



# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

**Konte/utsatt eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – Vår 2013**

Onsdag 14. august 2013 kl. 09:00-14:00

**Oppgavesettet består av 4 sider**

**Viktige opplysninger: oppgavene teller likt.**

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

### **Oppgave 1**

Det er midt på svarteste vinteren og ditt venterom er fylt med pasienter som hoster og harker. Flere av pasientene har muskelsmerter, hodepine og feber. Du vet at landet herjes av en influensaepidemi og at dagen blir lang.

- a. Det dukker opp nye influensastammer årlig, med avvik fra fjorårets stammer. Hva er mekanismene bak disse forandringene?
- b. Gi en kort beskrivelse av patogenesen ved en typisk influensainfeksjon.
- c. Hvordan kan influensa forebygges?
- d. En primær immunrespons oppstår når det adaptive immunsystemet reagerer på et patogen for første gang. Hvilken varig konsekvens kan en primærrespons gi?
- e. Antistoffer kan produseres til et bortimot uendelig antall antigene strukturer. Hvordan kan et slikt mangfold genereres?
- f. Hva karakteriserer antistoffer i en sekundær immunrespons?
- g. Hva er hovedforskjellen mellom B- og T-celle reseptorers binding til antigen?

## Oppgave 2

Jens er en frisk mann på 22 år. Han utdanner seg til lege, og tar et kurs i væske- og elektrolyttbalanse. Her lærer han at vann- og elektrolyttnivået er nøye regulert i kroppen. Vi skiller mellom kroppens ekstracellulærfase og intracellulærfase. Når en person drikker, vil væsken tas raskt opp i kroppen, og likevekten vil forstyrres.

På første dag på kurset får Jens i oppdrag å drikke en hel liter rent vann i løpet av 15 minutter. Før inntaket av vann er han i væske- og elektrolyttbalanse. Dette vannet suges raskt opp i tarmen.

- a. Hvordan vil det rene vannet fordele seg i kroppen?
- b. Hvordan vil nivå av antidiuretisk hormon, ADH (også kalt vasopressin) og aldosteron i blodet forandre seg?
- c. Beskriv hvilke mekanismer som forårsaker disse endringene.
- d. Beskriv hvor ADH blir syntetisert og secernert, hvilke målceller det har og hvilken effekt ADH har? Hvor raskt virker denne signalveien?

Den andre dagen på kurset er Jens igjen i væske- og elektrolyttbalanse. Denne gangen drikker han en liter fysiologisk saltvann (0,9 % NaCl i vann) i løpet av 15 minutter. Dette suges også raskt opp i tarmen.

- e. Hvordan vil dette fysiologiske saltvannet fordele seg i kroppen?
- f. Hvordan vil nivået av ADH og hvordan vil nivået av aldosteron i blodet endre seg etter dette inntaket av fysiologisk saltvann?
- g. Beskriv hvilke mekanismer som forårsaker endringene. Hvilken effekt vil dette ha på nyrene?
- h. Nevn (lag eventuelt skisse) hovedtrekkene i nefronets oppbygning og dets blodforsyning. Nevn også kort de viktigste funksjonene til de forskjellige avsnittene.

### Oppgave 3

En 25 år gammel kvinne søker lege fordi hun i løpet av de siste mnd har gått ned 5 kg fra 50 kg til 45 kg til tross for at appetitten er økt. Hun føler seg stresset, urolig og har endret seg psykisk. Familien bemerker at hun er svingende i humøret, oppfarende og samtidig tar hun lettere til tårene.

Fastlegen legger merke til at hun har stirrende øyne, rask og regelmessig puls (120 puls slag pr min,) og varm hud. Hun har tremor (skjelvinger).

Fastlegen fatter mistanke om hypertyreose ("høyt stoffskifte") og bestiller en del blodprøver bl.a. TSH, fritt tyroksin (T4) og fritt trijodotyronin (T3) med følgende verdier: TSH < 0,01 mIE/L (referanseområde 0,5-3,5 mIE/L), fritt T4 35 pmol/L (ref 10-21 pmol/L) og fritt T3 15 pmol/L (ref 3,5-8,3 pmol/L).

- a. Forklar verdiene av fritt T4, fritt T3 og TSH.
- b. Hvordan reguleres skjoldbruskkjertel (tyreoidea)- funksjonen (tegn gjerne en figur).
- c. Hvor i kroppen ligger skjoldbruskkjertelen og hvordan er den bygget opp (makro og mikro). Lag gjerne figurer.
- d. Hvordan vil TSH og fritt T4 verdiene være hos pasienter med hypotyreose ("lavt stoffskifte") og hvorfor?
- e. Forklar symptomene hos den 25 år gamle kvinnen med hypertyreose.
- f. I påvente av videre undersøkelser for å finne årsaken til hypertyreose, ønsker legen å gi henne beta-blokkere som kan redusere symptomene. Forklar virkningsmekanismen.
- g. Skjoldbruskkjertelhormonene inneholder jod. Gi en oversikt (bruk gjerne en figur) over hvordan:
  - jod transporteres inn i follikelcellene,
  - hvordan tyreoideahormonene (T3 og T4) produseres.
  - hvordan T3 og T4 transporteres i blodet og forklar hva vi mener med "fritt" hormon
  - hvordan T4 og T3 virker i målcellene

## Oppgave 4

- a. Hvilke mekanismer kan forklare at en lokal betennelse utløser smerte?
- b. Hvilke mediatorer fører til utvikling av feber og hvordan virker paracetamol febernedsettende?
- c. Hva er mekanismen bak effekten av glyseroltrinitrat (“nitroglyserin”) på årenes glatte muskulatur?
- d. Forklar kort hvordan statiner reduserer nivået av LDL-kolesterol i blodet.
- e. Atropin er en blokker av muskarinerge acetylkolinreseptorer. Hvilke effekter har atropin på henholdsvis spyttsekresjonen, motiliteten i mage-tarmkanalen, hjertets slagfrekvens og pupillen?
- f. Hva er mekanismen for den antibakterielle virkningen av henholdsvis sulfonamider (“sulfa-preparater”) og trimetoprim?
- g. En mekanisme som kan ligge til grunn for bakteriers utvikling av resistens mot antimikrobielle midler, er såkalt *konjugasjon*. Si kort hva denne mekanismen innebærer.
- h. Hva er CRP og hvilke funksjoner har CRP i infeksjonsforsvaret? Hvorfor har pasienter med bakteriell infeksjon høy CRP-verdi i blodet?
- i. Hva kjennetegner det mikroskopiske bildet ved maligne svulster til forskjell fra benigne svulster?
- j. Hvordan dannes blodplater og hvilke funksjoner har de i hemostasen?

Det odontologiske fakultet, Oslo, 12. juli 2013

Karl Schenck

---

Signatur leder av eksamenskommissjon



# UNIVERSITETET I OSLO

## DET MEDISINSKE FAKULTET

### Konte/utsatt eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – Vår 2013

Onsdag 14. august 2013 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet består av \_\_\_\_\_ sider

**Viktige opplysninger: oppgavene teller likt.**

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

### Oppgave 1

Det er midt på svarteste vinteren og ditt venterom er fylt med pasienter som hoster og harker. Flere av pasientene har muskelsmerter, hodepine og feber. Du vet at landet herjes av en influensaepidemi og at dagen blir lang.

- a. Det dukker opp nye influensastammer årlig, med avvik fra fjorårets stammer. Hva er mekanismene bak disse forandringene?

*Små forandringer forårsaket av mutasjoner som resulterer i utskiftning av en eller flere aminosyrer i Hemagglutinin (H) eller Neuraminidase (N) genet forkommer hvert år («antigen drift»). Forandringene kan være av en slik grad at fjorårets vaksine ikke gir beskyttelse.*

*Store forandringer skyldes reassortering dvs. utskiftning av H eller N gen ved ko-infeksjon i samme celle av to forskjellige virus, f.eks fra H1N1 til H2N1 («antigen shift»). Influensavirus har et segmentert RNA-genom som muliggjør slike utskiftninger. Dette foregår ofte i gris som er en felles vert for humane- og fuglevirus. Forandringene kan påvises ved monoklonale antistoffer i enten hemagglutinasjonshemming eller nøytralisasjonsreaksjon.*

- b. Gi en kort beskrivelse av patogenesen ved en typisk influensainfeksjon.

*Influenza infiserer primært ciliære epitelceller i luftveiene, hvor de multipliserer. Cellene degenererer, nekrotiserer og avstøtes, noe som gir en lokal betennelsesreaksjon. «Mucociliær flow» ødelegges og vevet blir utsatt for sekundære bakterielle infeksjoner. Virusset infiserer også alveolare makrofager og reduserer deres funksjon. Kan forårsake primær viruspneumoni.*

- c. Hvordan kan influensa forebygges?

*Viktigst: God håndhygiene og hindre dråpesmitte. Vaksine, denne må tilpasses og fornyes hvert år for å være effektiv mot de sirkulerende stammene. Vaksine har ca. 70 % effekt.*

- d. En primær immunrespons oppstår når det adaptive immunsystemet reagerer på et patogen for første gang. Hvilken varig konsekvens kan en primærrespons gi?

*Primærresponsen gir opphav til immunologisk hukommelse (hukommelses B-og T-celler) som gir en raskere og mer effektiv immunrespons ved senere eksponering til det samme patogenet og dermed hindrer sykdom.*

- e. Antistoffer kan produseres til et bortimot uendelig antall antigene strukturer. Hvordan kan et slikt mangfold genereres?

Somatisk rekombinasjon. Det antigenbindende sete (variabel region tung og lett kjede) på antistoffet er sammensatt av ulike gen-segenter: V (variable), D (diversity) og J (joining) for tung kjede, og V og J for lett kjede. Hver av disse gen-segmentene har mange varianter slik at lymfocytter som kommer fra beinmargen kan binde mange ulike antigener.

Junctional diversity. Før de ulike segmentene settes sammen kan enzymer virke på endene av segmentene slik at nukleotider kan fjernes eller legges til (P- og N-nukleotider),

Somatisk hypermutasjon. Variabel tung og lett kjede muteres og testes i binding til antigen i kimsentre. Prosessen kalles affinitetsmodning av antistoffet.

f. Hva karakteriserer antistoffer i en sekundær immunrespons?

Ettersom immunsystemet allerede har respondert på patogenet på et tidligere tidspunkt er det dannet immunologisk hukommelse. Immunresponsen kommer derfor raskere og med spesifikke antistoffer i høyere konsentrasjoner og med høyere affinitet enn ved primærresponsen. Klasse-switch.

g. Hva er hovedforskjellen mellom B- og T-celle reseptorers binding til antigen?

B-celle reseptoren binder et bredt spekter av kjemiske strukturer mens T-celle reseptoren gjenkjenner fremmed antigen som et peptidfragment bundet til Major Histocompatibility Complex (MHC ev. HLA). Alternativt svar som godkjennes: B-celle reseptoren gjenkjenner nativt antigen mens T-celle reseptoren gjenkjenner prosessert antigen.

## Opgave 2

Jens er en frisk mann på 22 år. Han utdanner seg til lege, og tar et kurs i væske- og elektrolyttbalanse. Her lærer han at vann- og elektrolyttnivået er nøye regulert i kroppen. Vi skiller mellom kroppens ekstracellulærfase og intracellulærfase. Når en person drikker, vil væsken tas raskt opp i kroppen, og likevekten vil forstyrres.

På første dag på kurset får Jens i oppdrag å drikke en hel liter rent vann i løpet av 15 minutter. Før inntaket av vann er han i væske- og elektrolyttbalanse. Dette vannet suges raskt opp i tarmen.

a. Hvordan vil det rene vannet fordele seg i kroppen?

Vannet vil fordele seg både i intra- og ekstracellulærvæskefase. Rent vann vil først absorberes til ekstracellulærvæsken og der føre til lett nedsatt osmolalitet. Vann vil dernest strømme inn i cellene pga osmotiske krefter.

b. Hvordan vil nivå av antidiuretisk hormon, ADH (også kalt vasopressin) og aldosteron i blodet forandre seg?

Nivået av ADH i blodet vil synke, aldosteron vil ikke endre seg.

c. Beskriv hvilke mekanismer som forårsaker disse endringene.

Ved inntak av vann synker osmolaliteten i ekstracellulærvæsken (blodplasma), og dette vil bli registrert i intracerebrale osmoreseptorer og muligens også i osmoreseptorer i gastrointestinaltraktus. Osmoreseptorene reagerer på ørsmå endringer (i størrelsesorden 1 mosm/l eller 0,3 %) i osmolaliteten i blodplasma og dette fører til redusert frisetting av ADH. ADH har kort halveringstid i plasma, slik at nivået av ADH synker raskt. Endringer i osmolaliteten registreres av strekkfølsomme ionekanaler i membranen i osmoreseptorene.

d. Beskriv hvor ADH blir syntetisert og secernert, hvilke målceller det har og hvilken effekt ADH har? Hvor raskt virker denne signalveien?

ADH blir produsert i neuroendokrine celler i hypothalamus (paraventrikulær nukleus og supraoptisk nukleus). Hormonet fraktes inne i aksonene til hypofysebakklappen (nevrohypofysen) og frigjøres her fra nerveterminalene til blodet. Hormonet virker på celler i distale tubuli og samlerør i nyrene. der ADH styrer vannpermeabiliteten. Nedsatt ADH vil føre til redusert vannpermeabilitet i lumenale membran i distale tubuli og samlerør, og dermed til økt utskillelse av vann (mindre vann trekkes osmotisk tilbake til interstitiell væske/blod fra pre-urinen). Endringene går fort, og i løpet av noen timer vil overskuddet av væske være skilt ut.

ADH virker ved at en type akvaporiner (akvaporin 2) settes inn i cellemembranen fra et intracellulært lager, og ved redusert ADH-nivå vil disse trekkes tilbake og antall akvaporiner i lumenale membran synker.

Den andre dagen på kurset er Jens igjen i væske- og elektrolyttbalanse. Denne gangen drikker han en liter fysiologisk saltvann (0,9 % NaCl i vann) i løpet av 15 minutter. Dette suges også raskt opp i tarmen.

e. Hvordan vil dette fysiologiske saltvannet fordele seg i kroppen?

Væsken vil fordele seg bare i ekstracellulærfasen; det vil ikke være noen osmotisk gradient som trekker vann inn i, eller ut av, cellene.

f. Hvordan vil nivået av ADH og hvordan vil nivået av aldosteron i blodet endre seg etter dette inntaket av fysiologisk saltvann?

Her blir det ikke noen endring i osmolalitet i ekstracellulærvæsken, og derfor ikke en stimulering av osmoreseptorer. Nivået av ADH endrer seg derfor ikke i første omgang. Aldosteron nivå senkes.

(Det blir mer komplisert hvis vi trekker inn volumreseptorene som via hypothalamiske mekanismer kan føre til nedsatt ADH ved økning i volum. Denne mekanismen er mye mindre sensitiv og vil ikke ha større betydning. Det blir altså ikke galt dersom studenten via denne mekanismen overveier at ADH kan synke, men det må da komme fram at det er klart for studenten at det ikke er osmoreseptorer som er involvert).

g. Beskriv hvilke mekanismer som forårsaker endringene. Hvilken effekt vil dette ha på nyrene?

Fordi ekstracellulærvæsken, derunder blodvolumet, øker vil dette føre til økt fylling og stimulering av volumreseptorer i hjertet og vener. Dette vil via senket sympatikusstimulering til nyrene gi minskning av reninutskillelse. Nedsatt renin gir senket angiotensindannelse og etter hvert medfører dette en senkning av aldosteronnivået. Senket aldosteron vil føre til nedsatt reabsorpsjon av NaCl i distale tubuli samlerør og dermed økt utskillelse av NaCl og vann. Dette tar lengre tid enn ved inntak av rent vann.

Økt fylling av hjertet kan også gi en økning i atrialt natriuretisk hormon, som øker Na- og vannutskillelsen. Det er ikke spurt om dette i oppgaven, men det blir ikke feil dersom studentene beskriver det riktig.

h. 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 reabsorbent fra samlerør.*



- *Distale tubulus: den første del med macula densa danner en funksjonell forbindelse med de jukstaklomerulære celler i den afferente arteriole. Av betydning for autoreguleringsmekanismene for GFR og RPF og for reninproduksjonen i forbindelse med volumregulering.*
- *Distale tubulus og samlør: 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).*

### Oppgave 3

En 25 år gammel kvinne søker lege fordi hun i løpet av de siste mnd har gått ned 5 kg fra 50 kg til 45 kg til tross for at appetitten er økt. Hun føler seg stresset, urolig og har endret seg psykisk. Familien bemerker at hun er svingende i humøret, oppfarende og samtidig tar hun lettere til tårene.

Fastlegen legger merke til at hun har stirrende øyne, rask og regelmessig puls (120 puls slag pr min, ) og varm hud. Hun har tremor (skjelvinger).

Fastlegen fatter mistanke om om hypertyreose ("høyt stoffskifte") og bestiller en del blodprøver bl.a. TSH, fritt tyroksin (T4) og fritt trijodotyronin (T3) med følgende verdier: TSH < 0,01 mIE/L (referanseområde 0,5-3,5 mIE/L), fritt T4 35 pmol/L (ref 10-21 pmol/L) og fritt T3 15 pmol/L (ref 3,5-8,3 pmol/L).

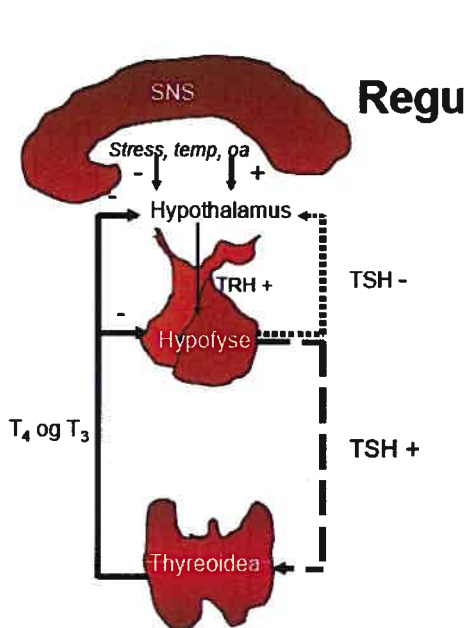
a. Forklar verdiene av fritt T4, fritt T3 og TSH.

*Det er forhøyete nivåer av skjoldbruskkjertelhormonene T3 og T4 i blodet. TSH er supprimert som tegn på at hypofysens TSH produksjon er undertrykket av høye nivåer av T4 og T3.*

*(TSH er en mer følsom i diagnostikken av endret funksjon i skjoldbruskkjertelen (kreves ikke).*

*Høye T3 og T4 verdier kan enten skyldes økt produksjon i skjoldbruskkjertelen eller lekkasje av lagret hormon som følge av skade på kjertelvevet.*

b. Hvordan reguleres skjoldbruskkjertel (tyreoidea)- funksjonen (tegn gjerne en figur).



*Viktig at studenten har skjønnet prinsippet for negativ feedback. Samspillet mellom hypothalamus/ hypofyse/tyreoidea er modellen for reguleringsmekanismene for flere endokrine systemer*



- c. Hvor i kroppen ligger skjoldbruskkjertelen og hvordan er den bygget opp (makro og mikro). Lag gjerne figurer.

*Den ligger på halsen foran trakea og like under larynks. (Pga anlegg i fosterlivet og vandring, kan tyreoidea være lokalisert fra tungeroten til mediastinum).*

*Den er sommerfugl formet med høyre og venstre lapp bundet sammen med istmus (bro) og det er som regel en mer eller mindre tydelig lobus pyramidalis som strekker seg oppover i midtlinjen.*

*Tyreoidea er bygget opp av mange små follikler som omgis av folliklelepitelceller og med kolloid inni. Mellom folliklene ligger de parafollikulære cellene C-celler som produserer kalsitonin. Tyreoidea er karrik og omgitt av en kapsel.*

- d. Hvordan vil TSH og fritt T4 verdiene være hos pasienter med hypotyreose ("lavt stoffskifte") og hvorfor?

*Fritt T4 er lav. Ved skade/feil i selve skjoldbruskkjertelen vil TSH være forhøyet som følge av feedback-reguleringen. Pga den log-lineære sammenhengen mellom TSH og fritt T4 vil et lite fall i konsentrasjonen av tyroksin føre til en stor økning i TSH. Selv fall innenfor referanseområdet, vil gi TSH økning.*

*(Forhøyet TSH og fritt T4 innenfor referanseområdet kalles subklinisk eller latent hypothyreose.)*

*Hvis studentene nevner forskjellen på primær hypotyreose (med høy TSH og lav FT4) og overordnet (hypotalamisk/hypofysær) hypotyreose med lav FT4 og lav TSH, er det er pluss, men ikke krav til å stå.*

- e. Forklar symptomene hos den 25 år gamle kvinnen med hypertyreose.

*Tyreoideahormonene øker O<sub>2</sub> forbruket og varmeproduksjonen i hvile. De øker derved både ventilasjonen og hjertets minuttvolum i hvile. Effekten på hjertet er del indirekte (økt CO<sub>2</sub> produksjon, redusert perifer motstand og reflektorisk økning av adrenerg stimulering) og dels direkte ved endring av kardiomyosittene. T<sub>3</sub> og T<sub>4</sub> potensierer virkningen av andre hormoner (adrenalin, noradrenalin, glukagon, kortisol og veksthormon) på glukoneogenesen, lipolysen, ketogenesen og proteolysen. Tettheten av beta-adrenerge reseptorer i hjertemuskelceller øker.*

*Vekttap til tross for økt appetitt skyldes økt energiforbruk som igjen fører til økt varmeutvikling.*

*Rastløshet, nervøsitet, høy puls og fin tremor forklares av økt adrenerg aktivitet. Tremor kan også skyldes økt ledningshastighet i de perifere strekkrefleksene.*

- f. I påvente av videre undersøkelser for å finne årsaken til hypertyreose, ønsker legen å gi henne beta-blokkere som kan redusere symptomene. Forklar virkningsmekanismen.

*Beta-blokkere vil hemme de beta-adrenerge reseptorene (både beta 1 og beta 2). Det er økt stimulering av slike reseptorer som fører til symptomene. Behandling med beta-blokkere er kun symptomatisk, dvs tar bort effekten av forhøyete nivåer av T<sub>3</sub> og T<sub>4</sub>.*

- g. Skjoldbruskkjertelhormonene inneholder jod. Gi en oversikt (bruk gjerne en figur) over hvordan:

- jod transporteres inn i follikelcellene,

*Jod tas opp i follikelcellene ved aktiv energikrevende transport (Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> - supporter) og jodinerer tyrosingruppene i tyreoglobulin i follikellumen. Enzymet tyreoidea peroksidase er ansvarlig for oksideringen fra I til I og for bindingen av I til tyrosin på tyreoglobulin molekylet.*

- hvordan tyreoideahormonene (T<sub>3</sub> og T<sub>4</sub>) produseres.

*Jod (I) bindes til tyrosin i proteinet tyreoglobulin (Tg). Binded 2 molekyler I til en tyrosin dannet DIT (diiodotyrosin) og bindes bare ett, dannes MIT (monoiodotyrosin). Deretter kobles 2 DIT sammen til T<sub>4</sub> og 1 DIT og 1 MIT til T<sub>3</sub>, Tg brytes så ned og frigir T<sub>3</sub> og T<sub>4</sub>.*

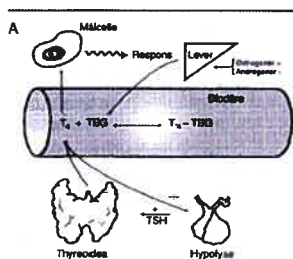
*T<sub>3</sub> produseres også perifert (bl.a. i lever ved at det spaltes av et jodatom fra T<sub>4</sub>).*

*Avhengig av hvilket jod atom som spaltes av dannes rT<sub>3</sub> (inaktivt) og T<sub>3</sub> som er aktivt.*

*(Kan ikke kreve at studentene kan forklare forskjell på rT<sub>3</sub> (inaktivt) og T<sub>3</sub> som er aktivt.)*

- hvordan T3 og T4 transporteres i blodet og forklar hva vi mener med "fritt" hormon

## Thyreoidehormoner fritt - bundet hormon



- Thyroxin og trijodothyronin er fettløselige
- Bindes til TBG, albumin og prealbumin
- 0,01-0,02% av T<sub>4</sub> er fritt
- 0,5% av T<sub>3</sub> er fritt
- "Fritt" hormon = biologisk aktivt hormon

Fritt T<sub>4</sub> pikomol/l Total T<sub>4</sub> nanomol/l (1000 pmol = 1 nmol)

- hvordan T4 og T3 virker i målcellene

T<sub>4</sub> og T<sub>3</sub> er fettløselige og passerer cellemembranen. T<sub>4</sub> blir omdannet vha deiodaser til T<sub>3</sub> som binder seg den nukleære reseptor (TR), som dimeriserer med retinoid X reseptor (RXR) og bindes til thyroid response element (TRE), som regulerer transskripsjonen af visse gener.

## Oppgave 4

- a. Hvilke mekanismer kan forklare at en lokal betennelse utløser smerte?

Ved en betennelse kan afferente smerteførende nervefibres terminaler ("nosiseptorer") stimuleres både av ulike betennelsesmedierende substanser og av mekanisk trykk. Eksempler på smerteutløsende faktorer som kan finnes i et betennelsesområde, er bradykinin, histamin, serotonin, prostaglandiner og flere cytokiner. Disse faktorene aktiverer smerteterminalene gjennom sine respektive reseptorer og igangsetter intracellulær signalering som bl.a. regulerer ionekanaler. Prostaglandiner, særlig PGE<sub>2</sub>, har en viktig rolle bl.a. ved å sensitivisere nerveterminalene for andre substanser, som bradykinin, og for mekanisk påvirkning.

- b. Hvilke mediatorer fører til utvikling av feber og hvordan virker paracetamol febernedssettende?

Bakterieprodukter/virus/antigen-antistoffreaksjoner kan indusere cytokinfrigjøring fra hvite blodceller. Disse endogene pyrogenene (IL-1, TNF) utløser prostaglandiner fra cerebrale endotelceller. PGE<sub>2</sub> øker termostatverdien («set point») i hypothalamus. Paracetamol hemmer enzymet cyklooksigenase og hemmer dermed dannelsen av prostaglandiner, bl. a. PGE<sub>2</sub>.

- c. Hva er mekanismen bak effekten av glyseroltrinitrat ("nitroglyserin") på årenes glatte muskulatur?

NO virker relakserende på årenes glatte muskulatur ved å stimulere enzymet guanylyl sykklase (den løselige formen) og derved øke nivået av cGMP (som så reduserer konsentrasjonen og effekten av intracellulært kalsium). Glyseroltrinitrat omdannes raskt til NO, og har derfor samme virkningsmekanisme. Derfor kan glyseroltrinitrat erstatte manglende NO i koronararterierne ved koronarsykdom og gi dilatasjon av årene.

- d. Forklar kort hvordan statiner reduserer nivået av LDL-kolesterol i blodet.

Statiner hemmer enzymet HMG-CoA reductase i leveren. Enzymet katalyserer det hastighetsbegrensende trinnet i leverens kolesterolsyntese. Derved reduseres mengden intracellulært kolesterol. Dette fører til økt produksjon

(induksjon) av LDL-reseptorer i leveren og dermed økt opptak og nedbrytning av LDL-kolesterol. Resultatet er redusert LDL-kolesterol i blodet.

- e. Atropin er en blokker av muskarinerge acetylkolinreseptorer. Hvilke effekter har atropin på henholdsvis spyttsekresjonen, motiliteten i mage-tarmkanalen, hjertets slagfrekvens og pupillen?

*Atropin blokkerer de kolinerge effektene i det parasympatiske nervesystemets målorganer, dvs. de muskarinerge effektene (de som går via kolinerge M-reseptorer). Dets effekter illustrerer derfor funksjonene til parasympatikus. Virkningene av atropin som det spørres om i oppgaven, er:*

- *Spyttkjertlenes sekresjon hemmes, det fører til munntørrhet.*
- *Normal motilitet i gastrointestinaltraktus nedsettes.*
- *Hjertets slagfrekvens øker, fordi den frekvensreduserende reguleringen gjennom vagus elimineres.*
- *Pupillestørrelsen øker.*

- f. Hva er mekanismen for den antibakterielle virkningen av henholdsvis sulfonamider ("sulfa-preparater") og trimetoprim?

*Sulfonamider hemmer bakteriell produksjon av folsyre (folat), fordi de er strukturanaloger av, og konkurrerer ut, para-aminobenzosyre (PABA), som er en av komponentene som bygges inn i folat-molekylet under syntesen. Trimetoprim hemmer bakterielle former av dihydrofolat-reduktase, som er nødvendig for å omdanne folat til den aktive formen - tetrahydrofolat.*

- g. En mekanisme som kan ligge til grunn for bakteriers utvikling av resistens mot antimikrobielle midler, er såkalt konjugasjon. Si kort hva denne mekanismen innebærer.

*Konjugasjon er en mekanisme der det dannes en direkte kontakt mellom to bakterier. Donorbakterien har (plasmid-) gener som gir evnen til å overføre genetisk informasjon (transfer unit, T-faktor = RTF) ved en direkte broforbindelse ('sex pilus') til en annen bakterie. Dette muliggjør overføring av plasmider med resistensgener (R-determinanter). Når en bakterie har både T-faktor og R-determinant, har den en komplett resistens faktor (R-faktor) som gjør at den kan spre resistens til andre bakterier. Konjugasjon er en hovedmekanisme i utbredelse av resistens, som ofte kan overføre flere resistensgener samtidig. Mekanismen er vanlig ved spredning av medikamentresistens hos gram-negative tarmbakterier, men forekommer også hos andre bakterier.*

- h. Hva er CRP og hvilke funksjoner har CRP i infeksjonsforsvaret? Hvorfor har pasienter med bakteriell infeksjon høy CRP-verdi i blodet?

*CRP betyr C-reaktivt protein. Navnet skyldes at det i sin tid ble vist at CRP kunne binde seg til C-polysakkarid hos pneumokokker. CRP binder seg til fosfokolin (som uttrykkes på bakterier og døde og døende celler). Det fungerer som opsonin og kan aktivere komplement.*

*Betennelsestilstander fører til økt produksjon av proinflammatoriske cytokiner som i sin tur påvirker hepatocytene til økt produksjon av akutfaseproteiner, deriblant CRP (særlig IL-6).*

*Spesielt ved bakterielle infeksjoner er CRP betydelig forhøyet. Endringer i CRP skjer raskt og kan brukes til å følge forløpet/behandlingen av infeksjoner. (Lavgradige, mer kroniske infeksjoner kan gi marginalt forhøyet CRP, og det er vist at slike infeksjoner (f. eks. i munnhulen) kan føre til økt risiko for hjerte/kar sykdom.*

- i. Hva kjennetegner det mikroskopiske bildet ved maligne svulster til forskjell fra benigne svulster?

*Ved mikroskopisk tumordiagnostikk vektlegges følgende 4 hovedpunkter (i parentes nevnes karakteristika som inngår i hvert av punktene)*

***Atypi** (forstyrret differensiering): Tap av polaritet, økt kjerne/cytoplasmaratio, celle/kjerne-pleomorfi, hyperkromasi, grov kromatinmønster.*

**Vekstforstyrrelse** (økt antall/atypiske mitoser)

(Lokal) **Infiltrasjon**: Gjennombrudd gjennom basalmembran, celler på steder de «ikke hører hjemme», innvekst i kar/nerver.

**Metastasering**: f. eks. epitelceller i lymfeknuter

De to siste punktene er absolutte kreftekriterier: Når vi finner en av dem vet vi det er kreft.

En benign svulst derimot vil som regel være innkapslet og vise kun ekspansiv vekst. Cellene er lik utgangsvevet og er regelmessige uten pleomorfi. Det er normal kjerne/cytoplasma-ratio. Cellene hefter godt til hverandre og viser ikke innvekst i årer eller nerver.

j. Hvordan dannes blodplater og hvilke funksjoner har de i hemostasen?

Blodplater lages i benmargen. Utviklingen fra den hematopoietiske stamcellen stimuleres av flere cytokiner, bl a trombopoietin.

Oppgaver:

- Adherere til skadet karvegg (via von Willebrand factor)
- Aggregere med hverandre (via fibrinogen og vWf) for å danne en blodplateplugg.
- Translokere negativt ladet fosfatidylserin fra indre blad av plasmamembran til ytre blad. Dette gjør blodplatenes ytre blad av plasmamembranen til en katalytisk overflate hvor koagulasjonsfaktorene kan interagere og aktivere hverandre under dannelse av trombin.

Det odontologiske fakultet, Oslo, 21. mai 2013

Karl Schenk

---

Signatur leder av eksamenskommissjon