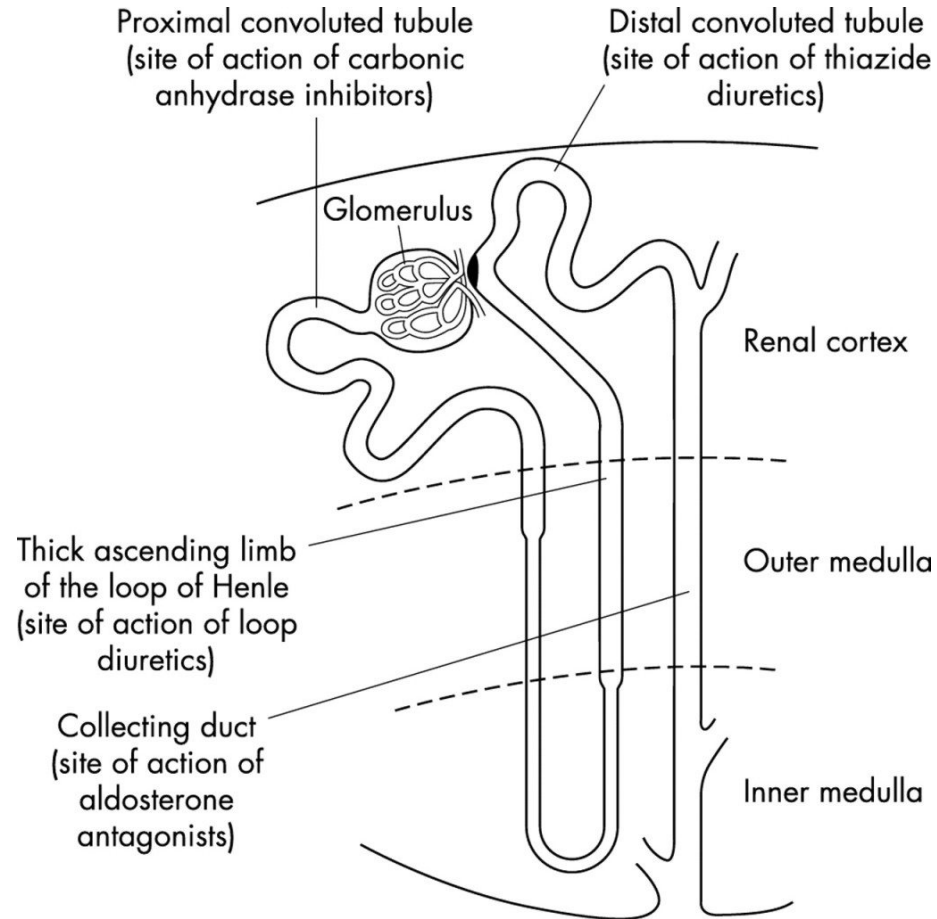


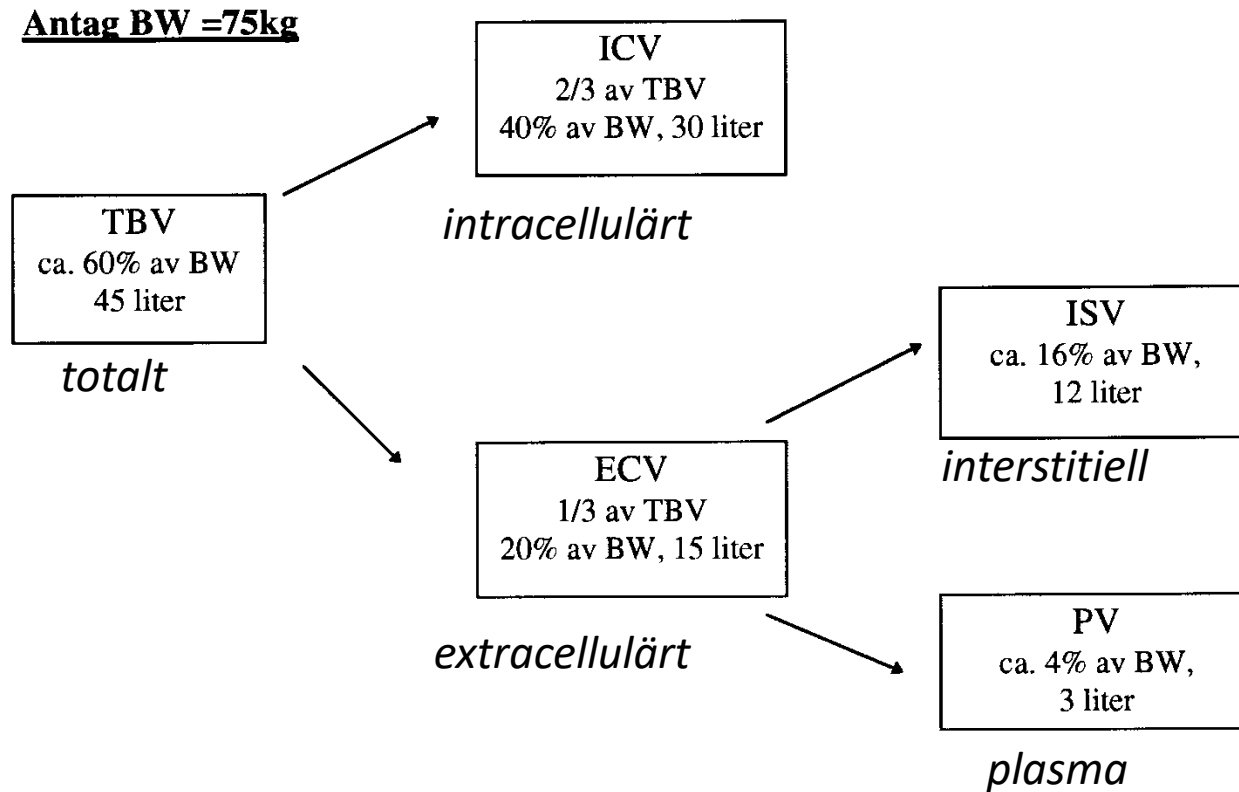
Reglering av extracellulär (EC) osmolaritet och vattenbalans



Nefronet



Vätskefördelning i kroppen:



Normal vattenbalans

(in – ut = 0)

	H ₂ O in (ml/dag)		H ₂ O ut (ml/dag)
Dryck	700	Urin	800
Mat	750	Hud	400
Metabolism	350	Respiration	400
		Faeces	200
Totalt	1800		1800

} perspiratio
insensibilis

Osmolaritet vs osmolalitet

- **Osmolalitet** är antalet osmol av löst ämne i **ett kilogram** av lösningsmedel, medan **osmolaritet** är antalet osmol av löst ämne i **en liter** lösning. I utspädda lösningar som t.ex kroppsvätskor är skillnaden mellan osmolalitet och osmolaritet obetydlig.
- En **osmol** är en mol av en icke-dissocierbar substans. Den innehåller 6.02×10^{23} partiklar.
- En **osmol** (Osmol) är 1 mol partiklar som bidrar till det osmotiska trycket i en lösning.
- Exempel: NaCl dissocierar helt i vatten till Na^+ joner och Cl^- joner. Varje mol NaCl bildar därför två osmoler i lösning; en mol Na^+ och en mol Cl^- . En lösning med 1 mol/L NaCl har därför en osmolaritet av 2 osmol/L.

Hur uppstår avvikelser i EC osmolaritet?

$$\text{EC osmolaritet } (\approx \text{ plasma osmolaritet}) = \frac{\text{EC osmoler}}{\text{EC H}_2\text{O}}$$

den totala koncentrationen av alla fria partiklar i en lösning bidrar till osmolariteten

Normal plasma osmolaritet $\approx$ 280-290 mosm/L

EC [Na], normalt $\approx$ 140 mmol/L, med tillhörande anjoner, är den partikel som bidrar mest till EC osmolaritet

Formel för **estimering** av plasma osmolaritet:

$\text{Posm (mosm/L)} = 2 \times [\text{Na}] + [\text{glukos}] + [\text{urea}]$ (konc. i mmol/L)

Hur uppstår avvikelser i EC osmolaritet?

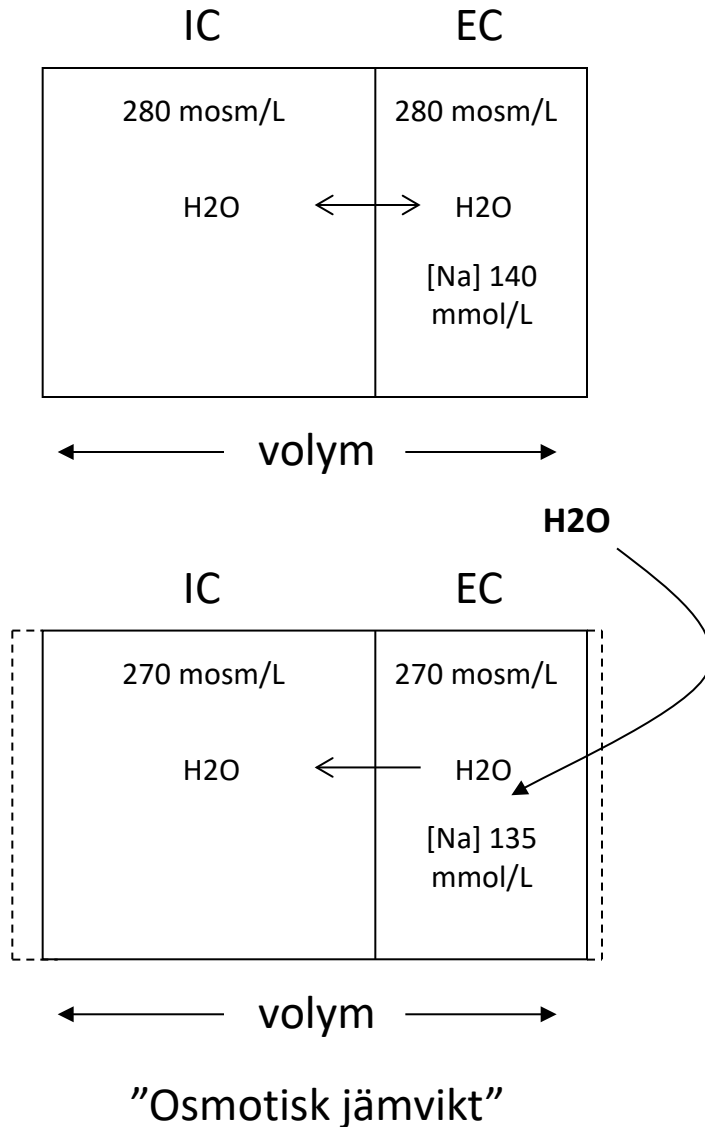
$$\text{EC osmolaritet } (\approx \text{ plasma osmolaritet}) = \frac{\text{EC osmoler}}{\text{EC H}_2\text{O}}$$

Förutsatt konstant mängd av osmotiskt aktiva partiklar (fr.a. Na) i kroppen:

- ökat kroppsvatten → EC osmolaritet ↓
- minskat kroppsvatten → EC osmolaritet ↑

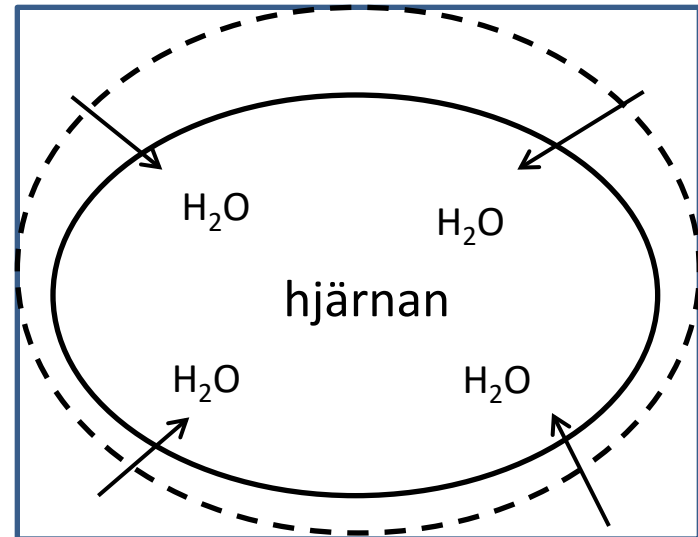
Förändring i vattenbalans ger förändrad EC osmolaritet som kan registreras av osmo-receptorer

Hur uppstår symtom vid avvikelser?



förändringar i EC osmolaritet
→ vattentransport genom osmos (passiv)
→ **förändrar cellvolym**

skallen



hjärnan svullnar

intrakraniellt tryck stiger

inklämning och cerebralt blodflöde sjunker

Hur registreras förändringar i vattenbalans/ECosm?

OSMORECEPTORER

- extremt känsliga, registrerar förändringar i Posm på ca 1 %
- specialiserade neuron
- Posm $\uparrow$ $\rightarrow$ cellvolym $\downarrow$ $\rightarrow$ depolarisering $\rightarrow$ frekvens av aktionspotentialer $\uparrow$

A. Centrala osmoreceptorer (viktigast)

- subfornikala organet (SFO) och organum vasculosum laminae terminalis (OVLT), utanför blod-hjärn barriären, del av de circumventrikulära organen i hypothalamus

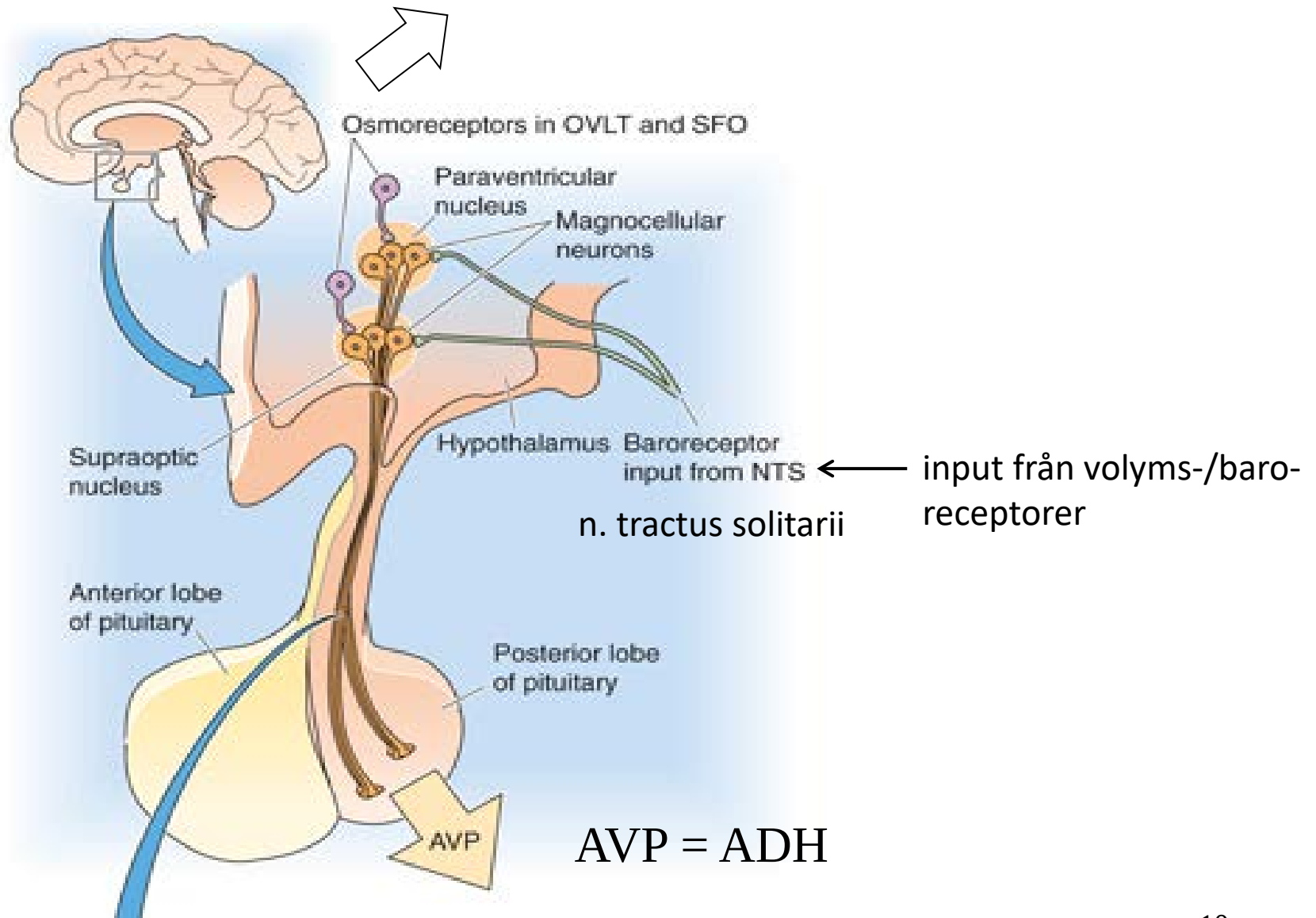
Typ 1: afferenta banor till n. paraventricularis och n. supraopticus som syntetiserar antidiuretiskt hormon (ADH) - "ADH osmoreceptorer"

Typ 2: afferenta banor till törstcentra - "Törst osmoreceptorer"

B. Perifera osmoreceptorer

- v. porta
- funktion? tidig registrering av födans osmolaritet och snabb adaptation? 9

Törst



Två parallella effektorsystem för reglering EC osmolaritet

1. ADH via effekter i njurarna
2. Törst

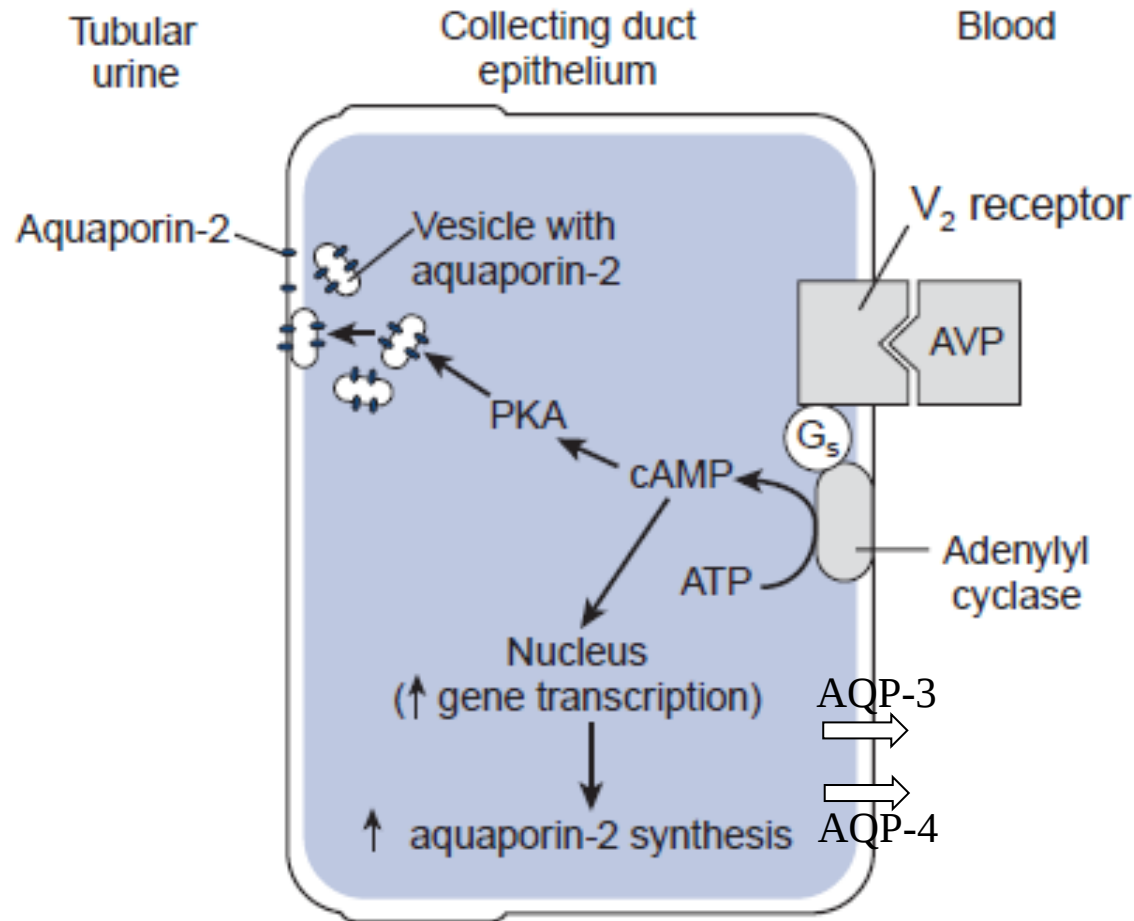
- $Posm \uparrow \rightarrow$
 1. ökad ADH frisättning $\rightarrow$ minskad renal H_2O -utsöndr.
 2. törst $\rightarrow$ ökat vattenintag
 - 1+2 $\rightarrow$ plasma "späds ut", $Posm \downarrow$, normaliseras

- $Posm \downarrow \rightarrow$
 1. minskad ADH frisättning $\rightarrow$ ökad renal H_2O -utsöndr.
 2. minskad törst $\rightarrow$ minskat vattenintag
 - 1+2 $\rightarrow$ "plasma koncentreras", $Posm \uparrow$, normaliseras

Antidiuretiskt hormon (ADH), vasopressin

- peptid hormon, 9 aa
- syntes i hypothalamus (n. supraopticus och n. paraventricularis)
- frisätts från hypofysens baklob
- elimineras från plasma via lever och njurar
- $t_{1/2} \approx 18$ min

ADH och aquaporin-2 (AQP-2) i samlingsrörens principal celler



Aquaporin-2 – den vattenkanal i tubuli som står under störst reglering (fr.a. ADH)

Stimuli för ADH frisättning

1. **förhöjd Posm – fysiologiskt viktigast, känsligast (förändringar på 1% räcker)**
2. hypovolemi/hypotension – okänsliga, förändringar på 5-10% krävs
Avlastning av kardiella volymsreceptorer (myeliniserade fibrer)
eller baroreceptorer
Obs! Kraftigt blodtrycksfall ger ofta uttalade ökningar
av [P-ADH] (50-faldiga ökningar)
3. CNS – smärta, illamående. ADH har effekt på smärtuppfattning via centrala nervsystemet genom receptorerna V1a och V1b som finns hos neuronala celler i hela hypotalamus.
4. övriga, tex angiotensin II, hypoxi, hyperkapni (högt $[CO_2]$ i blod),
läkemedel (tex morfin/nikotin ger ADH frisättning)

Reglering av ECV - tidsaspekter

1. *Snabbt system (sekunder-minuter):*
 - reflexogen sympatikus aktivering
 - bibehålla central blodvolym och cerebral perfusion genom effekter på hjärta och kärl
2. *Medelsnabbt system (minuter-timmar):*
 - "autotransfusion" (på kapillärnivå)
 - ADH, reglering av vattenåterupptag, njuren
3. *Långsamt (timmar-dagar):*
 - njurens volymkontroll genom reglering av Na-utsöndring (RAS, aldosteron, sympatikus, ANP, tryck-natriures)
4. *Mkt långsamt (dagar):*
 - saltaptit, reglering av Na intag

Totalt kropps-Na bestämmer ECV

Reglering av EC volym

- **Totalt kropps-Na bestämmer ECV**
- ECV och plasmavolym proportionell till Na-balansen
 - oralt Na-intag = renal Na-utsöndring + extrarenala Na-förluster
 - positiv Na-balans → PV, ECV ↑
 - negativ Na-balans → PV, ECV ↓
- Stor klinisk relevans, ex:
blödningschock, diarresjukdomar, hjärtsvikt, hypertoni,
njursjukdomar, leversvikt, principer för vätsketerapi och diuretika-
behandling etc...

Hur registreras förändringar i Na-balans och ECV/PV?

1. Volymsreceptorer i hjärtat :

a) *Omyeliniserade vagala afferenter*

Avlastning (hypovolemi) → minskad inhib. av VMC → sympatikus till bl.a. njuren ↑

b) *Myeliniserade vagala afferenter*

Avlastning (hypovolemi) → ADH frisättning ↑

2. Arteriella baroreceptorer :

a) *Centrala, sinus carotis och aortabågen* (tonisk inhibition av VMC)

tryck ↓ → minskad inhib. av VMC → sympatikus ↑

b) *njurens afferenta arterioler*

tryck ↓ → reninfrisättning ↑

Egentligen den "effektiva cirkulerande volymen", den intravaskulära volymen, som registreras och inte hela ECV !

Effektor-system för njurens volymsreglering

A. Volyms-/Na-sparande (minskar renal Na-utsöndring):

- Sympatikus
- Renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS)
- (ADH, antidiuretiskt hormon, fr.a. av patofysiologisk betydelse vid stora förändringar i ECV)

B. Volyms/Na-slösande (ökar renal Na-utsöndring):

- ANP (atrial natriuretic peptide)
- Tryck-natriures (ökad perfusion i njuren -ökat tryck i peritubulära kapillärer- leder till minskad natriumreabsorption)

Sympatikus och njuren

hypovolemi

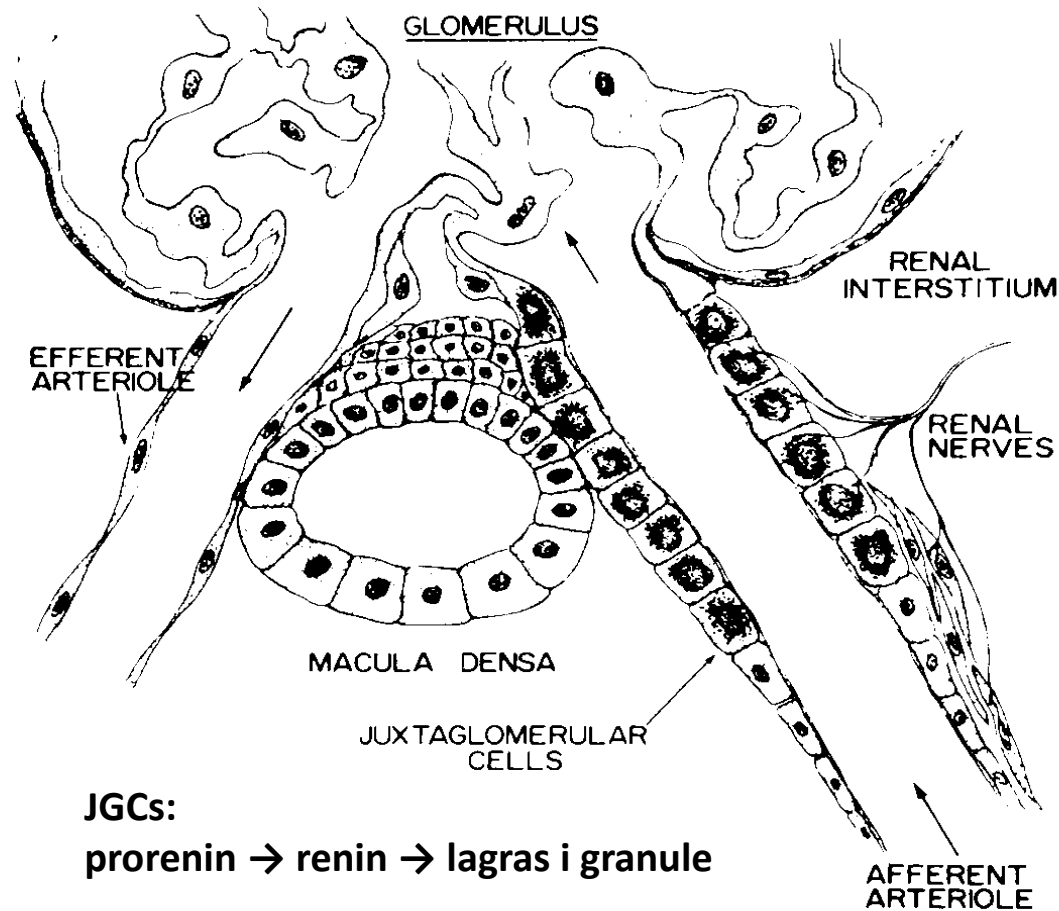


avlastning av centrala ateriella baroreceptorer, och/eller
omyeliniserade volymsreceptorer i hjärtat

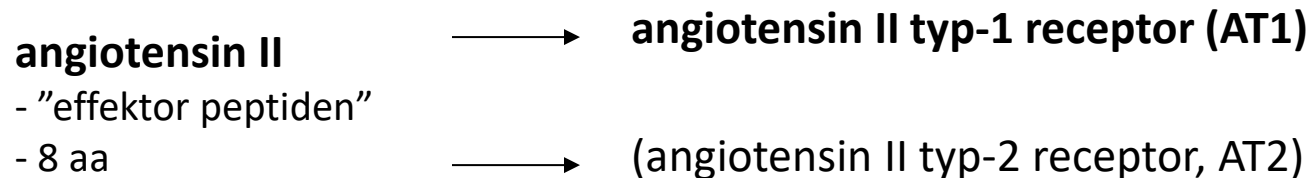
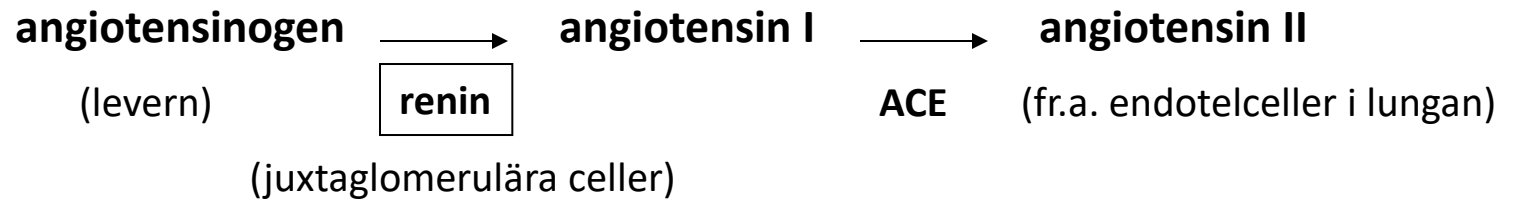


sympatikusaktivitet till njuren ↑

Renin bildas i juxtaglomerulära celler (JGC)



Renin-angiotensin kaskaden (RAS)



Effekter av angiotensin II

- ökar tubulär Na reabsorption (PT, DT, samlingsrör)
- stimulerar aldosteronfrisättning
→ ökad tubulär Na reabsorption i samlingsrören
- stimulerar törst, ADH-frisättning och salt-aptit
- reglerar GFR (fr.a. vid hypotension och hypovolemi genom att konstringera fr.a. efferenta arteriolen)
- systemisk vasokonstriktion av arterioler → blodtryck ↑
- stimulerar syntes av prostaglandiner i kärlväggen
- potentierar sympatikus (både centralt och perifert)

Vad stimulerar renin-frisättning och RAAS kaskaden?

1. ökad renal sympatikusaktivitet ($\beta 1$ receptorer på JGCs)
2. sänkt tryck registreras i njurens afferenta arterioler
3. sänkt salthalt i urinen registreras av macula densa celler i distala tubuli (sänkt ECV $\rightarrow$ sänkt GFR $\rightarrow$ sänkt salthalt i urinen vid macula densa)

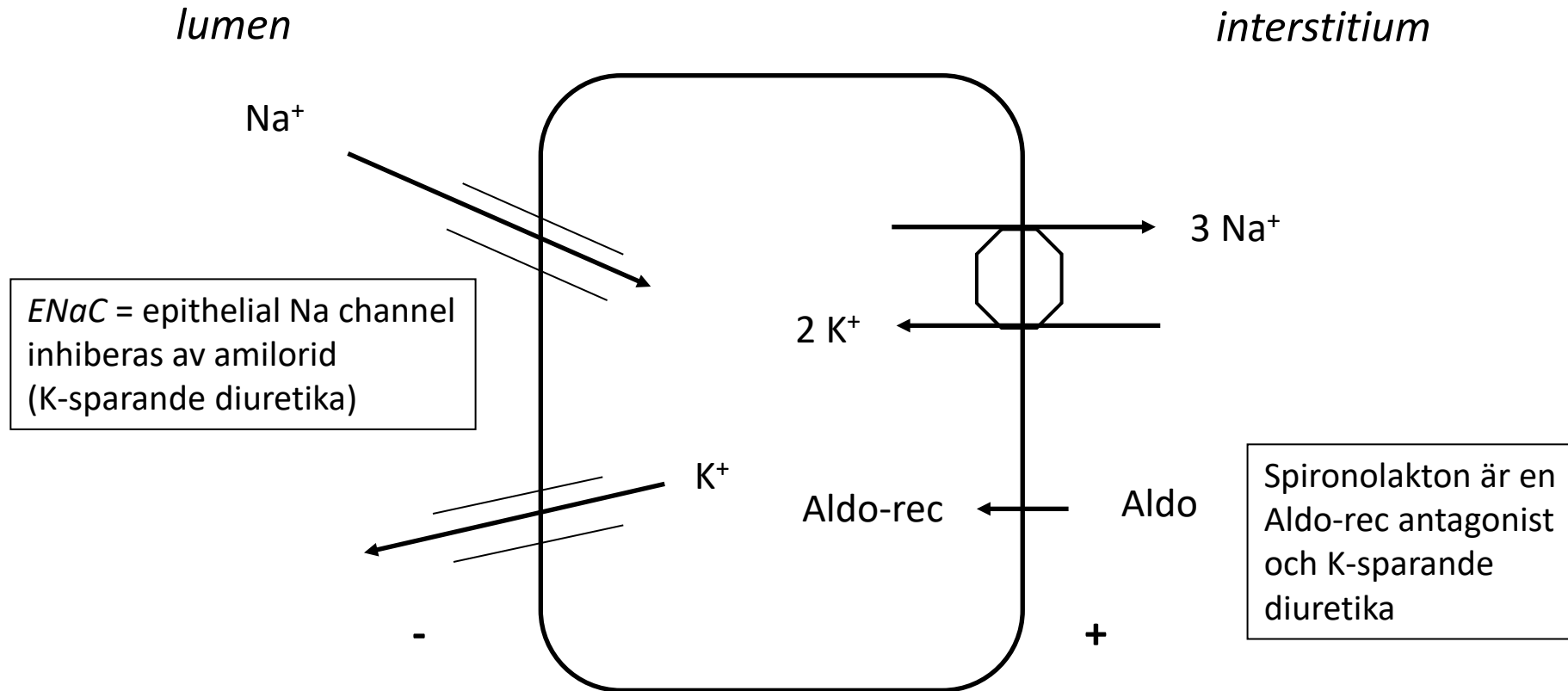
Vad hämmar renin-frisättning och RAAS kaskaden?

- A. Punkterna 1-3 ovan fast tvärtom
- B. Angiotensin II utövar negativ feedback
- C. ANP (atrial natriuretic peptide)

Aldosteron

- Steroidhormon, mineralokortikoid (insättande effekt tar ca. 90 min)
- Bildas i binjurebarken
- Utövar sina effekter främst i njurens samlingsrör:
 - ökad Na reabsorption
 - ökad K och H sekretion
- Aldosteron-frisättning stimuleras i huvudsak av:
 1. angiotensin II
 2. hyperkalemi
 3. ACTH
- Huvudfunktioner:
 1. reglering av PV/ECV (ökar PV/ECV)
 2. reglering av plasma kalium koncentrationen (sänker konc.)

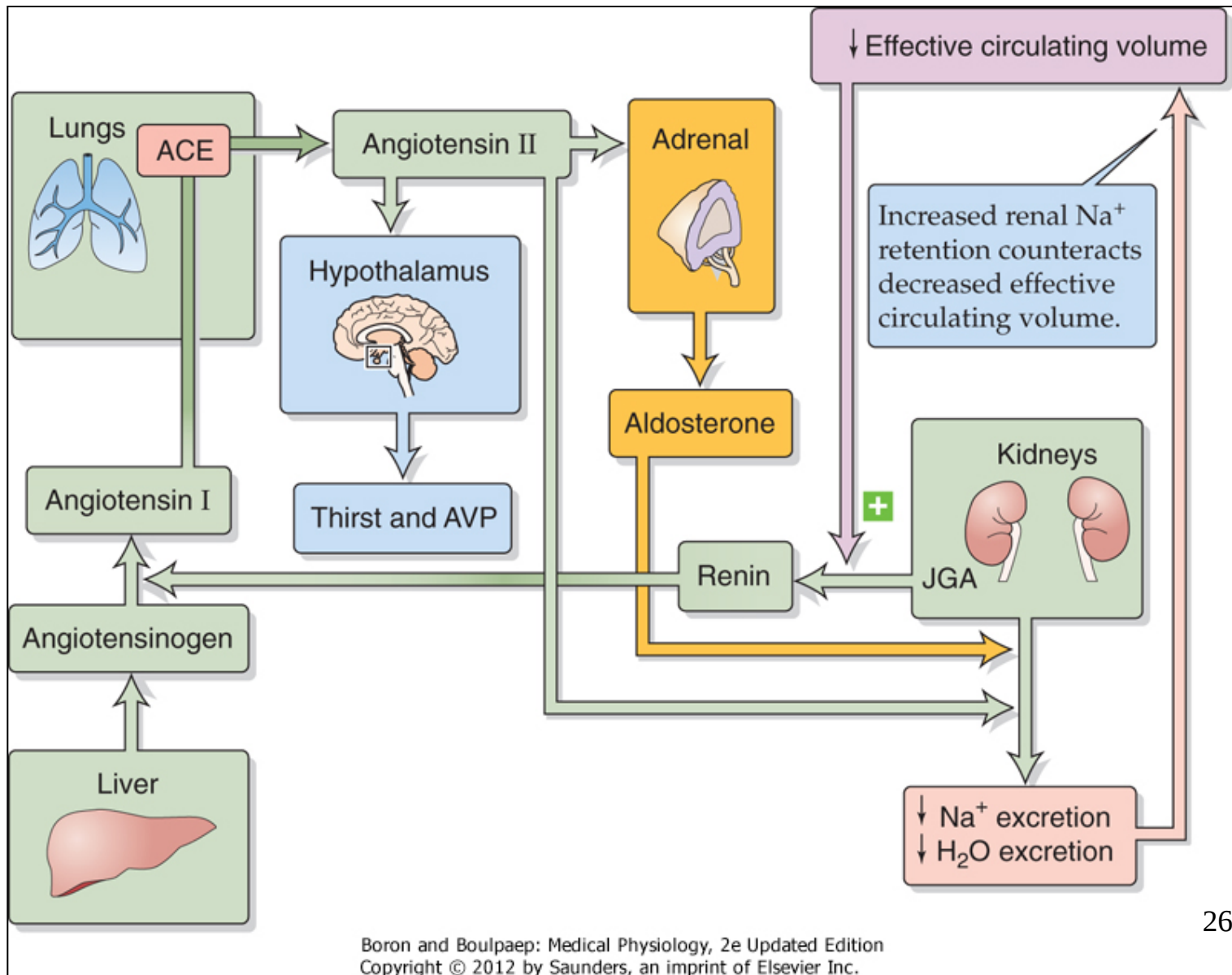
Principal cell (samlingsrör)

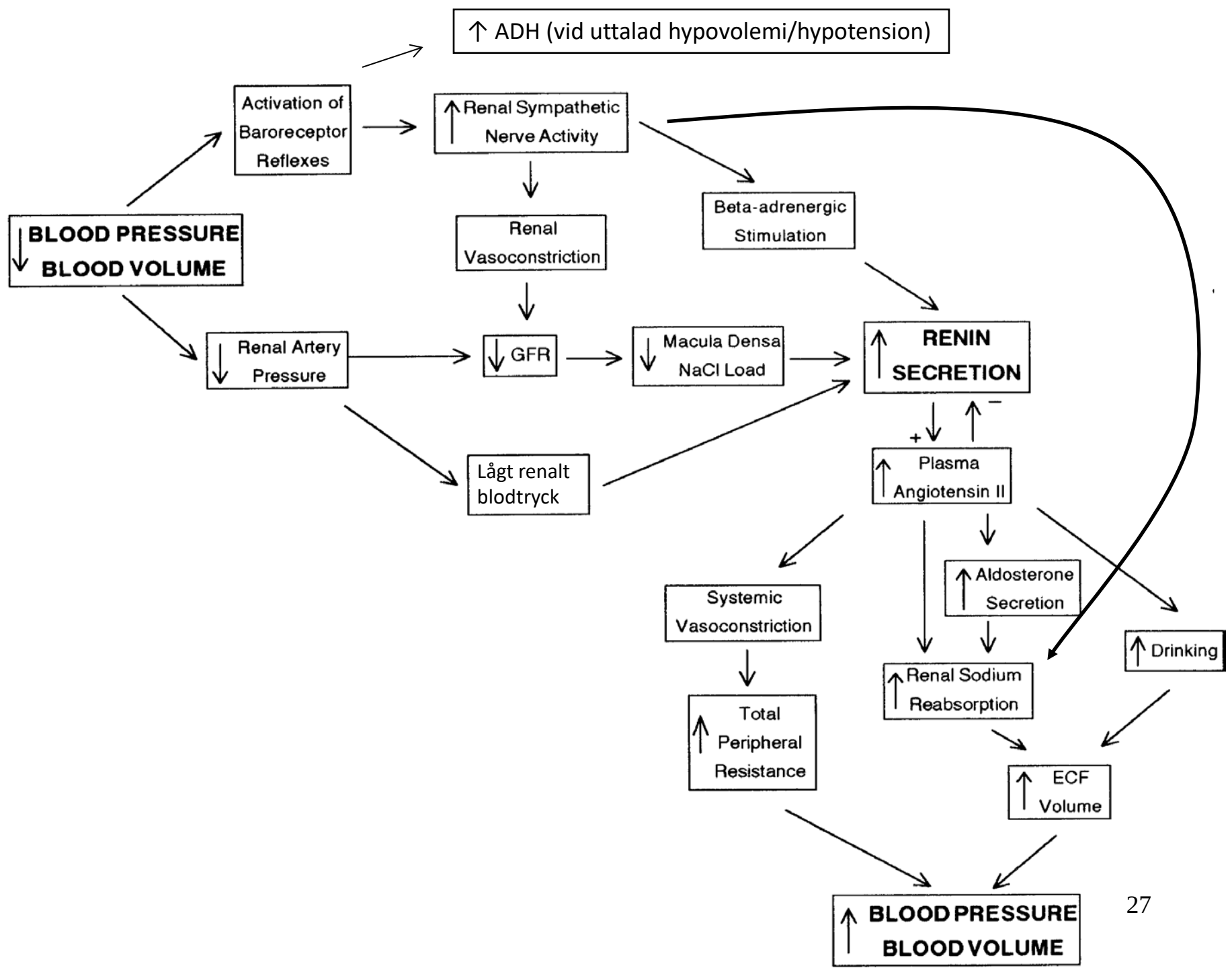


Aldosteron-effekter (via ökad protein syntes, timmar):

- ökat antal öppna apikala Na-kanaler (ENaC)
- ökat antal öppna apikala K-kanaler
- ökad aktivitet basolat. Na/K-ATPase

Renin-angiotensin-aldosterone system





ANP, atrial natriuretic peptide

- 28 aa polypeptid (aa 99-126)
- syntetiseras fr.a. i hjärtats förmak (endotelcellerna), pro-ANP (126 aa)
- A. ECV/PV $\uparrow$ $\rightarrow$ förmaksdistension $\rightarrow$ ANP frisättning $\uparrow$
B. Ang II $\rightarrow$ ANP frisättning $\uparrow$ (balanserar Ang II:s effekter)
- ANP binder "natriuretic peptide receptors" (NPRs) bl.a. i tubulära celler i njuren och på vaskulära glatta muskelceller

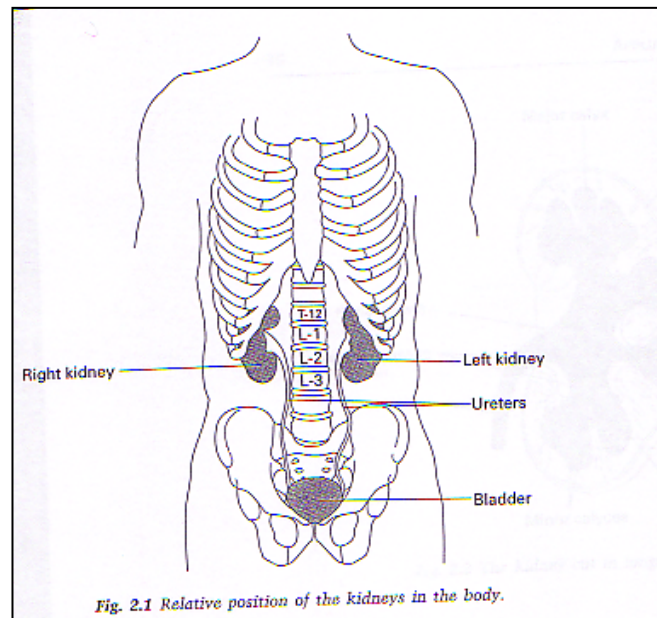
ANP, effekter

1. Vasodilatation, sänker system-blodtryck
2. Ökar renalt blodflöde och GFR (dilaterar främst aff. arterioler)
3. Ökar renal salt och vatten utsöndring
 - (a) Na reabs ↓ i prox tubuli och samlingsrör (direkt tubulära effekter)
 - (b) indirekt via hämning av renin-frisättning och RAAS

Volymsreglering vs. osmoreglering

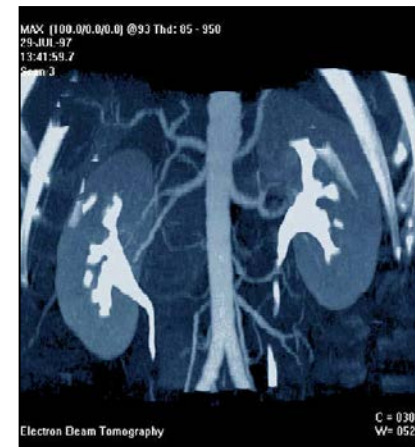
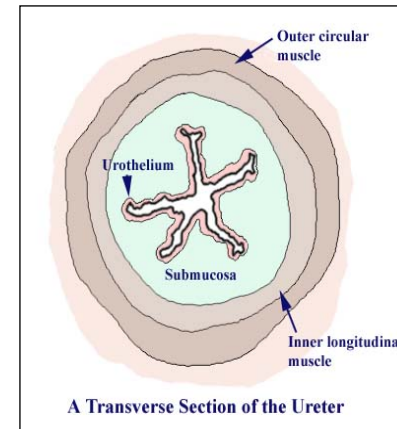
	Osmoreglering, H ₂ O balans	volymsreglering
Vad känns av?	Posm	PV och artärtryck
Sensors/receptorer	Osmoreceptorer	Volymsreceptorer Baroreceptorer
Effektorsystem	ADH <i>Törst</i>	RAS + aldosteron Sympatikus ADH <i>Salt-aptit</i> ANP Trycknatriures
Vad påverkas/justeras	Renal vatten- utsöndring <i>Vattenintag</i>	Renal Na-utsöndring <i>Na-intag</i>

Urinledarna, blåsan och urinering



Urinledarna

- två rör, diameter 6 mm, längd 25 - 30 cm
- leder urin från njurbäckenet till urinblåsan
- uppbyggda på samma sätt som blodkärl (slemhinna, muskler, bindväv)
- töjning av övre delen startar peristaltiska muskelrörelser som aktivt för urinen till blåsan.



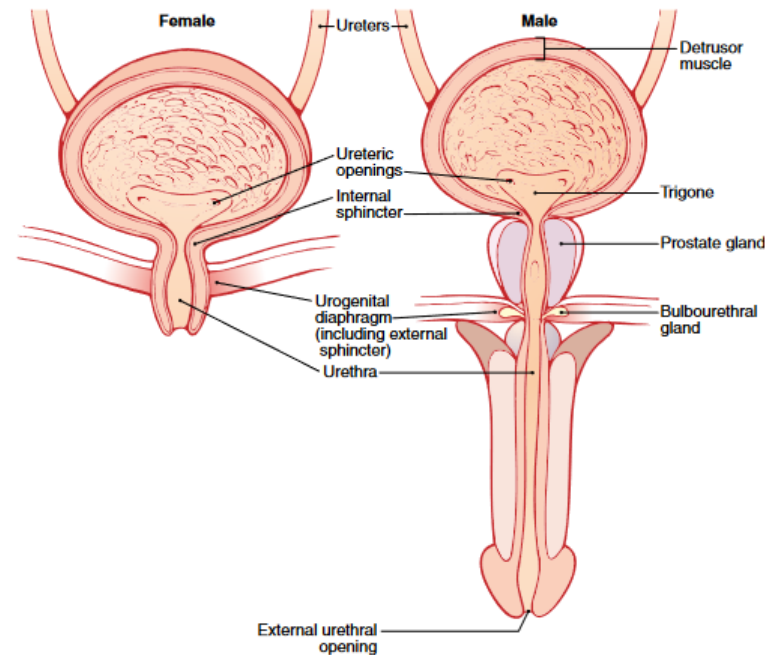
Urinblåsan, urinröret

Urinblåsan

- en reservoar uppbyggd som urinledarna men med kraftigare glattmuskulatur
- 3 muskellager som drar ihop sig i olika riktningar
- rymmer över 1 liter

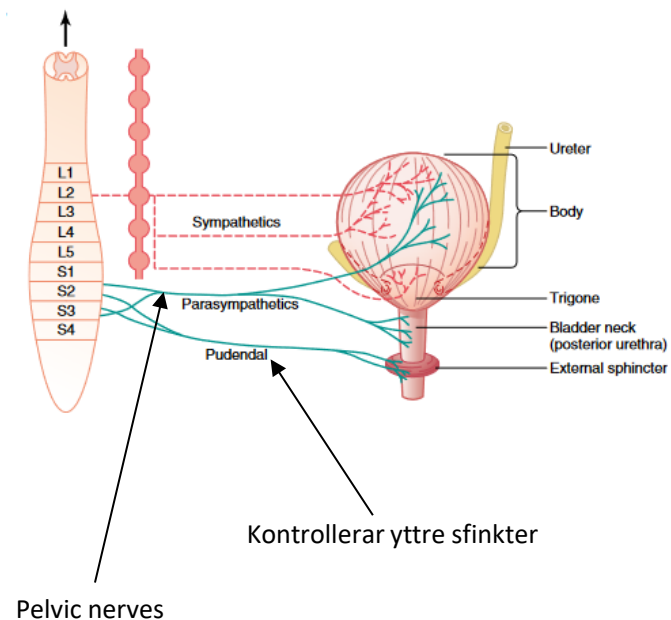
Urinröret

- förbindelse mellan blåsan och yttervärlden
- börjar med en inre slutmuskel (sfinkter) som ej är viljestyrd (glattmuskel).
- I passagen genom bäckenbotten sitter den yttre viljestyrda sfinktern (skelettmuskel).



Urinering (Miktion)

- I fyllnadsfasen får vi relaxation av blåsan och kontraktion av inre sfinktern
- Autonoma nervreflexer utlöses i blåsväggen när ca 200 ml urin samlats.
- Dessa går dels till ryggmärgen, dels till hjärnan.
- Signaler från ryggmärgen öppnar den inre sfinktern
 - Minskad sympatikus, ökad parasympatikus
- Signaler från hjärnan öppnar eller håller den yttre sfinktern stängd
- Vid utebliven miktion försvinner trängningarna för att återkomma när ytterligare volym fyllts på. De är då starkare. O.s.v.



Urinens sammansättning

- Vatten (ca 95%)
- Urea (slutprodukt i nedbrytningen av aminosyror)
- Kreatinin (nedbrytningsprodukt av kreatinfosfat i musklerna)
- Urinsyra (slutprodukt i nedbrytningen av DNA och RNA)
- Natriumjoner
- Kaliumjoner
- Fosfatjoner
- små mängder Kalcium, Magnesium och Bikarbonat
- Den gula färgen kommer från urochrom, som bildas vid nedbrytning av hemoglobin. Urinens färg kan även variera med dieten.
- pH-värdet ligger omkring 6, men kan variera mellan 4,5 och 8 beroende på ämnesomsättning och diet.