



# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

**Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – Vår 2010**

Tirsdag 15. juni 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

En 32 år gammel kvinne oppsøkte sin fastlege pga sterke og uregelmessige menstruasjonsblødninger. Hun klagde over at hun i det siste hadde lett for å fryse og hadde vært mye trett og ble lett sliten. Hun var misfornøyd med en moderat vektøkning til tross for dårlig matlyst. Forstoppelse var også blitt et plagsomt problem.

Under samtalen merket legen at pasienten hadde påfallende grov stemme.

Under undersøkelsen fremsto pasienten som moderat overvektig.

Blodtrykket var 140/100 mmHg målt sittende, og pulsen var 58 slag/min.

En blodprøve viste høyt total-kolesterol.

Ut fra disse observasjonene ble det vekket mistanke om hypotyreose.

Laboratorieundersøkelser viste at T4 var 4 pmol/L (normalt: 9-21) og TSH var 94,3 mU/L (normalt: 0,3-3,6).

- a. Gjør rede for den overordnede kjede av hormoner som kontrollerer produksjon og sekresjon av tyreoidhormonene. Hvor i denne kjeden vil du lokalisere årsaken til hypotyreosen ut fra disse laboratoriefunnene?**
- b. Nevn forhold som kan forårsake hypotyreose med denne lokaliseringen i hormonkjeden.**
- c. Hva er årsaken til den svært høye verdien for TSH hos denne pasienten?**
- d. Gi en kort fysiologisk forklaring på symptomene og sykdomstegnene som pasienten hadde, ut fra de normale effektene til tyreoidhormonene.**
- e. Mange hormoner transporteres i plasma bundet til transportproteiner? Hvorfor er dette en fordel? Hvilke proteiner transporterer T3/T4?**

## Oppgave 2

Knut er en 50 år gammel gårdbruker. Bortsett fra en del slitasjesmerter fra rygg og venstre hofte har han vært frisk tidligere. De siste månedene har han merket nye smerter. Flere ledd har vært smertefulle og hovne, også små ledd har vært tilnærmet symmetrisk (tosidig) angrepet. Periodevis har han også hatt sykdomsfølelse -slapphet, anoreksi, etc. Legen på hjemstedet har stilt tentativ diagnose revmatoid artritt (leddgikt). (Dette er en kronisk autoimmun lidelse, med akutt oppblussing nå og da av leddbetennelsen.)

- a. Hvilke analyser fra blodkurset ville du kunne bruke for å orientere deg om betennelsens grad eller omfang? Andre aktuelle analyser som du kjenner til? Forklar hva resultatene kunne si deg.**

Knut henvises til spesialist i revmatologi. Hun forordner non-steroide, anti-inflammatoriske medisiner mot leddbetennelsen.

- b. Hva er begrunnelsen for en slik behandling, og hvordan virker den?**

Leddgikt er en autoimmun sykdom med leddbetennelse som et fremtredende trekk. I akutte faser vil det være infiltrasjon av nøytrofile granulocytter (PMN) i leddhinnen, og i senere kroniske faser vil det forekomme store antall T-celler, makrofager og plasmaceller. Det dannes da dessuten mange nye blodkar, deriblant høy-endotel-venyler.

- c. Hvordan kan det tenkes at disse celletypene, sammen med fibroblaster og kondrocytter, bidrar til betennelsessymptomene (hevelse, varme, smerte), nedbrytning av brusk og bein, og fibrosen som etter hvert opptrer i det syke leddet?**

Pasienten får ingen god kontakt med spesialisten og ønsker en "second opinion". Han har også via internettet lest om nye og prinsipielt annerledes måter å behandle leddgikt på. Han får anledning til å konsultere professor i revmatologi ved en universitetsklinikk og blir med i et behandlingsforsøk med anti-cytokin-antistoffer.

- d. Hvilke cytokiner vil man primært ønske å motvirke? Hvordan og omtrent hvor ofte må antistoffene gis?**

### Oppgave 3

Aerob metabolisme produserer en betydelig mengde  $\text{CO}_2$  som potensielt kan forstyrre organismens pH-balanse. Derfor er det viktig at organismen har effektive mekanismer for å ta hånd om denne  $\text{CO}_2$ -mengden.

- a. Gjør rede for de mekanismer som bidrar til å fjerne  $\text{CO}_2$  fra celler med aerob metabolisme for transport med blod til lungene.**

Ventilasjonen er nøye tilpasset det behovet organismen har for å kvitte seg med  $\text{CO}_2$ .

- b. Beskriv de afferente og efferente ledd i det homøostasesystemet som bidrar til å holde  $\text{CO}_2$ -nivå og pH konstant via ventilasjonen.**

I nyrene vil  $\text{HCO}_3^-$  fra aktivt vev bli utsatt for filtrasjon. Denne må reabsorberes meget effektivt slik at  $\text{CO}_2$  senere kan skilles ut i lungene.

Metabolismen produserer også  $\text{H}^+$ -ioner uten å gå via  $\text{CO}_2$ . Nyrene spiller en viktig rolle for å skille ut disse  $\text{H}^+$ -ionene.

- c. Gjør rede for hvordan nyrene meget effektivt kan reabsorbere  $\text{HCO}_3^-$ , og for hvordan nyrene kan skille ut  $\text{H}^+$  via urin ved behov?**

Hgb's  $\text{O}_2$ -metning i arterieblod nærmer seg asymptotisk mot 100%, men kan aldri oppnå denne verdien.

- d. Hva er den anatomiske årsaken til at man aldri kan oppnå 100%  $\text{O}_2$ -metning i arterieblod?**

Det viser seg at hematokrit i veneblod er noe høyere enn i arterieblod.

- e. Hva er årsaken til denne forskjell i hematokrit?**

## Oppgave 4

Mange har plager med hyppig nesetetthet og sekresjon, som følge av allergi, ikke-allergisk sensitivitet for ulike forurensninger, infeksjoner, eller en kombinasjon av disse faktorene. En god del av disse pasientene har også astma. De fleste medikamentene som brukes i dag ved disse tilstandene, virker ved å stimulere eller hemme cellulære reseptorer av ulike typer, og deres effekter illustrerer fysiologiske reguleringsmekanismer. Denne oppgaven omhandler noen eksempler på dette.

En vanlig symptomatisk behandling av nesetetthet er lokal bruk av dråper eller spray som inneholder en  $\alpha$ -adrenerg agonist (virker hovedsakelig på  $\alpha_1$ -reseptorer).

- a. Hva er virkningsmekanismen for den slimhinneavsvellende effekten av slik behandling med en  $\alpha$ -adrenerg agonist?**

Ved allergisk rhinitt brukes ofte medikamenter som blokkerer virkningene av histamin (antihistaminer) for å redusere symptomene. (Studentene trenger ikke å vite hvilke disse stoffene er.)

- b. Hva er mekanismen bak effekten av en slik behandling med antihistaminer?**

$\beta$ -adrenerge agonister brukes i behandling av astma, fortrinnsvis til inhalasjonsterapi.

- c. Hvilken subtype av  $\beta$ -adrenerge reseptorer virker disse på, og hva er mekanismen for deres virkning? Hvilken betydning har det at de virker på denne subtypen av reseptorer?**

I sjeldne tilfeller av alvorlige astmaanfall brukes adrenalin som injeksjon.

- d. Virker adrenalin gjennom mekanismer som kan gi gunstige effekter utover de som beta-adrenerge agonister gir?**

Noen pasienter med astma har nytte av medikamenter beslektet med atropin.

- e. Hva er den molekylære virkningsmekanismen for atropin? Hvordan virker atropin-type stoffer på bronkiene?**

Det er en vanlig erfaring at stimulering av reseptorer, fysiologisk eller farmakologisk, følges av en adaptasjon som gjør at cellenes respons på samme stimulus etter hvert blir svakere. Typiske eksempler er en rask reduksjon av virkningen av  $\alpha$ -adrenerg behandling på neseslimhinnen og svekket effekt av  $\beta$ -adrenerg inhalasjon ved hyppig bruk ved astma.

- f. Hva kalles dette fenomenet? Skisser de molekylære mekanismene som ligger til grunn for det.**

Glukokortikoider har gjennom sine intracellulære reseptorer mange effekter som er gunstige ved astma. En av disse er at responsen på adrenerge agonister bedres, slik at det oppnås en synergistisk effekt.

- g. Nevn en spesifikk mekanisme for en synergistisk interaksjon mellom glukokortikoider og adrenerge agonister.**

Det finnes også medikamenter med  $\alpha_1$ -reseptor-agonister i tablettform, som alternativ til inhalasjon. De brukes også i Norge som middel mot nesetetthet. Hos enkelte disponerte individer kan slik systemisk behandling med en  $\alpha_1$ -adrenerg agonist gi blodtrykksøkning.

**h. Forklar hvorfor behandling med  $\alpha_1$ -adrenerg agonist kan heve blodtrykket?**

Antidiuretisk hormon (ADH) har, i tillegg til sin regulering av vannreabsorpsjonen i nyrene, også en blodtrykkshevende effekt.

**i. Hva er reseptor-mekanismen for virkningen av ADH på blodtrykket? Hvorfor benytter man en ADH-analog ved behandling av diabetes insipidus?**

## Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – Vår 2010

Tirsdag 15. juni 2010 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet består av   8   sider

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

Hjelpemidler: Norsk rettskrivningsordbok

### Sensorveiledning

#### Oppgave 1

En 32 år gammel kvinne oppsøkte sin fastlege pga sterke og uregelmessige menstruasjonsblødninger. Hun klagde over at hun i det siste hadde lett for å fryse og hadde vært mye trett og ble lett sliten. Hun var misfornøyd med en moderat vektøkning til tross for dårlig matlyst. Forstoppelse var også blitt et plagsomt problem.

Under samtalen merket legen at pasienten hadde påfallende grov stemme.

Under undersøkelsen fremsto pasienten som moderat overvektig.

Blodtrykket var 140/100 mmHg målt sittende, og pulsen var 58 slag/min.

En blodprøve viste høyt total-kolesterol.

Ut fra disse observasjonene ble det vekket mistanke om hypotyreose.

Laboratorieundersøkelser viste at T4 var 4 pmol/L (normalt: 9-21) og TSH var 94,3 mU/L (normalt: 0,3-3,6).

- a. Gjør rede for den overordnede kjede av hormoner som kontrollerer produksjon og sekresjon av tyreoideahormonene. Hvor i denne kjeden vil du lokalisere årsaken til hypotyreosen ut fra disse laboratoriefunnene?**

*TRH – "thyrotropin releasing hormone" – syntetiseres i hypothalamus. Det transporteres med et portåresystem til adenohypofysen. Her stimulerer det syntesen og sekresjonen av TSH – "Thyreoidea stimulating hormone". TSH stimulerer så produksjonen og sekresjonen av T3 og T4, spesielt ved å stimulere den aktive transporten av I<sup>-</sup> inn i cellene. TSH stimulerer også veksten av tyreoideakjertelen. Den meget lave verdien for T4, samtidig som TSH ikke var redusert, tyder på at svikten her ligger i selve tyreoideakjertelen.*

- b. Nevn forhold som kan forårsake hypotyreose med denne lokaliseringen i hormonkjeden.**

*Tidligere var manglende tilførsel av jod en vanlig årsak til hypotyreose (med struma). Dette er nå sjelden, siden bordsalt er tilsatt jod.*

*Hypotyreose kan også være forårsaket av behandlig av en annen tilstand i tyreoidea, som kirurgi eller bruk av radioaktivt jod.*

*Autoimmun svikt av kjertelens funksjon (Hashimotos tyreoiditt) kan også gi hypotyreose, og kan være en aktuell årsak i dette tilfellet.*

- c. Hva er årsaken til den svært høye verdien for TSH hos denne pasienten?**

*Årsaken er manglende negativ feedback fra T3 og T4. Disse hormonene vil inhibere både syntese og sekresjon av TRH og TSH.*

**d. Gi en kort fysiologisk forklaring på symptomene og sykdomstegnene som pasienten hadde, ut fra de normale effektene til tyreoidhormonene.**

Uregelmessige menstruasjonsblødninger: Østrogenbrytningen i leveren avtar. Dette gir en økt østrogenstimulering av endometriet med markerte og uregelmessige menstruasjonsblødninger.

Kuldefølsom: Den interne varmeproduksjonen avtar fordi basalmetabolismen blir redusert.

Tretthet og lav kapasitet med hensyn til fysisk aktivitet: Dette er sannsynligvis en effekt av at hjertets minuttvolum er redusert. Det er også en synergistisk effekt mellom tyreoidhormonene og det sympatiske nervesystem, som blir redusert ved hypotyreose.

Moderat vektøkning: Energiforbruket avtar, og matinntaket kan bli for stort selv om appetitten er redusert. (Tarmaktiviteten avtar. Dette kan gi mer effektiv absorpsjon selv om absorpsjonen av glukose avtar.)

Dårlig matlyst: Sannsynligvis knyttet til redusert aktivitet i SNS.

Forstoppelse: Redusert tarmaktivitet.

Grov stemme: Mukopolysakkaridene i vevenes grunnsubstans omsettes ikke som normalt. Dette kan gi myxødem, også ved stemmebåndene.

Blodtrykk og puls: Det er typisk for hypotyreose at hjertets minuttvolum avtar når basalmetabolismen blir redusert. Dette kan ytre seg ved lavt middel-arteretrykk og lav puls. Når det i dette tilfelle ble observert relativt høyt diastoletrykk, kan det skyldes bortfall av en perifer vasodilatasjon som følge av at basalmetabolismen er redusert.

Høyt kolesterol: Redusert tetthet av LDL-reseptorer i leveren gir redusert opptak av kolesterol.

**e. Mange hormoner transporteres i plasma bundet til transportproteiner. Hvorfor er dette en fordel? Hvilke proteiner transporterer T3/T4?**

Det er en fordel fordi det vedlikeholder et lager i plasma av hormonene og sørger for en jevn fordeling av hormonene til hele organismen. Proteinbindingen bufrer mot raske svingninger i hormonkonsentrasjonen.

Bidrar også til å påvirke vann- og fett-løselighet av hormonene.

Dessuten hindrer det filtrasjon i nyrene.

Albumin, transthyretin og tyroxin-bindende globulin er transportproteiner.

## Oppgave 2

Knut er en 50 år gammel gårdbruker. Bortsett fra en del slitasjesmerter fra rygg og venstre hofte har han vært frisk tidligere. De siste månedene har han merket nye smerter. Flere ledd har vært smertefulle og hovne, også små ledd har vært tilnærmet symmetrisk (tosidig) angrepet. Periodevis har han også hatt sykdomsfølelse -slapphet, anoreksi, etc. Legen på hjemstedet har stilt tentativ diagnose revmatoid artritt (leddgikt). (Dette er en kronisk autoimmun lidelse, med akutt oppblussing nå og da av leddbetennelsen.)

**a. Hvilke analyser fra blodkurset ville du kunne bruke for å orientere deg om betennelsens grad eller omfang? Andre aktuelle analyser som du kjenner til? Forklar hva resultatene kunne si deg.**

Hb/PCV: sekundær-anemi ved autoimmunsykdommer, jf. s. 9, 18 og 30 i kursheftet til "blodkurset"; WBC-kons/WBC-difftelling: til vurdering av evt. granulocytose med venstreforskyvning, som er en systemreaksjon på inflammasjon; SR: Leddgikt er nevnt spesielt som en sykdom der SR kan brukes til å følge sykdomsaktiviteten, s. 27 i blodkursheftet. Akutfaseproteinet CRP, som stiger og faller raskere i serum enn SR-

reaksjonen (omtalt i forelesning) – begge indikerer leverstimulering av betennelsescytokiner (IL-1, IL-6, etc.) til endret proteinsyntese. For å bestå denne delen av oppgaven, må kandidaten ha med korrekte stikkord til de 3 første analysegruppene, men kan tillates å utelate CRP.

Knut henvises til spesialist i revmatologi. Hun forordner non-steroide, anti-inflammatoriske medisiner mot leddbetennelsen.

**b. Hva er begrunnelsen for en slik behandling, og hvordan virker den?**

*De nonsteroide antiinflammatoriske midlene (NSAIDs) reduserer smerte og betennelse. Mekanismen er at de hemmer cyklooksygenase (COX), enzymet som katalyserer omdannelsen av arakidonsyre til prostanoider (som omfatter prostaglandiner og tromboksaner). COX finnes i to isoformer. COX-1 er et konstitutivt enzym som finnes normalt i de fleste celler. COX-2 blir induisert i inflammatoriske celler av ulike stimuli og har en sentral rolle i betennelser, men finnes også konstitutivt i noen celler, for eksempel i nyrene. Prostaglandinene er viktige i betennelsesprosesser. Det mest utbredte er PGE<sub>2</sub>. Ved leddgikt dannes PGE<sub>2</sub> og andre prostanoider, bl.a. fra makrofager og fra fibroblaster i synovia (leddhinne). Effekter av prostaglandiner (særlig PGE<sub>2</sub>) som bidrar til betennelse og smerte, er bl.a.: vasodilatasjon (→ hevelse og rubor), økt karpermeabilitet (→ ødem), forsterket kjemotakse i samvirke med andre faktorer (→ økt leukocytakkumulering) og økt sensitivisering av smertefibrenes terminaler for smerteutløsende stimuli og facilitert overføring i smerteførende baner i CNS (→ økt smerte). Rasjonalet for behandlingen er derfor at nonsteroide antiinflammatoriske midler ved å hemme COX motvirker en rekke prostaglandin-avhengige prosesser som gir smerte og betennelse. At COX-hemming er mekanismen, må kandidaten vite. Noen vet også at det finnes både klassiske NSAIDs som hemmer COX-1 og COX-2 og en gruppe hemmere med spesifisitet for COX-2, men det er ikke nødvendig å gå nærmere inn på det.*

Leddgikt er en autoimmun sykdom med leddbetennelse som et fremtredende trekk. I akutte faser vil det være infiltrasjon av nøytrofile granulocytter (PMN) i leddhinnen, og i senere kroniske faser vil det forekomme store antall T-celler, makrofager og plasmaceller. Det dannes da dessuten mange nye blodkar, deriblant høy-endotel-venyler.

**c. Hvordan kan det tenkes at disse celletypene, sammen med fibroblaster og kondrocytter, bidrar til betennesssymptomene (hevelse, varme, smerte), nedbrytning av brusk og bein, og fibrosen som etter hvert opptrer i det syke leddet?**

*PMN i akutfase kan skade ved å utskille reaktive oksygen/nitrogen-derivater, elastase, kollagenase og matriks metalloproteinaser, evt. også andre hydrolaser. Dessuten ved å produsere kjemotaksiner som forsterker immigrasjonen av leukocytter og (pre)aktiverer disse. Andre celletyper vil også være cytokinprodusenter.*

*I mer kronisk fase vil CD8-T-celler kunne tenkes å drepe bruskceller og leddhinneceller.*

*Makrofager vil kunne skade omtrent som PMN.*

*B-celler/plasmaceller kan lage antistoffer som ved antigen/antistoff-kompleksdannelse aktiverer komplementsystemet (gir betennelsesmediatorfrigjøring, opsonisering, evt. terminal-kompleks-lysis av leddceller).*

*CD4-T-hjelperceller, som hjelper andre immunceller, nemlig: CD8-T-dreper-cellene i drapsfunksjonen og B-celler i utviklingen til plasmaceller. Dessuten utskiller CD4-celle cytokiner (inkl. kjemokiner) som har betennelsesmediatoreffekt lokalt (inklusive aktivering av makrofager) og evt. systemisk (TNF-alfa kanskje viktigst,*



dessuten f.eks. interleukin (IL-) 1).

T-cellenne forlater blodbanen via høy-endotel-venyler (trolig "tilkalt" av CD4-lymfocytter, men det skal studentene neppe kunne).

Cytokiner fra betennelsesceller og bindevevsceller stimulerer nydannelse av kar og fibroseutvikling.

For å bestå må kandidaten ha med stikkords-karakteristikker av hovedfunksjonen til PMN, 2 T-celletyper, makrofager, plasmaceller og høy-endotelceller.

Pasienten får ingen god kontakt med spesialisten og ønsker en "second opinion". Han har også via internettet lest om nye og prinsipielt annerledes måter å behandle leddgikt på. Han får anledning til å konsultere professor i revmatologi ved en universitetsklinikk og blir med i et behandlingsforsøk med anti-cytokin-antistoffer.

**d. Hvilke cytokiner vil man primært ønske å motvirke? Hvordan og omtrent hvor ofte må antistoffene gis?**

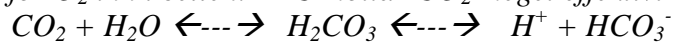
Først og fremst er det tumor nekrose-faktor (TNF- $\alpha$ ) man har konsentrert seg om, fordi det ser ut som om denne kan sette i gang produksjonen av andre skadelige cytokiner, som IL-1, IL-8 etc. Man forsøker altså å behandle slike leddgikt-pasienter med (monoklonale) antistoffer mot TNF- $\alpha$ . De må injiseres. Doseringsintervallene kan man reflektere over med utgangspunkt i IgGs normale halveringstid, som er 3 uker. Men dette er et punkt trolig bare de flinkeste vil svare fornuftig på. For å bestå må kandidaten nevne minst ett betennelsescytokin og innse at antistoffbehandling må gis ved intravenøs injeksjon.

### Oppgave 3

Aerob metabolisme produserer en betydelig mengde CO<sub>2</sub> som potensielt kan forstyrre organismens pH-balanse. Derfor er det viktig at organismen har effektive mekanismer for å ta hånd om denne CO<sub>2</sub>-mengden.

**a. Gjør rede for de mekanismer som bidrar til å fjerne CO<sub>2</sub> fra celler med aerob metabolisme for transport med blod til lungene.**

Den aerobe metabolismen danner en konsentrasjonsgradient for CO<sub>2</sub> ut av cellen og for O<sub>2</sub> inn i cellen. RBC mottar CO<sub>2</sub> meget effektivt ved at gassen inngår i reaksjonen



hvor det første leddet katalyseres av det intracellulære enzymet karbonsyre anhydrase som øker reaksjonshastigheten ca. 300 X.

For å drive reaksjonen til høyre slik at stadig mer CO<sub>2</sub> kan opptas, må H<sup>+</sup> bufres.

Dette skjer meget effektivt ved Hgb, som blir en mer effektiv buffer når den frigir O<sub>2</sub>.

Frigivelsen av O<sub>2</sub> øker også når pH synker (Bohr-effekten). Økt temperatur fra metabolsk aktive celler bidrar også til å frigi mer O<sub>2</sub> og dermed øke opptaket av H<sup>+</sup>.

Like viktig er det å fjerne HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> fra reaksjonen. Dette skjer ved at HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transporteres ut av RBC og skiftes ut med Cl<sup>-</sup> (klorid skift) for å opprettholde elektrisk nøytralitet.

Noe CO<sub>2</sub> transporteres også direkte av Hgb bundet til aminogrupper (karbamino-bundet CO<sub>2</sub>). Også denne transporten øker i effektivitet når Hgb frigir O<sub>2</sub>.

Endelig transporteres noe CO<sub>2</sub> fysikalsk løst i plasma, og noe er karbaminobundet til plasmaproteiner.

Ventilasjonen er nøye tilpasset det behovet organismen har for å kvitte seg med CO<sub>2</sub>.

**b. Beskriv de afferente og efferente ledd i det homøostasesystemet som bidrar til å holde CO<sub>2</sub>-nivå og pH konstant via ventilasjonen.**

*Sensorcellene til dette systemet er lokalisert i den ventrale del av medulla oblongata og i de bilaterale aorta- og karotis-legemene.*

*Allerede før arbeidet starter, påvirkes sensorene i medulla oblongata fra områder i korteks. Ergoreseptorer i bevegelsesapparatet bidrar også til å øke ventilasjonen. I løpet av arbeidet er sensorene i medulla først og fremst sensitive for H<sup>+</sup> i CSF, som er proporsjonal med CO<sub>2</sub> i arterieblod. CO<sub>2</sub> diffunderer meget lett over blod-hjernebarrieren og dissosierer til H<sup>+</sup> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Lav konsentrasjon av proteinbufferer i CSF gir sterk effekt av disse H<sup>+</sup>-ionene. Det er særlig disse sensorene som bidrar til å vedlikeholde ventilasjonen hos friske unge i hvile.*

*Glomus-cellene i aorta- og karotis-legemene er også sensitive for CO<sub>2</sub> og H<sup>+</sup>, men i betydelig mindre grad enn de sentrale sensorene. De har imidlertid en rask respons og kan regulere ventilasjonsøkningen ved starten av kraftig fysisk aktivitet.*

*Den afferente informasjon ledes til SNS via vagus ( fra aorta-legemene ) og glossopharyngeus (fra karotis-legemene).*

*Det viktigste effektorsystem ved inspirasjon er diafragma (innervert av phrenicus-nerven). Andre viktige inspirasjonsmuskler er de ytre interkostal-muskler som går nedover og forover fra ribbe til ribbe. Kontraksjon løfter de nedre ribber og sternum skyves utover. Skalenene og sternocleidomastoid-musklene er assosierte inspirasjonsmuskler, som brukes ved forsert inspirasjon.*

*Ekspirasjonen er i stor grad en passiv elastisk sammentrekning samtidig med relaksasjon av inspirasjonsmuskulaturen. Ved forsert ekspirasjon kan indre interkostalmuskulatur og fremre abdominalveggs muskulatur delta.*

I nyrene vil HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> fra aktivt vev bli utsatt for filtrasjon. Denne må reabsorberes meget effektivt slik at CO<sub>2</sub> senere kan skilles ut i lungene.

Metabolismen produserer også H<sup>+</sup>-ioner uten å gå via CO<sub>2</sub>. Nyrene spiller en viktig rolle for å skille ut disse H<sup>+</sup>-ionene.

**c. Gjør rede for hvordan nyrene meget effektivt kan reabsorbere HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, og for hvordan nyrene kan skille ut H<sup>+</sup> via urin ved behov?**

*Anionet HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> blir filtrert sammen med sitt assosierte kation Na<sup>+</sup>. I nyrenes proksimale tubuli foreligger enzymet karbonsyre anhydrase ekstracellulært i tubuluscellenes børstesøm i den apikale membran. Dette gjør at reaksjonen*  
$$CO_2 + H_2O \leftarrow \rightleftharpoons H_2CO_3 \leftarrow \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$
*går like effektivt i filtratet som intracellulært. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> vil reagere med H<sup>+</sup> som er produsert i proksimale tubulusceller med en tilsvarende reaksjon, og som er skiftet ut med Na<sup>+</sup>. I filtratet drives reaksjonen mot venstre med produksjon av CO<sub>2</sub> og H<sub>2</sub>O. CO<sub>2</sub> kan diffundere inn i cellene og der drive reaksjonen mot høyre med ytterligere produksjon av H<sup>+</sup> og HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.*

*Na<sup>+</sup> som ble transportert inn i cellene i bytte med H<sup>+</sup>, transporteres til de peritubulære kapillærer av Na,K-ATPasen i den basolaterale membran. Her følger HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> passivt med for å opprettholde elektrisk nøytralitet.*

*Det eneste som blir igjen i filtratet, er H<sub>2</sub>O.*

*Nyrene skiller ut H<sup>+</sup>-ioner enten som surt fosfat, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, eller som ammoniumioner, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Ved begge disse mekanismene deltar den transcellulære transport av Na<sup>+</sup> og den intracellulære produksjon av H<sup>+</sup> og HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ved hjelp av karbonsyre anhydrase som er nevnt ovenfor.*

- Ved utskillelse av surt fosfat filtreres først  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . Det ene  $\text{Na}^+$ -ionet tas opp og erstattes av  $\text{H}^+$  fra karbonsyre anhydrase-reaksjonen, som også gir  $\text{HCO}_3^-$  som følger det positive  $\text{Na}^+$  til peritubulære kapillærer. Transporten av  $\text{H}^+$  til filtratet vil her ofte være aktiv. Resultatet er at  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  skilles ut og  $\text{NaHCO}_3$  reabsorberes.
- Ved permanent metabolsk acidose (som de fleste med vanlig kosthold vil ha), vil leveren produsere noe mer glutamin på bekostning av urea. I nyretubulus-cellen gir dette glutamat + ammoniakk ( $\text{NH}_3$ ).  $\text{NH}_3$  reagerer med  $\text{H}^+$  og gir  $\text{NH}_4^+$ . Dette kan skje intracellulært, men også i filtratet etter at  $\text{NH}_3$  er diffundert ut. Intracellulært  $\text{NH}_4^+$  transporteres aktivt ut til filtratet.  $\text{NH}_3$  i filtratet reagerer med  $\text{H}^+$  fra karbonsyre-anhydrase-reaksjonen og gir  $\text{NH}_4^+$ . I filtratet assosieres  $\text{NH}_4^+$  med  $\text{Cl}^-$  som ble filtrert sammen med  $\text{Na}^+$ .  $\text{Na}^+$  reabsorberes sammen med  $\text{HCO}_3^-$ . Resultatet er at  $\text{H}^+$  skilles ut som  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , og  $\text{NaHCO}_3$  reabsorberes. Merk at  $\text{H}^+$  ikke blir skilt ut som  $\text{HCl}$ , som er en sterk syre, siden den laveste pH man kan oppnå i urin er ca.  $\text{pH}=4,5$ .

Hgb's  $\text{O}_2$ -metning i arterieblod nærmer seg asymptotisk mot 100%, men kan aldri oppnå denne verdien.

**d. Hva er den anatomiske årsaken til at man aldri kan oppnå 100%  $\text{O}_2$ -metning i arterieblod?**

Årsaken er to karsenger som tømmer venøst blod i det oksygenerte blod fra lungene. Bronkialsirkulasjonen tømmer venøst blod i lungevenen, og noen av koronarkarene tømmer venøst blod i venstre ventrikkel. Disse to representerer to shunter (kortslutninger) i denne sammenheng.

Det viser seg at hematokrit i veneblod er noe høyere enn i arterieblod.

**e. Hva er årsaken til denne forskjell i hematokrit?**

Partikkelkonsentrasjonen med osmotisk aktivitet er økt i RBC i veneblod pga.  $\text{Cl}^-$  som er skiftet ut med  $\text{HCO}_3^-$ . Derfor øker også volumet av RBC i veneblod.

## Oppgave 4

Mange har plager med hyppig nesetetthet og sekresjon, som følge av allergi, ikke-allergisk sensitivitet for ulike forurensninger, infeksjoner, eller en kombinasjon av disse faktorene. En god del av disse pasientene har også astma. De fleste medikamentene som brukes i dag ved disse tilstandene, virker ved å stimulere eller hemme cellulære reseptorer av ulike typer, og deres effekter illustrerer fysiologiske reguleringsmekanismer. Denne oppgaven omhandler noen eksempler på dette.

En vanlig symptomatisk behandling av nesetetthet er lokal bruk av dråper eller spray som inneholder en  $\alpha$ -adrenerg agonist (virker hovedsakelig på  $\alpha_1$ -reseptorer).

**a. Hva er virkningsmekanismen for den slimhinneavsvellende effekten av slik behandling med en  $\alpha$ -adrenerg agonist?**

Aktivering av  $\alpha_1$ -adrenerge reseptorer gir karkonstriksjon ved å utløse kontraksjon av arterioleenes glatte muskelceller, og dette fører til redusert blodgjennomstrømning og sekundært nedsatt ødem. Den molekylære mekanismen går over disse trinnene:  $\alpha_1$  adrenerg reseptor  $\rightarrow$  koplingsproteinet Gq  $\rightarrow$  stimulering av fosfolipase C (PLC $\beta$ )  $\rightarrow$  dannelse av  $\text{InsP}_3$   $\rightarrow$  frigjøring til cytosol av  $\text{Ca}^{2+}$  fra intracellulære lagre  $\rightarrow$  kontraksjon. ( $\alpha$ -Adrenerge medikamenter kan også ha en virkningskomponent via  $\alpha_2$ -reseptorer. Dette trekker i samme retning, dvs fremmer vasokonstriksjon, gjennom

*hemming av adenylyl cyklase og dermed redusert dannelse av cAMP, som virker vasodilaterende.)*

Ved allergisk rhinitt brukes ofte medikamenter som blokkerer virkningene av histamin (antihistaminer) for å redusere symptomene. (Studentene trenger ikke å vite hvilke disse stoffene er.)

**b. Hva er mekanismen bak effekten av en slik behandling med antihistaminer?**

*Histamin spiller en rolle i hurtige betennelsesreaksjoner, bl.a. i neseslimhinnen, ved å utløse vasodilatasjon og økt karpermeabilitet, hovedsakelig gjennom H1-type reseptorer. Dette fører til økt blodgjennomstrømning og ødem. Histamin framkaller også lokal kløe og smerte. Hensikten med bruk av antihistaminer er å redusere disse symptomene ved å blokkere disse effektene av histamin. De virker som reseptorblokkere, særlig på H1-reseptorer.*

$\beta$ -adrenerge agonister brukes i behandling av astma, fortrinnsvis til inhalasjonsterapi.

**c. Hvilken subtype av  $\beta$ -adrenerge reseptorer virker disse på, og hva er mekanismen for deres virkning? Hvilken betydning har det at de virker på denne subtypen av reseptorer?**

*De adrenerge inhalasjonspreparatene som brukes ved astma er  $\beta_2$ -agonister. De viktigste adrenerge reseptorene i bronkiene er  $\beta$ -reseptorer av subtype  $\beta_2$ . De har en sentral rolle i å dilatere bronkiene. Mekanismen er stimulering av Gs proteiner og adenylyl cyklase, med dannelse av cAMP som relaksere glatt muskel. I tillegg finnes det på enkelte betennesceller  $\beta_2$ -reseptorer, og stimulering av disse kan hemme frigjøring av betennelsesmediatorer (for eksempel histamin fra mastceller). Hovedgrunnen til å bruke  $\beta_2$ -spesifikk agonister, i stedet for uspesifikke  $\beta$ -agonister, er å unngå uheldig stimulering av hjertets  $\beta_1$ -reseptorer.*

I sjeldne tilfeller av alvorlige astmaanfall brukes adrenalin som injeksjon.

**d. Virker adrenalin gjennom mekanismer som kan gi gunstige effekter utover de som beta-adrenerge agonister gir?**

*Siden adrenalin virker på både  $\beta$ - og  $\alpha$ -reseptorer, vil det gi en slimhinneavsvellende effekt på bronkialslimhinnen via  $\alpha_1$ -reseptorer, som kommer i tillegg til virkningene nevnt i pkt (c).*

Noen pasienter med astma har nytte av medikamenter beslektet med atropin.

**e. Hva er den molekylære virkningsmekanismen for atropin? Hvordan virker atropin-type stoffer på bronkiene?**

*Atropin er en hemmer av muskarin-typen (M) kolinerge reseptorer. Fordi kolinerg (vagus) stimulering er en sterk faktor i induksjon av bronkokonstriksjon via M-reseptorer, gir atropin og beslektede stoffer bronkodilatasjon. En tilleggseffekt er redusert sekresjon fra slimhinnen.*

Det er en vanlig erfaring at stimulering av reseptorer, fysiologisk eller farmakologisk, følges av en adaptasjon som gjør at cellenes respons på samme stimulus etter hvert blir svakere. Typiske eksempler er en rask reduksjon av virkningen av  $\alpha$ -adrenerg behandling på neseslimhinnen og svekket effekt av  $\beta$ -adrenerg inhalasjon ved hyppig bruk ved astma.

**f. Hva kalles dette fenomenet? Skisser de molekylære mekanismene som ligger til grunn for det.**

*Dette kalles desensitivisering eller tachyfylaksi og gir toleranseutvikling for agonisten. Fenomenet gjelder for en rekke biologiske prosesser og er meget uttalt for aktivitet*

*mediert av G-protein-koblede reseptorer, som for eksempel de adrenerge reseptorene. Den molekylære mekanismen går over flere trinn. Først en fosforylering av reseptor ved spesielle proteinkinaser som virker selektivt på de reseptorene som har bundet agonist. Dette leder til redusert binding av agonisten og avkopling fra nedstrøms signalveier. Så internalisering av fosforylert reseptor til endocytiske vesikler. Deretter vil noen av reseptorene sorteres til degradering. De første trinnene kan reverseres raskt ved defosforylering og recyklering av reseptor tilbake til plasmamembranen. Men ved langvarig agoniststimulering vil en stor del av reseptorene degraderes, og prosessen reverseres langsomt fordi det kreves syntese av nye reseptorer.*

Glukokortikoider har gjennom sine intracellulære reseptorer mange effekter som er gunstige ved astma. En av disse er at responsen på adrenerge agonister bedres, slik at det oppnås en synergistisk effekt.

**g. Nevn en spesifikk mekanisme for en synergistisk interaksjon mellom glukokortikoider og adrenerge agonister?**

*Glukokortikoidene induserer gjennom sine intracellulære reseptorer transkripsjon og syntese av  $\beta_2$ -reseptorer. Dette danner grunnlag for synergisme mellom adrenerg og glukokortikoid astmaterapi.*

Det finnes også medikamenter med  $\alpha_1$ -reseptor-agonister i tablettform, som alternativ til inhalasjon. De brukes også i Norge som middel mot nesetetthet. Hos enkelte disponerte individer kan slik systemisk behandling med en  $\alpha_1$ -adrenerg agonist gi blodtrykksøkning.

**h. Forklar hvorfor behandling med  $\alpha_1$ -adrenerg agonist kan heve blodtrykket?**

*Systemisk behandling med  $\alpha_1$ -agonister kan gi blodtrykksøkning som følge av stimulering av  $\alpha_1$ -adrenerge reseptorer i blodkar, noe som gir karkonstriksjon.*

Antidiuretisk hormon (ADH) har, i tillegg til sin regulering av vannreabsorpsjonen i nyrene, også en blodtrykkshevende effekt.

**i. Hva er reseptor-mekanismen for virkningen av ADH på blodtrykket? Hvorfor benytter man en ADH-analog ved behandling av diabetes insipidus?**

*ADH virker på nyrene gjennom V2 reseptorer, koplet til Gs og cAMP. I tillegg finnes det på mange celler ADH-reseptorer av type V1, som kopler til Gq, fosfolipase C og  $Ca^{2+}$ -frigjøring. Dette er altså samme cellulære mekanisme som den for  $\alpha_1$ -reseptorene, og virkningen på blodkar er forbundet med blodtrykkstigning. I behandling av diabetes insipidus er det vanlig å bruke en ADH-analog, desmopressin, som har mer selektiv effekt på V2-reseptorene enn ADH, altså mindre effekt på V1-reseptorene med mindre effekt på blodtrykket.*