



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM4A – Høst 2011

Onsdag 9. november 2011 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet består av 3 sider

Viktige opplysninger: Oppgavesettet består av 3 deler som teller likt

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X

Del 1

Gul i huden

Gulfarge i huden og i sclera (det hvite i øyet) er et viktig symptom på at noe er galt hos disse tre pasientene: A) Et to dager gammelt barn forløst med keisersnitt etter økende Rh-immunisering hos moren under svangerskapet. B) En 52 år gammel mann som har hatt et høyt alkoholforbruk i mange år. C) En 43 år gammel kvinne som har intermitterende smerter i øvre høyre del av magen, spesielt etter måltider.

1. Gulfarge i hud og i sclera kalles ikterus. Hvilket fargestoff er det som forårsaker denne fargen? Hvordan blir dette fargestoffet dannet, metabolisert og utskilt fra kroppen hos friske mennesker?
2. Tre forskjellige hovedmekanismer som kan føre til ikterus er illustrert ved pasientene A), B) og C) ovenfor. Forklar hva som er hovedårsaken til ikterus hos hver av disse tre pasientene.
3. Leversvikt kan føre til nedsatt absorpsjon av fett og fettløselige vitaminer. Nevn de fire fettløselige vitaminene og deres viktigste funksjoner og virkningsmekanismer.
4. Tegn en skisse av leverens histologiske oppbygning. Forklar på grunnlag av skissen hvilke strukturer som avgrenser (a) en lever-lobulus, og (b) en lever-acinus.
5. Forklar på grunnlag av skissen (a) hvilke leverceller som er mest utsatt for skade ved hypoksi, og (b) hvilke leverceller som er mest utsatt for skade ved toksisk påvirkning.

Del 2

En velregulert tarm

Mange forskjellige påvirkninger (infeksjon, immunsykdom, stress, m.m) kan forstyrre normal motilitet og/eller væsketransport i tarmkanalen og forårsake bl. a. magesmerter, diare eller forstoppelse. Under normale forhold er motilitet og væsketransport (langs tarmkanalen og over tarmveggen) nøye regulert, og bidrar til effektiv nedbrytning og opptak av næringsstoffer og utskillelse fra kroppen av cellulose, bakterier og døde tarmepitelceller (samt små mengder av andre ekskresjonsprodukter) som semifast feces.

1. Beskriv en peristaltisk bevegelse i tynntarmen, inkludert kontraksjon og relaksasjon av muskellagene i tarmveggen, og forklar hvordan Cajalceller, glatte muskelceller og det enteriske nervesystem genererer peristaltiske bevegelser.
2. Hvilken rolle spiller den eksterne innervasjonen av fordøyelseskanalen for regulering av motilitet?
3. Fordøyelseskanalen behandler ca. 9 liter væske pr. døgn (ca. 2 liter fra mat og drikke pluss ca. 7 liter fordøyelsesekreter fra saliva, magesaft, galle, pankreassaft og sekreter fra tarmveggen). Angi omtrent hvor stor andel av denne væskemengden som blir absorbert i henholdsvis tynntarm og tykktarm, og hvor stor andel som forlater tarmkanalen med feces.
4. Anta at en person en dag drikker en liter rent vann ekstra. Hvordan vil dette påvirke fordøyelseskanalens væskebehandling, og hvor blir det av overskuddsvannet?
5. Hva er hovedprinsippene for absorpsjon av væske i tynntarmen, og hva slags transportmolekyler er involvert?

Del 3

Svar kort på følgende spørsmål (1-10 linjer)

- 1) Beskriv tarmens rotasjon under fosterutviklingen.
- 2) Hvilke to organer danner henholdsvis fremre og bakre vegg i bursa omentalis?
- 3) Hvor i kroppen er det anastomoser mellom *vena porta* og *vena cava* kretsløpene?
- 4) Hva menes med energiprosent (E%)?
- 5) Anta at en person inntar 88 g protein, 325 g karbohydrater, 81 g fett og 0 g alkohol pr. døgn. Forklar og gjennomfør beregningen av E% for hver stoffgruppe.
- 6) Hvilke fettløselige vitaminer gir toksiske effekter ved for høyt inntak?
- 7) Hvordan blir jern metabolisert i kroppen?
- 8) Hvor utskilles hormonet gastrin, hvilke stimuli fører til gastrinutskillelse, og hva er de viktigste effektene av gastrin?
- 9) Hvor utskilles hormonet sekretin, hvilke stimuli gir sekretinutskillelse, og hva er de viktigste effektene av sekretin?
- 10) Hvorfor kan ekskresjonen i nyrene av en svak base økes ved å surgjøre urinen?
- 11) Nevn tre faktorer som påvirker biologisk tilgjengelighet av legemidler når de gis *per os*.
- 12) Hva menes med det enterohepatiske kretsløpet, og hvilken fysiologisk betydning har det?
- 13) Hva er M-celler i fordøyelseskanalen og hva er deres funksjon?
- 14) Hvilke sykdommer er en person med alvorlig fedme disponert for å få? Nevn minst fem.
- 15) Hvilke tre muskler er ansvarlige for kjevelukning?

Det medisinske fakultet, Oslo, 2. november 2011

Signatur leder av eksamenskommissjon



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Kontinuasjoneksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM4A – Høst 2011

Onsdag 9. november 2011 kl. 09:00-14:00

Oppgavesettet består av 3 sider

Viktige opplysninger: Oppgavesettet består av 3 deler som teller likt

Hjelpemidler: Kalkulator av typen Citizen SR-270X

SENSORVEILEDNING

Del 1

Gul i huden

Gulfarge i huden og i sclera (det hvite i øyet) er et viktig symptom på at noe er galt hos disse tre pasientene: A) Et to dager gammelt barn forløst med keisersnitt etter økende Rh-immunisering hos moren under svangerskapet. B) En 52 år gammel mann som har hatt et høyt alkoholforbruk i mange år. C) En 43 år gammel kvinne som har intermitterende smerter i øvre høyre del av magen, spesielt etter måltider.

1. Gulfarge i hud og i sclera kalles ikterus. Hvilket fargestoff er det som forårsaker denne fargen? Hvordan blir dette fargestoffet dannet, metabolisert og utskilt fra kroppen hos friske mennesker?

Ikterus skyldes en unormalt høy konsentrasjon av fargestoffet bilirubin i blodet. Etter ca. 120 dagers levetid blir røde blodlegemer fagocyttert av makrofager i milten. Globin og jern blir spaltet fra hemoglobin og hemedelen blir nebrutt til bilirubin, som er fettløselig. Bilirubin blir transportert til lever bundet til albumin. Her blir bilirubin gjort vannløselig ved konjugering til glukoronsyre og utskilt som en bestanddel av gallen (sammen med små mengder ukonjugert bilirubin som holdes i løsning av gallealter). I tarmen blir bilirubin nedbrutt til andre fargede forbindelser, som delvis blir reabsorbert og deltar i det enterohepatiske kretsløpet. Mindre mengder blir utskilt i feces som sterkobilin, og i urin som urobilin.

2. Tre forskjellige hovedmekanismer som kan føre til ikterus er illustrert ved pasientene A), B) og C) ovenfor. Forklar hva som er hovedårsaken til ikterus hos hver av disse tre pasientene.

A) Hemolytisk ikterus: Økt nedbrytning av røde blodlegemer i milten fører til økt produksjon av bilirubin, som overstiger leverens kapasitet for konjugering og utskillelse hos barnet (morens lever kunne avhjelpe denne funksjonen under graviditeten). Konsentrasjon av ukonjugert bilirubin i barnets blod vil derfor begynne å stige etter fødselen. Noen studenter vil kanskje nevne at leveren hos barn i neonatalperioden ennå ikke har utviklet full kapasitet til å konjugere bilirubin. Det bør telle positivt, men hovedårsaken til ikterus ved Rh-immunisering er økt nedbrytning av røde blodlegemer i milten.

B) Intrahepatisk ikterus: Leversvikt (her alkoholisk leverskade: fettlever/hepatitt/kirrhose) fører til redusert kapasitet for konjugering og utskillelse av bilirubin. Dette fører til økt konsentrasjon av ukonjugert bilirubin i blod.

C) Ekstrahepatisk ikterus: Små gallestener (dannes i galleblæren) kan føres videre med gallen og eventuelt kile seg fast i gallegangen distalt for galleblæren og blokkere gallegangen her. Gallestase kan føre til trykkøkning, skade av leverceller og økt konsentrasjon av (både konjugert og ukonjugert) bilirubin i blodet.

3. Leversvikt kan føre til nedsatt absorpsjon av fett og fettløselige vitaminer. Nevn de fire fettløselige vitaminene og deres viktigste funksjoner og virkningsmekanismer.

Vitamin A er nødvendig for normal fosterutvikling og for en rekke av kroppens funksjoner, inkludert syn, reproduksjon, immunforsvar og epitelial differensiering. Lagres som retinol i lever. Fotoner blir absorberer av 11-cis retinal i netthinnen. I andre vev bindes retinsyre til reseptorer og regulerer genavlesning.

Vitamin D bidrar til normal konsentrasjon av kalsium og fosfat i blodet, og til vekst og vedlikehold av benvev. Vitamin D er et prohormon. Aktivers (trinn 1) i lever til 25-hydroksivitamin D (lagres) og i nyre (trinn 2) til 1,25-dihydroksivitamin D som er et hormon. Reseptorbinding regulerer genavlesning.

Vitamin E er en antioksidant (som kan binde frie radikaler og utskilles fra kroppen, eller gjendannes ved interaksjon med vitamin C som blir oksidert og utskilt). Den fysiologiske betydningen av vitamin E er ikke sikkert klarlagt.

Vitamin K er viktig for blodkoagulasjon og for dannelse og vedlikehold av benvev. (Vitamin K₁ stimulerer blodkoagulasjon og bendannelse gjennom posttranslasjonell modifisering av proteiner. Vitamin K₂ stimulerer bendannelse gjennom reseptorbinding som regulerer genavlesning.

4. Tegn en skisse av leverens histologiske oppbygning. Forklar på grunnlag av skissen hvilke strukturer som avgrenser (a) en lever-lobulus, og (b) en lever-acinus.

Skissen må vise levercelleplater, sinusoider, sentralvener, levertriader (som består av en liten arterie + en gren fra v. porta + en gallegang) og bindevev mellom triadene. (a) En leverlobulus er avgrenset av bindevevet mellom de 5-6 levertriadene som omgir en sentralvene. (b) En leveracinus er avgrenset av to levertriader og to sentralvener.

5. Forklar på grunnlag av skissen (a) hvilke leverceller som er mest utsatt for skade ved hypoksi, og (b) hvilke leverceller som er mest utsatt for skade ved toksisk påvirkning.

(a) Cellene nærmest sentralvenen. Disse cellene ligger lengst fra grenene fra leverarterien og v. porta som fører blod inn til leveren. Disse cellene blir utsatt for det laveste partialtrykket av oksygen. (b) Cellene nærmest midlinjen mellom to triader i en leveracinus. Disse cellene ligger nærmest grenene fra leverarterien og v. porta som fører blod inn til leveren. Disse cellene blir utsatt for den høyeste konsentrasjonen av toksiske stoffer.

Del 2

En velregulert tarm

Mange forskjellige påvirkninger (infeksjon, immunsykdom, stress, m.m) kan forstyrre normal motilitet og/eller væsketransport i tarmkanalen og forårsake bl. a. magesmerter, diare eller forstoppelse. Under normale forhold er motilitet og væsketransport (langs tarmkanalen og over tarmveggen) nøye regulert, og bidrar til effektiv nedbrytning og opptak av næringsstoffer og utskillelse fra kroppen av cellulose, bakterier og døde tarmepitelceller (samt små mengder av andre ekskresjonsprodukter) som semifast feces.

1. Beskriv en peristaltisk bevegelse i tynntarmen, inkludert kontraksjon og relaksasjon av muskellagene i tarmveggen, og forklar hvordan Cajalceller, glatte muskelceller og det enteriske nervesystem genererer peristaltiske bevegelser.

Hovedelementet i en peristaltisk bevegelse er en ringformet innsnøring av tarmlumen som beveger seg langs tarmen og skyver bolus foran seg i retning mot anus. Det eksterne sirkulære muskellag kontraheres oralt for bolus og relakseres analt for bolus. Områdene med kontraksjon og relaksasjon beveger seg i oral-til-anal retning. Samtidig kontraheres det eksterne langsgående muskellag nær bolus og relakseres lenger analt slik at tarmveggen "trekkes" tilbake over bolus. Disse kontraksjonsmønstrene bidrar sammen til å forflytte bolus i anal retning. (Under fordøyelse er de peristaltiske bølgene korte og styrken er moderat, under faste opptrer lengere og kraftigere peristaltiske bølger.)

Cajalcellene har pacemakeraktivitet og deres spontane elektriske rytme (BER) brer seg til nærliggende glatte muskelceller via gap junctions. Det er også gap junctions mellom muskelcellene. BER er svingninger i membranpotensialet (slow waves) som har en konstant frekvens (ca. 12 pr. minutt i tynntarm), men variabel amplitude. Kontraksjoner med varierende styrke kan utløses ved at mekanisk utspiling, lokale hormoner eller autonome nervefibrer påvirker nevroner i det enteriske nervesystem og bidrar med ytterligere depolarisering slik at membranpotensialet passerer terskelen og genererer ett eller flere aksjonspotensialer på toppen av hver bølge. Lokale nervecellekretser i plexus submucosus og plexus myentericus, som er bygget opp av nevroner med lange eller kort aksoner og med eksitatorisk eller inhibitoriske virkning, er ansvarlige for de motoriske programmene som generer peristaltiske bevegelser som svar på lokal utspiling.

2. Hvilken rolle spiller den eksterne innervasjonen av fordøyelseskanalen for regulering av motilitet?

Preganglionære parasympatiske og postganglionære sympatiske fibre innnærer nevroner i det enteriske nervesystem. Perifere autonome nerver fører i tillegg mange afferente (sensoriske) fibre fra tarmvegg til reflekssentre, til dels i prevertebrale ganglier, men først og fremst i ryggmargen og i høyere avsnitt av sentralnervesystemet. Den eksterne innervasjonen samordner motiliteten til fjerntliggende deler av fordøyelseskanalen og tilpasser motiliteten til organismens behov (f. eks. de ulike motilitetsmønstrene i ventrikkel, tynntarm og tykktarm som kan observeres i tilslutning til måltider eller faste). Disse bevegelsesmønstrene er påvirkelige av både lokale og sentralnervøse faktorer.

3. Fordøyelseskanalen behandler ca. 9 liter væske pr. døgn (ca. 2 liter fra mat og drikke pluss ca. 7 liter fordøyelsessekreter fra saliva, magesaft, galle, pankreassaft og sekreter fra tarmveggen). Angi omtrent hvor stor andel av denne væskemengden som blir absorbert i henholdsvis tynntarm og tykktarm, og hvor stor andel som forlater tarmkanalen med feces.

Den klart største andelen absorberes i tynntarm (ca. 7 liter), og nesten alt det resterende i tykktarm (nær 2 liter). Bare en liten andel (ca. 100 ml) går ut med feces pr. døgn. Det betyr at tarmen absorberer nær 99% av all væske som blir tilført pr. døgn (0,1 / 9 eller ca. 1% går ut med feces).

4. Anta at en person en dag drikker en liter rent vann ekstra. Hvordan vil dette påvirke fordøyelseskanalens væskebehandling, og hvor blir det av overskuddsvannet?

Hovedpoengene er at den ekstra literen med rent vann blir absorbert i tarmen, og at nyrene skiller ut overskuddsvannet i form av fortynnet urin. Vanninnholdet i feces blir ikke påvirket. Fordøyelseskanalens reservekapasitet for absorpsjon av vann er så stor at resultatet kan bli hyponatremi hvis inntaket overstiger nyrenes kapasitet til å skille ut vann. (Hvis personen er dehydrert på forhånd, kan det ekstra vanntilskuddet delvis gå med til å korrigere dette. Hvis personen starter et tungt muskelarbeid, kan det ekstra vanntilskuddet delvis forlate kroppen som svette og som vandamp i ekspirasjonsluft; avhengig av aktivitetsnivå, lufttemperatur og luftfuktighet).

Under ellers like forhold vil et ekstra inntak av rent vann fortynne væsken i tarmlumen, og føre til en økt diffusjon av vann fra tarmlumen til blod inntil overskuddet av vann i lumen er absorbert. Det meste av denne absorpsjonen skjer i tynntarmen. (Det har praktisk interesse at redusert vanninnhold i feces er vanlig i forbindelse med forlenget oppholdstid av tarminnhold i tykktarmen. Forstoppelse kan ikke korrigeres ved og drikke mer vann, men ved spise mer fiber (som stimulerer motiliteten og reduserer oppholdstiden i tykktarmen)).

5. Hva er hovedprinsippene for absorpsjon av væske i tynntarmen, og hva slags transportmolekyler er involvert?

Sekresjon og absorpsjon er i lokalisert til henholdsvis krypter og totter, og kan derfor foregå samtidig og reguleres separat. Absorpsjon av vann skyldes osmotiske krefter sekundært til transport av Na^+ og Cl^- på grunn av konsentrasjonsgradienten for Na^+ , som blir skapt av $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ i den basolaterale membranen i tarmcellene. Vann passerer i hovedsak mellom cellene og ikke gjennom dem.

Fra lumen går Na^+ inn i cellen gjennom den apikale membranen sammen med glukose (symport), ulike aminosyrer (symporter), i bytte mot H^+ (antiport), eller sammen med Cl^- (symport) eller sammen med K^+ og 2 Cl^- (symport). Cl^- kan gå inn i bytte mot HCO_3^- (antiport).

Basolateralt fraktes Na^+ ut av cellen av $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ mot sin konsentrasjonsgradient, mens Cl^- diffunderer ned sin konsentrasjonsgradient gjennom Cl^- kanaler eller via $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ utveksling eller passiv K^+/Cl^- kotransport. Kapillærene i tarmtottene er fenestrerte og har stor permeabilitet for både vann og ioner. Blodstrømmen i kapillærene frakter vann og ioner bort fra tarmveggen etter absorpsjonen.

Del 3

Svar kort på følgende spørsmål (1-10 linjer)

- 1) Beskriv tarmens rotasjon under fosterutviklingen.

Tarmen roterer 280 grader mot klokken med forbindelsen til plommsekken som akse (sett forfra). Det fører til at tykktarmen blir liggende foran og over tynntarmen med colon ascendens til høyre i buken og appendix i nedre høyre kvadrant.

- 2) Hvilke to organer danner henholdsvis fremre og bakre vegg i bursa omentalis?

Ventrikkel og pankreas.

- 3) Hvor i kroppen er det anastomoser mellom vena porta og vena cava kretsløpene?

Nedre del av øsofagus, nedre del av rectum, rundt umbilicus, bakre bukvegg

- 4) Hva menes med energiprosent (E%)?

Andeler av kostens totale energiinnhold som kommer fra protein, karbohydrater, fett og alkohol.

- 5) Anta at en person inntar 88 g protein, 325 g karbohydrater, 81 g fett og 0 g alkohol pr. døgn. Forklar og gjennomfør beregningen av E% for hver stoffgruppe.

Utregningen foregår i tre trinn:

(i) Energimengde fra hvert næringsstoff (energitetthet x inntatt mengde)

(ii) Total energimengde (summen av energimengdene i punkt (i))

(iii) Energiprosent (energiinnhold fra hvert næringsstoff / total energimengde x 100)

*(i) Protein: 17 kJ/g x 88 g = 1496 kJ, eller ca. 1500 kJ
Karbohydrater: 17 kJ/g x 325 g = 5525 kJ, eller ca. 5500 kJ
Fett: 37 kJ/g x 81 g = 2997 kJ, eller ca. 3000 kJ*

(ii) SUM: 10018 kJ, eller ca. 10000 kJ

*(iii) Protein: 1500 / 10000 = 0,15, eller 15 E%
Karbohydrater 5500 / 10000 = 0,55, eller 55 E%
Fett: 3000 / 10000 = 0,30, eller 30 E%*

- 6) Hvilke fettløselige vitaminer gir toksiske effekter ved for høyt inntak?

Vitamin A og D.

- 7) Hvordan blir jern metabolisert i kroppen?

Absorpsjon i tynntarm, transport bundet til transferrin i blod til alle celler, inkludert benmargceller som syntetiserer hemoglobin. Når erythrocytter nedbrytes i milten, går det meste av jernet tilbake til benmargen, normalt jerntap skjer via celler som avstøtes fra tarm og hud, og fra livmorslimhinnen sammen med menstruasjonsblødninger.

- 8) Hvor utskilles hormonet gastrin, hvilke stimuli fører til gastrinutskillelse, og hva er de viktigste effektene av gastrin?

Fra G-celler i antrum i magesekken.

- Impulsaktivitet i parasympatiske fibre til antrumdelen av ventrikkelen.
Sekresjon av H^+ fra parietalceller (og histamin fra enterokromaffin-liknende celler i corpus, regulering av vekst av mukosa).*
- 9) Hvor utskilles hormonet sekretin, hvilke stimuli gir sekretinutskillelse, og hva er de viktigste effektene av sekretin?
- Fra endokrine celler i veggen av duodenum.
Produkter fra protein-nedbrytning, og H^+ fra magesekken.
Øker sekresjonen av HCO_3^- fra pankreas, hemmer sekresjonen av H^+ fra magesekken*
- 10) Hvorfor kan ekskresjonen i nyrene av en svak base økes ved å surgjøre urinen?
- Når urinen surgjøres, vil mer av basen foreligge i ionisert tilstand, og den vil ikke kunne reabsorberes ved passiv diffusjon i samme grad som når urinen har tilnærmet nøytral pH.*
- 11) Nevn tre faktorer som påvirker biologisk tilgjengelighet av legemidler når de gis *per os*.
- Ufullstendig absorpsjon, aktiv utpumpning til tarmlumen, første-passasje-metabolisme.*
- 12) Hva menes med det enterohepatiske kretsløpet, og hvilken fysiologisk betydning har det?
- Reabsorpsjon (90-95%) av gallesalater fra tynntarmen, transport til leveren gjennom v. porta og ny sekresjon. Tillater gjenbruk opptil 4 ganger under fordøyelsen av et stort og fettrikt måltid. Øker kapasiteten til å fordøye og absorbere fett (og reduserer kapasiteten for ekskresjon av kolesterol med feces).*
- 13) Hva er M-celler i fordøyelseskanalen og hva er deres funksjon?
- Spesialiserte epitelceller som transporterer antigener fra tarmlumen til det lymfoide vevet i tarmmukosa. Finnes i Peyerske plakk i tynntarmen.*
- 14) Hvilke sykdommer er en person med alvorlig fedme disponert for å få? Nevn minst fem.
- Diabetes type II
Hypertensjon
Hjerteinfarkt
Hjerneslag
Gallesten
Slitasjegikt
Urinsyregikt
Søvnforstyrrelser
Depresjon
Visse kreftformer*
- 15) Hvilke tre muskler er ansvarlige for kjevelukning?
- M. masseter, m. temporalis anterior, m. pterygoideus medialis.*