



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Utsatt eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – Vår 2010

Onsdag 11. august 2010 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet består av 5 sider

Viktige opplysninger: Settet består av 4 oppgaver som alle teller likt

Hjelpemidler: Norsk rettskrivningsordbok

Oppgave 1

Måling av enzymer i plasma er hyppig benyttet til diagnose og oppfølging av sykdommer.

- a. **Hva slags molekyltype er enzymer, og hva slags funksjon har de?**
- b. **Nevn ulike enzymer som har funksjon henholdsvis i) intracellulært, ii) i sekretet fra en eksokrin kjertel. [Gjerne mer enn ett eksempel på hvert av punktene i) og ii)].**
- c. **Hvilke er de vanligste kliniske indikasjonene for måling av enzymaktivitet i blodplasma eller vev?**
- d. **Hva menes med substratspesifisitet og organspesifisitet?**

Enzymet renin spiller en vesentlig rolle i regulering av organismens væske-balanse.

- e. **Hvor skilles renin ut, og hvilke faktorer regulerer renin-sekresjonen?**

Renin virker sammen med et annet enzym i renin-angiotensin-aldosteron (RAA)-aksen.

- f. **Hvilket enzym virker sammen med renin, hvilke reaksjoner katalyseres av de to enzymene, og hvor i organismen foregår den siste reaksjonen?**

Angiotensin II har flere viktige effekter som settes i gang når organismens homøostase forstyrres.

- g. **Hva stimulerer til økt produksjon av angiotensin II via RAA-aksen? Nevn de fire viktigste effektene av angiotensin II.**

Oppgave 2

Tabellen viser resultatene, 1-5, av blod-og avførings-analyser, utført med samme metodikk som på det praktiske kurset i fysiologi, for 5 personer, A-E.

Blodanalysene gjelder hemoglobinkonsentrasjon (Hgb), retikulocyt-kons. (Ret), leukocyt-kons. (WBC), senkningsreaksjonen (SR), blod i avføringen (Fec), differensialtelling av segmentkjernede nøytrofile granulocytter (PMN), stavformede nøytrofile granulocytter (Stav), lymfocytter (Ly), og eosinofile granulocytter (Eos). Resultatene er angitt som over (↑), under (↓) eller innen (0) referanseområdet ("normalområdet") for de forskjellige analysene, bortsett fra for Fec, der - (minus) betyr "ikke til stede" og + (pluss) betyr "til stede".

| Analyse-sett nr. | Hgb | Ret | WBC | SR | Fec | PMN | Stav | Ly | Eos |
|------------------|-----|-----|-----|----|-----|-----|------|----|-----|
| 1 | 0 | 0 | ↑ | ↑ | - | ↑ | ↑ | ↓ | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | 0 | 0 | 0 | ↑ |
| 3 | 0 | 0 | ↑ | 0 | - | ↑ | ↑ | ↓ | 0 |
| 4 | ↓ | ↑ | 0 | ↑ | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0-↑ | 0 | ↑ | 0 | - | ↓ | 0 | ↑ | 0 |

Person

A: Kvinnelig medisinstudent, like etter hard ergometersykling i 5 min.

B: Mannlig medisinstudent, 2 timer etter hardt, timelangt løp.

C: Mann, 70 år, med tykktarmskreft.

D: Mann, 21 år, pollenallergiker ("straks-allergi") med astma

E: Kvinne, 60 år, med akutt dobbeltsidig lungebetennelse.

- Hvilke personer og analysesett hører sammen?**
- Hva er mekanismen bak pollenallergien hos person D?**
- Hvordan kan luftveismotstanden hos person D påvirkes av adrenerge agonister? Hvilke reseptorer er involvert, og hvilke virkninger har agonistene i bronkiene?**
- Tegn en skisse av gassvekslingsdelen av lungevev, med pneumocytter, alveolære makrofager og blod-luft-barrieren. Hvilken funksjon har de alveolære makrofagene? Beskriv strukturen av blod-luft-barrieren.**
- Forklar analyseverdiene hos person A.**

Oppgave 3

En mann på 58 år har det siste året ved fysiske anstrengelser fått anfall av klemmende smerter i brystet med utstråling til venstre arm. Smertene forsvinner i løpet av få minutters hvile. Legen tolker symptomene som angina pectoris, pga kardial ischemi, som i de fleste tilfellene skyldes trange (stenoserte) partier i koronarkarene som følge av aterosklerose.

- a. **Skisser kort, gjerne med en figur, hovedtrekkene i koronararterienes anatomi, med de største grenene, og nevnt de delene av hjertet de forsyner.**
- b. **Beskriv trinnene i utviklingen av aterosklerose i et koronarkar.**
- c. **Forklar hvorfor evnen til vasodilatasjon er svekket eller mangler i de områdene av koronarkarene der det er ateromatøse forandringer.**

Legen forskriver glyseroltrinitrat ("nitroglycerin") for pasientens angina pectoris, og dette gir god smertedempende virkning.

- d. **Nevn kort hva som er den molekylære virkningsmekanismen for glyseroltrinitrat (og andre organiske nitrater).**
- e. **Hvilke effekter på blodårer antas å ligge til grunn for den symptomlindrende virkningen av glyseroltrinitrat ved angina pectoris?**

Pasientens angina pectoris forsvinner imidlertid ikke helt. For å ytterligere å lindre hans plager og bedre hans utsikter på lengre sikt, forskriver legen en betablokker (dvs en beta-adrenoseptor antagonist).

- f. **En slik betablokker har gunstig effekt på forholdet O_2 -behov/ O_2 -tilbud i hjertet under fysiske anstrengelser. Forklar dette ut fra betablokkerens effekter på hjertet.**

Det finnes både uspesifikke og β_1 -spesifikke betablokkere, og begge typer benyttes ved angina pectoris.

- g. **Hvorfor kan det for enkelte pasienter være særlig grunn til å velge β_1 -selektive blokkere?**

Hos pasienter med angina pectoris anses det i dag svært ofte riktig å gi forebyggende behandling (profylakse) for å redusere risikoen for et senere hjerteinfarkt. Vanlig er det å benytte acetylsalicylsyre (aspirin) for å motvirke arteriell trombose.

- h. **Beskriv mekanismen(e) for den antitrombotiske effekten av acetylsalicylsyre?**

Oppgave 4

På kurset i arbeidsfysiologi benyttet vi to metoder for å måle forsøkspersonenes kondisjon, en direkte metode og en indirekte metode

- a. **Hva er det beste kvantitative mål vi har for en persons kondisjon?**
- b. **Gjør rede for den praktiske fremgangsmåten vi brukte for å måle kondisjonen direkte og indirekte.**

I løpet av forsøket trengte vi å følge pulsfrekvensen, derfor koblet vi forsøkspersonen til et EKG-apparat.

- c. **Hva er det EKG-elektrodenes måler, og hvordan kan EKG-avledningens forskjellige faser relateres til hjertets elektriske aktivitet?**

I den initiale hvilefasen registrerte vi en betydelig variasjon i hvilefrekvensen hos hver enkelt forsøksperson.

- d. **Hva er årsaken til denne frekvensvariasjonen? Har du noen forslag til virkningsmekanismer?**

Variasjonen i pulsfrekvens forsvant etter hvert som syklisten kom i gang med arbeidet og pulsfrekvensen økte.

- e. **Hva er årsaken til at variasjonen i pulsfrekvensen forsvinner ved høyere frekvenser under arbeid?**

Det autonome nervesystem spiller en vesentlig rolle under regulering av blodkarsystemet ved overgang fra hvile til fysisk aktivitet.

- f. **I hvilke faser av arbeidet er hhv parasympaticus og sympaticus aktive, og hvilke deler av blodkarsystemet er det som påvirkes av de to delene av det autonome nervesystem?**

Når arbeidet er kommet godt i gang, kreves det en betydelig økning av hjertets minuttvolum og en markert refordeling av blodstrømmen.

- g. **Gjør rede for reguleringen av økningen av hjertets minuttvolum og refordelingen av blodstrømmen. Gjør spesielt rede for sympaticus' aktivitet ved å nevne agonister, reseptorer og effekter av disse i de forskjellige deler av systemet.**

Vi målte også blodtrykket i hvile og under arbeidsperiodene. Som oftest fant vi en betydelig økning av systoletrykket og en reduksjon av diastoletrykket, mens middel-arterie trykk tenderte til å øke.

- h. **Forklar disse blodtrykksobservasjonene.**

Når perfusjonen av aktivt arbeidende muskler øker, er det selvfølgelig for å øke gasstransporten til og fra muskelfibrene, hvor gassene følger sine gradienter. Det finnes imidlertid mekanismer som gir en ekstra økning av gasstransporten.

- i. Gjør rede for hvordan den lokale gasstransporten mellom kapillærer og muskelfibre samvirker for å øke transporten i begge retninger. Er det andre faktorer som også bidrar til å øke transporten ved aktivt arbeid?**

Av og til oppdager forsøkspersonene at formen ikke var så god som ønsket. Da kan det være aktuelt å starte kondisjonstrening.

- j. Hva er de viktigste endringene som skjer ved kondisjonstrening?**

Utsatt eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – Vår 2010

Onsdag 11. august 2010 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet består av 9 sider

Viktige opplysninger: Settet består av 4 oppgaver som alle teller likt

Hjelpemidler: Norsk rettskrivningsordbok

Sensorveiledning

Oppgave 1

Måling av enzymer i plasma er hyppig benyttet til diagnose og oppfølging av sykdommer.

a. Hva slags molekyltype er enzymer, og hva slags funksjon har de?

Et enzym er et protein (kjede av aminosyrer bundet sammen med peptidbindinger) som kan virke som katalysatorer på omsetning av en kjemisk substans, dvs. substrat som omdannes til produkt. Enzymer kan være enkle peptidkjeder eller multimerer (homo- eller hetero-). En katalysator virker ved å senke aktiveringsenergien for en reaksjon. Derved går reaksjonen mye raskere ved hjelp av den termiske energi molekylene har, slik at kollisjoner mellom molekylene medfører at aktuell binding brytes. Enzymet selv blir ikke forbrukt i reaksjonen.

b. Nevn ulike enzymer som har funksjon henholdsvis i) intracellulært, ii) i sekretet fra en eksokrin kjertel. [Gjerne mer enn ett eksempel på hvert av punktene i) og ii)].

- i) *intracellulært: ALAT (alanin aminotransferase, mye av denne i cytosol) fjerner aminogruppen fra alanin om omdanner den til en organisk syre; ASAT (aspartat aminotransferase, mer av denne i mitokondrier enn i cytosol) fjerner aminogruppen fra asparaginsyre og omdanner den til en organisk syre.*
- ii) *Ptyalin (spalter stivelse) i spytt fra kjertler i relasjon til munnhulen; trypsin & chymotrypsin (bryter ned proteiner), lipase (frigjør fettsyrer fra triglycerider), pankreasamylase (spalter karbohydrater) i pankreassekret.*

c. Hvilke er de vanligste kliniske indikasjonene for måling av enzymaktivitet i blodplasma eller vev?

- 1) I plasma: Ved organskade kan intracellulære enzymer lekke ut i interstitiet, bli transportert bort av lymfestrømmen til ductus thoracicus og etter en viss latenstid, ofte timer; bli tømt i systemisk blodsirkulasjon.*
- 2) Som tumormarkør: Svulstceller kan ha økt tendens til nekrose, kan ødelegge naboceller eller kan ha økt genekspressjon for et enzym som et såkalt paraneoplastisk fenomen.*
- 3) I vev: Ved mistanke om enzymsvikt (på grunn av medfødte metabolske sykdommer) kan enzymaktivitet måles i biopsi eller cellekultur fra det aktuelle organet.*
- 4) Som ledd i histokjemisk diagnostikk.*

d. Hva menes med substratspesifisitet og organspesifisitet?

- 1) *Substratspesifisitet: Noen enzymer omsetter bare ett substrat, andre er ikke så kresne (spesifikke).*
- 2) *Organspesifisitet: Noen enzym finnes i et begrenset antall organer (ASAT i lever- og muskelceller; ALP (alkalisk fosfatase) finnes i galleepitel, i nyrer, i bein og i placenta).*

Enzymet renin spiller en vesentlig rolle i regulering av organismens væske-balanse.

e. Hvor skilles renin ut, og hvilke faktorer regulerer renin-sekresjonen?

Renin utskilles fra de juxtaglomerulære celler i de afferente arteriole. Disse cellene er i kontakt med makula densa i de distale tubuli.

Faktorer som Na^+ -konsentrasjon og væskestrøm i de distale tubuli regulerer renin-sekresjonen.

Sympaticus øker også reninsekresjonen. Siden sympaticus også stimuleres av angiotensin II, som økes etter reninsekresjon, er dette en positiv feedback-forsterkning av reninproduksjonen. Denne holdes under kontroll ved at reninsekresjonen inhiberes av angiotensin II (negativ feedback).

Renin virker sammen med et annet enzym i renin-angiotensin-aldesteron (RAA)-aksen.

f. Hvilket enzym virker sammen med renin, hvilke reaksjoner katalyseres av de to enzymene, og hvor i organismen foregår den siste reaksjonen?

Renin katalyserer overgangen angiotensinogen til angiotensin I. Angiotensin converting enzyme katalyserer overgangen angiotensin I til angiotensin II i lungekar.

Angiotensin II har flere viktige effekter som settes i gang når organismens homøostase forstyrres.

g. Hva stimulerer til økt produksjon av angiotensin II via RAA-aksen? Nevn de fire viktigste effektene av angiotensin II.

Volumreduksjon er et viktig stimulus til produksjon av angiotensin II.

Fire viktige effekter er:

- *Aldosteronproduksjon i binyrebarkens zona glomerulosa*
- *ADH fra nevrohypofysen*
- *Initiering av tørst-mekanismen*
- *Økt Na^+ reabsorpsjon fra proksimale tubuli etter vasokonstriksjon av efferente og afferente arterioler og stimulering av Na,K-ATPasen*

Oppgave 2

Tabellen viser resultatene, 1-5, av blod-og avførings-analyser, utført med samme metodikk som på det praktiske kurset i fysiologi, for 5 personer, A-E.

Blodanalysene gjelder hemoglobinkonsentrasjon (Hgb), retikulocyt-kons. (Ret), leukocyt-kons. (WBC), senkningsreaksjonen (SR), blod i avføringen (Fec), differensialtelling av segmentkjernede nøytrofile granulocytter (PMN), stavformede nøytrofile granulocytter (Stav), lymfocytter (Ly), og eosinofile granulocytter (Eos). Resultatene er angitt som over (↑), under (↓) eller innen (0) referanseområdet ("normalområdet") for de forskjellige analysene, bortsett fra for Fec, der - (minus) betyr "ikke til stede" og + (pluss) betyr "til stede".

| Analyse-sett nr. | Hgb | Ret | WBC | SR | Fec | PMN | Stav | Ly | Eos |
|------------------|-----|-----|-----|----|-----|-----|------|----|-----|
| 1 | 0 | 0 | ↑ | ↑ | – | ↑ | ↑ | ↓ | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | – | 0 | 0 | 0 | ↑ |
| 3 | 0 | 0 | ↑ | 0 | – | ↑ | ↑ | ↓ | 0 |
| 4 | ↓ | ↑ | 0 | ↑ | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0-↑ | 0 | ↑ | 0 | – | ↓ | 0 | ↑ | 0 |

Person

A: Kvinnelig medisinstudent, like etter hard ergometersykling i 5 min.

B: Mannlig medisinstudent, 2 timer etter hardt, timelangt løp.

C: Mann, 70 år, med tykktarmskreft.

D: Mann, 21 år, pollenallergiker ("straks-allergi") med astma

E: Kvinne, 60 år, med akutt dobbeltsidig lungebetennelse.

a. Hvilke personer og analysesett hører sammen?

A-5, B-3, C-4, D-2, E-1

b. Hva er mekanismen bak pollenallergien hos person D?

Må for å bestå denne deloppgaven beskrive IgE; ha med at det finnes en mastcelle-reseptor for Fc-delen av IgE, som betinger disse antistoffenes ansamling på mastcelleoverflaten; hvordan deres reaksjon med allergenet fører til et intracellulært signal som utløser sekresjon av mastcellegranula (inklusive histamin) og andre betennelsesmediatorer. Fint om kandidatene også vet noe om T-2-hjelpercellers betydning for denne type allergier.

c. Hvordan kan luftveismotstanden hos person D påvirkes av adrenerge agonister? Hvilke reseptorer er involvert, og hvilke virkninger har agonistene i bronkiene?

Den viktigste virkningen, som studentene må kjenne, skjer gjennom β_2 -reseptorer på glatte bronkialmuskulerceller. Stimulering av disse fører til avslapning (relaksasjon) av den glatte muskulaturen og dermed dilatasjon av bronkiene. Det er bra, men kreves ikke, at de også vet hvordan adrenerge agonister kan redusere betennelsen i slimhinnen og slimproduksjonen. Én mekanisme er hemmet frigjøring av ulike inflammasjonsfremmende og bronkokontraherende substanser, mediert av β_2 -reseptorer på betennesceller (ett eksempel er hemmet histaminfrigjøring fra mastceller). En annen mekanisme er redusert ødem og sekresjon i slimhinnen gjennom α_1 -reseptorer som gir karkonstriksjon (dette gjelder ikke ved anvendelse av vanlige β_2 -adrenerge agonister, men bidrar til effekten når adrenalin brukes i akutte situasjoner).

d. Tegn en skisse av gassvekslingsdelen av lungevev, med pneumocytter, alveolære makrofager og blod-luft-barrieren. Hvilken funksjon har de alveolære makrofagene? Beskriv strukturen av blod-luft-barrieren.

Må ha med omtrent hvor tynn ($0,2-1 \mu\text{m}$: endotelcelle + basalmembran + pneumocyt type I) luft-blod-barrieren er (og gjerne hvor stor ($70-80 \text{ m}^2$) den er, men krever ikke eksakte mål) og at de alveolære makrofager er viktige renovasjonsceller overfor små partikler som kan inhaleres helt ned til alveolene.

e. Forklar analyseverdiene hos person A.

Hovedpoengene er hemokonsentrasjon pga forstyrret Starling-balanse i arbeidende muskler (BT-økning ved kroppsarbeid + arterioledilatasjon) og leukocytose pga frigjøring av randstilte leukocytter – mest uttalt faktisk for lymfocytene: Bidrag fra økt lymfestrøm til blodet?

Oppgave 3

En mann på 58 år har det siste året ved fysiske anstrengelser fått anfall av klemmende smerter i brystet med utstråling til venstre arm. Smertene forsvinner i løpet av få minutters hvile. Legen tolker symptomene som angina pectoris, pga kardial ischemi, som i de fleste tilfellene skyldes trange (stenoserte) partier i koronarkarene som følge av aterosklerose.

a. Skisser kort, gjerne med en figur, hovedtrekkene i koronararterienes anatomi, med de største grenene, og nevnt de delene av hjertet de forsyner.

Koronararteriene utgår fra aortaroten. Høyre koronararterie (a. coronaria dx), med hovedgrenen ramus interventricularis posterior, forsyner høyre side av hjertet, bakre del av venstre ventrikkel, bakre del av det interventrikulære septum, hele septum mellom atriene, SA-knuten og AV-knuten. Venstre koronararterie (a. coronaria sin.), med hovedgrenene r. interventricularis ant. og r. circumflexus, forsyner hele resten av hjertet.

b. Beskriv trinnene i utviklingen av aterosklerose i et koronarkar.

Patogenese ved aterosklerose:

- *Endotelskade: En avgjørende initierende faktor er lokal endotelial karskade, trolig utløst av oksygenradikaler, bakterier, virus eller 'shear stress' (skjæringskrefter). Dette fører til oppregulerte adhesjonsmolekyler på endotelcellene, og dermed adhesjon og innvandring i karveggen av makrofager og T-celler.*
- *Celleinnvekst og inflammasjon: Makrofagene fagocytterer low density lipoproteiner (LDL) via scavenger-reseptorer. Oksydasjon av LDL gjør at disse lettere trenger inn i karveggen og lettere blir fagocyttert, og opptaket i makrofagene øker dessuten ved høyt LDL-tilbud. Makrofagene frigjør også flere inflammasjonsfremmende faktorer, som cytokiner, proteaser og oksygenradikaler. Dette fører til ytterligere skade av karveggen, gjennom tilstrømming av flere leukocytter, fibroseutvikling og proliferasjon av glatt muskulatur i intima.*
- *Ateromatøse plakk: Ved ruptur av makrofager frigjøres deres innhold av lipider og smelter sammen til fettputer (ateromatøse plakk), som har en viktig rolle i utviklingen av aterosklerose og infarkt.*
- *Sekundære fenomener og komplikasjoner: Redusert blodgjennomstrømming og ischemi er en følge av forsnævret lumen og spesielt trombedannelse. Et aterosklerotisk plakk vil gi stenose med strømvirveldannelse og økt risiko for trombose. Tromber frigjør blant annet plate-derivert vekstfaktor (PDGF) som øker proliferasjonen av glatt muskulatur og sekresjon av matrikskomponenter. Aterosklerotiske plakk kan bygge seg opp over tid og føre til en kritisk stenose, lumenreduksjonen er da mer enn 75-80%. Et ateromatøst plakk kan sprekke og føre til en sårflate i karlumen med aktivering av tromboseprosessen. Graden av makrofagaktivitet er avgjørende for om et plakk er stabilt, dekket av en fibrøs kappe, eller ustabilt, uten kappe og med stor tendens til å sprekke. I ustabile plakk er det høy makrofagaktivitet.*

c. Forklar hvorfor evnen til vasodilatasjon er svekket eller mangler i de områdene av koronarkarene der det er ateromatøse forandringer.

En viktig fysiologisk regulering av koronarkarene skjer ved nitrogenoksid (NO), som normalt dannes i endotelet og er en kraftig relakserende faktor for de glatte muskelcellene. Ved ateromatose er det nedsatt eller manglende endotelfunksjon i det affiserte området. Derfor er NO-produksjonen defekt, og det skjer ikke normal vasodilatasjon. Ved framskreden aterosklerose vil også rent mekanisk stivhet hindre dilatasjon.

Legen forskriver glyseroltrinitrat ("nitroglycerin") for pasientens angina pectoris, og dette gir god smertedempende virkning.

d. Nevn kort hva som er den molekylære virkningsmekanismen for glyseroltrinitrat (og andre organiske nitrater).

Molekylært utøver glyseroltrinitrat sine effekter ved å metaboliseres og frigjøre NO, som så stimulerer cytosolisk guanylyl syklase og dermed øker nivået av cGMP intracellulært. I glatte muskelceller gir cGMP, ved å redusere Ca^{++} -konsentrasjon og -effekter, en kraftig relaksasjon. Denne cGMP effekten er en potent mekanisme for dilatasjon av kar. Tilførsel av glyseroltrinitrat kan derfor også betraktes som en substitusjonsbehandling for karavsnitt der produksjonen av endogent NO ikke er adekvat.

e. Hvilke effekter på blodårer antas å ligge til grunn for den symptomlindrende virkningen av glyseroltrinitrat ved angina pectoris?

Glyseroltrinitrat (nitroglycerin) dilaterer både arterier og vener. Den dilaterende effekten er kraftigere på vener enn på arterier, og en vesentlig del av den kliniske virkningen ved angina pectoris skyldes venøs dilatasjon. Dette leder til en reduksjon av hjertets "pre-load" som igjen medfører mindre diastolisk dilatasjon av hjertet, mindre slagvolum, og mindre totaltensjon i hjertemuskulaturen. Dette nedsetter hjertets arbeid og dermed O_2 -behov. Reduksjonen i det sentrale venetrykket gir en økt epiendokardial trykkgradient for koronarsirkulasjonen, som dermed bedres spesielt i det ischemiske området. I tillegg har glyseroltrinitrat en direkte dilaterende effekt på koronarkar med diameter $> 0,5$ -1mm, d.v.s. større enn arterioler. Dermed bedres kollateral funksjonen mens "koronar stjeling" unngås, slik at det skjer en redistribuering av blodet til det ischemiske området. Denne dilatasjonen utløst av glyseroltrinitrat, er uavhengig av endotelets produksjon av NO. Derfor dilateres også de delene av koronarkarene der det er ateromatøse avleiringer.

Pasientens angina pectoris forsvinner imidlertid ikke helt. For å ytterligere å lindre hans plager og bedre hans utsikter på lengre sikt, forskriver legen en betablokker (dvs en beta-adrenoseptor antagonist).

f. En slik betablokker har gunstig effekt på forholdet O_2 -behov/ O_2 -tilbud i hjertet under fysiske anstrengelser. Forklar dette ut fra betablokkerens effekter på hjertet.

En betablokker reduserer forholdet mellom O_2 -behov og O_2 -tilbud, både ved å redusere behovet og ved å bedre tilbudet i det ischemiske området. For det første reduseres hjertefrekvensen, dette gir både redusert arbeid (redusert O_2 -behov) og forlenget diastole med bedret koronarsirkulasjon. For det andre senker betablokkere

hjertets kontraksjonskraft og dermed dets arbeid. For det tredje reduserer betablokkere hjertets metabolisme mer enn det ytre arbeid, slik at O₂-behovet senkes ytterligere.

Det finnes både uspesifikke og β_1 -spesifikke betablokkere, og begge typer benyttes ved angina pectoris.

g. Hvorfor kan det hos enkelte pasienter være særlig grunn til å velge β_1 -selektive blokkere?

Glatt muskulatur i bronkier og blodårer har fortrinnsvis β_2 -reseptorer. Ved stimulering gir de relaksasjon. Ikke-selektive betablokkere vil derfor hemme den adrenerge relaksasjonen. Dermed øker risikoen for bronkiekonstriksjon og karkonstriksjon. Disponerte pasienter kan få astmatisk besvær og redusert perifer sirkulasjon med kalde hender og føtter.

Hos pasienter med angina pectoris anses det i dag svært ofte riktig å gi forebyggende behandling (profylakse) for å redusere risikoen for et senere hjerteinfarkt. Vanlig er det å benytte acetylsalicylsyre (aspirin) for å motvirke arteriell trombose.

h. Beskriv mekanismen(e) for den antitrombotiske effekten av acetylsalicylsyre?

Det er flere grunner til at acetylsalicylsyre har en mer uttalt antitrombotisk effekt enn andre NSAIDs. Hovedpoenget er at acetylsalicylsyre virker mye kraftigere på blodplatene, som av prostanoider fortrinnsvis danner det protrombotiske tromboksen A₂ (TXA₂), enn på endotelcellene, som særlig danner det antitrombotiske prostacyclin (PGI₂).

- *Acetylsalicylsyre hemmer cyklooksygenase (COX) irreversibelt ved å acetylere enzymet. Mens andre celler kan kompensere ved å danne nytt enzym, kan de kjerneløse platene ikke gjøre dette, og de blir ekstra hardt rammet.*
- *Acetylsalicylsyre virker kraftigere på COX-1 enn på COX-2, og platene har hovedsakelig COX-1 mens endotelcellene har mest COX-2.*
- *Acetylsalicylsyre nedbrytes (deacetyleres) veldig raskt i lever, slik at en vesentlig del blir omdannet allerede første gang blodet passerer leveren etter opptaket fra tarmen (såkalt "første-passasje effekt"). Derfor er konsentrasjonen av aktiv acetylsalicylsyre langt høyere i karene som fører fra tarmen til vena portae enn i blodbanene ellers, og sirkulerende blodceller, inklusive blodplatene, påvirkes mye mer enn ikke-sirkulerende celler.*

Oppgave 4

På kurset i arbeidsfysiologi benyttet vi to metoder for å måle forsøkspersonenes kondisjon, en direkte metode og en indirekte metode..

a. Hva er det beste kvantitative mål vi har for en persons kondisjon?

Ved god kondisjon har man evne til å utføre aerobt arbeid i "steady state" over lang tid. Det beste mål er derfor maksimalt O₂-oppptak pr kilo og minutt.

b. Gjør rede for den praktiske fremgangsmåten vi brukte for å måle kondisjonen direkte og indirekte.

Direkte måling er basert på O_2 -ekstraksjonen (O_2 -innholdet i inspirasjonsluft [= atmosfæren] – O_2 -innholdet i ekspirasjonsluft uttrykt i mL/L) multiplisert med ventilasjonen (L/min).

Indirekte måling er basert på at det i et stort område er en lineær sammenheng mellom pulsfrekvens ved submaksimalt arbeid og O_2 - opptak. Ved å registrere pulsfrekvens over et stort arbeidsområde i Watt, og med kunnskap om hva Watt tilsvarer i O_2 -opptak, kan man regne seg tilbake til maksimalt O_2 -opptak når man kjenner maksimal pulsfrekvens (210 – alder) for forsøkspersonen. Husk å korrigere for hvilemetabolismen.

I løpet av forsøket trengte vi å følge pulsfrekvensen, derfor koblet vi forsøkspersonen til et EKG-apparat.

c. Hva er det EKG-elektrodene måler, og hvordan kan EKG-avledningens forskjellige faser relateres til hjertets elektriske aktivitet?

EKG-elektrodene måler endringen i det elektriske felt som hjertets aksjonspotensialaktivitet genererer.

P-takken representerer depolariseringen av atriene.

QRS-komplekset representerer depolariseringen av ventriklene (og repolariseringen av atriene).

I området mellom QRS og T er det lik polaritet på begge sider av hjertet (platåfasen av ventriklenes aksjonspotensial). Ingen endring av det elektriske felt mellom elektrodene, og derfor intet utslag.

T-takken: Ventriklenes repolarisering.

I den initiale hvilefasen registrerte vi en betydelig variasjon i hvilefrekvensen hos hver enkelt forsøksperson.

d. Hva er årsaken til denne frekvensvariasjonen? Har du noen forslag til virkningsmekanismer?

Frekvensvariasjonen er relatert til ventilasjonsfrekvensen. Strekk av thorax irriterer vagus-afferenter som inhiberer den efferente inhibitoriske vagusaktiviteten på hjertet. Bortfall av denne inhibisjonen gir økt pulsfrekvens ved inspirasjon.

En annen mulig forklaring er økt venøs tilbakestrømning til thorax ved inspirasjonen som strekker atriene. Sensoriske nerver derfra kan også inhibere vagus (Bainbridge-refleksjonen).

Variasjonen i pulsfrekvens forsvant etter hvert som syklisten kom i gang med arbeidet og pulsfrekvensen økte.

e. Hva er årsaken til at variasjonen i pulsfrekvensen forsvinner ved høyere frekvenser under arbeid?

Ved høyere frekvenser er ikke parasympaticus i aktivitet, og mekanismer basert på inhibisjon av vagus faller bort. Sympaticus overtar nå reguleringen av hjertets aktivitet.

Det autonome nervesystem spiller en vesentlig rolle under regulering av blodkarsystemet ved overgang fra hvile til fysisk aktivitet.

f. I hvilke faser av arbeidet er hhv parasympaticus og sympaticus aktive, og hvilke deler av blodkarsystemet er det som påvirkes av de to delene av det autonome nervesystem?

Parasympaticus (Vagus) styrer hjertet i hvile og opp til en pulsfrekvens på 100-110 ved en effekt på frekvensen. Sympaticus er også aktivt i hvile, men da på arteriolene, hvor de ved sin vasokonstringerende effekt bidrar til å opprettholde middelarterietrykk.

Ved kraftigere fysisk aktivitet overtar sympaticus styringen av hjertet. Parasympaticus er nå falt bort, og sympaticus vil ved differensiert aktivitet på arterioler og store vener sørge for refordeling av blod.

Når arbeidet er kommet godt i gang, kreves det en betydelig økning av hjertets minuttvolum og en markert refordeling av blodstrømmen.

g. Gjør rede for reguleringen av økningen av hjertets minuttvolum og refordelingen av blodstrømmen. Gjør spesielt rede for sympaticus' aktivitet ved å nevne agonister, reseptorer og effekter av disse i de forskjellige deler av systemet.

En viktig forutsetning for økt minuttvolum er økt venøs tilbakestrømning.

Muskel/venepumpen m/ veneklaffene sørger for dette i kombinasjon med ventilasjonspumpen (økt tid med undertrykk i thorax ved økt ventilasjon).

Sympaticus har fire effekter på hjertet som bidrar til økt aktivitet:

- *Kronotrop effekt på frekvensen*
- *Inotrop effekt på kontraksjonskraften*
- *Dromotrop effekt på ledningshastigheten*
- *Lusitrop effekt på relaksasjonshastigheten. Den siste er særlig viktig ved høye frekvenser.*

Alle virker via β_1 reseptorer med NAdr som viktigste agonist.

En rekke karsenger må også vasokonstringeres for å føre blod over til aktivt arbeidende muskulatur. Dette er en α_1 adrenerg vasokonstriksjon i indre organer som tarmkanal og nyrer. (Initialt også i huden, men etter hvert overtar behovet for termoregulering med vasodilatasjon). Det er også en α_1 adrenerg vasokonstriksjon av de store kapasitetskarene (venene).

Skjelettmuskulaturens arterioler har en sympatisk vasodilatasjon som initieres av Adr fra binyremargen. Dette er en effekt via β_2 reseptorer. Leveren viser en tilsvarende effekt. Den skal etter hvert motta laktat fra musklene for resyntese av glukose (Cori-syklus).

Vi målte også blodtrykket i hvile og under arbeidsperiodene. Som oftest fant vi en betydelig økning av systoletrykket og en reduksjon av diastoletrykket, mens middelarterietrykk tenderte til å øke.

h. Forklar disse blodtrykksobservasjonene.

Det økte systoletrykket kan tilskrives den sympatiske aktiviteten på hjertet.

Det reduserte diastoletrykket indikerer den betydelige reduksjon av total perifer motstand pga vasodilatasjonen i skjelettmuskulaturens arterioler.

Det økte middelarterietrykket skyldes muligens en resetting av barostaten. Det er en fordel at arterietrykket øker, slik at blod lettere kan drives gjennom systemet.

Når perfusjonen av aktivt arbeidende muskler øker, er det selvfølgelig for å øke gasstransporten til og fra muskelfibrene, hvor gassene følger sine gradienter. Det finnes imidlertid mekanismer som gir en ekstra økning av gasstransporten.

- i. Gjør rede for hvordan den lokale gasstransporten mellom kapillærer og muskelfibre samvirker for å øke transporten i begge retninger. Er det andre faktorer som også bidrar til å øke transporten ved aktivt arbeid?**

Når Hgb frigir O_2 , vil det lettere binde CO_2 via karbaminobindinger. Det vil også bli en bedre buffer slik at det lettere kan ta opp de H^+ - ioner som er dannet sammen med HCO_3^- etter påvirkning av carbonsyre anhydrase i RBC. HCO_3^- skiftes ut med Cl^- fra plasma slik at reaksjonen kan gå videre. På den annen side bidrar også bindingen av CO_2 og H^+ til Hgb til at O_2 frigis lettere.

En annen faktor som også vil drive Hgb- O_2 dissosiasjonskurven mot høyre, er økt temperatur.

Av og til oppdager forsøkspersonene at formen ikke var så god som ønsket. Da kan det være aktuelt å starte kondisjonstrening.

- j. Hva er de viktigste endringene som skjer ved kondisjonstrening?**

De viktigste endringene skjer lokalt i de aktive muskelcellene ved at de får økt kapasitet/mulighet for aerob metabolisme. Fettforbrenning gir størst effekt, og den veltrente vil tidlig i arbeidsperioden gå over fra karbohydrat- til fettmetabolisme.

- *En økt konsentrasjon av mitokondrier med oksidative enzymer er viktig.*
- *Det blir også en økt kapillarisering med kortere diffusjonsavstand og større diffusjonsflate for blodgassene.*
- *Myoglobinmengden i muskelcellene øker også. Myoglobin representerer et intracellulært lager som kan frigjøres ved så lave O_2 -tensjoner at det er lite igjen på Hgb.*

De samme endringene skjer også i hjertemuskelcellene. Hjertets slagvolum kan dermed øke, og samme minuttvolum kan oppnås ved en lavere frekvens.