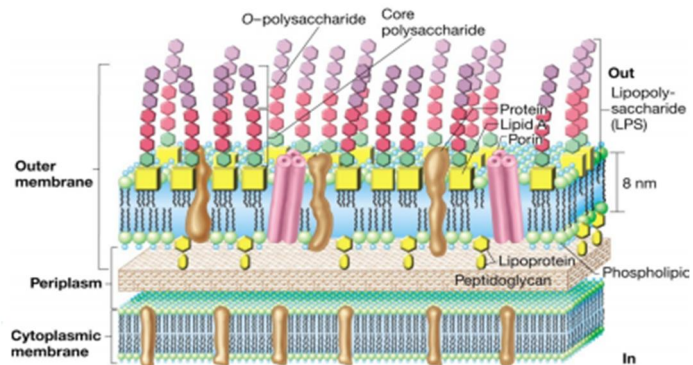
Vissa grampositiva men inga gramnegativa kan bilda **endosporer** i ogynnsamma miljöer, tex för hög/låg temperatur, torra, näringsbrist, pH, strålning. Genomet replikeras och proteinbekläds, sporen får ett dubbelt membran, vattenhalten minskar och pH sjunker samt mycket Ca^{2+} bundet till dipikolinsyra (som normalt inte finns i vegetativa celler) finns för att stabilisera DNAt. Sporer är extremt tåliga och endast med *autoklivering* kan man vara säkra på att man dödat endosporer. Exempel på endosporbildande bakterier är vissa arter av *Bacillus* och *Clostridium*.



Gramnegativa bakterier

Gramfärgas **röda**.

De gramnegativa bakterierna har ett *innermembran*, en *tunn cellvägg* och ett *yttre cellmembran* beklätt med **LPS**, **Lipopolysackarid**. Cellväggen har en annan typ av korsbindning som ger den en luftigare struktur än den grampositiva. Pga yttermembranet som hålls samman av hydrofoba krafter är dessa bakterier **känsliga för torra miljöer**. Därför tillhör de sällan normalfloran på huden utan oftare i mun/svalj, mag/tarmkanalen och andra fuktiga/blöta ställen.



LPS består av en lipid, **Lipid A** som fäster LPS vid yttermembranet, **Core-polysackaride** och ytterst **O-specifik-sackarid** (även kallad O-antigen).

LPS är en *stark virulensfaktor* och är ett **endotoxin**. Det är Lipid A-delen som immunretande och via TLR-4 ger ett cytokinsvar med bla feber och akutfasproteiner.

Gramnegativa kan inte bilda sporer. Vissa har pili.

Toxiner

Toxiner skadar vävnad/värd och kan vara **endotoxiner** (LPS) från cellväggen som "utsöndras" passivt, eller **exotoxiner** som produceras och utsöndras "medvetet" av bakterien. Toxinerna kan **verka även utan levande cell**, alltså är ex mat där endast bakterierna dött inte "säker".

Vissa toxiner har olika specificitet/målorgan, ex neurotoxiner (nervsystemet), enterotoxiner (tarm) och hepatotoxiner (lever).

AB-toxiner är en grupp toxiner med två delar, *B-delen* som binder till målcellen och *A-delen* som är den reaktiva delen som orsakar skada genom att verka enzymatiskt. Funktionen hos A-delen kan variera men kan bli innebära *ADP-ribosylering* där ADP binds till olika nyckelproteiner i cellen. Med ADP bundet är målmolekylen irreversibelt inaktiverat. Ex **kolera**, **difteri** och **stelkramp** har AB-toxin. **Membranförstörande toxiner** förstör värdens membran mha **porer** eller ett **fosfolipas** som ger ett instabilt membran som kollapsar.

Superantigen är en typ av toxiner som har förmågan att **koppla samman TCR och MHC klass-II utan antigen**. Detta kan ge ett autoimmunt immunsvaret.

Exempel bakterier

Staphylococcus aureus – Är grampositiv, i klasar. Gamma-hemolyserande. Aureus betyder gyllene och har fått namnet då kolonierna ser gula/guldfärgade ut pga pigmentet carotenoid. Kan bilda α -, β -, δ - och γ -toxin. Är nukleas- och koagulaspositiv (för blodplasma att koagulera). Fakultativt anaerob. En

resistent undergrupp av *S. aureus* är MRSA, methicillin resistent *S. aureus*. Salttålig vilket gör att den kan växa på chapman-platta där den även ger gut färgomslag.

Staphylococcus epidermidis – Del av normalfloran på huden. Grampositiv och fakultativt anaerob. Bildar vita kolonier på plattor.

Escherichia coli – Tillhör ofta den normala tarmfloran. Gramnegativ stav med pili. Står ofta för endogenösa infektioner, dvs en bakterie från patientens egna tarmflora är orsaken till infektionen där bakterien ex hamnat i urinröret och orsakar urinvägsinfektion, UVI.

E. coli orsakar 80 % av UVI. En viktig virulensfaktor är adhesiner (ex P-pili och Dr-fimbrie) som får bakterierna att fästa mot slemhinnan och förhindrar att bakterierna sköljs bort med urinen.

Clostridium (bakteriesläkte) – Grampositiva, anaeroba, sporbildande och stavformiga. Toxinbildning är ett framträdande drag hos dessa bakterier. *Exempel:* *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani* (orsakar stelkramp).

Bacillus (bakteriesläkte) – Grampositiva, aeroba, endosporbildande och stavformade. Svagt alfa-hemolyserande. Vanliga i vår omgivning och endast fåtalet är patogena.

C. diphtheriae – Grampositiv, orörlig stav som orsakar difteri (äkta krupp). Främsta virulensegenskapen är exotoxin (A-B-toxin) som kan leda till cellnekros.

S. Pnenomiae – Grampositiva diplokokker. Alfa-hemolyserande.

S. Pyogenes – Grampositiv som bildar vita kolonier. Beta-hemolyserande.

Normalflora

Alla har en normalflora och den varierar från individ till individ. Normalfloran är viktig för att *konkurrera ut patogena bakterier*. De har även andra funktioner, ex i tarmen där de kan bryta ner fibrer, bilda vitaminer eller hjälpa kroppen att ta upp de vitaminer som finns i födan.

Normalflorebakterier kan även bilda gas (framför allt i tarmen) eller luktämnen (i tarmen och på huden som ger svettlukt).

En **konvergerande normalflora** är en liknande normalflora som finns hos familjemedlemmar eller personer som lever nära tillsammans. **Transienta bakterier** är tillfälliga bakterier som kan överleva men inte föröka sig. De **residenta bakterierna** är de som kan föröka och kolonisera sig.

Kroppens skydd mot patogena bakterier är – **På huden:** mekanisk nötning, normalflora, låg temperatur, svagt surt pH och näringsfattig miljö. – **I munhålan:** mekanisk nötning, saliv med salt, enzymer(ex lysozym, laktoperoxidase), normalflora, flöde av vätska. – **I magsäcken:** flöde av vätska, saltsyra som ger ett lågt pH. – **I tarmen:** Normalfloran är viktig, flöde av vätska/avföring, sekret och sekretoriskt-IgA.

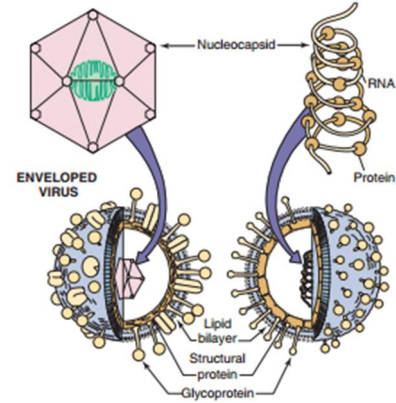
VIRUS

Virus är den minsta mikroorganismen. De är *beroende av andra för reproduktion och proteinsyntes* och måste växa i andra celler, dvs de är **obligata parasiter**. Virus svarar ej på antibiotika (då de ej har cellvägg med peptidoglykan).

Vid en viral infektion måste den infekterade cellen dö genom apoptos för att förhindra spridning av viruset.

Virus har *DNA eller RNA* som kan vara *enkel eller dubbelsträngat*.

Virus kan vara nakna eller membranförsedda. De **nakna virusen** består av *arvs massa och en kapsid* (proteinhölje) som kan vara *helikal eller ikosahedral*. De är tåliga mot syra, detergent, torka. Nakna virus är oftast ikosahedralet då den helikala formen är instabil utan membran.



De **membranförsedda virusen** har en kapsid men även ett omslutande membran. De är mindre tåliga och måste smittas via "vätska" ex aerosol, avföring, blod.

Viral tropism är den/de organ som ett virus har specificitet för.

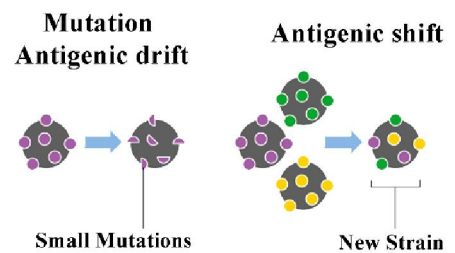
Med en bred tropism kan viruset verka i många organ medan en snäv tropism endast för något organ, ex hepatit där virus har tropism för hepatocyter.

Zoonos är virus som sprids från/via djur eller insekter, ex malaria, influensa eller ebola.

Segmenterat genom, ex hos influensa, tillåter **antigenic shift**.

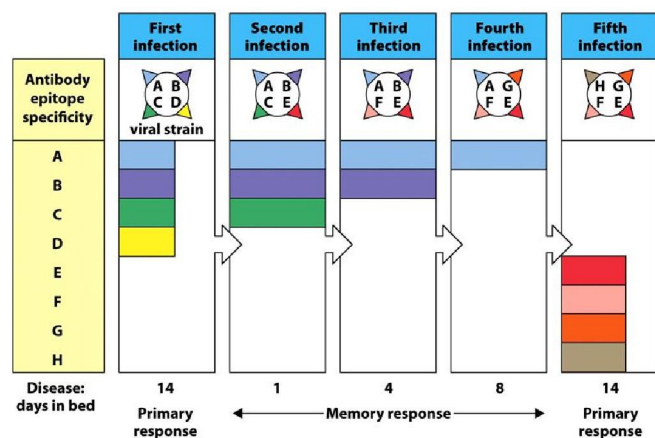
Detta leder till *epidemier vart 10-15 år*. Detta beror på att grundstrukturen hos ett virus ändras efter att två virus infekterat samma cell och dess genom blandats upp.

Antigenic drift är gradvisa mutationer i gener som kodar för antikroppsbindande platser. Därmed försvåras immunförsvarets förmåga att känna igen och attackera viruset med specifika antikroppar för denna virusvariant. Därför kan du bli smittad av influensa år efter år, eller flera gånger under en säsong.

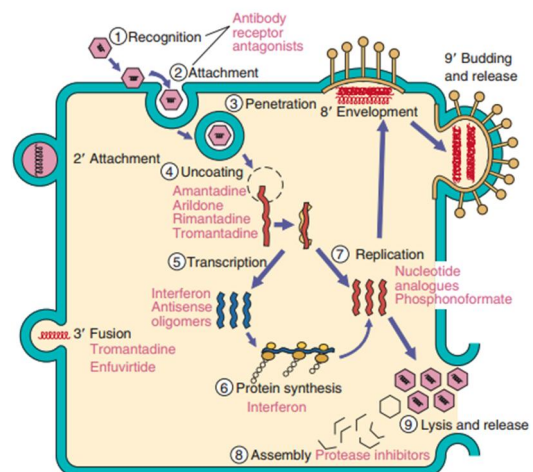


Original antigenic sin: Vid upprepade

infektioner av ett virus som från gång till gång muteras något, ex influensa, kommer aktiveringen av minnesceller mot de för immunförsvaret redan kända epitoperna att konkurrera ut/undertrycka bildning av antikroppar mot den/de nya epitoperna hos viruset som bildats genom mutationerna. Med upprepade infektioner och mutationer kommer det slutligen vara endast ett fåtal minnesceller och passande antikroppar vilket ger ett sämre immunförsvaret. *Viruset "lurar" det immunologiska minnet genom att gradvis muteras utan att ett primärt immunsvaret bildas mot de nya epitoperna.*



Det virala infektionsförloppet innefattar olika steg: *Igenkänning → Infästning → Ingång genom penetration (kapsid) eller fusion (membranbälad virus) → Avklädning → Transkription → Viral proteinsyntes → Replikation → Sammansättande och ev. membranisering → Frisättning/Egress genom cellens eller avknoppning*



RNA-virus

Pluspolariserat RNA: Är likt mRNA och kan därför läsas av direkt till proteinsyntes.

Minuspolariserat RNA: Detta är okänt för värdcellen och kräver därför **RNA-beroende RNA-polymeras**, både transkriptas och replikas, antingen färdigt i viruspartikeln eller kodat som pluspolariserat RNA. Virusets egna polymeras är snabba och har få/inga proofreading-mekanismer vilket ger många mutationer.

Dubbelsträngat RNA: Fungerar likt plus- och minuspolariserat.

Retrovirus: Har +RNA men kodar för ett **omvänt transkriptas** som är ett **RNA-beroende DNA-polymeras** som bildar en *komplementär DNA-sträng från en RNA-mall*. Detta DNA-fragment kan integreras i värdcellens genom (mha enzymet integras) och kan då använda värdens maskineri för replikation, proteinsyntes mm. Dock har vissa komplexa retrovirus med sig egna proteiner, tex promotorer för att få cellen att läsa av virusets DNA.

DNA-virus

Kan vara **enkel (s) eller dubbelsträngat (ds)**, men dubbel är vanligast. Kräver **DNA-beroende DNA-polymeras**, *enhancer*, *transkriptionsfaktorer* och *promoter*. Detta kan antingen vara värdcellens eller virusets. Då DNA-virus måste integreras i genomet, translateras mm tar det längre tid att replikeras än för RNA virus. Tiden mellan avklädning och viral proteinsyntes kallas **eclipse period** och under denna period kan virusinfektionen inte upptäckas av kroppens immunförsvar.

Retroviridae

Humana endogena retrovirus är de 8 % av vårt genom som liknar och troligen härstammar från retrovirus. Dock replikeras endast 0,1-0,5 % av dem.

RETROVIRUS

7 olika virus där 3 är human patogena – lentivirus (HIV1, HIV2), onkovirus och spumavirus. Tropismen för retrovirus är centrala immunceller.

HIV: Är en zoonos från apa med +ssRNA i 2 kopior. Membranförsedd och ikosahedral. Genomet har huvudsakligen 3 gener: **5' Gag – Pol – Env 3'**. *Gag*: gruppsspecifikt kapsidprotein som skyddar arvsmassan. *Pol*: Kodar för Polymeras och andra enzymer ex **omvänt transkriptas**, proteasenzym, RNas och integras. *Env*: gener för höljeproteiner vilka bla styr vilken cellreceptor som binds. Binder CD4+receptorer på T-celler och en ko-receptor, ex CCR5 som 5 % av kaukaserna saknar vilket gör dem immuna (till just den typen som har CCR5 som ko-receptor).

Smittorisken för HIV är 0,3 % om man för övrigt är frisk, men det beror även på hur mycket, ofta och på vilket sätt man utsatts för smittan.

HIV är en långsam sjukdom och kan ligga **latent** utan några symptom i många år. HIV har förmågan att producera virala cytokiner för att stimulera ett Th2-immunsvar.

Herpesviridae

8 typer av **dsDNA-virus** med linjärt genom som injiceras i kärnan. *Membranförsedd* (→ avknoppning som egress) med *ikosahedral kapsid*.

Har tre faser i replikationen: **Immediate early response** – proteiner bildas vilka går direkt till kärnan för att replikera och underlätta proteinsyntesen. **Early response** – virala proteiner bildas. **Late response** – ”byggstenar” till viruspartikeln bildas.

Manipulation av IF: Herpesvirus har olika sätt att manipulera immunförsvaret. Proteiner bildas som **täpper igen TAP-systemet** (se MHC – antigenpresentation) vilket förhindrar presentation av virala peptider på MHC klass I. Har förmågan att producera **virala cytokiner** som ger ett Th2-immunsvar,

alltså stimuleras immunsvaret till B-celler och antikroppsproduktion som inte når virus då de är intracellulära (kan nås när de sprids och tillfälligt är extracellulära, men detta stoppar inte en viral infektion). Har förmågan att bilda **syncytium**, vilket gör att de kan spridas "icke-extracellulärt" och därmed inte upptäcks lika lätt av värdens immunförsvar.

Alfa-herpesvirus – Infekterar sensoriska neuron och förmågan att ligga latent. Snabbt replikerande. Exempel herpes simplex typ I och II.

Beta-herpesvirus – Långsamt replikerande. Exempel HCMV, human cytomegalovirus även kallat "pussherpes" som ca 70 % av befolkningen bär. Ligger ofta latent och är ofarlig så länge man inte är immunologiskt nedsatt. Infekterar B-, T-celler, monocyter mm.

Gamma-herpesvirus – Infekterar endast B-celler och kan ligga latent i minnesceller. Har dålig replikationsförmåga. Ger upphov till tex körtelfeber genom EBV, Epstein-Barr-virus.

Orthomyxoviridae

-ssRNA-virus med 3 typer: **Influenza A och B** med genom i 8 segment och **Influenza C** med genom i 7 segment. Det segmenterade genomet möjliggör **antigenic shift**. Helikal kapsid, membranförsett. Är en *zoonos* från andfåglars normalflora som oftast sprids genom grisar till människa.

Subtyperna av var influensa beror av kombinationerna av de olika höljeproteinerna de har, HA/Hemagglutinin (17 olika) och

NA/Neuroaminidas (9 olika). H1N1, H2N2 och H2N3 är humananpassade.

Hemagglutinin (H/HA) binder till *siacylsyra* på målcellen. **Neuroaminidas (N/NA)** medverkar vid *avknoppningen* och klipper av vironen från den infekterade cellens receptorer.

Förlopp: HA binder till målcellen via *siacylsyra*. Värdenzymer klyver hemagglutinin till Ha1 och Ha2. Klatrinmedierad endocytos sker och viruspartikeln omsluts i en vesikel. **Jonkanalen M2** (från viruspartikeln) surgör endosomen vilket ger konformationsförändringar på hemagglutinin, hydrofoba delar blottas och tränger in i endosomens membran → fusion av virusets och endosomens membran vilket får ut det virala genomet i cytosolen. Därefter förs det till kärnan (detta är dock ett "undantag" då RNA-virus normalt stannar i cytosolen).

Virulensfaktorerna är **NA, HA, RNA-beroende RNA-polymeras och M2** mm. Längden på HA och NA avgör **patogeniciteten**, där långa proteiner är mer aggressiva.

Smittar via kontaktsmitta och aerosol. Målvävnaden är det respiratoriska epitelet där skada uppstår pga apoptos och celllys hos infekterade celler, lokal inflammation men mycket också pga immunsvaret som fås från kroppens egna celler.

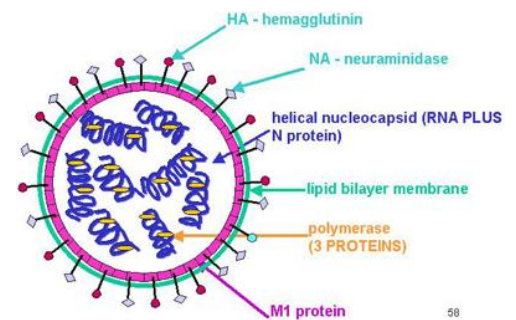
VACCIN

Ett vaccin måste innehålla en *substans kapabel att initiera ett adaptivt immunsvaret med bildning av minnesceller*.

Vacciner ges till utsatta riskgrupper, som resevaccin och inom barnvaccinationsprogrammet.

Vaccin minskar inte bara antalet insjuknade och döda utan är även ekonomiskt för samhället (färre VAB-dagar, sjukhuskostnader, mediciner etc).

Passiv immunisering: Överföring av redan producerade antikroppar, det *egna immunsvaret aktiveras inte och inga minnesceller bildas*. Exempel på passiv immunisering är amning, behandling mot



ormgift eller mot mässling hos nyfödda. Detta ger ett **tillfälligt skydd utan immunologiskt minne**.
Över placentan först IgA med blodet och IgA med bröstmjölken.

Aktiv immunisering: Här skapas ett **immunologiskt minne**. Kroppen bildar själv ett försvar och antikroppar mot antigenen som påträffats med minnesceller som följd. Minnescellerna som bildas är **B-celler** som bildar neutraliserande antikroppar, **CD4+-T-celler** mot konserverade epitoper (inte effektivt om det man vaccineras mot muteras mycket ex influensa, då måste man vaccinera igen mot de nya epitoperna som uppstått) och **CD8+-T-celler** mot konserverade epitoper. CD8+-T-celler aktiveras sällan då detta kräver en presentation på MHC-klass I, alltså *endast hos levande vaccin*. För att få dessa följder av vaccinationen bör (/måste) den dendritiska cellen (som är den bästa APC) stimuleras.

Utbrott – ex virusinfektion på ny plats och har ett gemensamt ursprung. **Endemi** – utbrott begränsat till ett visst område, ex del av ett land. **Epidemi** – större geografisk utbredning, ofta en ny form av ett virus till immunologiskt naiva personer. **Pandemi** – världsomspännande epidemi, ofta från helt nya virus, ex HIV men ca vart 10nde år från influensa A, som ett svar på nya former av viruset efter en antigenic shift.

Flockimmunitet – Hur många i populationen som man måste lyckas vaccinera för att kunna skydda populationen. Detta är speciellt viktigt för att *förhindra insjuknande hos de som själva inte kan vaccineras*. Smittan får inte fäste i populationen, generellt gäller 80-90 % som måste vaccinerats för att undvika epidemiskt utbrott.

Minnes-B-celler skiljer sig från vanliga genom att de redan har **isotypswitch**, redan **affinitetsmognade** (även om ytterligare sker om de åter aktiveras) och de kräver **mindre stimuli för att aktiveras** vilket ger ett snabbt svar (naiva kräver 30 h för aktivering och minnesceller endast 1 h för aktivering).

Olika vaccin och adjuvanter

Attenuerade vaccinen är **levande, försvagade** och saknar oftast patogena egenskaper. Kan vara mot **intra- eller extracellulära patogener**. Det unika med de levande vaccinen är att de bibehåller förmågan att infektera kroppens celler, vilket förhoppningsvis bidrar till CD8+-cellernas aktivering och därmed ett starkt immunologiskt minne.
Exempel är **MPR-vaccinet** mot Mässling, Påssjuka och Rubella/Röda hund.

Inaktiverade, avdödade vaccin är endast **extracellulära** då de som döda inte har kapacitet att inta kroppens celler. Behöver oftast adjuvant tillsatt.
För att boosta immunförsvaret kan man *först ge ett avdödat vaccin* och efter en tid ett *levande* för att få ett riktigt starkt immunologiskt minne.

För rekombinanta vaccin väljs önskvärda gener och de patogena tas bort vilket ger epitoper att bilda antikroppar mot men inga skadliga egenskaper.

Subenhetsvaccin har behandlats med kemikalier för att ta bort patogeniciteten. Triggas inte självmant immunförsvaret utan kräver en adjuvant.
Det finns även peptidvaccin och DNA-vaccin.

Konjugerat vaccin: Kolhydrater är inte särskilt immunretande och B-cellsvar är nästintill beroende av T-hjälpar-celler som endast känner igen peptider. Med konjugat vaccin binder man kovalent ett protein som är immunretande med en kolhydrat, vanligen båda från samma patogen. Detta ger

immunitet mot både peptiden och kolhydraten, ex mot stelkramp/tetanus toxoid och Hib (Haemophilus influenzae typ b).

Barnvaccinationsprogrammet/BVP i Sverige innefattar vaccin mot **difteri**/äkta krupp(bakteriellt toxin), **stelkramp**/tetanus toxoid (bakteriellt toxin), human papilloma virus/**HPV**, **MPR** (mässling, påssjuka, röda hund som är levande virus), **polio** (virusvaccin, i Sverige avdödat men USA levande försvagat).

Adjuvanter: I vaccin finns ofta milda, icke-sjukdomsframkallande varianter av patogenen. För att få ett ordentligt immunsvaret med minnesceller behöver immunsvaret retas. Om inte antigenen gör det själv kan en **adjuvant tillsättas för att reta det medfödda immunförsvaret**. Exempel på adjuvant är Alum.

Adjuvanter får inte vara farliga i sig eller ge allvarliga biverkningar. Vanlig biverkning är dock en mindre lokal vävnadsskada vid injektionsstället, som dock krävs för att trigga immunsvaret. Exempel på när adjuvanten var för stark var vaccinet för svininfluensan som gav narkolepsi.

Poliovaccin kan ges **levande, försvagat eller avdödat**, både med olika för- och nackdelar. **Det levande** ges oralt och ger därför bildning av både IgA och IgG. Kan ge milda biverkningar och sällsynt reverseras till ett åter virulent virus där det ger förlamning i ca 1 fall av 6,5 miljoner vaccinerade. **Det avdödade** ges genom injektion och ger antikroppar av typ IgG. Ger inga biverkningar och ingen möjlighet till reversion.

Primärt och sekundärt immunsvaret

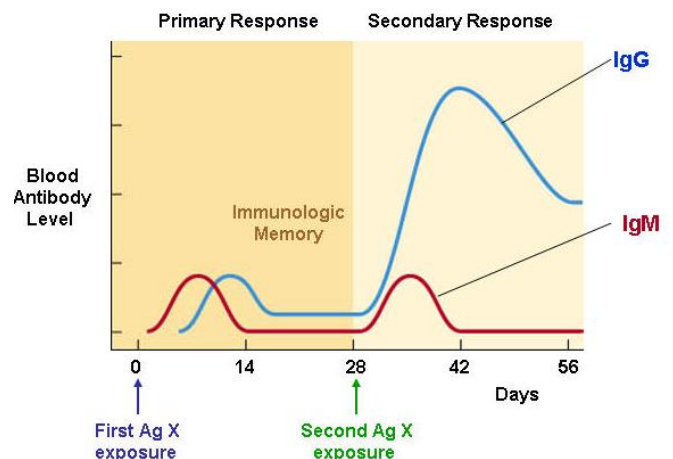
Primärt immunsvaret: Till en början av immunsvaret produceras **IgM av låg affinitet**. Därefter sker **affinitetsmognad och isotypswitch** som ger **högaffinitets IgG-antikroppar**. Minnescellerna ger en steady-state av antalet antikroppar efter att immunförsvaret "vunnit" över patogenen.

Immuncellernas svar när en patogen träffas på kan delas in i 3 faser: **Expansionsfas** – under bekämpningen av patogenen när antalet immunceller (och antikroppar) ökar,

Kontraktionsfas – när immunförsvaret bekämpat patogenen så sjunker antalet immunceller (och antikroppar), **Minnesfasen** – när minnescellerna hålls i ett visst antal och en steady-state av antikroppar produceras för att ha ett försvar redo om patogenen åter träffas på.

Sekundärt immunsvaret: **Minnescellerna** med lägre aktiveringströskel ger ett **snabbt svar** som dessutom är **effektiva** då isotypswitch och affinitetsmognad redan skett. Dock inleds ett nytt immunsvaret där ytterligare affinitetsmognad sker. Minnescellerna efter den andra utsättningen av patogenen blir ännu bättre än de första (dubbel affinitetsmognad).

Fler minnesceller bildas vid andra tillfället för att bättre klara av en eventuell tredje utsättning för patogenen. Dock gäller detta inte om det sekundära immunsvaret sker för tätt in på det första immunsvaret, eftersom inte tillräckligt med minnesceller bildats efter första immuniseringen.



MEDFÖDDA IMMUNFÖRSVARET

Både medfödda och adaptiva immunförsvaret/IF har **cellulära och humoral delar**. Medfödda har komplementärsystemet som humoral del och fagocytos av neutrofiler och makrofager som cellulär del. Det adaptiva har antikroppar som humoral del och T-celler (CD4+ och CD8+) som cellulär del av försvaret.

Kom ihåg att det *ALLTID sker interaktion mellan det medfödda och adaptiva immunförsvaret* och att det inte är skilda system som verkar.

Det är viktigt för både det medfödda och adaptiva IF att vara **"lagom fientligt"**, alltså reagera på det främmande men tolerera det kroppsegna. Om detta inte följs kan det leda till **autoimmunitet, tumörer eller kvarstående infektion**.

Kardinaltecken: **Tumor**/svullnad, **Dolor**/smärta, **Rubor**/rodnad, **Calor**/värme och **Functio laesa**/nedsatt funktion.

Skydd/försvar hos medfödda IF: **Barriärer** i form av hud, slemhinnor och även sekret i olika former. **Lösliga faktorer** – komplementsystemet, akutfasproteiner och antimikrobiella peptider. **Granulocyter och makrofager** med *PAMP* (pathogen associated molecular patterns) och *DAMP* (danger associated molecular patterns) som är *PRR* (pattern recognition receptors) som känner igen "mönster" på molekyler som indikerar att något inte är som det ska. **Inflammation**.

Inflammation

Aktivering av inflammation

Aktiveringen till inflammation kan ske genom exogena (utomstående/icke-kroppsegna) eller endogena (kroppsegna/icke-utomstående) faktorer.

De **exogena** kan vara ex *mikrobiella produkter* som verkar genom kemotaxis för neutrofiler eller toxiner. *Exotoxiner* verkar cellyserande som sprider DAMPs i omgivningen vilket aktiverar inflammationsomen. *Endotoxiner* (LPS) verkar komplementaktiverande, cellaktiverande och leder till cytokinbildande vilket också triggar inflammationsomen.

De **endogena** är *kroppsegna faktorer/substanser* som ger inflammatoriskt svar. Dessa kan vara *Granulaeburna* som är preformerade, ex histamin, *Aktiverbara* ex komplementsystemet eller faktorer/substanser som *Nybildas vid cellaktivering*, ex olika lipider och proteiner (cytokiner, kemokiner).

Steril inflammation

Även i ett sterilt sår eller liknande (utan mikroorganismer) uppstår inflammation. Detta beror på att såret inneburit nekros där olika cellinnehåll läckt ut, ex ATP (tecken på mitokondriell skada), DNA och kromatin, Heat-shock-proteins/HSP (tecken på cellstress/skada), K⁺ (tecken på skada på plasmamembranet). En del av de **cellulära proteinerna som läckt ut är DAMPs** som *signalerar skada och är proinflammatoriska*. Detta leder till cytokinproduktion (IFN- γ) och aktivering av inflammationsomen.

Vid själva platsen för inflammationen sker en vasodilatation men "medströms" kärlet/mot hjärtat sker en vasokonstriktion vilket gör **kärlet flaskhalsliknande**. Detta har flera funktioner: - **Försvårar spridning** av ev patogen via blodbanan. – **Saktar ner blodflödet** vilket underlättar homing av immunceller till platsen. – **Rrodnad, svullnad och värme** uppstår. Själva svullnaden kan ge smärta men den uppstår även från vävnadsskada, cytokiner, toxiner mm.

Endotelcellerna kontraherar och lämnar större mellanrum mellan cellerna vilket ger ytterligare

svullnad (exudation = vätska läcker ut), men underlättar diapedesen hos immuncellerna. Olika cytokiner gör så att adhesionsmolekyler uttrycks.

Inflammatoriska cytokiner kan påverka många olika vävnader med många olika effekter. **Akutfas-svar** är påverkan på levern till *ökad bildning av komplementproteiner*, benmärgen till *ökad hematopoies och frisättning av immunceller* och hypothalamus till *feber*. Feber utlöses av **pyrogena cytokiner, IL-6, IL-1 β och TNF- α** . Efter en något längre tid påverkas binjuren till **kortisolfrisättning** som verkar *antiinflammatoriskt*. Detta må verka kontraproduktivt men är för att förhindra ett immunsvaret så starkt att vi inte klarar av det. Det är bra att ha i åtanke att det ofta är immunförsvaret som gör oss mer sjuka än patogenen i bekämpning av denna.

Pattern Recognition Receptors

PRR – pattern recognition receptors är receptorer som känner igen strukturer hos patogener som normalt inte finns i kroppen, så kallade **PAMPs** (pathogen associated molecular patterns). PRR innefattar bla **TLR** (Toll-likareceptorer), **mannosreceptorer** och **NOD-likareceptorer**. De har förmågan att *via signalkaskader aktivera inflammasomen* och på så sätt skapa ett inflammatoriskt svar.

TLR 1/2	G+ bakterier (teikonsyra)	dimer, plasmamembranet
TLR 3	Virus (dsRNA, dsDNA i cytosolen)	monomer, intracellulärt i endosomer
TLR 4	G- bakterier (LPS)	dimer, plasmamembranet
TLR 5	Bakterier med flagell(flagellin)	monomer, plasmamembranet
TLR 9	DNA	monomer, intracellulärt
NOD	Toxiner, cellkomponenter	intracellulärt
MannosR	Bakterier, vissa virus (mannos)	

Intracellulärt kan virus och intracellulära bakterier upptäckas. **Extracellulärt** kan extracellulära bakterier upptäckas och intracellulära mikrober när de sprids.

Inflammasomen

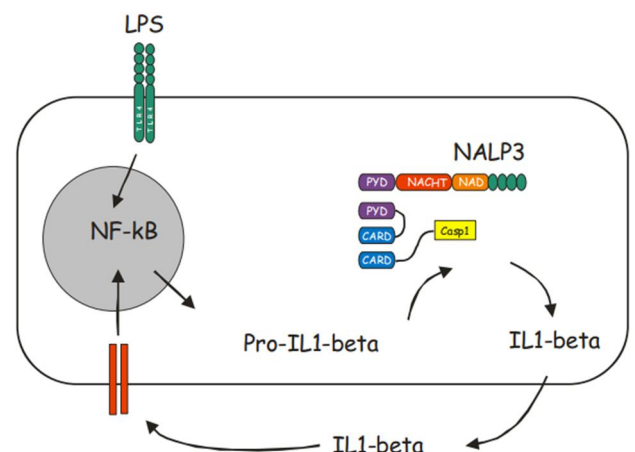
Inflammasomen är en oligomerisation av proteiner hos medfödda immunförsvarets celler som ger en **inflammationskaskad som resulterar i bla cytokinproduktion**. Det finns olika inflammasomer med olika proteiner som är med, men ett caspas är alltid med.

Inflammasomen kan aktiveras pga många olika faktorer, ex efter att en patogen bundit till en **PRR** eller **minskad nivå av intracellulärt K⁺**.

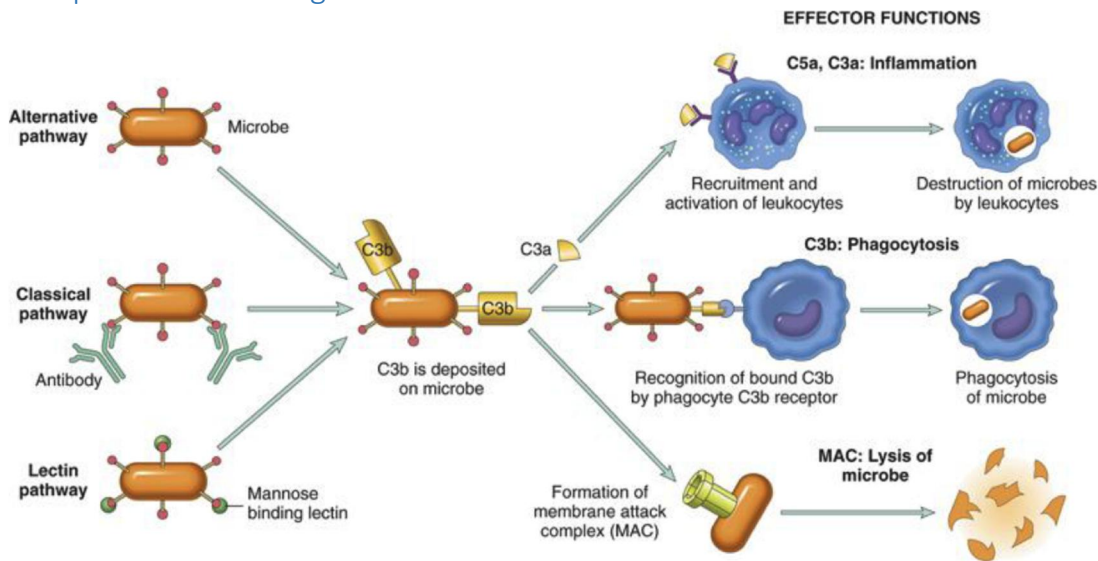
Exempel: En **gramnegativ bakterie** tar sig in i kroppen och LPS binder till TLR-4 hos ex en makrofag. Detta inducerar en signalkaskad som resulterar i att I- κ B fosforyleras. Fosforylerat I- κ B hämmar inte längre **NF- κ B** från att ta sig in i kärnan och verka som *transkriptionsfaktor för proinflammatoriska proteiner*, ex inflammatoriska cytokiner, adhesionsmolekyler och reglerande proteiner i cellen.

Detta leder till att bla mer NALP3 bildas och **pro-IL-1 β** börjar bildas. Inflammasomen som i detta fall består av NALP3, adaptorproteinet ASC och caspas-1 **klyver pro-IL-1 β till aktiva IL-1 β** . Den aktiva cytokinen utsöndras och kan verka **parakrint och autokrint** för att aktivera närliggande celler och ge sig själv positiv feedback.

Om det istället är TLR3 som reagerat på virus är IFN-cytokinen som kommer produceras.



Komplementaktivering



Komplementsystemet består av **proenzym/zymogener** producerade av levern som **cirkulerar i blodet**. De kan aktiveras till serinproteaser och hjälpa immunförsvaret att bekämpa patogenen på olika sätt. Poängen är att få fram C3-konvertas så att **C3b-delen kan verka för fagocytos och bildande av MAC** och så att **C3a-delen kan verka kemoattraherande för och aktiverande av immunceller**.

Först att verka är den **Alternativa vägen**. **Lektinvägen** är aktiv redan från början men blir först effektiv efter ett tag eftersom mer MBL (mannosbindande lektin) behöver bildas. Sist att aktiveras är den **Klassiska vägen** då denna är beroende av antikroppar som först produceras när det adaptiva IF är aktiverat.

Alternativa vägen skapar ett **alternativt konvertas** av C3 och faktor Bb (som klyvts av proteasfaktor D) initialt på patogenens yta. **C3Bb** omvandlar C3 till C3a och C3b och då kan **C3bBb** bildas som är ett effektivare konvertas. **Faktor P** är en stabiliseringsfaktor som stabiliserar det alternativa konvertaset på mikrobiella ytor.

Här kan även **(C3b)₂Bb** bildas som är ett **C5-konvertas**. **C5a** verkar kemoattraherande och immuncellsaktiverande mm. **C5b tillsammans med C6, C7 och C9** får C9 att oligomeriseras och bilda en por hos patogenen, ett **membran-attack-komplex MAC** som får patogenen att lysa.

Lektinvägen: **MBL** (mannosbindande lektin) finns normalt i blodet i låga koncentrationer men ökar kraftigt vid ett **akutfas-svar** av levern. Detta sker efter ca 2 dagar och till följd av proinflammatoriska cytokiner ex IL-1, IL-6 och TNF- α .

Bakterie → makrofag → cytokiner ex IL-1 → lever → ökning i produktion av MBL och CRP och andra akutfasproteiner.

MBL binder till socker som främst finns på bakterier, speciellt gramnegativa, men även vissa virus ex salmonella och HIV. Mha MBL bundet till en patogen kommer C2 och C4 klyvas och därmed bilda **C2aC4b, det klassiska konvertaset**. C2b och C4a verkar kemoattraherande för immunceller.

Klassiska vägen är den sista att aktiveras då den är **beroende av det adaptiva IF och antikroppar**. **CRP, C-reaktivt protein** (också ett akut-fasprotein) binder till en patogenen och efter en autoprotolys fås förmågan att klyva C2 och C4. Det **klassiska C3-konvertaset** bildas, **C2aC4b**.

Fagocytos

Fagocyterande celler tex makrofager och neutrofiler har receptorer för **PAMPs** (pathogen associated molecular patterns) som gör att de via NF- κ B kan **aktiveras**. Fagocytos underlättas av **opsoniner** ex C3b eller antikroppar.

1 Receptor-Ligand. En receptor på den fagocyterande cellen binder till något på det den ska fagocytera, ex FcR till antikropp.

2 Upptag. Cytoskelettsförändringar som bildar en fagosom.

3 Oxidativ aktivering. *NADPH-oxidas* bildar reaktiva syreradikaler, främst i fagosomen men även utanför cellen. Detta orsakar vävnadsskada från immunförsvaret i bekämpning av patogenen. För att bilda syreradikalerna krävs mycket syre – *Respiratorisk burst*.

4 Fagolysosom och granulae fusion. Fagosomen fuserar med lysosom och/eller granulae innehållande olika nedbrytande enzymer ex lysozym, defensin. Vissa granulae innehåller laktoferritin som binder järn och på så sätt verkar antibakteriellt.

5 Mikrobiell avdödning.

6 Cytokin- och kemokinproduktion.

Avdödningen kan alltså ske både **syreberoende** genom den respiratoriska burstens syreradikaler och **syreberoende** genom de diverse enzym som finns i lysosomen och granulae.

Vissa bakterier kan dock försvara sig mot fagocytos och/eller avdödning ex genom att försvåra inbindning till receptorer mha *slem, kapsel eller förhindra fagolysosom fusion eller bildning av fria syreradikaler*.

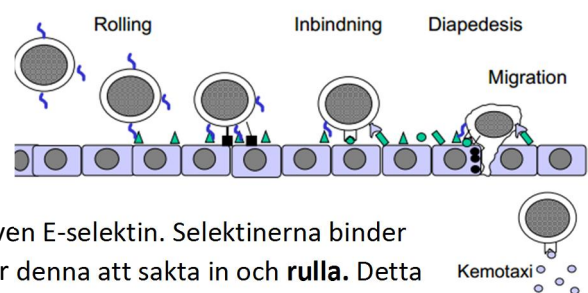
Kemotaxis och extravasation

Kemotaxis: Är rörelse mot eller från ett kemiskt ämnes koncentration. Immunceller kan lockas till en infektionshärd mha kemotaxi där bla **C3a, C5a, fMLP och IL-8** kan verka attraherande. Dessa ämnen binder till G-proteinkopplade receptorer på membranet. Cytoskelettet flyttas dit koncentrationen är hög men kan även göra cytoskelettet "sladdrigt" för att klara av en diapedes. De kemotaxiska ämnena har även effekten att kemokinreceptorerna uppregleras vilket ökar känsligheten.

Extravasation: Konceptet är samma för alla leukocyter, men det är olika molekyler som uttrycks av dem och endotelet i en viss vävnad.

Endotelet aktiveras av TNF- α från makrofager vid infektionen. Detta gör så att **adhesionsmolekyler**

uppregleras på endotelet, initialt P-selektin och sedan även E-selektin. Selektinerna binder till kolhydratskedjan Siacyl-Lewis^x på leukocyten vilket får denna att sakta in och **rolla**. Detta får en annan, starkare adhesionsmolekyl att uppregleras på endotelcellen, ICAM-1. Denna binder starkt till β -integriner (ex LFA-1 och CR3) på leukocyten och får den att **binda in och stanna upp**. Kemoattraktanter har gjort leukocyten cytoskelett "sladdrigt" och möjliggör **diapedesen** där leukocyten trycker sig mellan eller genom endotelcellen. För att ta sig genom basalmembranet behövs *mekanisk kraft och proteolytiska enzymer*. Väl i interstitiella vätskan rör sig leukocyten mot infektionen mha **kemotaxis**.



Extravasation sker inte bara för leukocyter till en infektionshärd utan även tex för homing av en naiv T-cell i lymfnodens HEV (high endothelial venules). Då är det istället L-selektin som uttrycks och GlyCAM men även andra kemokiner.

Slemhinnorna å andra sidan uttrycker Mad-CAM-1 för homing av leukocyter till slemhinnor.

IMMUNCELLER

Dendritiska cellen

Dendritiska celler är den **bästa APC** (Antigenpresenterande cellen) följt av makrofagen och sist B-cellen. Som APC är DC länken mellan det medfödda och adaptiva IF, och därmed mycket viktig. DC är den bästa APC då den kan ta upp antigen genom fagocytos, makropinocytos, pinocytos och receptormedierad endocytos (opsonisering). Även då den kan migrera till lymfnoder och där interagera med T-cellen.

DC finns både i blodet och i vävnaden. Kallas i huden för Langerhans cell.

Den **omogna DC** har *god förmåga att ta upp och processera smittoämnen* men har dålig "kommunikationsförmåga" till T-cellen då få B7 och CD40 uttrycks. DC kan aktiveras och **mognar** då. Som mogen blir den *sämre på att ta upp och processera antigen men blir bättre på kommunikation* då B7, MHC och CD40 uppregleras.

För att DC ska kunna aktivera T-cellen krävs: **Stimuli**, TCR – MHC:peptid och CD8/CD4. **Co-stimuli**, CD28 – B7 (även kallad CD80). **Polarisation**, cytokiner från DC som påverkar vilken typ av T-hjälparscell som ska utvecklas.

MHC-presentation

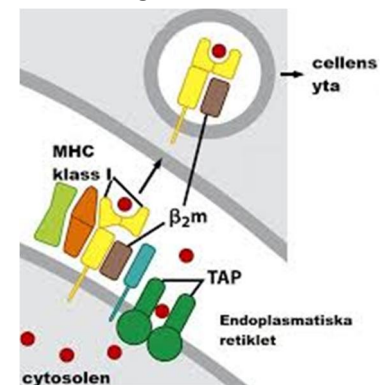
MHC (major histocompatibility complex) är ytmolekyler på celler där *peptider presenteras för immunceller*, mao antigenpresenterande. MHC är samma sak som HLA (Human leukocyt antigen).

MHC-klass I

Finns på *alla kroppens celler* och **presenterar intracellulära peptider** från den normala proteinnedbrytningen av proteasomen. Detta eftersom alla celler i kroppen måste ha förmågan att kunna visa omgivningen om de är normala (ex tumör, infektion), så att cellen och ev patogen kan avdödas. Om en cell blir infekterad och därmed har främmande proteiner i cytosolen bryts dessa ner. Då kommer **främmande peptider presenteras av MHC I**. Den infekterade cellen känns igen och kan dödas av en **cytotoxisk T-cell** för att förhindra spridning.

Vid en infektion där **IFN- γ** bildas kan proteasomen bli en **immunproteasom** där 2 subenheter byts ut. Immunproteasomen är bättre på att bryta ner främmande proteiner.

Efter att peptider bindats av proteasomen i cytosolen behöver de laddas på MHC klass I som finns i ER. **TAP-systemet** för in passande peptider till ER där de sätts i "fickan" hos MHC I. Stabiliserande proteiner i processen är bla **Erp57, calreticulin, calnexin, tapasin**. MHC I med peptid förs till cellmembranet med en vesikel.



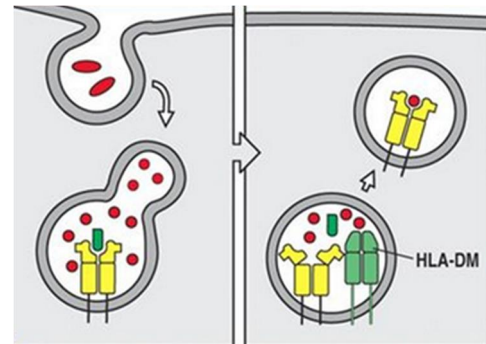
I vissa tillstånd, ex vissa typer av cancer, bakterier eller virus, kan **MHC klass I nedregleras på ytan** i ett försök att undkomma upptäckning av immunförsvaret. Detta kallas "**missing self**", men i sådant fall kan NK-celler döda dessa celler.

MHC klass II

Finns endast hos antigenpresenterande celler och speciella thymusepitelceller. Presenterar extracellulära, främmande peptider.

Det främmande tas upp av en **endosom** och fuserar med en lysosom innehållande cathlepsiner (proteaser). Proteaseran aktiveras vid låg pH och bildar ca 24 aminosyror långa peptider.

MHC II produceras i ER med en **Invariant chain** i sin peptidbindande ficka. Komplexet förs till **endolysosomen** i en vesikel med HLA-DM och de båda vesiklarna sammansmälter. Cathlepsinerna klyver invariant chain och lämnar endast **CLIP** kvar i fickan. HLA-DM stabiliserar MHC II tills någon av de främmande peptiderna som brutits ner passar i fickan och CLIP lossnar. MHC II med peptid förs till membranet där det presenterar peptiden för en CD4+ T-cell.



Korspresentation

DC har en förmåga att korspresentera, dvs ta upp, processera och visa upp MHC klass I för CD8+ T-celler trots att DC inte själv är infekterad. Detta kan den göra genom att fagocytera eller stjäla en del av den antigensproducerande cellens cellvägg, ex en cancercell, skadad/infekterad DC, virus- eller bakterierinfekterad cell.

Granulocyter

Neutrofiler: Kortlivade och den vita blodkropp det finns flest av, 66 % av leukocyterna i blodet. **Först på plats vid en inflammation.** Kan verka anaerobt. När den dör bildar den var/pus. Är lobulerad med 2-4 lober. Har specifika, azurofila och tertiära granulae.

Eosinofiler: Lobulerad med 2 lober. Ca 4 % av leukocyterna. Specifika och azurofila granulae.

Basofiler: Lobulerad kärna som dock sällan syns pga de många granulae. Har specifika och azurofila granulae. Ca 0,5 % av leukocyterna.

Mastceller

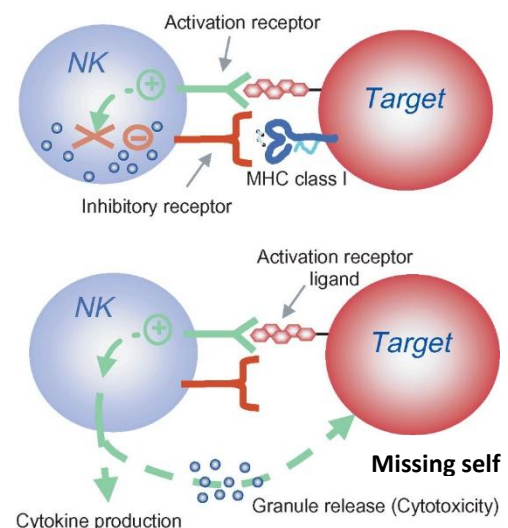
Degranulerar histamin vid inbindning av IgE.

NK-celler

Natural killer-celler är **cytotoxiska** och dödar celler selektivt. NK-cellerna kan **aktiveras** och då bli 20-100 ggr mer toxiska. Aktiveringen sker genom stimuli av olika cytokiner, IFN- α och IFN- β från infekterade celler eller IL-12 och IFN- γ från makrofager och DC.

NK-cellen läser av celler genom olika ligander, både **hämmande och aktiverande**. För normala celler är det övervägande hämmande. Bla **MHC klass I** ger hämmande signaler hos NK-cellen och brist på MHC klass I, kallat **"missing self"**, leder till avdödning av cellen. Nedreglering av MHC klass I kan bero på olika infektioner, cancer mm som försöker undkomma immunförsvaret.

MICA/MICB ger stimulerande signal till avdödning hos NK-cellen. Ytmolekylen bildas vid cellstress som sker ex under en infektion. Även **antikroppar** kan binda till en infekterad cell och via en **Fc-receptor** hos NK-cellen stimulera till avdödande av cellen. Detta kallas **ADCC, antibody dependent cellular cytotoxicity**.



Cytotoxisk T-cell

Den cytotoxiska T-cellen **dödar infekterade eller tumörceller** selektivt med "*the kiss of death*". Endast genom "beröring" induceras apoptos hos målcellen, och *fagocyterar inte*.

CD8-T-cellen har **lytiska granulae** med cytotoxin som börjar produceras när cellen aktiveras. Granulae innehåller bla **Perforin och granulysin**, som bildar porer i membranet så att **Granzym** kan ta sig till målcellens inre där den **inducerar apoptos** via en kaskadreaktion. För att orsaka apoptos kan CD8-T-cellen även verka genom sin Fas-ligand till Fas på målcellen.

Med apoptos inducerat bildas **nukleaser** som fragmenterar cellens och det ev virusets genom vilket förhindrar spridning om cellen skulle lysa.

Den cytotoxiska CD8-T-cellen verkar inte bara genom cytotoxin utan även cytokiner. IFN- γ utsöndras och leder till:

→ **Aktivering av makrofager** – underlättar lysosomfusering och ökar syntesen av reaktiva och mikrobicidala produkter (som även är toxiska för humanceller).

→ Hämmar virusreplikation genom att **aktivera immunproteasomen** – ökad processering och presentation av virusantigen.

T-hjälparceller

Det som avgör vilken Th-cell som bildas är cytokiner från APC i början och senare från omkringliggande celler. T-hjälparcellernas uppgift är att **kontrollera och intensifiera immunsvaret** mha cytokiner. Detta styr vilket slags immunsvaret man får.

Th1

IFN- γ leder till Th1-differentiering. Producerar IFN- γ . Ger främst ett **cellmedierat immunsvaret** mot **intracellulära bakterier och virus**. Aktiverar/stimulerar Tc(cytotoxisk T-cell), NK-celler, B-celler och makrofager. B-celler aktiveras då patogenen vanligen är extracellulär när den sprids.

Th2

IL-4 ger differentiering till Th2-celler. Producerar IL-4 och IL-5. Ger ett **humoralt immunsvaret** mot **extracellulära parasiter**. Aktiverar/stimulerar eosinofiler, mastceller och B-celler. Är även inblandat i allergier.

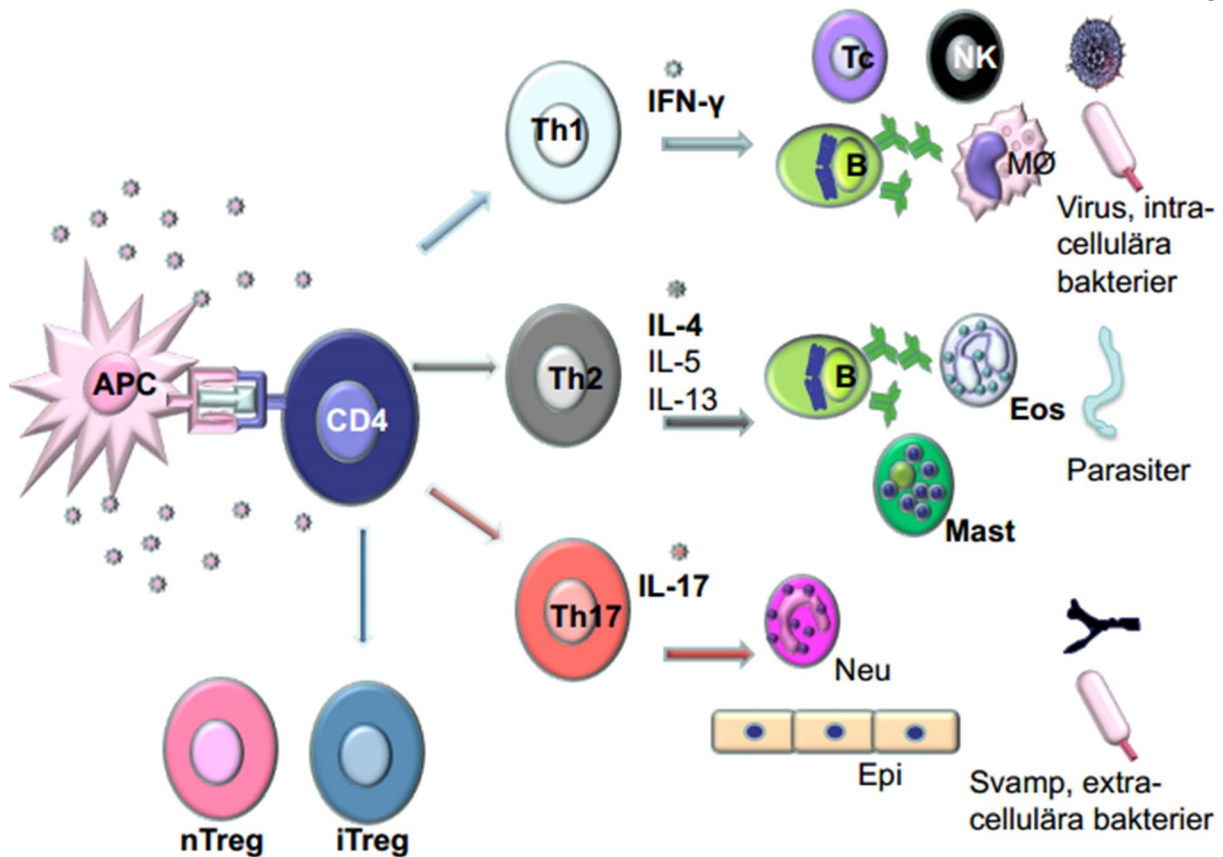
Th17

IL-17 ger differentiering till Th17-celler. Producerar IL-17. Ger ett **cellmedierat svar** mot **extracellulära bakterier och svamp**. Aktiverar/stimulerar neutrofiler och olika epitel, ex endotel, keratinocyter mm.

Treg

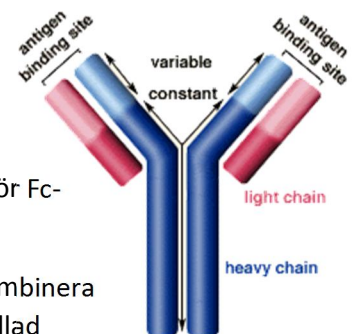
TGF- β ger inducerade, regulatoriska T-celler (iTreg). Producerar TGF- β och IL-10 som är **antiinflammatoriska** cytokiner. Viktigt för **immunreglering**, dvs inte få ett för starkt immunsvaret, och för **slemhinnors immunsvaret**. Påverkar DC och effektor-T-celler.

iTreg bildas efter behov mha cytokiner. **nTreg** är naturliga, regulatoriska T-celler och bildas i thymus av de T-celler som har en medelaffinitet till antigenet. Detta till skillnad från "vanliga" effektor-T-celler som har låg affinitet för att förhindra en autoimmuna reaktioner.



B-celler, plasmaceller och antikroppar

Aktiva B-celler kallas för plasmaceller, vars främsta uppgift är att producera antikroppar. Antikroppar består av två tunga kedjor och två låtta där en av vardera går samman för att bilda den **antikroppsbindande delen** (antigen binding site eller CDR/complementary determining region). Stammen kallas för Fc-del medan armarna kallas för Fab-del.



För att få **självtoleranta B-celler** sker en **negativ selektion**. B-cellen måste kombinera en tung och lätt kedja som inte är reaktiv. Mha olika kombinationer kan så kallad **receptor editing** ske.

Antikropparnas funktioner är:

- **Neutralisering** av ex receptorer, toxiska delar på mikroorganismer vilket gör dem permanent ofarliga.
- Del av **ADCC** (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*), ett sätt för NK-cellen att avdöda.
- **Opsonisering**, underlättande av fagocytos.
- **Komplementaktivering** genom den klassiska vägen vilket leder till *opsonisering, inflammation och lysering av mikroorganismen*.

Antikroppstyper: Normalt kan endast en typ av antikroppar uttryckas från en viss B-cell. Dock kan **IgM** och **IgD** uttryckas samtidigt, vilket möjliggörs genom *alternativ mRNA-splicing* och inte genom isotypswitch. IgM (som pentamer) och IgD (som monomer) är de första att uttryckas, alltså innan en isotypswitch skett. IgM initialt och har då större funktion som pentamer. Då har affinitetsmognad inte hunnit ske i så stor utsträckning och pentamern får fler bindningsställen och därmed en **större aviditet** (samlad/summerad affinitet).

IgG är den dominerande i **cirkulationen**. Monomer. Kan föras över via placentan till fostret (passiv immunisering).

IgE är mot parasiter, och finns därför i låga koncentrationer på de geografiska platser där **parasiter** är ovanliga ex Sverige. IgE är inblandad i **allergiska reaktioner** där det binder till mastcellernas Fc-receptorer och orsakar degranulering av histamin.

IgA är den viktigaste formen av antikroppar i **slemhinnor**, speciellt i tarmen. Finns i tarmlumen som **SlgA**, med en **sekretorisk del**. Dålig på opsonisering och komplementaktivering, främsta uppgiften är att neutralisera och hindra mikroorganismer från att invadera slemhinnan.

ADAPTIVA IMMUNFÖRSVARET

Den humoral delen i adaptiva IF är antikroppar. De verkar genom - **Komplementaktivering**, den klassiska vägen, - **Neutralisering**, genom att ex blockera en receptor- eller toxisk del och därmed gör antigenet ofarligt eller - **Opsonisering**, underlätta fagocytos genom att binda till Fc-receptorer på fagocyterande celler.

Aktivering av T-celler

Länken mellan det medfödda och adaptiva IF är *interaktionen DC och T-cell*. DC kommer till lymfnoden via afferenta lymfkärl och lymfocyterna via blodet i HEV.

Ytmolekyler för aktivering:

1. **TCR** (Th-cell) – **MHC:peptid** (DC) stabiliserat av **CD8/CD4**.
2. **CD28** (Th-cell) – **B7-molekyl** (DC). B7-molekylen på DC *uppreglas av PAMPs* som binder till PRR och DAMPs från omkringliggande, skadade celler. Utan B7-molekylen blir T-cellen anergisk (genom CTLA-4).
3. **Cytokiner** från DC avgör vilket Th-cellssvar som fås. Ska en extra- eller intracellulär patogen bekämpas?
4. För att interaktionen cellerna emellan ska hålla krävs även många **adhesionsmolekyler**.

Vid aktiveringen av T-cellen nedregleras L-selektin (som behövs för homing till lymfoida organ) medan VLA-4 (en β 1-integrin) uppreglas som binder till VCAM-1 på endotelet vid inflammationsstället.

Aktivering av CD8-T-cell

Aktiveringen av CD8-cellen måste vara svårare än för Th-cellen då CD8-T-celler annars kan bli autoimmuna. Ytmolekylerna/receptorerna är de samma men många **fler B7-interaktioner krävs** för aktivering (en högre tröskel för aktivering). Även andra cytokiner krävs och stimuli från Th1-celler.

Begränsning av aktivering

När en T-cell aktiverats börjar den efter några dagar uttrycka **CTLA-4** som är **antagonist till CD28** och också binder B7-molekylen. CD28 verkar stimulerande för aktivering och proliferation medan CTLA-4 verkar inhiberande. CTLA-4 har mycket högre affinitet och tar över.

Lite CTLA-4 uttrycks även på ännu inte aktiverade T-celler, vilket bidrar till den **perifera toleransen**.

Om T-cellen träffar på rätt antigen hos en DC som **saknar kostimulatorer och cytokiner**, kommer CTLA-4 (med mycket högre affinitet än CD28) binda till de få, eventuella B7-molekyler som finns på DC och därmed ge en **inhiberande signal** istället för CD28s aktiverande signal. Detta ger **apoptos eller anergi** hos T-cellen och perifer tolerans. Kostimulatorerna, cytokinproduktionen och B7-uppreglningen sker endast om något farligt som man behöver skapa immunsvaret mot påträffats. Om det inte är farligt behövs heller inte något immunsvaret mot antigenet.

GOD-problem

Generation of diversity problem, GOD-problem

T-cellsreceptorerna TCR och antikropparnas bindande site har **oändligt stor variation** i specificitet men genomet är begränsat.

Detta löses hos TCR genom:

Genomstuvning ("DNA-splicing") med olika *V-, D- och J-segment* som kan kombineras på olika sätt. **Junctional-diversity**, mellan segmenten sätts det slumpmässigt in nukleotider.

Detta löses på antikroppen genom:

Genomstuvning ("DNA-splicing") med olika *V-, D- och J-segment* som kan kombineras på olika sätt. Hos antikroppen finns även en konstant del, C. Denna kan också bytas, vilket sker när isotypswitchen sker.

Det finns **HV-regioner** i genomet (hypervariabla = lättmuterade).

Kombination av **lätt och tung kedja**.

Thymusskolan för T-celler

T-cellerna bildas i benmärgen men skolas till central tolerans i thymus. T-cellerna behöver skolas för att kunna få ett immunsvaret mot främmande ämnen (annars autoimmunitet) men att vara tolerant mot det kroppsegna (annars kronisk infektion eller tumör).

Positiv selektion sker först där **överlevnadssignaler** endast ges till de T-celler som känner igen kroppens egna MHC. Detta är endast 2 %, resten går i **apoptos i brist på överlevnadssignaler** och fagocyteras av makrofager.

Beroende på om T-celler känner igen MHC klass I eller II avgör om det blir en CD8+T-cell (en cytotoxisk T-cell) eller en CD4+T-cell (en T-hjälparcell). T-cellerna är först **dubbelpositiva**, dvs uttrycker både CD4 och CD8, men när den ena bundit och stabiliserat ett MHC-komplex kommer endast den uttryckas. För den andra sker en allelexklusion.

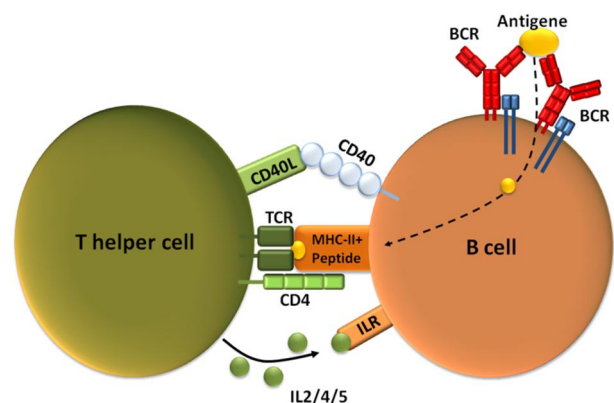
Negativ selektion sker därefter där **affiniteten** känns av. De T-celler med en **för hög affinitet** får en **negativ/apoptotisk signal** och dör. De med **medelaffinitet** blir *naturliga, regulatoriska T-celler* medan de med **låg affinitet** blir *vanliga effektorceller*.

AIRE (Autoimmun regulator) är en transkriptionsfaktor för hundratals cellspecifika gener som endast uttrycks i vissa specifika celler i kroppen, alltså **vävnadsspecifika antigen** ex insulin. Aire uttrycks av ett fåtal epitelceller i thymus medulla. Detta för att T-cellerna ska kunna utsättas för dessa självantigen som de annars inte skulle träffa under skolningen. Detta för att de som binder för starkt kan selekteras bort i den negativa selektionen. På så sätt kan man **förhindra autoimmunitet och skapa självtolerans**.

T-cell möter B-cell

I lymfnoden möter den dendritiska cellen T-cellen som utvecklas till T-hjälparcell och prolifererar. För att Th-cellen ska aktivera B-cellen till en antikropsproducerande plasmacell krävs olika interaktioner. B- och T-cellen möts i lymfnoden och bildar ett *konjugerat par* där:

- **CD40L** binder **CD40** på B-cellen.
- **TCR** binder **MHC:peptid** med **CD4** som stabiliserar.
- **Cytokin-stimulering**.

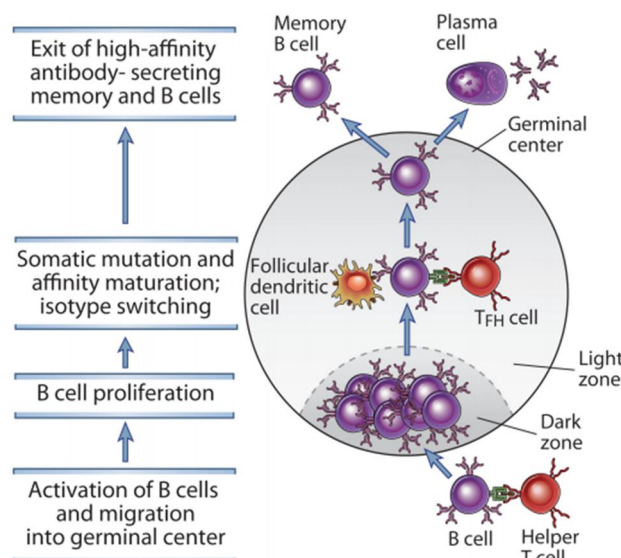


Observera att *antikroppen* kan binda till **alla olika sorters antigen** medan antigenet som *T-cellen* reagerar på och känner igen **måste vara en peptid**.

Interaktionen leder till **klonal expansion av B-cellerna**. En liten del av dessa omvandlas direkt till plasmaceller medan majoriteten först vandrar till ett germinalcentra där de prolifererar och sedan blir plasmaceller.

Isotyp-switch: byte av den konstanta delen på antikroppens tunga kedja, alltså byte av antikroppstyp ex från IgM till IgG. Th-cellen utsöndrar **cytokiner** som leder till *isotypswitch* och *somatisk hypermutation*. Plasmacellerna måste **konkurrera om överlevnadssignaler** från de follikulära dendritiska cellerna (Obs, är *ingen* antigenpresenterande cell, inte ens en immuncell då de är specialiserade stromaceller!) efter hur bra de binder antigenet. Utan överlevnadssignaler går B-cellen i apoptos.

Somatisk hypermutation är mycket mutationer som sker, speciellt på antigenbindande ytan. **AID**, *activation-induced deaminase* är ett enzym som aktiveras när B-cellen aktiveras. Detta kan byta ut baser i DNAt, **C-G blir A-T**, eller så kan en bas tas bort och ge **frame-shift**, *läsramsbyte*. Detta kan ge både bättre och sämre antigenbindande site på antikroppen. De plasmaceller som har **bäst affinitet får mest överlevnadssignaler** och konkurrerar ut de dåliga → **Affinitetsmognad**.



Aktiveringen av B-cellerna sker i T-cellszonen av lymfnoden men nära **germinalcentrat**. I den mörka zonen sker proliferation. I den ljusa zonen sker isotypswitch och somatisk hypermutation som leder till affinitetsmognad.

Från germinalcentrat kommer plasmaceller med högre affinitet än ursprungscellen. Det bildas först kortlivade plasmaceller för att **bekämpa infektionen** och senare även långlivade plasmaceller som ger en **steady-state-nivå** av antikroppar efter en infektion för att skydda mot en reinfektion. Dessa finns i benmärgen.

Från germinalcentrat bildas även **minnes-B-celler**. De bildas sist och har då genomgått

längst affinitetsmognad och har därmed bäst affinitet. Minnes-B-celler är *lätt aktiverade* och har en *isotypswitch*. Dock saknar de förmåga att producera antikroppar.

SLEMHINNANS FÖRSVAR

Slemhinnan har störst yta mot omvärlden och har ett tunt epitel vilket gör slemhinnan **mycket utsatt**. Många andra svårigheter finns – *Att vara permeabel men fortfarande stå som barriär för mikrober.* – *Att skilja på patogener och normalflora.* – *Att inte reagera på ofarliga antigen, ex från mat, pollen i lungan eller liknande.*

För att skydda slemhinnan finns:

- **Antimikrobiella peptider**, ex defensiner från Panethceller som gör porer.
- **Humorala faktorer**, ex laktoferritin, lysozym, SIgA (sekretoriskt IgA).
- **Ett antiinflammatoriskt svar**, då en inflammation under det tunna och utsatta epitelet skulle göra det mer sårbart och åtkomligt för mikroorganismer.

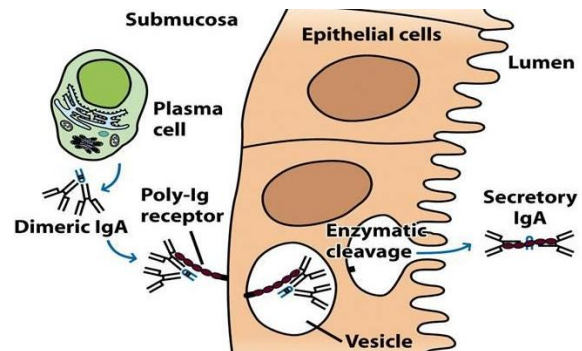
Immunoglobulin A

Det finns två typer av IgA; **IgA1** som finns i cirkulationen och **IgA2** som finns i tarmen. Skillnaden finns i hinge/gångjärnet som är mindre hos IgA2. Detta gör armarna på antikroppen mindre rörlig men detta är också ett **skydd mot bakteriers proteaser i tarmlumen**.

80 % av plasmacellerna finns i tarmen.

IgA är antikroppstyper att föredra i slemhinnor så dessa är **antiinflammatoriska**, dvs de är dåliga på opsonisering och komplementaktivering. Dess främsta uppgift är att neutralisera och därmed hindra patogener från att angripa.

Sekretorisk IgA: I slemhinnans submukosa bildas dimerer av antikroppen IgA. Basolateralt på epitelcellerna finns en **poly-Ig-receptor** (en FcR/Fc-receptor) som kan binda både dimer-IgA och pentamer-IgM. Dimer-IgA binds till receptorn via J-kedjan som håller antikropparna samman och förs genom cellen i en vesikel mot lumen. En **proteolytisk klyvning av receptorn** sker för att antikroppen ska kunna utsöndras. Detta gör så att en del av receptorn, den **sekretoriska komponenten**, sitter kvar på dimer-IgA och bildar SIgA. Den sekretoriska komponenten skyddar från vissa bakteriers proteolytiska enzymer.



IgA-isotypswitch: Det är de antiinflammatoriska cytokinen **TGF- β** från **Treg-celler** i de mesenteriska lymfnoderna som orsakar **isotypswitchen från IgM till IgA1**. Hos B-celler som genomfört homing till tarmepitelet kommer ytterligare en isotypswitch ske till **IgA2**. Detta induceras av **APRIL och BAFF** som uttrycks av tarm-dendritiska celler.

Addressering för slemhinnor

När lymfocyter aktiveras i slemhinnor så uppreglerar de olika ytmolekyler som fungerar likt addresslappar och får dem tillbaka till slemhinnan genom homing. För slemhinnan uppregleras **CCR9 och $\alpha_4\beta_7$ -integrinen**. CCR9 kan då svara på kemokinen **CCL25** som och $\alpha_4\beta_7$ -integrinen binder till **Mad-CAM-1** på celler i lamina propria.

De dendritiska cellerna i tarmen uttrycker enzymet **RALDH** som kan omvandla **vitamin A till retinolsyra**. Detta leder till

→ **Uppreglering av CCR9** hos de lymfocyter som aktiveras, som får lymfocyterna att homa till slemhinnor (svarar på CCL25-gradienten).

→ **Fler T-reg** bildas för ett antiinflammatoriskt svar (fler iTreg).

→ **IgA-isotypswitch**.

Det finns även speciella cytotoxiska T-celler som är "inklämda" i epitelcellslagret och därmed kallas **Intraepiteliell lymfocyt, IEL**. Dessa kommer istället uttrycka **$\alpha_E\beta_7$ -integrin** som binder till E-cadherin på epitelcellerna.

Man tror även att det sker liknande mekanismer i huden för att få aktiverade lymfocyter att återvända. Dock är det **vitamin D** som tros orsaka en **uppreglering av CCR10 som binder till CCL27** och lockar lymfocyter till huden.

Immunförsvaret och kommensaler

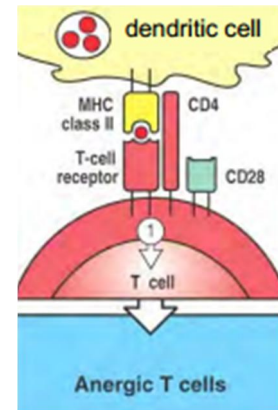
Kommensalerna (normalfloran) på slemhinnan är mycket viktig. Vissa bakterier bidrar till ökat skydd mot patogener. Detta genom att stimulera till ökad slemproduktion, ökad produktion av defensiner och ett antiinflammatoriskt svar med IL-10, IgA och Treg. Immunförsvaret behöver stimuleras av kommensalerna för att utvecklas.

Att tänka på är att många av normalfloran är **kondensaler**, dvs lever hos/på oss utan att skada men har förmågan att bli patogena under specifika förhållanden.

Skillnad på farliga och harmlösa antigen?

För att aktivera en T-cell krävs både **rätt MHC:peptid och en B7-molekyl**. För att B7-molekylen ska uttryckas måste en TLR ha aktiverats, vilket bara sker om PAMPs (eller MAMPs, dvs microbe associated molecular pattern) har påträffats och alltså inte exempelvis mat. PAMPs uttrycks av mikrober, alltså både kommensaler och patogener stimulerar till immunsvaret.

En T-cell som träffar på rätt MHC:peptid men där B7-molekylen saknas blir **anergisk**, dvs oförmåga att skapa ett immunsvaret mot antigenet. Det är detta som ger en **oral tolerans**, dvs man skapar inget immunsvaret mot det man äter.

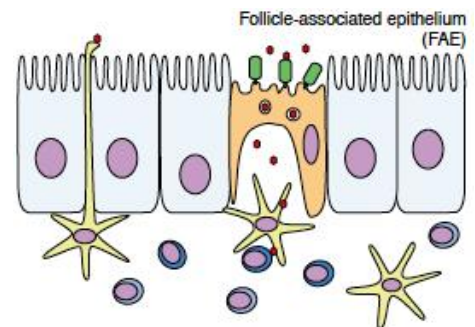


Det finns fler TLR på cellerna i tarmkryptorna än på villi, eftersom dessa normalt ska vara sterila. Detta tyder på att en patogen organism håller på att invadera. Om detta sker så fås ett **proinflammatoriskt** svar men bildning av **Th17-celler**. Dessa lockar neutrofiler (som sällan finns i friskt epitel) till platsen.

M-celler

De lymfoida vävnaderna under slemhinnan täcks av ett **follikel associerat epitel**. Detta epitel har cellen som utsöndrar få matspjälkningsenzym, mindre slem/mucus, har färre mikrovilli och har M-celler.

M-cellerna flyttar över **antigen från lumen med transcytos** för att "provsmaka" innehållet. Detta inducerar ett immunsvaret mot antigenet i de Peyerska plackerna och i mesenteriska lymfnoder. Immunsvaret som fås är **antiinflammatoriskt** och med bildning av IgA.



Poängen med M-cellens "provsmakning" är att man kan skapa ett (antiinflammatoriskt) immunsvaret med **bildning av antikroppar** mot det som finns i lumen redan **innan mikroorganismen "invaderat" vävnaden**. Man utsöndrar SIgA till lumen där det **neutraliserar för att hålla mikroorganismerna på avstånd från epitelet** alltså utan att skapa en vävnadsskadande inflammation. Att vara antiinflammatorisk är viktigt för att inte skapa en kronisk inflammation i slemhinnan som gör den mer sårbar.

T-reg-cell

Regulatoriska T-celler finns i två former, **nTreg** (naturlig med bildning i thymus) och **iTreg** (inducerad som bildas vid behov av ett antiinflammatoriskt svar. Mycket av iTreg bildas i slemhinnorna. De **antiinflammatoriska cytokinerna IL-10 och TGF- β bildas**.

Mha TGF- β induceras en speciell typ av makrofager i slemhinnan, **Tarm-makrofager**. Dessa celler har *endast* förmågan att fagocytera och alltså inte sätta igång något immunsvaret med cytokinproduktion. Detta förhindrar ett proinflammatoriskt svar i slemhinnan men ev patogener kan fagocyteras.

MJÄLTEN

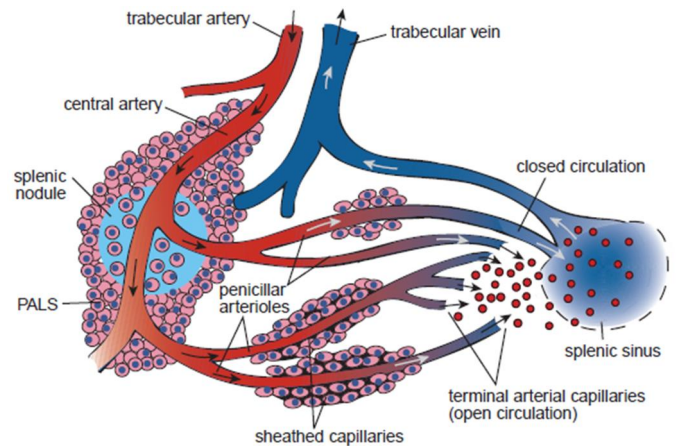
Mjälten har myofibroblaster som gör att en liten kontraktion är möjlig \rightarrow kan verka som **blodreservoar**.

I mjälten finns makrofager för att *fånga upp antigen i blodet* (ovanligt men viktigt!) men viktigaste funktionen är att fagocytera **döda/åldrade erythrocyter**.

Mjältens cirkulation: Mjälten har så kallad **öppen cirkulation** där blodet töms direkt ut i det retikulära nätverket. Blodet måste ta sig *förbi makrofager och tryckas tillbaka in i sinusoiderna*.

På detta sätt upptäcks erythrocyter som är **abnormalt formade och/eller föråldrade**. Dessa kommer att "klämmas sönder" eller inte kunna passera tillbaka in i sinusoiderna.

Hos djur finns till viss del även stängd cirkulation men hos människan finns endast öppen.



TEMA NEURO

NERVER

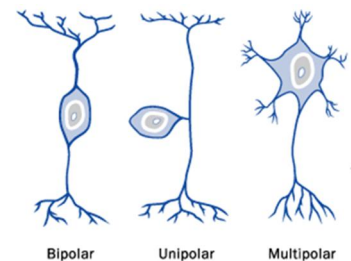
Uppbyggnad och begrepp

En **nerv** är en bunt av axon i perifera nervsystemet (NS) som kan leda elektrokemiska nervimpulser. Buntar av axon i centrala NS som kopplar samman neuroner från hjärnan till/från ryggmärgen kallas för **trakter**. Ett **ganglion** är ett kluster av cellkroppar i PNS (perifera nervsystemet). **Neuron** är nervcellens cellkropp, kallas även soma. **Neuroglia** är nervcellernas stödjeceller.

Nerverna kan innehålla **afferenta** (till ryggmärgen) och **efferenta** (från ryggmärgen) axon/nervfibrer. Nerver innehållande både afferenta och efferenta kallas för mixade/blandade nerver. Vart axon omges av ett lager bindväv kallat *endoneurium*. Flera axon buntas ihop till en fascikel som omges av bindväv kallat *perineurium*. Hela nerven omges av *epineurium*.

Spinalnerv utgår från ryggmärgen och innerverar i stort sett hela kroppen. **Kranialnerv** utgår direkt från hjärnan eller hjärnstammen och innerverar delar av huvudet.

Strukturellt kan neuron delas upp i **multipolära, unipolära och bipolar** beroende på hur många utskott de har.



Nervkompression

Nervkompression ger *parestesi* (tinglingar), *hypoestesi* (minskad känsel) och *anestesi* (ingen känsel) och muskelsvaghet. Tryck på vasa nervorum → lokal ischemi vilket påverkar axonets förmåga att generera AP. Mycket energi går åt till $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$. Långdragen ischemi kan leda till demyelinisering eller ärrbildning (ersätts av bindväv vilket är irreversibelt).

Neuroglia i CNS och PNS

Neuroglia i CNS:

Oligodendrocyten är cellen i CNS (centrala nervsystemet) som myeliniserar axon. Har flera utskott (ca 15 st) som bildar myelinkuddar. Motsvarigheten i PNS är Schwanncellen. Myelinkuddarna är ca 1 mm långa.

Astrocyten bildar blodhjärnbarriären. Tar upp överskott av transmittorämnen och "återvinner" dessa.

Mikroglia är fagocyterande celler.

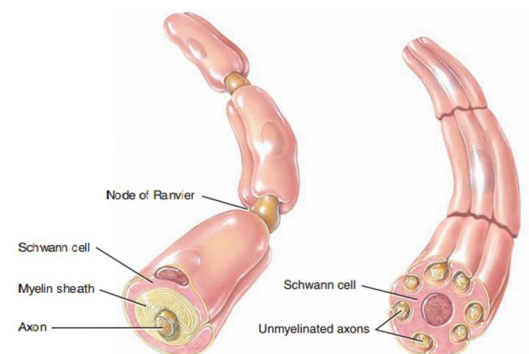
Ependymalceller bekläder centralkanalerna och hjärnans ventriklar. Har mikrovilli och cilier. Producerar och cirkulerar cerebrospinalvätska.

Neuroglia i PNS:

Satellitcell omsluter neuron och utgör struktur och barriär till neuronerna.

Schwannceller omsluter axonen i PNS. Kan myelinisera och bildar då endast en myelinkudde. Yttersta delen innehållande cellkärnan kallas *neurolemma* (saknas hos oligodendrocyten).

Kan även omsluta ca 20 omyeliniserade/"nakna" axon i cytoplasman.



Glia limitans är övergången mellan CNS till PNS (eller PNS till CNS för afferenta axon) där myeliniseringen övergår från oligodendrocyter till Schwannceller.

Nervtyper

Nervfibertyp	Även kallad...	Diameter	Hastighet	
A α -fiber	Ia, Ib	12-20 μ m	Ca 70 m/s	Efferent till muskel \rightarrow kontraktion. Kortast refraktionstid.
A β -fiber	II	5-20 μ m	Ca 40 m/s	Afferent/sensorisk för tryck, beröring, vibration.
A γ -fiber	III	3-6 μ m	15-30 m/s	Efferent muskelspole.
A δ -fiber	III	2-5 μ m	15-30 m/s	Smärta, köld – snabb.
B-fiber		3 μ m	3-15 m/s	Autonoma NS
C-fiber	IV	0,3-1,3 μ m	0,5-2 m/s	Smärta, värme – långsam. Längst refraktionstid (beror på diametern).

NERVCELLERS RETBARHET

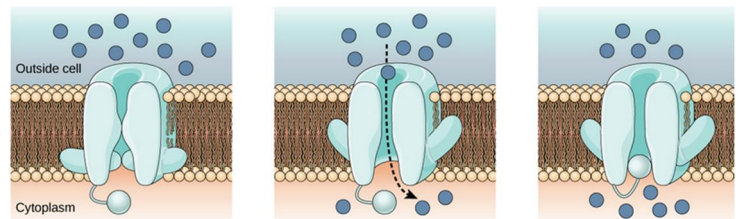
Jonkanaler

Jonkanaler kan vara **passiva**, dvs använder ingen energi och jonen flyttas över med elektrokemiska gradienten. **Aktiva** jonkanaler flyttar något mot dess elektrokemiska gradient och kan vara *primärt eller sekundärt energikrävande*. En primärt energikrävande kanal använder sig direkt av energi i form av ATP, ex Na⁺K⁺ATPas. En sekundärt energikrävande kanal får något att röra sig med sin gradient för att ge energi till att flytta ett annat ämne mot dess gradient.

Uppbyggnad: Yttre vestibul – hit kan hämmande gifter binda, ex TTX tertodotoxid från blåfisk som blockerar Na⁺-kanaler. **Selektivitetsfilter** – avgör vilken jon som kan passera genom laddning och storlek. **Inre vestibul** – hit kan läkemedel binda för att hämma ex anestetika. **Fotboja** – en "ball and chain" som kan gå in i den inre vestibulen och då inaktivera en öppen jonkanal. Spänningskänsliga kanaler har även en **Positivt laddad del** som flyttas beroende på membranets laddning och kan öppna och stänga jonkanalen.

Typer av kanaler: Jonkanalerna kan ha olika stimuli till att öppnas/stängas.

- **Läckagekanaler** öppnas och stängs slumpmässigt.
- **Mekaniskt stimulerade kanaler** öppnas som svar på ex tryck, sträckning, vibration. Dessa är viktiga för känsel och hörsel.
- **Ligandstimulerade kanaler** öppnas som svar på att en viss molekyl binder in. De är viktiga i kemiska synapser och för smak- och luktsinnet.
- **TRP-kanaler** svarar på temperatur och smärta.
- **Elektriskt stimulerade kanaler** har en positivt laddad del som attraheras av membranets insidas negativa laddning \rightarrow stänger. Om en depolarisation sker kommer laddningen flyttas och öppna/aktivera kanalen. Dessa jonkanaler har alltså tre lägen: stängd – öppen – inaktiverad (fotbojan).



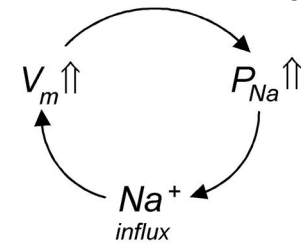
På bilden: En spänningskänslig Na⁺kanal i lägena stängd – öppen – inaktiverad.

Vilomembranspotential

Vilomembranspotentialen uppstår och beror på **skillnader i extracellulär och intracellulär jonkoncentrationer** av huvudsakligen natrium, kalium och kloridjoner. Skillnaden har uppkommit genom aktiv transport av joner över cellmembranet och skillnader cellmembranets genomsläpplighet för dessa joner. Detta bestäms av öppna jonkanaler och deras jonselektivitet.

Aktionspotential

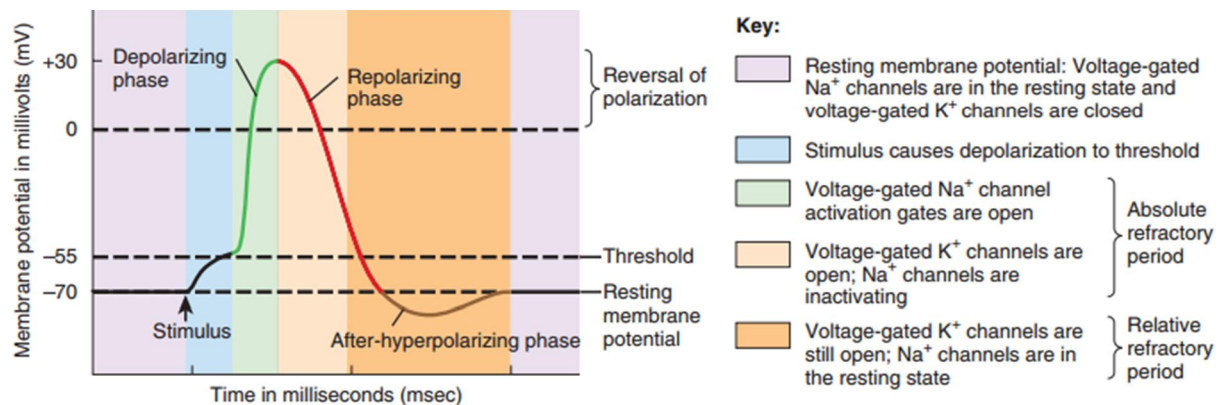
När stimuli får depolarisationen att gå över tröskelvärdet kommer de spänningskänsliga Na^+ -kanalerna öppnas och ge en **självgenererande depolarisation**. *Hodgkins cykel* förklarar den självgenererande processen.



Fotbojan inaktiverar och stoppar Na^+ -inflödet till cellen. Nu har de långsamma K^+ -kanalerna hunnit öppnas och de ger ett utflöde av K^+ ur cellen och en repolarisation tillbaka till vilospänningen. Ibland kan en hyperpolarisation ske.

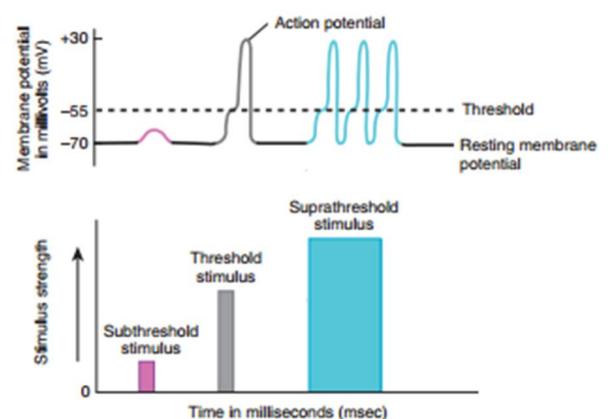
Refraktionsperiod är den period under vilken en ny aktionspotential (AP) inte kan ske.

Refraktionsperioden kan vara **absolut**, dvs att en AP inte ska ske trots ett starkt stimuli, eller **relativ**, dvs att en AP kan fås med ett starkare stimuli än normalt. Refraktionsperioden är kort hos axon med tjock diameter och längre för axon med liten diameter.



För att en AP inte ska fortledas på axonet måste 3-4 noder blockeras, alltså 3-4 mm. Så om man vill lokalbedöva behöver alltså så många noder påverkas med anestetika.

Allt-eller-inget-principen innebär att antingen sker det en AP eller inte, beroende på om stimuli kommer över tröskelvärdet. Så länge stimuli kommer över tröskelvärdet fås samma amplitud på aktionspotentialen. Dock ger ett starkare stimuli fler AP, alltså en *högre frekvens på AP*.



Aktionspotentialen förs inte vidare utan **regenereras** efterhand. Hos det omyeliniserade axonet kommer det gå **kontinuerligt**. Hos myeliniserade axon "hoppa" AP mellan var nod vilket ger **snabbare fortledning hos myeliniserade axon**. Strömmen sprids i cytosolen under myelinkudden till nästa nod → strömmen är över tröskelvärdet och AP regenereras → sprids vidare till nästa nod. AP kan endast gå åt ett håll tack vare refraktionsperioden.

SYNAPSER

Synapser kan finnas mellan nerv-nerv, muskel-muskel eller nerv-muskel.

Elektrisk synaps

Hos den elektriska synapsen överleds aktionspotentialen direkt via **gap-junctions**. Detta är en *snabb* överföring. Gap-junction är en hydrofil por, dvs ett stort hål och därmed inget selektivitetsfilter utan cAMP, joner, små hydrofila molekyler mm kan passera obehindrat. Denna är uppbyggd av 6 connexiner som bildar en connexon som möter en connexon från närliggande cell.

Alla gap-junctions är *inte* per automatik en synaps, utan endast de som finns mellan nerv- eller muskelceller. I CNS finns speciella enkelriktade gap-junctions.

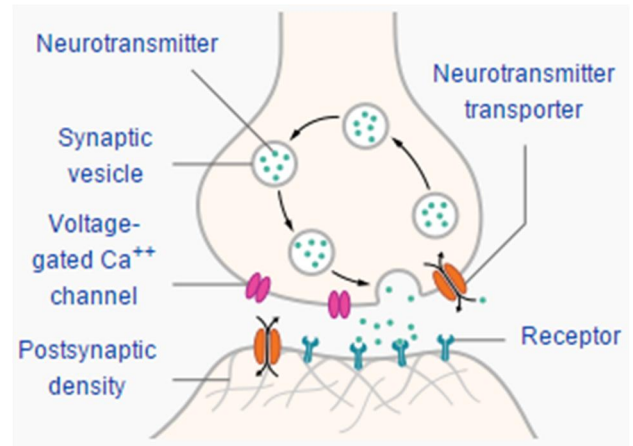
Att ha spridning genom elektisk synaps i **hjärtmuskeln** är bra då den är snabb vilket ger en **synkroniserad kontraktion**. Dessutom kan aktionspotentialen "gå runt" om ett område blivit fibrotiskt och en kontraktion kan ändå ske.

Kemisk synaps

Den kemiska har en **viss fördröjning** jämfört med den elektriska synapsen. Kemiska synapser är den vanligaste och finns mellan nerv-nerv eller nerv-muskel.

I **boutongen** (ändan på axonet) finns vesiklar med transmittorsubstans. Vesiklarna "laddas" – vSNARE på vesikeln binder till tSNARE på membranet men fusion hindras.

En aktionspotential förs med axonet till boutongen. Där finns spänningskänsliga **K⁺-kanaler och Ca²⁺-kanaler** utöver de Na⁺-kanaler som står för depolarisationen. K⁺-kanalerna bestämmer **durationen** och därmed hur mycket kalcium som kommer in och hur mycket transmittorsubstans som kommer ut. Kalcium binder synaptogamin som leder till fusion av presynaptiska membranet och vesikeln's membran → transmittorsubstansen släpps ut i spalten/klyftan.



Transmittorsubstansen diffunderar till postsynaptiska membranet och binder till receptorer. Härifrån bildas en **graderad potential** (med varierande amplitud) som kan vara **hyperpolariserande eller depolariserande**. En hyperpolariserande kallas **IPSP**, *inhiberande postsynaptisk potential* medan den depolariserande kallas **EPSP**, *exciterande postsynaptisk potential*. Om EPSP kommer över tröskelvärdet bildas en **aktionspotential** (konstant amplitud).

Receptorerna kan vara **ionotropa**, dvs kemiskt stimulerade kanaler eller **metabotropa**, dvs en G-proteinkopplad receptor beroende av second messengers för sin effekt. Inflöde av Na⁺ är EPSP, utflöde av K⁺ är IPSP och inflöde av Cl⁻ är IPSP.

En viktig kemisk synaps är **NMJ, neuromuskulär junction**. Här används **acetylcholin** som binder till **Nic-receptorer** vilka är ionotropa och depolariserande.

Återvinning

Membranet: vSNARE och tSNARE kopplas isär mha ATP. Membranet endocyteras till vesiklar. Dessa har en H⁺pump vars gradient man sedan använder för att pumpa in transmittorsubstansen.

Transmittorsubstansen: Exempel med **acetylcholin** – i klyftan bryts Ach ner till kolin och acetat av **acetylcholinesteras**. Kolin tas upp och återanvänds i boutongen för att åter bilda Ach. Kolin + acetyl-CoA → Acetylcholin.

Neurosynaps

I CNS används mycket av små EPSP, ca 5 mV, vilket kräver summation av graderade potentialer för att kunna komma över tröskelvärdet.

Spatial summation: Flera olika boutonger påverkar samtidigt vilket summeras.

Temporal summation: Samma boutonng påverkar men upprepade gånger vilket summeras. Vanligen samverkar dessa båda och leder till AP i CNS.

RYGGEN

Kotor

Generella strukturer: Corpus vertebrae, arcus vertebrae som kan delas upp i pediculus och lamina, proc. transversus, proc. spinosus, proc. articularis superior et inferior. Större kotkroppar ju mer kaudalt man kommer då de behöver bära mer vikt.

Atlas: Saknar kotkropp och ledar till os occipitale i art. atlantooccipitale. Saknar proc. spinosus men har istället tuberculum posterior.

Axis: Utskottet dens axis pekar superiort och bildar en vridled till atlas med ledytan fascies articularis superior och dens axis. Hålls på plats av lig. transversum atlantis.

Cervikala: tom C6 är proc. spinosus tudelad. Proc. uncinatus finns endast i cervikala delen och bildar leden art. uncovertebrae. Dessa förhindrar förskjutning i sidled och förhindrar att diskbråck bildas lateralt. Njurformad och liten kotkropp. Canalis vertebralis är stor i förhållande till kotkroppen och triangulär. Stor rörelseförmåga i avseende flexion, extension, lateralflexion och rotation för att kunna utnyttja våra sinnen maximalt (syn, hörsel mm). Art. zygapophysealis är lutande vilket underlättar flexion/extension. Proc. transversus bildas foramen transversarium med sulcus nervi spinalis. I foramen transversarium löper a. vertebralis.

C7 är den mest utstickande och kallas vertebrae prominens. Hos viss är även T1 protruerande.

Thorakala: En hjärtformad kotkropp, större än de cervikala. Rund canalis vertebralis. Art. zygapophysealis är närmast vertikal vilket begränsar rörligheten. Proc. spinosus är stor och pekar inferiort. Har ledytor till revbenen – fovea costalis superior, inferior et proc. transversus.

Lumbala: Har en stor njurformad kotkropp för att kunna vara vikt bärande. Art. zygapophysealis är "wrapped"/omslutande vilket begränsar rotation men fortfarande tillåtande flexion/extension. På prov. Articularis superior finns proc. mammillaris. Proc. transversus kallas proc. costalis.

Ett **rörelsesegment** utgörs av två kotor, den mellanliggande disken och kotornas fasettleder.

Ligament

Lig. longitudinale anterior et posterior, interspinosus, intertransversari, supraspinale, nuchae (endast cervikalt).

Ligg. Flava (lig. flavum) består av mycket elastiska fibrer och ser därför gul ut. Den är kliniskt viktig då man måste penetrera denna om man vill komma in till canalis vertebralis med tex. en nål för att ta prover på cerebrospinalvätskan.

Ju mer man böjer sig fram desto större är muskel- och kotbelastningen. Detta är anledningen till att man ska "lyfta med benen".

När man böjer sig framåt mer än 90 grader kan erector spinae inte jobba längre, vilket betyder att det endast är passiva mekanismer som balanserar bålen, dvs ligament, diskarna, ledkapsel och den "passiva" muskeln.

Discus intervertebrae

Anulus fibrosus: består av fibröst brosk. Har inre fibrer som löper runt nucleus pulposus och yttre som löper vertikalt och fäster mellan kotorna. Förstärks posteriort mot ryggkanalen av lig.

longitudinale posterior vilket gör att diskbräck sällan sker rakt bakåt utan ofta snett bakåt, alltså vid sidan av det förstärkande ligamentet.

Nucleus pulposus: den viskösa, geléaktiga vätskan i disken, vilken trycks ut vid diskbräck. Viktig för stötdämpning. Vätskan kan flyttas beroende på hur man rör sig, ex i ett flexerat läge kommer nucleus att tryckas bakåt.

Äldre har en ihopsjunknen, gul och dehydrerad nucleus pulposus.

Kurvaturer

Embryonalt har hela ryggraden en **kufos**. När vi lär oss hålla upp huvudet och gå kommer **lordos** utvecklas cervikalt och lumbalt för att bättre balansera vikten. Detta är *sekundära kurvaturer* medan kufosen som behålls är en *primär kurvatur*.

EMBRYOLOGI – rörelseapparaten

Till och med vecka 3

Fram till vecka tre har **gastruleringen** skett och *epiblasten* har gett upphov till de tre definitiva grodbladen: *endoderm, mesoderm och ektoderm*. Mesodermet kan delas upp i *paraxialt, intermediärt och lateralt mesoderm* efter läget i förhållande till ryggraden.

Även **bildning av notochorden/ryggsträngen** har skett. Ryggsträngen är viktig för anläggningen av ryggkotor och induktion av neuralröret. Det enda ryggraden ger upphov till är nucleus pulposus, men de ersätts sedan.

Somitomerer bildas ur paraxialt mesoderm, dvs mesodermet på båda sidor om neuralröret.

Somitomererna börjar omvandlas till somiter som är mer välavgränsade än somitomererna.

Neuralplattan bildas ur ektodermet. Denna har en *neuralfåra* (neural groove).

Skelettet

Dermalt skelett: Bildas direkt av odifferentierade, mesenkymala celler som differentierar och börjar bilda ben. Kallas histologiskt för **direkt/intramembranös benbildning** och står till grund för ex käke, skullben, delar av clavícula.

Endoskelett: Odifferentierade, mesenkymala celler differentierar till broskceller. En broskmall till benet bildas som sedan förbenas allt eftersom osteoblaster och osteocyter bildas. Kallas histologiskt för **indirekt/endokondral benbildning**. Står till grund för **axialt skelett** (skallbas till svanskota) men även det **appendikulära skelettet** (ex armar och ben).

Det finns även **heterotropt skelett** som står till grund för sesambenen.

→ Sklerotom → kotor, revben osv.

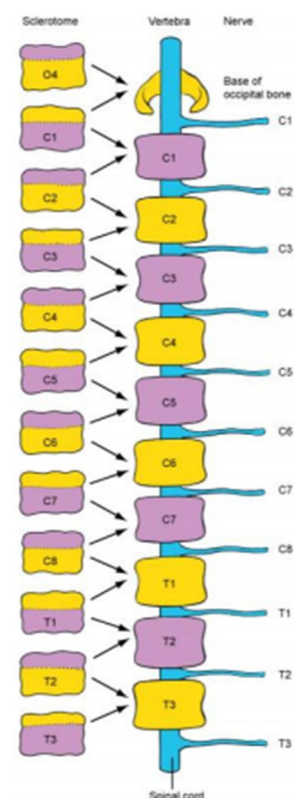
Somit

→ Dermomyotom → myotom (muskler)
→ dermatom (underhud)

Axialt skelett

Axialt skelett (kotor, revben etc.) bildas ur **sklerotom**. När ryggkotorna ska bildas ur sklerotomen kommer dessa delas upp så att **två olika sklerotom** ger upphov till **en kota**. *Exempel:* Nedre delen av sklerotom C1 och övre delen av sklerotom C2 kommer att bilda kota C1 (Atlaskotan). Övre delen av sklerotom C1 kommer att bidra till skullbasen (os occipitale).

Observera att **myotomen inte flyttas**.



Undantag är bildningen av sternum/bröstbenet som bildas ur *lateral mesoderm* och inte ur sklerotom.

HOX-generna är mycket viktiga för att bestämma vilket segment som ska bildas i **kranial – kaudal riktning**. Det är tack vare dessa som ryggkotorna kan se olika ut. Vilket segment som utvecklas beror på hur många av HOX-generna som är aktiverade i ett visst segment. Det är fler gener aktiva i kaudal riktning.

Extremiteter – skelett och muskulatur

Appendikulärt skelett ger upphov till de ben som hör till extremiteterna och de bildas "på plats". I vecka 5 kommer **lateral mesoderm** bilda en stav för var extremitet. "Grunddesignen" är densamma för arm och ben, dock sker armens utveckling någon dag före benets.

Mesenkymet kondenserar till en enda stor stav. De delar som ska bli ben kommer att först **kondrifieras** (bildar brosk). Broskmallen **ossifieras** och bildar ben. De delar av staven som inte kondrifierats bildar leden med ledkapsel, ligament mm.

Brosket mot det icke-kondrifierade mesenkymet kommer differentiera till ledbrosk, vilket aldrig ossifieras.

Muskulatur

All muskulatur härstammar ur *paraxialt mesoderm – somit – myotom*.

Dock kan myotomet (mycket förenklat, men inte helt sant) delas upp:

- **Epimer** som bildar "*ryggmuskulatur*", vilken innerveras av r. dorsalis. Induceringen till epimer sker av WNT.

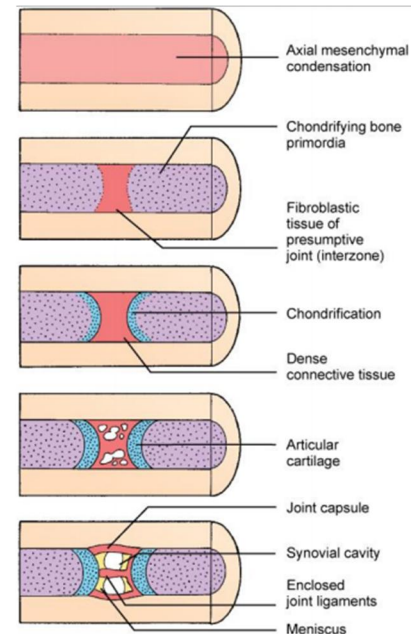
- **Hypomer** som bildar *resterande muskler*, vilka innerveras av r. ventralis. Induceringen av hypomer sker av BMP.

Extremitetsknoppen

Knoppen som växer ut och bildar var extremitet har ett ektodermalt hölje med en mesodermal kärna.

Myotomet kommer vandra ut till extremiteterna och lägga sig om/runt/kring benmallen.

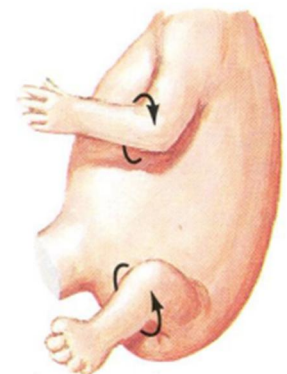
Längst ut på knoppen finns en förtjockning av ektodermet, **Apical Ectodermal Ridge AER**. AER verkar som en organiserare i utvecklingen av extremiteten. Den stimulerar närliggande delar av knoppen (mao distala) till **tillväxt** genom utsöndring av FGF. De proximala delarna kommer allt eftersom knoppen växer att mista signaler från AER. Detta inducerar **differentiering** till ben respektive muskler för de olika delarna.



Även **ZPA, zone of polarizing activity**, är en viktig organiserare för utvecklingen av extremiteterna. ZPA bestämmer den anteroposteriöra axeln. Detta gör den viktig för **skulptureringen** av handen (och foten). Genom skulptureringen kommer simhuden mellan fingrarna (och tårna) att tas bort genom apoptos. Simhuden är borta vecka 8.

I extremiteterna är det **POX-generna** som styr differentieringen och utvecklingen av vad som är **distalt/proximalt**. Fler gener uttrycks distalt.

Armarna roteras **utåt**. Benen roteras **inåt**.



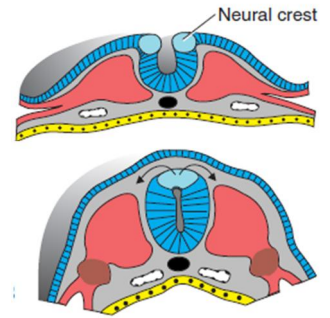
Nervsystemet

Neuralröret

Lateralt bildas två veck ut ektodermet, **neural folds** med **neuralfåran** (neural groove) mellan. Vecken närmar sig varandra i slutet av vecka 3 och bildar **neuralröret**. När detta skett kan man dela in ektodermet i *ytektoderm och neuroektoderm*.

På neural folds finns **neurallisten** (neural crest) med en speciell typ av celler. Dessa kommer migrera innan ryggråsträngen stängs och ge upphov till flera olika celler.

Neurallistens celler bildar i princip hela PNS, perifera nervsystemet (enteriska, sympatiska och dorsalrotsganglion), men även delar av binjuren. Ger även upphov till kranialganglion, Schwannceller, gliaceller och melanocyter. Differentieringen styrs av olika signalsubstanser.



För neuralröret sker celldelning mot lumen där två lager bildas. Mantellagret är det inre och bildar den grå substansen medan marginallagret är det yttre som ger upphov till den vita substansen.

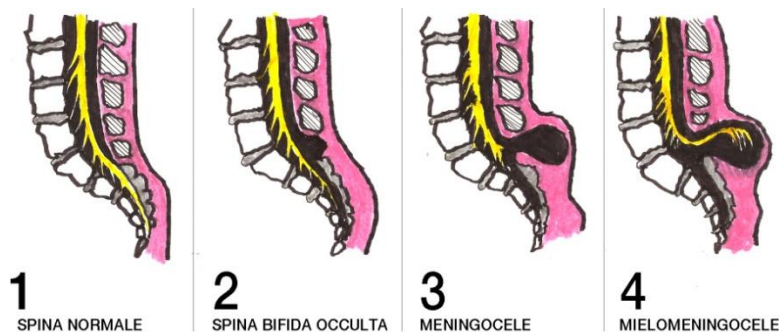
Defekter

Spina bifida occulta – är en klyvd ryggrad, diskbråck eller neuralrörsdefekt, NFD. Detta är vanligt, hos ca 5 % av befolkningen och är inte farligt.

Meningocele – avsaknad av kotbåge. Nervvävnaden ligger kvar i ryggraden men hjärnhinnan buktar ut.

Myelomeningocele – avsaknad av kotbåge. Hjärnhinnan buktar ut och även nervvävnaden ligger långt ut och är inte kvar i ryggraden. Detta kan innebära problem för spinalrötterna.

Folsyraintag är viktigt för att undvika dessa defekter. Folsyra är viktigt för hela anläggningen av CNS.



REFLEXER

Det finns både *inlärda och medfödda, spinal- och kranialreflexer*. Vissa reflexer vi föds med blir vi av med, ex dykreflexen och Babinski.

De som är monosynaptiska är även ipsilaterala. Även under reflexer påverkar hjärnan oss och ger oss olika svar beroende på vilka förutsättningar vi har, tex om man håller i en kaffekopp eller om man kan stödja sig kommer vi svara olika.

Reflexbåge: Sensorisk receptor → Sensoriskt neuron → Integrationscenter (CNS) → motoriskt neuron → effekt. Om en reflex inte fungerar kan det bero på ryggmärgsskada, nervrotsskada, skada på perifer nerv eller muskelskada.

Reciprokal: Om en muskel exciteras måste den **muskelns antagonist inhiberas** för att man inte ska motverka rörelsen utan jobba synkroniserat. Detta sker alltid och är polysynaptiskt då ett hämmande interneuron krävs.

När reflexer sker kommer det alltid att gå en axonkollateral till hjärnan för att göra oss medvetna om reflexen, så att rörelser kan koordineras mm.

Olika typer av reflexer

Strechreflex: När **muskeln sträcks ut** mycket och/eller väldigt fort sker en reflex som ger en **kontraktion**. Afferenten är muskelspolen. Detta är en monosynaptisk, ipsilateralt och excitatorisk reflex. Obs, en axonkollateral verkar via ett interneuron (polysynaptiskt) till antagonisten – reciprokalt!

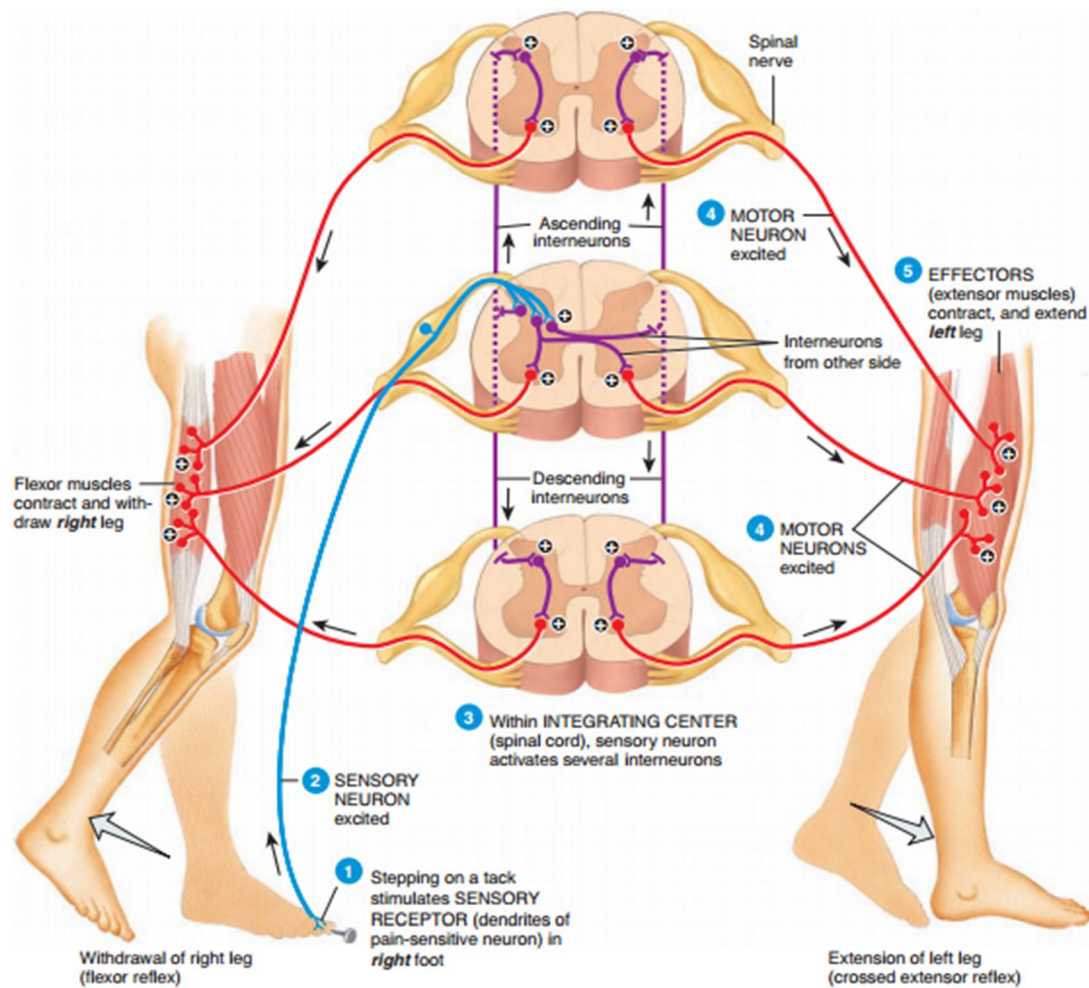
Senreflex: Afferenten är Golgisenorgan som svarar på för **hög tension** i senan. Reflexen ger en **relaxation av muskeln** för att förhindra att senan går av. Är polysynaptisk, ett hämmande interneuron till muskeln med hög tension och ett exciterande till antagonisten.

Flexor och korsad

extensor: Denna sker när man ex trampar på en tagg. Denna reflex är polysynaptisk, intersegmentell och både ipsi- och kontralateral.

Man behöver dra undan foten: excitera flexorn och inhibera extensorn på benet med smärtstimuli. Men man måste även **stödja sig på det andra benet för att hålla balansen:** excitera extensorn och inhibera flexorn.

Stora muskler och muskler på andra ställen än stimulerat (ex lårets flexorer/ extensorer men smärta under foten) gör att interneuron behöver ta sig till **andra segment i ryggmärgen** för att inhibera/excitera.



Kliniskt relevanta reflexer

De är alla stretchreflexer pga snabb sträckning av muskeln, vilket ger kontraktion.

Achillesenan: (L5), S1, S2 – N. Tibialis. **Patellarreflexen:** (L2), L3, L4 – N. femoralis. **Brachioradialis:** C6 – N. Radialis. **Biceps brachii:** C5, C6 – N. Musculocutaneus. **Triceps brachii:** C7, C8 – N. Radialis.

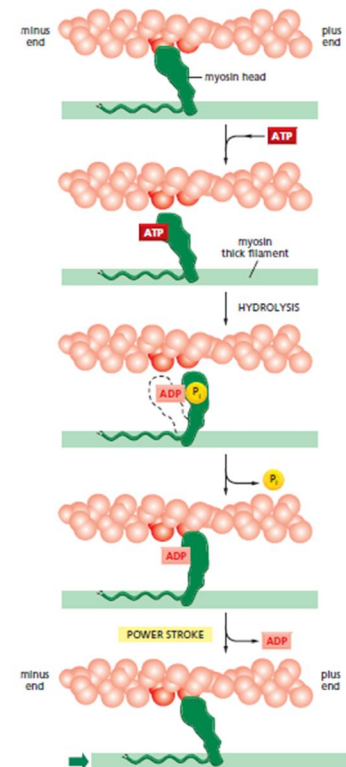
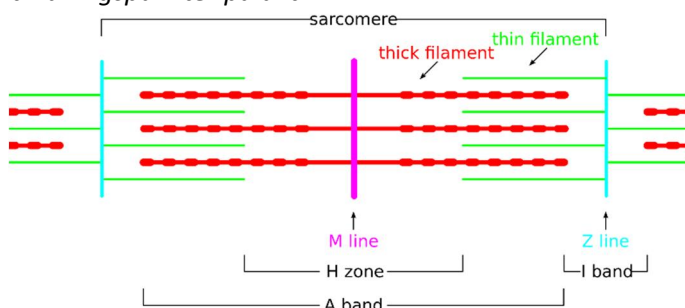
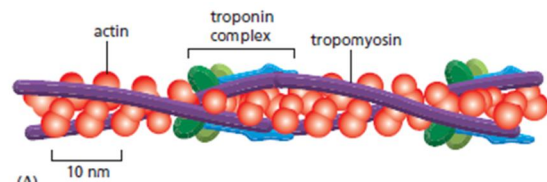
MUSKLER

Muskelaktionspotential

Vilomembranpotential på -90 mV. En muskelaktionspotential sker när ACh frisätts från alfa-motorneuronets bouton. Acetylkin binder till **ionotropa receptorer av nikotin-typ**, ligand-vaktade jonkanaler för Na^+ . Om depolarisationen **överstiger tröskelvärdet** kommer spänningskänsliga Na^+ -kanaler att öppnas och en **muskel-AP initieras**. Excitationen sprider sig över membranet och T-tubuli. Depolarisationen kommer att öppna **spänningskänsliga kalciumkanaler i T-tubuli** vilka interagerar med de närliggande kalciumkanaler, RYR-1, som finns på sarkoplasmatiska retikulum.

Muskelkontraktion

Kalcium frisätts i stora mängder från SR och binder till **troponin C**. Detta leder till konformationsförändringar hos troponinkomplexet som nu flyttar på **tropomyosin** vilket *blottar bindningspunkter på aktin*.



Myosin som har ADP och P_i i sin nukleotidbindande ficka binder till aktinets nu blottade bindningspunkter. P_i släpper när myosin binder in. ADP släpper och myosins huvud knycker till, **powerstroke**, vilket får filamenten att glida mot varandra – **sarkomeren förkortas**. För att **myosinhuvudet ska släppa måste ATP binda in** → detta gör att *relaxation kräver energi* och ger även likstelhet (när tillgången på ATP är borta).

När ATP hydrolyseras till ADP och P_i kommer myosinhuvudet knycka tillbaka till **cocked position**.

Filamenten glider mot varandra och förkortar sarkomeren. Detta förkortar muskelfibren och i sin tur muskeln.

Att muskelkontraktionen avslutas beror på att nervimpulser inte fortsätter komma. Då **acetylkolinesteras** i neurosynaptiska klyftan bryts ner kommer ACh inte fortsätta depolarisera muskelcellen.

Dessutom finns en **kalciumpump** som mha ATP pumpar tillbaka kalcium från cytoplasman till SR. Detta gör att **när stimuli upphör försvinner kalcium snabbt** och kan då inte längre binda till troponinkomplexet. Då täcks blottningspunkterna åter av tropomyosin och kontraktion kan inte längre ske.

Olika muskelkontraktioner

Koncentrisk: Muskelkraften överstiger motståndet och muskeln förkortas.

Excentrisk: Muskelkraften understiger motståndet och muskeln förlängs.

Isometrisk: Muskelkraften är densamma som motståndet och muskeln förblir lika lång.

Isoton: Man ser endast till tensionen av muskeln oavsett ev förändring i muskellängd.

Histologi muskler

Glattmuskulatur: Små, spolformade kärnor som ligger centralt. Ser ut som ett fiskstim. Cellerna saknar tvärstrimmighet.

Hjärtmuskulatur: Centralt belägna kärnor i tvärstrimmiga celler. Förgrenar sig, vilket liknar byxben och där de kopplas samman finns kittlinjer/intercalated discs.

Skelettmuskulatur: Ordnas i muskelfibrer med omkringliggande endomysium.

Muskelbuntar/fascicklar bekläs av perimysium och hela muskeln av epimysium. Fibrerna är flerkärniga och kärnorna ligger perifert. Är tvärstrimmig vilket beror på ordningen av A-, Z- och I-band där A och Z ses som mörka och I som ljusa.

Olika muskeltyper

Normalt skiljer man mellan Typ I och Typ II fibrer. Båda dessa har samma glykogeninnehåll.

Typ I-fibrer kallas även **röda eller långsamma**. Har lite myofibrillärt ATPas men hög oxidativ kapacitet vilket gör fibern bäst lämpad för **långsamt men uthålligt arbete**. Det som gör muskeln röd beror på den höga koncentrationen **myoglobin** som binder syre.

Typ II-fibrer kallas även **vita eller snabba**. Har en hög koncentration av myofibrillärt ATPas men låg oxidativ kapacitet. Detta gör att fibern bäst lämpar sig för **kortvarigt men explosivt arbete**.

Jämförelse kan göras mellan laxen, med röda fibrer för att uthålligt simma motströms medan gäddan har vita fibrer för att snabbt attackera och äta upp småfisk.

Hos människan kan man jämföra m. soleus som är röd och mycket uthållig (alltid aktiverad när vi står) med m. gastrocnemius som är vit och mer explosiv (aktiveras ex när vi springer eller hoppar).

Reglering av muskelkontraktion

För att använda reglera hur mycket kraft man använder i en muskel finns två huvudprinciper:

Avfyrningsfrekvensen hos neuronet vilket påverkar muskelspänningen hos de muskelfibrer som finns i den motoriska enheten.

Antalet motoriska enheter påverkar en sammanlagd kraft i hela muskeln.

Båda dessa mekanismer används parallellt.

BEN, BROSK och BENBILDNING

Brosk

Brosk är **avaskulärt** (saknar blodförsörjning genom kärl), men mycket GAG i förhållande till kollagen tillåter diffusion. Består av lacunae/kondroplaster med kondrocyter. Det är kondroblasterna som utsöndrar matrix.

Isogen grupp – delade celler som ännu inte separerats av matrix. *Perikondrium* – tät bindväv som ger upphov till nya kondroblaster(saknas på ledbrosk).

Tillväxt kan ske **appositionellt** – nytt brosk utanpå, eller **interstitiellt** – nybildning inom befintligt brosk. Begränsad kapacitet till reparation pga avaskulariteten, immobiliteten och **begränsad förmåga till proliferation**.

Hyalint brosk: Den vanligaste broskformen som är med i endokondral benbildning, på ledytor, delar av revbenen, trachea mm. Kollagen främst typ II, multiadhesiva glykoproteiner och proteoglykan –

aggregat med GAG, de viktigaste är **hyaluronsyra, kondrotinsulfat och keratansulfat**. GAG är negativt laddat och binder gärna upp vatten.

Elastiskt brosk: Likt hyalint brosk men innehåller även elastiska fibrer. Finns endast på 3 ställen i kroppen (alla börjar på E): External ear/ytterörat, epiglottis och Eustachian tube (hörselgång).

Fibröst brosk: Blandning av tät bindväv och brosk (saknar därför perikondrium) och består av både **fibroblaster och kondrocyter**. Har rikligt med både kollagen typ I (typiskt för bindväv) och typ II (typiskt för brosk). Är bra **stötdämpare** som motstår deformation under stress. Finns i bl.a. discus intervertebrae, symphysis pubis och artikulära diskar (ex meniskerna i knät).

Ben

Ben är bindväv som är mineraliserad med kalciumfosfat i form av $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, **hydroxyapatitkristaller**. Finns i formerna kompakt eller trabekulärt/spongiöst ben. **Benmatrix** består av hydroxyapatit, fosfat, kalcium, kollagen typ I, grundsubstans och glykoproteiner.

Ytterst finns ett **periosteum** med yttre fibröst lager och ett inre cellulärt lager med osteoprogenitorceller (ger upphov till osteoblaster). Hålligheterna i ben och trabeklerna kläs av endosteum (likt periosteum fast på insidan).

Blodkärl och nerver kommer in genom foramen nutrient.

Kompakt ben: När det är moget är det organiserat i **lameller**. Lamellerna kommer byggas på utifrån och in (med cutting och closing zone). I mitten finns **Haverska kanaler** innehållande blodkärl och tvärgående **Volkmanns kanaler**. Osteocyterna håller kontakter via gap-junctions från canaliculi.

Spongiöst ben: Ordnas i **trabekler**. Saknar Haverska kanaler. Är lamellärt som moget, där lamellerna byggs på utifrån till skillnad från det kompakta benet.

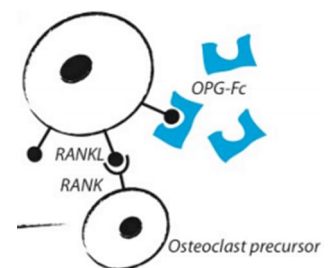
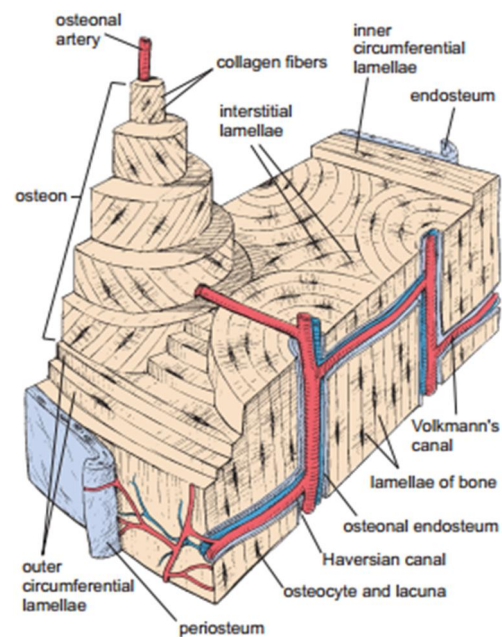
Benets celler

Osteoblaster: Från mesenkymala stamceller. Den sekretoriska cellen producerar osteoid (omineraliserat benmatrix) och bli en **osteocyt** eller bli en **bone-liningcell** (en vilande osteoblast).

Osteocyt: När cellen är **omgiven av matrix**. Finns i lacunae/osteoplaster. Svarar på mekanotransduktion. Kan vara vilande, bildande eller resorbtiva.

Osteoklast: Har ett hematopoetiskt ursprung (från GMP-celler) och är multinukleär.

RANK uttrycks på den omogna osteoklasten och behöver binda till **RANKLigand** på stromaceller för att kunna aktiveras och fusionera. **OPG** utsöndras från osteoblasten och binder till RANKL och hämmar därmed inbindning av RANK och aktivering av osteoklasten. Vissa T-lymfocyter kan under inflammation uttrycka RANKL och därmed stimulera osteoklasten och nedbrytning.



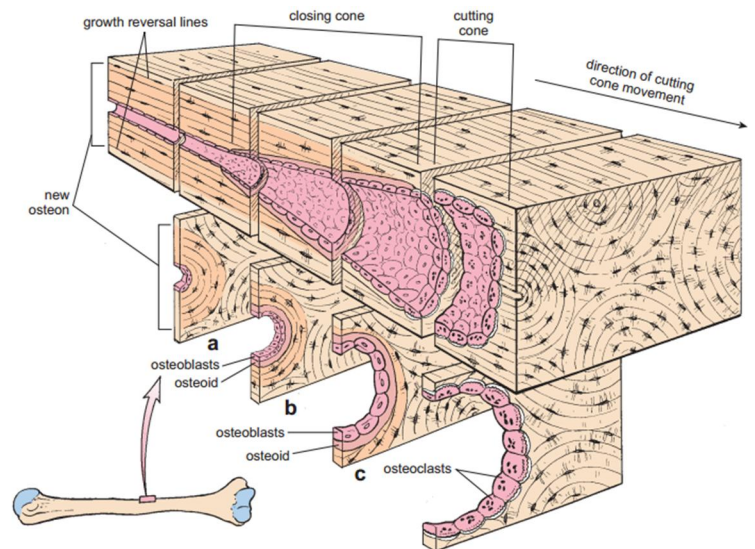
Remodulering av ben

Remodulering av ben sker helt efter belastningen – **Wolffs lag**, tjockast ben där det behövs. En balans krävs, uppbyggnad = nedbrytningen.

Nedbrytningen är viktig för reglering av kalciumnivåerna i blodet. **Calcitonin** vill sänka blodets kalciumnivåer och därför byggs mer in i benet. **PTH, parathyroideahormon** utsöndras vid för låga nivåer av kalcium och kommer därför stimulera osteoklasterna och nedbrytning.

Remodelleringen styrs även av andra hormoner, främst av **GH** (tillväxthormon) och **könshormoner**. Minskat östrogen leder till ökad nedbrytning och osteoporos ex hos kvinnor i/efter klimakteriet.

Osteoklasterna bryter ner och "tuggar sig framåt" i **cutting-cone**. Resorptionstunneln som bildats kommer fyllas av blodkärl med vilka osteoblasterna kommer. De kommer att bygga på med osteon i lameller, utifrån och in, i **closing-cone** som sedan mineraliseras. Detta bildar de **koncentriska osteonerna**.



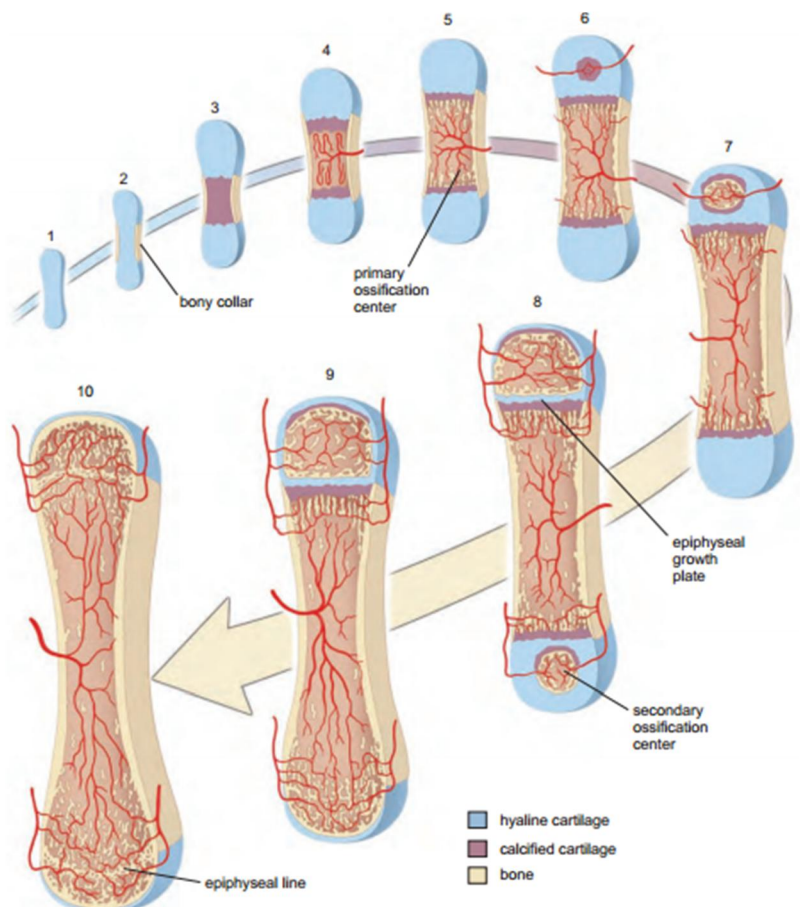
Intramembranös benbildning

Mesenkymala celler aggregeras och differentieras till osteoprogenitorceller som blir osteoblaster. Osteoid börjar produceras som sedan mineraliseras. Kärl växer in. Detta sker i bla skallbenet, känen, delar av clavícula.

Är först icke-lamellärt/omoget ben som sedan lamelleras, dvs blir moget ben.

Endokondral benbildning

Mesenkymala celler aggregeras och differentieras till kondroblaster. En **broskmall** av benet bildas. Vid den framtida diafysen bildas en benmanchett vilket får de innanliggande broskcellerna att **kalcifiera sitt matrix**. Detta tillåter inte diffusion och de dör näringsbrist. Innan dess utsöndrar de **VEGF, vascular endothelial growth factor** → kärl växer in – **Primärt ossifikationscenter**. Med blodet kommer osteoblaster som börjar producera benmatrix. Senare växer även kärl in i epifyserna – **Sekundärt ossifikationscenter**. Bildas först icke-lamellärt/omoget ben. Med remodulering av benet blir det lamellärt, dvs moget.



Tillväxtplattan

Det är epifysplattan som ser till att man fortsätter växa på längden. Sluts vid puberteten och tillväxten och slutning styrs av könshormoner.

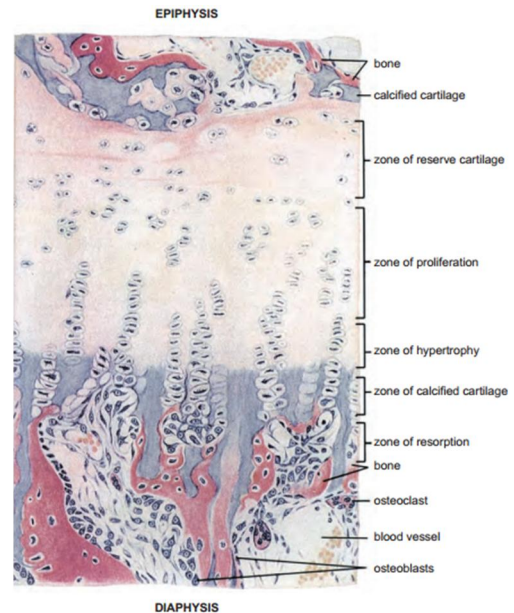
Reservcellszone: Ingen cellulär proliferation.

Proliferationszon: Proliferation där cellerna organiseras i kolumner → ser ut som myntrullar. Producerar kollagen och andra broskmatrixproteiner. Det är denna proliferation som förlänger benet!

Hypertrofizon: Cellerna hypertrofierar och brosket kalcifieras. Detta inte tillåter diffusion → närings och syrebrist. Detta gör att de utsöndrar VEGF vilket stimulerar kärlinväxt.

Kalcifieringszon: Cellerna börjar degenereras och går i apoptos.

Resorptionszon: Det kalcifierade brosket är i direkt kontakt med benmärgshålan och bildar kalcifierade broskspiculae. Här invaderar blodkärl, som är källa till osteoprogenitorcellerna vilka differentierar till osteoblaster.



Frakturläkning

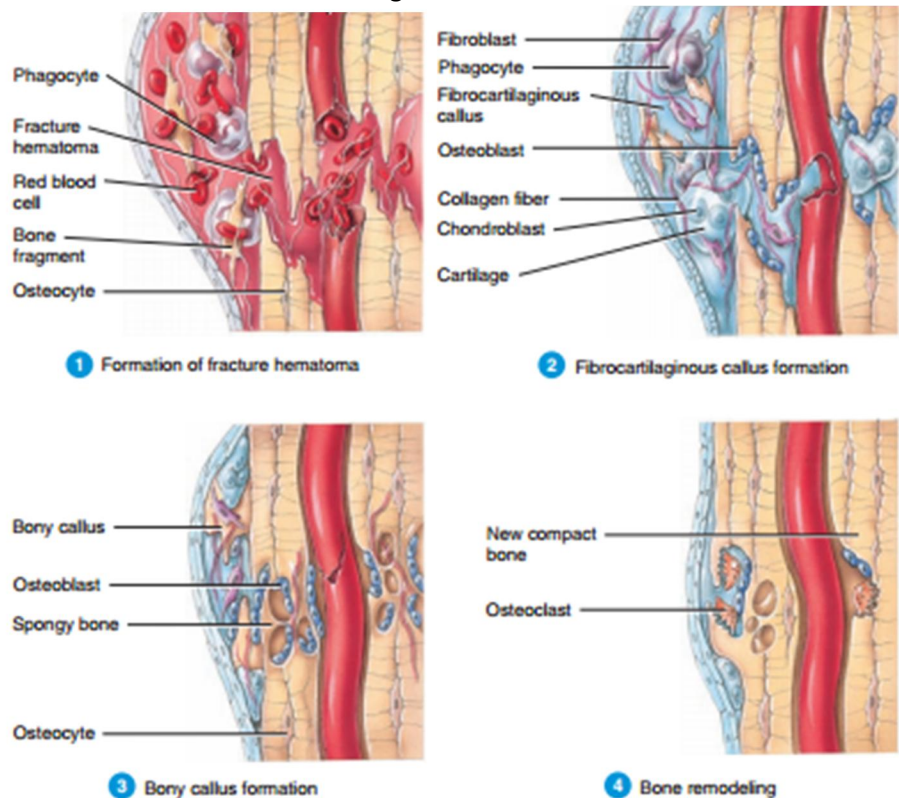
Hur läkningen sker beror mycket på vilken typ av fraktur det är (godartad/lågenergi eller högenergi/svår fraktur). Både endokondral och intramembranös benbildning sker.

Inflammationsfas: Våldet ger **blödning och en inflammation** startas. Att en inflammation startas är viktigt då det triggar läkningsprocessen, bla med PDGF, TGF-B och VEGF som utsöndras. Hematomet blir ett granulom i slutet av inflammationsfasen. Varar i ca 4 dagar.

Reparationsfas: En mjuk **brosk-kallus** bildas, mängden som bildas beror på stabiliteten. Denna bildar en **hård benkallus** genom **endokondral benbildning** till omoget (icke-lamellärt) ben.

Intramembranös benbildning sker i mitten av benet. Fagocyter "städar upp" döda celler.

Remoduleringsfas: Det omogna benet **remoduleras** till lamellärt ben (cutting och closing cone → osteon), vilket tar månader till år. Den



beniga kallusen tas bort av osteoklaster.

Det finns även **direkt benläkning**, och då är det endast "vanlig" remodulering som sker. Dock måste glappet vara mindre än 0,001 mm, vilket i princip aldrig är fallet.

LEDER

Olika leder

Fibrösa leder

Har liten eller ingen rörlighet. Består av tät, oregelbunden bindväv och saknar synovialhåla. Exempel: suturer, syndesmoser (ex art tibiofibularis distalis) och membrana interossea (antebrachii och cruris).

Broskleder

Liten eller ingen rörlighet och saknar synovialhåla. Exempel synkondros (epifysiella tillväxtplattan) och symfys (intervertebraldiskarna, symfysis pubis).

Synovialleder

Har en synovialhåla vilket ger rörelsefrihet. Ledytorna täcks av brosk för att minska friktion och dämpa stötar.

Ledkapseln – yttre fibröst lager av främst bindväv kopplat till periostiet och ett inre synovialmembran som utsöndrar ledvätska. Ledvätskan minskar friktion, är stötabsoberande och verkar som diffusionsmedel. Glykoprotein minskar friktion medan proteinkomplex och hyaluronsyra minskar slitage.

Även andra ligament kan stötta leden, antingen extrakapsulära (vanligast, ex lig collaterale fibulare/tibiae) eller intrakapsulära (ex lig. cruciatum anterior/posterior).

Bursor finns för att minska friktionen.

Olika typer av synovialleder:

Glidleder: Är biaxiala, dvs har två frihetsgrader. Exempel: art. intercarpal, art. intertarsal.

Gångjärnsleder: Är uniaxiala, dvs har en frihetsgrad. Exempel: art. humeroulnaris, IP-led.

Vridleder: Uniaxial, en frihetsgrad. Exempel art radioulnaris.

Äggled/Ellipsoidled: Biaxial, två frihetsgrader. Exempel MCP-led.

Sadelled: Biaxial, två frihetsgrader. Exempel TMC-led (trapeziometacarpal-led).

Kulled: Triaxiell/multiaxiell, tre frihetsgrader. Exempel art. glenohumerale, art. coxae.

Frihetsgrad är en rak linje kring vilken en led kan rotera, böjas eller glida. Antalet axlad ger antalet frihetsgrader.

RYGGMÄRGEN

Uppbyggnad

Spinalnerverna innerverar specifika dermatom (område på huden) och myotom (muskler).

I dorsalrotsganglion finns **primärafferenter som för sensorisk information till ryggmärgen** via dorsalhornet. Kan även kallas första ordningens neuron och är pseudounipolära till uppbyggnaden.

Hos vuxna *slutar ryggmärgen i höjd med L2*. Efter ryggmärgen följer **cauda equina** (hästsvansen) bestående av spinalnerv som utgått från ryggmärgen men ännu inte gått ur ryggraden. Om man vill ta ett prov på cerebrospinalvätskan bör detta göras under L2 för att inte skada ryggmärgen.

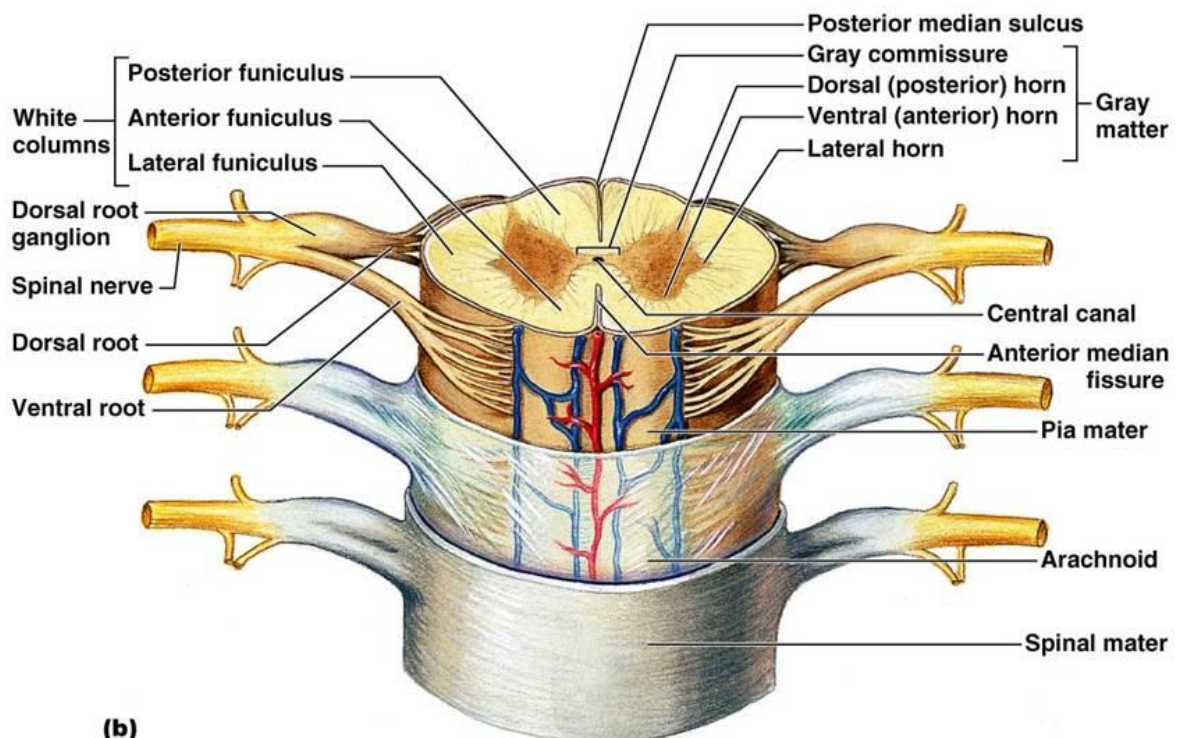
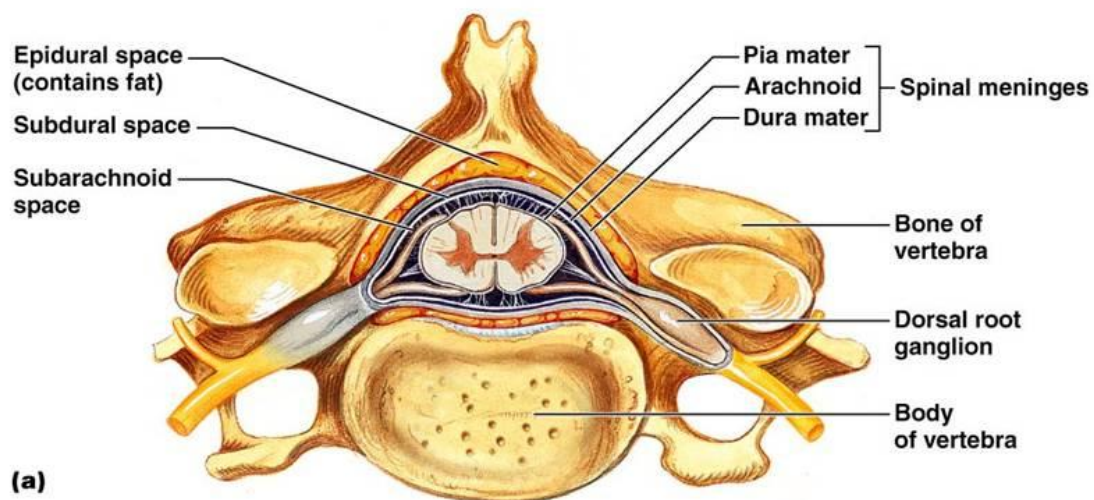
Pia mater: Hinnan närmast märgen och ligger dikt an. 1-2 cellager och innehåller kärl. Bildar **lig. denticulatum** som förankrar till arachnoidea och dura mater. Övergår kaudalt i **filum terminalum**

internum när märgen tagit slut. Denna övergår i **filum terminalum externum**, som är en förlängning av dura mater och fäster på kotkropparna i coccyx.

Arachnoidea mater (*spindelvävshinnan*): Mellan pia och arachnoidea mater finns subarachnoidal rummet, i vilken **cerebrospinalvätskan** (liquor) finns. Arachnoidean har **bindvävstrabekler** som sträcker sig mot pia mater.

Dura mater: Den yttersta, tjockaste och mest **kärlrika** hinnan. Fäster till kotpelaren. Fuserar med endoneurium hos spinalnerverna när de går in/ut.

Både den sensoriska och motoriska informationen **korsar över** någon gång, antingen på ryggmärgsnivå eller i förlängda märgen. I trakterna kan axonen alltså löpa **ipsi- eller kontralateralt**. Det är även detta som står till grund varför en patient med högersidig stroke får sensoriska och motoriska symptom på vänster kroppshalva.



Motorisk enhet

De muskelfibrer som ett motorneuron innerverar, ca 10 – 1000 fibrer. Få där men vill ha **finmotorik**, ex i ögat eller handen medan större enheter är för **posturala eller kraftfulla muskler**, ex m. erector spinae eller m. quadriceps femoris.

Olika typer av motoriska enheter

Likt det finns olika typer av muskelfibrer finns även olika typer av motoriska neuron. 3 typer:

Långsamma men uthålliga, Snabba men relativt uthållig och Snabb med uttröttlig.

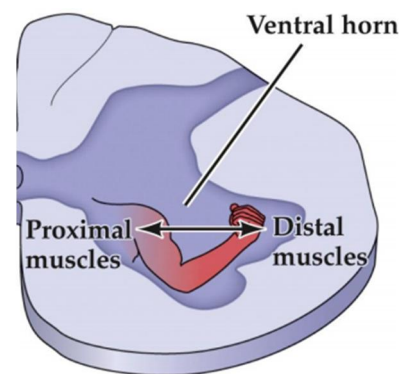
Man rekryterar de "svagaste" först, mao använder man i första hand de långsamma för att ex utföra något vardagligt medan de snabba när mer kraft behövs.

De motoriska neuronerna får input från: Lokala kretsar i ryggmärgen (ex reflexer), Motorbanor från hjärnstammen (ex för balans) och motorbanor från motor cortex i hjärnan (viljestyrda rörelser).

Somatotopik

Motorneuronens soma till mer distala muskler, ex i handen ligger mer lateralt i framhornet än de mer proximala, ex överarmsmuskler eller axiala muskler vars soman ligger mer medialt i framhornet.

I den vita substansen är uppdelningen mellan **cervikala, thorakala, lumbala och sakrala** där de cervikala är innerst/mot den grå substansen (då de går in/ut ur den grå substansen sist/först för att nå sina neuron) medan de sakrala axonerna ligger ytterst i den vita substansen (eftersom de går in/ut ur den grå substansen först/sist).



Sensoriska och motoriska banor

Dorsal funiculus: En **ascenderande** trakt med första ordningens neuron, **sensoriska** gällande tryck, beröring, vibration och proprioception. Axonen löper ipsilateralt och överkorsning sker i förlängda märgen.

Kan delas upp i fasciculus cuneatus och gracilis (medial).

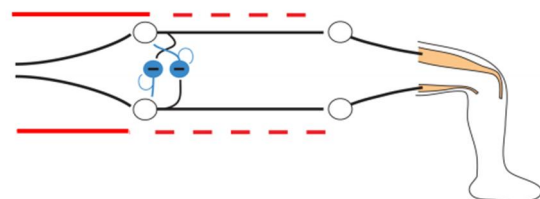
Lateral corticospinal trakt: En **descenderande** trakt med **motorisk** information. Går till motoriska neuron för distala muskler i extremiteterna. Axonerna löper kontralateralt och överkorsningen sker på spinalnivå.

Spinothalamiska trakt: En **ascenderande** trakt med **sensorisk** information för smärta, temperatur och kliande/kittlande. Innehåller axon från andra ordningens neuron vilket betyder att överkorsning skett på spinalnivå.

Ventral corticospinal trakt: En **descenderande** trakt med **motorisk** information till styrning av bålens muskulatur och proximalt på extremiteterna.

Rytmgeneratorn

Man **pendlar mellan att stimulera och inhibera extensorer och flexorer**. Alterneringen får av hämmande interneuron som förutom att hämma antagonistmuskeln även på sikt hämmar sig själv med en kollateral. Då slutar inhiberingen av antagonistmuskeln som stimulerar sitt interneuron till att hämma det första motorneuronet, och på sikt sig själv osv.



SENSORIK

Proprioception

Behövs för justering av rörelser och är därför viktigt att det sker snabbt → tjocka nervfiber används och regleringen på ryggmärgsnivå. Muskelspole, golgi-senorgan, sträckreceptorer i ledkapseln och indirekt från annan sensorik, ex sträckning av huden över en led ger oss uppfattning av hur vi befinner oss.

Viktigt för att man ska kunna använda "lagom" mycket muskler, ex hålla ett ägg utan att varken krossa eller tappa det.

Muskelspole: Nervändar runt intrafusala muskelfibrer **känner av muskelns längd**. Två typer av fibrer som känner av **statiskt**/längden (långsamt anpassad → skickar alltid signaler) eller **dynamiskt**/förändring av längden (snabbt anpassad → endast signaler om en förändring sker).

Primär-afferent muskelspole: A-alfa-fiber med **både statisk och dynamisk information**.

Sekundär-afferent muskelspole: A-beta-fiber med endast **statisk information**.

De intrafusala fibrerna styrs av gamma-motorneuron vilka avgör känsligheten. Vid precisions- och balansrörelser är det bra att öka känsligheten.

Kan initiera en sträckreflex om muskeln sträcks mycket och snabbt.

Golgi-senorgan: Känner av **tensionen i/kraften på senan** och är en *lågtrösklad mekanoreceptor*. Om muskeln kontraherar utan att längden förändras känner inte muskelspolen av detta, men då spänningen i senan ökar känner senorganet av det.

Kan **initiera en senreflex** om spänningen är hög för att förhindra att senan går av.

Temperatur

Har fria nervändar som känner av **temperaturstimuli** inom ett visst intervall. **Vanilloid-receptor** är en typ medan **TRP, transient receptor potential** är en annan termoreceptor som är G-proteinkopplad. Vissa TRP svarar även på kemiskt stimuli, ex TRPV1 kan stimuleras av **kapsepsin från röd chili**, därför ger chili en brinnande känsla.

<10° C – köld, smärta upplevs via A-δ-fibrer eller nociceptorer. 15-31° C – kyligt, C-fibrer. 36-45° C – varmt, C-fibrer. >45° C – hetta eller smärta via A-δ-fiber eller nociceptorer.

Dessa axon överkorsar på spinalnivå och andra ordningens neuron går kontralateralt i spinorthalamiska banan.

Sensoriska receptorer

Ruffinis korpuskel: En **långsamt anpassad** (dvs vänjer sig inte utan skickar konstant stimuli och inte bara vid förändring) mekanoreceptor som svarar på tryck och sträckning. Ligger i dermis.

Hårrotsplexa: Finns endast i hud med hår då fria nervändar omsluter hårroten. Är **snabbt anpassad** (motsvarar Meissner som finns i hårlös hud). Svarar på att håret rör sig.

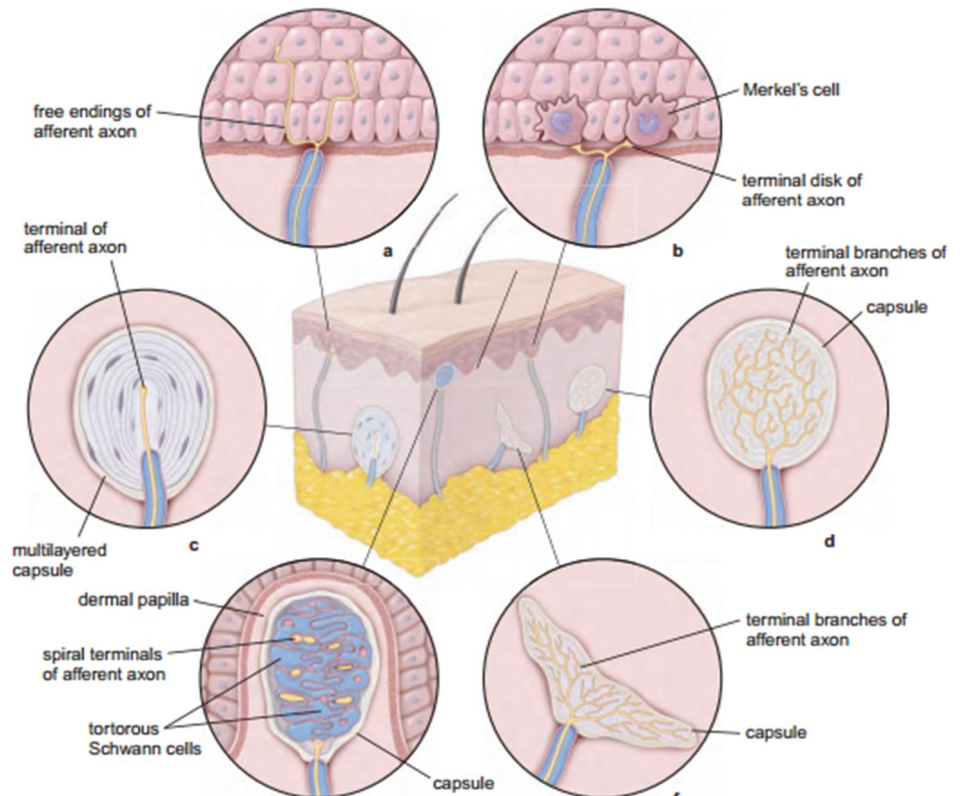
Pacinian korpuskel/Vater pascini: Lamellerad i djupa dermis. Svarar på **tryck och vibration** med hög frekvens.

Merkels disk: Merkelceller i epidermis har synaptisk kontakt till en axonkollateral, **Merkels disk**. Denna är **ytlig och långsamt anpassad**. Riktigt av på händer (speciellt fingertoppar), läppar och yttre könsorgan.

Meissners korpuskel: Finns endast i hårlös hud i dermis papiller. Kan innehålla axonkollateraler från olika nerver, även om detta inte är så vanligt. Är **snabbt anpassad** och svarar på lågfrekvens vibration.

Dessa sensoriska axon är av A- β -typ och kommer att gå ipsilateralt i den dorsala funnikeln för att överkorsa i förlängda märgen.

De som ligger djupt, alltså i dermis, kommer att ha ett **större receptorområde** än de som ligger ytligt som har ett **litet receptorområde**. De ytliga bidrar till **två-punktsdiskriminering**, dvs förmågan att skilja två närliggande punkter från varandra.



Smärta

Fria nervändar/nociceptor: Svarar på **vävnadsskadande stimuli**, alltså **mekaniskt, kemiskt och temperatur**. Är ofta polymodala, dvs svarar på samtliga av de stimuli men vissa är endast ex mekaniskt stimulerad. Ligger i epidermis (vissa för temperatur i dermis) men även i viscera etc.

A- δ -fibrer ger en **snabb, huggande och precist lokaliserad** smärta.

C-fibrer ger en **långsam, ihållande smärta** och ibland även efter stimuli upphört. Dessa axon har överkorsning på spinalnivå och andra ordningens neuron går upp i spinothalamiska banan kontralateralt.

Substans P är en neurotransmittor som vanligen frisätts i ryggmärgen, men för C-fibrer kan dessa även **släppas ut i periferin**. Detta kommer påverka olika celler, bla lymfocyter och mastceller som då degranulerar **histamin**. Även olika IL och bradykinin (från vävnadsskadan) är svar som ger inflammation (vasodilatation och rekryterande av immunceller). Det frisatta substans P kan även **påverka närliggande nervändar**. Detta **ökar känsligheten** och inducerar även ett inflammations svar (som även den kan ge ytterligare smärta) på att påskynda läkning. Känsligheten för att man ska bli medveten om att det gör ont och då "skydda" den skadade kroppsdel.

Även **CRPG** kan frisättas med liknande svar. Histamin skapar alltså **hyperalgesia**, man ökar känsligheten.