



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – vår 2012

Tirsdag 19. juni 2012 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet består av 3 sider.

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

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X

Bokmål

Oppgave 1

- A) Gjør rede for hva følgende vekstforstyrrelser innebærer:
hyperplasi - hypertrofi - atrofi - metaplasi.
- B) Gjør kort rede for ulike sentrale mekanismer som fører til carcinogenese.
- C) Hva er karakteristisk for anaplasi?
- D) Hva er carcinoma *in situ*?
- E) Hva er en kromosom-translokasjon? Hvilke konsekvenser kan en slik translokasjon ha? Hvilken kromosom-translokasjon (eller sykdom) kan du nevne som eksempel?

Oppgave 2

En mann på 60 år kommer haltende til deg på legevakten pga smerter i venstre kne. Kneet er hovent og smertefullt ved palpasjon. Fra anamnesen finner du ut at han for et halvt år siden fikk innsatt total kneprotese på motsatt kne. Du velger å se det an, og smertene og hevelsen går tilbake i løpet av de neste ukene. Tre måneder senere kommer han tilbake med de samme symptomene. Det utføres en synovialpunksjon som viser blod i synovialvæsken. En diagnose som overveies er skade pga overbelastning.

- A) Hvordan kan blod i en synovialspalte gi smerter? En lokal betennelse kan også utløse smerter: hvilke mekanismer kan forklare det?
- B) Beskriv koagulasjonsprosessen i kroppen, og hva som er endeproduktet for koagulasjonskaskaden i blod.
- C) For prøver som sendes til analyse ønsker man ofte å hindre koagulasjon. Kan du nevne to måter?

D) Hvilken blodkomponent bidrar mest til at blodet har høyere osmotiske trykk enn interstitiell væske?

Hvis pasienten hadde vært en gutt kunne blødersykdom vært en differensialdiagnose (for eksempel hemofili, en defekt i genet for faktor VIII [A] eller IX [B] i koagulasjonskaskaden). Pasienter med blødersykdom får ofte anemi fordi de har små og hyppige blødninger fra tarm og urinveier.

E) Hvilke hormonelle og sirkulatoriske kompensasjonsmekanismer har kroppen for en anemi?

F) Ved alvorlige anemier frykter man at enkelte organer får for lite oksygen. Hvilke organer lider mest? Vil det være hensiktsmessig å gi ren oksygen i korte perioder til slike pasienter? Begrunn svaret.

G) I hvilke former fraktes CO₂ i blodet?

H) I fly er det ofte bare 75% av en atmosfærisk trykk. Hvordan påvirker denne reduksjonen ventilasjon hos friske mennesker? Begrunn svaret.

Oppgave 3

I akutt faser ved betennelse vil det være infiltrasjon av nøytrofile granulocytter i vev, og i senere kroniske faser vil det forekomme store antall T-celler, makrofager og plasma-celler.

A) Hvordan kan det tenkes at disse celletypene bidrar til betennelsessymptomer?

T-celler har en svært viktig funksjon i det adaptiv immunsystemet og er uunnværlige for helse og fravær av sykdom.

Besvar følgende 4 spørsmål kort (med et par ord eller noen få setninger).

B) I hvilket organ utvikler T-cellen sin reseptor?

C) Kan T-cellerreseptor (TCR) utskilles til ekstracellulær væske eller sitter den alltid fast i cellemembranen?

D) Forklar i grove trekk det genetiske grunnlaget for dannelse av T-cellerreseptor α - og β -kjeden.

E) Forekommer somatisk hypermutasjon for T-cellerreseptor, tilsvarende som for B-cellerreseptor? Begrunn svaret.

I vanlig klinisk arbeid med pasienter benytter vi hyppigst plasma (eller evt. serum) for måling av sykdomsmarkører.

F) Hva er hovedforskjellen på plasma og serum?

F) Hva er hovedforskjellen på plasma og serum?

Økt konsentrasjonen av CRP benyttes ofte som markør for sykdomsaktivitet ved akutt betennelse.

G) Hva er CRP, og hvilke mekanismer ligger bak økningen?

Oppgave 4

Du er fastlege for en mann på 65 år som har hatt høyt blodtrykk i mange år. Blodtrykket har vært vanskelig å kontrollere.

A) Beskriv hvordan blodtrykket måles auskultatorisk ved hjelp av stetoskop.

Du har gitt pasienten ulike medisiner for å senke blodtrykket.

B) Beskriv fysiologiske faktorer som påvirker det arterielle blodtrykket,

Pasienten står nå på to medikamener, en beta-reseptorantagonist (beta-blokker) og en ACE-hemmer (angiotensin-konverterende-enzym-hemmer).

C) Gjør rede for de blodtrykksenkende prinsipper for hver av disse medikamenttyper.

Han blir innlagt med et lite hjerteinfarkt som tilhelte greit. Men han får etter en tid symptomer på lett hjertesvikt, med økt tretthet og tungpustethet ved fysiske anstrengelser. Etterhvert blir han tungpustet også i hvile, og han blir akutt innlagt med lungeødem en natt.

D) Hva er lungeødem og hvordan kan det oppstå ved hjertesvikt?

E) Forklar hvordan lungeødem kan påvirke respirasjonen.

Odontologi- ernæringsfysiologi- og medisinstudiet,
Universitetet i Oslo, Oslo, 19. juni 2012



Signatur leder av eksamenskommissjon

Professor Zlatko Dembic



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – vår 2012

Tirsdag 19. juni 2012 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet består av 5 sider

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

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X

Sensorveiledningen

Oppgave 1

A) Gjør rede for hva følgende vekstforstyrrelser innebærer:

hyperplasi - hypertrofi - atrofi - metaplasi.

Hyperplasi: et organ blir større ved at det blir flere celler i organet (celledeling).

Hypertrofi: et organ blir større ved at hver enkelt celle i organet blir større.

Atrofi: et organ blir mindre ved at det blir færre og mindre celler.

Metaplasi: Cellene i et organ endrer differensieringsretning (reversibelt).

B) Gjør kort rede for ulike sentrale mekanismer som fører til carcinogenese

DNA-skade oppstår spontant og i økende frekvens som følge av eksponering for kjemikalier, stråling eller virus-infeksjon. Slik skade kan repareres, men vil ikke alltid bli reparert. Dette kan skyldes nedarvede mutasjoner i gener (og derved defekter i gener som påvirker DNA-reparasjon, cellevekst eller apoptose). Dette kan føre aktivering av vekstfremmende mutasjoner, inaktivering av tumor suppressor gener og endringer i gener som regulerer apoptose. En konsekvens av dette kan så være unormal regulering av celleproliferasjon og hemmet apoptose. Dette kan føre til klonal ekspansjon, tilleggsmutasjoner, angiogenese og at celler ikke registreres av immunsystemet. Konsekvens er igjen tumor progresjon, utvikling av malignt neoplasme, invasjon og metastasering.

C) Hva er karakteristisk for anaplasi?

Celler/kjerner er pleomorfe (variasjon i størrelse og form). Kjerner er hyperkromatiske (mørke). Kjerner/cytoplasma ratio er økt. Mange og atypiske mitoser. Ofte dannelse av kjempeceller. Forstyrret orientering av celler i forhold til overflater.

D) Hva er carcinoma in situ?

Dette er dysplasi [grad III], og cellene har imidlertid ikke vokst gjennom basalmembranen og spredd seg.

E) Hva er en kromosom-translokasjon? Hvilke konsekvenser kan en slik translokasjon ha? Hvilken kromosom-translokasjon (eller sykdom) kan du nevne som eksempel?

Pga. sekvenslikhet oppstår det overkrysning mellom kromosomer, som derved utveksler genetisk materiale. Dette kan føre til arvelige mutasjoner, som igjen kan disponere for kreftutvikling. Dette kan for eksempel gi en konstitutivt aktiv kinase som disponerer for leukemi-utvikling. (Philadelphia kromosom, CML – kronisk myeloid leukemi.)

Oppgave 2

En mann på 60 år kommer haltende til deg på legevakten pga smerter i venstre kne. Kneet er hovent og smertefullt ved palpasjon. Fra anamnesen finner du ut at han for et halvt år siden fikk innsatt total kneprotese på motsatt kne. Du velger å se det an, og smertene og hevelsen går tilbake i løpet av de neste ukene. Tre måneder senere kommer han tilbake med de samme symptomene. Det utføres en synovialpunksjon som viser blod i synovialvæsken. En diagnose som overveies er skade pga overbelastning.

A) Hvordan kan blod i en synovialspalte gi smerter? En lokal betennelse kan også utløse smerter: hvilke mekanismer kan forklare det?

Blod inneholder celler med betennelsesmediatorer. Fritt hemoglobin fra hemolyserte erythrocytter bidrar også. (Noen vil nevne trykkøkning i leddet pga blødningen.) Ved en betennelse kan afferente smerteførende nervefibres terminaler ("nociceptorer") 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 PGE₂, har en viktig rolle bl.a. ved å sensitivisere nerveterminalene for andre substanser, som bradykinin, og for mekanisk påvirkning.

B) Beskriv koagulasjonsprosessen i kroppen, og hva som er endeproduktet for koagulasjonskaskaden i blod.

Koagulasjonskaskaden har vært inndelt i to armer kalt "intrinsic activation" og "extrinsic activation" (indre / ytre koagulasjonskaskade) der blodet kommer i kontakt med en ekstravaskulær faktor "tissue factor" (TF). Endeprodukt er omdannelse av fibrinogen til fibrin.

At blod koagulerer innebærer at løselig fibrinogen i plasma omdannes til en uløselig fibrillær polymer, fibrin, katalysert av det proteolytiske enzymet trombin. Trombin aktiveres gjennom en rekke trinn der aktivering av en blodfaktor virker inn på en annen og der aktiveringen er regulert av spesifikke inhibitorer.

[Det forventes neppe, men det vil være fint om studentene har med at koagulasjonsprosessen imidlertid ikke er så klart oppdelt. Det er sammenbindingen av faktor VIIa-TF komplekser med "TF pathway inhibitors" (TFPI) som i dag regnes som viktigst for trombedannelsen. Dette fører til omdannelse av små mengder X og IX til Xa og IXa og litt trombin. Trombin fører til en sterk øket omdannelse av faktor IX til IXa. (Trombin katalyserer omdannelsen av XI til XIa som igjen øker omdannelsen av IX til IXa). Et kompleks av IXa og faktor VIII omdanner store mengder X til Xa. Xa binder seg til Va og danner et kompleks som omdanner protrombin til trombin.]

C) For prøver som sendes til analyse ønsker man ofte å hindre koagulasjon. Kan du nevne to måter?

Heparinisering og Ca-chelator (EDTA, citrat).

D) Hvilken blodkomponent bidrar mest til at blodet har høyere osmotiske trykk enn interstitiell væske?

Albumin.

Hvis pasienten hadde vært en gutt kunne blødersykdom vært en differensialdiagnose (for eksempel hemofili, en defekt i genet for faktor VIII [A] eller IX [B] i koagulasjonskaskaden). Pasienter med blødersykdom får ofte anemi fordi de har små og hyppige blødninger fra tarm og urinveier.

E) Hvilke hormonelle og sirkulatoriske kompensasjonsmekanismer har kroppen for en anemi?

Erythropoetin og økt "cardiac output".

F) Ved alvorlige anemier frykter man at enkelte organer får for lite oksygen. Hvilke organer lider mest? Vil det være hensiktsmessig å gi ren oksygen i korte perioder til slike pasienter? Begrunn svaret.

Hjertet vil lide mest fordi hjertet har en høy ekstraksjonsgrad til og med i hvile, og arbeider allerede mye for å opprettholde en høy cardiac output. Oksygen vil hjelpe bare minimalt da hemoglobinet er mettet, og lungene normalt ventilert.

G) I hvilke former fraktes CO₂ i blodet?

Mest som 1) HCO₃⁻ i erythrocytter, ellers som 2) CO₂ bundet til Hb, 3) HCO₃ i plasma, 4) CO₂ i erythrocytter og plasma, 5) noe H₂CO₃.

H) I fly er det ofte bare 75% av en atmosfærisk trykk. Hvordan påvirker denne reduksjonen ventilasjon hos friske mennesker? Begrunn svaret.

Ventilasjonen endres svært lite. Dette fordi en lett reduksjon av pO₂ i blodet ikke stimulerer kjemoreseptorene. Årsaken til at lungeventilasjonen er nesten uforandret, er den høye følsomheten for pCO₂ i de sentrale kjemoreseptorene og for [H⁺] i de perifere kjemoreseptorene. Selv om en redusert pO₂ aktiverer perifere kjemoreseptorer som stimulerer ventilasjonen, vil selv et lite fall i pCO₂ og [H⁺] som følge av dette motvirke enhver videre ventilasjonsøkning, inntil arteriell pO₂ blir så lav at det er fare for at organismen kan få for lite oksygen. Da øker ventilasjonen med fallende pO₂.

Oppgave 3

I akutt faser ved betennelse vil det være infiltrasjon av nøytrofile granulocytter i vev, og i senere kroniske faser vil det forekomme store antall T-celler, makrofager og plasma-celler.

A) Hvordan kan det tenkes at disse cellytypene, sammen med fibroblaster, bidrar til betennelsessymptomer?

Granulocytter i akutfase kan skade ved å secerne reaktive oksygen/nitrogen-derivater, matriks metalloproteinaser (som elastin og kollagenase), evt. andre hydrolaser, kjemotaksiner som forsterker immigrasjonen av leukocytter og (pre)aktiverer disse.

I mer kronisk fase vil CD8-T-celler kunne tenkes å vevceller, makrofager vil kunne skade omtrent som PMN, B-celler/plasmaceller lage antistoffer som ved antigen/antistoff-kompleksdannelse aktiverer komplementsystemet (gir betennelsesmediatorfrigjøring, opsonisering, evt. terminal-kompleks-lysis av vevsceller), og CD4-T-hjelperceller som hjelper andre immunceller, nemlig: CD8-T-dreper-cellene i drapsfunksjonen og B-celler i utviklingen til plasmaceller. Dessuten utskiller CD4-cellene cytokiner (inkl. kjemokiner) som har betennelsesmediatoreffekt lokalt (inklusive aktivering av makrofager) og evt. systemisk (TNF-alfa kanskje viktigst, dessuten f.eks. interleukin-1). T-cellene forlater blodbanen via høy-endotel-venyler. Cytokiner fra betennelsesceller og bindevevsceller stimulerer nydannelse av kar og fibroseutvikling.

T-celler har en svært viktig funksjon i det adaptiv immunsystemet og er uunnværlige for helse og fravær av sykdom.

Besvar følgende 4 spørsmål kort (med et par ord eller noen få setninger).

B) I hvilket organ utvikler T-cellen sin reseptor?

Thymus.

C) Kan T-cellereseptor (TCR) utskilles til ekstracellulær væske eller sitter den alltid fast i cellemembranen?

Den sitter fast i membranen.

D) Forklar i grove trekk det genetiske grunnlaget for dannelse av T-cellereseptor α - og β -kjeden.

For α -kjeden: V-J rearrangering. For β -kjeden: V-D-J rearrangering. Antall segmenter er ikke så viktig men det bør komme frem at det er flere (10-100) av hver type gensegment.

E) Forekommer somatisk hypermutasjon for T-cellereseptor, tilsvarende som for B-cellereseptor? Begrunn svaret.

Nei. Man tror at hvis T-celle reseptorgenene kunne mutere etter at en T-celle har forlatt thymus kan dette potensielt forårsake autoimmune reaksjoner.

I vanlig klinisk arbeid med pasienter benytter vi hyppigst plasma (eller evt. serum) for måling av sykdomsmarkører.

F) Hva er hovedforskjellen på plasma og serum?

I plasma og serum er blodcellene fjernet. I serum skjer dette etter koagulasjon har funnet sted. Derved er serum fritt for fibrinogen.

[Antikoagulans for å lage plasma er vanligvis heparin, EDTA eller citrat.]

Økt konsentrasjonen av CRP benyttes ofte som markør for sykdomsaktivitet ved akutt betennelse.

G) Hva er CRP, og hvilke mekanismer ligger bak økningen?

CRP (=C-reaktivt protein) er protein som produseres i lever og øker ved akutt fasereaksjoner, stimulert av interleukiner (hovedsakelig IL-1) som respons på inflammatoriske stimuli.

Oppgave 4

Du er fastlege for en mann på 65 år som har hatt høyt blodtrykk i mange år. Blodtrykket har vært vanskelig å kontrollere.

A) Beskriv hvordan blodtrykket måles auskultatorisk ved hjelp av stetoskop.

På overarm oppblåsbar mansjett knyttet til trykkmåler. Riktig størrelse av mansjetten. Mansjetten blåses opp til trykk antatt godt over det systoliske blodtrykk. Ved kontinuerlig palpasjon av a. radialis ved håndleddet senkes trykket relativt raskt i mansjetten inntil man palperer puls i a. radialis (palpatorisk systolisk blodtrykk). Deretter slippes trykket ut. Man pumper opp mansjetten igjen til ca. 20 mmHg over palpatorisk systolisk trykk. Langsom trykkreduksjon (2 mmHg/s) under auskultasjon av arteria brachialis i albuen. Mansjettrykket i det man hører den første pulsslyd, er det systoliske blodtrykk. Trykket i det pulstrykket forsvinner/eventuelt reduseres kraftig er det diastoliske trykk.

Du har gitt pasienten ulike medisiner for å senke blodtrykket.

B) Beskriv fysiologiske faktorer som påvirker det arterielle blodtrykket,

Arterielt blodtrykk bestemmes av stivheten i blodårene, hjertets minuttvolum (hjertefrekvens og slagvolum) og perifer strømningsmotstand (total perifer motstand) samt blodvolumet.

Pasienten står nå på to medikamener, en beta-reseptorantagonist (beta-blokker) og en ACE- hemmer (angiotensin-konverterende-enzym-hemmer).

C) Gjør rede for de blodtrykksenkende prinsipper for hver av disse medikamenttyper.

Beta-reseptorantagonister (beta-blokkere) reduserer hjertets kontraksjonskraft og frekvens og dermed minuttvolumet. Dette skjer ved blokade av hjertets adrenerge beta-reseptorer. Dessuten vil beta-blokkerne redusere utslippet av noradrenalin fra de sympatiske nerveendinger. Dette bidrar til effekten på minuttvolumet og gir beta-blokkerne en vasodilaterende virkningskomponent.

ACE-hemmere reduserer produksjonen av angiotensin II (og reduserer nedbrytningen av bradykinin). Dette gir en dilatasjon av motstandskar (arterioler) og derved en redusert total perifer motstand. Reduksjon av angiotensin II gir også en lavere aktivitet i det sympatiske nervesystem (som aktiveres bl.a. av angiotensin II). Dette bidrar til arteriedilatasjonen og vil dessuten redusere hjerteaktiviteten samt gi en venøs dilatasjon.

Reduksjon av angiotensin II vil også føre til reduksjon av både aldosteron og av ADH. Dette vil redusere blodvolumet.

Han blir innlagt med et lite hjerteinfarkt som tilhelte greit. Men han får etter en tid symptomer på lett hjertesvikt, med økt tretthet og tungpustenhet ved fysiske anstrengelser. Etterhvert blir han tungpustet også i hvile, og han blir akutt innlagt med lungeødem en natt.

D) Hva er lungeødem og hvordan kan det oppstå ved hjertesvikt?

Ved lungeødem kommer det væske (ødem) i alveolene. Ved hjertesvikt vil ikke venstre hjertekammer pumpe ut tilstrekkelig av det blodet det mottar, og trykket i venstre ventrikel og venstre atrie øker, noe som gir økt trykk i lungkretsløpet. Derved øker trykket i venyler og i den venøse del av kapillærene. Filtrasjonstrykket vil øke. Dette gir interstitielt ødem. På grunn av lungenes sparsomme vevsvolum i alveolveggen lekker imidlertid væsken inn i alveolene og vil fylle disse.

E) Forklar hvordan lungeødem kan påvirke respirasjonen.

Økt væskemengde i lungene vil gjøre disse stivere og det blir tyngre å puste. Ved lungeødem vil oksygeneringen av blodet og evt. også fjerning av CO₂ bli dårligere. Tilgjengelig luftvolum for respirasjonen vil bli nedsatt i enkelte deler av lungene. Disse underventilerte områdene vil fremdeles ha blodforsyning, slik at mye blod går igjennom lungene uten å oksyneres eller miste sin CO₂ (reduert V/Q ratio). Pasienten får pustevansker (dyspnø). De ventilerte områdene av lungene vil til en viss grad kunne kompensere for den økte CO₂ men ikke for den reduserte O₂ fordi hemoglobin allerede er fullmettet. Økt partialtrykk av CO₂ vil påvirke sentrale og perifere kjemoreseptorer slik at ventilasjonen vil øke.

Eksamenskommissjonen: Zlatko Dembic (leder), Karin Toska, Inger Helene Madshus og Lars Mørkrid.