

# Homeostase

## Embryologi

Nyrerne er udviklet fra nefrogene kam, der er en fortykkelse i intermedieære mesoderm på coelomhulens bagvæg.

3 let overlappende nyresystemer anlægges i en cranial-caudal sekvens i det intrauterine liv hos mennesket:

- *Pronefros*
- *Mesonefros*
- *Metanefros*

**Pronefros** er repræsenteret som 7-10 tætte celleklynger i cervicalregionen og forsvinder i den 4. uge undtagen dens udførselsgang, der opnår forbindelse med cloaca.

**Mesonefros** første tubuli opstår ud fra de øvre thoracale til de øvre lumbale segmenter i 4. uge. Under væksten forlænges mesonefros og danner en glomerulus i sin mediale ende. Hver mesonefros's tubulus danner omkring glomerulus en Bowmansk kapsel og sammen udgør disse strukturer en corpusculum renis. Mesonefros bruger den samme udførselsgang som pronefros, som nu kaldes ductus mesonefricus. Mesonefros tilbagedanner ved udgangen af anden måned. Ductus mesonefricus hos manden udvikles til fraførende sædveje og hos kvinden forsvinder den.

**Metanefros** er den blivende nyre i bækkenet, der opstår i 5. uge. Samlerør udvikles fra ureterknoppen, der er en udvækst på ductus mesonefricus, der mødes bagtil med metanefros. Ureterknoppen dilateres, og der dannes den primitive pelvis renalis. Herfra udvikles calyces majores, der deler sig til calyces minores på vej ind i nyren. Disse bygges videre til tubuli og til sidst til samlerørene. Corpusculum renis og samlerørene tilsammen danner et nefron.

Nyren udvikles sig altså fra 2 kilder: a) metanephrisk mesoderm, som danner de excretoriske enheder, og b) ureterknoppen, som danner samlerørssystemet.

Kroppens vækst bevirker at nyren vandrer kranielt i abdomen. Den træder i funktion i 12. uge. Den danner urin ud i amnionvæsken, som drikkes af fosteret. Fra fosterets tarmkanal reabsorberes stoffer udskilt med urinen over i blodet. Affaldsstoffer udskilles via placenta, dvs. at placenta er fosterets nyre.

Ductus mesonefricus munder caudalt i cloaca; i 4-7 uge deler septum urorectale cloaca i **canalis analis** og **sinus urogenitalis**.

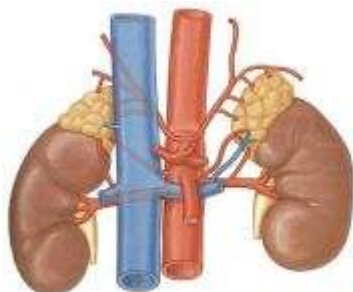
Sinus urogenitalis kan deles i primitive sinus urogenitalis og definitive sinus urogenitalis.

Fra primitive sinus urogenitalis udvikles urinblæren. Hos manden dannes pars prostatica og pars membranacae urethra ud fra det pelvine afsnit af sinus urogenitalis under blæren.

Fra definitive sinus urogenitalis dannes urethra i penis hos manden og vestibulum vaginae, gl. vestibulares og nederste del af vagina hos kvinden.

Af anomalier nævnes der dobbelt pelvis, dobbelt urether, cystenyre, hesteskonyre (sammenvoksning af de nedre nyrepoler) og kagenyre (sammensmeltning).

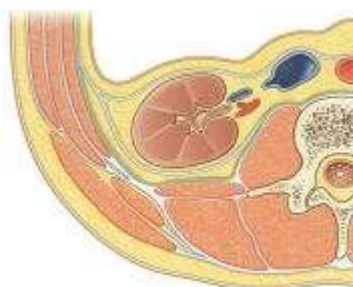
## Anatomi og histologi



Urinvejene består af nyrerne, **renes**, 2 urinledere, **ureteres**, urinblæren, **vesica urinaria** og urinrøret, **urethra**.

De 2 bønneformede nyrer ligger i bageste bugvæg, under peritoneum, en på hver side af columna. Nyrerne består af en ydre rødlig småkornet bark og en indre stribet marv. Marven indeholder 8 pyramider, som hver har en bred basis ud mod barken, mens spidsen af pyramiden, papillen, ender nederst i marven i calyx minor. Barken omgiver marv fuldstændig og sender udløbere, columnae renales, ind mellem pyramiderne. Papillen har mange små åbninger ca. 250 og gennem disse tømmes den færdige urin ud i calyx minor i nyrebækkenet. Dette gennemhullede område benævnes area cribrosa. Fra nyrebækkenet afgår urinlederen til urinblæren, hvor urinen oplagres midlertidigt. Blæren tømmes ved vandladningen via urinrøret, urethra.

Nyren er omgivet af en tynd stærk kapsel af et kollagent bindevæv, capsula fibrosa, der er løst bundet og letafløselig.



Nyren og binyren ligger i en fælles fasciologe, fascia renalis, der er derivedet fra fascia transversalis. Ved nyrens laterale kant spalter fascien sig i to tynde blade, der beklæder nyrens for- og bagflade. Ud for nyrens mediale rand mødes de to blade igen og forenes i nyrekarrernes adventitia. Superiort smelter de to blade sammen over binyren til fascia diafragmatica. Inferiort smelter de blade ikke sammen. Det bageste fascieblad fortsætter i fascia iliaca; det forreste blad forsvinder i det retroperitoneale bindevæv.

Mellem nyrekapslen og fascia renalis findes der fedtvæv, det perirenale fedtvæv. Udenfor fascia renalis findes der også fedtvæv, det pararenalt fedtvæv. Kaudalt er fedtvævet rigeligt og fungerer som en prop. Nyrebækkenet, **pelvis renalis**, udgør den øvre udvidede del af ureter. Den udgør sammen med a. og v. renalis nyrestilken, der afgår fra hilum renalis fra den mediale kant. Denne fortsætter inden i nyren i et fedtrigt hulrum, **sinus renalis**, hvori pelvis grener sig i **2-3 calyces majores**. Disse forgrener sig videre i **8 calyces minores**, der har kontakt til area cribrosa. I pelvis renalis findes kemoreceptorerne, der responderer på høje niveau af kalium og H<sup>+</sup>.

Højre nyre har relation til hepar, suprarenalis, flexura hepatica, duodenum, colon ascendens og tyndtarm. Venstre nyre har relation til ventriklen, milten, pancreas, flexura splenica, colon descendens og jejunum.

**Nefronet** udgør den funktionelle enhed (urinproducerende enhed) af nyren, og der er ca. 1 million af dem i hver nyre. Hvert nefron består af et kapillærnøgle, glomerulus (filtrationssystem), og et rørsystem, tubuli. Tubulussystemet begynder ved glomerulus og ender som samlerør, der tømmer den færdige urin over i nyrebækkenet.

Glomerulus er en del af corpusculum renis og udgør den første udvidede del af nefronet. Den er afrundet og ca. 200 µm, der omslutes af en 2-laget kapsel, den Bowmanske kapsel.

**Glomeruli** findes kun i cortex og ligger i 2 lag i cortex. Et ydre kortikalt lag med et relativt kort rørsystem, og et indre juxtamedullært lag nær nyremarven med et langt rørsystem, der når langt ned i papillerne og udgør 10-15 %. De spiller en stor rolle i at skabe osmotisk gradient i marven og er med til at opkoncentrere urinen. Kapslens ydre lag, det parietale lag, danner den ydre afgrænsning af nyrelegemet. Det består af enlaget pladeepithel, der hviler på en basalmembran. I urinpolen går den over til tubulusepithel i proximale tubulus. I karpolen går den over til det indre lag, det viscerale lag, beklæder kapillærene i glomerulus og består af et enkelt lag af epithelceller, der betegnes podocytter. Podocytter har cellelegemet, hvorfra afgår der primære processer, der forgrener sig op i sekundære og tertiære processer. Herfra afgås fodprocesser, pediculi, og hviler på basallamina. Rummet imellem det parietale og viscerale lag betegnes urinrummet.

Interstitielle bindevæv i cortex indeholder fibroblaster, der producerer **erythropoietin (EPO)**, der stimulerer erythropoiesen i knoglemarven.

Interstitielle bindevæv i medulla indeholder også fibroblaster, der betegnes lipid-læssede interstitielle celler. De producerer blodtrykssænkende lipider, prostaglandin-E2 (vasodilatator), der øger udskillelsen af natrium.

**Mesangialregionen** er det aksiale område af glomerulus, hvorfra kapillærslyngerne udgår. Den består af mesangialceller, der er indlejret i en løs mesangialmatrix, som de selv producerer. De er stærkt fagocyterende, og menes at rense basallamina for antigen-antistofkomplekser, som ofte ses ved glomerulonefritis. De menes også at have receptorer for angiotensin-II og kontraherer sig. Desuden menes de at afstive kapillærene.

**Filtrationssystemet** udgøres af glomeruli og ved filtrationsprocessen, den glomerulære filtration, dannes der et ultrafiltrat af blodplasmaet, dvs. en væske med sammensætning som plasma.

Ved **den glomerulære filtrationsbarriere** forstås den vævsbarriere, der fungerer som filter ved dannelsen af ultrafiltrat. Filtrationsbarrieren adskiller blodet i de glomerulære kapillærer fra kapselrummet og består af kapillærendothelet, basallamina og filtrationsspalterne mellem fodprocesser.

**Kapillærendothelet** har fenestrationer med en diameter på ca. 70 nm, der er lukket af diafragma.

**Basallamina** er ca. 300 nm tyk (fortykket yderligere ved sygdommen sukkersyge). Den består af 3 lag:

- *Lamina rara interna*
- *Lamina densa (elektrontæt)*
- *Lamina rara externa*

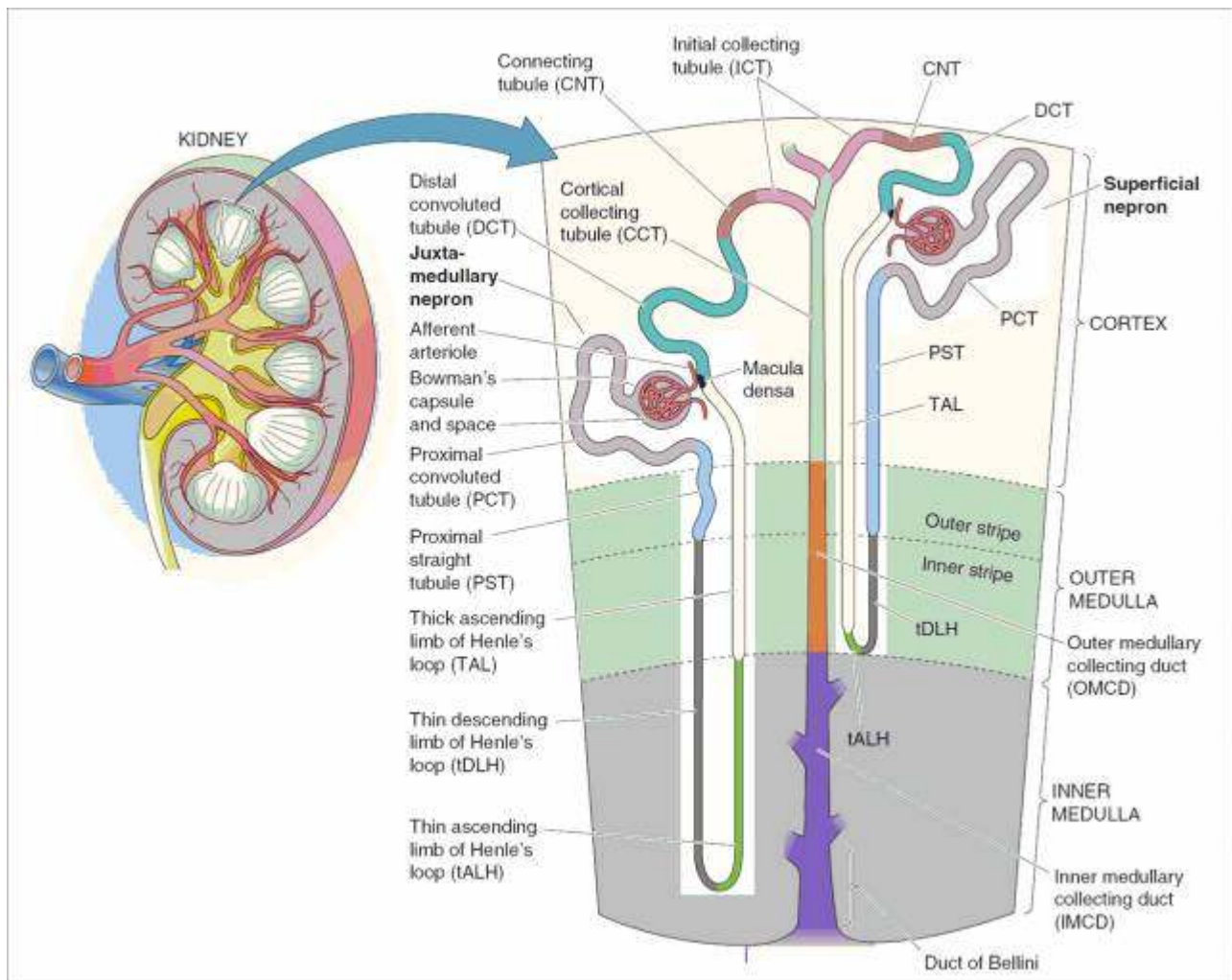
**Lamina densa** består af et filamentøst netværk af type-IV-kollagen samt laminin og virker som filter for større molekyler. Der forekommer heparansulfat i de laminae rarae, der tilfører negativ ladning til basallamina.

Fodprocesserne har filtrationsspalter med bredde på ca. 35 nm, hvor en filtrationsspaltemembran spænder sig mellem.

Fodprocesserne har udviklet glykocalyx, der indeholder glykoproteiner, som også er stærkt negativt ladede. Barrieren holder blodets store molekyler som proteiner tilbage ved filtrationen, mens vand og mindre molekyler som ioner passerer igennem. Passagen er afhængigt af molekylernes størrelse, ladning og form. Ultrafiltratets sammensætning ændres gennem det tubulære system, idet tubuluscellerne dels selektivt reabsorberer substanser fra tubuluslumen, den tubulære reabsorption, dels secernerer substanser fra kapillærblodet ud i tubuli, den tubulære sekretion. Slutproduktet af disse processer er urin.

Tubulusepithelet hviler på en basalmembran. På grundlag af epithelcellernes struktur og funktion opdeles tubulussystemet i følgende dele:

**Proximale tubuli, den snoede del:**



**Den snoede del af proximale tubuli** ligger i cortex, hvor epithellet består af lave cylindriske celler og har børstesøm dannet af lange tætpakkede mikrovilli. Zonulae occludentes mellem cellerne er ret utætte, så vand og elektrolytter frit kan passeres igennem. Cellerne indeholder mitokondrierne, golgi-kompleks samt

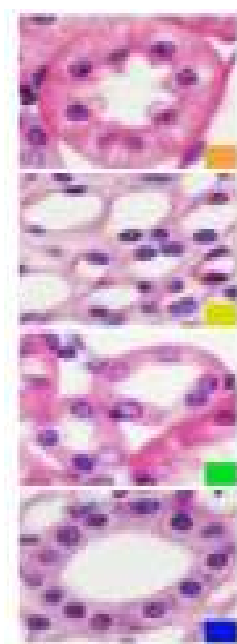
både ER og SER. De indeholder også lysosomer og i den apikale cytoplasma ses mange clathrin-coatede pits og små vesikler samt tubulære struktur, apikale tubuli. Disse coatede pits, vesikler og lysosomer samt apikale tubuli udgør tilsammen det såkaldte endocytoseapparat, der er engageret i proteinabsorption.

I proximale tubuli reabsorberes ca. 70 % af den filtrerede mængde vand, natrium, kalium, calcium,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$  og klorid. Vandet følger med via osmose gennem aquaporin-1, der findes konstitutivt i de proximale tubuli samt i det descenderede segment i Henles slynge. Aminosyrer og glukose reabsorberes via symport med natrium, SGLT 2 og 1 hhv. S1 og S3. Calcium bliver optaget via apikale kanaler og basolateral  $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -antiport og ATP-drivende  $\text{Ca}^{2+}$ -pumpe og via solvent drag og paracellulære mekanisme. Der reabsorberes ligeledes en stor del af filtrerede  $\text{HCO}_3^-$  via basolaterale  $3\text{HCO}_3^-/\text{Na}^+$ -symport (NBC) i S1 og  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -antiport i S3 og udskiller  $\text{NH}_4^+$  for at regulere syre/base-balance ( $\text{H}^+$  udskilles til lumen via  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -antiport og  $\text{H}^+$ -ATPasen). Den reabsorberede væske er isoosmolære, men sammensætningen ændres betydeligt pga. reabsorption af de ovennævnte stoffer. Urinstof bliver også reabsorberet her via diffusion transcellulært pga. vandreabsorption, paracellulært og via solvent drag.

Henle slynge er det hårnåleformede afsnit af nefronet, som strækker sig fra barken til marven og består af 3 dele:

- *Proximale tubuli, den lig del*
- *Det tynde segment*
  - *Tynd descenderende segment*
  - *Tynd ascenderende segment*
- *Tyk ascenderende segment (TAL)*

Cellerne er her afladede og holdes sammen af juxtaluminale zonulae occludentes. Luminalt findes korte mikrovilli.



- o Proximale tubuli
- o Tynd segment af Henle slynge
- o TAL
- o Distale tubuli

**Proximale tubuli, den lig del:**

Den lige del, pars recta, af proximale tubuli danner den første del af Henle slynge.

**Tynd descenderende segment:**

Det tynde segment ligger i ydre og indre medulla. Det er beklædt med et afladet epithel med en aflang kerne. Den har også aquaporin-1 ligesom proximale tubuli. Der sker 10 % reabsorption af vand, men ingen reabsorption af natrium. Tubulusvæsken er derfor hyperosmolær. Her foregår sekretion af urinstof via diffusion gennem UT2.

**Tynd ascenderende segment:**

Den ligger i indre medulla. Her foregår reabsorption af NaCl og kalium (20 %) ved en passive proces, da koncentrationen er højere i tubuli end i interstitset pga. vandabsorption i decenderende tubuli. Her foregår sekretion af urinstof via diffusion gennem UT2.

### ***Tyk ascenderende segment (TAL):***

Det tykke ascenderende tubuli er den lig del af den distale tubulus, pars recta, og ligger i ydre medulla og cortex. Cellerne er lave kubiske. Pars recta vender tilbage til sit eget corpusculum renis, som den kommer i direkte kontakt med og hvor den danner macula densa.

Den er impermeabelt for vand, men der sker aktiv reabsorption af natrium og andre ioner (20 %) via paracellulære og transcellulære mekanisme. Dette gør tubulusvæsken mere hypoosmolær i forhold til plasma, når den er nået til pars convoluta i den distale tubulus. Ved transcellulære mekanisme foregår NaCl-reabsorption ved hjælp af apikale Na/K/Cl-symport og transporteres til blodet ved hjælp af basolaterale Na/K/ATP-pumpen og Cl-kanaler. Ca<sup>2+</sup> reabsorberes via apikale kanaler og paracellulært, Mg<sup>2+</sup> via solvent drag og paracellulært og HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> absorberes også her via basolaterale HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl-antiport.

### ***Distale tubuli, den snoede del:***

Pars convoluta strækker sig fra macula densa til samlerøret. Den ligger i cortex. Cellerne er kubiske. Der er ingen børstesøm, men der findes mikrovilli. Cytoplasmaet indeholder mitokondrier og en del lysosomer. Den indeholder ikke vandkanaler. Derimod sker der stadig en reabsorption af NaCl (10 %) med yderligere fald i osmolariteten af tubulusvæsken til følge. Denne tubuli er vigtigt for calcium reabsorption via apikale ECaC og basolaterale Ca<sup>2+</sup>/3Na<sup>+</sup>-antiport.

### ***Cortikale og medullære samlerørene:***

Cellerne her er kubiske med rund kerne. På den apikale overflade findes der 2 slags celler:

- Hovedceller: her forekommer aquaporin-2, reguleret af ADH.
- Indskudsceller: der er to slags, alfa og beta. Indskudsceller aftager i retning mod medulla og forsvinder helt i den indre medullære zone.

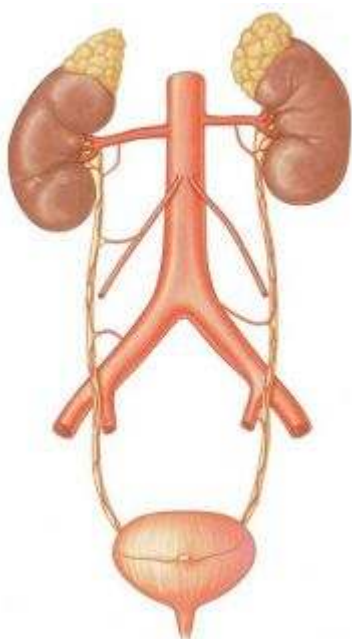
I de cortikale samlerør reguleres den endelige natriumudskillelse ved påvirkning af hovedcellerne med aldosteron ved at øge mængden af basolaterale Na/K-ATPasen og antallet af apikale natrium-ionkanaler. Der øges reabsorption af natrium via ENaC og udskiller kalium og H<sup>+</sup> via K/H-ATPasen og H<sup>+</sup>-ATPasen. Koncentreringen af urin finder sted her, idet vandpermeabiliteten af disse er meget høj som følge af tilstedeværelse af aquaporin-2. Mængden af dem er her underlagt af neurohypofysens regulering af antidiuretisk hormon, ADH.

Her er også høj permeabilitet af urea, der bliver optaget ved diffusion gennem apikale UT1 og basolaterale UT4. UT1 stimuleres af ADH. UT3 findes i den descenderende vasa recta, hvor den modtager urinstof fra lumen.

alfa-indskudsceller reabsorberer HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, gør urinen sur (4,5-6), mens beta-indskudsceller omvendt sekreterer HCO<sub>3</sub><sup>+</sup>.

ANP har også regulerende virkning på natriumudskillelsen i de cortikale samlerør, idet den hæmmer reabsorption af natrium.

I den indre del af medulla løber samlerørene sammen og danner det sidste stykke, ductus papillaris, der gennemløber papillen og udmunder på denne, hvorved area cribrosa dannes.



Hver nyre modtager **a. renalis** direkte fra aorta, der i hilum deles i 5 segmenter. Disse **segmentarterier** deles videre i **interlobæarterier**, der afgiver grene i sinus. De interlobæarterier deles yderligere op i **aa. arcuatae**, der løber i bue langs basis af pyramiden, dvs. nær den cortico-medullære grænse. Aa. arcuata ender som **interlobulæarterier** i nyrekapslen, som til sidst afgiver **afferente arterioler**, der forsyner glomeruli. Afferente arterioler fortsætter ikke i venoler, men i stedet for i en **efferent arteriole**, der deler sig i et nyt kapillærnet. Den omgiver tubulussystemet, **de peritubulære kapillærer**, og leverer oxygen og ernæring til tubuli. Fra a. arcuata afgår der desuden grene til juxttaglomerulære lag, hvor de fortsætter i karbundet med descenderende **vesa recta** ned i medulla, der til sidst tømmer sig i **interlobulærvener** og ender i **vv. arcuatae**. Vv. arcuata samles i **interlobærvener**, der forenes i **v. renalis** og munder i **v. cava inferior**.

Selvom nyrerne vejer mindre end 0,5 % af total kropsvægt, modtager de omkring 20 % af hjertevolumen (1 L/min). Det er kun ca. 10 % af blodet der løber til medulla, for ellers vil der ske en udvaskning af osmolytter i det hyperosmolære interstitset.

Lymfekar fra nyren ender i Inn. lumbales langs aorta; i bækkenet til Inn. iliaci.

Nerverne kommer fra plexus coeliacus, overvejende sympatiske adrenerge, mens n. vagus bidrager med parasympatiske cholinerge. De følger arterierne. De sympatiske nervefibre kommer fra T10-L1 og de parasympatiske fra S2-S4.

Sympatisk stimulation har 3 effekter:

- *Vasokonstriktion*
- *Øger natrium reabsorption*
- *Renin sekretion*

Urinen passerer fra **area cribrosa** på papillerne ud i **calyces minores**. Herfra fortsætter den i **calyces majores**, hvor de samles til **pelvis renalis**, der fortsætter i ureter til blæren.

I ureteret finder man typisk 3 snævre steder:

- *Ved overgang fra pelvis renalis*
- *Ud for linea terminalis*
- *Ved passage gennem blærevæggen*

Uretervæggen består af 3 lag:



- Tunica mucosa (slimhinden er beklædt med overgangsepithel (urothel); lamina propria består af tæt kollagent bindevæv)
- Tunica muscularis (består af et indre longitudinelt og et ydre cirkulært lag af muskelceller; i den nederste del af ureter findes der yderligere et ydre longitudinelt muskellag)
- Tunica adventitia

Blodforsyningen til ureter stammer fra nærliggende arterier. Nerveforsyning kommer fra plexus uretericus. Den sympaticus innervation kommer fra segmenterne T10 – L1. Parasympaticus stammer fra S2 - S4. Ureter munder i blæren og har et skråt forløb gennem blærevæggen. Her er ingen klap. Når blæren kontraherer sig under blæretømning, afklemmes ureter og dermed forhindrer reflux.

Ved vandladning udløses refleksen ved stimulation af strækreceptorerne i blærevæggen ved blærens fyldning. Afferente impulser passerer fra blærevæggen, især gennem de pelvine splanchniske nerver til et vandladningscenter i 2-4 sacrale segmenter af medulla spinalis. Efferente impulser forlader samme segmenter af medulla spinalis og når blærevæggen som præsympatiske ganglier, der danner synapser med postsympatiske ganglier i blærevæggen. Samtidigt afslappes m. sphincter urethrae, som innerveres af n. pudendus. Ved kontraktion af m. detrusor antager trigonum form som en rende. I vandladningens slutfase medfører kontraktion af bugmuskler og diafragma fuldstændig tømning af blæren og efterlader ingen residualurin.

## Fysiologi

### Funktion af nyrer

Nyrerne har 3 hovedfunktioner: Filtration, reabsorption og sekretion

- Fjernelse af metaboliske produkter (udskillelse af urinstof efter proteinmetabolisme, urinsyre efter purinmetabolisme og kreatinin efter muskelmetabolisme) og giftstoffer fra blodet, og galden ved nedbrydningen af hæmoglobin. Nyrerne sikrer samtidigt, at særlige vigtige stoffer som glukose, aminosyrer og proteiner ikke tabes gennem urinen, men reabsorberes.
- De spiller en homeostatisk rolle ved at regulere den ekstracellulære væskevolumen og den totale vandmængde i organismen; elektrolytbalance (natrium, kalium, calcium, magnesium, klorid, bikarbonat og sulfat) og syre/base-balance (udskillelse af H<sup>+</sup> ved syre-overskud og HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ved base-overskud).
- De producerer hormoner, der er involveret i erythrogenese (erythropoietin) og regulering af blodtryk og blodflow (renin). De producerer aktiv form for vitamin D, prostaglandiner, endothieler og bradykininer.
- De har også en funktion under langvarig sult, da den omdanner aminosyrer til glukose.

### Hydrostatisk og kolloidosmotisk tryk

Den drivende kraft ved dannelse af ultrafiltratet er trykforskellen mellem glomeruluskapillær og kapselrummet. Denne trykforskel er ca. 10 mm Hg og betegnes det effektive filtrationstryk.

Det hydrostatiske tryk (PGC = 50 mm Hg) i kapillærer tillader glomerulære filtration, hvor det osmotiske tryk ( $\pi_{GC}$  = 25 mm Hg) fra samme kapillærer og det hydrostatiske tryk (PGC = 10 mm Hg) i Bowmanske



kapslen modsætter det. Glomerulær ultrafiltration afhænger af ultrafiltrations coefficient (Kf) og Starlingkræfter:

$$GFR = Kf \times [(PGC - PBS) - (\pi GC - \pi BS)]$$

Trykket i glomeruluskapillærene er højere end kapillærtrykket andre steder i organismen. Dette skyldes den afferente arteriole, der udøver mindre modstand end andre arterioler, og modstanden mod væskestrømmen er større i den efferente arteriole end i venolerne. Det betyder at det er vanskeligere for blodet at komme ud af glomeruluskapillærene end af andre kapillærer i organismen.

### Glomerulære Filtration Rate (GFR) og Clearance

Den glomerulære filtrationshastighed fortæller om, hvor meget væske der filtreres gennem nyrene per tidsenhed. Kender man den gennemsnitlige koncentration af stoffet X i plasma og i den færdige urin, samt diuresens størrelse, kan GFR beregnes som følgende:

$$GFR = V \times U_x / P_x$$

Ved sådanne beregninger har man fundet ud af, at GFR er 125 ml/min eller 180 L/dag hos en person der vejer 70 kg (en normal værdi for et hankøn, for et hunkøn er det 110 ml/min).

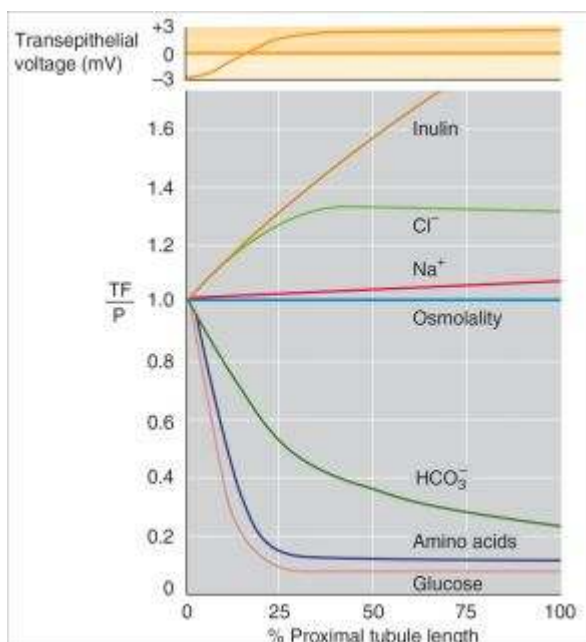
Clearance er et udtryk for nyrenes evne til at rense blodet for forskellige stoffer. Clearance for et stof angiver, hvor mange ml plasma der renses fuldstændigt for stoffet gennem urinen i løbet af et minut.

$$C_x = V \times U_x / P_x$$

For at clearance for et bestemt stof bliver lig GFR, skal stoffet opfylde følgende krav:

- Stoffet skal frit filtreres gennem membranen.
- Stoffet må ikke være proteinbundet i plasma.
- Stoffet må hverken blive reabsorberet eller secerneret i det tubulære system.
- Stoffet udskilles i urinen med samme hastighed som den filtreres.

I klinikken bruger man kreatinin til clearance, der giver en nogenlunde nøjagtig resultat. Fordelen ved kreatinin er, at den findes naturligt i blodet. Ulempen er at kreatinin også secerneret i nogen grad i tubuli. Dvs. den udskilte mængde overstiger den filtrerede mængde med ca. 10-20 %.



Ved nedsat nyrefunktion vil raske nefroner kompensere med hypersekretion af kreatinin. Dette vil begrænse validiteten af en blodprøve.

Praktisk kan man beregne GFR på følgende måde:

$$GFR = 0,8 \times C_{kreatinin}$$

Yderligere ved kreatinin clearance skal man være i steady-state tilstand. Dvs. man må ikke have feber, en tilstand hvor man forbrænder proteiner eller spise stegt kød, der kan give falske værdier. Derfor tager man ofte en måling fra en døgnurin, hvor man opsamler urinen i 24 timer og tager blodprøve inden morgenmad.

Inulin er et fruktosepolymer af vegetabilsk oprindelse, der filtreres frit, hverken metaboliseres, reabsorberes eller secerneret tubulært, hvor clearance for inulin derfor er et mål for GFR.

Ovenstående skema illustrerer sekretion og reabsorption af forskellige stoffer gennem det tubulære system. Stoffer med en tubulær nettosekretion vil have en clearance, der er større end GFR, mens stoffer med tubulær netto reabsorption har en clearance mindre end GFR. Dette fremgår ved beregning af clearance ratio, dvs. clearance for stoffet X divideret med clearance for inulin:

$$C_x/C_{inulin} = V \times U_x / P_x \times GFR, \text{ ekskretionsfraktion} = FE_x$$

Hvis FE er mindre end 1, betyder det at stoffet reabsorberes

Hvis FE er større end 1, betyder det at stoffet secerneret fra peritubulære kapillærer.

### Renalflow i nyrerne

Renal blod flow er omkring 1 L/min ud af hjertevolumen på 5 L/min. Renal plasma flow regner man på følgende måde:

$$RPF = (1 - Hct.) \times RBF$$

Hvis hæmotokrit er på 0,40, regnes RPF til at være omkring 600 ml/min.

Relationen mellem GFR og RPF defineres som en parameter kendt som filtrations fraktion (FF)

$$FF = GFR / RPF \rightarrow 125 \text{ ml/min} / 600 \text{ ml/min} = 0,2 \approx 20 \%$$

Både afferente og efferente arteriolernes modstand er med til at kontrollere RPF og GFR. Hvis man øger modstand i afferente arteriole, falder GFR. Omvendt hvis man øger efferente arteriolens modstand, så stiger GFR. Men da RPF vil være aftagende, så vil GFR falde efter nogen tid. Hvis vi øger modstanden både i den afferente og efferente arteriole, vil GFR også her falde pga. aftagende RPF.

Ved øget volumen falder modstanden af efferente arteriole. Det medfører lav filtration fraktion. Osmotiske tryk vil falde i peritubulære kapillærer og hydrostatiske tryk vil stige. Al dette medfører til sidst lave reabsorption af stoffer.

### Regulation af natrium koncentration

Nyrerne er med til at bevare mængden af ekstracellulærvæsken via regulation af natrium koncentration. 65 % af natrium findes i ekstracellulærvæsken og 5-10 % i intracellulærvæsken. Resten er bundet til knoglerne. Natrium koncentration i ekstracellulærvæsken er ca. 142 mM. Kalium koncentration intracellulært er 120 mM og natrium 15 mM. Osmolalitet i ekstracellulærvæsken er som i intracellulærvæsken 290 mOsm.

Nyrerne reabsorberer ca. 99,6 % af den filtrerede natrium.

I proximale tubuli foregår 67 % reabsorption af natrium, i Henle slynge 25 % og i samlerørene ca. 8 %.

Natrium transport foregår via transcellulære, hvor de skal passere apikale membranen og basolaterale membranen for at nå blodet. Paracellulære mekanisme foregår i segment S1 med natrium og vand (solvent drag) og samt i TAL.

I proximale tubuli er der Na/glukose-symport og Na/H-antiport. I basolateral membranen foregår udpumpning af natrium ved hjælp af Na/K/ATP-pumpen. I mindre omfang findes der også basolaterale Na/3HCO<sub>3</sub>-symport (NBC).

I den tynde segment af Henle slynge foregår al natrium transport passiv og paracellulært.

I TAL foregår den både via transcellulære og paracellulære mekanisme. Der er 2 slags port: Na/K/2Cl-symport og Na/H-antiport. I basolateral membranen findes der Na/K-pumpen. Furosemide er loop-diuretika der hæmmer Na/K/2Cl-symport.

I pars convulata af distale tubuli foregår det via Na/Cl-symport. Denne er uafhængig af kalium og er meget følsom for tiazid diuretika. I basolateral membranen foregår al udpumpning af natrium via Na/K-pumpe, ligesom i de øvrige segmenter.

I samlerørene foregår transport gennem Na<sup>+</sup>-kanaler (ENaC) i hovedcellerne. Amilorid hæmmer ENaC og dermed natrium reabsorption. I basolaterale membranen findes der selvfølgelig Na/K-pumpen.

Cl-optagelse foregår lidt anderledes. 85 % af klorid findes i ekstracellulærvæsken og resten i intracellulærvæsken. Koncentration i plasmaet ligger på 100-108 mM. I tidligt proximale tubuli er det mest paracellulære mekanisme der er dominerende og solvent drag, hvor senere i proximale er det transcellulære. Diffusion foregår via elektrokemisk gradienter skabt af andre optagne stoffer. I basolaterale membranen findes der K/Cl-symport og Cl-kanaler.

I TAL foregår det via Na/K/2Cl-symport og basolateral Cl-kanaler og Cl/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-antiport. I pars convulata af distale tubuli foregår det via Na/Cl-symport. Basolateral er det samme som TAL.

β-type indskudceller i samlerørene reabsorberer Cl via paracellulært, og transcellulært der involverer apikale Cl/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-antiport og basolaterale Cl-kanaler.

Vand reabsorption er altid passiv og er sekundær til transport af ioner. Det foregår via transcellulært via aquaporin-1.

Fra TAL til samlerørene er der lav permeabilitet for vandet. Aquaporin-2 bliver reguleret ved tilstedeværelse af ADH. Men da der stadig foregår reabsorption af NaCl, vil der opstå en gradient, der via osmose passiv reabsorberer vandet.

### **Osmolalitet af urinen og plasmaet og modstrømsmekanisme**

Dagligt udskiller nyrerne ca. 1.5 L urin med ca. 600 osmole opløst. Da nyrerne skal udskille 600 osmole, kan urin mængden variere en del fra 500 ml til 20 L afhængig af væskeindtag.

Ved 600 osmole i 1.5 L urin udskillelse, må osmolalitet være 400 mOsm:

$$U_{\text{osm}} = \text{osmole udskillelse pr. dag} / V \rightarrow$$

$$600 \text{ osmole pr. dag} / 1.5 \text{ L urin} \rightarrow$$

$$U_{\text{osm}} = 400 \text{ mOsm.}$$

Osmolalitet kan variere fra 30 mOsm til 1200 mOsm, afhængig af væskeindtag.

Hvis man kun ønsker bestemmelse af clearance af vand, kan denne formel bruges:

$$CH_2O = V - C_{osm}$$

Hvis  $U_{osm}$  er samme som  $P_{osm}$ , er  $CH_2O = 0$ . Hvis urin er fortyndet, er  $CH_2O > 0$  (positiv). Her kan urinmængde stige op til 20 L med osmolalitet 30 mOsm. Omvendt ved koncentrerede urin er  $CH_2O < 0$  (negativ). Her kan urinmængden falde med ca. 500 ml med osmolalitet på 1200 mOsm.

Henle slynge har til opgave at skabe en osmotisk gradient i nyremarvens vævsvæske.

En lille transversal gradient mellem tubuluslumen og interstitset skabes ved aktiv reabsorption af NaCl i tykke ascenderende segment. Det kaldes enkeltteffekt. Enkeltteffekten sørger for at etablere en forskel på 200 mOsm på ethvert horisontalt niveau. Samtidigt sker der en diffusion af vand fra descenderende segment til interstitset pga. en høj permeabilitet for vand og høj osmolaliteten i interstitset. Ved bøjningen af Henle Slynge er osmolalitet af væsken lig med osmolaliteten i interstitset, ca. 1200 mOsm. I ascenderende segment foregår der reabsorption af NaCl og ikke vand. Derved falder osmolaliteten i lumen, mens den stiger i interstitset. Denne udpumpning af NaCl, kombineret med en passiv ind sugning af vand til interstitserne fra den descenderende segment skaber en stigende NaCl koncentration i marven mod papilspidsen. Der opstår en længdegående koncentrationsgradient fra 290 mOsm i de cortikale afsnit til 1200 mOsm ved papilspidsen.

Den hyperosmolalitet i interstitserne er nemlig grundlaget for dannelse af en hyperosmolær urin ved at muliggøre en reabsorption af vand fra de medullære samlerør til interstitset. I samlerørene er reabsorption af vand afhængig af tilstedeværelse af ADH.

Det høje osmolaritet i nyremarvens vævsvæske skyldes ikke kun  $Na^+$  og  $Cl^-$ , men også urinstof. Nefronets behandling af urinstof bevirker, at dette stof både udskilles med urinen i høje koncentrationer (40-50 %) og koncentrerer i nyremarvens vævsvæske. Der sker en sekretion af urinstof i Henle stof. Der sker reabsorption i medullære samlerørene reguleret af ADH. Da koncentration af urinstof er højere her end i lumen af tynd ascenderende segment. Denne gradient medfører reabsorption af urinstof i lumen den ascenderende segment. Dette medfører også en højere fraktion af den filtrerede urinstof.

Ændringer i plasmaosmolaliteten registreres af hypothalamiske osmoreceptorer, der kontrollerer sekretion af ADH. Sammen med tørst mekanismen sikrer ADH at plasmaosmolaliteten holdes indenfor normalgrænse ca. 290 mOsm/L

$$2 \times [Na^+] = 142 \text{ mmol} = 284 \text{ mOsm/L}$$

I modsætningen til natrium koncentration i ekstracellulærvæsken, findes der ingen indikator, der regulerer volumen af intracellulærvæsken. Intracellulærvæsken må bestemmes som:

$$ICV = TBW - ECV$$

hvor TBW er totalvand i kroppen, der er på 42 L. 40 % af TBW er 17 L ekstracellulærvæsken, der fordeles i interstitielrum (14 L) og plasma (3 L). Resten 60 % findes i intracellulærvæsken, der er på 25 L.

#### 4 pathway til modulering af NaCl-koncentrationen

Der er 4 forskellige hormonale og neurale signaler, der er med at modulere koncentration af NaCl:

##### **Sympatisk nervesystem – hæmmer udskillelse af NaCl**

Baroreceptorer lokaliseret i centralarterie registrerer lavt blodtryk og sender signalet til medulla, der øger det sympatiske nervesystem, der reducerer RBF. Det stimulerer reninfrigørelse og øger reabsorption af NaCl til sidst.

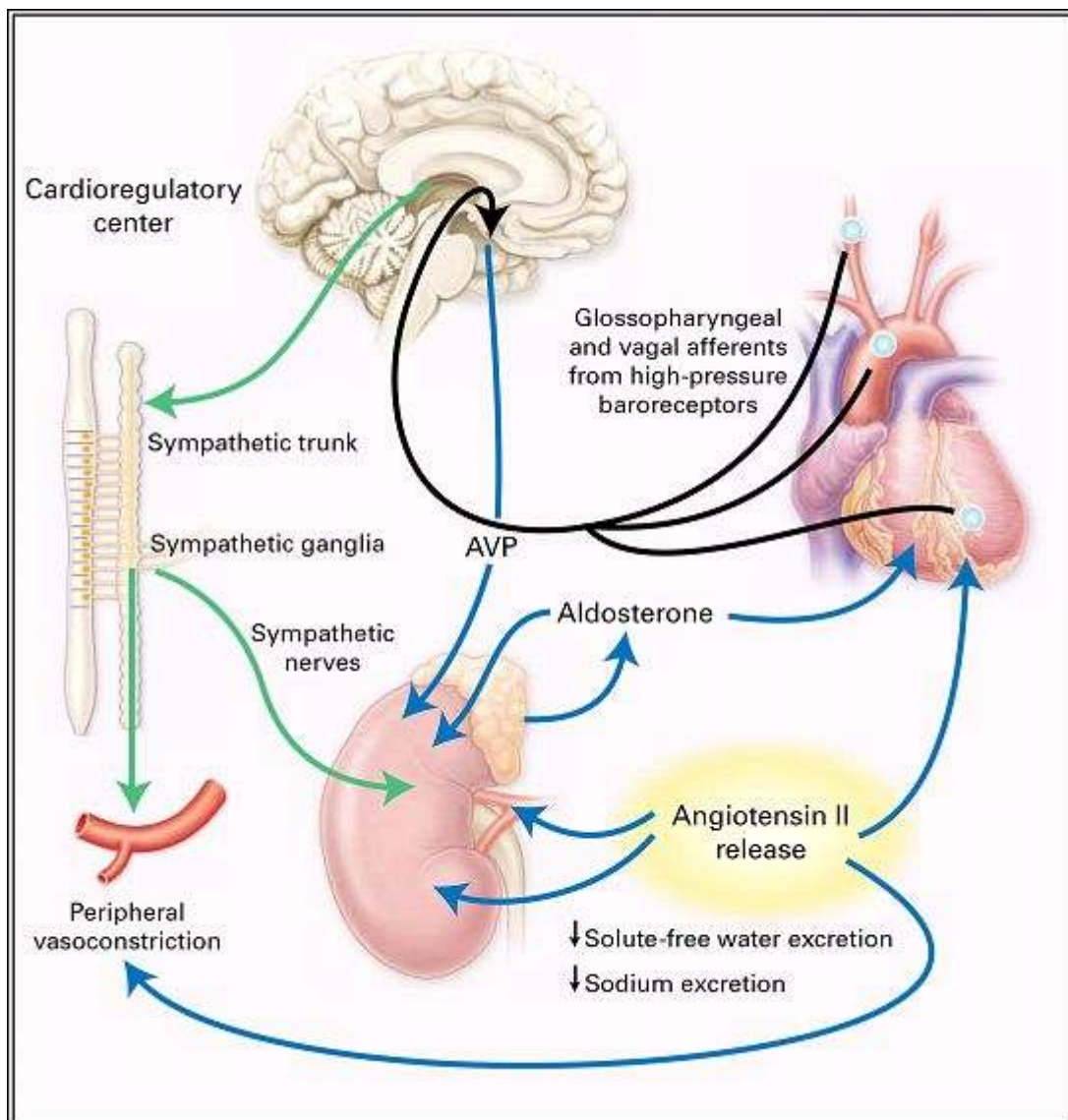
Lav koncentration af NaCl ved lav GFR registreres af macula densa (NaCl-sensor) og stimulerer reninfrigørelse.

Også  $\alpha$ -adrenoreceptor på renal-tubuloceller forøved lav sympatisk stimulus aktiveres at reabsorbere NaCl, uafhængige af hormonal stimuli. Det er med til at aktivere både apikale Na/H-antiport og basolaterale Na/K-pumpe i proximale tubuli.

##### *Andre faktorer:*

Calcium og cAMP er second-messenger for reninfrigørelse.

Angiotensin-II, tromboxane A2, høj koncentration af kalium og NO hæmmer reninfrigørelse.



### ***Renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) – hæmmer udskillelse af NaCl***

Angiotensin-II kontraherer den efferente arteriole mere end afferente arteriole, og skaber øget FF og reducerer hydrostatisk tryk i peritubulær kapillærer. Omvendt øges kolloid osmotisk tryk i peritubulære kapillærer. Derfor reabsorberes natrium og andre stoffer fra peritubulært interstitset til peritubulære kapillærer.

Øget modstand i efferente arteriole mindsker RBF ned gennem vasa recta i medulla og hæmmer udvaskning af urinstof og NaCl, der øger reabsorption gennem tynde ascenderende segment af Henle slynge.

Det øger tubuloglomerulære feedback.

Det øger Na/H-antiport i proximale tubuli og TAL, og reabsorberer natrium.

Det inducerer hypertrofi af renal-tubulære celler.

Det stimulerer tørst og sekretion af ADH.

### ***Sekretion af ADH – Hæmmer udskillelse af NaCl***

Det bliver udskilt ved øget osmolalitet i ekstracellulærvæsken. Den bliver også udskilt ved lav effektiv cirkulation. Den øger hypertonitet i interstitset pga. urinstof, samt øger aquaporin-2 i hovedcellerne i samlerørene via cAMP og reabsorberer vand. T<sub>1/2</sub> for ADH er ca. 18 timer i plasmaet. Det bliver nedbrudt af leveren og nyrer

### ***Sekretion af atrial natriuretisk peptid (ANP) – stimulerer udskillelse af NaCl.***

Atrial myocytter syntetiserer og secernerer ANP ved øget stræk i hjertekammerne. Den har en diuretisk virkning og stimulerer udskillelsen af NaCl. Den binder sig til receptor og aktiverer guanylyl cyklase. Virkningen er renal vasodilatation og øget RBF til både cortex og medulla. Det øger hermed GFR i cortex og øger natrium load til proximale tubuli og TAL. Øget RBF gennem vasa recta til medulla mindsker osmolalitet i interstitset og reducere NaCl reabsorption i tynde ascenderende segment. Det medfører en øget diurese.

#### *Andre faktorer:*

Øget effektiv RBF f.eks. ved hypertension medfører øget GFR. Det hæmmer RAAS og mindsker osmolalitet i marvinterstitset og dermed reducerer reabsorption af NaCl.

Andre faktorer der er med til at hæmme reabsorption af natrium er f.eks. prostaglandiner og bradykininer, der gennem PKC depolariserer apikale og basolaterale membraner. Intracellulære calcium stiger og hindrer Na/K/Cl-symport. Dopamin medfører renal vasodilatation. Der er dopamin receptorer i renal cortex, hvor de gennem øget cAMP hæmmer apikale Na/H-antiport og basolaterale Na/K-pumpe i proximale tubuli og TAL.

### **Juxtaglomerulære apparat og autoregulation**

Juxtaglomerulære apparat består af 3 celletyper:

- Macula densa
- Extraglomerulære mesangialceller
- Juxtaglomerulære celler i væggen af afferente arteriole

**Macula densa** er en aflang celleplade fra pars recta til pars convoluta af distale tubuli, der lægger sig i relation til sit eget corpusculum renis mellem den afferente og efferente arteriole. Rummet imellem de 2

arterioler og macula densa udfyldes af den ekstraglomerulære mesangialregion indeholdende ekstraglomerulære mesangialceller, intraglomerulære mesangialceller og juxtaglomerulære celler, der findes i afferente arteriole indeholdende enzymet renin i sin granula. Macula densa har direkte kontakt med juxtaglomerulære celler.

**Autoregulation** involverer både myogene responsmekanisme og tubuloglomerulære feedback mekanisme og dermed holder RBF og GFR konstant, selvom arteriel BT kan variere mellem 80 til 170 mm Hg. Ved akut blodtrykstigning vil nyrerne først i 5 sekunder autoregulere trykket via den myogene responsmekanisme – når den afferente karvæg strækkes. Den glatte muskulatur vil kompensere ved at kontrahere sig, så trykket i glomerulus ikke stiger yderligere.

Efter 5 sekunder træder den **tubuloglomerulære feedbackmekanisme (TGF)** i kraft, medieret af juxtaglomerulære apparat, hvor den afferente arteriole yderligere kontraheres. Samtidigt ses der vasodilatation af den efferente arteriole. Det reducerer GFR.

Den tubuloglomerulære feedbackmekanisme består i:

Ved højt BT øges GFR og der er større saltudbud og øget tubulusvæske, der registreres af macula densa. Det medfører øget aktivitet af Na/K/2Cl-symport (diuretika furosamid netop hæmmer denne symport og samtidigt hæmmer tubuloglomerulære feedback). Øget intracellulære koncentration af Cl ved basolaterale Cl-kanaler aktiverer kation-kanaler, hvor der sker depolarisering, der aktiverer spændingsstyrede calcium-kanaler og der sker influx af calcium i macula densa celler. Det får den afferente arteriole til at kontrahere sig og regulere trykket.

Desuden hæmmes frigørelse af renin fra de juxtaglomerulære celler.

Der er 4 andre faktorer der også modulerer RBF og GFR:

- Renin-angiotensin-aldosteron-system – reducerer RBF og GFR
- Sympatisk nervesystem – reducerer RBF og GFR
- Antidiuretisk hormon – hæmmer bl.a. udvaskning af hypertenitet af medulla, RBF og GFR er næsten konstante.
- Atrial natriuretisk peptid – vasodilaterer både afferente og efferente arteriole, øger blodflow og hæmmer sensitivitet af tubuloglomerulære feedback mekanisme. Nettoeffekt er øget RBF, GFR og diurese

### **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)**

Et fald i BT medfører et lille fald i GFR og dermed fald i væskestrømmen gennem tubulussystemet. Dette registreres af macula densa (registrerer lav indhold af NaCl), som stimulerer de juxtaglomerulære celler fra det juxtaglomerulære apparat til at frigøre renin. Det kløver et 2-globulin, angiotensinogen dannet fra leveren, så der dannes angiotensin-I. Det er fortsat inaktivt, men efter en "tur" i lungerne omdannes den til det aktive angiotensin-II, katalyseret af angiotensin konverterende enzym (ACE), der er lokaliseret til endothelceller i lungekapillærerne.

Frigørelse af renin foregår ved mange stimuli. Der findes også renal baroreceptorer, der registrerer lavt flow

og dermed lav stræk gennem afferente arteriole. Det medfører lave intracellulære calcium, hvilket stimulerer reninfrigørelse. Mekanismen minder om PTH.

$\beta$ -blokker propranolol hæmmer reninfrigørelse. Af endogene stoffer kan der også nævnes angiotensin-II, AVP, høj kalium koncentration, tromboxane A2 og NO.

Angiotensin-II har en lang række virkninger som vasokonstriktion, aktivering af aldosteron-sekretion fra zona glomerulosa i adrenal cortex, aktivering af det sympatiske nervesystem samt renale tubulære virkninger, som reducerer natriumudskillelsen. Det aktiverer også det tubuloglomerulær feedback, stimulerer tørstcentret, så man drikker mere samt frigørelse af ADH.

Det kontraherer først og fremmest de efferente arterioler og dermed mindsker RBF. Dette bidrager til at der opretholdes et effektivt filtrationstryk, når blodtrykket falder. Det øger filtrations fraktion og reducerer den hydrostatiske tryk og øger kolloidosmotisk tryk af peritubulær kapillærer. Det fremmer reabsorption af stoffer fra interstitset. Samt mindsker den blodflow gennem vasa recta og mindsker udvaskning af natrium og urinstof. Derfor øges reabsorption af natrium gennem tynde ascenderende segment af Henle slynge.

Den øger reabsorption af natrium ved at stimulere Na/H-antiport i proximale tubuli og TAL.

Angiotensin-II virker ved at binde sig til 2 forskellige receptorer der tilhører den G-protein-koblede familie, AT1 og AT2 i zona glomerulosa. AT2 findes kun i større mængder i føtallivet. AT1 forekommer i karrenes glatte muskulatur samt i lever, nyrer, binyrer og hjerne; de aktiverer fosfolipase C, som via dannelse af DAG og IP3 aktiverer protein kinase C og andre calmodulin-afhængige proteinkinaser. Disse ændringer får plasmamembranen til at depolarisere sig, og øge calcium koncentration, der medfører syntese og sekretion af aldosteron.

Angiotensin-II nedbrydes hurtigt af en såkaldt angiotensinase, hvorefter der dannes angiotensin-III.

Aldosteron reagerer på hovedceller i samlerørene hvor den øger mængden af apikale Na-kanaler ENaC, apikale K-kanaler, basolaterale Na/K-pumper og mitokondrielt aktivitet.

Aldosteron er også i stand til at passere plasmamembranen og virker som transskriptionsfaktor, hvor den går sammen med mineralocorticoid receptor og initierer transskription, førende til syntese af nye proteiner, bl.a. Na/K-pumpen og Na<sup>+</sup>-kanaler. Cortisol har samme affinitet til mineralocorticoid receptor, men 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase oxiderer cortisol til cortison med mindre affinitet til receptoren og aldosteron kan komme til.

Biosyntese og udskillelse af aldosteron stimuleres af høje kalium, ACTH (svag effekt) og angiotensin-II:

- Progenolone dannes ud fra kolesterol af enzymet cytokrom P-450 SCC (side-chain-cleavage)
- Glat ER enzym 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase oxiderer progenolone til progesteron.
- Der tilføjes en hydroxyl gruppe af -hydroxylase og produceres 11-deoxycorticosterone. $\alpha$ 21
- I mitochondriet dannes corticosterone ved hjælp af 11 $\beta$ -hydroxylase.
- Aldosteron syntase i zona glomerulosa omdanner corticosterone til aldosteron.

### **Antidiuretisk hormon (ADH)**

Syntetiseres i de supraoptiske og paraventrikulære kerner i hypothalamus og transporteres med axonal transport til neurohypofysen og udskilles derfra til blodet. Det binder sig til V2-receptorer på hovedcellens i basolaterale membranen. Disse receptorer er G-protein koblede, og bindingen af ADH medfører adenylyl



cyklase, der fører til øget cAMP i cytoplasmaet. cAMP aktiverer protein kinase A, der fosforylerer nogle ukendte proteiner. Aquaporin-2 findes i cytoplasmatiske vesikler i cellen og de fosforylerede proteiner sørger for, at vesiklerne sammensmeltes med apikale membranen og indsætter aquaporin-2 og øger permeabiliteten for vand i samlerørene.

### **EPO (erythropoietin)**

Det er et glykoprotein, der dannes i nyrene af fibroblaster i cortex og i ydre medulla. Den reagerer ved at binde sig til tyrosin-kinase associerede receptorer og stimulerer produktion af erythroblaster i knoglemarven. I føtallivet er det lever, der producerer EPO.

Syntese og udskillelsen bliver trigget af lav PO<sub>2</sub> (kan skyldes lave antal erythrocytter evt. pga. blodtab), nedsat renalflow og central hypoxi.

Ud over hypoxien er der forskellige hormoner, der stimulerer produktion af EPO f.eks. prostaglandiner E<sub>2</sub> og Adenosin ved at øge intracellulært niveau af cAMP. Noradrenalin og thyroidea stimulerer også frigørelsen. Østrogen hæmmer produktion af EPO. Dette kan forklare hvorfor kvinder har lave hæmotokrit niveauer i deres produktive alder. Da det er nyrene der producerer EPO, ses der ofte ved nyresvigt anæmier.

### **Prostaglandiner og kininer**

Nyrene frigør prostaglandiner og kininer, der fungerer som lokale hormoner for at kontrollere cirkulation inden i nyrene. De er vasodilatatorer

### **Vitamin D**

Proximale celler omdanner 25-hydroxyvitamin -1-hydroxylase. Det kontrollerer αD til den aktive 1,25-dihydroxyvitamin D vha. calcium og fosfatmetabolisme i nyrene, tarme og knogler og er vigtigt for at bevare struktur af knoglerne.

### **Fosfat**

Fosfattoptagelse er reguleret af parathyroidea hormon, PTH. Den hæmmer fosfat reabsorption og fremmer udskillelsen i nyrene. PTH binder sig til PTH-1R receptorer, der er bundet til 2 forskellige G-proteiner. Den ene aktiverer adenylyl cyklase, der stimulerer protein kinase A. Den anden, især ved lav PTH, aktiverer fosfolipase C, der stimulerer protein kinase C. De begge er med til at fjerne apikale NaPi-kanaler og dermed reducerer reabsorption. En anden hæmmer af absorption af fosfat er ANP, der aktiverer cGMP. Total koncentration i plasmaet er 0,8 til 1,5 mM.

### **Calcium**

Calcium bliver reabsorberet 99,5 %; især i proximale tubuli (65 %), i TAL 25 % og i pars convoluta tubuli af distale tubuli 8 %. I pars convoluta i distale tubuli foregår den meste af reabsorption kun via aktive transcellulære rute, hvor i proximale tubuli og TAL foregår også via paracellulære rute.

Transcellulære rute er 2-trin proces og involverer passive calciumoptagelse via apikale kanaler og udskillelse til blodet via basolaterale Na/Ca-antiport og en Ca-ATP-pumpe. I cytoplasmet binder calciumbindende protein til calcium for at holde frit calcium nede (buffersystemet) og bevarer en gradient til influx. I convoluta tubuli findes der apikale ECaC.

PTH og Vitamin D stimulerer calcium reabsorption i TAL, i pars convoluta i distale tubuli og cortikale samlør ved at øge de apikale calciumkanaler. Intracellulær calcium stimulerer udskillelse af calcium gennem basolateral membranen, og dermed øger koncentration af calcium i plasma.

Ved forhøjede calcium binder calcium til basolaterale  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor (CaSR), der er koblet til 2 G-proteiner, hvor den ene  $G_{\alpha i}$  mindsker cAMP og hæmmer stimulering af Na/K/2Cl-symport. CaSR aktiverer også  $G_{\alpha q}$ , der ved stimulering af PLC hæmmer Na/K/2Cl-symport. Den anden  $G_{\alpha i/Go}$  aktiverer PLA2, og øgning af arakidonsyre, der hæmmer Na/K/2Cl-symport. Pga. hæmning af natrium reabsorption medfører hypercalciæmi fortyndet urin.

Calcium indgår i forskellige processer såsom ved sekretion, muskelkontraktion, exocytose m.m.. Calcitonin, vitamin D og PTH reagerer på knogler, tarme og nyrer og er med til at regulere calcium koncentration. Den findes i 3 fysiske former: 1) frie ion (45 %), 2) bundet til albumin (45 %) og 3) bundet til organiske anioner (10 %). Koncentration i plasmaet er 2,2 til 2,7 mM.

## Urea

Nyrerne filtrerer urea gennem glomerulus, men som derefter både reabsorberes og secernerer. Mængden af sekretion er mindre end filtrationen. Der udskilles ca. 40 % af filtrerede urea. Urea bliver reabsorberet i proximale tubuli hvor den følger væsken via paracellulære og transcellulære mekanisme. I medulla reabsorberes den gennem apikale UT1 og basolaterale UT4, hvorimod sekretion finder sted i Henle slynge gennem UT2-kanaler.

## Glukose

Hele glukosen bliver reabsorberet, så clearance er på 0. Reabsorption foregår via transcellulære mekanime og foregår i proximale tubuli via apikale Na/glukose-symport (SGLT 2 og 1) og basolaterale (GLUT 2 og 1).

## Syre/base balance

Syre: Et molekyle, som kan frit afgive protoner i opløsning

Base: Et molekyle, som kan optage en proton (dermed danne en syre)

Le Chatelier's princip: En forskydning af ligevægten i en retning vil imødegås af reaktion i modsat retning.

Buffer: en substans der reagerer med syrer eller baser for at mindske ændringer i pH. Hver buffer består af en svag syre og dens konjugerede base.

Lunger og nyrer er hovedansvarlige for regulation af syre/base-balance i blodet.

En af de største kilder for syrer er  $\text{CO}_2$ , der opstår ved oxidation af proteiner, kulhydrater og fedtsyrer. Der bliver dagligt dannet ca. 15.000 mmol/dag. Den er en potentiel flygtig syre, der via kulsyre kan omdannes til  $\text{H}^+$ . Men heldigvis udånder lungerne ved steady state den dannede  $\text{CO}_2$  og hindrer dermed overproduktion af  $\text{H}^+$ .

Derudover dannes der uorganisk og organisk syre, ca. 70 mmol/døgn afhængig af kosten. Disse kaldes for ikke-flygtige syre. Af dem kan der nævnes svovlsyre, saltsyre og fosforsyre. De udgør en væsentlig del af de metaboliske slutprodukter og de kan ikke elimineres af lungerne, men elimineres renalt.

Koncentration af  $\text{HCO}_3^-$  i plasmaet er 24 mM. Hver dag danner glomeruli ca. 180 L præurin, hvor der er 24 mmol  $\text{HCO}_3^-/\text{L}$ . Det betyder at der er i alt  $180 \text{ L} \times 24 \text{ mM} = 4320 \text{ mmol HCO}_3^-$ . Hvis al  $\text{HCO}_3^-$  blev udskilt gennem urinen, ville man udvikle metabolisk acidose. Nyrerne reabsorberer derfor  $\text{HCO}_3^-$  i proximale tubuli, TAL og distale tubuli.

De ikke-flygtige syrer bliver neutraliseres gennem urinen ved at binde sig til forskellige buffere. F.eks. kan der nævnes  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ , som nyrerne syntetiserer.  $\text{NH}_3$  reagerer med  $\text{H}^+$  for at forme  $\text{NH}_4^+$ , som bliver udskilt.

Omvendt hvis man har tabt meget syrer f.eks. ved opkastninger, mindsker nyrerne udskillelse af titrerebare syrer og  $\text{NH}_4^+$ . Resultatet bliver mindre produktion af nye  $\text{HCO}_3^-$ . Hvis der er et ekstremt tab af syrer, vil der være mindre reabsorption og mere udskillelse af  $\text{HCO}_3^-$ .

For at beskrive syreudskillelsen mere i detaljer har  $\text{H}^+$ -sekretion 3 skæbner:

1. Der bliver reabsorberes mere end 99,9 %  $\text{HCO}_3^-$ . I proximale tubuli omdannes  $\text{HCO}_3^-$  og  $\text{H}^+$  til  $\text{CO}_2$  og  $\text{OH}^-$  af enzymet carbon anhydrase-IV i lumen, hvorefter de passerer apikale membranen. I tubulus cellen går  $\text{CO}_2$  og  $\text{H}_2\text{O}$  sammen og danner kulsyren  $\text{H}_2\text{CO}_3$  hvorfra der genereres  $\text{H}^+$  og  $\text{HCO}_3^-$  med hjælp fra enzymet carbon anhydrase-II.  $\text{H}^+$  bliver udskilt til lumen via  $\text{Na}/\text{H}$ -antiport (NHE) og  $\text{HCO}_3^-$  passerer gennem basolaterale membranen til blodet via  $\text{Na}/3\text{HCO}_3^-$ -symport (S1) og  $\text{Cl}/\text{HCO}_3^-$ -antiport AE) (S3). For hver  $\text{H}^+$  bliver der dannet en  $\text{HCO}_3^-$ , der bliver udskilt til blodet, dvs. 4320 mmol/døgn. Der skal huskes at det filtrerede  $\text{HCO}_3^-$  er ikke den samme  $\text{HCO}_3^-$  der bliver dannet til blodet.

$\text{Na}/\text{H}$ -antiport aktivitet er afhængig af aktivitet af basolaterale  $\text{Na}/\text{K}$ -pumpen. PKC aktiverer  $\text{Na}/\text{H}$ -antiport hvorimod PKA hæmmer den.

En anden pumpe til  $\text{H}^+$ -sekretion til lumen er  $\text{H}^+$ -pumpende ATPase. Hvis der opstår mutation i denne, vil der udvikle metabolisk acidose i blodet. Denne pumpe findes i -celler. I

basolateral $\alpha$ proximale tubuli, TAL og samlerørene i indkudsceller, membran findes der  $\text{Cl}/\text{HCO}_3^-$ -antiport (i proximale tubuli kun S3).

Aldosteron er med at regulere de apikale  $\text{H}^+$ -pumper ved at reabsorbere natrium og dermed skabe en negativ lumen potential, der stimulerer  $\text{H}^+$ -pumpe og sekretion af  $\text{H}^+$  til lumen.

En 3. type er apikale  $\text{H}/\text{K}/\text{ATP}$ -pumpe, der findes i samlerørene.

Kronisk metabolisk og respiratorisk acidose og hypokaliæmi øger aktivitet af NBC.

Tabet af  $\text{HCO}_3^-$  i urinen er afhængige af urin pH. For pH på 4.5, tabet af  $\text{HCO}_3^-$  være på 0,024 mM.

2. Det drejer hovedsageligt om titrering af fosfat, creatinin og urat til deres konjugerede svage syrer. Det vigtigste er her fosfat  $\text{HPO}_4^{2-}$ . Når  $\text{H}^+$  går sammen med  $\text{HPO}_4^{2-}$ , dannes der  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Pga. lav pH i lumen er  $\text{NaPi}$ -symport i proximale tubuli hæmmet og kan ikke reabsorbere  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  inde i cellen, derfor bliver den udskilt med urinen. For hver  $\text{H}^+$  der bliver brugt til at titrere  $\text{HPO}_4^{2-}$ , bliver der inde i tubuluscellen genereret en  $\text{HCO}_3^-$ , der bliver udskilt til blodet via  $\text{Cl}/\text{HCO}_3^-$ -antiport. Jo mere plasma fosfat er, jo mere vil der blive filtreret i glomeruli og jo mere vil der være  $\text{H}^+$  fra tubuluscellen til at titrere. Ved nyreinsufficent bliver der ikke filtreret så  $\text{HPO}_4^{2-}$  pga. lav GFR, hvilket medfører metabolisk acidose. For at modtage  $\text{H}^+$  skal pK-værdien ligge mellem pH af glomerulære ultrafiltrat og pH af den færdige urin (pK = 6.8). Den laveste pH af færdige urin er på ca. 4.5.
3. Den sidste måde er titrering af  $\text{NH}_3$  de novo, som nyrerne syntetiseres i proximale tubuli.  $\text{NH}_3$  er en svag syre, der sammen med  $\text{H}^+$  danner  $\text{NH}_4^+$ .  $\text{NH}_3$  filtreres ikke kun gennem glomeruli, men også

er diffunderet ind gennem tubulusceller.

Glutamine kommer ind i tubuluscellen via Na/glutamine-symport. I mitokondrierne spaltes glutamine til  $\text{NH}_4^+$  og glutamat af  $\alpha$ -ketoglucarat og en anden  $\text{NH}_4^+$ -enzymet glutaminase. Glutamat bliver spaltet til  $\alpha$ -ketoglucarat af glutamat dehydrogenase. De to  $\text{NH}_4^+$  dissocierer til 2  $\text{NH}_3$  og 2  $\text{H}^+$ .  $\text{NH}_3$  diffunderer videre til lumen hvor de titreres til  $\text{NH}_4^+$  af de samme 2  $\text{H}^+$  der  $\alpha$ -ketoglucarat går sammen med 2  $\text{H}^+$  fra  $\text{H}_2\text{O}$  og danner en  $\frac{1}{2}\alpha$ -passerer ud i lumen. glukose. Parallelt med det dannes der 2  $\text{HCO}_3^-$   $\text{Co}_2$  og 2  $\text{OH}^-$ , der hhv. passerer via basolaterale GLUT og NBC. I alt dannes der 2  $\text{HCO}_3^-$  for hver glutamine.

$\text{NH}_3$  er meget lipidopløseligt og kan let passere cellemembranen, men efter omdannelse til  $\text{NH}_4^+$  bliver den svær lipidopløselig og kan ikke passere cellemembranen i proximale tubuli. I Henle slynges bliver noget af  $\text{NH}_4^+$  reabsorberet. Noget af  $\text{NH}_3$  diffunderer tilbage i lumen i samlerørene. Her bliver den titreret til  $\text{NH}_4^+$ , som bliver udskilt med urinen.  $\text{NH}_4^+$  udskillelsen udgør således 40 mmol/døgn i urinen.

Den 3. vej er tilbage til leveren når den afgifter  $\text{NH}_4^+$ .

En primær ændring i bicarbonat kaldes for metaboliske forstyrrelse, hvilket kompenseres respiratorisk (ændrer  $\text{PCO}_2$ ). En primær ændring i  $\text{PCO}_2$  kaldes for respiratoriske forstyrrelser, hvilket kompenseres renalt (ændre plasma  $\text{HCO}_3^-$ )

### **Metaboliske acidose**

Metabolisk acidose ses altid i forbindelse med kraftige træning (mælkesyre-acidose), ved diabetes mellitus (keto-acidose;  $\beta$ -hydroxysmøresyre og acetoeddikesyre), diare (natrium og bicarbonat går til tarmlumen og tabes med diare.  $\text{H}^+$  og  $\text{Cl}^-$  til blodbanen, hvilket medfører metabolisk acidose) og ved nyresygdomme (insufficient reabsorption eller nydannelse af  $\text{HCO}_3^-$  (når  $\text{HCO}_3^-$  falder, falder BB også = basisk excess bliver negativ))

Organismen kompenserer acidose ved at øge ventilationshastigheden. Kemoreceptorer i carotis/aorta registrerer den lav pH, og sender signal til CNS, der regulerer ventilation. Ved øget ventilation udskilles  $\text{CO}_2$ , der medfører, at arteriel  $\text{PCO}_2$  falder, og pH stiger ( $\text{PCO}_2$  er omvendt proportional med den alveolære ventilationshastighed).

Ved renal kompensation responderer nyrerne på lav pH og lav  $\text{HCO}_3^-$ . Det medfører øget sekretion af  $\text{H}^+$  og øget dannelse af  $\text{NH}_4^+$ . Det medfører en øget reabsorption af  $\text{HCO}_3^-$ . pH og  $\text{HCO}_3^-$  stiger.

### **Metabolisk alkalose**

Metabolisk alkalose ses ofte ved opkastninger, hvor man taber syren fra maven. Det ses også ved parenteral ernæring (Tilførsel af base)

Organismen kompenserer ved at aktivere af kemoreceptorerne fra carotis/aorta. Der sendes signal fra CNS, hvorefter der sker et fald i ventilation.  $\text{CO}_2$  stiger og pH falder.

Ved renal kompensation udskilles den  $\alpha$ -cellerne i overflydende  $\text{HCO}_3^-$  efter at have passeret forbi proximale tubuli. samlerørene udskiller den overskydende  $\text{HCO}_3^-$ . Der sker ingen udskillelse af svage syrer eller dannelse af  $\text{NH}_4^+$ .

## Respiratorisk acidose

Respiratorisk acidose er en tilstand, hvor arterial PCO<sub>2</sub> kan være steget. Det kan f.eks. være hæmning af respirationscenteret pga. anæstesi, hjernetrauma, sovemidler m.m.. Af andre årsager kan der nævnes luftvejsobstruktion, lungeødem, hjertestop eller restriktive lungesygdomme.

Der bliver udåndet for lidt CO<sub>2</sub> udåndes i forhold til dannelsen. Det medfører at plasma PCO<sub>2</sub> stiger og pH falder. Der udvikles respiratorisk acidose. Ved forhøjet PCO<sub>2</sub> stimulerer proximale tubulusceller at secernere H<sup>+</sup>, og der sker reabsorption af HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> og normaliserer den lave pH.

## Respiratorisk alkalose

Årsager kan f.eks. være CNS-medieret (frivillig eller nervøs hyperventilation). Man udånder for meget CO<sub>2</sub> i forhold til dannelsen (hyperventilation), hvor plasma PCO<sub>2</sub> falder og pH stiger, hvilket resulterer i respiratorisk alkalose.

Nyrerne kompenserer det ved at mindske sekretion af H<sup>+</sup> og dannelse af NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Der sker ingen reabsorption af filtreret HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> men den bliver udskilt med urinen. Både pH og HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> i plasma falder. Renal kompensation er flere dage om at udvikle. BB falder og BE bliver negativ.

Andre faktorer der fremmer H<sup>+</sup> sekretion

- Angiotensin-II – virker på Na/H-antiport
- Sympatisk nervesystem – virker på Na/H-antiport
- Hypokaliæmi – forårsager metaboliske alkalose. Hypokaliæmi øger aktivitet af apikale Na/H-antiport og basolaterale Na/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-symport. Den øger også syntese af NH<sub>3</sub> og udskillelse af NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. I-cellerne for at fremme H<sup>+</sup>-samlere stimulerer den apikale K/H-antiport i sekretion og kalium retention.
- Hyperkaliæmi – forårsager metabolisk acidose
- Glucocorticoider og mineralocorticoider – insufficiante binyrer kan give metabolisk acidose. Glucocorticoider øger normalt aktiviteten af Na/H-antiport og fremmer H<sup>+</sup> sekretion. Mineralocorticoider aktiverer apikale H<sup>+</sup>-pumper og basolaterale Cl/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-antiport. Mineralocorticoider stimulerer også indirekte H<sup>+</sup>sekretion ved at reabsorbere -cellerne i<sup>α</sup>natrium og dermed skabe en negativ lumen potentiale, der får samlere til at udskille H<sup>+</sup> til lumen.

## Farmakologi

### Diuretika

Diuretika anvendes til at opnå et negativt natrium balance og dermed et nedsat ECV. Der findes 3 grupper:

- *Tiazider*
- *Loop-diuretika*
- *Kaliumbesparende diuretika*

#### *Tiazider*

Thiazid hæmmer Na/Cl cotransport. Behandling fører hurtigt til et fald i plasma og ECV og herved til fald i hjertets minutvolumen. Der ses samtidigt et fald i den samlede perifere modstand og et fald i BT. Systolisk BT falder med 10-15 mm Hg og diastolis BT med 5-10 mm Hg.

Man foretrækker tiazider frem for loop-diuretika hos patienter med reduceret nyrefunktion for ikke at give

dem ubehagelig diuretisk effekt. Virkning af den diuretikum-inducerede aktivering af RAAS hæmmes ved samtidig behandling med et ACE-hæmmer eller AT1-receptor-antagonister.

#### *Loop-diuretika*

Furosamid er diuretika der hæmmer den Na/K/Cl-symport i TAL. Det fremmer ligeledes H<sup>+</sup> sekretion og kan forårsage metabolisk alkalose.

#### *Kaliumbesparende diuretika*

Spironlaktone er en kompetitiv aldosteron-antagonist. Amilorid er et svagt diuretikum, der har en svag antihypertensiv virkning og anvendes sammen med tiazid-diuretika. Den virker på sidste del af distale tubuli og samlør. Stoffet hæmmer den apikale natriumkanal (ENaC) i hovedcellerne og dermed hæmmer H<sup>+</sup> sekretion.

#### *Diamox som diuretika*

Hæmmer Carbon Anhydrase (CA) findes overalt i kroppen. CA-hæmmere inhiberer Na/H<sup>+</sup>-antiport og HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> reabsorption i den proximale tubulis. Ved at hæmme HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> reabsorption, får man indirekte syreoverskud som kan medføre metabolisk acidose. Derfor benyttes carbonanhydrasehæmmere ikke som diuretika længere.

### **Hæmmer af renin-angiotensin-aldosteron-systemet**

- $\beta$ -adrenoceptor-antagonister hæmmer reninsekretion.
- Reninhæmmer binder sig til renin for at hæmme binding til angiotensinogen og aktivering af dette.
- Langtidsbehandling har den ulempe, at angiotensin-I kan omdannes til angiotensin-II da fordi der findes andre alternative dannelsesveje for angiotensin-II f.eks. via enzymet kymase.
- Angiotensin-II's virkninger kan blokeres med AT1-receptor-antagonister.

#### *ACE-hæmmere f.eks. captopril*

- Blokerer omdannelse af angiotensin-I til angiotensin-II og hæmmer sekretion af aldosteron.
- Hæmmer nedbrydning af bradykinin.
- Reducerer blodtrykket via en reduktion i den perifere modstand uden samtidigt reflektorisk stigning i hjertefrekvens og minutvolumen
- Nedsætter aktivitet af det sympatiske nervesystem
- Medfører øget gennemblødningen i nyrerne og natriuretisk virkning uden reduktion af væskevolumen.
- Som monoterapi er ACE-hæmmere ikke mere effektive end f.eks. diuretika og  $\beta$ -adrenoceptor-antagonister.
- Kombinationen med et tiazid er en meget potent 2-stofs-behandling. Den tiazidinducerende stigning i angiotensin-II, der ellers afsvækker den nedsættende virkning, blokeres af ACE-hæmmere.
- Af bivirkningerne kan der nævnes hoste, smagsforstyrrelser, nefrotisk syndrom, hypotension, angioneurotisk ødem og hyperkaliæmi.

#### *AT1-receptor-antagonister f.eks. losartan*

- Losartan udviser kompetitive bindingsegenskaber til AT1-receptoren. Ved omdannelse i leveren udviser den ikke-kompetitive egenskaber, har længere  $T_{1/2}$  og er mere potent.
- Stigningen af Angiotensin-II koncentration.
- Et fald i aldosteron.
- Andre lægemidler kan der nævnes valsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan
- Af de hyppigste bivirkninger er svimmelhed. Hyppige bivirkninger som tør hoste og angioneurotisk ødem er kasuistisk meddelt, men ses yderst sjældent ved ACE-hæmmerbehandling. Førstedosis hypotension forekommer ikke og der ses heller ikke rebound hypertension ved seponeringen.