

**Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – Vår 2011**

Onsdag 10. august 2011 kl. 09:00-14:00

**Oppgavesettet består av 3 sider**

**Viktige opplysninger:** Oppgavene blir vektet som følgende: 1 = 25 %, 2 = 20 %, 3 = 30 %, 4 = 25 %.

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

**1. Når Geir (30 år) runder gatehjørnet møter han uforberedt en stor hund i bånd. Hunden bjeffer heftig, drar hardt i båndet og glefser. Geir blir redd og kjenner hvordan kroppen forbereder seg å reagere på en potensiell fare. (25 %)**

- a. Hvilke raske autonome responser kan bli igangsatt i Geirs hjerte, blodkar, hud, tarm, lunger, urinblære, kjertler og øyne som reaksjon på en mulig fare? Hva er effekten på blodtrykket? Angi kort mekanismen bak hver av disse effektene.
- b. Beskriv og sammenlign organiseringen av det perifere sympatiske og parasympatiske nervesystemet i forhold til (1) lokalisering av pre- og postganglionære cellelegemer og (2) forløp av sympatiske og parasympatiske nervefibrer.
- c. Beskriv de viktigste transmittorer for de postganglionære nevroner i det autonome nervesystemet og deres reseptorer. Hva er virkningen av aktivering av disse reseptorer på glatte muskelceller og hjerte?
- d. Beskriv kort intracellulær signaltransduksjon for de ulike reseptortypene i det autonome nervesystem.

**2. Nyrens anatomi og fysiologi. (20 %)**

- a. Nevn (lag eventuelt skisse) hovedtrekkene i nefronets oppbygning og dets blodforsyning. Nevn også kort de viktigste funksjonene til de forskjellige avsnittene.
- b. Det dannes en svært mye større mengde filtrat fra glomerulus-kapillærene enn fra andre kapillærer. Hva er årsakene til dette?
- c. Nyrenes behandling av Na<sup>+</sup> er viktig for nyrefunksjonens regulering av ekstracellulærvæskens volum, og nyrene har flere mekanismer for reabsorpsjon av Na<sup>+</sup>. Lag en oversikt over disse mekanismene.

- 3. Du er i turnustjeneste ved en medisinsk avdeling og tar i mot en mann på 65 år som kommer akutt i drosje tidlig om morgenen. Han er tungpustet og engstelig. Hans kone forteller at han hadde et stort hjerteinfarkt for noen år siden. De siste ukene har han blitt tungpustet bare han går opp en trapp. I natt våknet han av at han var kortpustet og han følte at han ikke fikk nok luft. Ved undersøkelse (auskultasjon) av lungene finner du knatrelyder (krepitasjoner) over nedre del av begge lungene. På halsen ser du utspilte vener når han sitter oppreist i sengen, han er blå på leppene og han er tungpustet. Du vurderer at han har hjertesvikt med akutt lungeødem og du starter behandling. (30 %)**
- a. Beskriv med ord hvor du vanligvis finner nedre lungegrenser foran og bak på toraks i midtrespikatorisk stilling. Hvor stor er forskjellen mellom fullt inspiratorisk og fullt ekspiratorisk nivå?
  - b. Beskriv hvordan du vil auskultere lungene hos en pasient.
  - c. Ved lungeødem er det forhøyet trykk i lungekretsløpet med filtrasjon av væske ut i lungevevet og i alveolene. Hvorfor gir nedsatt utpumping av blod til systemkretsløpet (venstre ventrikkelsvikt) øket trykk i lungekretsløpet?
  - d. Forklar hvilke faktorer som påvirker væsketransport over kapillærveggen under normale forhold, og hvilke endringer av disse faktorene som oppstår hos pasienter med hjertesvikt.
  - e. Hvorfor har pasienten utspilte vener på halsen selv når han sitter oppreist i senga (halsvenestuvning).
  - f. Ved hjertesvikt ser en ofte opphoping av væske i kroppen (ødem). Dette skyldes blant annet en aktivering av hormonsystemer. Enzymet renin spiller en vesentlig rolle i regulering av organismens væske-balanse. Hvor skilles renin ut, og hvilke faktorer regulerer renin-sekresjonen?
  - g. Beskriv kort hvordan renin virker inn på væskebalansen.
  - h. Beskriv hvordan ADH virker i nyrene. Hvor produseres og utskilles dette hormonet?

4. På barneavdelingen blir en fem år gammel gutt innlagt som øyeblikkelig hjelp. Han hadde klaget over hodepine. Ved ankomst er han komatøs, nakkestiv og temperaturen er 40,0 °C. På kroppen har noen punktformige blødninger (petechier). Det blir gjort spinalpunksjon og anlagt blodkulturer samtidig som det startes behandling med cefotaksim. Ved direkte mikroskopi av spinalvæsken finner du Gram negative diplokokker og antar at det foreligger en infeksjon med *Neisseria meningitidis*. (25 %)
- a. *Neisseria meningitidis* kan inndeles i serogrupper. Hvilke egenskaper hos bakterien baserer inndelingen i serogrupper seg på og hvordan betegnes disse gruppene?
  - b. Det finnes vaksine mot *N. meningitidis*. Hvorfor er den ikke aktuell i Norge?
  - c. Lipooligosakkarid (endotoksin) er en viktig virulensfaktor hos *N. meningitidis* og frigjøres som små vesikler. Hvor på bakterien er endotoksin lokalisert? Hva er mekanismen for endotoksins aktivering av makrofager? Nevn tre proinflammatoriske cytokiner som frigjøres etter denne aktiveringen.
  - d. Pasienten hadde svært lave nivåer av fibrinogen, trombocytter og Hb. Hva er forklaringen på det og hvilke konsekvenser har det?
  - e. Komplementsystemet er viktig i bekjempelsen av *N. meningitidis*. Personer med defekter i komplementsystemet har en betydelig økt risiko for utvikling av systemisk *N. meningitidis* infeksjon. Hvilke veier for komplementaktivering, i forbindelse med en bakteriell infeksjon, kjenner du og hvordan starter komplementaktiveringen ved disse ulike aktiveringsveiene?
  - f. Hvordan bidrar aktivering av komplementsystemet til forsvar mot infeksjon? (= effektorvirkningene av komplementsystemet). Gi en kort forklaring.
  - g. Pasienten hadde ved innkomsten en konsentrasjon av C-reaktivt protein (CRP) på 190 mg/L. Hva er mekanismen bak induksjon av CRP-syntese, hvor i kroppen dannes CRP og hvilken funksjon har det kroppens infeksjonsbekjempelse?
  - h. Det ble startet behandling med cefotaksim som er et cefalosporin. Hvilken gruppe antibiotika tilhører cefalosporiner og hvordan er deres antibakterielle virkningsmekanisme?

Det odontologiske fakultet, Oslo, 23. mai 2011



---

Signatur leder av eksamenskommissjon

# UiO • Det medisinske fakultet – Det odontologiske fakultet

Universitetet i Oslo

## Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – Vår 2011

Onsdag 10. august 2011 kl. 09:00-14:00

**Viktige opplysninger:** Oppgavene blir vektet som følgende: 1 = 25 %, 2 = 20 %, 3 = 30 %, 4 = 25 %.

- 1. Når Geir (30 år) runder gatehjørnet møter han uforberedt en stor hund i bånd. Hunden bjeffer heftig, drar hardt i båndet og glefser. Geir blir redd og kjenner hvordan kroppen forbereder seg å reagere på en potensiell fare. (25 %)**
  - a. Hvilke raske autonome responser kan bli igangsatt i Geirs hjerte, blodkar, hud, tarm, lunger, urinblære, kjertler og øyne som reaksjon på en mulig fare? Hva er effekten på blodtrykket? Angi kort mekanismen bak hver av disse effektene.

*Responsene blir utløst av økt sympatisk aktivitet (SA) og nedsatt parasympatikus aktivitet. Enten ved direkte innervering av målorganene (noradrenalin som transmitter med unntak av svettekjertler [acetylkinolin]) eller gjennom frigjøring av hormoner: sympatiske impulser til binyremargen øker adrenalin- og noe (20 %) noradrenalinsekresjon. Senere (timer) gir økt utskillelse av ACTH fra hypofysen økt plasmakonsentrasjon av glukokortikoider og dette vil frigjøre glukose og fettsyrer, men dette blir det ikke spurt om.*

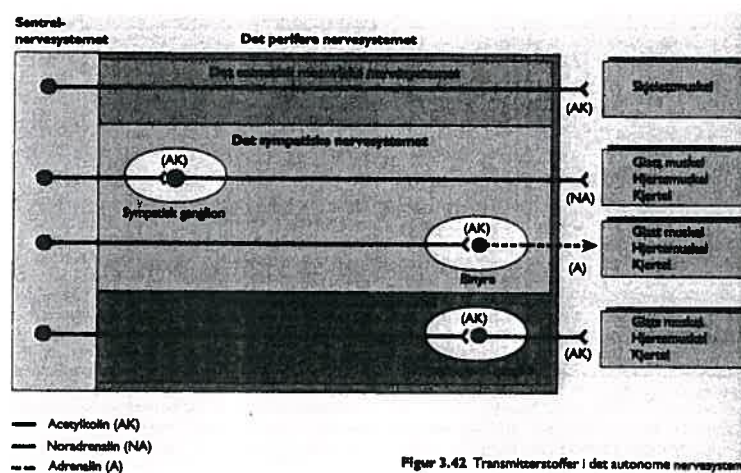
- økt hjerterefrekvens (både bortfall av parasympatikus aktivitet, økt sympatikus aktivitet og sekresjon av adrenalin)
  - vasokonstriksjon i blodkar i hud og visse organer (noradrenalin,  $\alpha 1$ )
  - vasodilatasjon i blodkar som forsyner muskler (adrenalin,  $\beta 2$ )
  - økt blodtrykk (økt cardiac output og perifer vasokonstriksjon i de fleste indre organer)
  - bronkodilatasjon (adrenalin,  $\beta 2$ )
  - "nervøs" svetting (sympatikus aktivitet [acetylkinolin])
  - nedsatt tåre- og spyttsekresjon (bortfall av parasympatikus aktivitet)
  - nedsatt tarmaktivitet (sympatikus)
  - kontraksjon av sfinktere (sympatikus)
  - relaksasjon av urinblærens muskulatur (bortfall av parasympatikus aktivitet)
  - pupilleutvidelse (sympatikus)
- b. Beskriv og sammenlign organiseringen av det perifere sympatiske og parasympatiske nervesystemet i forhold til (1) lokalisering av pre- og post ganglionære cellelegemer og (2) forløp av sympatiske og parasympatiske nervefibre.
    - (1) *Sympatiske preganglionære nevronene befinner seg i sidehomet på ryggmargsegmentene T1-L2 (den intermediolaterale celledøyle, sidehomet), mens parasympatiske preganglionære nevroner ligger i hjemestammen og i sakrale ryggmargsegmenter. Postganglionære sympatiske nevroner befinner seg i de paravertebrale sympatiske ganglier (grensestrengen / truncus sympathicus) og i de prevertebrale sympatiske ganglier (plexus coeliacus, plexus mesentericus superior, plexus mesentericus inferior).*
    - (2) *Sympatiske nervefibre trer ut fra ryggmargen gjennom de ventrale nerverøtter (radix ventralis) og passerer gjennom rami communicantes albi til truncus sympathicus (grensestrengen). Noen går videre gjennom nervi splanchnici til de prevertebrale ganglier i buken. Postganglionære fibre går enten direkte fra grensestrengen til thoracale organer, eller tilbake til spinalnervene via rami communicantes grisei, eller som postganglionære fibre fra prevertebrale ganglier langs arterier i buken. Parasympatiske nervefibre trer ut fra hjemestammen og fordeles til thorax og abdomen gjennom nervus vagus (fordeles også til hodet gjennom andre hjemenerver). Fra sacrale segmenter passerer de postganglionære parasympatiske fibre gjennom nervi splanchnici pelvici til strukturer i bekkenet.*

- c. Beskriv de viktigste transmittorer for de postganglionære nevroner i det autonome nervesystemet og deres reseptorer. Hva er virkningen av aktivering av disse reseptorer på glatte muskelceller og hjerte?

Postganglionære nevronene i det parasymatiske systemet benytter acetylkolin som transmitter. Acetylkolin frigjort fra postganglionære fibre virker på muskarinreseptorer i membranen til glatte muskelceller, hjertemuskelceller og kjertelceller.

De fleste postganglionære sympatiske nevronene bruker noradrenalin som transmitter og er altså adrenerge. Virkningen på effektorcellene skjer via tre hovedtyper av adrenerge reseptorer,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  og  $\beta$ . I hjertet fremkaller noradrenalin økt slagfrekvens ved å binde seg til  $\beta_2$ -reseptorer i sinus- og AV-knuten. I luftveiene fremkaller derimot aktivering av  $\beta_2$ -reseptorer avslapning av den glatte muskulaturen og derved bronkieutvidelse. Ved binding til  $\alpha_1$ -reseptorer fremkalles kontraksjon av glatte muskelceller i de fleste blodårer, i sædlederen og i øyets musculus dilatator pupillae.

Adrenalin som frisettes fra binyremargens celler ved sympatisk stimulering, har til dels de samme virkningene som noradrenalin ved at det binder seg til  $\alpha$  og  $\beta$ -adrenerge reseptorer i hjertet, årene og luftveiene. I tillegg stimulerer adrenalin frigivelsen av frie fettsyrer fra fettvev og nedbrytning av glykogen til glukose. Dette skjer først og fremst via  $\beta$ -reseptorer på fettceller og leverceller. Cellene i binyremargen skiller også ut mindre mengder noradrenalin.



- d. Beskriv kort intracellulær signaltransduksjon for de ulike reseptortypene i det autonome nervesystem.

#### Nikotin-type kolinerge reseptorer

I gangliene er det acetylkolin reseptorer av nikotin (N) type. De er hurtigresponderende ionekanaler for  $\text{Na}^+$  (og  $\text{K}^+$ ), både i parasymatiske og sympatiske gangliene.

#### Muskarin-type kolinerge reseptorer

De kolinerge reseptorene på effektorcellene er av muskarin (M) type. De er G-protein-koblede reseptorer. Noen av disse ( $M_1/M_3$ ) leder til aktivering av fosfolipase C, andre ( $M_2$ ) inhiberer adenylyl cyclase.

#### Adrenerge reseptorer

Det er tre hovedtyper adrenerge reseptorer:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  og  $\beta$  (som alle har subtyper). Signalmekanismer er:

$\alpha_1$ :  $G_q \rightarrow \uparrow$  fosfolipase C ( $\text{PLC}\beta$ )  $\rightarrow \text{IP}_3 + \text{DAG}$

$\alpha_2$ :  $G_i \rightarrow \downarrow$  adenylyl cyclase  $\rightarrow \downarrow$  cAMP

$\beta$ :  $G_s \rightarrow \uparrow$  adenylyl cyclase  $\rightarrow \uparrow$  cAMP

Subtypene av de  $\beta$ -adrenerge reseptorene, dvs  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  (og  $\beta_3$ ), virker prinsipielt likt, men er ulikt fordelt i vevene, og vi har agonister og antagonister som muliggjør mer selektiv behandling.

## 2. Nyrens anatomi og fysiologi. (20 %)

- a. Nevn (lag eventuelt skisse) hovedtrekkene i nefronets oppbygning og dets blodforsyning. Nevn også kort de viktigste funksjonene til de forskjellige avsnittene.

*En skisse med karakteristikk av de viktigste funksjonene bør inneholde:*

- *Bowmans kapsel med glomerulus: system med høyt hydrostatisk kapillærtrykk og høy permeabilitet som danner en stor mengde ultrafiltrat.*
- *Proximale tubulus: Isoosmotisk reabsorpsjon av det meste av filtratet (over 70 %) til de peritubulære kapillærer som er et portåre-system med lavt hydrostatisk trykk. Grovregulering av ekstracellulærvæskens volum foregår også i proximale tubulus ved hjelp av sympatikus og angiotensin II.*
- *Henles sløyfe, nedstigende og tynne oppstigende del: system som er i tilnærmet diffusjonslikevekt med omgivelsene.*
- *Henles sløyfe, tykke oppstigende del: aktiv transport av Na<sup>+</sup> ut mot en horisontal gradient på 200 mOsm. Na<sup>+</sup> resirkulerer, og systemet danner ved motstrømsmultiplikasjon den høye gradienten fra barkmarggrensen til papillen.*
- *Vasa recta: organisert som et motstrøms-utvekslingssystem med transportprosessene i tykke oppstigende Henles sløyfe og transporterer bort væske som er reabsorbert fra samlerør.*
- *Distale tubulus: den første del med macula densa danner en funksjonell forbindelse med de juxtaglomerulære celler i den afferente arteriole. Av betydning for autoreguleringsmekanismene for GFR og RPF og for reninproduksjonen i forbindelse med volumregulering.*
- *Distale tubulus og samlerør: her foregår finreguleringen av volum, osmolaritet, K<sup>+</sup> og pH. Hormoner som ADH (som regulerer vann-permeabiliteten) og aldosteron (som regulerer aktiv reabsorpsjon/sekresjon av Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) deltar. ANP, som regulerer sekresjonen av Na<sup>+</sup> ved volumekspansjon, kan også nevnes. (Merk at nyrenes rolle i Ca<sup>2+</sup> reguleringen ikke er med. Det gjennomgås i 4. semester sammen med resten av Ca<sup>2+</sup>-reguleringsmekanismene).*

- b. Det dannes en svært mye større mengde filtrat fra glomerulus-kapillærene enn fra andre kapillærer. Hva er årsakene til dette?

*Glomeruluskapillærene har et betydelig høyere hydrostatisk trykk enn andre kapillærer. De er også videre og kortere enn andre kapillærer slik at det ikke blir noe hydrostatisk trykkfall fra afferent til efferent side. Endotelcellene er fenestrerte. Dessuten har membranen mot Bowmans kapsel med mesangialceller og podocyter særlig høy permeabilitet.*

- c. Nyrenes behandling av Na<sup>+</sup> er viktig for nyrefunksjonens regulering av ekstracellulærvæskens volum, og nyrene har flere mekanismer for reabsorpsjon av Na<sup>+</sup>. Lag en oversikt over disse mekanismene.

*Alle cellene har en Na,K-ATPase i den basolaterale membran som transporterer Na<sup>+</sup> fra cellene til ECV. Opptaket fra tubulusfiltratet til cellen i den luminale membran er imidlertid forskjellig:*

- *Proximalt: kotransport med glukose; countertransport mot H<sup>+</sup>; paracellulær transport mellom cellene som følge av osmotisk gradient som dannes av en rekke proximale reabsorpsjonsmekanismer for eksempel aminosyrer.*
- *Tykke oppstigende gren av Henles sløyfe: Na, K, Cl kotransport som er ansvarlig for den gradient på 200 mOsm som danner grunnlaget for motstrøms multiplikasjonsmekanismen.*
- *Distale tubuli og samlerør: aldosteron-avhengig Na<sup>+</sup>-reabsorpsjon. Aldosteron setter inn flere aktive Na<sup>+</sup>-kanaler.*

*Gode besvarelser vi kanskje ha med at proximal reabsorpsjon påvirkes av gradient/tid via effektene av angiotensin II på GFR; at reabsorpsjonen i de tykke oppstigende grener av Henles sløyfe stimuleres av ADH; at aldosteron også stimulerer Na,K-ATPasen i distale tubuli/samlerør.*

3. Du er i turnustjeneste ved en medisinsk avdeling og tar i mot en mann på 65 år som kommer akutt i drosje tidlig om morgenen. Han er tungpustet og engstelig. Hans kone forteller at han hadde et stort hjerteinfarkt for noen år siden. De siste ukene har han blitt tungpustet bare han går opp en trapp. I natt våknet han av at han var kortpustet og han følte at han ikke fikk nok luft. Ved undersøkelse (auskultasjon) av lungene finner du knatrelyder (krepitasjoner) over nedre del av begge lungene. På halsen ser du utspilte vener når han sitter oppreist i sengen, han er blå på leppene og han er tungpustet. Du vurderer at han har hjertesvikt med akutt lungeødem og du starter behandling. (30 %)

a. Beskriv med ord hvor du vanligvis finner nedre lungegrenser foran og bak på toraks i midtrespikatorisk stilling. Hvor stor er forskjellen mellom fullt inspiratorisk og fullt ekspiratorisk nivå?

*I midtrespikatorisk stilling: medioclavicularlinjen ribbe 6, midtaksillærinen ribbe 8, infrascapulærinen ribbe 10. Pleuragrensene er her 2 ribbein nedenfor, men dette er det ikke spurt etter. Forskjellen mellom fullt inspiratorisk og fullt ekspiratorisk nivå er ca. 2 ribben.*

b. Beskriv hvordan du vil auskultere lungene hos en pasient.

*Ber pasienten puste litt kraftigere enn vanlig. Setter stetoskopet systematisk og symmetrisk på begge sider over baksiden av thorax fra nedre lungegrenser og helt opp på skulderbuen, og på samme måte symmetrisk på de to sider på forsiden, også over clavícula. Vurderer og beskriver respirasjonslydens kvalitet, styrke, tidsforhold og eventuelle fremmedlyder. Sammenligner funnene på symmetriske steder.*

c. Ved lungeødem er det forhøyet trykk i lungekretsløpet med filtrasjon av væske ut i lungevevet og i alveolene. Hvorfor gir nedsatt utpumping av blod til systemkretsløpet (venstre ventrikkelsvikt) øket trykk i lungekretsløpet?

*Venstre ventrikkels endesystoliske volum øker på grunn av pumpevikt, slik at trykk og volum i venstre atrium og innløpet med de fire lungevenene øker. Trykket øker derfor i lungenes kapillærer og videre til innløpet til lungene, lungearterien og dens forgreininger. Høyre ventrikkle må derfor pumpe mot et høyere trykk.*

d. Forklar hvilke faktorer som påvirker væsketransport over kapillærveggen under normale forhold, og hvilke endringer av disse faktorene som oppstår hos pasienter med hjertesvikt.

*Hydrostatisk trykkforskjell, kolloidosmotisk trykkforskjell og kapillærpermeabilitet vil påvirke væsketransporten over kapillærveggen. Dette uttrykkes i Starling-balansen. På forelesning har følgende uttrykk vært brukt:*

$$J_v = L_p S \{ (P_c - P_i) - \sigma (\pi_p - \pi_i) \}$$

*Der  $J_v$  = filtrert væske,  $S$  = arealet av karet,  $L_p$  = væskens hydrauliske konduktans, som angir hvor permeabel membranen er for vann,  $\sigma$  = proteinenes refleksjonskoeffisient (en faktor mellom 1 og 0 som angir hvor permeabel membranen er for en osmotisk partikkel, 1 angir at den er helt impermeabel, 0 at den er helt permeabel),  $P_c$  = hydrostatisk trykk i kapillæret,  $P_i$  = hydrostatisk trykk i interstitiet,  $\pi_p$  = onkotisk trykk i plasma,  $\pi_i$  = onkotisk trykk i interstitiet.*

*Det er ikke nødvendig at studentene har med alle detaljer i uttrykket, og det brukes ulike symboler i ulike lærebøker slik at det er viktig å se at uttrykket gir mening slik studenten evt. setter det opp. Noen studenter vil tegne opp et kapillær skåret over på langs, og angi de ulike trykkene innenfor og utenfor karveggen.  $P_c$  vil avta langs kapillæret.*

*Det er kanskje noen som vil forklare at væske filtreres ut i starten på kapillæret og reabsorberes på slutten av kapillæret fordi trykkene endres langs kapillæret. Det er ofte slik dette framstilles i lærebøkene. Nyere forskning har vist at det vanligvis er utadfiltrasjon langs hele kapillæret. Det er forbigående absorpsjon av væske i noen kapillærer ved vasokonstriksjon med nedsatt hydrostatisk trykk og ved en veksling mellom åpne og lukkede kapillærer. Overskuddsvæske fraktes bort med lymfen. Vi kan ikke trekke studentene for feilaktige forestillinger som fortsatt doseres i lærebøkene, men på forelesning i mikrosirkulasjon er det gjengitt det moderne syn.*

*Ved hjertesvikt vil en ha økt hydrostatisk trykkforskjell (økt kapillærtrykk på grunn av økt trykk i venene) og lett redusert kolloidosmotisk trykkforskjell (redusert syntese av plasmaproteiner på grunn av leversvikt, fortykning av plasmaproteinene på grunn av økt blodvolum) Dette gjør at filtrasjonen øker og overstiger lymfeårenes kapasitet. Resultatet blir interstitielt ødem og i verste fall filtrasjon av væske ut i alveolene.*

- e. Hvorfor har pasienten utspilte vener på halsen selv når han sitter oppreist i senga (halsvenestuvning).

*Det er øket trykk i de sentrale venene som tømmes til høyre atrium, på grunn av øket trykk i høyre atrium (og i hele lungekretsløpet). Venene på halsen spiles ut av det høye trykket, og er derfor synlige også i oppreist stilling. Normalt er venene på halsen klappet sammen i sittende stilling.*

- f. Ved hjertesvikt ser en ofte opphoping av væske i kroppen (ødem). Dette skyldes blant annet en aktivering av hormonsystemer. Enzymet renin spiller en vesentlig rolle i regulering av organismens væske-balanse. Hvor skiller renin ut, og hvilke faktorer regulerer renin-sekresjonen?

*Renin utskilles fra de juxtaglomerulære celler i de afferente arteriolene i nyrenes glomeruli. Disse cellene er i kontakt med makula densa i de distale tubuli.*

*Renin-sekresjonen blir regulert av faktorer som Na<sup>+</sup>-konsentrasjon og væskestrøm i de distale tubuli. Impulser i sympatiske fibre til nyren øker reninsekresjonen. Siden sympatisk aktivitet også stimuleres av angiotensin II, som økes etter reninsekresjon, er dette en positiv feedback-forsterkning av reninproduksjonen. Denne holdes likevel under kontroll ved at reninsekresjonen inhiberes direkte av angiotensin II (negativ feedback).*

- g. Beskriv kort hvordan renin virker inn på væskebalansen.

*Renin katalyserer overgangen fra angiotensinogen til angiotensin I. Angiotensin converting enzyme (ACE) katalyserer overgangen fra angiotensin I til angiotensin II, dette skjer hovedsakelig i lungekretsløpet. Angiotensin II stimulerer binyrene til produksjon og frisetting av aldosteron i binyrene, noe som øker Na<sup>+</sup> reabsorpsjon i de distale tubuli og samlør. Øket Na<sup>+</sup> reabsorpsjon gir også økt vann-reabsorpsjon, dette øker kroppens væskeinnhold og kan gi ødem.*

- h. Beskriv hvordan ADH virker i nyrene. Hvor produseres og utskilles dette hormonet?

*ADH virker på nyrene gjennom V2 reseptorer, koplet til Gs og cAMP. Ved binding av ADH til disse reseptorene i distale tubuli og samlørerne settes det her inn vannkanaler (aquaporin 2) fra intracellulære lagre til den apikale (mot lumen) del av tubuluscellenes membran, slik at vann trekkes osmotisk tilbake til interstitiell væske/blod fra prurinen..*

*ADH blir produsert i nevroendokrine celler i hypothalamus (paraventrikulær nucleus og supraoptisk nucleus). Hormonet fraktes inne i axonene til hypofysebakklappen (nevrohypofysen) og frigjøres her fra nerveterminalene til blodet.*

- 4. På barneavdelingen blir en fem år gammel gutt innlagt som øyeblikkelig hjelp. Han hadde klaget over hodepine. Ved ankomst er han komatøs, nakkestiv og temperaturen er 40,0 °C. På kroppen har noen punktformige blødninger (petechier). Det blir gjort spinalpunksjon og anlagt blodkulturer samtidig som det startes behandling med cefotaksim. Ved direkte mikroskopi av spinalvæsken finner du Gram negative diplokokker og antar at det foreligger en infeksjon med Neisseria meningitidis. (25 %)**

- a. Neisseria meningitidis kan inndeles i serogrupper. Hvilke egenskaper hos bakterien baserer inndelingen i serogrupper seg på og hvordan betegnes disse gruppene?

*Den baserer seg på antigene egenskaper hos bakteriens polysakkaridkapsel. På grunnlag av antigene forskjeller inndeles bakterien i følgende grupper: A, B, C, (W135 og Y).*

- b. Det finnes vaksiner mot N. meningitidis. Hvorfor er den ikke aktuell i Norge?

*Fordi i Norge er de alle fleste infeksjoner forårsaket av serogruppe B. Denne kapselen er lite immunogen slik at det ikke dannes beskyttende antistoffer ved vaksiner laget av kapselsubstans fra N. meningitidis gruppe B.*

- c. Lipooligosakkarid (endotoksin) er en viktig virulensfaktor hos N. meningitidis og frigjøres som små vesikler. Hvor på bakterien er endotoksin lokalisert? Hva er mekanismen for endotoksins aktivering av makrofager? Nevn tre proinflammatoriske cytokiner som frigjøres etter denne aktiveringen.



Endotoksin er en del av bakteriens yttermembran. Endotoksin binder seg til CD14 molekylet på overflaten av makrofager. Dette komplekset aktiverer TLR (TLR4) som aktiverer transkripsjonsfaktor (NFkB) som fører til ekspressjon av inflammatoriske cytokiner (IL6, TNF-a og IL1).

- d. Pasienten hadde svært lave nivåer av fibrinogen, trombocytter og Hb. Hva er forklaringen på det og hvilke konsekvenser har det?

Hos denne pasienten har sepsis gjennom flere mekanismer forårsaket disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC). Trombocytene og koagulasjonssystemet blir aktiverte intravasalt og det opptrer en selvforsterkende intravasal koagulasjon. Dette bruker opp lagrene i blodet, derav lav fibrinogen og trombocytter. Etter hvert er det ikke mulig å stanse småblødninger som normalt opptrer og pasienten får blødninger i hud, slimhinner og organer. Dette reduserer Hb nivået i blodet.

- e. Komplementsystemet er viktig i bekjempelsen av N. meningitidis. Personer med defekter i komplementsystemet har en betydelig økt risiko for utvikling av systemisk N. meningitidis infeksjon. Hvilke veier for komplementaktivering, i forbindelse med en bakteriell infeksjon, kjenner du og hvordan starter komplementaktiveringen ved disse ulike aktiveringsveiene?

Den klassiske aktiveringsvei. Starter ved at komplementfaktor C1 (C1q) binder til immunglobulin eller til CRP som er bundet til bakterieoverflaten.

Lektinaktiveringsveien. Mannosebindende lektin (MBL) binder seg til terminale mannosegrupper i bakteriens cellevegg. MBL ligner på et av C1 molekylene og binding til bakterieoverflaten aktiverer C4. Deretter forløper aktiveringen via den klassisk aktiveringsvei.

Den alternative aktiveringsveien. Aktivert faktor C3b (dannet ved spontan hydrolyse, s. k. C3 tickover) binder seg til mikroorganismens overflate og dette induserer dannelse av C3 konvertase. (Faktor Bb blir bundet. C3bBb er en C3 konvertase som spalter C3 i C3a og C3b. Regulatoriske proteiner forhindrer at dette skjer på vertcellers overflater.)

- f. Hvordan bidrar aktivering av komplementsystemet til forsvar mot infeksjon? (= effektorvirkningene av komplementsystemet). Gi en kort forklaring.

C3a og C5a (og C4a). (1) Binder til reseptorer på mastceller og basofile leukocytter og fører til frigjøring av bl. a. histamin som gir økt karpermeabilitet og glatt muskelkontraksjon. (2) Virker kjemotaktisk og rekrutterer myeloide celler til betent vev. (3) Aktiverer granulocytter, monocytter og makrofager.

C3b. Oponisering: fagocytter som makrofager og nøytrofiler har reseptor for C3b og C3b-dekkete bakterier vil derfor lettere kunne fagocytteres.

MAC (membrane attack complex). Full aktivering av komplementsystemet induserer dannelse av porer i bakteriens cellevegg som fører til bakteriedød.

- g. Pasienten hadde ved innkomsten en konsentrasjon av C-reaktivt protein (CRP) på 190 mg/L. Hva er mekanismen bak induksjon av CRP-syntese, hvor i kroppen dannes CRP og hvilken funksjon har det i kroppens infeksjonsbekjempelse?

CRP dannes i leveren ved betennelsesreaksjoner. Det blir induert ved at levercellene påvirkes av IL-6 (sterkest effekt), IL-1 og TNFalfa som frigjøres fra aktiverte makrofager. CRP bundet til bakterier kan aktivere komplement via den klassiske aktiveringsvei og kan også virke som et opsonin.

- h. Det ble startet behandling med cefotaksim som er et cefalosporin. Hvilken gruppe antibiotika tilhører cefalosporiner og hvordan er deres antibakterielle virkningsmekanisme?

Cefalosporiner er beta-laktamantibiotika. Virkningsmekanismen for cefalosporiner er som for andre beta-laktamantibiotika. (1) Binding til penicillinbindende proteiner i celleveggen. Dette er enzymer som deltar i dannelsen av celleveggens peptidoglykan. Celleveggen blir ustabil og kan ikke lenger motstå det høye intracellulære trykket og vil derfor lyseres. (2) Videre aktiverer betalaktamer bakterielle autolysiner.