

Tillämpad cirkulationsfysiologi (Dick Delbro), vt. -02.

Studenten skall tillägna sig ingående och detaljerad kunskap om moment givna med **fet stil**, äga översiktlig kunskap om moment givna med normal stil, samt äga ytlig kännedom om moment givna med *kursiv stil*.

Detta kursavsnitt handlar om *hur* de olika vävnaderna får blod till-transporterat resp. av-transporterat.

A. Reglering av blodflödet *till* vävnaden, samt reglering av blodflödet *från* vävnaden tillbaka till hjärtat, d.v.s. det venösa återflödet.

B. Utbytet mellan blodet och interstitialvätskan, d.v.s. det transkapillära utbytet, samt återtransport till cirkulationen via lymfbanorna.

C. Kardiovaskulära receptorer, kardiovaskulära reflexer och central kontroll av medelartärtrycket.

D. Koordinerade kardiovaskulära reflexer; exempel på flödesreglering i olika kärlbäddar.

A. Reglering av blodflödet *till* vävnaden, samt reglering av det venösa återflödet.

Tabell 17-1 i Guyton anger fördelningen av (vilo) cardiac output = 5l/min, till de olika organen. Dels anges procentuell fördelning av CO, dels absolutvärden av respektive blodflöden, samt också detta flöde räknat per 100 g vävnad. Den första siffran anger givetvis hur mycket blod varje organ får, medan den senare siffran anger respektive kärlbädds genomblödning. Betrakta hjärnan och skelettmuskulaturen: Bägge organ får i det närmaste lika mycket blod totalt, men räknat på vävnadsmassa, ser man att hjärnan har mer än 10 gånger större genomblödning.

BM 1 visar samma sak, med tillägget av vad som händer vid maximal flödesökning i respektive kärlbädd. Man ser att vissa vävnader har redan mycket högt flöde i basalsituationen (basalflöde), medan andra har lågt basalflöde men kanske mycket stor reservkapacitet att öka flödet vid maximalaktivitet.

Det är fundamentalt att förstå följande:

***Varje vävnad får exakt det blodflöde den behöver, i basalsituationen, såväl som under maximal aktivitet. Detta antyder att vävnaden själv har förmåga att reglera sin genomblödning. Detta kallas lokal kontroll av blodflödet .**

***Det finns ett övergripande, centralstyrt kontrollsystem som ser till att hjärtat och hjärnan alltid får blod, oavsett vad som händer med övriga organ.**

***Detta centrala kontrollsystem deltar aktivt för att styra blodflödet till de organ som behöver blodet bäst i olika omständigheter:**

T. ex. vid tungt muskelarbete ökar blodflödet kraftigt till den arbetande muskulaturen (lokal mekanism) medan flödet minskar drastiskt till andra vävnader (central mekanism). Efter en stunds arbete ökar kroppstemperaturen - detta rapporteras till hypothalamus, som sänder ut signaler att öka genomblödningen (och därmed avkylningen) i huden (central mekanism). Inträffar istället en krissituation, t. ex. en blödning, så kommer den centrala styrningen att se till att blod enbart dirigeras till hjärtat och hjärnan och att alla andra vävnader stryps på blodflöde.

***Det som bestämmer vävnadens genomblödning är graden av konstriktion i den glatta kärlmuskulaturen. De prekapillära resistanskärlen bestämmer storleken av blodflödet till vävnaden, och 'prekapillära sfinktrar' bestämmer aktuell, perfunderad kapilläryta.**

***Typ av glatt muskulatur i dessa blodkärl: Single unit; buntar av glatta muskelceller förenade med gap junctions; uppvisar spontankontraktioner p.g.a. spontana depolarisationer i pace-maker regioner av vävnaden (myogent fenomen).**

***Denna typ av glatt muskulatur kontrolleras genom följande mekanismer:**

a. Ovannämnda spontant uppträdande kontraktioner.

b. Reaktion på distension: *Det myogena svaret*: Distension (= utspänning; utdragning) av muskeln leder till reflektorisk kontraktion av muskeln. Detta beror på mekaniskt öppnande av (membran) kalciumkanaler. Motsatt, leder en minskning av distensionsgraden till en reflexogen relaxation av muskeln.

c. Reaktion på parakrina mediatorer (relaxation eller kontraktion). Dessa mediatorer kallas också lokal-kemiska mediatorer, frisätts till interstitialvätskan och diffunderar till kärlmuskulaturen. En annan form av parakrina mediatorer är de som frisätts från endotelet till kärlmuskulaturen.

d. Reaktion på blodburna (= humorala) mediatorer (relaxation eller kontraktion). Dessa mediatorer är hormoner och andra typer av ämnen. Vissa av dessa ämnen verkar via endotelet, som frisätter NO (kärldilaterande) eller endothelin (kärlkonstringerande) till kärlmuskulaturen.

e. Reaktion på neurotransmittor frisatt till muskeln. Sympaticus frisätter noradrenalin, som verkar vasokonstringerande via alfa-adrenoceptorer på kärlmuskulaturen, s.k. sympatiska vasokonstriktornerver. Vid ökad fyrningsfrekvens i nerven ökar vasokonstriktionen. Vad händer vid upphävd fyrningsfrekvens i nerven? I coronarkärlen finns beta-2 receptorer som aktiveras vid sympaticusstimulering och ger vasodilatation (sympatiska, noradrenerga, vasodilatatornerver). Till vissa vävnader går parasympatiska vasodilaterande nerver (salivkörtlar, pancreas, andra gastro-intestinalkörtlar, erektil vävnad, ansiktshud) med ibland ACh, ibland VIP eller NO som transmittor.

1. Lokal reglering av blodflödet till en vävnad.

1.1. Akut, korttidsreglering.

1.1.1. Basaltonus i de prekapillära resistanskärlen, p.g.a. spontana kontraktioner i kärlmuskulaturen. Vidare, spontankontraktioner i de 'prekapillära sfinktrarna', s.k. vasomotion, leder till spontana variationer i perfunderad kapilläryta.

1.1.2. Autoreglering, d.v.s. att flödet till vävnaden är konstant trots stora variationer i medelartärtryck. Vid blodtrycksfall dilateras resistanskärlen för att åstadkomma en kompensatorisk resistansminskning och därmed oförändrat flöde; vid tryckstegring kontraheras resistanskärlen för att åstadkomma kompensatorisk ökning av resistansen och därmed oförändrat flöde. Mekanismen bakom detta är troligen det s.k. myogena svaret (se ovan) (G: 178-179).

1.1.3. Effekten av ökad metabolism och av minskad syretillgänglighet på lokalt vävnadsblodflöde, vasodilatatorssubstanser (fr. a. adenosin), samt 'oxygen demand' (eller

riktigare: 'Nutrient demand') hypoteserna för parakrin, lokalkemisk kontroll av vävnadsblodflödet (G: 176-177). **Reaktiv hyperemi, aktiv hyperemi** (G: 178).

Andra, lokalt verkande substanser, som är vasokonstringerande (endothelin [G: 181] eller vasodilaterande 'vasodilator agents', samt effekten av jonförändringar (G: 181-182).

Kväveoxid: L-arginine i endotelcellen spjälkar av NO då NO-syntas (NOS) aktiveras. NOS finns också i endotelcellen och aktiveras av kemiska faktorer i blodet eller av fysikaliska faktorer. NO diffunderar till kärlmuskulaturen och åstadkommer relaxation genom att höja koncentrationen av cGMP, vilket i sin tur ger en sänkning av intracellulära Ca²⁺ koncentrationen.

1.2. *Långtidsreglering av blodflödet ; angiogenes, angiogena faktorer (G: 179-181).*

2. Centralstyrd kontroll av blodflödet till de olika organen, samt reglering av medelartärtrycket.

2.1. **Medelartärtrycket = CO x TPR (BM 3).**

2.2. **Sympatiska, noradrenerga, vasokonstriktornerver, samt fibrer till hjärtat som är positivt chronotropa och inotropa.**

2.2.1. **Den sympatiska, noradrenerga, innervationen av blodkärnen** (alla organ utom hjärnan och placenta) (G: 184, Fig. 18-1, 18-2).

2.3. **Den negativa chronotropa effekten av n. vagus på hjärtat. Reciprok aktivitet.**

2.4. **Sympatiska fibrer till hjärta och kärl, samt parasympatiska till hjärtat, styrs från vasomotorcentrum i hjärnstammen.**

2.4.1. *Organisationen av vasomotorcentrum (G: 185).*

2.5. **Tonisk aktivitet i nerverna till hjärta och kärl (G: 185-187, Fig. 18-4).**

2.6. *Översiktligt om venernas funktion : effekten av hydrostatiska trycket på venerna.*
Begreppet pooling. Muskelpumpens (inklusive venklaffarnas) betydelse för det venösa återflödet (G: 156-161).

2.7. Humoral kontroll av cirkulationssystemet: **Noradrenalin och adrenalin, angiotensin, vasopressin (G: 181).**

2.8. Genomgång av de faktorer som upprätthåller blodtrycket (BM 3).

B. Det transkapillära utbytet.

Repetition av kapillär-anatomin.

Vasomotion; '*average function*' (G: 163).

Diffusion, viktigaste transportprocessen för vatten och lösta ämnen över kapillärväggen (G: 164-165).

Lipidlösliga substanser passerar fritt över kapillärväggen (G: 164-165).

Vattenlösliga substanser passerar genom porer i kapillärväggen (G: 164-165).

Drivkraften för diffusion är en koncentrationsgradient över kapillärväggen (G: 164-165).

Transport av vätska och däri lösta ämnen p.g.a. en hydrostatisk gradient över kapillärväggen (G: 166).

Starlingjämvikten (G: 166-170; Fig. 16-5 = BM 2).

Lymfsystemet, 'rate of lymph flow', 'role of lymphatic system...' (G: 170-174).

Orsaker till ödem 'effect of abnormal imbalance of forces at the capillary membrane' (G: 170; BM 4).

C. Kardiovaskulära receptorer, kardiovaskulära reflexer och central kontroll av medelartärtrycket.

1. **'Role of the nervous system for rapid control of blood pressure.** Rapidity of nervous control of arterial pressure; Increase in arterial pressure during muscle exercise and other types of stress' (G: 187-188).

2. **'Reflex mechanisms for maintaining normal arterial pressure'.**

2.1. **Baroreceptorreflexen** (G: 188-192; BM 5,6).

Statiskt (medelartärtryck), och dynamiskt (pulstryck; troligen av betydelse vid mindre blodförluster som ej ger sänkning av medeltryck) svar.

Reflexeffekter av avlastning (d.v.s. tryckfall) av baroreceptorer (troligen viktigare fysiologiskt än tryckstegring):

a. Tachycardi (p.g.a. minskad vagusdrive och ökad sympaticusdrive på sinusknutan) och ökad kontraktilitet (p.g.a. ökad sympaticusdrive till myocardiet).

b. Arteriolkonstriktion (olika kretsar beroende på vilket species som undersöks; människa: splanchnicuskärlen och njurkärlen, samt mycket sparsamt skelettmuskelkärlen).

c. Sympaticus-medierad konstriktion av splanchnicusvenerna (leder till ökat venöst återflöde och därmed ökad slagvolym [Frank-Starling mekanismen] och därmed ökat blodtryck).

d. Frisättning av adrenalin från binjuremärgen (effekter på bl. a. hjärtat och metabolismen).

e. Effekter på extracellulär vätskevolym:

- arteriolkonstriktion sänker kapillärtrycket, ökar vätskeabsorption ('autotransfusion').

- ökad aktivitet i njursympaticus leder till reninfrisättning.

- ADH frisättning.

Nettoeffekten är ökat CO, ökad TPR, vätskeretention, i syfte att 'buffra' snabba fluktuationer i artärtryck.

2.2. Hjärtreceptorer ('volymsreceptorer').

2.2.1. Myeliniserade förmaksreceptor-fibrer.

Sträckreceptorer i förmakens endocardium, myeliniserade vagusafferenter. Stimuleras av distension (=utspänning) av förmaken (signalerande ökad volym); resulterar i reflextakycardi (p.g.a. selektiv sympaticusdrive till sinusknutan) och måttligt ökad urinvolym och natriumutsöndring (bl. a. p.g.a. inhibition av ADH frisättning).

Funktion: Kontroll av hjärtvolym, och av plasmavolym.

2.2.2.1. Omyeliniserade förmaks-vä kammarreceptor-fibrer.

Vagusafferenter, svarar på kraftig förmaksdistension samt vänster kammarkontraktion: Resulterar i bradycardi (vagusstimulering samt sympaticusinhibition, till sinusknutan) och perifer vasodilatation (p.g.a. hämning av sympaticus till arterioler och vener). Motsatt: Vid volymminskning (som kan vara såpass obetydlig att inte blodtrycket påverkas) avlastas dessa receptorer, ledande till reflektoriskt ökad sympaticusaktivitet (vasokonstriktion) till skelettmuskulatur och splanchnicuskärlen, samt till njuren (reninfrisättning).

2.2.2.2. Kemosensitiva omyeliniserade fibrer.

Svarar på lokala stimuli, t. ex. prostaglandiner, bradykinin, laktat, K (ischemiskt myocardium); vagusafferenter (bradycardi-depressorsvar); afferenter med sympaticus (takycardi, pressorsvar).

2.3. Kemoreceptorreflexen: Svarar med sympaticusstimulering på sänkt syrgasinnehåll, samt förhöjd vätejonkoncentration i artärblodet (G: 191).

2.4. '*Central nervous system ischemic response*' (G: 191-192).

D. Koordinerade kardiovaskulära reflexer; exempel på flödesreglering i olika kärlbäddar.

Hypothalamus har en nyckelroll för olika mönster.

Kardiovaskulär omställning vid tungt muskelarbete (BM 7,8).

Kardiovaskulär omställning vid blodförlust (BM 9-11).

Flödesreglering i olika kärlbäddar (BM 12).

Gruppuppgifter

1. Vilken är den viktigaste mekanismen bakom arbetshyperemi i skelettmuskulaturen? (**Lokalkemiska faktorer.**)

2. Vad händer med fyrningsfrekvensen i de sympatiska vasokonstriktorfiberna till skelettmuskulaturen vid muskelarbete? (**Minskar.**) Varför? (**Upphävd neurogen vasokonstriktion ger ökat flöde.**) Varifrån styrs detta? (**Högre hjärnområden via vasomotorcentrum.**)

3. Vid muskelarbete får man aktivering av binjuremärgen. Vilken typ av nervfibrer innerverar denna vävnad? (**Sympatiska preganglionärer.**) Vad blir resultatet av binjuremärgsaktivering, (**Frisättning av fr.a. adrenalin.**) och vilken blir konsekvensen för skelettmuskulaturens prekapillära resistanskärl? (**Dilatation via beta2-adrenoceptorer.**)

4. Vilken fysiologisk roll spelar parasympaticus för arbetshyperemi i skelettmuskulaturen? (**Ingen annan än att upphävd vagustonus till hjärtat bidrar till takycardi under arbete.**)

5. Vilken är mekanismen bakom kväveoxidens inverkan på blodflödet i en kärlbädd?
(NO frisätts från kärlendotel, diffunderar till underliggande muskulatur och åstadkommer ökning av cGM och därmed minskning av koncentrationen av intracellulärt Ca²⁺.)

6. Nämn ett fysiologiskt viktigt stimulus till kväveoxid-produktion från kärlendotelet.
(Mekanisk stimulering av endotelet av själva blodflödet.)

7. Vad händer med impulsfrekvensen i baroreceptor-afferenterna vid tryckfall?
(Minskar.) Vilken effekt kommer detta att ha på cirkulationssystemet, **(Takycardi, ökad perifer resistans, ökat venöst återflöde)** och hur medieras detta?
(Aktiverar sympaticus, hämmar vagus.)

8. Arterio-venösa anastomoser är en typ av blodkärl vi knappast har berört. Dessa kärl innebär arterioler som går över i venoler utan mellanliggande kapillärsegment, och finns bl. a. i fingrar, tår, nästippen och i öronen. De har en roll för temperaturregleringen och kan shunta stora mängder blod för avkylning. Muskulaturen är mer av typ multi-unit än single unit, och innerveras av sympatiska vasokonstriktorfibrer. Hur tror Du vasodilatation åstadkoms i dessa anastomoser vid en temperaturförhöjning i kroppen?
(Hämmad impulsaktivitet i dessa vasokonstriktorfibrer.)

9. Vid svimning blir man medvetslös på grund av att hjärnan får för lite blod. Den dominerande orsaken till detta är enkel: Medelartärtrycket sjunker av någon anledning, och därmed minskar drivkraften till genomlödningen av hjärnan, och eftersom gravitationskraften har en påtaglig effekt på cirkulationen ovan hjärtlöjd i stående ställning, blir just hjärncirkulationen kraftigt påverkad av ett sådant tryckfall. Varför sjunker medelartärtrycket? Orsaken till detta är vanligen blodförlust - antingen pga yttre eller inre blödning eller också på grund av venös pooling. Gemensamt för de olika orsakerna är att venösa återflödet blir försämrade. Därmed minskar preload och då också slagvolymen, och därmed cardiac output, och på grund av detta, medelartärtrycket. Genom att ställa sig frågan 'vad händer med venösa återflödet?', är det ganska lätt att räkna ut vad som kommer att hända med medelartärtrycket! Då medelartärtrycket sjunker, kommer baroreceptorerna att avlastas, och därmed startar de kompensationsmekanismer som syftar till att återställa trycket. Dessa kan dock vara otillräckliga, och vid svimning blir det alltså så att hjärnan får för lite blod och medvetslöshet inträder, innan medelartärtryck- nivån har återställts.

Vilken är mekanismen bakom blodtrycksfallet vid emotionell svimning? Varifrån utlöses denna typ av svimning?

10. Vad händer med sympaticus-parasympaticus till cirkulationsorganen vid avlastning av
 a. baroreceptorerna? **(Ökad aktivitet, resp. minskad aktivitet.)**
 b. hjärtats volymreceptorer med omyeliniserade afferenter? **(Ökad aktivitet resp. minskad aktivitet.)**

11. Föreställ Dig att hjärtat pumpar tomt på grund av blodförlust av ett eller annat skäl. Vad kommer effekten av detta primärt att bli på baro- och volymsreceptorerna, och därmed på cirkulationen? **(Avlastning, och därmed stimulerad cirkulation.)** Emellertid, uppstår till slut ett egendomligt tillstånd: När vänsterkammaren pumpar tomt kommer väggarna att 'skrynklas' mot varann. Då kommer volymsreceptorerna (med omyeliniserade afferenter) att kraftigt aktiveras. Vad händer då med cirkulationen?
(Sympaticushämning, vagusstimulering, och därmed 'utslagen' cirkulation.)