



# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

### Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – høst 2011

Tirsdag 17. januar 2012 kl. 09:00-14:00

Opgavesettet består av   4   sider

**Viktige opplysninger:**

**Hjelpemidler: kalkulator av typen Citizen SR-270X**

### Oppgave 1

En 48 år gammel mann har hatt økende hodepine i lengre tid. Etter diverse undersøkelser viser det seg at han har en hypofysesvulst, som han så blir operert for.

- Tegn et snitt (sagittalt) gjennom hypofysen med hypofysestilken og hypothalamus. Hva slags vev består hypofysen av? Nevn, f.eks. direkte i figuren eller i en tabell, hvilke hormoner som dannes i de ulike delene av hypofysen.
- Gi en kort, skjematisk, oversikt over den fysiologiske funksjonen til de ulike hypofysehormonene.
- Forklar prinsippene for hvordan hypothalamus regulerer de to hoveddelene av hypofysen. Bruk gjerne en figur.
- Hypofysesvulster er nesten alltid adenomer. Hva er et adenom? Hvordan fremkaller hypofyseadenomer symptomer og skade?
- Hvordan kan et hypofyseadenom utløse Cushings syndrom?
- Skriv kort hvilke kliniske tegn du vil vente å finne hos pasienten dersom svulsten var en veksthormon-produserende tumor?

Om virkningsmekanismen for noen av hypofysehormonene:

- Hva er den molekylære mekanismen for virkningen av TSH (thyreoideastimulerende hormon) på thyreoideacellene?
- Hva er den molekylære mekanismen for veksthormon. Forklar kort hvordan veksthormon utøver sine virkninger på vevene.
- Hvordan virker ADH (antidiuretisk hormon = vasopressin) på nyrene?

Eksempler på farmakologisk terapi:

- j) Nevn helt kort hva som er prinsippet for behandling av hypofysesvikt. Bruk manglende produksjon av ACTH og TSH som eksempler.
- k) Mangel på ADH fører til diabetes insipidus. Som regel benyttes ikke ADH i terapien, men i stedet en syntetisk analog av ADH, desmopressin. Si kort hvorfor.
- l) De hyppigste hypofyseadenomene er prolaktinomer. De er ofte små (mikroadenomer), og en del av disse kan behandles farmakologisk med en dopaminanalog (agonist), for eksempel bromokriptin. Hva er forklaringen på det?

## Oppgave 2

En 30 år gammel mann har fått diagnosen akutt myelogen leukemi. Han har fått induksjonsbehandling med cellegift og er i remisjon. Han er nå innlagt på Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet, Seksjon for hematologi, for å få en vedlikeholdskur med cellegift. Under oppholdet får han om kvelden brått innsettende feber ( $41^{\circ}\text{C}$ ), og blodprøver viser:

Hvite (leukocytter)	$1.1 \times 10^9/\text{l}$	(ref $3.3\text{--}11 \times 10^9/\text{l}$ ),
av de hvite måles det granulocytter til	$0.1 \times 10^9/\text{l}$	(ref $1.6\text{--}8.3 \times 10^9/\text{l}$ ),
Hb	8 g/100ml	(ref 12.5-16.5 g/100ml)
Trombocytter	$3 \times 10^9/\text{l}$	(ref 125-400 $\times 10^9/\text{l}$ )
CRP	60 mg/l	(ref <10 mg/l).

Du er assistentlege på vakt.

- a) Basert på disse resultatene, hvorfor tror du at denne pasienten er utsatt for å få en infeksjon?

Du mistenker at pasienten kan ha sepsis, og mikrobielt utgangspunkt er usikkert. Du vurderer at det er nødvendig å starte opp med antibiotikabehandling, og etter diskusjon med bakvakten er dere enige om en kombinasjon av et aminoglycosid og penicillin.

- b) Hvilke bakterier virker disse medikamentene på? Hva er virkningsmekanismene?
- c) Er det noen flere prøver du vil ta *før* du starter opp antibiotika behandlingen, og hvorfor?

Pasienten er anemisk, og du beslutter at han må få en blodtransfusjon. Han er tidligere ABO-typet, og journalen viser at han er blodtype A Rh (D) –(minus).

- d) Hvordan utføres en blodtyping for ABO, og hvilke reaksjoner vil pasientens blodtype gi i en slik test?
- e) Med hensyn til ABO-type, hvilke typer blod kan denne pasienten motta?

Etter at du har gjort de nødvendige tiltak normaliserer pasientens blodverdier seg og infeksjonen går tilbake. Man vurderer at det bør planlegges en allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. I den forbindelse gjøres det HLA-typing av pasienten, hans søster og foreldre.

- f) Hvor mange HLA-haplotyper har et individ og hva er sannsynligheten for at hans søster er HLA identisk med ham?
- g) Pasientens HLA-type er A1,19, B40,8, DR4,3. Mor er A1,2, B7,8, DR 2,3, Far er A3, 19, B40,7, DR3,4. Hva er pasientens HLA-haplotyper (og hvordan kan du resonnerer deg fram til det)?
- h) Beskriv hovedfunksjonen til HLA klasse I og HLA klasse II molekylerne, deres struktur og hvilke celler de finnes på.

Pasienten ble vellykket transplantert fra sin HLA-identiske søster. Etter hvert normaliserer blodverdiene seg og pasienten regnes som frisk.

- i) På hvilke to hovedlokalisasjoner i kroppen utvikler B-celler seg, og på hvilket stadium forlater de den først lokalisasjonen?
- j) Hvor i kroppen utvikler T celler seg? Svar med en setning.

### Oppgave 3

Du har en pasient som har kjent hjertesvikt. Han blir andpusten bare han går opp en trapp. Det første han merket da han begynte å bli syk for ett år siden, var at han ble fort trøtt og ble tungpustet ved fysiske anstrengelser.

For å kunne forstå hans symptomer, må du ha kjennskap til normal sirkulasjons-fysiologi. I denne oppgaven spør vi først om forholdene hos en normal, frisk person på ca. 70 kg.

Ved start av et fysisk arbeid (for eksempel å sykle) må blodstrøm til den arbeidende muskulatur øke raskt.

- a) Beskriv hvordan blodstrøm til muskler er regulert.
- b) Angi omtrent hvor stor blodstrøm til den samlede muskelmasse er i hvile (angi i liter per minutt og/eller i % av hjertets minuttvolum), og angi omtrent hvor mye denne kan øke til ved maksimalt arbeid.

For å dekke den økte blodstrøm til arbeidende muskulatur ved fysisk aktivitetet må hjertet pumpe mer.

- c) Hvordan skjer denne økningen i hjertets minuttvolum, og hva er reguleringsmekanismen (Beskriv hvordan hjertets slagvolum og hjertefrekvens endres, og hvilke autonome nerver og sirkulerende hormoner som styrer denne endringen.)
- d) Hvorfor øker ventilasjonen ved fysisk arbeid?

- e) Beskriv omtrent hvor stort tidevolumet og respirasjonsfrekvensen er i hvile. Beskriv hvordan ventilasjonen reguleres i hvile.
- f) Angi hvordan tidevolumet og respirasjonsfrekvensen øker ved fysisk arbeid opp til maksimal fysisk anstrengelse, og beskriv hvilke mekanismer som fører til at ventilasjonen øker ved fysisk anstrengelse.
- g) Hvorfor begynner man å svette ved kraftig fysisk anstrengelse?

Ved behandling av hjertesvikt brukes i dag fortrinnsvis ACE-hemmere, diuretika, beta-adrenerge antagonist og eventuelt digitalis.

- h) Hvilke virkningsmekanismer for disse medikamentene ligger til grunn for den terapeutiske effekten ved hjertesvikt?

#### Oppgave 4

En mann hadde lungebetennelse flere ganger etter hverandre, og ved undersøkelse med computer tomografi (CT) ble det påvist en prosess i høyre lungehilus.

- a) Hva er sammenhengen mellom en lungebetennelse og bronchialtumor?

Pasient blir bedre etter kreftterapi med cytostatika. Etter 3 måneder han ble hospitalisert pga høy feber og hoste. Han hadde ikke vondt i halsen, og han var ikke rød i svelget (farynks).

- b) Hvilke gruppe av respiratorisk infeksjon (som kan gi hoste) kan mistenkes? Begrunn svaret med hovedmål å beskrive mikrobiologiske årsaker.
- c) Hvilke egenskaper hos streptokokker er viktigst for at stammer skal kunne fremkalle sykdom?

Etter 10 dager pasient fikk en akutt (post-infeksjons) glomerulonefritt. Nyrenes funksjon ble kortvarig nedsatt, og pasient fikk mildt forhøyet blodtrykk som gikk ned i løpet av et par uker.

- d) Enzymet renin spiller en vesentlig rolle i regulering av organismens væske-balanse og dermed blodtrykk. Hvor skilles renin ut, og hvilke faktorer regulerer renin-sekresjonen?
- e) Hvilket enzym virker sammen med renin, hvilke reaksjoner katalyseres av de to enzymene, og hvor i organismen foregår den siste reaksjonen?
- f) Hva stimulerer til økt produksjon av angiotensin II via RAA-aksen? Nevn de fire viktigste effektene av angiotensin II.

Det medisinske fakultet, Oslo, 9. januar 2012

  
\_\_\_\_\_  
Signatur leder av eksamenskommissjon



# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

**Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – høst 2011**

Tirsdag 17. januar 2012 kl. 09:00-14:00

**Oppgavesettet består av \_\_\_ 4 \_\_\_ sider**

**Viktige opplysninger:**

**Hjelpemidler: kalkulator av typen Citizen SR-270X**

### **Oppgave 1**

En 48 år gammel mann har hatt økende hodepine i lengre tid. Etter diverse undersøkelser viser det seg at han har en hypofysesvulst, som han så blir operert for.

- a) Tegn et snitt (sagittalt) gjennom hypofysen med hypofysestilken og hypothalamus. Hva slags vev består hypofysen av? Nevn, f.eks. direkte i figuren eller i en tabell, hvilke hormoner som dannes i de ulike delene av hypofysen.

*Figuren skal omfatte forlapp og baklapp (intermediærområdet trenger ikke detaljeres). Det må framgå at forlappen består av kjertelvev og baklappen av nervevev. Figuren må vise kontinuiteten mellom hypothalamus og baklappen. Hormonene:*

- *Forlappen (adenohypofysen): TSH, ACTH, FSH, LH, veksthormon (GH, STH), prolaktin.*
- *Baklappen (neurohypofysen): ADH (vasopressin), oxytocin.*
- *Intermediærlappen: MSH (m.fl.).*

- b) Gi en kort, skjematisk, oversikt over den fysiologiske funksjonen til de ulike hypofysehormonene.

*Hypofysehormonenes funksjoner stikkordsmessig:*

- *TSH stimulerer thyreoidea til vekst og syntese av T4 og T3.*
- *ACTH virker på binyrebarkens z. fasciculata og z. reticularis og stimulerer syntesen av glukokortikoider (og androgener).*
- *FSH aktiverer eggets utvikling og stimulerer østrogenproduksjonen hos kvinner og spermiogenesen hos menn.*
- *LH bidrar til ovulasjonen og stimulerer progesteronsyntesen hos kvinner og testosteronsyntesen hos menn.*
- *Veksthormon stimulerer vekst av skjelett og andre vev, og har dessuten metabolske effekter.*
- *Prolaktin stimulerer mammakjertelen til melkeproduksjon og har virkninger på gonadene.*

- *ADH øker vannreabsorpsjonen i nyrene (V2-reseptorer) og har i tillegg en vasokonstriktorsk effekt (gjennom V1-reseptorer).*
  - *Oxytocin har en melkeutdrivende virkning på mammae og virker kontraherende på gravid uterus. (FSH, LH, prolaktin og oxytocin skal studeres senere i studiet.)*
  - *MSH ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) stimulerer melanocytter til syntese av melanin.*
- c) Forklar prinsippene for hvordan hypothalamus regulerer de to hoveddelene av hypofysen. Bruk gjerne en figur.

*Hypothalamus styrer hypofysens hormonsekresjon på to måter:*

- *Baklappens hormoner er nevrosekretoriske produkter. De syntetiseres i hypothalamus (i supraoptiske og paraventrikulære kjerner) og transporteres med axoner fra disse nevronenes perikaryon til deres nerveterminaler i baklappen, hvor de lagres og frigjøres ved elektrisk stimulering.*
- *Forlappens hormoner dannes i cellene i forlappen. Syntesen stimuleres av en serie spesifikke frigjørende ("releasing") hormoner (små peptider) og enkelte inhiberende faktorer fra hypothalamus (div. mediale o.a. kjerner). Disse avgis i hypothalamus til et kapillærnett (primært plexus) som samles i årer (portårer) før passasje gjennom hypofysestilken og fordeling til et nytt kapillærnett til cellene i forlappen. Alle forlappshormonene reguleres av releasing-hormoner, bortsett fra prolaktin som hovedsakelig reguleres negativt av dopamin. En vesentlig del av de ulike feedback-reguleringene av hypofysen skjer via hypothalamus.*

- d) Hypofysesvulster er nesten alltid adenomer. Hva er et adenom? Hvordan fremkaller hypofyseadenomer symptomer og skade?

*Et adenom er en svulst som utår fra kjertelvev og som ikke metastaserer (i motsetning til adenokarsinomer). Selv om adenomer definisjonsmessig er benigne, kan hypofyseadenomene gi symptomer og alvorlig sykdom gjennom hormonproduksjon og gjennom lokal ekspansjon.*

- e) Hvordan kan et hypofyseadenom utløse Cushings syndrom?

*Et ACTH-produserende adenom i hypofysens forlapp fører sekundært til økt kortisolproduksjon fra binyrebarken og dermed Cushings syndrom.*

- f) Skriv kort hvilke kliniske tegn du vil vente å finne hos pasienten dersom svulsten var en veksthormon-produserende tumor?

*Siden pasienten er voksen og har tillukkede epifyseskiver (vekstsoner i knoklene), leder ikke dette til gigantisme, men akromegali. Det karakteristiske er vekst av hender, føtter, nese hake, øyenbue o.a. knokkelframsprung. Men det er også generell vekst/fortykkelse av knokkelvev og dessuten vekst av bløtvev, med bl.a. forstørret tunge, hjerte, osv.. (I tillegg har veksthormon mange metabolske og andre effekter, bl.a. en moderat diabetogen virkning (øker glukose-frigjøring fra lever og reduserer virkningene av insulin), som gjør at symptombildet ved akromegali blir mer komplisert.)*

Om virkningsmekanismen for noen av hypofysehormonene:

- g) Hva er den molekylære mekanismen for virkningen av TSH (thyreoideastimulerende hormon) på thyreoideacellene?

*TSH aktiverer gl. thyreoidea ved å binde seg til sine reseptorer på plasmamembranen. Disse aktiverer adenylyl cyklase (AC), og den derav følgende økning i cAMP stimulerer alle de viktigste trinnene i kjertelens funksjon: dvs jodopptak, peroksydering, tyroglobulin- (TG-) syntese og spalting av TG med frigjøring av T3 og T4.*

- h) Hva er den molekylære mekanismen for veksthormon. Forklar kort hvordan veksthormon utøver sine virkninger på vevene.

*Veksthormon: Veksthormon (GH) binder til membranreseptorer, som er av samme type som cytokinreseptorer. Disse binder og aktiverer JAK-proteiner, som er tyrosinkinaser og som i sin tur aktiverer STAT-proteiner. STAT-proteinene er transkripsjonsfaktorer som translokeres til kjernen for å regulere genekspressjon –De vekststimulerende effektene av GH på vevene utøves i vesentlig grad via induert syntese av IGF-1 og IGF-2 i lever, mens virkninger på karbohydratstoffskiftet og andre metabolske effekter er direkte.*

- i) Hvordan virker ADH (antidiuretisk hormon = vasopressin) på nyrene?

*ADH fremmer vannreabsorpsjonen ved å øke vannpermeabiliteten i samlerørene . Dette skjer via V<sub>2</sub>-reseptorer som formidler stimulering av AC/cAMP/PKA, som så fører til at aquaporiner (kanalstrukturer) rekrutteres fra cytoplasma (endosomer) til plasmamembranen.*

Eksempler på farmakologisk terapi:

- j) Nevn helt kort hva som er prinsippet for behandling av hypofysesvikt. Bruk manglende produksjon av ACTH og TSH som eksempler.

*Hypofysesvikt kan være selektiv eller omfatte mange hormoner. Behandlingen er uansett prinsipielt substitusjonsterapi, dvs å tilføre hormonet/hormonene som mangler. Mange av symptomene ved hypofysesvikt skyldes sekundær svikt i de endokrine kjertlene som reguleres av hypofysen, og det er ofte mest hensiktsmessig å gi det perifere hormonet, i eksemplene oppgaven ber om betyr det tyroksin og hydrokortison (= kortisol).*

- k) Mangel på ADH fører til diabetes insipidus. Som regel benyttes ikke ADH i terapien, men i stedet en syntetisk analog av ADH, desmopressin. Si kort hvorfor.

*Det vanligste ved sentral diabetes insipidus (ADH-mangel) er å gi desmopressin, som er en syntetisk ADH-analog (aminosyren Arg er byttet ut med D-Arg). Desmopressin har flere fordeler*

framfor ADH selv. Det har lengre halveringstid i kroppen (virker altså lengre). Dessuten virker desmopressin med høy selektivitet på V2 reseptorer, og gir dermed mindre bivirkninger (særlig mindre effekter på glatt muskulatur, som har V1 reseptorer). Desmopressin absorberes fra neseslimhinnen og kan gis intranasalt.

- 1) De hyppigste hypofyseadenomene er prolaktinomer. De er ofte små (mikroadenomer), og en del av disse kan behandles farmakologisk med en dopaminanalog (agonist), for eksempel bromokriptin. Hva er forklaringen på det?

Grunnlaget for denne behandlingen er den fysiologiske rolle dopamin har i prolaktinhomeostasen: Dopamin hemmer prolaktinsekresjonen og prolaktinomenes vekst virker ved å binde seg til dopaminreseptorer (av type D2) på de laktotrope (dvs. prolaktinproduserende) cellene i hypofysens forlapp.

## Oppgave 2

En 30 år gammel mann har fått diagnosen akutt myelogen leukemi. Han har fått induksjonsbehandling med cellegift og er i remisjon. Han er nå innlagt på Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet, Seksjon for hematologi, for å få en vedlikeholdskur med cellegift. Under oppholdet får han om kvelden brått innsettende feber (41°C), og blodprøver viser:

Hvite (leukocytter)	1.1 x10 <sup>9</sup> /l	(ref 3.3-11 x10 <sup>9</sup> /l),
av de hvite måles det granulocytter til	0.1 x10 <sup>9</sup> /l	(ref 1.6 – 8.3 x10 <sup>9</sup> /l),
Hb	8 g/100ml	(ref 12.5-16.5 g/100ml)
Trombocytter	3 x10 <sup>9</sup> /l	(ref 125-400 x10 <sup>9</sup> /l)
CRP	60 mg/l	(ref <10 mg/l).

Du er assistentlege på vakt.

- a) Basert på disse resultatene, hvorfor tror du at denne pasienten er utsatt for å få en infeksjon?

*Granulocytopeni, leukopeni, immunsvikt*

Du mistenker at pasienten kan ha sepsis, og mikrobielt utgangspunkt er usikkert. Du vurderer at det er nødvendig å starte opp med antibiotikabehandling, og etter diskusjon med bakvakten er dere enige om en kombinasjon av et aminoglycosid og penicillin.

- b) Hvilke bakterier virker disse medikamentene på? Hva er virkningsmekanismene?

*Penicillin virker på **Gram+** mikrober, og hemmer syntese av bakteriens cellevegg. Aminoglycosider hemmer bakterienes proteinsyntese og virker på Gram –stavbakterier og stafylokokker, inkludert de fleste betalaktamaseproduserende og meticillinresistente bakterier. Streptokokker, pneumokokker og enterokokker er lite følsomme, men aktiviteten av aminoglykosider mot disse mikrobene kan potenseres av penicillin*

- c) Er det noen flere prøver du vil ta før du starter opp antibiotika behandlingen, og hvorfor?



*Det er viktig å sikre seg en prøver til blodkultur for å påvise mikrobe og bestemme antibiotika resistens*

Pasienten er anemisk, og du beslutter at han må få en blodtransfusjon. Han er tidligere ABO-typet, og journalen viser at han er blodtype A Rh (D) –(minus).

- d) Hvordan utføres en blodtyping for ABO, og hvilke reaksjoner vil pasientens blodtype gi i en slik test?

*Pasientens erytrocytter settes opp mot anti-A og anti-B antisera og vil gi en positiv reaksjon på anti-A (agglutinasjon). I tillegg settes pasientens serum opp mot testerytrocytter som er hhv A og B. Her vil det bli positiv reaksjon mot B erytrocyttene.*

- e) Med hensyn til ABO-type, hvilke typer blod kan denne pasienten motta?

*Blodtype A eller O*

Etter at du har gjort de nødvendige tiltak normaliserer pasientens blodverdier seg og infeksjonen går tilbake. Man vurderer at det bør planlegges en allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. I den forbindelse gjøres det HLA-typing av pasienten, hans søster og foreldre.

- f) Hvor mange HLA-haplotyper har et individ og hva er sannsynligheten for at hans søster er HLA identisk med ham?

*Man har to HLA-typer, og sannsynligheten for at et søsken er HLA-identisk er 25%. Hvis man skal være helt nøyaktig er sannsynligheten for overkryssning 1%, og sjansen for å ha et HLA-identisk søsken er således 24-25%.*

- g) Pasientens HLA-type er A1,19, B40,8, DR4,3. Mor er A1,2, B7,8, DR 2,3, Far er A3, 19, B40,7, DR3,4. Hva er pasientens HLA-haplotyper (og hvordan kan du resonnerer deg fram til det)?

*Pasienten har haplotypene A1, B8, DR3 (fra mor) og A19, B40, DR 4 (fra far). Dette kan man resonnerer seg fram til fordi HLA-molekylene nedarves som en blokk (haplotype), og det er liten grad av overkryssning. Dvs at alle antigenene som ikke nedarves fra mor er en blokk, de som nedarves er en blokk, osv*

- h) Beskriv hovedfunksjonen til HLA klasse I og HLA klasse II molekulene, deres struktur og hvilke celler de finnes på.

*HLA klasse I molekulene består av en alpha kjede og beta 2 mikroglobulin. De finnes på alle kjerneholdige celler i kroppen og presenterer peptider fra alle proteiner som i hovedsak er lokalisert til nukleus eller cytosol til CD8+ T-celler. Dette gjør at CD8+ T celler varsles om fremmede intracellulære antigener, slik som virale proteiner. CD8+ cytotoksiske T celler er viktige for å eliminere virusinfeksjoner. HLA klasse II molekulene består av en alpha og en beta kjede. De finnes kun på antigenpresenterende celler, slik som dendritiske celler, B-celler, monocytter/makrofager, men også aktiverte T-celler.*

Disse molekylene presenterer i hovedsak **eksogent materiale** (fra endocytert protein, for eksempel bakterier, eller fra sekretoriske organeller), til **CD4+ T-hjelpeceller**. Disse T cellene produserer cytokiner som stimulerer andre celler i immunsystemet.

Pasienten ble vellykket transplantert fra sin HLA-identiske søster. Etter hvert normaliserer blodverdiene seg og pasienten regnes som frisk.

- i) På hvilke to hovedlokalisasjoner i kroppen utvikler B-celler seg, og på hvilket stadium forlater de den først lokalisasjonen?

*B celler utvikles i rød benmarg og antigen-uavhengig modning skjer der. Når B cellen har fått B cellereceptor forlater den benmargen og slår seg ned i B-celleområdene i de perifere lymfoide organer, hvor den antigenavhengige differensieringen skjer.*

- j) Hvor i kroppen utvikler T celler seg? Svar med en setning.

*Thymus*

### Oppgave 3

Du har en pasient som har kjent hjertesvikt. Han blir andpusten bare han går opp en trapp. Det første han merket da han begynte å bli syk for ett år siden, var at han ble fort trøtt og ble tungpustet ved fysiske anstrengelser.

For å kunne forstå hans symptomer, må du ha kjennskap til normal sirkulasjons-fysiologi. I denne oppgaven spør vi først om forholdene hos en normal, frisk person på ca. 70 kg.

Ved start av et fysisk arbeid (for eksempel å sykle) må blodstrøm til den arbeidende muskulatur øke raskt.

- a) Beskriv hvordan blodstrøm til muskler er regulert.

#### **Blodstrøm til muskler reguleres i stor grad av lokale faktorer:**

*Den lokale regulering skjer hovedsakelig ved opphoping av lokale metabolitter og andre faktorer som gir relaksasjon av glatt muskulatur i arteriolene, slik at åren dilateres og blodstrømmen øker. Mange mulige substanser er nevnt i ulike lærebøker ( $K^+$ ,  $O_2$ ,  $CO_2$ , adenosin, NO), og må godtas siden spørsmålet ikke er sikkert avklart.*

#### **I tillegg vil blodstrøm til muskler påvirkes av sentrale mekanismer.**

*En viktig sentral mekanisme er blodtryksreguleringen via barorefllekser og andre sentrale reflekser som pressor respons. Vi har sympatiske nerve fibre til motstandsårene i muskelen (transmittorsubstans er noradrenalin). Det er ikke parasympatiske fibre til blodkar i muskulatur, og heller ikke sympatiske vasodilatoriske fibre til muskulatur (dette er bare påvist hos dyr)*

*En økning i sirkulerende adrenalin kan tenkes å føre til en viss vasodilatasjon ved at det påvirker beta-adrenerge reseptorer (som gir vasodilatasjon) i blodårene*

- b) Angi omtrent hvor stor blodstrøm til den samlede muskelmasse er i hvile (angi i liter per minutt og/eller i % av hjertets minuttvolum), og angi omtrent hvor mye denne kan øke til ved maksimalt arbeid.

*I hvile går omtrent 20 % av hjertets minuttvolum til samlet muskelmasse. Dette vil være **rundt 0,8-1 l/min** (20 % av 4-5 l/min). Ved maksimalt arbeid vil hjertets minuttvolum kunne øke til rundt 20-25 l/min hvorav det meste (opptil 80-90 %) går til arbeidende muskulatur. Tallene gjelder en voksen frisk person. Det viktige er at studentene har et begrep om størrelsesforholdene, av absolutte tall må man godta store variasjoner. Noen vil kanskje nevne at også oksygenekstraksjonen (arterio-venøs oksygendifferanse) 3 dobles fra 50 til 150 mg/l blod men dette er det ikke direkte spurt om.*

For å dekke den økte blodstrøm til arbeidende muskulatur ved fysisk aktivitet må hjertet pumpe mer.

- c) Hvordan skjer denne økningen i hjertets minuttvolum, og hva er reguleringsmekanismen (Beskriv hvordan hjertets slagvolum og hjertefrekvens endres, og hvilke autonome nerver og sirkulerende hormoner som styrer denne endringen.)

*Ved fysisk aktivitet må hjertet pumpe mer, det vil si at hjertets minuttvolum øker. (Fra 4-5 l/min til rundt 20-25 l/min ved maksimalt arbeid).*

*Hjertets minuttvolum utgjøres av hjertets slagvolum (SV, i hvile ca 80 ml) multiplisert med hjertefrekvensen (HR) som i hvile er rundt 60 slag/min. Hjertets minuttvolum øker ved at både slagvolum og hjertefrekvens øker.*

*Hjertefrekvensen (HR) kan øke fra rundt 60 slag/min til opptil maksimal hjertefrekvens rundt 180-200 slag/min. Bortfall av impulser i parasympatikus (n. vagus) til sinusknuten øker HR til omtrent 100-110 slag/min. Høyere HR enn ca. 100 skyldes økende impulser til sinusknuten i sympatiske nerver, og økt mengde sirkulerende adrenalin fra binyremargen.*

*Slagvolumet (SV) vil øke p.g.a. økt kontraktilitet (pga økt fyringsfrekvens i sympatiske nerver til hjertemuskulaturen og via sirkulerende adrenalin). SV vil også kunne øke noe på grunn av økt fylning av hjertet (økt bruk av vene-muskelpumpen i bena samt vasokonstriksjon i vener i bena og buken). Men, når hjertefrekvensen øker mye, vil dette isolert sett kunne føre til lavere SV fordi diastolen kortes ned og det blir mindre tid til fylning av hjertet. Økt SV på grunn av økt endediastolisk volum (økt fylning av hjertet) skyldes Frank-Starling mekanismen.*

*Mekanismen for økning i hjertets minuttvolum ved fysisk aktivitet er*

*1: via en direkte påvirkning fra sentrale mekanismer (et motorisk program) som utløses samtidig med at muskelarbeidet starter (feed forward mekanisme) og*

*2: via barorefllekser som opprettholder og øker blodtrykket (setpunkt for blodtrykkskontrollen kan øke ved fysisk arbeid) via en feedback mekanisme.*

- d) Hvorfor øker ventilasjonen ved fysisk arbeid?

*Ventilasjonen øker fordi kroppens oksygenbehov øker (muskelarbeidet er energikrevende). Ventilasjonen øker nær lineært med oksygenopptaket, opp til et visst nivå. Både tidevolumet og*

*ventilasjonsfrekvensen øker. Tidevolumøkningen kommer først, og den begrenses av lungestørrelsen. Ventilasjonsfrekvensen øker helt til maksimal anstrengelse.*

- e) Beskriv omtrent hvor stort tidevolumet og respirasjonsfrekvensen er i hvile. Beskriv hvordan ventilasjonen reguleres i hvile.

*Hvileventilasjonen er ca 6 l/min (Tidevolum på 0,5 l og ventilasjonsfrekvens rundt 12 pust/min). I hvile (ved havoverflaten) er det i praksis nivået av CO<sub>2</sub> som regulerer ventilasjonen.*

*I hvile reguleres ventilasjonen via signaler fra kjemoreseptorene til de sentrale respirasjonsregulerende områder i hjernen. I tillegg kommer impulser fra strekk-reseptorer i lungene, flow reseptorer i øvre luftveier samt impulser fra mer sentrale deler av CNS.*

*Vi har perifere (karotis-legemer nær karotisbifurkaturen og i aortabuen) og sentrale (i medulla oblongata) kjemoreseptorer. De perifere reagerer på partialtrykket av både O<sub>2</sub> og CO<sub>2</sub> mens de sentrale reagerer på partialtrykket av CO<sub>2</sub> (via H<sup>+</sup> konsentrasjonen i henholdsvis blod og interstitiell hjernevæske).*

*Økt partialtrykk av CO<sub>2</sub> i arterielt blod er et kraftig stimulus for økt ventilasjon, redusert CO<sub>2</sub> er et moderat stimulus for redusert ventilasjon.*

- f) Angi hvordan tidevolumet og respirasjonsfrekvensen øker ved fysisk arbeid opp til maksimal fysisk anstrengelse, og beskriv hvilke mekanismer som fører til at ventilasjonen øker ved fysisk anstrengelse.

*Ventilasjonen øker til rundt 60-100 l/min under maksimal anstrengelse. Samtidig øker oksygenekstraksjon fra rundt 50 ml/l (venøst blod har metning på 75 %) til 150 ml/l (til metning 25 %). Dette fører til en økning i oksygenopptak fra ca. 250-300 ml/min til over 3 l/min. Oksygeninnhold i utpustet luft endrer seg ikke eller går litt opp. Det kreves ikke angivelse av tall her, men hvis de oppgis må størrelsene være rimelige.*

*Ved fysisk anstrengelse øker ventilasjonen som del av en sentral kommando til å starte arbeid. Også ergoreseptorer i musklene og andre perifere signaler kan bidra til økningen. Utover i arbeidet vil ventilasjonen finjusteres ved feedback fra CO<sub>2</sub> reseptorene. Fordi disse reagerer på H<sup>+</sup> konsentrasjonen kan ventilasjonen øke utover behovet ved surgjøring av blodet ved anaerobt arbeid (en metabolsk acidose som skyldes anaerob metabolisme i muskulaturen med produksjon av laktat) og vi får en hyperventilasjon med senket CO<sub>2</sub>.*

- g) Hvorfor begynner man å svette ved kraftig fysisk anstrengelse?

*Den økte varmeproduksjon i musklene under fysisk aktivitet fører til en økning i kroppstemperaturen og man begynner å svette for å kvitte seg med varme.*

Ved behandling av hjertesvikt brukes i dag fortrinnsvis ACE-hemmere, diuretika, beta-adrenerge antagonister og eventuelt digitalis.

- h) Hvilke virkningsmekanismer for disse medikamentene ligger til grunn for den terapeutiske effekten ved hjertesvikt?

*ACE-hemmere inhiberer reaksjonen angiotensin I → angiotensin II. Effekten av dette er dels direkte, som følge av nedsatt angiotensin II, og dels indirekte, pga nedsatt aldosteron (fordi angiotensin II stimulerer aldosteron-syntesen). Virkninger som er gunstige ved hjertesvikt, er særlig senket blodtrykk (via nedsatt angiotensin II og aldosteron), kardilatasjon (angiotensin II gir karkonstriksjon) og redusert aktivitet i sympatikus (hvor angiotensin II stimulerer noradrenalinfrigjøring presynaptisk). ACE-hemmere kan også ha mer langsiktige virkninger på hjertet, bl.a. ved å motvirke angiotensin II-stimulert hypertrofi. Ulike diuretika med litt forskjellige virkningsmekanismer på nyrene, reduserer det ekstracellulære væskevolumet. (Det ventes ikke at studentene skal kjenne mekanismene for de ulike typene diuretika på dette tidspunkt i studiet). Selv om beta-adrenerg aktivering (gjennom beta1-reseptorer) øker hjertets kontraksjonskraft (inotrop effekt), og dette hemmes av beta-blokkere, har det likevel vist seg at den reduksjon i arbeidsbelastning som beta-blokade gir, med redusert kraft, frekvens og O<sub>2</sub>-forbruk, over lengre tid er gunstig for et sviktende hjerte. Andre effekter av beta-blokade, som senket blodtrykk, vil også bidra. Digitalis har både direkte effekt på hjertet og indirekte effekt via det autonome nervesystem. I den direkte effekten øker digitalis hjertets kontraktilitet ved å heve intracellulært kalsium. Mekanismen for dette er at digitalis hemmer natrium-kalium-ATPasen, og derved reduseres natriumgradienten over cellemembranen. Kalsiumtransport ut av cellen skjer ved hjelp av et natrium-kalsiumbytte over cellemembranen (sekundær aktiv transport) og derfor blir denne transporten også redusert, slik at intracellulært kalsium øker. Den indirekte virkningen består først og fremst i en økt parasympatikus- (vagus-) effekt på hjertet og dessuten en hemmet sympatikuseffekt. Dette fører til redusert hjertefrekvens og - spesielt ved tachykardi eller atrieflimmer - mer effektiv hjertefunksjon.*

#### **Oppgave 4**

En mann hadde lungebetennelse flere ganger etter hverandre, og ved undersøkelse med computer tomografi (CT) ble det påvist en prosess i høyre lungehilus.

- a) Hva er sammenhengen mellom en lungebetennelse og bronchialtumor?

*Bronchialtumoren innsnevrer bronkus og gir retensjon av sekret. Sekretet gir gode vekstbetingelser for bakterier og disponerer for infeksjon. En tumorsykdom kan også svekke pasientens infeksjonsresistens (kombinasjon av lavere hemoglobin, lavere jerndepoer, ofte økt vevsnedbrytning- katabolisme, endringer i serumproteiner, endring i celleproduksjonen i benmarg og påvirkning av immunsystemet; hvis nevnt vil gi ekstra poeng), noe som også disponerer for infeksjon.*

Pasient blir bedre etter kreftterapi med cytostatika. Etter 3 måneder han ble hospitalisert pga høy feber og hoste. Han hadde ikke vondt i halsen, og han var ikke rød i svelget (farynks).

- b) Hvilke gruppe av respiratorisk infeksjon (som kan gi hoste) kan mistenkes? Begrunn svaret med hovedmål å beskrive mikrobiologiske årsaker.

*En nedre luftveisinfeksjon. De fleste mikroorganismer som gir nedre luftveisinfeksjon vil også ha hoste som en viktig del av sykdomsbildet.*

*Virus som hyppig er årsak til nedre luftveisinfeksjon:*

*- Influensavirus A og B, - Parainfluensavirus 1-4, - Adenovirus, - Respiratorisk syncytialvirus.*

*Bakterier som gir nedre luftveisinfeksjon:*

*- Streptococcus pneumoniae (Pneumokokker), - Haemophilus influenzae (kronisk bronkitt), -*

*Chlamydia pneumoniae*, - *Mycoplasma pneumoniae*.

Med unntak av pneumokokkene vil alle disse mikrobene gi langvarig hoste. Langvarig hoste er spesielt typisk for Mykoplasma pneumoniae-infeksjoner. Ved langvarig hoste, evt. hvis en ser tumor i lungene, bør en også lete etter tuberkelbakterier. *Mycobacterium tuberculosis* kan dyrkes fra ekspektorat.

Pneumokokker og *Hæmophilus influenzae* kan dyrkes fra ekspektorat. Man må være oppmerksom på at en slik prøve også vil inneholde bakterier fra pasientens normale halsflora. Hvis det er svært viktig å få stillet en spesifikk diagnose kan bronkialsekretet hentes opp ved bronkoskopi. *Chlamydia pneumoniae* og *Mycoplasma pneumoniae* diagnostiseres ved påvisning av spesifikke antistoffer.

- c) Hvilke egenskaper hos streptokokker er viktigst for at stammer skal kunne fremkalle sykdom?

Streptokokker er en mangfoldig gruppe av Gram-positive bakterier som har stor variasjon i patogent potensiale. En stor del finnes som normalflora på forskjellige steder i kroppen, mens andre er patogene eller opportunistiske bakterier som kan føre til infeksjoner i forskjellige vev eller organer.

Generelle virulensfaktorer hos streptokokker er:

- (1) ekspresjon av kapsel-polysakkarid. (beskytter streptokokker mot fagocytose).
- (2) Streptolysin. (er ett lyserende toksin).
- (3) Streptokinase eksporteres til det ekstracellulært miljø, bindes til plasminogen som da fører til plasmindannelse. Slik strategi blir brukt av streptokokker for å adherere til og invadere vev.
- (4) Hyaluronidase (bryter ned hyaluronan i ekstracellulærmatriks og på den måten bidrar til vevinvasjon).
- (5) Lipotekoinsyre- er en glycolipidpolymer som strekker seg gjennom celleveggen og utgjør overflatestrukturer som bidrar til at mikrobene bindes til vertscellene.
- (6) Pyrogene ekotoksiner- kan føre til skarlagensfeber (Scarlet fever)

Etter 10 dager pasient fikk en akutt (post-infeksjons) glomerulonefritt. Nyrenes funksjon ble kortvarig nedsatt, og pasient fikk mildt forhøyet blodtrykk som gikk ned i løpet av et par uker.

- d) Enzymet renin spiller en vesentlig rolle i regulering av organismens væske-balanse og dermed blodtrykk. 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  $\text{Na}^+$ -konsentrasjon og væskestrøm i de distale tubuli regulerer renin-sekresjonen.

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

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

- e) 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.*

- f) 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<sup>+</sup> reabsorpsjon fra proksimale tubuli etter vasokonstriksjon av efferente og afferente arterioler og stimulering av Na,K-ATPasen.*