UPPSALA
UNIVERSITET

Lymfsystemets betydelse för upprätthållandet av konstant blodvolym och för försvaret mot infektioner

Jennie Jansson

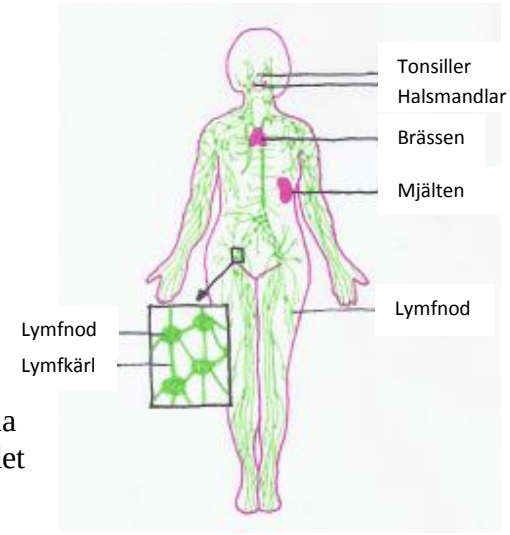
Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Det lymfatiska systemet är ett nätverk uppbyggt av sammankopplade kärl och har till uppgift att transportera tillbaka och rena den vätska som förlorats av blodkärlsystemet. Denna vätska tas upp från det interstitiella rummet. Utöver vätska så återfinns där även diverse proteiner. Det som gör att vätska och proteiner tas upp från det interstitiella rummet till lymfsystemet är lokala förändringar i strukturer och krafter. De krafter som verkar på systemet är det hydrostatiska trycket och det osmotiska trycket. De förändringar som bidrar till lymfformation är förändringar i den extracellulära matrixen. Vätskan och proteinerna tas upp av lymfkapillärer och transporteras vidare upp längs systemet via lymfkärl. Under färden i lymfsystemet passerar lymfan, den vätska och proteiner som tagits upp av lymfkapillärerna, flertalet lymfnoder. Det är i dessa som lymfan renas från bl.a. skadade celler och patogener. Alla lymfnoder är uppbyggda på samma sätt, av specifika strukturer. De kan dock ha olika utseende beroende på hur dessa strukturer är placerade samt antalet av respektive struktur. Det alla lymfnoder har gemensamt är dock att de innehåller lymfoida lober. Alla lober består av yttre bark, djup bark, märg, lymfatiska sinus, retikulärt nätverk och corder. Om det skulle ske en förändring i någon av dessa strukturer kommer hela loben att förändras. Till varje lymfnod ansluts även flertalet afferenta lymfkärl, vilka skapar en öppning så att lymfan kan ta sig in i lymfnoden. När lymfan kommit in sprids den över ett begränsat område i randsinus. Det är enbart de strukturer belägna under detta område som deltar i reningsprocessen. De antigen och lymfocyter som kommer in i lymfnoden sluter sig till de retikulära fibrerna och transporteras till cordnätverket. Cordnätverket guidar lymfocyter och antigen till den struktur som respektive är verksam inom. Det är först när en lymfocyt utsätts för sitt specifika antigen inuti dess verksamma stuktur som immunrespons kan starta.

Inledning

Det lymfatiska systemet är av största betydelse då det gäller att upprätthålla en konstant blodvolym. Det har visat sig att under loppet av en dag förlorar blodkärlssystemet ca 4 liter vätska tillsammans med 50 % av sina cirkulerande proteiner. Vätskan och proteinerna förloras då de trycks ut från systemet i början av blodkapillärerna. Då en viss del går tillbaka in i blodkärlsystemet, i slutet av kapillärerna, förblir den resterande delen kvar mellan cellerna – det interstitiella rummet. För att vidbehålla en konstant volym av blodplasman och för att undvika ett ökande tryck i det interstitiella rummet, måste den förlorade vätskan och proteinerna föras tillbaka till blodkärlssystemet. Detta är en av det lymfatiska systemets viktiga uppgifter (Skobe & Detmar 2000).



Figur 1. Kroppens lymfsystem. Omritad från Toverud (2005)

Det lymfatiska systemet är ett nätverk där tre typer av lymfatiskvävnad, primär, sekundär och tertiär, kopplas samman av olika slags lymfkärl. De organ vilka motsvarar den primära respektive den sekundära lymfatiska vävnaden är benmärgen och brässen respektive mjälten och lymfnoder. Den tertiära lymfatiska vävnaden är speciell, den återfinns inte i något speciellt organ utan bildas vid inflammation. Figur 1 visar placeringen av dessa organ och kärl.

Utöver att det lymfatiska systemet bidrar till att upprätthålla en konstant blodvolymen utgör det en viktig del i att skydda kroppen mot infektioner. Lymfsystemet är en del av kroppens immunförsvar. Lymfkärlen, vilka är utspridda i stort sett hela kroppen, har till uppgift att transportera antigenpressenterande celler och lymfocyter till lymfnoderna så att cellulär immunrespons kan inledas (Skobe & Detmar 2000). Lymfnodernas viktigaste uppgift är således att rena lymfan. Detta görs genom att avlägsna främmande mikroorganismer från lymfan, samt att avsöka den på antigener. Påträffas ett antigen startas en immunrespons mot detta (Buettner & Bode 2012).

I denna uppsatts kommer lymfsystemets uppbyggnad, dess transport av lymfa samt dess renande effekt av lymfan att behandlas. Hur lymfnoderna är uppbyggda och hur den lymfatiska vävnaden inne i noderna renar lymfan kommer vara det centrala.

Lymfatiska systemets struktur och funktion

Det lymfatiska systemet är ett enkelriktat transportsystem för den vätska och proteiner som filtrerats i blodkapillärerna. Vätskan och proteinerna tas upp från det interstitiella rummet av lymfkapillärerna och transporteras genom ett nätverk av olika lymfkärl, för att slutligen tappas ut i blodkärlssystemet (Swartz 2001). Under färden i lymfsystemets nätverk renas lymfan från såväl skadade celler, mikroorganismer som kroppsfrämmande proteiner. Allt för att skydda kroppen mot infektioner. Den reningsprocess lymfan genomgår utförs i de lymfnoder den passerar på sin färd tillbaka till blodkärlssystemet. Det komplicerade nätverket av kärl som bygger upp lymfsystemet kan delas upp i fem olika slags kärl där varje kärl skiljer sig i uppgift såväl som i storlek, allt från 10µm – 2mm i diameter. Dessa kärl är lymfkapillär, lymfkärl, lymfnod, lymfatisk trunk och lymfatiskt huvudkärl.

Lymfkapillär

Lymfkapillärerna har den mista diametern av kärlen. Den sträcker sig mellan 10 och 60 µm. De är uppbyggda av ett enkelt lager av endotelceller. Basalmembranet saknas antingen helt eller delvis och lymfkapillärens vägg saknar förmågan att kontraheras. För att kapillärerna ska hållas öppna, så att vätska och proteiner ska kunna tas upp, är de fästa/ uppspända mot den extracellulära matrixen med hjälp av fibrer. Det är som sagt tidigare, i lymfkapillärerna som vätskan och proteinerna tas upp. När vätskan och proteinerna tagits upp i lymfsystemet kallas lösningen för lymfa (Swartz 2001).

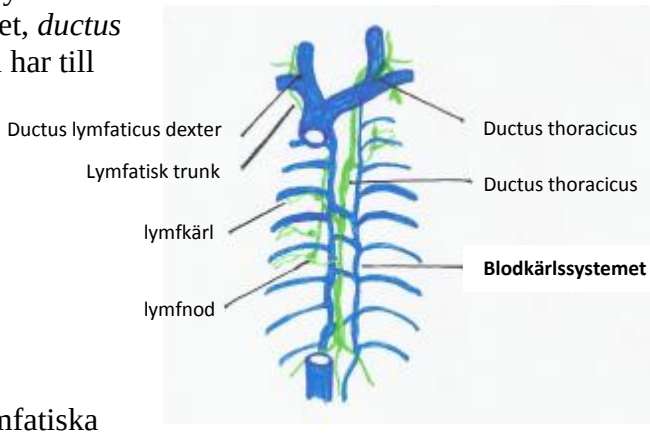
Lymfkärl

När vätskan kommit in i lymfkapillären transporteras den vidare till de något större lymfkärlen. Det är dessa lymfkärl som utgör största delen av nätverket (Fig. 1). De fungerar som transportsträckor från det att lymfan kommit in i lymfkapillärerna tills att den förts tillbaka till blodomloppet. Under lymfans väg i lymfkärlen passerar den ett flertal lymfnoder. De lymfkärl som för lymfan till noderna kallas afferenta kärl medan de som för lymfan bort från noderna kallas efferenta kärl (Swartz 2001).

Lymfnod

Det är i lymfnoderna som reningen av lymfa sker. Lymfnoder består av flertalet sammansatta lober omgivna av en kapsel (Fig. 6). När lymfan förs in i noden sprids den över de olika loberna (Willard-Mack 2006) och reningsprocessen är igång. Varje lymfnod är mellan 1och 10 mm i diameter. En vuxen människa har hundratals lymfnoder vilka oftast påträffas i ansamlingar utspridda i stort sett hela kroppen (Fig. 1) (Schmid-Schönbein 1990).

Lymfatisk trunk
Lymfatisk trunk är det största kärlet i lymfsystemet med undantag för det lymfatiska huvudkärlet, *ductus thoracicus*. Lymfatisk trunk är det kärl som har till uppgift att föra lymfan från den sista lymfnoden till ett lymfatiskt huvudkärl. Detta gäller inte för den lymfa som kommer från inälvs-, lever- och ländområdena, vilken töms direkt i huvudkärlet, *ductus thoracicus* (Fig. 2) (Swartz 2001).



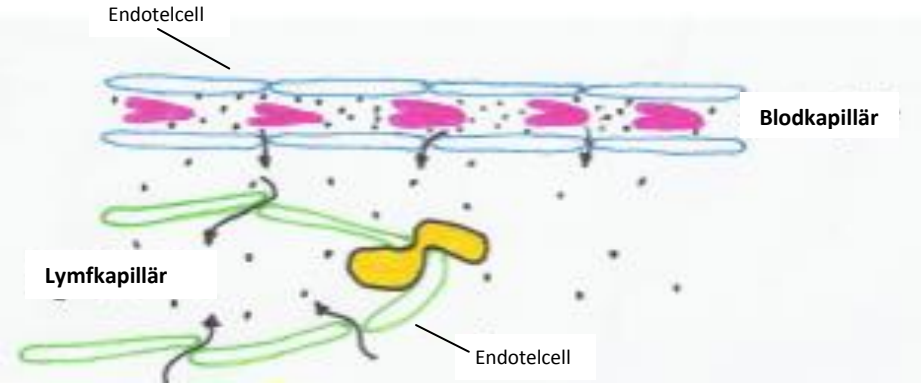
Figur 2 Skiss över de kärl som ingår i lymfsystemet samt dess förbindelse till blodkärlssystemet. Lymfsystemet motsvaras av de gröna kärlen. Blodkärlssystemet motsvaras av de blå kärlen. Omritad från Marieb (2001).

Lymfatiska huvudkärl
Det finns två lymfatiska huvudkärl i det lymfatiska systemet. Det ena, *ductus lymfaticus dexter*, återfinns på högra sidan av kroppen och transporterar lymfan till den högra nyckelbensvenen. Det andra som även är det största kallas *ductus thoracicus* och följer ryggraden upp till den vänstra nyckelbensvenen (Fig. 2) (Swartz 2001).

Hur tas vätskan upp av lymfsystemet?

Varje dag förlorar blodkärlsystemet flera liter vätska och proteiner. Denna lösning hamnar då i det interstitiella rummet, d.v.s. utrymmet mellan cellerna i ett organ. Om vätskan inte återvänder till blodkärlsystemet skulle två saker inträffa. Det första är att kroppens blodvolym skulle minska kontinuerligt. Minskad blodvolym leder till ett sänkt blodtryck, vilket innebär att transporten av syre och näringsämnen försämras. Det bidrar till att kroppens organ, i allvarliga fall, drabbas av syrebrist. Om hjärnan utsätts för detta kommer den att sluta fungera. Det andra som skulle inträffa är att området där vätskeupptagningen inte fungerar, börjar fyllas med vätska och kroppsdelen svullnar upp. Ett fungerande lymfsystemet tar hand om den vätska och proteiner som kommer ut i det interstitiella rummet och svullnaden undviks (Swartz 2001).

En beskrivning av hur vätskan färdas ut från blodomloppet, in i det interstitiella rummet och slutligen går in i lymfsystemet, förklaras i Figur 3.

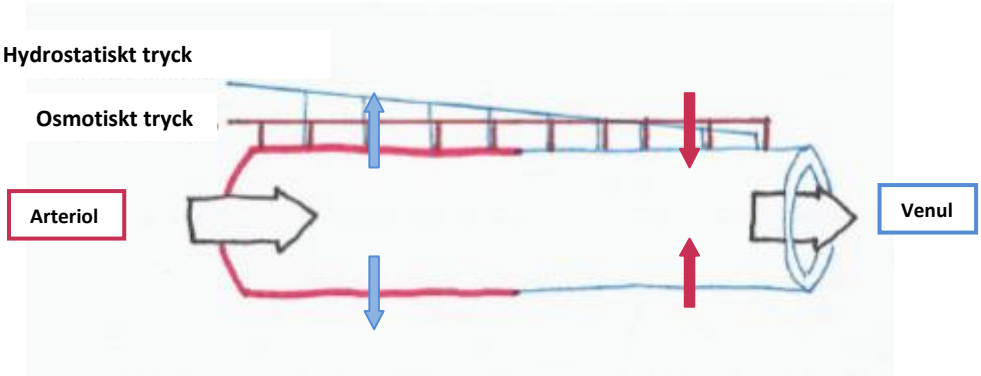


Figur 3 Vätska och proteiner trycks ut mellan endotelcellerna i blodkapillären till det interstitiella rummet och tas upp mellan endotelcellerna i lymfkapillären. Större makromolekyler och celler tar sig inte genom hålrummen och förblir kvar i blodkapillären. De röda strukturerna i blodkapillären motsvarar röda blodkroppar. De förblir i blodkapillären då de är för stora samt inte tillräckligt formbara för att passera genom hållrummen mellan endotelcellerna. Den gula strukturen motsvarar en vit blodkropp. Den vita blodkroppen är större än den röda blodkroppen men betydligt mer formbar, vilket ger den vita blodkroppen förmågan att passera genom hålrummen mellan endotelcellerna. Omritad från Swartz (2001).

Transporten från blodkapillärerna till det interstitiella rummet

Det som driver vätsketransporten över kapillärväggen är skillnaden mellan de två krafter som verkar på kapillärväggen, det hydrostatiska trycket och det osmotiska trycket.

När blodet som färdas i blodkärlsystemet lämnar arteriolen och går in i kapillärerna trycks vätska och proteiner ut ur kapillären, ut till det interstitiella rummet och den extracellulära matrixen. Att vätska och proteiner trycks ut ur kapillären beror på att det hydrostatiska trycket, som alltid är riktat ut ur kapillären, är mycket högre än det osmotiska trycket som är riktat in mot kapillären (Fig. 4). Det mesta av vätskan och proteinerna som tryckts ut i kapillärens arteriella del återgår till blodkärlssystemet. Denna återabsorption sker i kapillärens venösa del. Återabsorption är möjligt genom att det hydrostatiska trycket, vilket sjunker längs med kapillären, nu är lägre än det osmotiska trycket. När det osmotiska trycket är högre än det hydrostatiska flödar vätska och proteiner tillbaka in i blodkapillären (Swartz 2001). Det är en något större volym som filtreras i kapillärernas arteriella del än den som absorberas i den venösa delen. Totalt, under ett dygn förlorar blodkärlsystemet ca 4 liter vätska.



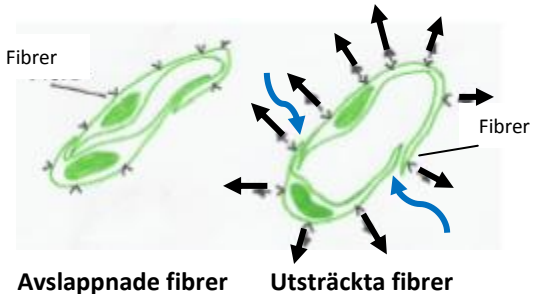
Figur 4 Det osmotiska trycket är högre i blodet än i den interstitiella vätskan. Detta innebär att det osmotiska trycket leder vätska från det intestitiella rummet in i blodkapillären, vätskeflödet visas av de röda pilarna. I detta system antas det osmotiska trycket vara konstant längs hela blodkapillären. Det hydrostatiska trycket sjunker längs med blodkapillären. Det är högst i kapillärens arteriella del och sjunker i riktning mot vensidan. Den interstitiella vätskans hydrostatiska tryck är mycket lågt och kan därmed försummas. Detta innebär att det hydrostatiska trycket leder vätska ut ur blodkapillären, vätskeflödet visas av de blå pilarna och det blå sträcket visar hur trycket sjunker längs med kapillären. När det hydrostatiska trycket är högre än det osmotiska trycket, trycks vätska och proteiner ut ur kapillären, detta sker över ca 75 % av kapillären. På det ställe av kapillären som nettotrycket är noll kommer krafterna att ta ut varandra och vätskeflödet upphör. När det osmotiska trycket är högre än det hydrostatiska trycket, trycks vätska och proteiner in i kapillären, detta sker på vensidan. Omritad från Silverthorn (2007).

Det överskott av vätska och proteiner som nu befinner sig i det interstitiella rummet kommer tas upp av lymfsystemets kapillärer. Då både vätska och proteiner tas upp och försvinner från den extracellulära matrixen kommer det hydrostatiska och osmotiska trycket att förbli som det var innan volymökningen. Lymfkapillärerna släpper med lätthet igenom de proteiner och diverse makromolekyler som finns i den extracellulära matrixen. Detta innebär att proteinsammansättningen hos lymfan i stort sett är identisk med den i det interstitiella rummet (Swartz 2001). Lösningen i det interstitiella rummet är dock inte identisk till blodplasman. Stora proteiner i blodplasman kan normalt inte, på grund av sin storlek passera över blodkapillärväggen.

Transporten från det interstitiella rummet till lymfkapillärerna

Det som gör att vätska och proteiner tas upp från det interstitiella rummet till lymfsystemet är lokala förändringar i strukturer och krafter. De krafter som verkar på systemet är de samma som tidigare, d.v.s. det hydroststiska trycket och det osmotiska trycket. Det som påverkar bildandet av lymfa är små volymförändringar i det interstitiella rummet, orsakade av t.ex. muskelaktivitet och närliggande artärers rytmiska volymförändringar (Swartz 2001).

Lymfkapillärerna är uppbyggda av ett enkelt lager av endotelceller (Fig. 3). De har ett ofullständigt basalmembran och saknar cell-cellförbindelser. För att lymfkapillärerna inte ska kollapsa är de fästa i den extracellulära matrixen med fibrer. Vid varje volymsökning i det interstitiella rummet kommer dessa fibrer att sträckas vilket leder till att lymfkapillärerna vidgas med en minskning av lymfkapillärens hydrostatiska tryck som följd. Trycket blir därmed högre utanför lymfkapillärerna och överskottsvätskan i det interstitiella rummet strömmar in i lymfkapillärerna (Fig. 5) (Swartz 2001).



Figur 5 När den extracellulära matrixen inte sträcks ut ligger lymfkapillärens endotelceller omlott och det är svårt för vätska och proteiner att ta sig in. Då den extracellulära matrixen sträcks ut kommer cellerna att dras isär, vätska och proteiner kan då ta sig in genom hålrummen som bildas mellan lymfkapillärens endotelceller. Vätskeflödet visas av de blå pilarna. Omritad från Swartz (2001).

För att upprätthålla vätskeströmmen in i lymfkapillärerna måste den befintliga lymfan transporteras bort från kapillärerna och vidare till klafförsedda lymfkärl. Varje tryckökning i vävnaden leder till en motsvarande tryckökning i lymfkärlet och lymfan pressas då i riktning mot förbindelsen till blodkärlssystemet eftersom klaffarna förhindrar transporten i den andra riktningen (Swartz 2001).

De öppningar som finns mellan lymfkapillärernas endotelceller bidrar till att proteiner fritt kan diffundera in. Så när det kommer till transport av proteiner in i lymfkapillärerna är den extracellulära matrixen av stor betydelse. För att proteiner ska komma i kontakt med lymfkapillärerna måste de transporteras i den extracellulära matrixen. Den extracellulära matrixens förmåga att transportera proteiner kommer således vara avgörande för proteinupptaget (Swartz 2001).

Den extracellulära matrixen innehåller olika typer av proteiner och andra ämnen, bland annat glykosaminoglykanas (GAGs). GAGs är kraftigt negativt laddade polysackarider eller linjära kedjor av disackarider. Dess stora negativa laddning hjälper till att kontrollera vätskans sammansättning i det interstitiella rummet. Kontrollen sker på olika sätt, till exempel fastställs det interstitiella rummets vätskevolym genom att GAGs negativa laddningar repellerar varandra och skapar ett motstånd mot kompression. Lösningens innehåll påverkas även av att omkringliggande positiva joner attraheras till GAGs negativa laddningar. Detta resulterar i ett högt osmotiskt tryck vilket i sin tur bidrar till kontrollrad vätskebalans (Swartz 2001).

För över ett sekel sedan studerade den engelske fysiologen Ernest H. Starling de faktorer som styr vätskeflödet över en kärlvägg. Det han kom fram till har fått namnet Starlings lag och beskriver flödet (Jv) såväl över väggen i en lymf- som i en blodkapillär.

$$J_v = L_p \frac{S}{V}(\Delta P - \sigma \Delta \pi)$$

L_p är kärlets permeabilitet. $\frac{S}{V}$ är förhållandet mellan ytarea och volym. ΔP och $\Delta \pi$ är den lokala hydrostatiska och osmotiska tryckskillnaden över lymfkapillärväggen respektive blodkapillärväggen. σ är den kapillär osmotiska reflektionskoefficienten (Swartz 2001).

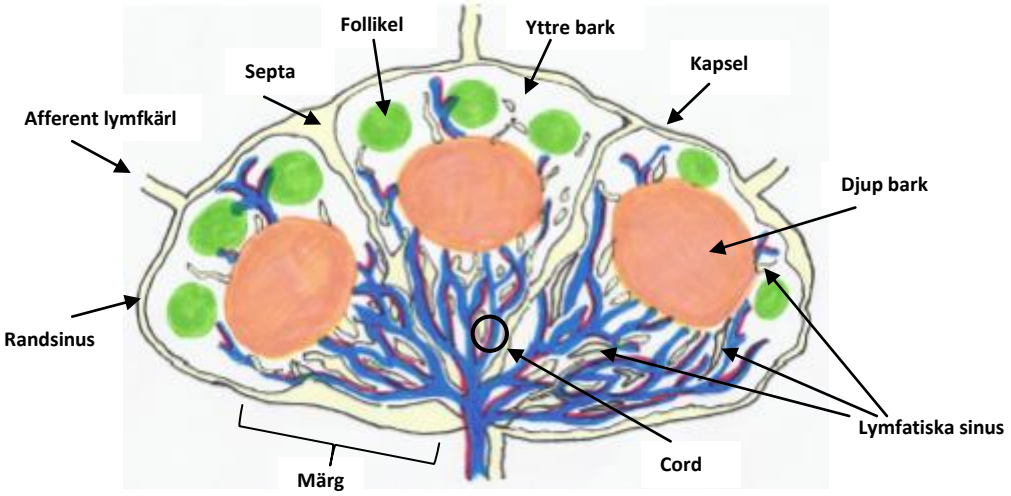
När man beräknar J_v, för lymfkapillärer försummas produkten av $\sigma \Delta \pi$. Detta görs för att lymfkapillärernas permeabilitet för molekyler är så mycket högre än den för både det interstitiella rummet och blodkapillärerna (Swartz 2001).

Trots att Starlings lag är sann kan den inte alltid användas när man vill beräkna lymfans bildningstakt experimentellt. Detta beror på att L_p inte är konstant hos en lymfkapillär utan varierar beroende av hur vävnaden är utsträckt. Det är även svårt att mäta ΔP över kapillären då den har visat sig vara låg, oscillerande och beroende av hur vävnaden är utsträckt (Swartz 2001).

Lymfnodens struktur

När lymfan färdas genom lymfsystemet passerar den genom flertalet lymfnoder. En vuxen människa har sammanlagt ungefär 450 lymfnoder och det är i dessa som rening från bl.a. skadade celler och patogener sker.

Alla lymfnoder är uppbyggda på ett likartat sätt, av ett antal olika specifika strukturer. De kan dock ha olika utseende beroende på hur dessa strukturer är placerade samt antalet av respektive struktur (Sainte-Marie et al. 1982). Varje lymfnod innehåller lymfoida lober (Fig. 6). Små lymfnoder består av få eller till och med enbart en lob, medan stora lymfnoder kan innehålla ett stort antal. Dessa lober är konformade och placerade intill varandra med den bredaste delen utåt och smalnar sedan av tills att det enbart är dess blodkärl kvar. Blodkärlen leds till och från lymfnoden via lymfnodens hilus. De lymfoida loberna har ingen direktkontakt med varandra.



Figur 6 En liten lymfnod innehållande tre lymfoida lober. Varje lob är centrerad under ett afferent lymfkärl och separerat från de andra loberna med septa. Alla loberna omges av randsinus beläget under lymfnodens kapsel, vilket sammansluts med de afferenta lymfkärlen. Varje lymfatisk lob innehåller folliklar, yttre bark, djup bark, märg, lymfatiska sinus och corder. Omritad från Willard-Mack (2006).

Loberna är separerade från varandra genom ett sinus, det vill säga ett hålrum fyllt av lymfa (Willard-Mack 2006). Dessa sinus eller septa som de också kallas, utgörs av så kallade mellanfollikelsinus vilka sträcker sig från det sinus beläget precis under kapsel och in mot lymfnodens inre. Sinuset beläget precis under kapseln är det så kallade randsinus, vilket omger hela lymfnoden med alla dess lober (Sainte-Marie et al. 1982). Då detta sinus är direkt sammankopplat med mellanfollikelsinus kommer loberna även vara separerade från kapseln (Willard-Mack 2006).

Alla lober är uppbyggda på ett likartat sätt, de består av yttre bark, djup bark, märg, lymfatiska sinus, retrikulärt nätverk och corder (Fig. 7) (Sainte-Marie et al. 1982). Om det

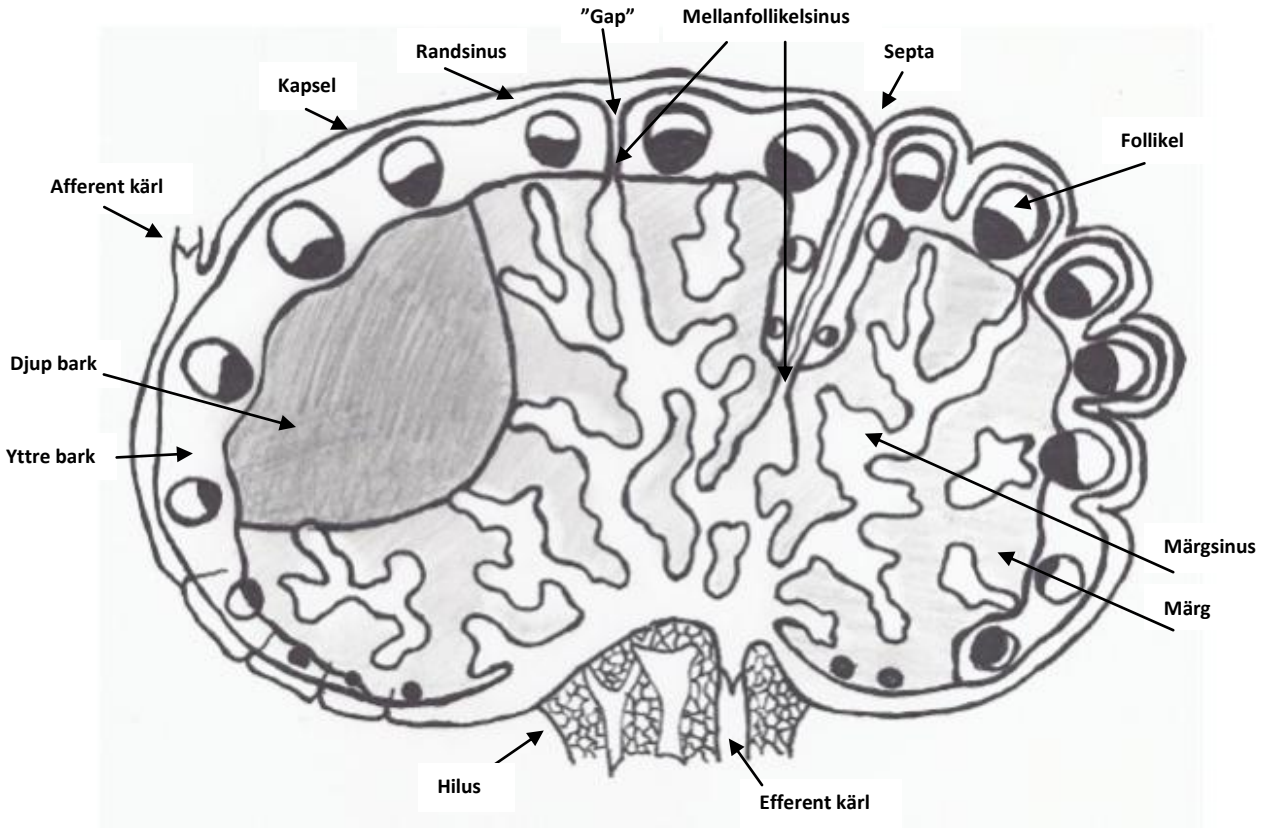
skulle ske en förändring i någon av dessa strukturer kommer hela loben att förändras (Willard-Mack 2006).

Yttre bark

Yttre bark är det lager som ligger beläget precis under kapseln och randsinus. Beroende på om lagret är segmenterat eller inte kommer lymfnoden klassas som en segmenterad respektive en icke segmenterad lymfnod. Hos en icke segmenterad lymfnod täcker randsinus och kapseln en helt eller till stora delar sammanhängande yttre bark. För att en lymfnod ska klassas som segmenterad ska dess yttre bark vara brutet av ett eller flera ”gaps” (se nedan under rubriken randsinus). Bredden på ett ”gaps” varierar mellan olika lymfnoder så väl som inom en och samma lymfnod.

Smala ”gaps” utgör förbindelsen mellan en märgsinus, från lymfnodens inre och det omkringliggande randsinuset. Breda ”gaps” kan innehålla både märgsinus och märgcorder, de rör i vilka transporten av lymfocyter och antigen sker (se nedan under rubriken, corder). Breda ”gaps” förekommer endast på de ställen i den yttre barken som är i direkt kontakt med lymfnodens märg d.v.s. de förekommer enbart på de ställen där den yttre barken inte är i kontakt med den djupa barken (Fig.7) (Sainte-Marie et al. 1982).

Den yttre barkens tjocklek varierar och bestäms av de strukturer som den innehåller. De strukturer som återfinns i den yttre barken är lymffolliklar. De är sfäriskt formade strukturer och återfinns i hela lymfnoden. Folliklarna är som störst längst ifrån lymfnodens hilus och minskar i storlek ju närmare hilus de är placerade. När den yttre barken innehåller en stor follikel sträcker den sig längre in i lymfnoden än vad själva follikeln gör. Detta innebär att hela follikeln omsluts av den yttre barken. När den yttre barken istället innehåller en liten follikel stannar den en bit upp på follikeln vilket gör att follikeln har kontakt med märgen. I och med att folliklarna minskar i storlek ju närmre lymfnodens hilus de kommer så kommer även den yttre barken att göra det. Oftast saknas den yttre barken i höjd med den follikel som ligger närmast hilus (Fig. 7) (Sainte-Marie et al. 1982).



Figur 7. En lymfnods arkitektur. Lymfnoden innehåller de strukturer vilka är specifika för lymfatiska noder. Kapseln är det som omger lymfnoden och kopplar samman det afferenta kärlet med lymfnoden. Under kapseln återfinns randsinus till vilket afferenta kärl tappar ut inkommande lymfa. beläget under randsinus är den yttre barken, vilken innehåller folliklar. Den yttre barken täcker två olika strukturer, den djupa barken respektive märgen. Märgen sträcker sig från den yttre barken respektive den djupa barken in till lymfnodens mitt. I märgen återfinns bl.a. märgsinus, dessa kopplassamman med randsinus genom en mellanfollikelsinus och bildar en transportväg för lymfa in i noden. Längst in i lymfnoden sammanstrålas alla märgsinus och bildar ett efferent kärl, vilket lämnar lymfnoden genom hilus. Sammankoppling mellan randsinus och märgsinus kan ske på olika sätt, genom smala/breda ”gaps” eller genom septa. Vid ett septa bryts inte den yttre barken, vilken den görs vid ett ”gap”, det är kapseln och randsinus som vandrar inåt i lymfnoden tills att de stöter på märgsinus och sammanfogas. Om det sker ett brett ”gap” i lymfnoden kommer lymfnoden klassas som segmenterad. Omritad från Sainte-Marie et al. (1982).

Djup bark

Djup bark är den struktur som förutom märgen ligger i direkt kontakt med den yttre barken. Den djupa barken påminner till formen om en halv sfär, där dess platta sida är i kontakt med den yttre barken medan den buktar ut i märgen. Den djupa barkens utbredning i lymfnoderna varierar kraftigt mellan lymfnoderna. De kan förekomma isolerade från varandra eller sammanfogade till ett komplex. Storleken på en djup bark varierar även den mellan, såväl som inom en lymfnod (Sainte-Marie et al. 1982).

Den djupa barken och märgen konkurrerar om samma volym och utrymme i lymfnoden. Det har visat sig att den volym som tas upp av djup bark är omvänt proportionell mot den volym som tas upp av märgen (Sainte-Marie et al. 1982).

Märg

Märg är det område som ligger längst in i lymfnoden. Den kan angränsa till fyra olika strukturer, hur många beror på hur lymfnoden är uppbyggd. Den är i kontakt med den rundade

delen av den djupa barken, med den yttre barken som inte är täckt av djup bark, med de små folliklar som inte täcks av den yttre barken samt med kapseln då den yttre barken är bruten av ett ”gap” (Sainte-Marie et al. 1982).

Märgen är uppbyggd av strukturer som kallas märgcord och märgsinus. Precis på samma sätt som volymförhållandet mellan märg och djup bark, balanseras märgcordvolymen och märgsinusvolymen mot varandra. I de områden där märgcorden är välutvecklad återfinns enbart enstaka och smala märgsinus. Där märgsinus är välutvecklade kommer märgcorden att uppta mindre volym. Denna volymvariation skiljer sig både inom och mellan lymfnoder (Sainte-Marie et al. 1982).

Lymfatiska sinus

Lymfatiska sinus är hålrum fyllda av lymfa. Det är i dessa områden som lymfan transporteras när den befinner sig i lymfnoden (Willard-Mack 2006). Transportsystemet finns i hela lymfnoden, det återfinns under hela kapseln, på båda sidorna av en septa, inne i den yttre barken och inne i märgen. Det finns tre olika typer av lymfatiska sinus nämligen randsinus, märgsinus och mellanfollikelsinus. Dessa uppträder var och en i olika områden av lymfnoden. Varje sinus går även att känna igen på dess uppbyggnad (Sainte-Marie et al. 1982).

Randsinus

Randsinus är det sinus som ligger beläget precis under kapseln och över den yttre barken. Dess inre vägg kan vara jämn eller barkliknande och dess hålrum kommer variera i bredd beroende på om den underliggande yttre barken innehåller folliklar eller inte. Den kan bli dubbelt så bred då den är belägen över den del av yttre barken utan folliklar jämfört med då den yttre barken innehåller stora folliklar. Randsinus ökar även i bredd då den närmar sig lymfnodens hilus. Dess inre vägg blir oregelbunden och breddas inåt i lymfnoden. Att dess inre vägg ändras bero på att den yttre barkens stöd har förlorats. Randsinus inre vägg antar samma utseende som den märgsinus den kopplas samman med vid lymfnodens hilus (Sainte-Marie et al. 1982).

Randsinus kan avlägsna sig från kapselns insida och sträcka sig in mot lymfnodens centrala delar. Beroende på hur avlägsnandet från kapselns insida ser ut så bildas antingen icke segmenterade eller segmenterade lymfnoder. När en randsinus skapar ett brett brott i den yttre barken bildas ett så kallat ”gap” och lymfnoden anses vara segmenterad. Om det istället är ett smalt brott eller ett septum så är lymfnoden inte segmenterad. Oberoende om det sker segmentering eller inte så skapas brotten genom att randsinus vandrar in i lymfnoden och förenas med märgsinus. När ett randsinus längst med kapseln närmar sig ett ”gap” ändras dess inre vägg på samma sätt som när den närmar sig lymfnodens hilus (Sainte-Marie et al. 1982).

Märgsinus

Märgsinus har fått sitt namn efter att de återfinns i märgen, lymfnodens inre. Om man tittar på dess utseende ser man att, till skillnad från randsinus som endast delvis har en oregelbunden inre vägg har märgsinus bara oregelbundna väggar. Vid de områden som märgsinus är förenat med randsinus och bildar ”gaps” sträcker de sig så långt ut i lymfnoden att de kommer i kontakt med dess kapsel. Alla märgsinus och randsinus förenas vid lymfnodens hilus och skapar ett efferent kärl. Det är ur detta kärl som den filtrerade lymfan passerar ut ur lymfnoden (Sainte-Marie et al. 1982).

Mellanfollikelsinus
Mellanfollikelsinus har fått sitt namn genom att de kopplar samman randsinus och märgsinus i området mellan två folliklar. Det är dessa sinus som skapar smala brott i den yttre barken samt septa. Det som sker vid sammankopplingen är att en liten del av randsinuset gör ett avstick från kapseln och vandrar ut genom den yttre barken och vidare ut i märgen där den träffar på en märgsinus, vilka sammanfogas. Mellanfollikelsinus är således namnet på en sammankoppling mellan randsinus och märgsinus (Sainte-Marie et al. 1982).

Retikulärt nätverk
Det retikulära nätverket är uppbyggt av stjärnformade fibroblastiska retikulära celler (FRCs) samt dess fibrer. Nätverket förekommer i hela lymfnoden, där en av dess uppgift är att bygga upp lobernas struktur (Willard-Mack 2006). Nätverket skapar flertalet smala kanaler i lymfnoden, vilka är fyllda med B- och T-lymfocyter (se vidare under rubriken, B- och T-lymfocyter), makrofager och antigenpresenterande celler. Kanalerna är mellan 10 till 20 µm breda, vilket är optimalt då lymfocyterna kan röra sig fritt samtidigt som de har nära kontakt med FRCs (Gretz et al. 1996, 1997). Lymfocyterna rör sig längs med nätverket genom adhesion till FRCs ligandtäckta ytor. Det retikulära nätverket är således en transportväg för migrerande celler.

I det retikulära nätverket återfinns speciella celler. De är placerade längst ut i kanterna på kanalerna och fungerar som en avgränsning från den resterande vävnaden. Dessa celler är mer tillplattade än de som återfinns i det övriga nätverket och tillsammans med ytterligare två cellager (Kaldjian et al. 2001) gör de det omöjligt för lymfa, celler och partiklar att lämna det retikulära nätverket och passera ut i lymfloben (Sainte-Marie et al. 1982, Gretz et al. 1996).

Sinushistiocyter är en typ av makrofager, som är fästade i det retikulära nätverket och fångar upp t.ex. skadade celler, bakterier, och cellfragment som finns i lymfan. Dessa celler förekommer ofta i små eller stora grupper i mellanfollikelsinus nära kapseln men är sällsynta i randsinus (Sainte_Marie et al. 1982). Antalet sinushistiocyter stiger när lymfans innehåll av t.ex. skadade celler och patogener ökar. Ökningen kan bli så stor att hela mellanfollikelsinusen fylls. Exempelvis, när det skett en stimulering via ett antigen kommer sinushistiocyter från omkringliggande vävnad att migrera till mellanfollikelsinusen (Willard-Mack 2006).

FRCs utsöndrar smala strängar av extracellulär matrix, retikulära fibrer. De är uppbyggda av en kärna av collagena fibriller omslutna av ett lager av basalmembran (Willard-Mack 2006).

FRCs omsluter de retrikulära fibrerna och skapar ett rör som täcker ca 90 % av fiberns yta (Willard-Mack 2006). Dessa rör med innehållande fibrer bildar miniatyrrör som transporterar lymfocyter och antigener från randsinus in till lobens inre (Gretz et al. 1996). Den del av fibern som inte är täckt av FRCs kommer i direkt kontakt med antigenpressenterande celler och makrofager inne i loben, vilka då kan samla på sig lösta antigen från rörsystemet (Willard-Mack 2006).

Fibrerna förekommer i stor mängd i märgcorden, runt den djupa barken och i utrymmet mellan folliklarna men inte i folliklarna eller i den centrala delen av den djupa barken (Sainte-Marie et al. 1982).

Corder
För att förstå lymfnodens funktion är det viktigt att förstå förhållandet mellan det retikulära nätverket, blodkärlen i loberna (high endothelial venules, HEVs) och de lymfatiska sinusen. Det är enbart i de områden av lymfnoden som dessa strukturer har kontakt med varandra som utbyte av makrofager, lymfocyter och antikroppar kan ske mellan de för övrigt åtskilda systemen (Willard-Mack 2006).

Strukturerna kommer i kontakt med varandra där arterioler och venuler bildar ett tätt packat nätverk av HEVs som löper längs höljet på det retrikulära nätverket. De omsluts tillsammans av FRCs och bildar ett rör vilket är fyllt av cirkulerande lymfocyter. Dessa rör är de så kallade corder, vilka utgör grundläggande enheter som upprepas i hela lymfloben (Fig. 6) (Willard-Mack 2006).

Beroende på var corden är belägen har den olika namn. I märgen kallas de märgcorder. När de ligger runt och lägst med den yttre delen av den djupa barken kallas de djupbarkscorder (Willard-Mack 2006).

Märgcorder syns tydligast då de innehåller mycket fler celler än den omgivande märgsinusen. Hur bra de syns varierar dock med hur många histiocyter och lymfocyter som märgsinus innehåller. Ett stort antal celler i märgsinus gör det svårt att urskilja corden. Djupbarkscorder förekommer tätt packade och är svåra att urskilja var för sig. Då corder förgrenar sig på samma sätt som blodkärl (HEVs) kommer djupbarkscorder vara fler till antalet än märgcorderna, eftersom blodkärl förgrenas mer ju längre in i lymfnoden de sträcker sig (Willard-Mack 2006).

Under normala förhållanden är djupbarkscorder 100 µm breda och 800 till 1500 µm långa. Då de utsätts för ett antigen och immunrespons startar ökar de i storlek. Storleksökningen beror på att antalet lymfocyter ökar. Om det sker en kraftig antigenstimulering kan den mittre delen av lymfloben bli tre till fem gånger så stor inom loppet av 6 till 24 timmar. Ökningen beror på att lymfocyter strömmar till området samtidigt som att färre tar sig där ifrån (Willard-Mack 2006).

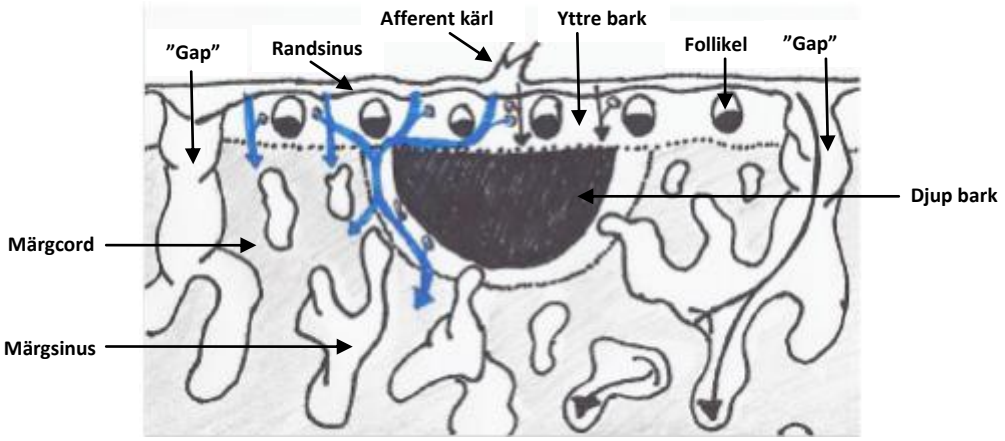
Lymfnodens renande effekt
Varje lymfnod innehåller stora mängder lymfocyter, makrofager och antigenpressenterande celler (Willard- Mack 2006). Det är i lymfnoderna som antigenpressenterande celler och omogna lymfocyter, det vill säga sådana som ännu inte exponerats för sitt antigen förs samman för att aktivera det adaptiva immunförsvaret (Kaldjian et al. 2001). Då de antigenpressenterande cellerna kommer in i lymfnoderna visar de upp det antigen de bär på för lymfocyterna. De lymfocyterna som identifierar sitt specifika antigen genomgår en kloning för att producera nya lymfocyter och i ett senare stadium även så kallade plasmaceller. Först när plasmacellerna bildats så startar produktionen av antikroppar riktade mot det specifika antigenet. Plasmacellerna utsöndrar antikroppar ut i lymfan. Det retrikulära nätverket leder och organiserar antigenpressenterande celler och lymfocyter så att de kommer i kontakt med varandra. (Gretz et al. 1996,1997)

Lymfans transport och rening
Till varje lymfnod ansluts flertalet afferenta lymfkärl (Fig. 6). De sammanfogas med lymfnodens kapsel och skapar en öppning, en transportväg, så att lymfa kan ta sig in i lymfnoden. När lymfan passerat kapseln och kommit in i lymfnoden hamnar den i randsinus.

Lymfan sprids över ett begränsat område i randsinus och avtar i mängd med avståndet från det afferenta lymfkärlet (Saint-Marie & Peng 1986).

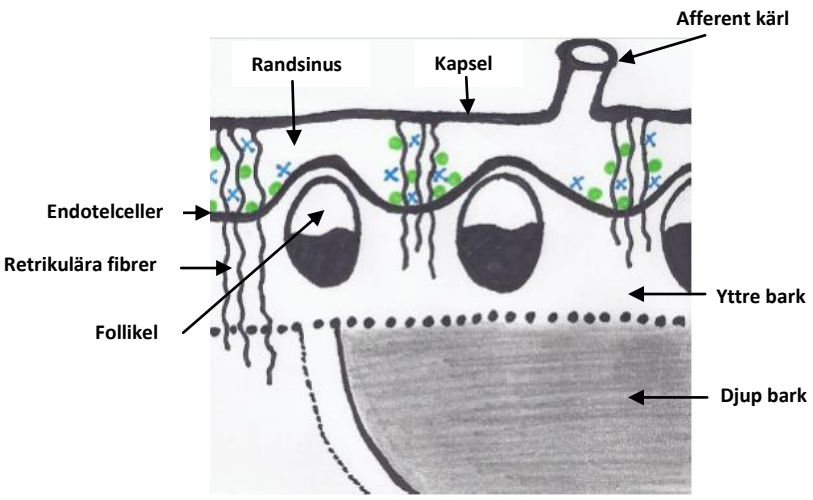
Baserat på lymfans spridning i en lymfnod kan lymfnoden delas in ett flertal funktionellt avgränsade avdelningar där varje avdelning består av ett afferent lymfkärl, det område i randsinus som lymfan sprids inom, motsvarande områden i den yttre barken, i den underliggande märgen och i den djupa barken (Saint-Marie & Peng 1986). Det har visat sig att i nära anslutning till varje afferent lymfkärl, en bit in i lymfnoden, är en djup bark placerad (Saint-Marie et al. 1982).

De celler och ämnen som förts med lymfan via det afferenta kärlet till lymfnoden och sprids i randsinus kommer enbart stimulera de strukturer som ingår i den aktuella avdelningen (Fig. 8). Lymfburna ämnen, till exempel antigen återfinns oftast i det område av randsinus som sträcker sig ut över den yttre barken, vilken inte innehåller folliklar (Fig. 9). Dock kan det förekomma antigener, ytterst få, i områdena över folliklar (Sainte-Marie & Peng 1986).



Figur 8 När lymfa kommer in genom det afferenta kärlet sprids det över ett begränsat område i randsinus och stimulerar enbart de lymfatiska strukturer som är belägna under detta område. Detta område med alla underliggande strukturer är den så kallade aktuella avdelningen. Området avgränsas med två "gaps", en på var sida om avdelningen. Mellan dessa gaps återfinns den yttre barken, vilken innehåller folliklar, en djup bark med omkringliggande område, märgsinus och märgcorder. De breda svarta pilarna visar på lymfflödet genom lymfnoden, vilket är i riktning mot lymfnodens hilus. De blå pilarna visar på antigeners och lymfocyters transport i cordnätverket. Antigen och lymfocyter anslut till cordnätverket via randsinus och blodkärl (HEVs). De förs med corder till det område beläget runt respektive lymfocyts verksamma struktur, folliklar eller den djupa barken. Omritad från Sainte-Marie & Peng (1986).

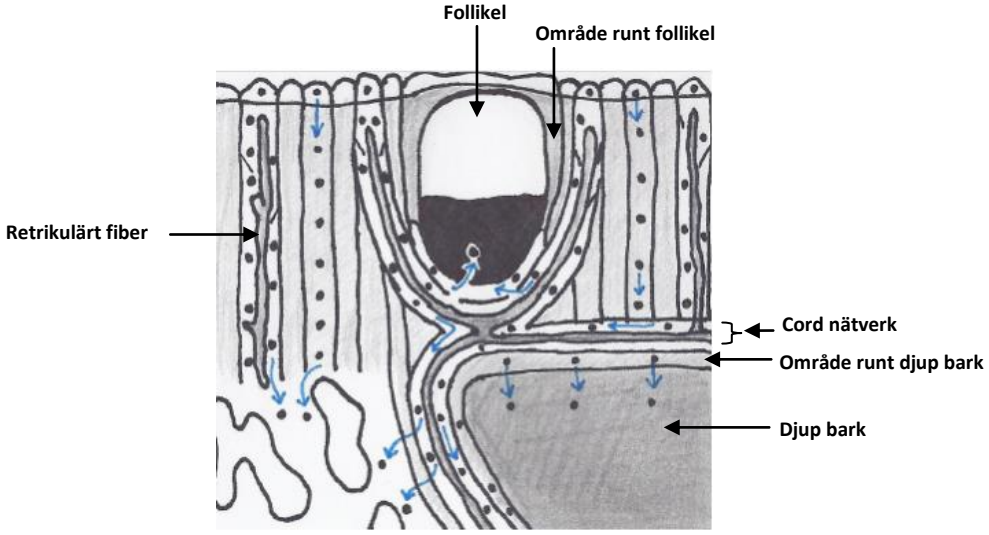
I de områden som ej ligger belägna över folliklar kommer antigenerna i lymfan att fästa mot såväl endotelcellerna i randsinusens inre vägg som till det stora antalet retikulära fibrer, vilka härstammar från kapseln och letar sig in i noden genom att korsa den yttre barken i utrymmet mellan folliklarna. Den höga koncentrationen av retikulära fibrer gynnar en lokal anhopning av antigener samtidigt som det skapar ansamling av de lymfocyter som kommer in i lymfnoden via lymfan (Fig. 9). Retikulära fibrer har ytterligare en uppgift nämligen att transportera antigener och lymfocyter längre in i lymfnoden (Sainte-Marie & Peng 1986).



Figur 9 De lymfocyter (cirklar) och antigen (kryss) som kommer in med lymfan fäster mot såväl endotelcellerna i randsinus inre vägg som mot de retrikulära fibrerna. Detta sker enbart i de områden av randsinus som sträcker sig ut över den yttre barken vilken återfinns mellan folliklarna d.v.s. det återfinns inga antigen eller lymfocyter i randsinus ovanför folliklar. Att antigen och lymfocyter ansamlas just där beror på att de retrikulära fibrerna bara korsar randsinus på dessa ställen.

När antigenerna i randsinus tagits upp av de retikulära fibrerna förs de vidare in till ett annat nätverk av fiber, cordnätverket. Detta upptag och borttransport är en process som snabbt renar lymfan och dess sinus från antigener och gör lymfnoden redo för ny inkommande lymfa (Sainte-Marie & Peng 1986).

De retrikulära fibrerna sträcker sig enbart in i det cordnätverk som tillhör den specifika avdelningen. Till nätverket hör även den yttre barken, ej innehållande folliklar samt det område som sträcker sig runt follikeln respektive den djupa barken. Tillsammans med cordnätverket och de omkringliggande områdena bildas ett speciellt transportsystem för lymfocyter och antigen. Det är genom detta transportsystem som lymfocyter kan transporteras in och ut ur folliklar respektive den djupa barken (Fig. 10) (Sainte-Marie & Peng 1986).



Figur 10 Cordnätverkets transport. Parallella retrikulära fibrer från kapseln korsar den yttre barken, ej innehållande folliklar, och sträcker sig in till området runt den djupa barken respektive folliklarna. De retrikulära fibrer och blodkärl (HEVs) som ingår i cordnätverket, sluts samman med dessa områden och bildar ett transportsystem där lymfocyter och antigen kan transporteras in och ut ur den struktur som respektive lymfocyt är verksam inom. Lymfocyter och antigen kommer in i folliklarna via dess undersida och tar sig in i den djupa barken via ovansidan. Pilarna visar transporten av lymfocyter och antigen. Lymfocyter och antigen motsvaras av cirklar. Omritad från Sainte-Marie & Peng (1986).

När cirkulerande lymfocyter, kommer in i den specifika lymfnodavdelningen via randsinus eller via blodkärl (HEVs), blir de guidade av cordnätverket till den struktur som respektive lymfocyt är verksam inom (Sainte-Marie & Peng 1986). T-lymfocyter hör hemma i den djupa barken och B-lymfocyter i folliklarna (Willard-Mack 2006).

Det lymfinnehåll, t.ex. antigen, som inte tas upp av randsinusets fibrer eller endotel förs vidare till märgsinus där det fagocyteras av makrofager, vilka är ansamlade i övergången mellan randsinus och märgsinus. Ytterligare sådana ansamlingar finns längre in i märgsinus. Makrofagernas uppgift är att avlägsna de antigen, skadade celler, mikroorganismer och kroppsfrämmande proteiner som undgått absorption av det retrikulära nätverket. När lymfan passerat makrofagerna i margsinus är den renad och kommer lämna lymfnoden via det efferenta lymfkärlet (Saint-Marie & Peng 1986).

Rekrytering av lymfocyter

Utöver att transportera antikroppar och lymfocyter till sina respektive verksamma strukturer och på så sätt främja immunrespons har cordnätverket en annan uppgift. Det är nämligen cordnätverket som rekryterar cirkulerande lymfocyter till de områden i lymfnoderna där antigen har påträffats. Det går till på följande sätt: Antigen som kommer in i lymfsystemet förs med lymfan till lymfnoderna där de fångas upp och ansamlas inom ett begränsat område i det retikulära nätverket som sedan transporterar dem vidare in i cordnätverket. Denna ansamling av antigen inuti cordnätverket gör det lättare för det fåtal omogna lymfocyter, som cirkulerar i kroppen att komma i kontakt och reagera med antigenet (Sainte-Marie & Peng 1986).

B- och T- lymfocyter

Det finns två typer av lymfocyter i det adaptiva immunförsvaret, vilka utvecklas i lymfnoderna, T-lymfocyter och B-lymfocyter. Lymfocyter har förmågan att upptäcka och känna igen specifika, för kroppen främmande molekyler d.v.s. antigener. Varje lymfocyt

känner igen ett specifikt antigen. När en antigenpressenterande cell visar upp den specifika antigenen för lymfocyten genomgår lymfocyten en kloningsprocess som så småningom resulterar i produktion av minnesceller, antikroppar eller så kallade mördar T-celler. Dessa processer äger rum i olika delar av lymfnoden (Sainte-Marie & Peng 1986).

Minnescellers funktion ät att förstora den population lymfocyter som känner igen det presenterade antigenet.

Mördar T-cellers uppgift är likt antikroppars, att eliminera antigener.

T-lymfocyt
T-lymfocyterna återfinns i lymfnodens djupa bark. Beroende på vilken uppgift T-lymfocyten har sker transporten till den djupa barken på olika sätt. Mördar T-celler och minnesceller kommer in i lymfnoden via lymfan (Förster et al. 2012) och vandrar till den djupa barken genom cordnätverket (Sainte-Marie & Peng 1986). De omogna T-lymfocyterna vandrar istället från HEVs in till den djupa barken (Förster et al. 2012). Det är i den djupa barken som T-lymfocyterna kommer i kontakt med antigenpressenterande celler, dendritiska celler.

De dendritiska cellerna återfinns i hela kroppen och deras uppgift är att söka efter patogener. När de träffat på och via fagocytos tagit upp ett antigen omvandlas de till antigenpressenterande celler. De passerar in i lymfsystemet och vandrar till den djupa barken i lymfnoden (Förster et al. 2012). Väl inne i den djupa barken visar de upp antigenet för T-lymfocyterna, vilka startar kloningsprocessen och immunresponsen har därmed inletts (Romani et al. 2001).

B-lymfocyt
B-lymfocyterna återfinns i lymfnodens folliklar belägna i den yttre barken. Liksom T-lymfocyter kommer de in i lymfnoden via lymfan och förs till folliklarna genom cordnätverket (Sainte-Marie & Peng 1986). B-lymfocyternas antigenpressenterande celler är de follikulära dendritiska cellerna, FDCs. Det är enbart i folliklarna som FDCs kan pressentera sitt antigen för B-lymfocyter. När B-lymfocyten stimuleras av antigenet genomgår den en kloningsprocess liknande T-lymfocyternas. Under kloningsprocessen skapas två skilda cellpopulationer nämligen plasmaceller och minnesceller. Plasmacellerna transporteras sedan till märgcorden där de mognar och börjar producera antikroppar (Willard-Mack 2006).

Diskussion

Ett väl fungerande lymfsystem är nödvändigt för att upprätthålla konstant blodvolym och för att förhindra spridning av patogener till blodet.

Vad skulle hända om kontrollen av blodvolym inte fungerar?
Om lymfsystemets förmåga att transportera tillbaka den förlorade vätskan till blodkärlsystemet blir försämrat kommer kroppens blodvolym att minska. En minskad blodvolym bidrar till att blodtrycket sjunker. Ett sänkt blodtryck innebär att det syre och de näringsämnen som transporteras i blodet inte i tillräcklig omfattning når ut till alla delar av kroppen. På organismnivå innebär detta framförallt konsekvenser för nervsystemet. Hjärnan är det organ som är mest känslig för brist på såväl energi som syre. En individ vars hjärna drabbats av syrebrist kan riskera att förlora medvetandet.

Då den vätska som förlorats av blodkärlsystemet inte tas upp och förs tillbaka till blodet stannar den kvar i det interstitiella rummet och den aktuella kroppsdelen svullnar upp.

Vad skulle hända om patogener inte avlägsnades från lymfan?
Om lymfsystemets förmåga att rena lymfan från patogener blir försämrat kommer orenad vätska att återgå till blodkärlsystemet. När patogener kommit in i blodet kan de spridas ut i hela kroppen. Detta kan leda till förödande konsekvenser.

Tack

Jag vill rikta ett stort tack till Jan Örberg för gott stöd, bra återkoppling och en mycket bra handledning. Jag vill även tacka Emma Vianden och Johan Frankelius för värdefulla kommentarer och återkoppling samt Frida Löv för betydelsefulla kommentarer.

Referenser

Buettner M. & Bode U. 2012. Lymph node dissection – understanding the immunological function of lymph nodes. Clinical and Exprimental Immunology **169**: 205-212.

Förster R., Braun A. & Worbs T. 2012. Lymph node homing of T cells and dendritic cells via afferent lymphatics. Trends in Immunology **33**: 271-280

Gretz J.E., Anderson A.O. & Shaw S. 1997. Cords, channels, corridors and conduits: critical architectural elements facilitating cell interactions in the lymph node cortex. Immunological Rev **156**: 11-24.

Gretz J.E., Kaldjian E.P., Anderson A.O. & Shaw S. 1996. Sophisticated Strategies for information Encounter in the Lymph Node The Reticular Network as a Conduit of Soluble Information and a Highway for Cell Traffic. The journal of Immunology **157**: 495-499.

Kaldjian E.P., Gretz J.E., Andersson A.O., Shi Y. & Shaw S. 2001. Spartial and molecular organization of lymph node T cell cortex: a labyrinthine cavity bounded by an epithelium like monolayer of fibroblastic reticular cells anchored to basement membrane-like extracellular matrix. International Immunology **13**: 1243-53.

Marieb E.N. 2001. Human Anatomy & Physiology. 5:e uppl. Benjamin Cummings, San Francisco.

Romani N., Ratzinger G., Pfaller K., Salvenmoser W., Stossel H., Koch F. & Stoitzner P. 2001. Migration of dendritic cells into lymphatics-the Langerhans cell example: routes, regulation, and relevance. Int Rev Cytol **207**: 237-270

Sainte-Marie G. & Peng F.S. 1986. Diffusion of a lymph-carried antigen in the fiber network of the lymph node of the rat*. Cell Tissue Res **245**: 481-486

Sainte-Marie G., Peng F.S. & Bélisle C. 1982. Overall architecture and pattern of lymph flow in rat lymph node. The American Journal of Anatomy **164**: 275-309.

Schmid-Schönbein G.W. 1990 Microlymphatics and lymph flow, Physiol. Rev. **70**: 987-1028.

Silverthorn D.U. 2007. Human Physiology. An integrated approach. 4:e uppl. Benjamin Cummings, San Francisco.

Skobe M. & Detmar M. 2000. Structure, Function, and Molecular Control of the Skin Lymphatic System. The Society for Investigative Dermatology, Inc **5**: 14-19.

Swartz* MA. 2001. The physiology of the lymphatic system. Advanced Drug Delivery reviews **50**: 3–20

Toverud KC. Lymfsystemet. WWW-dokument 2005-10-25: *http://www.1177.se/Uppsala-lan/Tema/Kroppen/Immunforsvaret/Lymfsystemet/*, Hämtad 2012-11-22 kl 12:38

Willard-Mack CL. 2006. Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes. Toxicologic Pathology **34**: 409–424