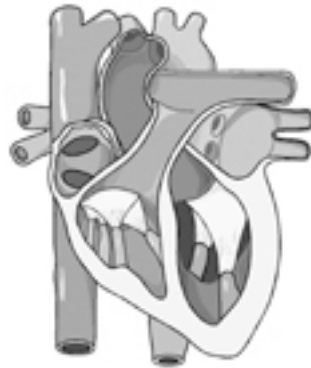


Anders Lundquist

Kompendium i cirkulationsfysiologi

Med hänvisningar till
"Vander's Human Physiology"
(11:e upplagan)



Institutionen för cell- och organismbiologi, Lund, 2008

Cirkulationssystemet

Cirkulationssystemet omfattar blodet och det **kardiovaskulära** systemet. Det senare består av hjärtat och kärlsystemet.

Kroppens vätskerum

Vätskan inne i cellerna kallas **intracellulärvätska**. Utanför cellerna finns **extracellulärvätskan** (ECF). Dessa båda vätskor skiljer sig mycket åt i sin sammansättning. De ämnen som finns i högst koncentration i ECF är Na^+ och Cl^- . Inne i cellerna är koncentrationerna låga av Na^+ och Cl^- samt höga av K^+ , proteiner och lågmolekylära organiska ämnen. Se sid 5-6 i Vander.

Extracellulärvätskan består av **interstitialvätskan** utanför blodkärlsystemet (som utgör ca 80 % av ECF) och **blodplasman** i blodet (som utgör ca 20 % av ECF).

Blodet

Blodet är en *flytande vävnad med transportfunktioner*. Den totala blodvolymen är ungefär 5-6 liter (eller ca 8 % av kroppsvikten). **Hematokrit** (fig 12:1) är erythrocyternas volym i procent av den totala blodvolymen (normalt ca 42 % hos kvinnor och ca 47 % hos män). Eftersom leukocyternas och trombocyternas totala volym är mycket liten jämfört med erythrocyternas, blir hematokriten i praktiken ett mått på blodets totala cellvolym. Plasman utgör således något mer än hälften av blodvolymen.

Blodkropparna (fig 12:70 och 71) består av erythrocyter, trombocyter och fem typer av leukocyter. Se vidare sid 425 ff. Produktionen av erythrocyter regleras av hormonet **erythropoetin** som insöndras framför allt från njurarna (fig 12:69).

Plasmans sammansättning och funktioner diskuteras på sid 425. Den har i stort sett samma sammansättning som interstitialvätskan med ett viktigt undantag: den har hög proteinhalt, interstitialvätskan låg. Orsaken är att kapillärväggarnas permeabilitet är hög för lågmolekylära ämnen, men låg för makromolekyler. Notera att de högmolekylära proteinerna viktsmässigt utgör den allra största delen

av plasmans lösta ämnen (ca 70 g/l), men att det allra största antalet lösta partiklar (precis som i interstitialvätskan) utgörs av Na^+ och Cl^- (tillsammans utgör de ca 250 mM jämfört med plasmaproteiner ca 2,5 mM). Det finns många olika typer av plasmaproteiner med många olika funktioner. Till funktionerna hör inte att utgöra en näringskälla för kroppens celler. Flera av plasmaproteiner bildas i levern, bl a **serumalbumin** som utgör merparten av blodplasmans proteinmolekyler.

Kardiovaskulära systemet

Det kardiovaskulära systemet står för transporterna mellan kroppens vävnader. Med hjälp av blodet transporterar det kemiska komponenter (O_2 , CO_2 , näringsämnen, intermediära metaboliter, avfallsprodukter, hormoner m m), cellulära komponenter (blodkropparna) och värme. Alla dessa transporter är nödvändiga, men *syrgastillförseln är vävnadernas mest akuta behov*. Om blodflödet till en vävnad upphör, kommer den att dö av syrgasbrist.

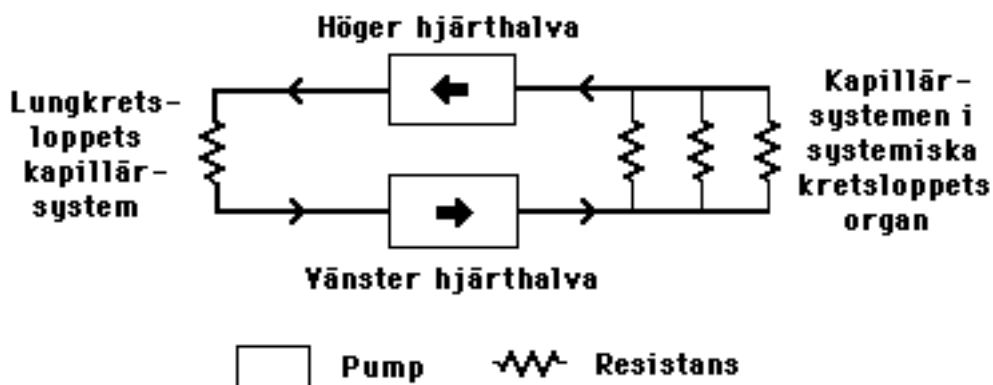
Den kortväga transporten av kemiska komponenter över kapillärväggarna (mellan blodet och vävnaderna) sker huvudsakligen med **diffusion**. Den långväga transporten i blodkärlsystemet sker med **massflöde** ("bulk flow"). Diffusion har beskrivits i Nervkompendiet. Massflöde innebär att en gas eller en vätska drivs från ett område med högt tryck till ett område med lågt. Vi använder termerna **vätskeflöde** och **gasflöde** för massflöde. Viktiga egenskaper hos vätskeflöde och gasflöde jämfört med diffusion är:

Vätskeflöde och gasflöde	Diffusion
Nödvändigt för långväga transporter, t ex mellan vävnader	Effektivt bara vid korta transporter (kortare än ca 1 mm i vätska)
Hela mediet förflyttar sig, d v s lösningsmedlet med alla lösta komponenter	Enskilda partiklar (molekyler eller joner av ett visst slag) rör sig i mediet
Drivs av en tryckskillnad mellan olika regioner i mediet	Drivs av en koncentrationsskillnad för ett visst partikelslag (eller, för joner, av en elektrisk potentialskillnad)

Vätskeflödet i ett rör med cirkulär tvärsnittsyta (fig 12:4) kan beskrivas med hjälp av formeln $F = (1/R) \cdot \Delta P$ i vilken F är vätskeflödet (l/min), R resistansen och ΔP tryckskillnaden (mm Hg eller kPa). Märk att formeln påminner om Ohms lag! Vi kommer att utnyttja oss av den när vi diskuterar cirkulationen. Resistansen erhålles av formeln $R = 8 \eta L / \pi r^4$ där η är mediets viskositet, L rörlängden och r rörrets radie. I kärlsystemet är L alltid densamma och η (som främst påverkas av hematokriten) varierar normalt relativt lite. (Vid vissa sjukdomstillstånd och på hög höjd över havet kan η dock förändras kraftigt.) *Den fysiologiska regleringen av R sker genom att kärllradien ändras* (framför allt, som vi ska se, i arteriolerna). Eftersom $R \propto 1/r^4$ kommer en liten ändring av radien att ge en stor ändring av resistansen (fig 12:5). (Fig12:5a ger dock en felaktig förklaring.)

En del förutsättningar för att formeln ovan ska gälla uppfylls egentligen inte av cirkulationen. Bland annat förutsätter formeln ett rörsystem med stela väggar, men inte bara hjärtat, utan också artärsystemet och vensystemet, kan tänjas ut och dras ihop. Detta innebär att de kan ändra sin volym. Det innebär också (som vi ska se) att rören, d v s blodkärlsystemet, kan påverka trycket i blodet. Det finns därför flera förlopp som inte kan förklaras enbart med hjälp av vår formel. En annan komplikation som vi här bortser från är att vätskeflöde under vissa omständigheter kan ske mot tryckgradienten, från en region med lågt tryck till en med högt.

Fig 12:2 ger en principskiss av det kardiovaskulära systemet. Det är dock mera klagörande att rita så här:



Vi ser nu att hjärtat egentligen är två seriekopplade pumpar. Vi ser också att det systemiska kretsloppet (kroppskretsloppet) är *seriekopplat* med lungkretsloppet. Därför måste blodflödet (l/min) vara *lika stort* i bägge kretsloppen. Detta flöde regleras fysiologiskt *efter behovet hos organen i det systemiska kretsloppet*. Ökar det systemiska flödet måste lungkretsloppets flöde öka lika mycket (annars skulle blod ansamlas någonstans). Detta är normalt funktionellt: mer syrgas kan både tas

upp i lungorna och avges till vävnaderna. (Kom ihåg att syrgastillförseln i regel är det mest akuta behovet!)

Inom det systemiska kretsloppet är de olika organens kapillärsystem *parallellkopplade* med varandra (se figuren ovan). Därför kan blod **shuntas** till organ med ökat syrgasbehov från andra organ. Det sker genom **arterioldilation** (-utvidgning) i det behövande organet (minskad resistans och ökat blodflöde) och **arteriolkonstriktion** (-sammandragning) i andra organ (ökad resistans och minskat blodflöde). Det systemiska flödets fördelning mellan de olika organen i vila kan ses i fig 12:3. I princip kan blodflödet till ett organ ökas genom shuntning utan att totalflödet ändras i hela kretsloppet (omfördelning mellan ytorna inom figurens stapel), men i regel ökas blodflödet ytterligare genom att *hjärtat pumpar ut mer blod per tidsenhet* (stapelns höjd ökar).

I tre fall är kapillärsystem kopplade direkt i serie (utan att hjärtat kommer emellan). Blod från kapillärsystemen i stora delar av magtarmkanalen och mjälten går, via portådern till leverns kapillärsystem. Levern har en dubbel kärlförsörjning; till dess kapillärsystem går även leverartären (med syrgasrikt blod). Ett **portådersystem** (två kapillärsystem i serie med det andra på vensidan) finns också mellan hypotalamus och hypofysens framlob. Slutligen är också i njurarna två kapillärsystem (glomerulära och peritubulära kapillärer) kopplade i serie, men med det första på artärsidan. Alla dessa system tas upp när vi behandlar respektive organ.

Hjärtat

Hjärtat är *två seriekopplade, synkront arbetande pumpar*. Under en livstid på 80 år gör de ca 3 miljarder slag och pumpar ut ca $4 \cdot 10^8$ liter blod! Flödesschemat genom hjärtats **atrier** (förmak) och **ventriklar** (kammare) ses i fig 12:6 och 8. **Systole** är *ventriklarnas* kontraktionsfas, **diastole** deras relaxationsfas. Hjärtat försörjer sig självt med blod via **koronarkärlen** (kranskärlen).

Blodet rör sig genom hjärtat genom vätskeflöde, från högt tryck till lågt. Hjärtat är en *tryckpump* vars drivande övertryck skapas av hjärtmuskelns kontraktion. Troligen fungerar hjärtat också som en *sugpump* genom att ventriklarna fjädrar tillbaka som en elastisk gummiboll efter kontraktionen. Därigenom sjunker trycket i kamrarna vilket bidrar till att de fylls.

Hjärtats klaffar (fig 12:7 och 18) är *backventiler som enkelriktar flödet*. I aortans och lungartärens mynningar finns **fickklaffar** (semilunarklaffar) med vardera tre "fickor" som utvidgas när trycket i kärlet överstiger ventrikeltrycket. Mellan atrier och ventriklar finns **segelklaffar** med tre "segel" till höger (trikuspidalklaffen) och två till vänster (mitralklaffen). Seglen trycks upp mot ventrikelmynningen när ventrikelns tryck når över atriets. De hindras då från att vikas in i atriet av bindvävstrådar förankrade i muskulutskott (**papillarmuskulerna**) i ventrikelns botten.

Hålvenernas och lungvenernas mynningar i atrierna *saknar klaffar*, liksom det venösa koronarsinus i hjärtat. Vid atriekontraktionen dras hålvenernas och lungvenernas mynningar ihop, men det sker ändå ett visst återflöde av blod ut i venssystemen. *Atriekontraktionen har emellertid liten betydelse*. Vi återkommer till detta senare.

Hjärtslagets uppkomst och koordinering

I fig 12:10 visas hjärtats **retledningssystem** (som består av specialiserade hjärtmuskelceller, inte nervceller). Den impuls som orsakar ett slag uppkommer *oberoende av yttre påverkan* i **SA-noden** (sinusknutan) upptill i höger förmak. Celler i SA-noden depolariseras *spontan* på grund av att P_K minskar samt av att P_{Na} och P_{Ca} ökar (jfr Nervkompendiet). Denna graderade depolarisering, **pacemakerpotentialen**, når tröskelnivån och utlöser då en **aktionspotential**. I fig 12:13 syns hela förloppet. Pacemakerpotentialens uppåtgående fas orsakas av att kaliumkanaler stängs, av att en speciell typ av natriumkanaler öppnas vid en *negativ* membranpotential samt av att en speciell typ av kalciumkanaler (**typ T**) öppnas under en mycket kort tid under pacemakerpotentialens slutfas. Detta leder till minskad utåtgående ström av kalium samt ökade inåtgående strömmar av natrium respektive kalcium. Aktionspotentialen åstadkoms av att en annan typ av kalciumkanaler (**typ L**) öppnas. Natriumkanaler deltar inte i aktionspotentialen i pacemakerceller. Se vidare fig 12:13.

Det finns många pacemakerceller i hjärtat, i SA-noden och i andra delar av retledningssystemet, *men den snabbaste av dem vinner*. Dess aktionspotential sprids nämligen och hinner excitera de långsammare pacemakercellerna innan de spontant depolariserats till sina tröskelnivåer. Den snabbaste pacemakern finns *normalt i SA-noden*. Ändå är det (som vi sedan ska se) inte den spontana sinusrytmen (på ca 100 depolariseringar/min) som styr hjärtat, utan en nervöst och hormonellt modifierad sinusrytm.

Följande egenskaper hos hjärtat gör att vi får en effektiv kontraktionssekvens och en samordnad muskelaktivitet:

1. Impulsen som orsakar kontraktionen leds från SA-noden i form av en *aktionspotential*.
2. Alla hjärtmuskelceller är i sina interkalarplattor kopplade till varandra med *elektriska synapser* ("gap junctions") som snabbt för över aktionspotentialen från cell till cell.
3. Atrierna är *elektriskt isolerade* från ventriklarna av ett bindvävsskikt, utom i ett litet område där retledningssystemet passerar (i form av His' bunt).

Aktionspotentialen sprids och exciterar hjärtats delar i stort sett enligt följande sekvens (fig 12:11):

1. Från SA-noden sprids impulsen genom de bägge atrierna (troligen främst via vanliga förmaksceller) och stimulerar dem till kontraktion.
2. Nedtill i höger förmak, nära skiljeväggen mellan förmaken, finns **AV-noden**. Den aktiveras nu och för impulsen vidare mot ventriklarna. Den långsamma ledningen genom AV-noden ger en *fördröjning* (på ca 100 msek). Därigenom hinner *atrierna kontrahera sig* och föra över blod till ventriklarna innan systole börjar.
3. Impulsen går från AV-noden genom **His' bunt** ner i ventriklarnas skiljevägg. Buntens delar sig i två skänklar som når hjärtats spets.
4. Skänklarna förgrenar sig i **Purkinjesystemet** genom vilket impulsen förs ut till alla delar av ventriklarna.
5. Slutligen leds impulsen via vanliga hjärtmuskelceller ut till alla kammarceller. Hela ventrikelmuskulaturen stimuleras nu *nästan samtidigt till kontraktion vilket ger stor kraft*. Kontraktionen börjar dock något tidigare i botten av ventriklarna, vilket är fördelaktigt eftersom blodet pressas upp mot aortans och lungartärens mynningar.

Kammarcellernas excitering och kontraktion

Ventrikelcellernas aktionspotential är mycket karakteristisk med en plåtå som gör att den varar ca 300 msek, avsevärt längre än nervcellernas aktionspotentialer (fig 12:12). Den inledande snabba depolariseringen orsakas, precis som i nervcellen, av att spänningsreglerade natriumkanaler öppnas. De stängs sedan snabbt. Se fig 12:12 och

Nervfysiologikompendiet. Platån orsakas av att *spänningsreglerade kalciumkanaler öppnas*. Den ökade kalciumpermeabiliteten leder till en ökad kalciumström in i cellen vilket håller kvar den i ett depolariserat tillstånd. Kalciumkanalerna är **långsamma kanaler (typ L)**, trögare än natriumkanalerna både i att öppna och stänga sig. En minskad kaliumpermeabilitet bidrar också till depolariseringen under platåfasen. Den avslutande snabba repolariseringen orsakas dels av att *kalciumpermeabiliteten minskar* och återvänder till sitt vilovärde, dels av att *kaliumpermeabiliteten ökar* och under en tid överskrider sitt vilovärde.

Den långa aktionspotentialen ger en långvarig kontraktionsfas i varje ventrikelcell. Därmed kan hjärtat utveckla *större kraft*, eftersom alla ventrikelcellerna hinner gå i kontraktion innan någon av dem börjar relaxera. Ventrikelcellerna har också en *lång refraktärperiod* som varar lika länge som deras aktionspotential och är absolut ända fram till dess att de kommit halvvägs in i repolariseringen (fig 12:17). Eftersom cellerna är refraktära under större delen av sin kontraktionsfas kan på varandra följande kontraktioner *inte summeras och övergå i tetanus* (något som ju kan ske i skelettmuskel, där aktionspotentialen och refraktärperioden är kortare). Detta är en säkerhetsfaktor. Ett hjärta i tetanus skulle ju inte fungera.

Kalciumjonen är den "second messenger" som överför aktionspotentialens budskap till hjärtmuskelcellernas aktin (sid 290-291). Precis som i skelettmuskel aktiverar Ca^{2+} troponin, vilket i sin tur avlägsnar tropomyosin från aktinets bindningsställen för myosinets tvärbryggor. Se tab 9:6. I hjärtmuskelcellerna diffunderar dock Ca^{2+} -joner in i cytosolen både från *extracellulärvätskan* (under aktionspotentialens platåfas) och från *sarkoplasmiskt retikulum*. En liten mängd extracellulärt Ca^{2+} kommer in i cytosolen genom kalciumkanaler i T-tubulis membran (T-tubuli är ju inbuktningar av plasmamembranet; kap 9), men dessa kalciumjoner gör att kalciumkanaler öppnas i retikulummembranet så att stora mängder lagrade kalciumjoner kan frisläppas från retikulum (fig 9:40). I vila är den frisläppta kalciummängden inte tillräcklig för att mätta troponinet. *Det finns alltså en reserv: ökad kalciumfrisläppning kan ge fler aktiva myosintvärbryggor och därmed större kontraktionskraft*. Reserven kan mobiliseras genom sympatisk stimulering (bl a vid arbete, se nedan) och genom medicinsk behandling med läkemedlet digitalis (vid hjärtsvikt). Glöm inte att signalöverföringen mellan T-tubuli och sarkoplasmiskt retikulum i skelettmuskelceller sker genom en annan mekanism än den i hjärtmuskelceller. Se vidare sid 261.

Elektrokardiogrammet

I hjärtat finns det ett stort antal celler som leder aktionspotentialer i ett ordnat mönster. Hela hjärtat fungerar som ett elektriskt element vars spänning ändras under loppet av ett hjärtslag. Spänningsförändringarna är så stora att de kan avläsas med hjälp av elektroder på kroppsytan i form av **elektrokardiogrammet (EKG)**. Observera att EKG inte är en aktionspotential utan en sekundär, summerad effekt av hela hjärtats elektriska aktivitet. Elektrodena kan placeras på olika sätt och EKG:ets utseende beror på hur det avletts. En typisk normalt EKG ses i fig 12:14. **P-taggen** återspeglar atriernas depolarisering, **QRS-komplexet** ventriklarnas depolarisering och **T-taggen** ventriklarnas repolarisering. Atriernas repolarisering är dold i QRS-komplexet. (En djupare förklaring av EKG kräver en mer ingående beskrivning av retledningsförloppet än vad som kan ges här.)

Med hjälp av EKG kan man ställa diagnos på många hjärtsjukdomar, t ex arytmier. I fig 12:16 visas hur **AV-block** åstadkommer en arytm som återspeglas i EKG. Den allvarligaste typen av arytm är **ventrikelflimmer**. Se även sid 419-424.

Hjärtcykelns mekanik

Fig 12:19 visar de mekaniska förloppen i den vänstra ventrikeln och aortan under loppet av ett hjärtslag och förloppen är beskrivna på sid 373-377. Se även fig 12:18. Tryckkurvorna för den högra ventrikeln och lungartären finns i fig 12:20. Händelseförloppen må synas komplicerade, men det hela sker i en logisk ordningsföljd som går att reda ut, om man tillämpar följande enkla principer:

1. Blodtrycket stiger i ventrikeln när den börjar kontraheras och sjunker när den börjar relaxeras. (I senare delen av systole faller dock ventrikeltrycket, trots att kontraktionen fortsätter. Detta beror på att ventrikelns kontraktionskraft avtar mot slutet av systole, se sid 375.)
2. Tryckgradientens riktning avgör blodflödets riktning. (Under senare delen av systole flyter dock blod från ventrikeln till aortan, trots att aortatrycket högre än ventrikeltrycket. Förenklat kan man säga att detta orsakas av att blodets rörelseenergi är så hög.)
3. En klaff öppnas eller stängs när tryckgradientens riktning över den ändras.

Observera vidare följande viktiga punkter i anslutning till fig 12:19:

1. EKG (P, QRS och T) kan korreleras i tiden till de mekaniska förloppen.
2. De båda normala hjärtljuden orsakas av vibrationer i hjärtat, det första av att *segelklaffarna stängs* (i bägge ventriklarna) och det andra av att *fickklaffarna stängs* (i aorta och lungartär). Biljud kan orsakas bl a av turbulens (virvelbildning) vid förträngning av en klaff (stenos), läckage genom en klaff (insufficiens) eller läckage genom ett hål i kammarskiljeväggen (septumdefekt). Exempelvis ger en aortastenos ett systoliskt och en mitralisstenos ett diastoliskt biljud (något som man kan utläsa ur fig 12:19). Se också fig 12:21.
3. Atriekontraktionen sker i slutet av diastole (P-taggen, knycken på ventrikelns tryckkurva) men den medför en mycket liten ökning av ventrikelns blodvolym. På grund av tryckskillnaden mellan venerna och ventriklarna kommer de senare i vila att fyllas till ca 80 procent redan innan atriekontraktionen (se på volymkurvan). *I vila fungerar förmaken i stort sett bara som förlängningar av vensystemen.*
4. Aortans tryckkurva följer ventrikelns rätt väl när aortaklaffarna är öppna (först strax över och sedan strax under ventrikelkurvan, se kommentaren på föregående sida), men när de är stängda är *trycket i aortan avsevärt högre än i ventrikeln*. Vi förklarar detta när vi går igenom artärsystemet.
5. Ventrikeln fylls huvudsakligen i *början* av diastole. Senare delen av diastole är en tidsreserv som gör att hjärtcykeln kan förkortas kraftigt utan att ventrikelns fyllning (i diastole) och tömning (i systole) äventyras. Detta krävs *för att en ökad slagfrekvens ska kunna ge ett väsentligt ökat blodflöde ur hjärtat*. När pulsen ökar från 75 min^{-1} till 200 min^{-1} , minskar diastole från 0,53 till 0,14 sek, men systole bara från 0,27 till 0,16 sek.
6. Tryckkurvorna för den högra ventrikeln och lungartären har i stort sett samma form som vänstersidans kurvor (fig 12:19, 20) men *höger hjärthalva arbetar med mycket lägre tryck än vänster*. De maximala trycken är ca 30 mm Hg i höger och ca 120 mm Hg i vänster ventrikel. (Vänster ventrikel har mycket tjockare vägg och kan därför dra ihop sig med större kraft.) Den totala resistansen är också lägre i lungkretsloppet än i det systemiska kretsloppet, medan blodflödet är lika stort i båda kretsloppen. (Det måste vara så om man har olika tryck i seriekopplade system, studera formeln på sid 5 ovan!). *Det låga trycket i lungkretsloppet är nödvändigt för att undvika lungödem* (en ansamling av vätska

i interstitiet och ofta även i alveolerna). Vi förklarar detta när vi går igenom kapillärerna.

- Den **slutdiastoliska volymen** är den största volym blod som finns i en ventrikel under loppet av ett hjärtslag och den **slutsystoliska volymen** den minsta (se volymkurvan i fig 12:19).

Slagvolymen är den blodvolym som pumpas ut ur *en ventrikel* (höger eller vänster) under ett slag (liter). Således är:

$$\text{Slagvolym} = \text{Slutdiastolisk volym} - \text{Slutsystolisk volym}$$

Hjärtminutvolymen ("cardiac output") är den *blodvolym som pumpas ut ur en ventrikel per tidsenhet* (l/min). Hjärtminutvolymen är alltså blodflödet i aortan eller blodflödet i lungartären (som ju är lika). Nu inses att:

$$\text{Hjärtminutvolymen} = \text{Slagfrekvensen} \cdot \text{Slagvolymen}$$

(l/min) (slag/min) (l/slag)

Vi använder förkortningarna **CO**, **HR** resp **SV** för dessa tre storheter. Hos en frisk vuxen person i vila är de i storleksordningarna 5 (l/min), 70 (min⁻¹) resp 0,07 (l). (Hos mycket vältränade personer kan CO nå upp till 35 l/min under fysiskt arbete!) Eftersom de bägge hjärthälvorna slår med samma frekvens och ger lika stort blodflöde, blir även slagvolymen lika på båda sidor.

Reglering av hjärtminutvolymen

Hjärtminutvolymen styrs genom påverkan av både slagfrekvensen och slagvolymen (fig 12:9, 23 och 28):

Styrning av slagfrekvensen SA-nodens spontana grundrytm kan påverkas på två sätt:

- Parasympatisk nervstimulering** av SA-noden via vagusnerven *sänker* slagfrekvensen (acetylkolin via muskarina receptorer). Acetylkolinet verkar genom att göra pacemakerdepolariseringen långsammare (minskad lutning på väg mot tröskeln i fig 12:22) och hyperpolariserar dessutom membranet (lägre utgångsvärde i fig 12:22). De långsammare depolariseringen orsakas av att de natriumkanaler och kalciumkanaler som ger pacemakerpotentialen (se sid 7 ovan) delvis stängs, något som ger minskade

strömmar av natrium och kalcium. Hyperpolariseringen orsakas av en ökad kaliumpermeabilitet.

2. **Sympatisk nervstimulering** (noradrenalin) och **hormonell stimulering från binjuremärgen** (adrenalin) av SA-noden *höjer* slagfrekvensen (via β_1 -receptorer). Pacemakerdepolariseringen blir snabbare (ökad lutning i fig 12:22). Effekten åstadkoms genom en ökad öppningsgrad hos de natriumkanaler och kalciumkanaler som ger pacemakerpotentialen.

Parasympaticus minskar och sympaticus ökar dessutom retledningshastigheterna genom SA-noden och AV-noden. I vila påverkas slagfrekvensen mer av parasympaticus än av sympaticus (pulsen är ju lägre än den spontana sinusrytmen på ca 100 min^{-1}) men båda systemen är aktiva. En lägre slagfrekvens än vad som är normalt i vila kallas **bradykardi**, en högre **takykardi**.

Styrning av slagvolymen Slagvolymen påverkas genom effekter på ventriklarnas muskelceller. *Parasympaticus har här liten betydelse.*

1. **Starlings hjärtlag** innebär att ventrikelns kontraktionskraft ökar när den blir mer uttänjd. Det beror på inneboende egenskaper hos ventrikelcellerna, inte på nervös eller hormonell stimulering. Precis som i skelettmuskel (sid 270 f) är i hjärtat cellernas kontraktionskraft beroende av hur långa (d v s uttänjda) de är när kontraktionen inleds. I skelettmuskel finns det *en optimal längd* som ger det största antalet aktiva myosintvärbyggor och därmed *störst kontraktionskraft* (tension). En längdtensionskurva för skelettmuskel finns i fig 9:21. I hjärtat medför en ökad diastolisk fyllning av ventrikeln både en uttänjning av dess muskelceller och en ökad slutdiastolisk volym. Uttänjningen leder till en ökad kontraktionskraft hos ventrikeln, vilket gör att mer blod pumpas ut ur den i systole. Slagvolymen blir därmed större. *Sambandet mellan längd och tension motsvaras alltså i hjärtat av sambandet mellan slutdiastolisk volym och slagvolym* (fig 12:24). I hjärtmuskel, som i skelettmuskel, är det en gynn-sammare överlappning mellan aktin och myosin som gör att tensionen kan öka vid uttänjning. Skelettmuskulerna är arrangerade på skelettet så att de kan arbeta vid den längd som ger maximal kraft. Hjärtats slutdiastoliska volym är däremot *i vila långt under den volym som ger maximal kontraktionskraft* (fig 12:24) och kan dessutom ökas kraftigt (hjärtat hämmas inte av något skelett). Detta ger en *reservkapacitet*. Dessutom möjliggör det en *autoreglering av hjärtminutvolymen*: ett ökat venöst återflöde

höjer trycket i ventrikeln och tänjer därmed ut den till en större slutdiastolisk volym. Det ger en ökad kontraktionskraft vilket leder till en större slagvolym och därmed en större hjärtminutvolym. Detta är av betydelse bl a vid fysiskt arbete (sid 415 ff) och vid hjärtsvikt (sid 419 ff).

2. **Sympatiska nervsystemet och hormonet adrenalin** (båda via β_1 -receptorer) *ökar ventrikelns kontraktionskraft och därmed slagvolymen*. Denna effekt är *oberoende av den slutdiastoliska volymen* (Starlingkurvan förskjuts uppåt, fig 12:25) och orsakas av ett ökat kalciuminflöde till cytosolen (vilket diskuterades ovan på sid 9). Sympaticus och adrenalin ger också både *en snabbare kontraktion och en snabbare relaxation* av ventrikeln (fig 12:26) vilket ger en kortare systole respektive en effektivare diastolisk fyllning. Detta är viktigt vid höga slagfrekvenser (jfr sid 11 p 5 ovan). Alla dessa β_1 -effekter förmedlas av cAMP.

Hjärtminutvolymens styrning sammanfattas i fig 12:28 och tab 12:3. (Vi har försummat de sympatiska och parasympatiska effekterna på atrierna.)

Kärlsystemet

Genomgången av det kardiovaskulära systemet på sid 4-6 ovan utgör grundvalen för det som sägs nedan. När inget annat sägas, handlar det i fortsättningen om det systemiska kretsloppet. Fig 12:29 sammanfattar hur trycket förändras i blodet under dess färd genom kärlsystemet. Notera att *flödet är lika stort i samtliga kärlavsnitt* (d v s lika stort i aortan, i samtliga systemiska arterioler, i samtliga systemiska kapillärer och i båda halvvenerna). Tillämpar man formeln på sid 5 ovan får man: $\Delta P = k \cdot R$ (där konstanten är lika med flödet). Tryckfallet är alltså proportionellt mot resistansen i varje kärlavsnitt. I fig 12:29 ser vi då att resistansen är lägst i artärsystemet och vensystemet, högst i arteriolerna. Observera att trycken i kärlsystemet anges som *övertryck relativt atmosfärstrycket*, d v s att trycket 0 (mm Hg) motsvarar atmosfärstrycket.

Artärerna

Artärerna är *högtryckskärl* som står för transporten av blodet ut till

kroppens olika organ. Detta underlättas av att de har följande egenskaper:

1. De transporterar blodet med *mycket liten tryckförlust*, ty deras stora kärlradie ger dem en *låg resistans* (se sid 5 ovan).
2. Artärerna är *elastiska* rör som fungerar som *tryckreservoarer*. En del av den blodvolym som hjärtat pumpar ut i artärerna under systole stannar kvar där i stället för att gå vidare mot arteriolererna (fig 12:30). Artärerna tänjs ut något och en del av den energi som hjärtat ger blodet lagras (som "elastisk" lägesenergi) i artärernas väggar (resten blir tryckenergi, rörelseenergi och friktionsvärme). I diastole (när aortans klaff är stängd, fig 12:19) omvandlas en stor del av den lagrade energin till tryckenergi och rörelseenergi när artärerna drar ihop sig som en ballong. Detta leder till att *artärtrycket under diastole blir mycket högre än ventrikeltrycket* (se sid 11 p 4 ovan); pulstrycket (se nedan) dämpas alltså. Det gör också att vi får *ett blodflöde ut i kärlsystemet även under diastole*.

Det **systoliska trycket** (P_{Syst}) är det högsta arteriella trycket under ett hjärtslag, det **diastoliska trycket** (P_{Diast}) det lägsta (fig 12:31). Det är dessa båda tryck som man brukar ange med snedstreck emellan, t ex 120/70 (mm Hg). **Medelartärtrycket (MAP)** är det genomsnittliga artärtrycket under hjärtcykeln. MAP är egentligen det viktigaste trycket, eftersom det är MAP som driver blodet genom kärlsystemet. Eftersom artärernas resistans är liten råder MAP approximativt överallt i artärsystemet. Egentligen beräknas MAP genom integrering av tryckkurvan (fig12:31), men approximativt gäller:

$$\text{MAP} \approx P_{\text{Diast}} + 1/3 (P_{\text{Syst}} - P_{\text{Diast}})$$

Pulstrycket (P_{Puls}) är ($P_{\text{Syst}} - P_{\text{Diast}}$). P_{Puls} blir större när slagvolymen ökar och när blodet pumpas snabbare ut ur hjärtat i systole (t ex vid sympatisk stimulering av ventrikeln). Alla de olika trycken ökar normalt med åldern (fig 12:31). Särskilt märkbar är en stor ökning av P_{Syst} (och därmed P_{Puls}) hos äldre personer. Den orsakas bl a av att artärerna blir stelare, mindre elastiska (jfr punkt 2 ovan). I fig 12:32 visas hur blodtrycksmätning med manschett och stetoskop går till. De avlyssnade ljuden beror på **turbulent flöde** (virvelbildning) i den sammantryckta *a. brachialis*.

Normalt är blodflödet i kärlsystemet **laminärt**, d v s det följer strömlinjer parallella med kärlväggarna, och ingen turbulens uppkommer. Detta är ekonomiskt.

Hjärtats energiförbrukning hade varit betydligt större, om blodflödet varit turbulent. Turbulens ger upphov till ljud (jämför forsén med den stilla ån). Risken för turbulens ökar bl a när flödehastigheten är hög (t ex när ett blodkärl eller vatten-drag blir trängre) och när vätskans viskositet är låg. Observera skillnaden mellan **flödehastighet** (m/sek) och **flöde** (l/min). Blodets flödehastighet är den hastighet med vilken en enskild partikel rör sig i blodbanan.

Arteriolerna

Arteriolerna fungerar som *resistanskärl* (tillsammans med de minsta artärerna). De har kärlsystemets största resistans och tryckfallet blir stort i dem. Pulstrycket minskar kraftigt, vilket ger ett jämnare blodflöde i kapillärerna (fig 12:29). Dessutom kan arteriolornas diameter ändras genom *kontraktion och relaxation av väggarnas glatta muskulatur, varvid resistansen ökar respektive minskar* (se sid 5 ovan). Arteriolerna fungerar alltså som kärlsystemets *reglerbara motstånd*, vilket ger dem följande båda viktiga funktioner:

1. Arteriolerna i varje organ *styr blodflödet till organet efter dess behov*. Vid behov görs dock en prioritering: *blodflödet shuntas från mindre behövande till mera behövande organ* (fig 12:33). Formeln $\Delta P = F \cdot R$ (behandlad på sid 5 ovan) ger för ett *enskilt* organ:

$$F_{\text{Organ}} = (\text{MAP} - P_{\text{Ven}}) / R_{\text{Organ}} \quad F_{\text{Organ}} \approx \text{MAP} / R_{\text{Organ}}$$

Vi kan försumma det **centrala ventrycket** (P_{Ven}) eftersom det är så lågt som ca 5 (mm Hg). Om vi förutsätter att MAP hålls konstant, så ser vi att organets blodflöde (F_{Organ}) är omvänt proportionellt mot dess resistans (R_{Organ}).

2. Arteriolerna har mycket stor betydelse vid *regleringen av det arteriella blodtrycket*. (MAP måste alltid hållas inom vissa gränser, mera om detta senare.) Om vi tillämpar formeln $\Delta P = F \cdot R$ på *hela* det systemiska kretsloppet erhåller vi följande resultat:

$$\text{MAP} - P_{\text{Ven}} = \text{CO} \cdot \text{TPR} \quad \text{MAP} \approx \text{CO} \cdot \text{TPR}$$

TPR (total perifer resistans) är hela resistansen i det systemiska kretsloppets kärl. Vi ser att MAP kan regleras på två sätt: via reglering av **CO** (behandlat ovan på sid 12-14) och via reglering **TPR** (konstriktion och dilatation av arterioler, se nedan). (Strikt ska trycket i höger atrium användas, inte P_{Ven} .)

Arteriolumskulaturens kontraktion styrs genom följande mekanismer:

1. **Lokala svar** inom varje organ (fig 12:36) arbetar helt "egoistiskt" utan att påverkas av förändringar i andra delar av kroppen. *De anpassar organets blodflöde efter dess omedelbara behov.* I hjärtat och, ännu mer, i skelettmusklerna måste syrgastillförseln ökas kraftigt vid arbete och här är de lokala svaren särskilt välutvecklade. Vid lokala svar påverkas arteriolumskulaturen av följande typer av stimuli:

a) **Direkt av lokala kemiska förändringar** i extracellulärvätskan (bl a i O_2 -halt, CO_2 -halt och pH).

b) **Indirekt via parakrina budbärarsubstanser** som produceras av vävnadscellerna själva (bl a eikosanoider och bradykinin). Många parakriner verkar, i sin tur, indirekt genom att stimulera endotelcellerna till att producera **EDRF** ("endothelium-derived relaxing factor", som nu visat sig vara kväveoxid, **NO**). **NO** är en vasodilator som diffunderar ut till de glatta muskelcellerna i arteriolerna och utlöser en relaxation. **Endotelin 1** är en vasokonstriktor som bildas i endotelcellerna (precis som EDRF).

c) **Direkt mekaniskt** genom den ökade eller minskade uttänjning av arteriolernas glatta muskelceller som åstadkommes av *förändringar i blodtrycket (myogena svar)*.

Lokala förändringar när vävnadens metabolism ökar (**aktiv hyperemi**) eller dess blodtillförsel minskar (**flödesautoreglering** och **reaktiv hyperemi**) ger en arterioldilatation (fig 12:34). Stimuli är bl a sänkt O_2 -halt, ökad CO_2 -halt, sänkt pH och, när vävnadens blodtillförsel minskar, sänkt blodtryck. Vid **inflammation** orsakar parakriner (bl a histamin) arterioldilatation.

2. **Reflexer** (fig 12:36) styr arteriolernas kontraktionsgrad i alla organ *efter hela organismens behov*. Genom reflexer kan det arteriella blodtrycket regleras och blodflödet shuntas till behövande organ. Stimuli är främst *blodtrycksförändringar*. Reflexerna *prioriterar alltid hjärtat och hjärnan* (eftersom dessa organ är viktigast för överlevnaden, åtminstone på kort sikt). Reflexerna är *överordnade de lokala svaren*. I hjärna och hjärta får dock de lokala svaren operera fritt. Reflexernas slutsteg är:

a) **Sympatisk nervstimulering** (noradrenalin; α -receptorer) som ger *arteriolkonstriktion*. I de flesta organ finns *inte* parasympatisk innervation. Dilatation åstadkoms via *minskad* sympatisk stimulering. I skelettmuskel hos vissa djur finns dock ett

sympatiskt vasodilatorsystem med acetylcolin som postganglionär transmittor. Dess roll hos människa är oklar.

b) **Icke-kolinerga, icke-adrenerga autonoma neuron** med bl a NO som transmittor ger vasodilatation i vissa organ.

c) **Hormonet adrenalin** ger (som förväntat) en *arteriolkonstriktion* i de flesta organ (α -receptorer). I skelettmuskel och lever ger dock adrenalin dilatation (β_2 -receptorer), eftersom där, förutom synaptiska α -receptorer, finns extrasynaptiska β_2 -receptorer, vilkas effekt dominerar (fig 12:35).

d) Flera andra hormoner påverkar arteriolmuskulaturen. Till dem hör **angiotensin II** och **vasopressin** som ger *arteriolkonstriktion* och **ANP** som ger dilatation (kap 14).

Styrningen av arteriolerna sammanfattas i fig 12:36 (samt i tab 12:5).

Kapillärerna

Kapillärerna är anpassade för *utbytet mellan blodet och vävnaderna*. I vila finns bara ca 5 % av blodvolymen i kapillärerna, men det är här som kärlsystemets primära funktion utförs. Det finns ett mycket stort antal kapillärer med en total längd på ca 1 500 mil. Det ger dem en *stor sammanlagd väggyta* (mer än 6 300 m²) som gynnar diffusionen. Dessutom gör den *stora kapillärtätheten* (aldrig mer än ca 100 μm till närmsta kapillär) och den *tunna kapillärväggen* (ca 1 μm ; fig 12:37) diffusionsavstånden korta. Kapillärerna har visserligen en mycket liten kärldiameter (ca 2,5 μm), men de ger ändå mindre resistans än arteriolerna, eftersom så många är parallellkopplade (jfr parallellkoppling av motstånd i ellära).

Varje kapillär har liten tvärsnittsytta ($\pi \cdot 2,5^2 \approx 20 \mu\text{m}^2$). Däremot är *kärlsystemets totala tvärsnittsytta störst i kapillärerna* (ca 3 000 cm²), minst i aortan och de bägge hålvenerna (fig 12:39). Det innebär att blodets flödes hastighet (i genomsnitt ca 30 cm/sek i början av aortan) minskar på väg till kapillärerna. Där är den lägst (ca 0,1 cm/sek) och sedan ökar den igen (fig 12:39). Orsaken framgår av fig 12:39 eller av formeln $F = v \cdot A$ (där **F** är *flödet* i cm³/sek, **v** *flödes hastigheten* i cm/sek och **A** den *totala tvärsnittsytan* i cm²). Notera att **F** är lika stort hela vägen (i aortan, alla kapillärer och i hålvenerna). Den låga flödes hastigheten i kapillärerna gör att blodet stannar *tillräckligt länge för att diffusionsutbyte ska hinna ske*.

I **mikrocirkulationen** är kapillärnätverk kopplade mellan arteriolerna och venulerna (fig 12:38). Kapillärernas ingångsöppningar är försed-

da med s k **prekapillära sfinktrar** (av glatta muskelceller) som kan stängas. I vila är bara ett mindre antal kapillärer öppna. När syrgasbehovet ökar kan fler mobiliseras. Sfinktrarna är förmodligen inte in-nerverade, men verkar tillsammans med arteriolumskulaturen vid lo-kala svar. Kapillärerna utgår oftast från arterioolförgreningar som kal-las **metarterioler**. Metarterioler kan också ha en direkt förbindelse med en venul, vilket möjliggör shuntning av blod förbi kapillärsystem-et.

Transport av kemiska substanser och joner mellan kapillärblod och omgivande vävnad sker i huvudsak genom *enkel diffusion, inte genom bärarmedierad transport eller jonkanaler* (hjärnkapillärerna undantagna). Koncentrationsgradienter som driver en substans ut ur eller in i blodet uppkommer automatiskt, när vävnadscellerna förbrukar (eller bara upptar) respektive producerar (eller bara avger) substansen (fig 12:40). Diffusion över kapillärväggen (fig 12:37) sker genom *endotel-cellernas båda cellmembran, genom cellmellanrummen* eller genom *kanaler i endotelcellerna*. Fettlösliga ämnen (bl a syrgas) kan diffundera genom cellmembranernas lipidskikt (och har hela väggytan till sitt förfogande). Vattenlösliga ämnen (bl a glukos) har svårt att passera membranerna och rör sig troligen främst genom cellmellanrummen eller möjligen genom s k "fused-vesicle channels" av sammansmälta membranblåsor (vilket i bägge fallen ger dem en mindre diffusionsyta). Koldioxidmolekylen är vattenlöslig, men så liten att den ändå kan passera genom cellmembraner.

Lågmolekylära substanser diffunderar fritt över kapillärväggen (utom i hjärnan). De högmolekylära substanserna, d v s blodets plasmaproteiner, tar sig endast i liten utsträckning genom endotelet. En del proteiner passerar dock. Troligen sker detta via endocytos och exocytos eller genom "fused-vesicle channels" (fig 12:37). I vissa kapillärsystem finns det permanenta porer i endotelcellerna genom vilka proteiner passerar (fenestreringar).

Det som beskrivits ovan är en "typisk" kapillär. Det finns emellertid stora skillnader mellan kapillärerna i olika organ. Ett extremfall är leverkapillärerna, vars endotelceller har stora permanenta porer som ger en hög permeabilitet för proteiner. Den andra extremen är hjärnans kapillärer, vars endotelceller är sammankopplade med s k "tight junctions" som avsevärt försvårar passagen också av lågmolekylära substanser. Detta är den s k **blodhjärnbarriären** (se sid 184) som skyddar den känsliga hjärnans interstitialvätska från alltför snabba koncentrationsförändringar. I hjärnan måste flera joner och vattenlösliga molekyler som hjärnan behöver (bl a glukos) transporteras över

kapillärendotelet med hjälp av bärarmolekyler i endotelets cellmembraner. Blodhjärnbarriären gör att enkel diffusion blir otillräcklig. Alla fettlösliga substanser passerar däremot lätt blodhjärnbarriären.

Det sker ett ständigt vätskeutbyte över kapillärväggen, mellan blodplasman och interstitialvätskan. Vätskeutbytet har *mycket liten* betydelse för transporten av näringsämnen och avfallsprodukter mellan blod och vävnad (som ju sker med diffusion, se ovan). Däremot har *vätskeutbytet stor betydelse för fördelningen av extracellulärvätskan mellan blod och omgivande vävnad*. Det finns två olika motverkande processer (fig 12:41 och 42):

1. **Filtrering** Eftersom trycket är högre inne i kapillärerna än utanför *pressas blodplasman ut i interstitiet genom massflöde*. Alla lågmolekylära plasmabeståndsdelar drivs ut, men plasma-proteinerna stannar till största delen kvar i blodet. *Kapillärväggen fungerar som ett filter*.
2. **Kolloidosmos** Plasmaproteinernas närvaro gör vattenkoncentrationen lägre i blodplasman än i interstitiet. *Vatten diffunderar därför från interstitiet in i blodet genom osmos*. Genom en ej klarlagd mekanism *följer de lågmolekylära lösta beståndsdelarna i interstitialvätskan efter vattnet*. Mekanismen kan vara diffusion: när vattnet försvinner ökar ämnenas koncentrationer i interstitiet, vilket ger koncentrationsgradienter som driver dem in i blodet.

Normalt är filtreringen något större än den kolloidosmotiska absorptionen. Det vätskeöverskott som tillförs interstitiet (ca 4 l/dygn; filtreringen i njurarna ej inräknad) *återförs till blodet via lymfkärletsystemet*. Utfiltreringen ökar när arteriolerna dilateras (ett minskat tryckfall i arteriolerna ger ett högre kapillärtryck; fig 12:43) och minskar när de dras ihop (vilket kan leda till ett kolloidosmotiskt nettoupptag av vätska till blodet). **Ödem** är en onormalt stor ökning av den interstitiella vätskevolymen. Se sid 401-403. Ödem kan uppkomma bl a då ventrycket är för högt (mer blod stannar då kvar i kapillärerna och kapillärtrycket stiger; t ex vid åderbräck), när plasmaproteinkoncentrationen är för låg (t ex vid leversjukdom) eller när läckaget av plasmaproteiner ut i interstitiet ökar (t ex vid inflammation). I lungorna ökar de luftfyllda alveolerna risken för ödem. Det låga blodtrycket i lungkretsloppet (se sid 11 p 6 ovan) är nödvändigt för att minska utfiltreringen ur kapillärerna. Kolloidosmosen kan då förhindra att vätska ansamlas i alveolerna.

Venerna

Venerna är ett *lågtryckssystem* som transporterar blodet tillbaka till hjärtat. Deras diameter kan ändras genom *kontraktion eller relaxation av glatt muskulatur i väggarna*. Deras **komplians** ("tänjbarhet") är mycket högre än artärernas (sid 385). Venerna har dessa funktioner:

1. De återför blodet med *långt drivande tryck*, ty deras stora kärldiameter ger dem en *låg resistans*.
2. Venerna fungerar som *blodvolymreservoarer*. De är mycket *tänjbara*. Det innebär att blodvolymen i venerna kan öka kraftigt utan att venttrycket ökar särskilt mycket. Venkonstriktion kan ge en stor minskning av den venösa blodmängden. I vila finns ca 60 % av den totala blodvolymen (fig 12:44) i de systemiska venerna! En blodförlust kan kompenseras genom venkonstriktion. Den effektiva blodvolymen återställs då genom att kärlsystemets volym anpassas till innehållets minskade volym.
3. *Det venösa trycket regleras av venerna själva genom venkonstriktion*. Venttrycket är viktigt eftersom det driver blodet mot hjärtat. Det venösa återflödet i sin tur påverkar hjärtats slagvolym enligt *Starlings lag* (fig 12:46; sid 13 ovan).

Venttrycket sjunker bl a när blodvolymen minskar. Vid arbete måste venttrycket bibehållas eller ökas för att hjärtminutvolymen ska kunna öka. Venttryck och venöst återflöde kan regleras genom följande mekanismer (fig 12:46):

1. **Sympatisk nervstimulering** ger *venkonstriktion* och därmed högre venttryck.
2. **Skelettmuskelpumpen** höjer venttrycket och ökar det venösa återflödet vid arbete genom att skelettmusklernas kontraktion pressar ihop venerna (fig 12:45).
3. **Den respiratoriska pumpen** förbättrar det venösa återflödet, särskilt vid fysiskt arbete. Vid inandning ökar återflödet genom att venttrycket höjs i bukhålan och sänks i thorax (något som förklaras i kap 13). Vid utandning hindrar venklaffar backflöde.

Fickklaffar finns i perifera vener t ex i armar och ben (fig 12:45). De förbättrar det venösa återflödet (och underlättar skelettmuskelpumpens arbete) genom att *enkelriktat* blodflödet. Venklaffar saknas bl a i de stora venerna i bålen och i vener från inre organ.

Lymfkärssystemet

Lymfkärlen är ett *lågtryckssystem* som dränerar interstitiet (fig 12:47). Lymfkapillärerna börjar blint. Lymfkärlen förenar sig till allt större kärl och lymfan töms slutligen via två lymfgångar i de stora systemiska venerna i thorax (det område i blodkärssystemet där trycket är lägst). På vägen passerar lymfnoderna. Även lungorna dräneras på detta sätt. Det lymfatiska systemet har följande funktioner:

1. Det återför den *nettovolym vätska som filtreras ut ur kapillärerna till blodkärssystemet* (ca 4 l/dygn, njurarnas filtrering undantagen; sid 20 ovan). Det återför också till blodet *plasmaproteiner* som läckt ut ur kapillärerna. Lymfkapillärernas väggar har porer som släpper in proteiner. Blockering av lymfkapillärerna orsakar ödem på grund av försämrat dränage av interstitiet och hög interstitiell plasmaproteinkoncentration.
2. Lymfnoderna har stor betydelse för *immunförsvaret*.
3. Lymfkärlen ombesörjer vissa transporter, t ex av absorberat *fett från tunntarmen* (kap 15).

Lymfkärlen har klaffar, precis som venerna. Sympatisk innervation finns också och åstadkommer lymfkärskonstriktion. Flödet i lymfkärssystemet stimuleras, precis som i vensystemet, av skelettmuskel-pumpen och den respiratoriska pumpen. Dessutom ökar flödet när trycket i interstitiet ökar. Den viktigaste drivkraften för lymfflödet är dock troligen *rytmiska kontraktioner av glatt muskulatur i lymfkärlens väggar* som utlöses när de blir uttänjda av lymfvätska.

Styrning av cirkulationen

Allmänna principer

Grundläggande för den cirkulatoriska regleringen är att det arteriella blodtrycket måste hållas, om inte konstant, så i varje fall inom vissa gränser. *MAP är den parameter som regleras genom negativ återkoppling. Därigenom säkerställs blodförsörjningen till kroppens organ, i första hand hjärna och hjärta (som ju måste prioriteras)*. Ett alltför lågt arteriellt blodtryck leder till syrgasbrist, ett alltför högt ger ödem eller skadar kärl och vävnader. Det grundläggande kravet är att MAP ska hållas inom tillåtna gränser. Först när detta grundläggande krav är

uppfyllt, kan blodflödet ökas till behövande organ, t ex för att föra syrgas till arbetande muskler.

Följande bägge formler (se sid 5, 12 och 16 ovan) underlättar diskussionen:

$$\text{MAP} \approx \text{CO} \cdot \text{TPR} \quad \text{CO} = \text{HR} \cdot \text{SV}$$

Kom ihåg att den första formeln har sina begränsningar! Icke desto mindre förstår man principerna lättare, om man utgår från att det finns *tre variabler genom vilka MAP hålls (nära nog) konstant*:

$$\text{HR} \cdot \text{SV} \cdot \text{TPR} \approx \text{MAP}$$

Under denna givna förutsättning, kan blodflödet till kroppens organ anpassas efter behovet på två sätt:

1. Genom *ändringar av CO (d v s HR och SV) och TPR*. CO och TPR måste dock ändras i *motsatt* riktning: när den ena ökar måste den andra minska.
2. Genom *shuntning mellan organ*, dock aldrig från hjärta och hjärna (se sid 6 och 16-18 ovan). I princip kan detta ske med bibehållen TPR, nämligen om en ökning av resistansen i ett organ precis balanseras av en minskning i ett annat (fig 12:50).

Vid uthållighetsarbete ökar CO (framför allt HR) och TPR minskar (genom arterioldilatation i skelettmusklerna). Dessutom shuntas blodflöde till skelettmusklerna från inre organ (genom arteriolkonstriktion i de senare). MAP håller sig inom tillåtna gränser. Blodflödet till skelettmusklerna ökar och därmed också deras syrgasförsörjning.

Under dykande djurs dykreflex (se labkompndiet i Arbetsfysiologi) minskar CO (framför allt HR, dykbradykardi) och TPR ökar (genom kraftig arteriolkonstriktion i många organ, dock ej i hjärnan och hjärtat). MAP håller sig inom tillåtna gränser. Blodflödet minskar kraftigt till de flesta organ och de får klara sig anaerobt, utan syrgas. Till hjärnan och hjärtat blir dock blodflödet tillräckligt för att tillgodose deras syrgasbehov. (På grund av bradykardin behöver hjärtat dock under dyk mindre syrgas än normalt.)

I fig 12:51 sammanfattas regleringen av det arteriella blodtrycket. Det är mycket information, men allt har faktiskt behandlats tidigare. Om man hänger upp informationen på de här behandlade principerna, blir

den lättare än man tror. Egentligen är orsakssammanhangen ännu mer komplicerade.

Receptorer och integration

Receptorerna i de reflexslingor som mäter blodtrycket kallas **baroreceptorer**. De är mekanoreceptorer som reagerar, när blodtrycket tänjer ut den vävnad de befinner sig i. Det arteriella blodtrycket (MAP) mäts av baroreceptorer i **karotidsinus** och **aortabågen** (fig 12:53, 54). Det finns också baroreceptorer bl a i hjärtats förmak och kammare, i stora systemiska vener samt i lungkretsloppet. Dessa receptorer bidrar till en mera finstämd reglering av blodtrycket.

De afferenta banorna från baroreceptorerna går till ett **kardiovaskulärt centrum** i förlängda märgen som står för integrationen. Det torde redan vara klart att de efferenta banorna utgörs av sympatiska nerver till hjärtat och blodkärlen samt parasympatiska nerver till hjärtat (fig 12:55, 56). Ett ökat arteriellt blodtryck ger *högre* impulsfrekvens i de afferenta nerverna, vilket leder till en *minskad* frekvens i de sympatiska och en *ökad* i de parasympatiska nerverna. Via baroreceptorerna styrs också insöndring av hormoner (adrenalin, angiotensin II, vasopressin och ANF har nämnts ovan) som påverkar cirkulationssystemet och njurarna (se även kap 14).

Det finns andra receptorer än baroreceptorerna som deltar i regleringen av cirkulationen. Hjärta och kärl påverkas också av andra hjärncentra än det kardiovaskulära (t ex centra i cortex och hypothalamus). Dessa receptorer och centra har betydelse i särskilda situationer, t ex vid sinnesrörelser, arbete och temperaturreglering.

Baroreceptorerna står framför allt för reglering av blodtrycket på kort sikt. *Blodvolymen är kanske den faktor som på lång sikt avgör vid vilken nivå blodtrycket ska hållas, d v s blodtryckets "set point"* (se också sid 7-11). Blodvolymen och det arteriella blodtrycket är kopplade till varandra (fig 12:57; mekanismerna förklaras i kap 14). Blodtrycket kan vara stabilt bara om blodvolymen också är stabil. Det diskuteras mycket huruvida högt saltintag orsakar högt blodtryck (**hypertension**). Om natriummängden ökar i kroppen, så ökar också blodvolymen (kap 14). Det är möjligt att ett högt saltintag (via en ökad blodvolym) höjer blodtrycket, att baroreceptorerna anpassar sig till detta och att blodtrycket då kommer att regleras vid en förhöjd "set point". Hypertension diskuteras vidare på sid 452-453.

Hypotension

Ett alltför lågt blodtryck (**hypotension**) kan bero på vätskeförluster (t ex större blödningar, kräkningar, diarré, svår svettning m m) eller perifer vasodilatation (t ex svåra allergiska reaktioner). När emotioner utlöser svimning beror det på att vasodilatation och minskad hjärtminutvolym ger hypotension. Om blodtillförseln till vävnaderna blir otillräcklig kan hypotension leda till cirkulatorisk **chock**. Skador på vävnaderna förvärras då successivt i en ond cirkel (positiva återkopplingseffekter som är negativa för överlevnaden) som kan bli irreversibel och leda till döden.

Förändringarna vid en större blödning ger en tillämpning av många mekanismer som behandlats ovan. Fig 12:52 och 58 visar *effekterna av hypotensionen* och fig 12:56, 58 och 59 *försvarsmekanismerna mot den*. På längre sikt måste dessutom blodförlusten ersättas. Det sker genom ökat intag av salt och vatten (törsten ökar, kap 14), ökad plasmaproteinsyntes i levern samt ökad produktion av röda blodkroppar (via hormonet erytropoetin, fig 12:69). Njurarna bidrar också genom att minska exkretionen av salt och vatten (kap 14). Det tar lång tid att ersätta de röda blodkropparna. Under denna tid är hämatokriten låg, fastän blodvolymen är återställd (tab 12:6).

Tyngdkraftens effekter

På grund av tyngdkraften ökar trycket under en vätskeyta med djupet. Tyngdkraften kommer alltså att påverka cirkulationen. När vi är i upprätt ställning, kan kärlsystemet ses som lodräta vätskepelare. *Tyngdkraften påverkar emellertid inte flödet i kärlsystemet direkt*. För enkelt kan man säga att ökningen i hydrostatisk tryckenergi med ökat djup helt kompenseras av en minskning i lägesenergi. Vätskan i ett U-rör står ju också stilla och i ett slutet pumpsystem med stela rör finns det ingen nettoeffekt av tyngdkraften. Kärlsystemet är emellertid inte ett slutet system och har dessutom tänjbara väggar. Därför påverkas kärlen i benen av att av att blodtrycket är högre i dem när vi står upp än när vi ligger ned:

1. Det ökade ventrycket tänjer ur venerna. *Blod ansamlas i benens vener och den effektiva blodvolymen minskar.*
2. Det ökade kapillärtrycket ger en större utfiltrering ur kapillärerna. *Detta ger en minskad blodvolym och ödem.*

Normalt motverkas dessa effekter av cirkulatoriska reflexer. Om man

står stilla under lång tid, kan de dock leda till hypotension. Om man i stället rör på benen, motverkar skelettmuskelpumpen tyngdkraftseffekterna genom att förbättra det venösa återflödet. Den pressar också periodvis ihop venerna så att vätskepelaren bryts, vilket sänker kapillärtrycket (fig 12:60).

Arbete

Nedanstående beskrivning avser medellångt arbete (från några minuter till en timme, t ex långdistanslöpning). Vid medellångt arbete är syrgastillförseln till de arbetande skelettmuskulerna den viktigaste begränsande faktorn för arbetskapaciteten. Vid långvarigt arbete (t ex maratonlopp) är syrgastillförseln också viktig, men andra faktorer som näringstillförsel till skelettmuskulerna, värmebalans och vätskebalans kan få en stor betydelse. Kortvarigt arbete (t ex löpning 100 m) utförs väsentligen med hjälp av kreatinfosfat (sid 272) under de första sekunderna och sedan anaerobt med hjälp av glykogen i muskellcellerna. Isometriskt muskelarbete måste också till största delen utföras anaerobt, eftersom de kontraherande musklerna ständigt pressar ihop blodkärlen, vilket förhindrar musklernas syrgasförsörjning.

Vid medellångt arbete måste syrgastillförseln ökas till de arbetande skelettmuskulerna. Hjärtat behöver också mer syrgas, eftersom CO ökar. Således *dilateras arteriolerna kraftigt i musklerna och hjärtat* (främst via lokala svar). Överskottsvärme måste bortföras via huden, för att kroppstemperaturen inte ska stiga alltför mycket. Således *dilateras arteriolerna också där* (minskad sympatisk stimulering). Men för att blodflödet ska öka till dessa organ, räcker det inte med enbart arterioldilatation (sid 22-23 ovan; fig 12:61, 62).

I de inre organen sker arteriolkonstriktion (*shuntning*), men *TPR minskar* ändå kraftigt (eftersom resistansen minskar så kraftigt i en stor skelettmuskelmassa). Men samtidigt *ökar CO (framför allt HR, i mindre grad SV)*, vilket gör att blodtrycket kan försvaras. *MAP ökar något* men håller sig inom tillåtna gränser. Resultatet blir ett ökat blodflöde till hud, hjärta och (i hög grad) till skelettmuskulerna. Blodflödet minskar till viscera och förblir oförändrat till hjärnan (tab 12:7).

När CO ökar pumpas en större blodvolym per tidsenhet ut i kroppen. Detta blod måste naturligtvis också föras tillbaka till hjärtat. Dessutom försvaras den diastoliska fyllningen av hjärtat när HR är hög (sid 11 p 5 ovan). Därför är det *venösa återflödet viktigt vid fysiskt arbete*. Återflödet förbättras genom venkonstriktion samt genom ske-

lettmuskelpumpen och den respiratoriska pumpen. Dessutom gynnas återflödet av att TPR är låg (blodet tar sig lättare igenom arterioler-na). Återflödet förbättras till den grad att slagvolymen ökar något enligt Starlings lag. Större delen av slagvolymökningen sker dock genom sympatisk stimulering.

Styrningen av cirkulationen vid arbete sker till en del via lokala svar i muskler och hjärta, som ger arterioldilation i dessa organ. I övrigt är mycket oklart. Ett problem är att blodtrycket är högre än i vila. Baroreceptorer borde då motverka ökningen av CO. Baroreceptormekanismens "set point" förefaller emellertid vara förhöjd ("barostaten" är alltså inställd på ett högre medelartärtryck). Baroreceptorerna kan alltså trots allt delta i regleringen av cirkulationen vid arbete. Troligen finns det även särskilda centra i hjärnan som vid arbete kan styra både skelettmusklerna och cirkulationen utan att det kardiovaskulära centrumet deltar (fig 12:63). Förutom baroreceptorerna, spelar information från kemoreceptorer och mekanoreceptorer i de arbetande skelettmusklerna antagligen en roll vid regleringen.

Uthållighetsarbete begränsas av **syrgasupptagningsförmågan** (syrgaskonsumtionen; V_{O_2}):

$$V_{O_2} = CO \cdot (C_{O_2Art} - C_{O_2Ven})$$

(l O₂/min) (l blod / min) (l O₂/l blod)

CO är hjärtminutvolymen (l blod /min), **C_{O₂Art}** är den totala syrgaskoncentrationen i arteriellt blod (l O₂ / l blod) och **C_{O₂Ven}** den totala syrgaskoncentrationen i venöst blod (l O₂ / l blod). (**C_{O₂Art}** - **C_{O₂Ven}**) är den **arteriovenösa syrgasdifferensen**, d v s den mängd syrgas som varje liter blod avger till vävnaderna. (Enheten "l O₂" är ett mått på mängd syrgas. I stället för liter kunde man ha använt mol eller gram.)

När arbetsbelastningen ökar, ökar syrgastillförseln till vävnaderna genom att **CO** ökar (har diskuterats ovan) och genom att **C_{O₂Ven}** minskar (förklaras i kap 13). **C_{O₂Art}** ändras endast obetydligt (förklaras också i kap 13). Syrgasupptagningsförmågan ökar proportionellt mot den ökade arbetsbelastningen. *Arbetskapaciteten begränsas av att syrgasupptagningsförmågan når ett maximum.* Den omedelbara orsaken till detta anses vara att **CO slutar att öka vid hög arbetsbelastning**, d v s når ett tak (fig 12:64). **SV** når ett maximum och planar ut redan vid en måttlig arbetsbelastning; hos äldre personer kan **SV** till och med börja minska. **HR** däremot ökar hela tiden linjärt (direkt proportionellt mot arbetsbelastningen) och når sitt maximum först vid maximal syr-

gasupptagningsförmåga. Maximal **HR** är hos unga vuxna personer cirka 200 (slag /min). En orsak till att **SV** slutar öka är att det venösa återflödet sviktar, en annan orsak kan vara att hjärtat får för liten tid på sig att fyllas vid höga slagfrekvenser. I bägge fallen kommer en ökning av **SV** att förhindras på grund av Starlings lag.

*Efter träning arbetar man vid varje arbetsbelastning med större **SV** och därmed lägre **HR** än före träning. Se fig 12:64. Detsamma gäller i vila: efter träning har man ju lägre vilopuls. Träningen ger alltså en ökad maximal slagvolym. Däremot kan man inte träna upp hjärtat till en högre maximal slagfrekvens. Den större slagvolymen leder till en större maximal **CO**, vilken i sin tur ger en större maximal syrgasupptagningsförmåga och därmed en ökad arbetskapacitet. Viktiga orsaker till att slagvolymen ökar förefaller vara dels att hjärtats muskelmassa (och därmed dess muskelkraft och volym) har ökat ("fysiologisk hjärthypertrofi"), dels att det venösa återflödet förbättrats (bl a genom ett ökat antal kapillärer i skelettmusklerna). Det är oklart vilken förändring som är viktigast. Den arteriovenösa syrgasdifferensen ökar också vid träning (åtminstone vid träning under elitnivå), vilket gör att mer syrgas utvinnes ur varje liter blod. Detta sker huvudsakligen genom att C_{O_2Ven} minskar, alltså inte genom att C_{O_2Art} ökar. Vistelse på hög höjd däremot leder till en ökad hemoglobinkoncentration i blodet (genom hormonet erytropoetin; sid 3 ovan) vilket gör att mer syrgas kan transporteras från lungorna i varje liter blod, d v s till att C_{O_2Art} ökar. Detta är orsaken till att många idrottsmän i uthållighetssporter tränar på hög höjd före en viktig tävling. Notera att det är den låga syrgashalten i luften, inte träningen som ökar C_{O_2Art} .*

Ovanstående beskrivning av arbete är förenklad. Träning ger många andra effekter, förutom de ovan beskrivna. Till dessa träningseffekter hör en ökad aktivitet av oxidativa enzymer i musklerna och ett ökat antal mitokondrier i muskelfibrerna. Sådana förändringar i musklerna ökar uthålligheten utan att höja den maximala syrgasupptagningsförmågan.