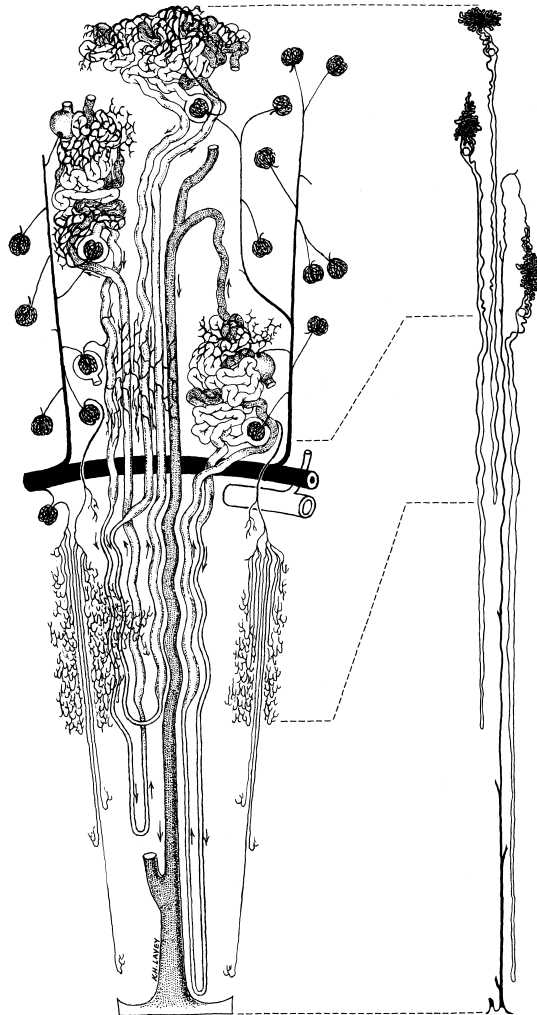


# ***NJURARNAS FYSIOLOGI OCH FARMAKOLOGI***



Jenny Nyström & Börje Haraldsson  
Institutionen för Neurovetenskap och Fysiologi  
Mer information via e-post [jenny.nystrom@gu.se](mailto:jenny.nystrom@gu.se)  
Göteborg 2022

## Innehåll:

UPPLÄGG .....	3
INTRODUKTION .....	3
KROPPENS VÄTSKERUM OCH TRANSPORTPROCESSER .....	4
KROPPENS VÄTSKERUM .....	4
VÄTSKEBALANS .....	5
MEKANISMER BAKOM TRANSPORT .....	5
OLIKA TYPER AV ÖVERVÄTSKNING .....	7
BASFAKTA OM NJURARNA .....	8
NJURENS FUNKTIONELLA ENHET, NEFRONET .....	8
BLODFLÖDE .....	8
URINPRODUKTIONEN .....	9
VAD SKER I GLOMERULI? .....	9
VAD SKER I PROXIMALA TUBULI? .....	11
AQUAPORINER .....	12
HENLES TUNNA LOOP .....	12
TJOCKA ASCENDERANDE DELEN AV HENLES LOOP, TAL .....	13
DISTALA TUBULI OCH SAMLINGSRÖREN .....	13
NJURMÄRGEN .....	14
MOTSTRÖMSUTBYTE .....	14
VASA RECTA .....	17
FINAL URIN .....	18
REGLERING AV URINUTSÖNDRING .....	18
MYOGEN AUTOREGLERING .....	18
GLOMERULO-TUBULÄR BALANS .....	18
DEN JUXTAGLOMERULÄRA APPARATEN .....	19
ANTIDIURETISKT HORMON, ADH .....	20
FÖRMAKSNATRIURETISK PEPTID, ANP .....	21
KROPPENS ELEKTROLYTER .....	21
SYRA-BAS BALANSEN .....	21
KALIUM .....	22
FOSFAT .....	22
NJUREN SOM ENDOKRINT ORGAN .....	23
ERYTROPOETIN, EPO .....	23
VITAMIN D <sub>3</sub> .....	23
PARATHYROIDEA HORMON, PTH .....	23
URINVÄGARNAS & BLÅSTÖMNING .....	23
MIKTION .....	23
FARMAKOLOGI .....	24
DIURETIKA .....	24
ACE-HÄMMARE OCH ANGIOTENSIN II RECEPTOR-1 BLOCKERARE .....	24
NSAID TILL PATIENTER MED HÖG HALT CIRKULERANDE RENIN .....	25
LÄKEMEDEL VID NEDSATT NJURFUNKTION .....	26
NJURFUNKTION, UNDERSÖKNINGAR .....	26
RENAL ANGIOGRAFI .....	26
DATORTOMOGRAFI OCH ULTRALJUD NJURAR & URINBLÅSA .....	26
NJURBIOPSI .....	26
RENOGRAM .....	26
URINANALYS .....	27
CLEARANCE .....	27
AKTIV UREMIVÅRD .....	28
PERITONEALDIALYS, PD .....	29
NJURTRANSPLANTATION .....	30
EXPOSÉ ÖVER PATOFYSIOLOGISKA TILLSTÅND .....	31
AKUT NJURSVIKT .....	31
KRONISK NJURSVIKT .....	32
NEFROTISKT SYNDROM .....	32
GLOMERULONEFRIT .....	33
RENAL HYPERTONI .....	33
INFEKTIONER I URINVÄGARNAS .....	34

## Upplägg

Njurarna är spännande och intressanta organ vars huvuduppgift är att bevara kroppens interna miljö. Ämnet uppfattas ibland som komplicerat, men mycket beror nog på att vi här knyter ihop kunskap från många andra delområden, cirkulation, endokrinologi, cellfysiologi, metabolism, autonoma nervsystemet, neurofysiologi, syra-bas balans, m.m.

Efter en kort introduktion följer ett teoretiskt block med basfakta. Det påföljande seminariet kräver kunskap om basal njurfysiologi och man får läsa på ”under resans gång”. En laboration illustrerar effekterna av antiduretiskt hormon, ADH, och diuretika. Genomgången av njursystemet fortsätter följt av en föreläsning om njurarnas patofysiologi. Genom att blanda teori och praktik (om än i digital form just nu) hoppas vi som undervisar på njurblocket att kursavsnittet ska bli precis så stimulerande och givande som det är att forska kring och behandla njursjukdom på labbet och på kliniken. Detta kompendium ska ses som en källa till lite extra information och som ett komplement till rekommenderad litteratur och föreläsningarna.

## Introduktion

Vad gör egentligen våra njurar? Jo, de är helt avgörande för att bevara *homeostas*, dvs för att upprätthålla en konstant miljö kring kroppens alla celler. För att klara sin uppgift så behöver njurarna:

a) hålla kroppsvattnet helt konstant	Ämne:	Filtrerad mängd :	Reabs. %:
b) hålla koncentrationerna av ALLA salter inom snäva intervall	Vatten	180 liter	99 %
	Na	575 g	99+ %
c) sköta syra-bas regleringen sett över längre sikt	Cl	692 g	99+ %
	HCO <sub>3</sub>	275 g	99.9+ %
d) utsöndra gifter (och spara på "nyttigheter")	K	28 g	80-95 %
	Glukos	180 g	99.9+ %
e) ha en endokrin produktion och	Urea	56 g	50 %
f) medverka till normal benbildning.	Albumin	10g	99.9+ %

**Tabell 1 Hur njurarna hanterar olika ämnen.**

Njurarna filtrerar 180 liter per dygn varav merparten reabsorberas och cirka 1½ L utsöndras i form av färdig urin.

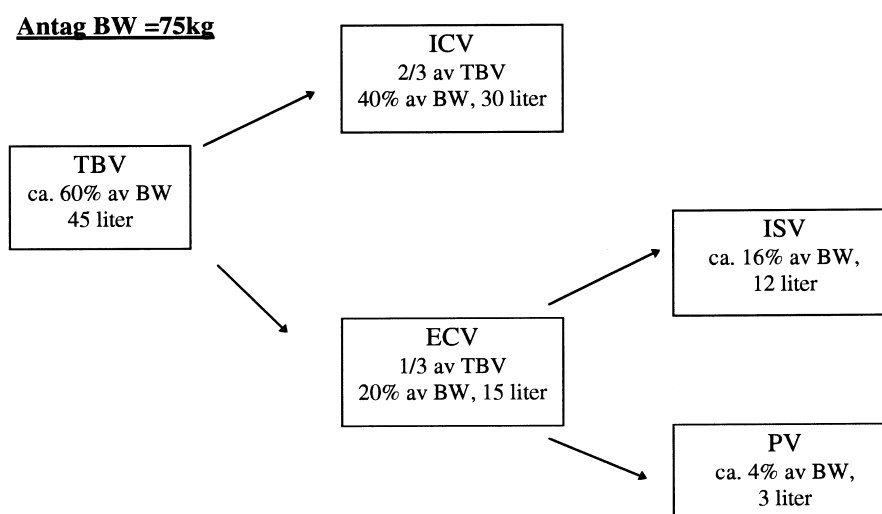
För att illustrera njurarnas fysiologiska effekter så kan vi se vad som händer när njurfunktionen försämras. Vi kan alla donera en njure utan att vår hälsa riskeras, men hur mycket njurfunktion klarar vi oss med? Blir vi sjuka när vi har en tredjedel kvar? Nej, först när njurfunktionen sjunker under 20% börjar vi få symtom i form av anemi, trötthet och koncentrationssvårigheter. När vi bara har 10% av normal njurfunktion uppträder mängder med symtom: Klåda, aptitlöshet, illamående, kräkningar, muntorrhet, metallsmak i munnen, ökad törst, "myror i benen", ökad blödningsbenägenhet, ökad katabolism, hyperlipidemi, minskad glukostolerans,

minskat sexuell intresse/förmåga, m.m.. När 95% av njurfunktion har förlorats så klarar vi inte längre vår överlevnad utan aktiv uremivård.

## Kroppens vätskerum och transportprocesser

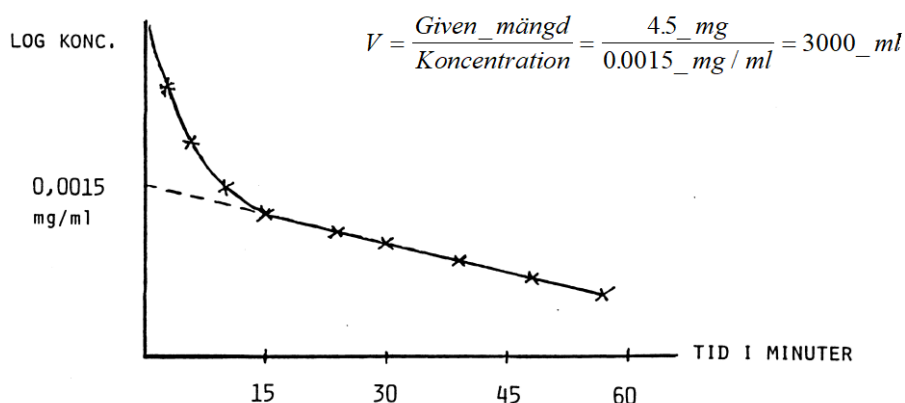
### Kroppens vätskerum

Vattnet fördelas i olika rum (så kallade kompartment) som skiljer sig åt när det gäller fördelningen av elektrolyter, proteiner, m.m. Mellan de olika vätskerummen finns cellmembran med mer eller mindre dålig genomsläpplighet eller mer läckande kapillärväggar.



**Figur 1** Bilden beskriver hur vattnet är fördelat i en vuxen person med en vikt (BW) om 75 kg, där TBV betyder totalt kroppsvatten, ICV intracellulär volym, ECV extracellulär volym, ISV interstitialvätska och PV plasmavolym.

För att mäta de olika volymerna används ofta principen om färgspädning. Bilden nedan visar hur man kan beräkna plasmavolymen.



**Figur 2** Bestämning av plasmavolym görs genom att injicera känd mängd av ett känt ämne, t.ex.  $I^{125}$ -albumin. Plasmakoncentrationen visas i figuren och genom att dra linjen mot tiden noll får man den koncentration då inget har eliminerats och albuminet har blandats väl i plasmavolymen.

Notera att 2/3 av vattnet finns inuti cellerna där det finns en helt annan fördelning av elektrolyter än extracellulärt. Det viktigaste att minnas är att natriumhalten är hög utanför cellerna och låg inuti, för kalium är det tvärtom om och för kalcium gäller att den finns i en försvinnande låg koncentration inne i cellerna.

Elektrolyt	Extracellulär konc. (mmol/L)	Intracellulär konc. (mmol/L)
Na	130	12
K	4	140
Ca (fritt)	1.25	0.0001

**Tabell 2** Koncentrationerna av viktiga katjoner intra- och extracellulärt. **OBS! Dessa absolutvärden är viktiga detaljer att komma ihåg!**

Cellmembranen är mycket mer genomsläppliga för kalium än för natrium och över cellmembranen finns en negativ vilopotential om cirka -90 mV. För att upprätthålla dessa "skilda världar" krävs aktiva och välfungerande pumpar i form av 3Na/2K-ATPas.

### Vätskebalans

Det måste råda en balans mellan vårt intag av vätska och de vätskeförluster vi har. I annat fall skulle vår kropp svullna upp eller riskera att torka ut.

Intag:	Förluster:
Dryck, 1½ liter	Urin, 1.4 liter
Mat, 600 ml	Svett, 100 ml
Metabolism, 200 ml	Avföring, 100 ml
	Avdunstning via hud, 350 ml via andning 350ml ( <i>perspiratio insensibilis</i> )
<b>Totalt 2300 ml/d</b>	<b>Totalt 2300 ml/d</b>

**Tabell 3** Exempel på vätskebalans hos en normal vuxen person utan feber. Självklart är intaget vi mat och dryck något som kan variera men principen för fördelningen gäller.

### Mekanismer bakom transport

#### Aktiv transport

Transport av vätska och däri lösta substanser sker med hjälp av aktiv eller passiv transport. Med aktiv transport menas att transporten direkt kräver tillförsel av energi, ett exempel är det Na/K-ATPas som beskrevs ovan där salterna förs från en låg koncentration till en hög med hjälp av ATP konsumtion. Cytoplasma har en negativ potential om cirka -70 mV och dessutom mycket låg natriumkoncentration, se ovan. Na<sup>+</sup> diffunderar därför in i cellerna med en rasande fart om membranet bara tillåter passage. Detta används i njurarna i diverse *transportörer* där ämnen som glukos, aminosyror, albumin, fruktos, urea, m.m. kan drivas mot en koncentrationsgradient. Energin som driver transport kommer i dessa fall av att ämnen *co-transporteras* med natrium.

## Diffusion

Diffusionsutbytet är viktigt inte minst i njurarna. Nettotransporten av ett ämne är direkt beroende av koncentrationsskillnaden, tillgänglig utbytesyta och ämnets diffusionskonstant och omvänt beroende av diffusionsavståndet (Fick's lag).

$$\frac{\text{mängd}}{\text{tid}} = \frac{\text{Koncentrationsgradient} \cdot x \cdot Y_{ta}}{\text{Diffusionsavstånd}} \cdot x \cdot \text{Diffusionskonst.}$$

**Ekvation 1** Diffunderad mängd av ett ämne per tidsenhet beror på koncentrationsgradienten, tillgänglig utbytesyta, diffusionsavstånd, och den fria diffusionskonstanten för ämnet i fråga.

## Konvektion

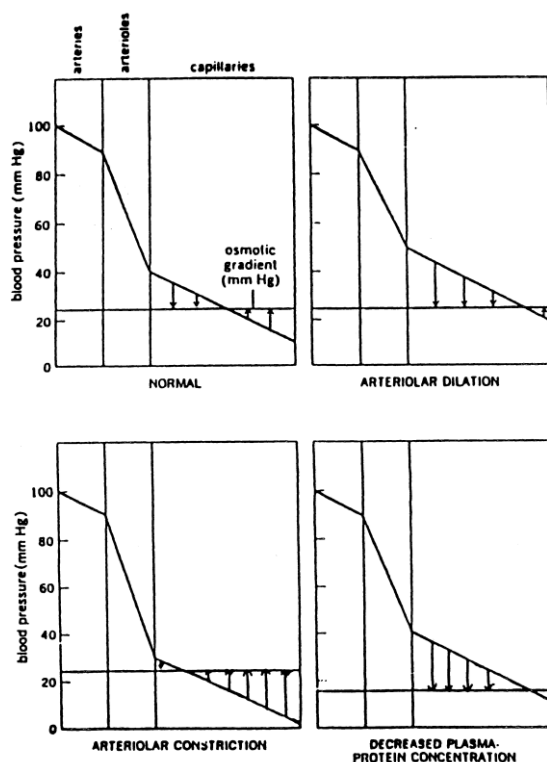
Konvektion (eller vätskeflöde,  $J_v$ ) drivs av en tryckskillnad. I enlighet med Starling-jämvikten så balanseras hydrostatiska och osmotiska tryck över kapillärväggarna.

$$J_v = CFC \cdot [P_c - P_i - \sigma \Delta \pi_{prot}]$$

**Ekvation 2** Vätskeflöde ( $J_v$ ) över kapillärväggar beror på balansen mellan hydrostatiskt ( $P$ ) och osmotiska tryck ( $\pi$ ) över kapillärväggarna. Vätska passerar i den riktning som tryckskillnaden pekar. Storleken på  $J_v$  bestäms också av den kapillära filtrationskoefficienten, CFC, som ger ett mått på membranens vattengenomsläpplighet (eller hydrauliska konduktans).  $\sigma$  beskriver hur effektiv den osmotiska gradienten är, se nedan under *reflektionskoefficient*.

I njurarna är det inte bara de kolloidosmotiska trycken (orsakade av proteiner) som har betydelse. Minst lika stor inverkan har de kristalloidosmotiska tryck som skapas av olika salter.

En viktig reglering av vätskeflöden sker genom ändringar av pre- till postkapillär resistenskvoten ( $r_{pre}/r_{post}$ ). Principen är densamma som i andra kärlbäddar. Bilden nedan visar hur kapillärtrycket och därmed filtration/reabsorption ändras vid ökad eller minskad  $r_{pre}/r_{post}$ .



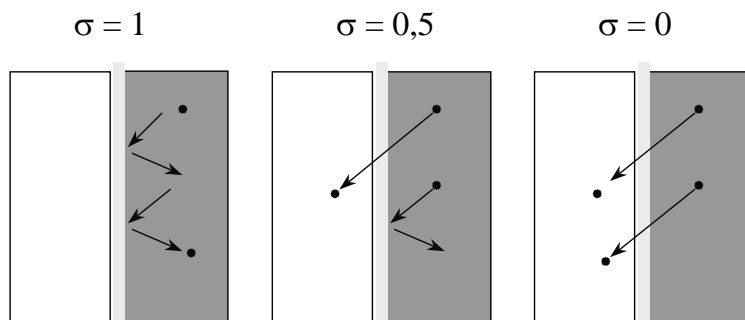
**Figur 3** Bilden överst till vänster visar en normal kärlbädd (skelettmuskel). Till vänster syns effekten av en dilatation av arterioler. Nederst till höger beskrivs effekten av arterioler vasokonstriktion. Slutligen visas en minskning av plasma protein koncentrationen. I njurarna är denna mekanism extra välutvecklad då det finns arterioler både före och efter glomeruli (afferent och efferent arteriol).

## Osmos

Om det finns en skillnad i saltkoncentration mellan t.ex. cellernas in och utsida om 10 mmol/liter så ger det upphov till ett osmotiskt tryck om cirka 200 mmHg (OBS!). Det beror på att cellmembranen har en låg genomsläpplighet för salter, d.v.s. de är nästan helt semipermeabla. Kapillärväggar är å andra sidan mycket permeabla för små molekyler så de kan inte fungera som effektiva osmotiska barriärer. Samma skillnad i

saltkoncentration ger därför bara upphov till 2% av den teoretiska effekten, d.v.s. 4 mmHg.

I njurarna ändras membranens egenskaper beroende på vilken effekt som önskas, hög eller låg permeabilitet för salt, för vatten, för urea, o.s.v. Det effektiva osmotiska trycket beror således på två saker: den osmolära gradienten och membranens **reflektionskoefficient**, se Fig 4.



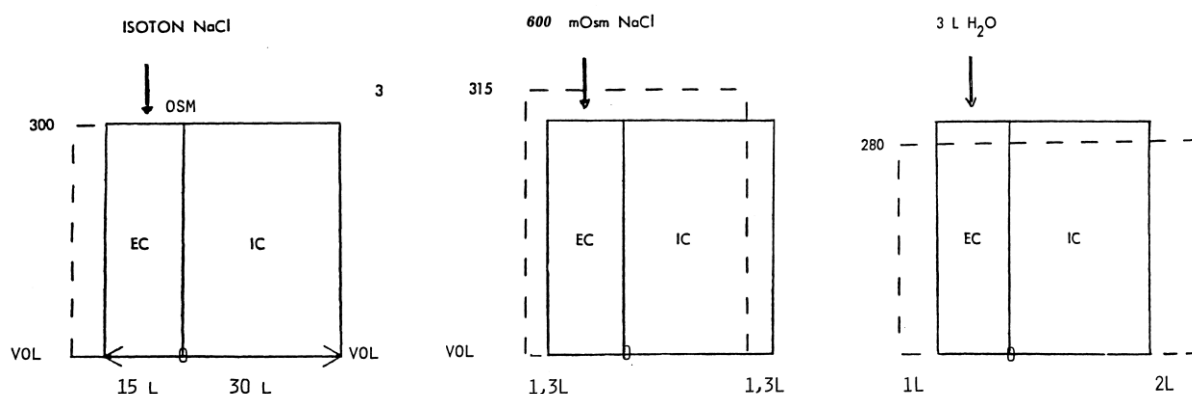
**Figur 4** Reflektionskoefficient. En reflektionskoefficient på 1 betyder att ämnet inte alls kan passera över membranet och att 100% av det osmotiska trycket kan utövas. Ett värde nära noll betyder att ämnet passerar helt fritt och att något osmotiskt tryck inte kan existera över membranet.

## Clearance

Begreppet clearance används ofta i njursammanhang och betyder "*den volym plasma som per tidsenhet fullständigt renats från sitt innehåll av ämnet i fråga*" oavsett om det skett med aktiv eller passiva mekanismer. Clearance används flitigt kliniskt för att bestämma njurarnas funktion och är enkelt att använda. Principen är att man samlar urin under en viss tid (t), mäter volym (V) och koncentrationen av ämnet i urin (U) och i plasma (P). Clearance beräknas som utsöndrad mängd per minut över plasmakoncentrationen,  $Cl = VU/tP$ , se nedan.

## Olika typer av övervätskning

Här illustreras hur vätskorna fördelas intracellulärt (IC) och extracellulärt (EC) vid tre olika former av övervätskning, nämligen vid tillförsel av fysiologisk koksaltlösning, koncentrerad saltlösning och slutligen då rent vatten tillförs utan salter (= glukoslösningar).



**Figur 5** Övervätskning med isoton koksalt, hyperosmolär lösning och destillerat vatten (glukos).

## Basfakta om njurarna

Vi har två njurar som vardera väger cirka 150 g och är 12 cm långa. Vid genomskärning av en njure syns tydligt två olika skikt: en mer yttlig bark (cortex) som innehåller mängder av kärlnystan, glomeruli (0,2 mm diameter) och den djupare liggande mörgen (medullan) som har en hög salthalt. I mörgen kan man också urskilja pyramider med basen mot barken och spetsen mot njurbäckenet, bildande papiller. Den färdiga urinen förs från njurbäckenet, via uretärerna till urinblåsan. Det område där blodkärl och njurbäcken ligger kallas hilus.

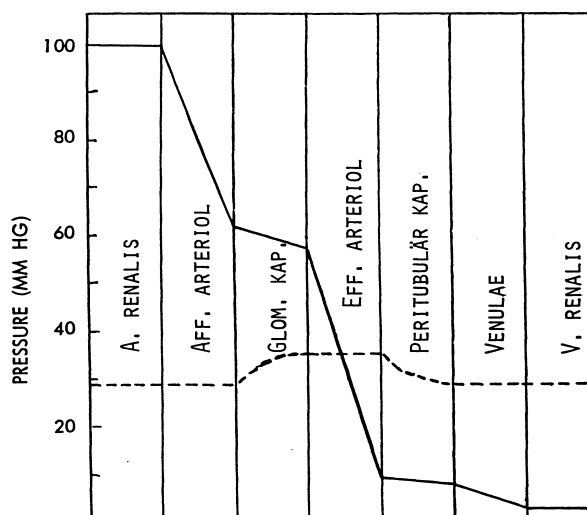


## Njurens funktionella enhet, nefronet

Njuren består av en miljon funktionella enheter som benämns nefron. Cirka 30% av dem ligger ytligt, 10% ligger i anslutning till mörgen och resten i övriga barken. Det enskilda nefronet börjar med *Bowmans kapsel* som fylls av primärurin från glomeruli. Nästa avsnitt är *proximala tubuli* som är mycket långt, 15 mm vilket betyder 15 km per njure. Därefter kommer *Henles slynga* som har ungefär samma längd och ett kortare avsnitt som benämns *distala tubuli* (3-4 mm). Distala tubuli tar kontakt med glomeruli och skapar en *juxtaglomerulär apparat* som är en viktig kontrollstation för att kunna reglera urinproduktionen, se nedan. I *samlingsrören* förs så urinen från 5-10 nefron samman, ytterligare sammankoppling sker och de *finala samlingsrören* skapas av cirka 3000 nefron. På första sidan illustreras nefron.

## Blodflöde

De båda njurarna får normalt 1.2 liter blod per minut, vilket motsvarar 20-25% av hjärtminutvolymen. Barken får 90% av blodflödet, 9-10% går till yttre mörgen och endast 1-2% går till papillerna. Blodet går via njurartärerna (a. renalis) till hilusområdet där segmentella grenar bildas. Kärlen förgrenas vidare till interlobar artärer som går mellan pyramiderna mot barken. Vid pyramidernas bas löper så arteria arcuata som avger interlobularartärer mot njurens yta. Från dessa artärer avgår i 90 graders vinkel afferenta arterioler. Varje afferent arterioler ger upphov till ett nystan av glomerulära kapillärer som dräneras av en efferent arterioler och ett andra kapillärnätverk i form av peritubulära kapillärer. I anslutning till mörgen övergår de efferenta arteriolererna i ett vasa



**Figur 6** Tryckfallet i njurarna sker i afferent och efferent arterioler. Den streckade linjen illustrerar ändringen av kolloidosmotiskt tryck i plasma till följd av filtration och reabsorption.



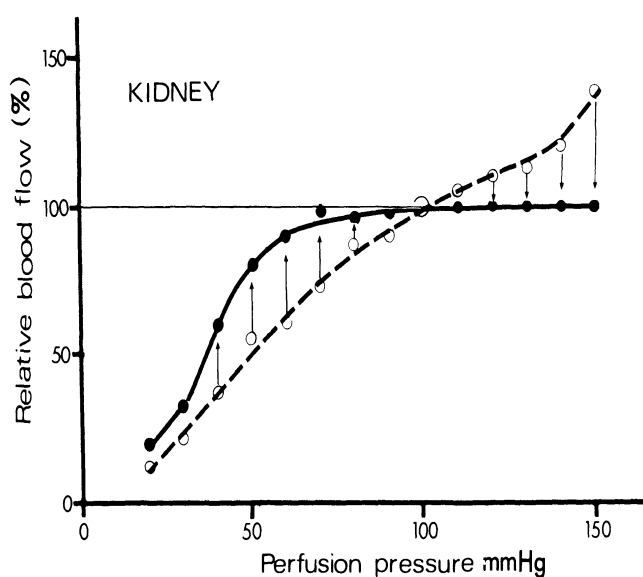
recta system som försörjer njurens märg, och kärlen liknar hästsvansar. Venerna har samma sträckning och namn som artärerna.

Bilden till ovan visar hur det hydrostatiska trycket faller i njurens olika kärl, samt hur det kolloidosmotiska trycket (streckad kurva) stiger p.g.a. filtration i de glomerulära kapillärerna och sjunker då vätskan reabsorberas peritubulärt.

## Urinproduktionen

I våra njurar bildas dagligen 180 liter primärurin genom filtration i glomeruli. Merparten reabsorberas i proximala tubuli (2/3) och den resterande tredjedelen i övriga nefronet så att det normalt återstår 1-2 liter färdig urin. Den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) uppgår till 180 L/dygn eller 125 ml/min.

Såväl GFR som blodflöde hålls relativt konstant även om blodtrycket skulle variera inom ett stort intervall. Fenomenet illustreras i bilden och kallas autoreglering. Autoregleringen beror främst på att kontraktionen i blodkärlens glatta muskulatur beror på tensionen, d.v.s. trycket i kärlen, myogen aktivitet. Dessutom finns andra reglersystem, t.ex. i den juxtaglomerulära apparaten. Om glatt muskel funktionen slås ut med läkemedel så försämras förmågan till autoreglering betydligt.



**Figur 7** Autoreglering av renalt blodflöde och glomerulär filtration. Den streckade kurvan visar vad som först händer när trycket höjs eller sänks och den heldragna linjen vad sker som en följd av autoreglering.

## Vad sker i glomeruli?

De glomerulära kapillärerna är oerhört permeabla för vatten och där i lösta ämnen men större äggviteämnen som albumin passerar praktiskt taget inte alls. Utan denna höga permselektivitet kan inte livet upprätthållas. Om glomeruli skulle likna andra kapillärer så skulle äggviteförlusterna uppgå till ett halvt kilo per dygn! Tabell bredvid visar hur stora mängder som filtreras varje dygn. Det är inte så konstigt att njurarna är fyllda med kontrollsystem.

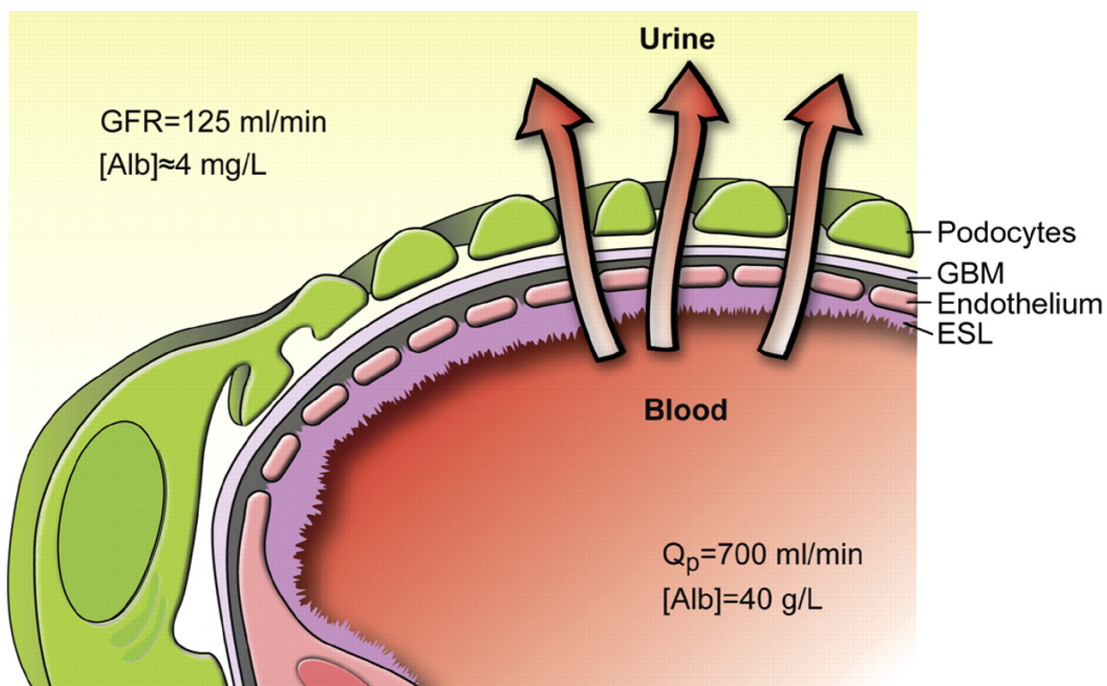
Vi vet inte i detalj vad glomerulis höga

Ämne:	Filtrerad mängd:
Vatten	180 liter
Na	575 g
Cl	692 g
HCO <sub>3</sub>	275 g
K	28 g
Glukos	180 g
Urea	56 g
Albumin	10 g

**Tabell 4** Filtrerad mängd i glomeruli per dygn.

permselektivitet beror på, men det finns betydligt fler och något mindre porer än i andra kapillärer. Det hydrostatiska kapillärtrycket är också betydligt högre än i någon annan kapillärbädd, d.v.s. ca 55 mmHg mot 25-30 mmHg för övriga. Trycket i Bowmans kapsel är cirka 15 mmHg, så det effektiva filtrationstrycket blir cirka 10 mmHg.

Den glomerulära barriären har en fascinerande uppbyggnad, se fig 8, och defekter ger upphov till proteinuri (äggvita i urinen), vilket vi återkommer till. Barriären har fyra viktiga komponenter: Podocyter som är specialutvecklade epitelceller med storleksselektiva membran, ett tjockt basalmembran med komplex uppbyggnad, endotelceller i kapillärväggarna och det ytskikt som bildas av endotelet (ESL/glykocalyx).



**Figur 8 Den glomerulära barriärens komponenter.**

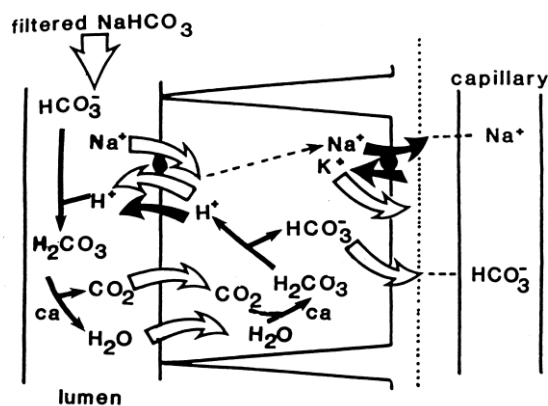
Ämnen passerar beroende på storlek, form och elektrisk laddning. Den glomerulära barriären utgörs troligen primärt av endotelcellernas ytskikt som fungerar som jonbytande gel. Denna "gel" har rikligt med negativa fixa laddningar, cirka 40 mEq/L, vilket leder till att den har en låg koncentration av negativt laddade äggviteämnen som albumin (Donnan jämvikt). Distalt om endotelets ytskikt ligger den sekundära barriären som huvudsakligen är storleksselektiv. Alla ämnen passerar i stort sett fritt upp till riktigt stora proteiner (> 16 Å i molekylradie).

Storleksbarriären utgörs troligen främst av podocyternas slitmembran och möjligen av basalmembranen också. Funktionellt betar sig denna andra barriär som ett membran med ett stort antal små porer (45Å) och ett fåtal något större porer (80Å). En molekyls form kan ha större betydelse än både elektrisk laddning och storlek för dess passage över den glomerulära barriären.

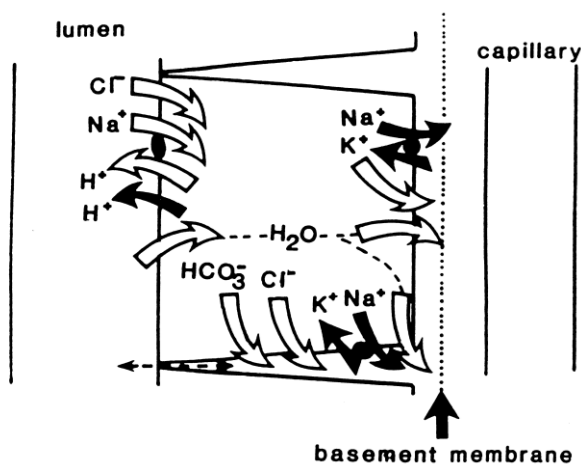
### Vad sker i proximala tubuli?

I proximala tubuli reabsorberas 2/3 av GFR. Det sker genom att cellerna i proximala tubuli är mycket permeabla för vatten. Cellerna innehåller rikligt med Na/K-ATPas men **enbart** på den yta som vetter mot blodkärlen, inget mot lumen. Natrium diffunderar lätt in i cellerna från urinen och kastas ut ur cellerna på blodsidan. Vatten följer med p.g.a. den osmotiska gradienten som uppstår. Salt och vatten passerar därefter in i de peritubulära kapillärerna då de har ett hög kolloidosmotiskt och ett lågt hydrostatiskt tryck. Tidigt i proximala tubuli (S1) reabsorberas nästan all bikarbonat, glukos, aminosyror, protein, och andra "nyttigheter".

**Figur 9** Reabsorption av bikarbonat i proximala tubulis initiala segment, S1.  $\text{H}_2\text{CO}_3$  dissocierar till  $\text{H}^+$  och  $\text{HCO}_3^-$ . Den sistnämnda passerar ut basalt till blodet och protonen pumpas ut, eller byts mot  $\text{Na}^+$ . Karbanhydras (ca) i prox tubuli katalyserar bildningen av  $\text{CO}_2$  och vatten. Koldioxid diffunderar snabbt över cellmembranen. Där finns ca som katalyserar bildningen av  $\text{H}_2\text{CO}_3$  (som dissocierar till  $\text{H}^+$  och  $\text{HCO}_3^-$ , osv.).



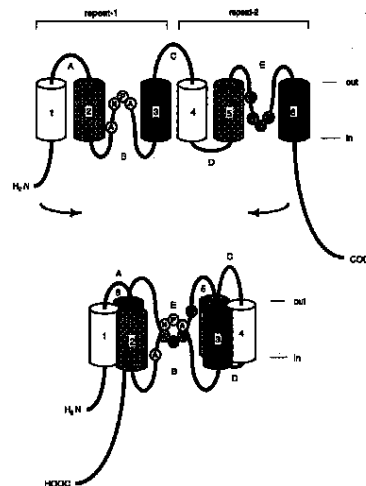
I S1 är membranerna relativt impermeabla för klorid. Därför sker en koncentring av klorid i urinen. Dessutom ökar urinens elektronegativitet p.g.a. de elektrogena carriers som finns (för glukos, etc.).



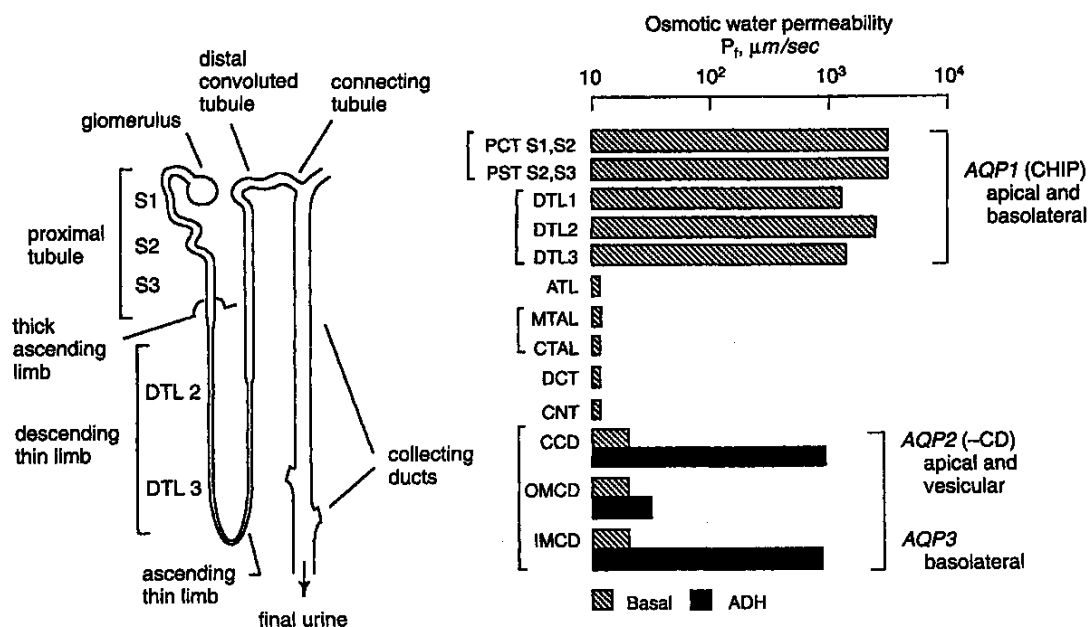
**Figur 10** Mer distalt i prox tubuli ändras membranerna så att de nu är permeabla för klorid, se bild. Nu kan den uppkomna gradienten för  $\text{Cl}^-$  hjälpa till att driva ytterligare transport av salt.

## Aquaporiner

En familj av proteiner som ökar cellmembranens vattenpermeabilitet påvisades första gången 1993 av Peter Agre och medarbetare (Nobelpriset 2003). Bilden till höger visar hur en aquaporin ser ut. Under de år som gått har familjen utökats med fler medlemmar och vår kunskap om dessa aquaporiner har ökat. Anledningen till att proximala tubuli har så hög vattentransport är att cellerna är rikligt försedda med aquaporiner.



**Figur 11** Aquaporinets struktur. Central i nedre bilden syns själva "vattenporen".



**Figur 12** Distribution av aquaporiner utefter nefronet. AQP1 finns normalt i stor frekvens i proximala tubuli och nedåtgående Henles loop. I samlingsrören finns främst de ADH-beroende AQP2 proteinerna.

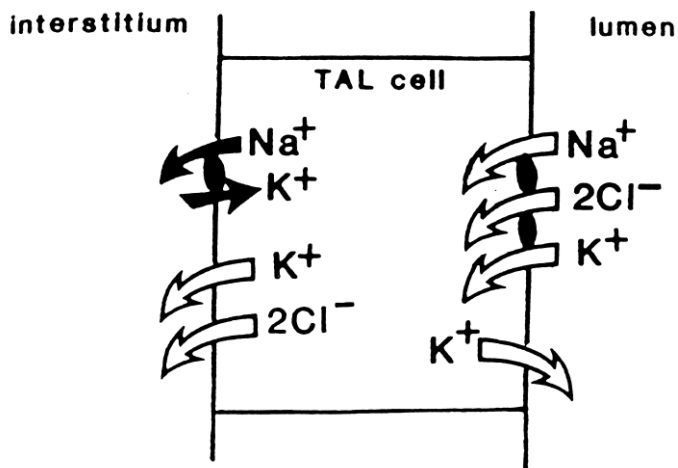
## Henles tunna loop

60 liter urin per dygn passerar ner genom Henles slynga ("loop of Henle") in i njurmärgen som innehåller en hög salthalt. Osmolariteten kan stiga i papillen till 1200-1400 mOsm (nästan fem gånger högre än fysiologisk osmolaritet, 290 mOsm). Det osmotiska tryck som blir följden av den höga salthalten driver ut hälften av vattnet ur den nedåttigande delen av Henle och in i Vasa recta. Därefter försvinner de aquaporiner som gjort det möjligt att föra ut vatten ur den nedåttigande delen av Henle. Den uppåttigande delen saknar praktiskt taget vattenpermeabilitet. I stället diffunderar och pumpas salt ut.

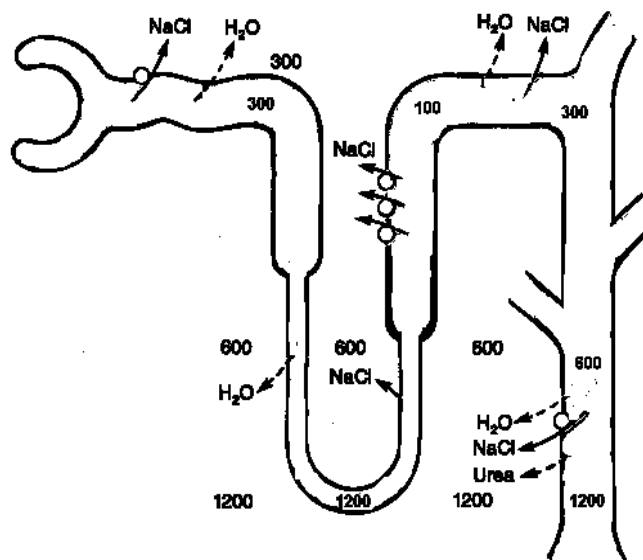
### ***Tjocka Ascenderande delen av Henles Loop, TAL***

I yttre märgen övergår slyngan till den tjocka delen av Henle (TAL) som har celler fullproppade med mitokondrier. Här transporteras effektivt salt från lumen till märgens interstitium och det är dessa celler som skapar märgens hyperosmolära miljö. Det aktiva steget är återigen Na/K-ATPas som sitter basalt men dessa celler är i stort sett icke permeabla för joner. Det krävs därför ett speciellt transportprotein för att Na-2Cl-K ska kunna komma in i cellen och kastas ut basalt. Varje cell pumpar så effektivt att den upprätthåller en osmotisk gradient om 200 mOsm mellan lumen och vävnad (= 4 000 mmHg !!).

TAL-regionen är känslig för ändringar i blodflöde och syrgastryck eftersom blodflödet är begränsat, syrgastrycket sänkt p.g.a. motströmsutbyte i vasa recta och cellerna har ett stort syrgasbehov. När urinen lämnar TAL är den **alltid hypoosmolär** (100 mOsm).



**Figur 13** Cellerna i den tjocka delen av Henle, TAL-cellerna, har ett särskilt transportprotein lument, Na-K-2Cl. Basalt finns rikligt med Na-K-ATP-as som skapar en gradient om 200 mOsm



**Figur 14** Osmolaritet utefter nefronet. Urinen är alltid hypoosmolär vid ingången till distala tubuli (100 mOsm. Bilden visar förhållandena vid maximal antidiures.

## ***Distala tubuli och samlingsrören***

I denna del av nefronet regleras den finala sammansättningen av urinen vad avser volym, osmolaritet, surhetsgrad och elektrolytsammansättning. I distala tubuli diffunderar  $\text{Na}^+$  in i s.k. **principalceller** och dessa celler utsöndrar också kalium. Transporten av  $\text{Na}^+$  från lumen skapar en negativitet i lumen på mellan  $-10$  och  $-100$  mV. Denna negativitet driver transporten av  $\text{Cl}^-$  från urinen in i cellerna och kalium ut ur cellerna till urin (genom specifika jonkanaler). Hela processen drivs av Na/K-ATPas. ”**Intercalated cells**” utsöndrar protoner via ett lument H<sup>+</sup>-ATPas. Protonerna buffras i urinen av ev. kvarvarande bikarbonat, ammoniak och  $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ . Även denna transport gynnas av lumens elektronegativitet. Utsöndringen av kalium och protoner kan således påverka varandra sekundärt till ändring av lumens negativitet. Kraftig kalium sekretion gör att lumen blir mer neutralt vilken hämmar utsöndringen av  $\text{H}^+$ . Vidare kan antalet öppna kloridkanaler kan öka till följd av salt och/eller vattenbrist. På samma sätt öppnas fler kaliumkanaler av aldosteron vid hyperkalemi. Aldosteron ökar även Na-kanalerna vilket ökar negativiteten i lumen, se nedan.

## ***Njurmärgen***

I märgen finns en gradient med en osmolaritet upp mot 1200-1500 mOsm/L. Ju större gradient desto bättre kan en mindre volym koncentrerad urin utsöndras. Människan är inte på något sätt världsmästare på att koncentrera sin urin, se tabellen till höger. Hur skapas gradienten?

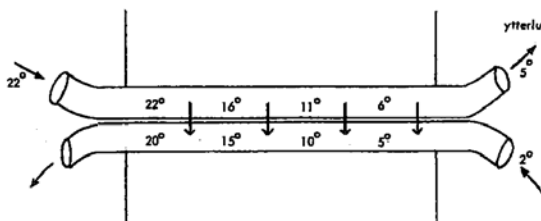
Djur	Max mosm/L	Max U/P-osm
Bäver	520	2
Gris	1100	3
Människa	1400	4
Vit råtta	2900	9
Katt	3100	10
Kangaroo rat	5500	14
Hopping mus	9400	25

**Tabell 5** Olika arters förmåga att koncentrera urin.

## ***Motströmsutbyte***

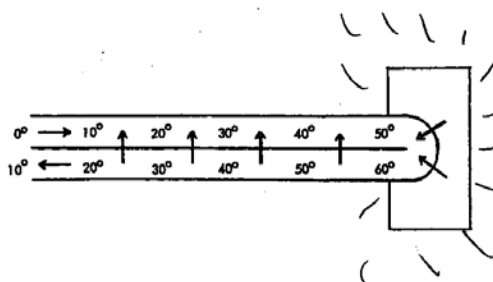
**Figur 15** En vanlig värmeväxlare.

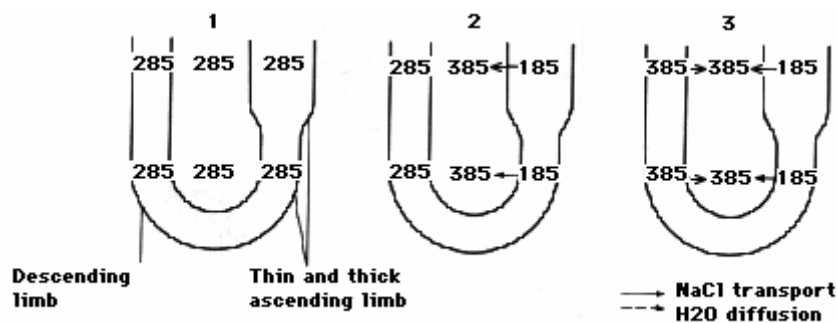
Energien från den varma innerluften värmer upp den kalla ytterluften som är ordentligt tempererad när den kommer in i rummet.



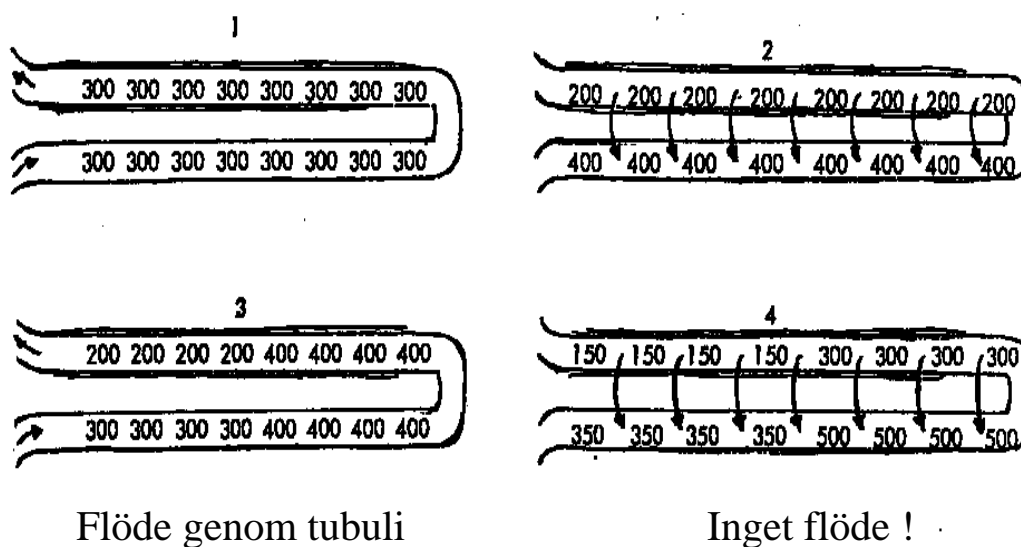
**Figur 16** En värmekälla i botten på ett

U-rör vars skänklar löper intill varandra. Vi får en gradient liknande den vi ser i njurmärgen. Värmekällan” är TAL-cellerna, vars aktiva Na/K-ATPas skapar gradienten i njurmärgen.





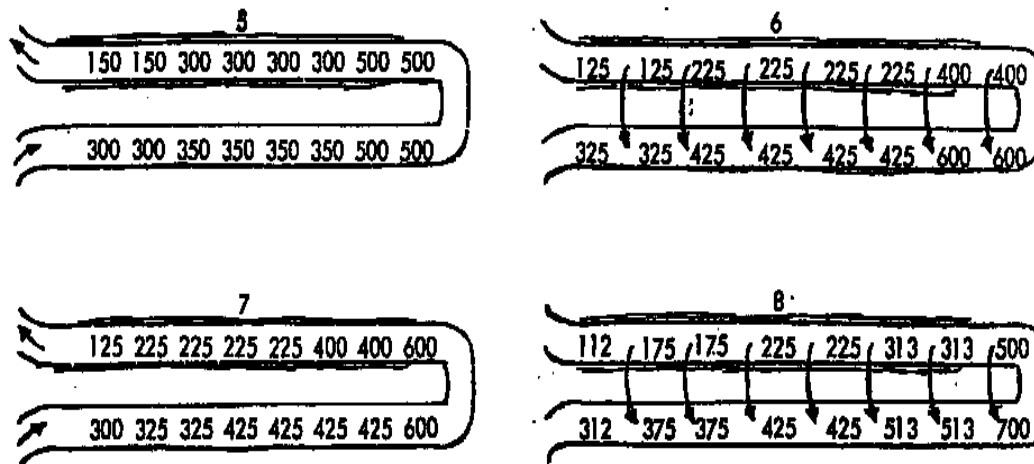
**Figur 17** Bilden ovan visar hur isoton lösning finns i descenderande, ascenderande Henle, samt i interstitiet. Skiss 2 illustrerar hur TAL-cellerna skapar en osmotisk gradient över cellmembranen om 200 mOsm. Även den tunna ascenderande delen av Henle kan ha en gradient om 200 mOsm mellan lumen och interstitiet, men de cellerna kan inte själva skapa gradienten. Skiss 3 visar vad som sker efter att vatten lämnat den descenderande delen av Henle. Eftersom den descenderande delen av Henle har hög vattenpermeabilitet sker en snabb utjämning mellan dess lumen och interstitiet.



Flöde genom tubuli

Inget flöde !

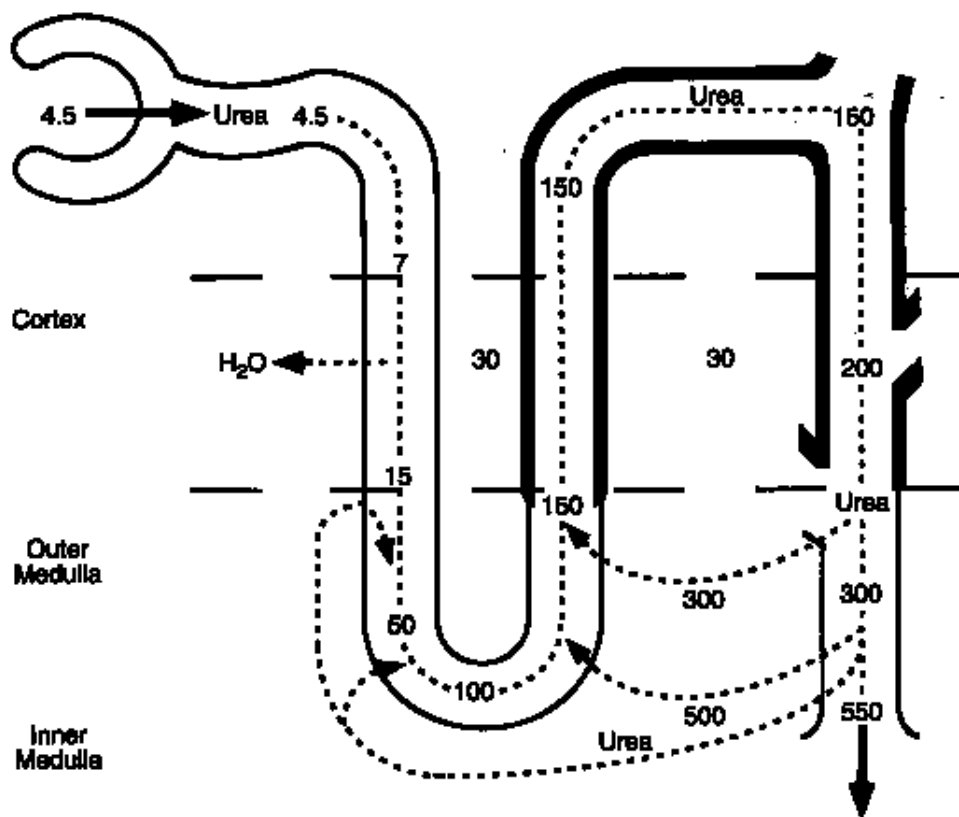
**Figur 18** Först rinner isoton koksalt genom U-röret (Henels loop). Osmolariteten är 300 mOsm och om vi nu tänker oss att flödet upphör och TAL-cellerna arbetar tills de skapat en gradient om 200 mOsm mellan lumen och interstitium (som snabbt utjämnas med nedåttstigande skänkel). Då har vi 200 mOsm i den uppåttstigande och 400 i den nedåttstigande skänkeln. Flödet startar och stannar. TAL får återigen arbeta och vi har nu början till en gradient.



Flöde genom tubuli

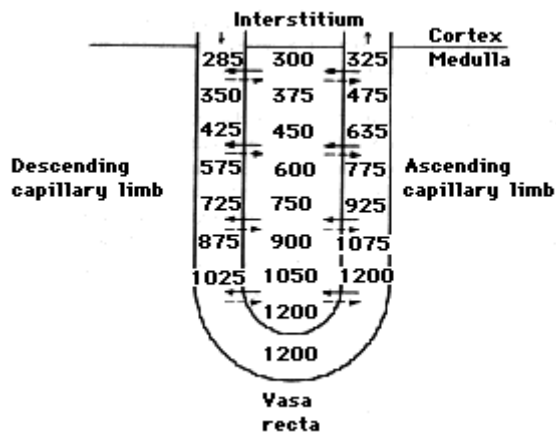
Inget flöde !

**Figur 19** Vi fortsätter så den principiella uppdelningen mellan flöde och ekvibrering. I verkligheten sker naturligtvis inga avbrott av flöde och TAL-cellerna finns inte i den inre mörgen, men principen gäller.



**Figur 20** Extra osmoler i form av urea tillförs från finala samlingsrören till inre njurmärgens interstitium i närvaro av ADH.





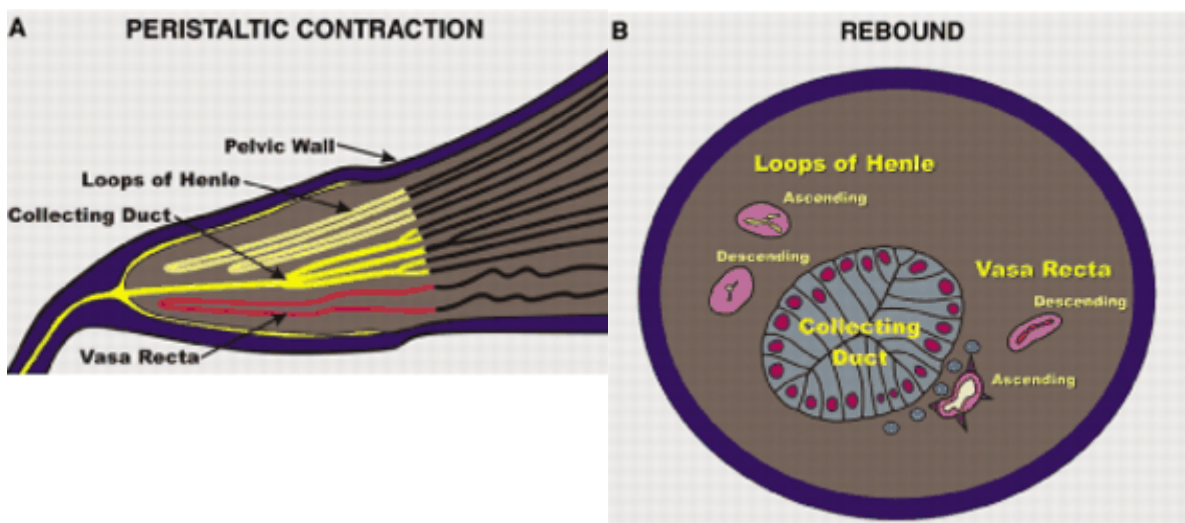
**Figur 21** Transport av salt (grå pil) och vatten (svart pil) över vasa rectas endotelcellsväggar.

### Vasa Recta

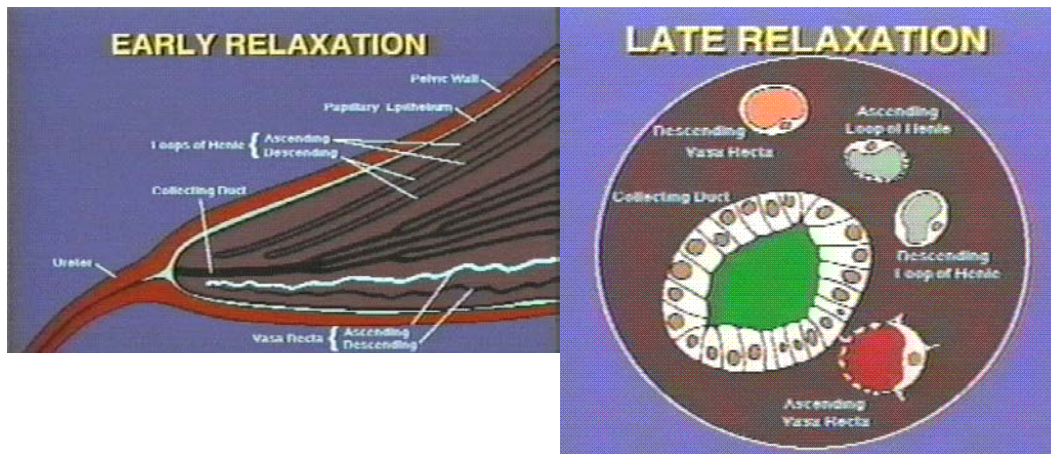
Eftersom salt och vatten lämnar tubuluslumen och går till interstitiet så måste det transporteras därifrån. Det sker med hjälp av ytterligare en motströmsmekanism, vasa rectakärlen. Vasa Recta får cirka 2 % av renalt plasmaflöde, d.v.s. cirka 15 ml/min. GFR är 125 ml/min och maximalt reabsorberas 1/3 av GFR i mörgen, dvs cirka 40 ml/min. Blodflöde ut ur mörgen är således tre gånger inflödet. Det finns också tre gånger fler uppåtstigande (venösa) skänklar av vasa recta än nedåtstigande.

Det blod som lämnar njurmörgen via vasa recta är "nästan" isotont. Om urinen är hypertont (som den oftast är) så är vasa rectas plasma lätt hypoton. Omvänt utsöndras utspädd urin så är vasa recta lätt hypertont. Skillnaden i in- och utflöde i vasa recta varierar också av samma skäl.

Hur sker transporten av vätska från njurmörgens interstitium till Vasa Rectas lumen? Denna fråga var länge svår att besvara med uppmätta hydrostatiska och kolloidosmotiska tryck. Svaret tycks vara att njurarnas papiller har kontraktile egenskaper och att Vasa Recta är uppspant med kollagena trådar. Kontraktionen tömmer blodkärl och nefron i distal riktning. Vid relaxationen öppnas momentant vasa recta med ett kraftigt hydrostatiskt "undertryck" som får interstitialvätska att flöda in i blodkärlet. Perfusion kommer igång och allt börjar om igen, vg se figur.



**Figur 22** Kontraktion av en av njurens papiller varvid lumen töms. Observera ascenderande vasa rectas förankringstrådar.



**Figur 23** I den tidiga relaxationsfasen flödar interstitialvätska in i den ascenderande delen av Vasa Recta. Några sekunder senare sköljs vätskan bort av blod och övriga strukturer fylls av urin respektive blod.

### ***Final urin***

Urinvolymen är normalt 1½-2 liter per dygn men kan variera mellan ½ till 20 liter! Osmolariteten kan regleras mellan 60 - 1400 mOsm och pH mellan 4.5 - 8.2 (oftast kring 6). Vad som utsöndras i urinen beror till stor del på kosten, men hälften utgörs normalt av urea (15-30 g/dygn) och resten diverse saltföreningar. Normalt finns endast spårmängder av protein och glukos. Natriumkoncentrationen är normalt <20 mM. Det finns dessutom ett litet antal celler i urinen men normalt inga bakterier.

### **Reglering av urinutsöndring**

Naturligtvis är det av yttersta vikt för vår överlevnad att utsöndringen av urin är väl reglerad. Det finns flera olika regleringsystem som medverkar för att ge en optimal kontroll.

### ***Myogen autoreglering***

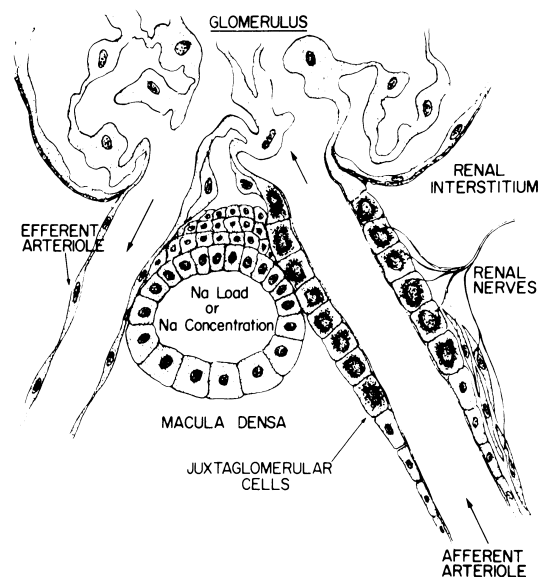
En viktig mekanism beskrevs tidigare nämligen myogen autoreglering. Njurarna är dessutom innerverade av *sympatiska nervfibrer* och vid aktivering (t.ex. vid svår stress, "flykt") så minskar blodflödet, men den glomerulära filtrationen, GFR påverkas i obetydlig grad.

### ***Glomerulo-tubulär balans***

En intressant kontrollmekanism är inbyggd i njurens blodkärlssystem, med de dubbla kapillärbäddarna. Om GFR av någon anledning skulle öka så koncentreras blodets plasmaproteiner och de peritubulära kapillärerna får då ett förhöjt kolloidosmotiskt tryck. Ökat GFR ger därför automatiskt upphov till en ökad reabsorption, men det blir ingen 100%-ig kompensation.

## Den juxtaglomerulära apparaten

visas på bilden till höger. Distala tubulus tar kontakt med sin glomerulus och skapar en speciell kontrollstation. Notera att tubuluscellerna har förändrats till speciella macula densa celler som fungerar som NaCl sensorer (med hjälp av det Na-2Cl-K transportprotein som nämndes på sidan 13). Den afferenta arteriolens glatta muskelceller innehåller här rikligt med korn, granulae, som i sin tur innehåller ett hormon, renin. Dessa juxtaglomerulära celler är också rikligt innerverade av sympatiska nervtrådar. Även den efferenta arteriolen ligger dikt an mot macula densa celler.



Figur 24 Den juxtaglomerulära apparaten.

**Tubuloglomerulär feedback, TGF** är en mekanism som fungerar så att macula densa cellerna känner av förändring i NaCl halten i filtratet, när denna är hög pga högt flöde (höjt GFR) så kan detta bero på att pga det höga flödet har inte NaCl hunnit tas upp längs tubuli, macula densa frisätter då vasokonstriktorsubstans (trol ATP) som gör att afferent arteriol kontraheras och GFR normaliseras. Tvärtom sker vid lågt flöde/låg NaCl halt. Dessutom påverkas RAAS.

## Renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS)

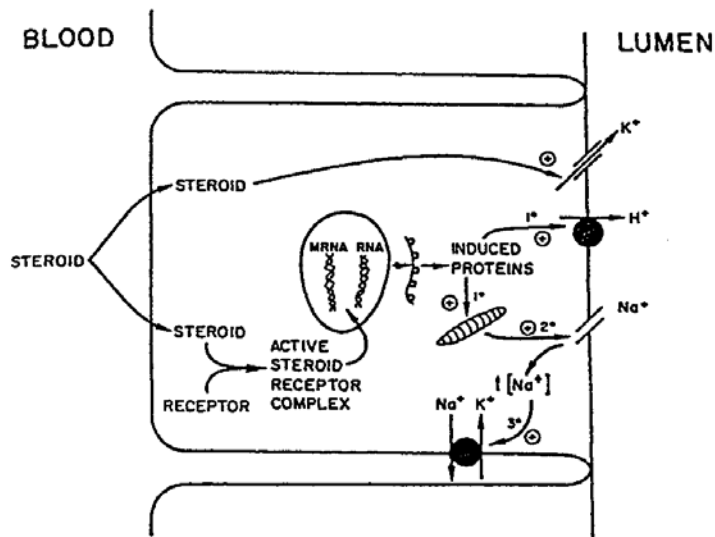
Den juxtaglomerulära apparaten ger upphov till en ökad reninfrisättning om trycket i den afferenta arteriolen minskar, om mängden av NaCl minskar i macula densa eller om aktiviteten ökar i de sympatiska nervfibrerna. Mindre renin frisättes av det omvända men dessutom minskar reninfrisättningen till följd av ökad halt av angiotensin II eller förmaksnatriuretisk peptid (ANP). Förutom renin frisätts även NO och prostacyclin som ger lokal vasodilatation av den afferenta arteriolen. I blodet finns angiotensinogen som spjälkas av renin till angiotensin I som är relativt inaktiv. På endotelcellerna finns rikligt med ett annat enzym "angiotensin converting enzyme", ACE, som bildar angiotensin II.

## Angiotensin II

Angiotensin II har många effekter, bl.a. törst, frisättning av aldosteron och vasokonstriktion. Normalt när renin finns i relativt låg koncentration så sker vasokonstriktionen främst på den efferenta arteriolen vilket ger ett ökad glomerulärt kapillärtryck. Den afferenta arteriolen blir dessutom lätt dilaterad av NO och prostacyclin. Hög koncentration av renin (och angiotensin) ger sänkt glomerulärt kapillärtryck, sänkt GFR, samt en vasokonstriktion i övriga kärlbäddar. Det är dock främst genom de centrala effekterna på vasomotorcentra som blodtrycket höjs. Dessutom ökar angiotensin reabsorptionen av natrium i proximala tubuli. En viktig reglermekanism finns då angiotensin även frisätter prostacyclin och minskar reninfrisättningen (negativ feedback) samt ökar frisättningen av ANP vilket leder till trycknatriures samt neg feedback på Ang II frisättning.

### Aldosteron

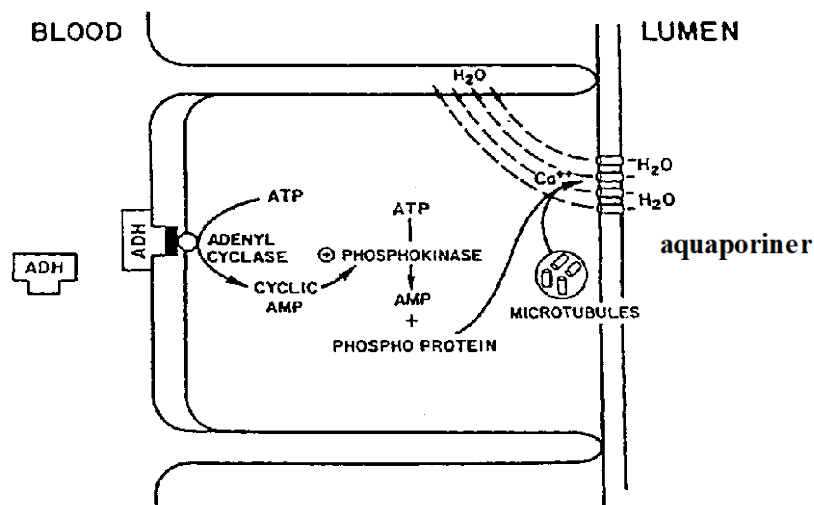
Angiotensin frisätter aldosteron från binjurarna. Hormonet påverkar i sin tur njurarna till att "spara på salt och slösa på kalium och syra". Aldosteron påverkar cellerna i samlingsrören omedelbart så att kalium lättare läcker ut i urinen. Därefter påverkar den cellernas proteinsyntes så att det bl.a. bildas fler natriumkanaler luminalt, vilket gör lumen mer negativt se sidan 13. Dessutom ger aldosteron ökad protonpumpaktivitet, ökad metabolism och ökad Na-K-ATPas aktivitet.



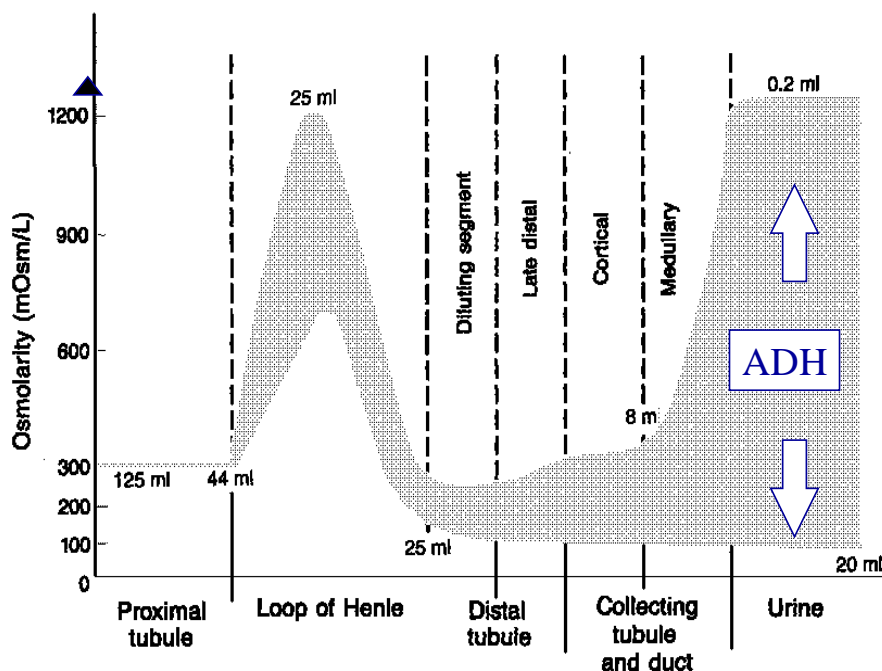
**Figur 25** Aldosterons effekter på celler i samlingsrören. 1. En omedelbar ökning av K-permeabilitet. Via proteinsyntes 2. ökad aktivitet av protonpump 3. Ökad Na-permeabilitet och 4. ökad metabolism.

### Antidiuretiskt hormon, ADH

Antidiuretiskt hormon, även kallat vasopressin, består av 9 aminosyror. Hormonet bildas i hypothalamus och transporteras till bakre hypofysloben där dess frisättning regleras av blodets osmolaritet via osmoreceptorer, hjärtats volymreceptorer och baroreceptorer. ADH har en kort halveringstid (10-15 min) och metaboliseras i lever och njure. Det är effektivt endast från blodbanan. Utan ADH kan inte vatten lämna distala tubuli och samlingsrören vilket ger mycket stora urinvolymer (20 L/dygn). ADH är det absolut viktigaste reglersystemet när det gäller kroppens volym och osmolaritet.



**Figur 26** Effekter av ADH på celler i samlingsrören.



Figur 27 Förändring av urinvolymer och osmolaritet beroende på ADH-nivån.

### Förmaksnatriuretisk peptid, ANP

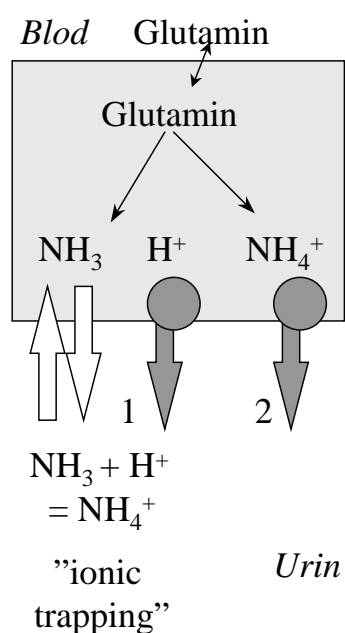
Från hjärtat förmak frisätts en peptid, ANP, som svar på ökad blodvolym. Peptiden ger upphov till ökade natrium och vattenförluster i njurarna via flera olika mekanismer. ANP anses vara av betydelse när vår blodvolym är ökad (t.ex. vid hjärtsvikt), men den har ingen större betydelse för njurarnas normala funktion.

### Kroppens elektrolyter

Njurarna ansvarar för att kroppens elektrolyter hålls inom snäva koncentrationsintervall. Det gäller inte minst kroppens syra-bas-balans.

### Syra-bas balansen

Njurarna har en viktig roll i syrabas-balansen. Normalt bildas 15 - 20 mol syra per dag merparten i form av koldioxid som andas ut. Dagligen bildas dock cirka 1 mmol/kg (d.v.s. 70 mmol/d) icke-flyktiga syror som måste utsöndras i urinen. Blodets pH hålls helt konstant kring 7.40, d.v.s.  $[H^+] = 10^{-7.4} = 40 \text{ nM}$ . Samtidigt måste det bikarbonat som förloras i primärurin tas tillbaka då  $HCO_3^-$  är helt avgörande för blodets buffertkapacitet. Urinens viktigaste buffert är **ammoniak** som bildas i njurarna från glutamin och vars syntes efter ett par dagar kan ökas från 50 till 500 mmol/dygn. Urinen kan således innehålla allt mer salmiak,  $NH_4Cl$ . Näst viktigast är **fosfat** som normalt erhålls i överskott via vår diet och som kan buffra cirka 20 mmol per dygn.



Figur 28 Ammoniak i urin.

## Kalium

Totalt finns cirka 50 mmol/kg kalium i vår kropp, varav 98 % finns intracellulärt (konc. 140 mM). Det dagliga intaget av kalium är cirka 100 mmol och 92 % utsöndras via njurarna. Cellens potentialskillnad bestäms av Nernst ekvation.

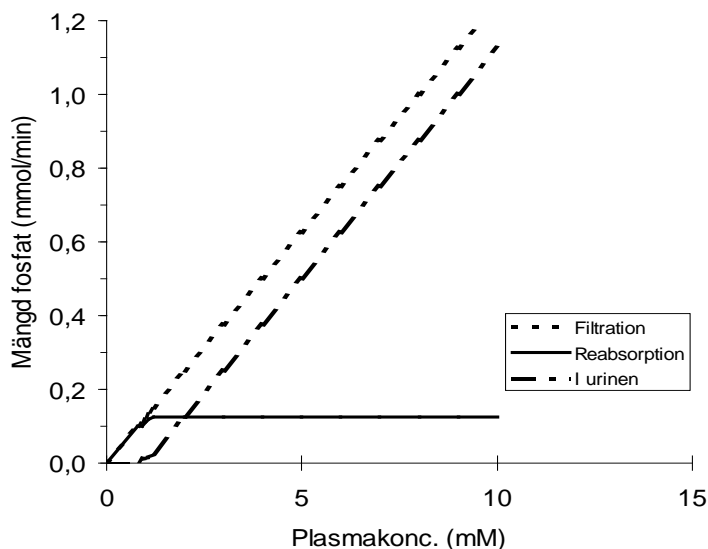
$$E_K = -61 \text{ mV} \cdot \log\left(\frac{K_{in}}{K_{out}}\right)$$

**Ekvation 3** Nernst ekvation.

Normalt är plasmakoncentrationen cirka 4 mM och potentialskillnaden -94 mV. Om plasmakoncentrationen sjunker med 2 mM så blir potentialen -112 mV, en ökning till 8 mM i plasma ger en potential om -75 mV. Naturligtvis ger därför varje förskjutning av plasmakoncentrationen för kalium upphov till allvarliga störningar i all retbar vävnad (muskler, hjärta, hjärna). Vanligaste dödsorsak är rytmrubbningar i hjärtat. På sjukhus är man alltid försiktig och ändrar kaliums koncentration långsamt.

## Fosfat

Utsöndring av fosfat regleras i proximala tubuli genom att cellernas maximala förmåga att ta upp fosfat från urinen styrs. Parathyroideahormon, PTH, är ett exempel på ett hormon som minskar upptaget vilket leder till mer fosfat i urinen.



**Figur 29** Fosfat som inte är proteinbundet filtreras fritt i glomeruli och mängden är direkt proportionell mot GFR och plasmakoncentrationen av fosfat. Fosfat reabsorberas till dess att transportmaximum (Tm) har uppnåtts, därefter återfinns fosfat i urinen i direkt relation till plasmakoncentrationen.

## Njuren som endokrint organ

Njurarna har flera endokrint aktiva substanser som: erytropoetin (EPO), aktivt Vitamin D<sub>3</sub>, renin - angiotensin - aldosteron, kinin, arachidonsyrederivat, endotelin, EDRF (NO), medullipin, m.m.

### *Erytropoetin, EPO*

EPO är ett glykoprotein med 165 aminosyror (MW = 34 000 dalton varav 40% kolhydrat) som till 90% bildas i njurarna. Utan EPO blir hemoglobinhalten i blod, Hb inte mer än 50-60 g/l (mot 140 g/l normalt). EPO bildas troligen i celler nära peritubulära kapillärer i TAL-regionen (tjocka uppåtstigande delen av Henle). Den aktuella hypotesen menar att TAL fungerar som syrgassensor, signalerar bl.a. med PGI<sub>2</sub> (prostacyklin) till närliggande celler, EPO bildas & frisätts, Hb stiger, mer syrgas till TAL.

### *Vitamin D<sub>3</sub>*

Vitamin D omvandlas i levern till 25-OH-D och i friska njurar antingen med hjälp 1-hydroxylas till aktivt vitamin D<sub>3</sub> (1,25-OH-D), eller till inaktivt 24,25-OH-D. Vitaminet är kraftigt proteinbundet i plasma och har följande effekter: Det stimulerar upptag av Kalcium (och fosfat och Mg) från tarm. Det påverkar kollagensyntes och stimulerar osteocyter till ökat PTH-svar. En normal benmineralisering kräver D-vitamin, annars uppträder "engelska sjukan" (rakit).

### *Parathyroidea hormon, PTH*

PTH bildas inte i njurarna men har viktiga njureffekter. PTH (MW = 9600 dalton, 84 aminosyror) bildas i huvudcellerna i parathyroidea. Det frisätts av lågt S-[Ca] och stimulerar till ökning av [Ca] genom: ökad benresorption, samt njureffekter i form av: ökad vitamin D<sub>3</sub> produktion, ökad Ca- reabsorption, ökad utsöndring av fosfat.

## Urinvägarna & blåstömning

Uretären (urinledaren) för urinen från njurbäckenet till urinblåsan med hjälp av kraftiga peristaltiska vågor som tydligt syns om denna del av kroppens friläggs, t.ex. vid en operation. Uretären är innerverad och stopp i form av njursten framkallar som alla vet våldsamma krampartade smärtor. Uretären går snett in i nedre bakre delen av urinblåsan och konstruktionen fungerar som en backventil.

### *Miktion*

Urinblåsan är försedd med sträckreceptorer i väggen. Fyllnad av urinblåsan leder till en sensorisk signal via parasympatiska nervtrådar till ryggmärgen. En spinal reflexbåge för signalerna vidare ut via parasympatiska efferenta banor som omkopplas i blåsväggen och aktiverar detrusor muskulaturen. När väl kontraktionen har startat är den svår att stoppa, då den är självgenererande. Kontraktionen stimulerar sträckreceptorerna som aktiverar reflexbågen ytterligare, o.s.v. När blåstömningen (miktionen) är avslutad är blåsan nästan helt tömd. Den miktionsreflex som här beskrivits är ju helt automatisk och så är den också hos



bebisar och efter vissa ryggmärgsskador. Normalt finns emellertid en stark hämning av reflexen på ryggmärgsnivå. Vår hjärna ger ständigt order om att "hålla tätt". När blåsan fyllts med 2½ dl räcker inte den vanliga hämningen till och vi blir då medvetna om behovet. Miktionsreflexen kan undertryckas, men nästa gång blir signalen starkare, och starkare, och .... när urinblåsan innehåller mer än 4 dl urin finns det inget viktigare att tänka på än hur man ska få tag på en toalett. Vid prostataförstoring och vissa neurologiska och psykiatriska störningar kan urinblåsan rymma betydligt större volymer upp mot ett par liter.

## Farmakologi

### *Diuretika*

**Osmotisk diures** framkallas av glukos, mannitol, m.m. Mer osmolära partiklar i urinen gör att reabsorptionen av vatten blir mindre effektiv. Det leder även till en vasodilatation av vasa recta, en minskad medullär osmotisk gradient och kan ge en kraftigt ökad diures.

**Karbanhydrashämmare** hämmar  $\text{NaHCO}_3$  reabsorptionen i proximala tubuli, samt karbanhydras i övriga kroppen. Det är ett svagt diuretikum med risk för biverkningar.

**Malnutrition, proteinfattig kost** leder till en minskad mängd urea i kroppen. Det leder till en minskad medullär gradient, nedsatt urinkoncentrationsförmåga och ökad diures.

**Tiazider** är vanliga medelstarka diuretika som blockerar en  $\text{NaCl}$  symport i distala tubuli. De har dessutom en svagt hämmande effekt på karbanhydras. De minskar  $\text{Ca}$ -utsöndringen men ger förluster av  $\text{K}$  &  $\text{Mg}$ . De minskar utsöndringen av urat och ger en något ökad risk för diabetes.

**Loopdiuretika**, t.ex. furosemid, är numera den vanligaste vätskedrivande medicinen. Den är kraftfull och verkar genom att hämma  $\text{Na-2Cl-K-}$  transporten i TAL och även i JGA. De ger ökade  $\text{Ca}$ -förluster, ökad  $\text{K}$  förlust, ökad  $\text{Mg}$  förlust, men minskad utsöndring av urat och är sannolikt ej diabetogena.

**Kaliumsparande diuretika** är svaga, med verkan i de kortikala samlingsrören. Det rör sig om aldosteron antagonister (t.ex. spironolakton) som blockerar aldosterons effekter, d.v.s. ger upphov till minskat  $\text{Na}$  &  $\text{H}_2\text{O}$  upptag, samt ökat  $\text{K}$  och  $\text{H}$  upptag. Det kan också vara andra typer av Kaliumsparare, t.ex. amilorid, som blockerar  $\text{Na}$ -kanaler i samlingsrören vilket ger ökade  $\text{Na}$  och  $\text{H}_2\text{O}$  förluster och minskade förluster av  $\text{K}$ ,  $\text{Mg}$ ,  $\text{Ca}$ .

### *ACE-hämmare och angiotensin II receptor-1 blockerare*

Först kom ACE-hämmarna. De är effektiva blodtryckssänkare och innebär att halten av angiotensin II effektivt sänks. De har dessutom njurspecifika effekter eftersom renin angiotensin systemet är viktigt för njurarnas lokala kontroll. Till skillnad från andra blodtrycksmediciner (t.ex. kalciumantagonister) så sänker ACE-hämmarna det glomerulära kapillärtrycket. Detta är sannolikt orsaken till de positiva njurskyddande effekter vid t.ex. diabetes som visats för dessa substanser. Hämning av ACE ger andra effekter än sänkning av angiotensin II. ACE behövs också för att bryta ner



bradykinin och andra kininer och halterna av dessa ämnen ökar när man tar ACE-hämmare.

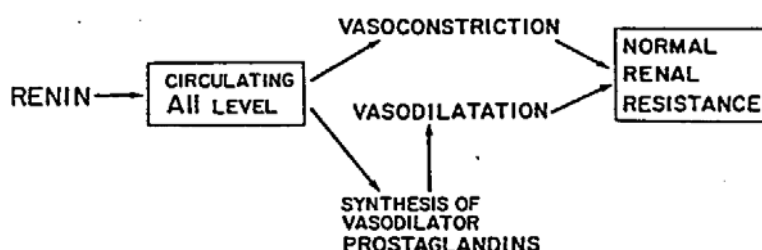
Angiotensin receptor blockerarna (ARB) utgör en mer selektiv grupp läkemedel eftersom de blockerar AT1 receptorn. ARB har liknande effekter som ACE-hämmare, men färre biverkningar. Det finns ARB med indikationen renoprotektion, vilket främst är visat vid njurskada sekundärt till diabetes mellitus typ II.

Nedan beskrivs riskerna med antiinflammatoriska läkemedel av typ NSAID till patienter med hjärtsvikt.

### ***NSAID till patienter med hög halt cirkulerande renin***

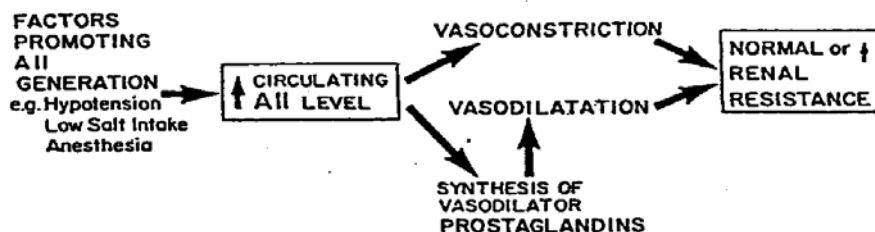
NSAID kan få patienter med höga halter cirkulerande angiotensin II (t.ex. vid hjärtsvikt) att sluta kissa eller i värsta fall att sluta andas! De tre figurerna nedan beskriver mekanismerna bakom en sådan utveckling.

#### **A. BASAL STATE**

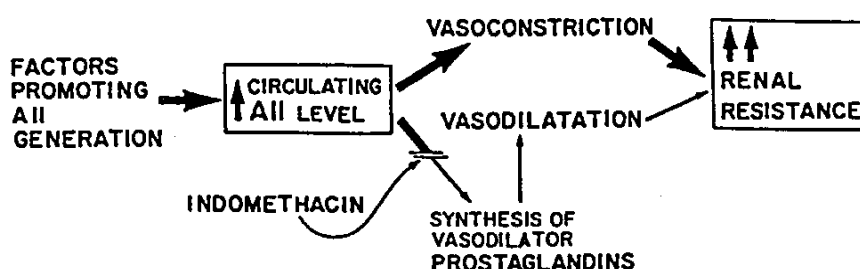


**Figur 30** Först ser vi situationen i en frisk människa. Effekten av angiotensin balanseras av prostacyclin.

#### **B. INCREASED CIRCULATING AII LEVEL**



**Figur 31** Vid t.ex. hjärtsvikt som behandlas med diuretika så ökar angiotensin II halten och även halten av prostacyclin. Det leder till en (lätt) sänkning av njurfunktionen.



**Figur 32** Om nu patienten får NSAID så slås balansen mellan angiotensins konstriktion och prostacyclinets vasodilatation ut. Resultatet blir en kraftig effekt på njurfunktionen, som minskar. Minskat GFR kan inom loppet av ett par dagar ge stora ödem. Om det vill sig riktigt illa och patienten inte söker hjälp så kan det utvecklas till ett livshotande lungödem.

### ***Läkemedel vid nedsatt njurfunktion***

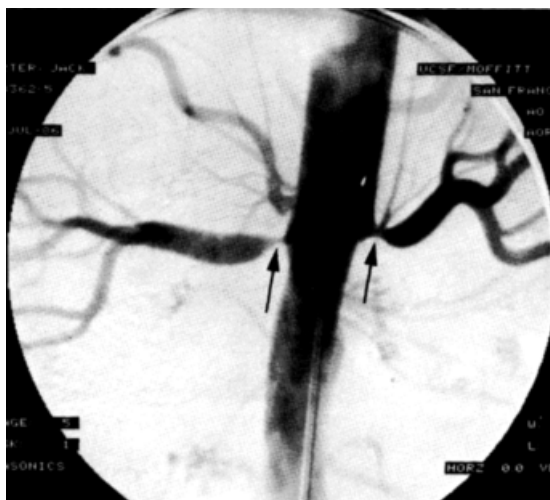
Sänkt njurfunktion har stor betydelse för många läkemedel farmakokinetik. Det innebär att dosintervallen ofta måste förlängas, vissa medicinen kan t.ex. ges en gång om dagen i stället för tre.

### **Njurfunktion, undersökningar**

Det finns flera viktiga undersökningsmetoder som används i klinisk praxis.

#### ***Renal angiografi***

Vid renal angiografi går man in med en liten kateter i ena ljumskartären. Katetern förs upp i aorta ovanför njurartärvågarna och kontrastmedel sprutas in. Undersökningen kan göras mer selektiv genom att spruta kontrast direkt in i ena njurartären och då kan tekniken kombineras med att man för upp en ballongkateter. Genom att blåsa upp ballongen kan man få bort förträngningar (stenoser) utan att behöva operera.



**Figur 33** Renal angiografi som visar bilaterala njurartärstenoser..

#### ***Datortomografi och ultraljud njurar & urinblåsa***

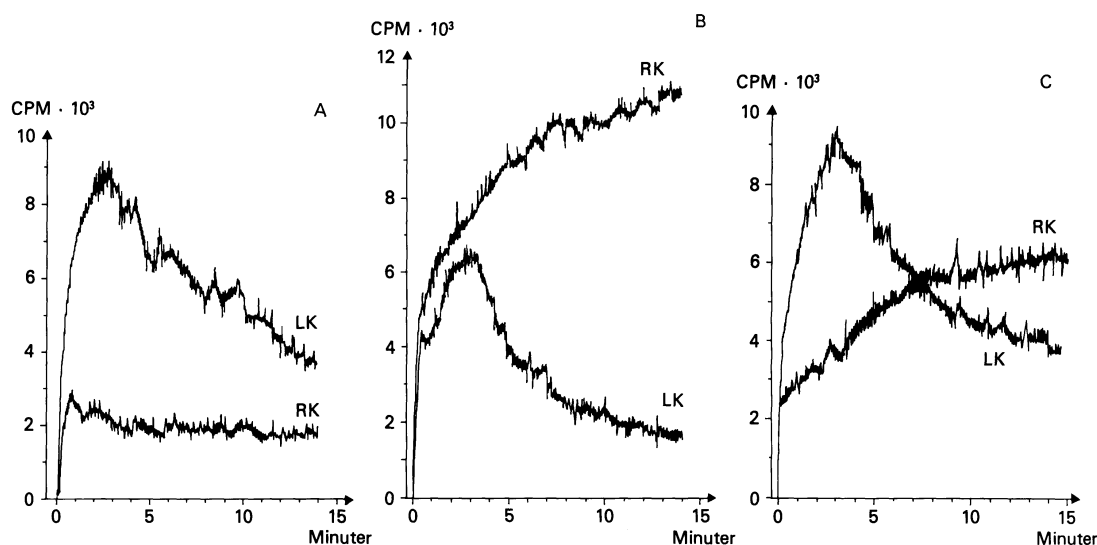
Datortomografi och ultraljud är i dag rutinmetoder för att undersöka njurarna inte minst i jakten på tumörer, cystor eller avflödeshinder.

#### ***Njurbiopsi***

För att ställa diagnos vid njursjukdom är det oftast nödvändigt att ta ett prov av njurvävnad. Det sker vanligen med hjälp av ultraljud då en biopsinål förs in från ryggen in i den ena njurpolen, oftast i vänster njure. Vävnaden undersöks i mikroskop och diagnosen blir vägledande för vilken typ av terapi som bör användas.

#### ***Renogram***

Vid renogram sprutas en ofarlig radioaktiv isotop intravenöst och radioaktiviteten registreras med två externa detektorer över vardera njuren. Metoden ger en uppfattning om njurarnas uppladdning och utsöndring av isotop och om eventuella skillnader mellan de båda njurarna.



**Figur 34** Radiorenogram som visar nedsatt funktion på höger njure (A), avflödes hinder (hydronefros, B), samt en kombination av A och B (C).

### *Urinanalys*

Främst används enkla testremsor för att mäta förekomst av röda blodkroppar, äggvita, glukos eller bakterier. Totalmängden äggvita mäts mer exakt från en dygns mängd urin (tU-protein) och med elektrofores kan olika typer av protein bestämmas. Normalt finns cirka 3-10 g protein i primärurinen men mindre än 30 mg/24h i den slutliga urinen. Mikroalbuminuri innebär 30-300 mg/24h och mer än så innebär proteinuri. När tU-protein överstiger 3½ g/dygn är det ett nefrotiskt syndrom, se nedan. Mikroskopisk undersökning av urinsediment är fortfarande en viktig metod för den njurintresserade läkaren. Slutligen kan man mäta njurarnas förmåga att koncentrera och surgöra urin (främst vid misstanke om vissa ärftliga sjukdomar).

### *Clearance*

**Clearance** av vissa testsubstanser används för att beräkna njurfunktion. Den glomerulära filtrationshastigheten, GFR, kan fås genom att använda substanser som Cr<sup>51</sup>-EDTA, iohexol eller inulin som filtreras fritt i glomeruli, men som därefter varken utsätts för reabsorption eller sekretion i tubuli.

För bestämning av renalt plasmaflöde, RPF, kan man använda PAH som är ett ämne som filtreras och dessutom tas upp av tubulusscellerna och transporteras till urinen (aktiv transport - sekretion). Venös plasma är nästan helt fritt från PAH så substansens clearance speglar flödet av plasma, d.v.s. man kan räkna ut blodflödet.

### *Glomerulär filtrationshastighet, GFR*

GFR speglar antalet fungerande nefron och är därför det i särklass viktigaste måttet på hur väl njurarna fungerar. Vid vanliga läkarbesök används oftast ett blodprov, S-kreatinin som ett mått på njurfunktion. Ett högt S-kreatinin talar för njursjukdom,

men som framgår av bilden nedan till vänster är det ett mycket trubbigt mått på GFR.

GFR bestäms genom att injicera en testsubstans intravenöst, numera oftast iohexol eller  $\text{Cr}^{51}$ -EDTA. Ämnets clearance kan lätt bestämmas genom att samla urin under en viss period (se sid. 7) eller genom att följa hur dess plasmakoncentration faller under en given tidsperiod.

### Aktiv uremivård

Sverige har en stor och växande population av patienter som är beroende av dialys eller njurtransplantat för sin fortsatta existens. Antalet patienter ökar med ca 5% per år och är nu ca 8000 varav 4400 transplanterade. Årligen utförs ca 400 njurtransplantationer i landet varav en tredjedel med levande donator. Vid sidan om de rent humanitära problemen får naturligtvis njursjukvården även stora samhällsekonomiska konsekvenser. Det finns i dag tre behandlingsformer för patienter som drabbats av det handikapp att njurarna inte längre fungerar som de ska. Cirka 2/3 delar av patienterna som behandlas med dialys får HD, men det är en siffra som varierar mycket såväl mellan länder som inom vårt eget land. I Storbritannien får mer än hälften av patienterna PD och i Tyskland är det mindre än 10 % som får PD. I Sverige varierar andel PD-patienter mellan 10-40 % av totala antalet i dialys.

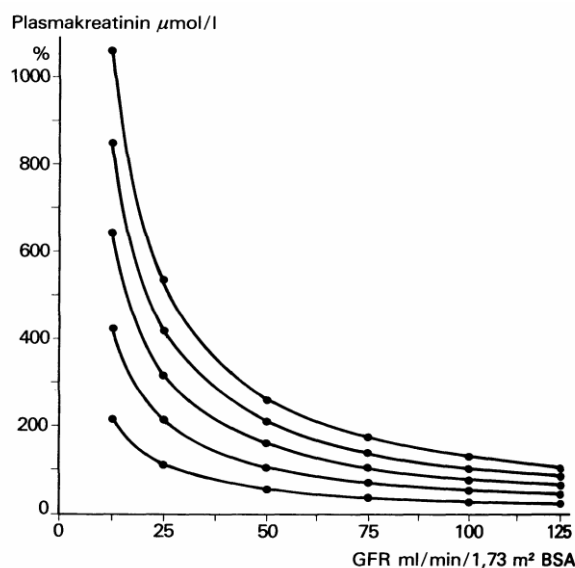


Fig 35 Jämförelse mellan S-kreatinin och glomerulär filtrationshastighet, GFR. Översta kurvan representerar en person med stor muskelmassa, understa kurvan en mager person.

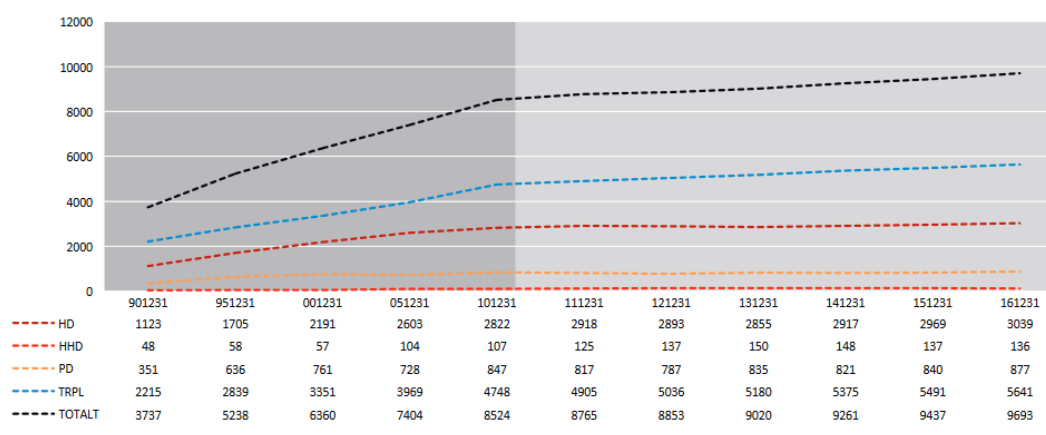


Fig 36 .Antal patienter i aktiv uremivård 1991-2016. Observera ändrad tidsskala.

## ***Hemodialys, HD***

Vid hemodialys renas blodet genom dialys över membranen i en "konstgjord njure" (dialysator). Ofta kombineras behandlingen med filtration för att avlägsna vatten. Det finns olika varianter av behandlingen som ren *hemofiltration* eller *hemodiafiltration*. Vid intensivvård använder man ofta CAVH eller CAVHD som står för kontinuerlig arteriovenös hemofiltration respektive hemodiafiltration.

### ***Blodaccess***

Vid all form av HD behövs tillgång till blodbanan. Det vanligaste är att man operativt anlägger en arteriovenös (AV) fistel på ena underarmen, men man kan också använda artificiella graft, eller centrala venkatetrar. Vid akut njursvikt kan man också använda en shunt som innebär att en plastslang läggs in i artär och ven på handledsnivå och ut genom huden. Slangen kan lätt öppnas för dialys. AV-fistel är den bästa metoden men den kräver framförhållning då det tar cirka 6 veckor från operation till dess att den går att använda för HD.



**Figur 37** Patient med hemodialys

Hemodialys ges i regel under cirka 4 timmar tre gånger i veckan. En dialysmaskin pumpar blodet med en hastighet om cirka 250 ml/min genom dialysatorn (filtret). På andra sidan dialysmembranet flödar dialysvätskan (500 ml/min) som består av en väl kontrollerad steril fysiologisk saltlösning. Dialysatorns membranarea är cirka 2 m<sup>2</sup> och under behandlingen filtreras mellan 2-5 liter vatten, d.v.s. patienten ner cirka 2-5 kg i vikt. Halterna av gifter i blodet minskar snabbt under behandlingen och den inre miljön normaliseras.

## ***Peritonealdialys, PD***

Peritonealdialys kan principiellt skötas manuellt eller med hjälp av en PD-maskin nattetid. Vanligast är CAPD (kronisk ambulatorisk peritonealdialys) som innebär att patienten själv sköter sin behandling. Det är den dialys som är mest fysiologisk då kroppsvätskornas sammansättning hålls mer eller mindre konstanta under dygnets timmar.

### ***Hur går PD till?***

Jo, en kateter av silikon läggs in genom buken och placeras i fri bukhåla. Bukhålan och alla inre organ är beklädda av en tunn hinna, peritoneum eller bukhinnan som är cirka 2 m<sup>2</sup>. Den innehåller rikligt med blodkärl och kan fungera som ett biologiskt dialysmembran. PD-katetern är försedd med en steril specialkoppling och vid CAPD tas en skyddshatt bort, och ett så kallat Y-set kopplas in. Patienten börjar tappa ut den dialysvätska som tappas in i bukhålan för 4-6 timmar sedan. Den använda vätska är gul och rinner ner i en slutet system med en plastpåse på golvet. Efter 15 minuter har allt runnit ut, patienten stänger avflödet och startar intappning av den nya PD-vätskan. PD-vätskan rinner in på 10 minuter, slangen tas bort och en ny skyddshatt sätts på. Den använda PD-vätskan hålls ut i toaletten (och luktar som urin).

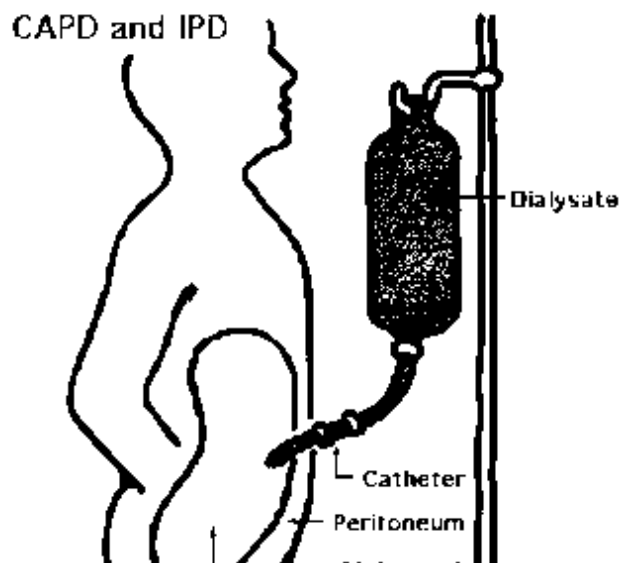
### **PD-vätskan**

Den nya dialysvätskan har en fysiologisk saltsammansättning, förutom att den oftast saknar kalium. Den innehåller laktat i stället för bikarbonat, men i levern omvandlas laktat till bikarbonat.

Lösningen innehåller 75 till 200 mmol/L glukos som osmotiskt agens vilket gör att vätska kan avlägsnas, cirka 1-2 liter per dag (inkl. ev. urin).

### **PD-maskin**

Det blir allt mer vanligt att använda en maskin som utför byten av PD-vätska under natten när man sover. I USA använder nu 40% av patienterna en PD-maskin. Med maskin är det möjligt att öka dialysdosen och praktiskt taget alla barn använder maskin-PD i någon form.



**Figur 38** Principskiss för peritonealdialys

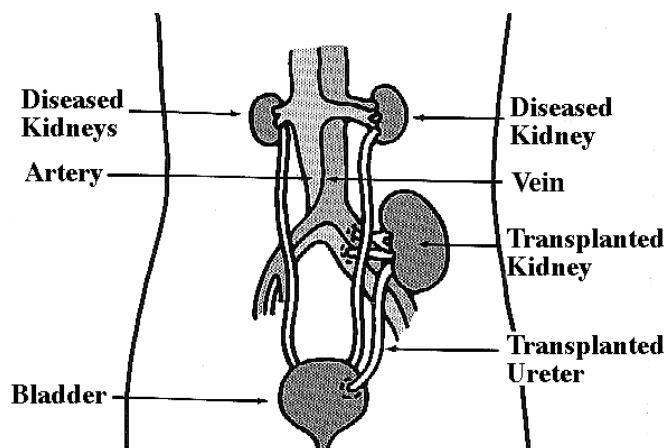
### **Resultat**

Den mest moderna studien (av Fenton et al 1997) från Canada visar att PD om något ger en bättre överlevnad än HD under de första 2 åren, därefter är det ingen skillnad i behandlingen. Efter 5 år har emellertid bukhinnan förändrats så kraftigt att 40% av patienterna ej längre kan använda PD, utan måste byta till HD. Risken för peritonit har minskat kraftigt under åren och uppgår nu till 1/18 till 1/36 patientmånader. Mest beror dock resultaten på patientens ålder och vilka andra sjukdomar som komplicerar tillvaron.

### **Njurtransplantation**

Vid transplantation tas en njure från en nyss avliden person eller från en levande donator (make/maka, syskon, föräldrar, etc.). Resultaten är naturligtvis bäst då njuren kommer från en levande donator. Ett år efter donationen har donatorns kvarvarande njure ökat sitt GFR från 50 till cirka 65%. Den som fått ett njurtransplantat måste ta olika mediciner för att förhindra avstötning och funktionen uppgår oftast till cirka 30% efter ett år.

Bilden nedan visar var man sätter den transplanterade njuren. Den sätts i ena lumsken. Rent tekniskt är det mycket enklare än att försöka koppla in den på en njurartär. Man kan



**Figur 39** Placering av transplanterad njure i vänster fossa.

använda relativt korta stumpar av artär, ven och uretär, som naturligtvis också måste följa med transplantatet.

Det går numera riktigt bra efter en njurtransplantation. Det beror delvis p.g.a. att man är mycket noga med vilka som kan få ta emot en ny njure. Operationen och efterföljande behandling är riskabla och uppfyller man inte kraven så ska man inte vara besviken för att man inte blev transplanterad. De patienter som ej accepteras för transplantation mår mycket bättre i dialys och skulle riskera livet om man "såg mellan fingrarna" och transplanterade " mot bättre vetande". Livskvaliteten är högre för transplanterade patienter än för dem i dialys och det blir dessutom billigare med transplantation för samhället efter något år.

## **Exposé över patofysiologiska tillstånd**

### ***Akut njursvikt***

När någon drabbas av akut njursvikten ska man alltid fråga sig om orsaken är prerenal, postrenal eller renal.

#### ***Prerenal orsak***

Prerenal betyder att orsaken ligger "före" njuren. Det vanligaste är att blodtrycket är för lågt p.g.a. blödning eller som en följd av magsjuka. Vid enstaka tillfällen rör det sig om en propp i njurartären.

#### ***Postrenal orsak***

Detta är den i särklass vanligaste orsaken till att det inte kommer någon urin och måste alltid uteslutas först. Finns det en stor urinblåsa p.g.a. prostataförstoring eller tumör eller finns det ett uretärhinder? Ultraljud ger ett säkert svar.

#### ***Renal orsak = njurskada***

Här rör det sig oftast om en akut tubulär nekros som i sin tur kan vara orsakade av ett blodtrycksfall hos en äldre person. Det kan vara orsakat av andra svåra skador (trafikolyckor, stora operationer, inflammation i bukspottkörteln, stora muskelskador, m.m.). Det kan vara svampförgiftningar, etylenglykol, eller andra gifter. Det kan också röra sig om en hastigt uppblommande svår glomerulonefrit.

#### ***Symtom***

Urinproduktionen upphör nästan helt på kort tid (timmar, några få dagar). Anuri innebär mindre än 2 dl urin per dygn, oliguri innebär mindre än 4 dl/dygn. Urinen är dessutom utspädd. Symtomen i övrigt är naturligtvis dels de som följer av störd syra-basbalans och elektrolytrubbning men beror naturligtvis främst på orsakerna till njursvikten.

#### ***Behandling***

Ofta intensivvård med full övervakning. Om det rör sig om en akut tubulär nekros så läker den oftast ut spontant inom loppet av 3-6 veckor. Under sjukdomstiden behöver dock patienten dialysbehandling i någon form, se nedan. Prognosen är dock helt beroende av den grundsjukdom som orsakat njursvikten och då det ofta rör sig om svårt sjuka patienter är dödligheten ändå stor, upp mot 50%.

## ***Kronisk njursvikt***

En lång rad sjukdomar kan leda till kronisk njurinsufficiens de vanligaste är: kronisk glomerulonefrit, diabetesnefropati, polycystisk njursjukdom, amyloidos (som en följd av annan kronisk sjukdom t.ex. reumatism), SLE, m.m.

### ***Symtom***

Symtomen kommer gradvis ibland under flera år. Det finns inga specifika symtom. När GFR är mindre än 40% så börjar skelettet försvagas (osynligt). Därefter kommer diffusa symtom i form av trötthet, olustkänsla och kraftlöshet. När GFR är under 20% försämras aptiten, musklerna krymper, blodvärdet sjunker, törst och klåda tillstöter. Därefter tillstöter ännu fler ospecifika symtom från olika organ, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen beror inte som många tror på ansamling av gifter utan orsakas av njurarnas bristande förmåga att bibehålla den fysiologiska konstanta inre miljön kring kroppens celler.

### ***Vad sker i kroppen när njurarna inte fungerar som de ska?***

Jo, patienten svullnar då urinproduktionen är otillräcklig. Njurarna kan inte utsöndra tillräckligt med syror, patienten får en acidosis, sjunkande bikarbonathalt i blodet. Stigande kaliumhalter i blod då kalium till största delen utsöndras via njurarna. Halten fosfat i blod tenderar att öka, och kalcium att sjunka, vilket ökar frisättningen av PTH. Vid njursvikt har antalet nefron minskat så belastningen på det enskilda nefronet av fosfat och ammoniak, m.m. ökar. Denna ökade fosfatbelastning hämmar det hydroxylas som gör vitamin D<sub>3</sub> aktivt, vilket försämrar mineraliseringen av ben och minskar upptaget av kalcium. Dessutom minskar mängden av erythropoetin, vilket gör att blodvärdet sjunker, patienten får en anemi.

### ***Behandling***

Patientens symtom försvinner ofta helt när läkaren skriver ut vätskedrivande mediciner (som tar bort ödemerna), bikarbonat (som normaliserar syra-basbalansen) och kalktabletter (som höjer kalcium och sänker fosfat). Vidare utförs sänkning av kaliumhalten i blod och blodtrycket med mediciner och kostråd. Numera ges också erythropoetin och aktivt vitamin D<sub>3</sub> vilket höjer blodvärdet och förbättrar kalcium-fosfat balansen ytterligare.

När funktionen försämras ytterligare måste patienten få aktiv uremivård i form av dialys eller njurtransplantation för att överleva. När GFR är kring 5% finns risk för inflammation i hjärtsäcken, nervpåverkan och risk för allvarlig störning av hjärnans funktion. I denna fas har patienten nästan alltid en triad av acidosis, hyperkalemi och ödem.

## ***Nefrotiskt syndrom***

### ***Definition och symtom***

Ett kliniskt tillstånd med massiv proteinuri på bas av ökad glomerulär permeabilitet. Oftast är patienten också svullen med generella ödem, lågt halt albumin i blodet (ofta halverad koncentration) och rikligt med lipider i blod (och urin). Patienten får lättare infektioner och har en ökad risk för trombosor och lungembolier. Ofta



debuterar det nefrotiska syndromet med ansiktsödem, eller mer uttalad svullnad, men ibland förs patienten till doktor av en trombos.

### **Orsak**

Ibland orsakat av en ren njursjukdom och ibland sekundärt till en systemsjukdom. Troligen olika specifika mekanismer som dock är ofullständigt kända.

### **Behandling**

Specifik behandling saknas. Vissa diagnoser svarar bra på behandling med steroider eller andra mediciner som hämmar kroppens försvar. Viktigt är dock att behandla ödemerna med vätskekarens, saltfattig kost och vätskedrivande medicin med noggrann viktkontroll. Blodtrycket måste kontrolleras och antihypertensiv medicinering ges frikostigt för att minska risken för förvärrad njurskada. Antikoagulantia för att förhindra tromboser.

### **Prognos**

God vid "minimal change" glomerulonefrit, annars mycket varierande.

## **Glomerulonefrit**

Inflammation i njurarnas glomerulära delar, indelas ofta i akut, persisterande och kronisk. Den akuta formen har alltid proteinuri och hematuri, d.v.s. äggvita och blod i urinen. Vid den kroniska formen finns vanligen en njurfunktionsnedsättning och högt blodtryck.

### **Akut glomerulonefrit**

Den akuta utgörs främst av poststreptokocknefrit som kommer 1-2 veckor efter obehandlad halsfluss. Värk i njurarna, feber, minskade urinmängder, blod och äggvita i urinen, högt blodtryck. Behandlas med penicillin i höga doser under 2-3 veckor, antihypertensiv medicinering, saltfattig kost, vätskedrivande medicin. God prognos.

### **Persisterande glomerulonefrit**

Här finns alla de oklara och bekymmersamma njurfällen. Njurbiopsi har en central roll i diagnostiken för att klarlägga vilken typ av GN som ligger bakom symtomen, se tabellen nedan. De olika sjukdomarna har olika egenskaper, symtom, förlopp och svarar olika lätt på behandling med immunosuppression.

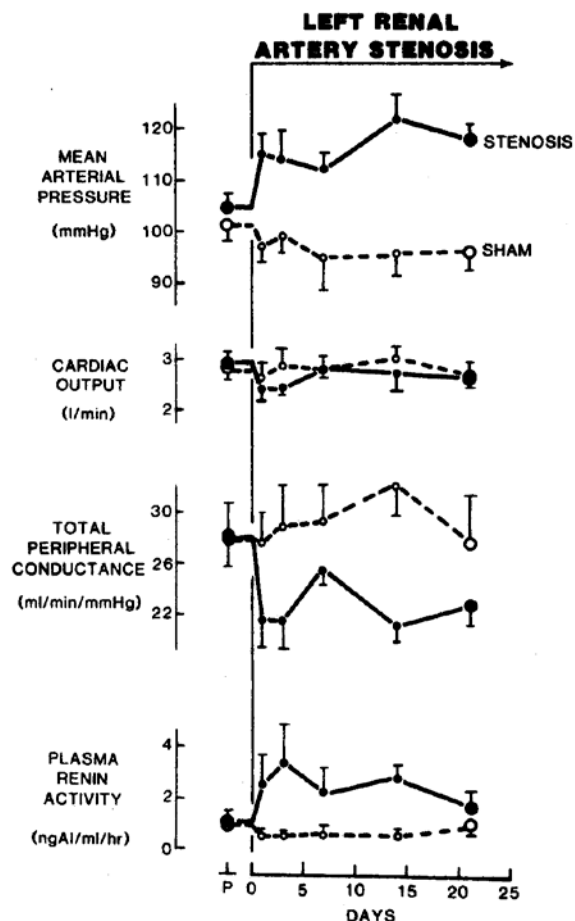
### **Kronisk glomerulonefrit**

I denna grupp är större delen av njurvävnaden förstörd och man vet inte vad som orsakade skadan. Behandling är god omvårdnad och stöd under tiden fram till dess aktiv uremivård krävs, vilket kan dröja allt från månader, år till ett decennium.

## **Renal hypertoni**

Vid alla former av njurskada är det viktigt att kontrollera blodtrycket. Även en liten förhöjning av trycket skadar njurarna. Detta är extra viktigt att veta eftersom hypertoni ofta utvecklas oavsett typ av njurskada. Dessutom kan hypertoni uppstå som en följd av en förträngning på njurartären, *njurartärstenos*. Hur kan det komma sig? Jo, en stenos ger ett tryckfall i njurartären vilket gör att även trycket i den

afferenta arteriolen sjunker. Det ger upphov till en ökad frisättning av renin (se sid. 19) som via angiotensin II ger ett ökat systemblodtryck. Den höga halten av renin och angiotensin frisätter också aldosteron vilket ger en sänkning av kaliumhalten i blod.



Figur 40 Vad sker vid ligering av ena njurartären?

### Systemsjukdomar

Njurskador kan uppträda vid olika systemsjukdomar, t.ex. generell atheroskleros, SLE, sklerodermi, vaskuliter, diabetes, och amyloidos.

Den vanligaste sjukdomen i denna grupp är utan tvekan diabetes mellitus. Insulinberoende diabetes (typ I) uppkommer oftast i relativt unga år och i 30-40 % av fallen utvecklas diabetesnefropati. Det är vanligare hos de patienter som har dåligt kontrollerad diabetes men kan uppkomma även hos dem som har perfekt kontroll av sin sjukdom. Hos dem som drabbas är det första tecknet mikroalbuminuri, vilket kan uppträda efter 10-15 år. Därefter börjar njurfunktionen att avta och blodtrycket att stiga. De patienter som får aktiv uremivård p.g.a. diabetes har oftast haft sin sjukdom i 20-25 år. Så snart dessa patienter får mikroalbuminuri bör de få behandling med ACE-hämmare som visat sig förbättra situationen och bromsa utvecklingen av njurskada. Det är också viktigt att undvika all form av rökning samt att kraftfullt försöka bibehålla ett normalt blodtryck. I annat fall påskyndas njurskadan ytterligare. Även hos patienter med diabetes typ II kan njurskadorna undvikas eller i försejas med aktiv behandling.

### Infektioner i urinvägarna

Kan ligga på olika nivåer: i urinröret (uretrit), i urinblåsan (akut cystit) och i njurarna (akut pyelonefrit). En akut pyelonefrit är alltid en mycket allvarlig infektion som ibland leder till blodförgiftning (urosepsis). Bakteriella infektioner behandlas naturligtvis med antibiotika. Ibland behövs recidivprofylax. Vid kronisk pyelonefrit har njurarna ärr som efter genomgångna infektioner men det kan också bero på läkemedel.