

Case 15: Funktionsundersøgelser og transportmekanismer i nyren (Kap. 3, 4, 7, 9, 10, 11)

Grundig besvarelse

1. Før indgift af Diamox:

$$\begin{aligned}\dot{V}_u &= \frac{170 \mu\text{l}}{20 \text{ min}} = 8,5 \mu\text{l/min} \\ \text{GFR} &= \frac{U_{\text{EDTA}} \cdot \dot{V}_u}{P_{\text{EDTA}}} \\ &= \frac{252.991 \cdot 8,5 \mu\text{l/min}}{1.275} \\ &= 1687 \mu\text{l/min}\end{aligned}$$

Efter indgift af Diamox:

$$\begin{aligned}\dot{V}_u &= \frac{848 \mu\text{l}}{20 \text{ min}} = 42,4 \mu\text{l/min} \\ \text{GFR} &= \frac{37.397 \cdot 42,4 \mu\text{l/min}}{1.285} \\ &= 1234 \mu\text{l/min}\end{aligned}$$

2. Væskeflow for enden af proximale tubulus benævnes $\dot{V}_{\text{prox}}^{\text{pr}}$ (pr indikerer "for enden af pars recta").

Koncentrationen af lithium i tubulusvæsken for enden af proximale tubulus benævnes TF_{Li} .

Lithium reabsorberes ikke i de distale nefronafsnit. Der vil gælde, at den mængde lithium, der forlader proximale tubulus pr. minut, $\dot{V}_{\text{prox}}^{\text{pr}} \cdot \text{TF}_{\text{Li}}$, er lig den lithium-mængde, der udskilles i urinen pr. minut, $U_{\text{Li}} \cdot \dot{V}_u$.

$$\dot{V}_{\text{prox}}^{\text{pr}} \cdot \text{TF}_{\text{Li}} = U_{\text{Li}} \cdot \dot{V}_u$$

Lithium reabsorberes isosmotisk i proximale tubulus. Derfor er lithiumkoncentrationen for enden af proximale tubulus, TF_{Li} , lig med plasma lithium koncentrationen, P_{Li} .

Udtrykket ovenfor kan derfor forenkles:

$$\dot{V}_{\text{prox}}^{\text{pr}} \cdot P_{\text{Li}} = U_{\text{Li}} \cdot \dot{V}_u$$

$$\dot{V}_{\text{prox}}^{\text{pr}} = \frac{U_{\text{Li}} \cdot \dot{V}_u}{P_{\text{Li}}} = C_{\text{Li}}$$

Dermed er det vist, at den renale plasma clearance for lithium er et mål for udløbshastigheden af væske fra pars recta af de proximale tubuli i nyren.

3. Den absolutte reabsorptionshastighed for vand beregnes ved hjælp af clearance for $^{51}\text{Cr-EDTA}$ og lithium. Reabsorptionshastigheden er forskellen mellem den vandmængde, der passerer ind i proximale tubulus pr. minut, GFR, og den vandmængde, der forlader proximale tubulus pr. minut, C_{Li} .

$$\text{APR}_{\text{H}_2\text{O}} = \text{GFR} - C_{\text{Li}}$$

Tilsvarende beregnes den absolutte reabsorptionshastighed for Na^+ som forskellen mellem den natriummængde, der passerer ind i proximale tubulus pr. minut, $\text{GFR} \cdot P_{\text{Na}}$, og den natriummængde, der forlader proximale tubulus pr. minut, $C_{\text{Li}} \cdot P_{\text{Na}}$.

$$\begin{aligned} \text{APR}_{\text{Na}} &= \text{GFR} \cdot P_{\text{Na}} - C_{\text{Li}} \cdot P_{\text{Na}} \\ &= P_{\text{Na}}(\text{GFR} - C_{\text{Li}}) \\ &= P_{\text{Na}} \cdot \text{APR}_{\text{H}_2\text{O}} \end{aligned}$$

Før indgift af Diamox:

$$\begin{aligned} C_{\text{Li}} &= \frac{9,10 \cdot 8,5 \mu\text{l}/\text{min}}{0,160} = 483 \mu\text{l}/\text{min} \\ \text{APR}_{\text{H}_2\text{O}} &= (1687 - 483) \mu\text{l}/\text{min} = 1204 \mu\text{l}/\text{min} \\ \text{APR}_{\text{Na}} &= 142 \text{ mmol/l} \cdot 1204 \cdot 10^{-6} \text{ l}/\text{min} = 0,17 \text{ mmol}/\text{min} \end{aligned}$$

Efter indgift af Diamox:

$$\begin{aligned} C_{\text{Li}} &= \frac{2,55 \cdot 42,4 \mu\text{l}/\text{min}}{0,165} = 655 \mu\text{l}/\text{min} \\ \text{APR}_{\text{H}_2\text{O}} &= (1234 - 655) \mu\text{l}/\text{min} = 579 \mu\text{l}/\text{min} \\ \text{APR}_{\text{Na}} &= 141,5 \text{ mmol/l} \cdot 579 \cdot 10^{-6} \text{ l}/\text{min} = 0,08 \text{ mmol}/\text{min} \end{aligned}$$

4. Passagefraktionen for vand (og Na^+) ved udløbet fra de proximale tubuli's pars recta, $F_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{pass}(\text{pr})}$, defineres som udløbshastigheden for vand fra proximale tubulus, C_{Li} , som fraktion af filtrationshastigheden, GFR.

$$F_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{pass}(\text{pr})} = F_{\text{Na}}^{\text{pass}(\text{pr})} = \frac{C_{\text{Li}}}{\text{GFR}}$$

5. Diamox er en carbonanhydrase hæmmer og virker i de proximale tubuli ved at blokere effekten af enzymet carbon anhydrase.

En del af den samlede reabsorption af Na^+ i proximale tubulus foregår via en bikarbonat-afhængig mekanisme. Store mængder bikarbonat filtreres dagligt over glomerulusmembranen ($180 \text{ l/døgn} \cdot 24 \text{ mM} = 4320 \text{ mmol/døgn}$). Denne bikarbonat vil under normale forhold blive reabsorberet sammen med Na^+ og vand, overvejende i de proximale tubuli.

H^+ ioner secernerer over den lumenale membran, enten aktivt eller i exchange med Na^+ . I lumen af den proximale tubulus forenes H^+ spontant med HCO_3^- og danner kulsyre, H_2CO_3 . Enzymet carbon anhydrase, der bl.a. er lokaliseret i lumenale membran, katalyserer nu omdannelsen af kulsyre til CO_2 og vand. Kuldioxid passerer lumenale cellemembran, reagerer atter med vand i cytoplasma, og danner, katalyseret af cytoplasmatisk carbon anhydrase, kulsyre. Sidstnævnte dissocieres atter omgående i H^+ og HCO_3^- . Bikarbonat passerer nu over basolaterale membran i følge med Na^+ . H^+ er klar til atter at blive secerneret over lumenale membran. Samlet er bikarbonat, Na^+ og vand blevet reabsorberet.

Diamox hæmmer carbon anhydrasen, bikarbonat kan ikke længere reabsorberes i proximale tubulus, dermed hæmmes både reabsorptionen af HCO_3^- , Na^+ og vand.

Relation til aktuelle problemstilling:

Diamox hæmmer den proximale reabsorption, hvilket viser sig ved et markant fald i $\text{APR}_{\text{H}_2\text{O}}$ og APR_{Na} . Både Na^+ - og vand-reabsorptionen falder til ca. $\frac{1}{2}$ af udgangsværdien.

6. Den glomerulære filtrationshastighed GFR kan beregnes ud fra Starling ligningen for filtration over et glomeruluskapillær (summeret for begge nyrer):

$$\text{GFR} = K_f [P_{gc} - P_{prox} - \bar{\pi}_{gc}]$$

K_f	filtrationskoefficienten
P_{gc}	glomeruluskapillærtrykket
P_{prox}	proximale tubulus tryk
$\bar{\pi}_{gc}$	gennemsnitlige kolloid osmotiske tryk i glomerulus kapillæret

Relation til aktuelle problemstilling:

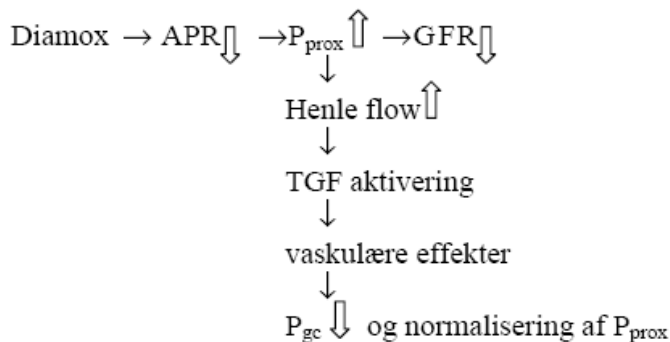
Diamox hæmmer vandreabsorptionen i proximale tubulus. Som en følge af modstandfordelingen langs nefronet, hvor den overvejende del af den

hydrodynamiske modstand (modstanden mod væskestrømning langs nefronet) er lokaliseret til de distale nefronafsnit, vil en hæmning af vandreabsorptionen bevirke en stigning i proximale tubulustryk (se figur). I denne fase er P_{gc} uændret. Jvfr. Starlings ligning ses det, at GFR reduceres som en følge af denne P_{prox} stigning.

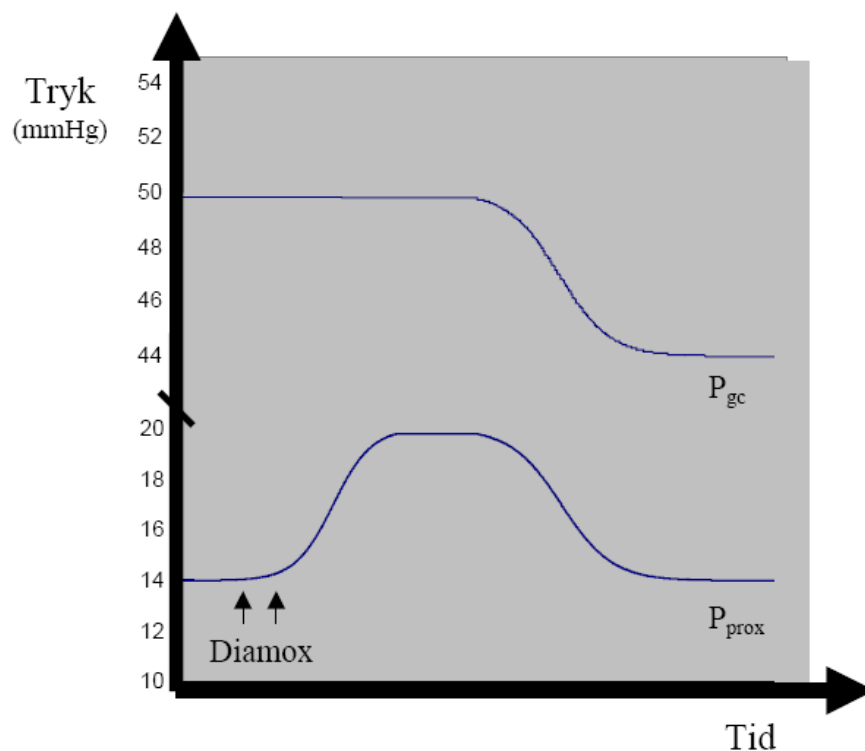
Stigningen i P_{prox} medfører en stigning i flow ind i Henles slynge, hvilket ses som en stigning i C_{Li} . Herved stiger NaCl koncentrationen ud for macula densa, og TGF aktiveres. Dette medfører a) afferent vasokonstriktion og b) efferent vasodilatation. Derimod ses ingen effekt på proximale reabsorption, idet den ikke lader sig påvirke efter tilsætning af Diamox. De to vaskulære effekter bevirker et fald i P_{gc} og dermed et samtidigt fald i P_{prox} .

I den nye steady state (hvor Diamox stadig hæmmer den proximale reabsorption) er P_{prox} normaliseret, P_{gc} er lavere end normalt, og $\Delta P = P_{gc} - P_{prox}$ er lavere end i udgangssituationen. GFR er således fortsat lavere end i udgangssituationen, men uændret i forhold til situationen umiddelbart før TGF-aktiveringen.

Skematisk sker der følgende efter tilsætning af Diamox:



Bemærk, at GFR reduceres før aktivering af TGF.



Glomeruluskapillærtryk (P_{gc}) og proximale tubulustryk (P_{prox}) som funktion af tiden. Diamox indgives som en bolus mellem de to pile. Bemærk, at forskellen mellem de to kurver udgør den hydrostatiske trykforskel, ΔP .

7. Den absolutte distale reabsorptions hastighed for Na^+ beregnes efter samme princip som benyttet ved de proximale beregninger. Reabsorptions hastigheden kan udregnes som forskellen mellem mængden af Na^+ , der løber ind i distale nefronafsnit pr. minut (= mængden, der forlader proximale tubulus pr. minut), $C_{Li} \cdot P_{Na}$, og mængden, der forlader de distale nefronafsnit som færdig urin pr. minut, $\dot{V}_u \cdot U_{Na}$.

$$ADR_{Na} = C_{Li} \cdot P_{Na} - \dot{V}_u \cdot U_{Na}$$

Før indgift af Diamox:

$$\begin{aligned} ADR_{Na} &= 483 \cdot 10^{-6} \text{ l/min} \cdot 142 \text{ mmol/l} - 8,5 \cdot 10^{-6} \text{ l/min} \cdot 274,2 \text{ mmol/l} \\ &= 0,067 \text{ mmol/min} \end{aligned}$$

Efter indgift af Diamox:

$$\begin{aligned} ADR_{Na} &= 655 \cdot 10^{-6} \text{ l/min} \cdot 141,5 \text{ mmol/l} - 42,4 \cdot 10^{-6} \text{ l/min} \cdot 325 \text{ mmol/l} \\ &= 0,079 \text{ mmol/min} \end{aligned}$$

8. Udskillelshastighed for kalium = $\dot{V}_u \cdot U_K$

Før indgift af Diamox:

$$\begin{aligned} \text{Udskillelshastighed for kalium} &= 8,5 \cdot 10^{-6} \text{ l/min} \cdot 254 \text{ mmol/l} \\ &= 2,2 \text{ } \mu\text{mol/min} \end{aligned}$$

Efter indgift af Diamox:

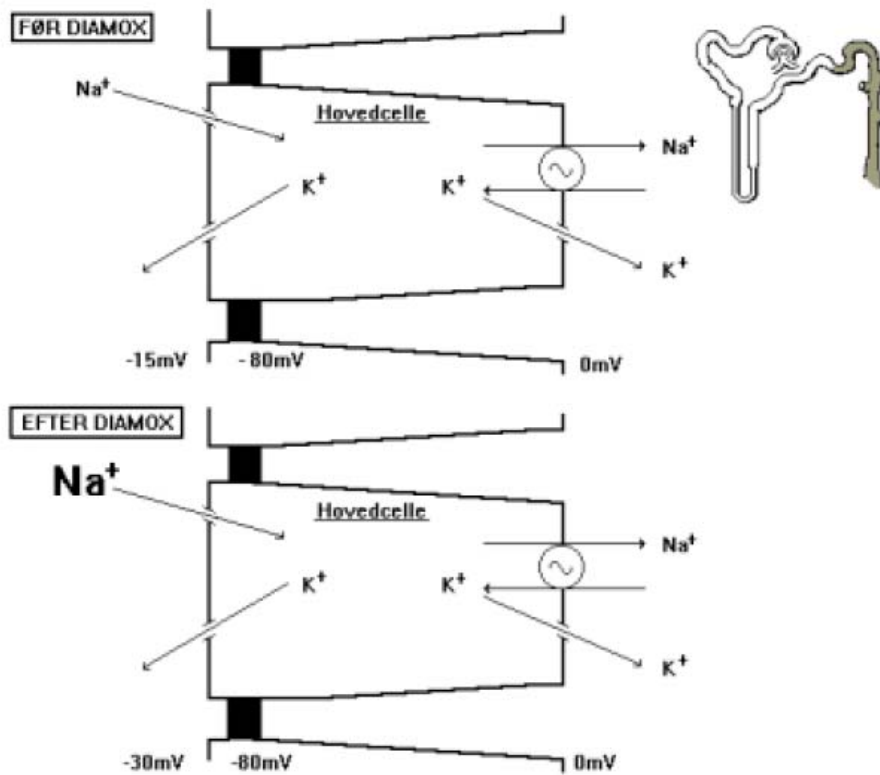
$$\begin{aligned} \text{Udskillelshastighed for kalium} &= 42,4 \cdot 10^{-6} \text{ l/min} \cdot 108,2 \text{ mmol/l} \\ &= 4,6 \text{ } \mu\text{mol/min} \end{aligned}$$

9. Natrium reabsorptionen i de distale afsnit er steget med 18%, mens kalium udskillelshastigheden er mere end fordoblet efter indgift af Diamox.

Natrium reabsorptionen hæmmes i proximale tubulus, hvorfor sene del af distale tubulus og samlerør præsenteres for et større Na^+ tilbud. Natrium transporteres over den luminale membran i disse nefronafsnit via en konduktiv Na^+ kanal i luminale membran. Stigningen i natrium tilbuddet efter Diamox betyder en større distal reabsorption af Na^+ . Effekten er dog kvantitativt relativt beskeden, hvilket også ses af ovenstående beregning (stigning på 18% i absolutte distale natrium reabsorption).

Øget Na^+ reabsorption ændrer potentialet over den luminale membran. Det er normalt ca. 65 mV med celleindsiden negativ (se figur). En stigning i Na^+ reabsorptionen tenderer til at depolarisere luminale membranpotential fra de normale 65 mV til 50 mV. Det transepitheliale membranpotential ændres herved fra -15 til -30 mV, med lumen negativt. Derved øges det elektriske potential, der driver kalium sekretionen i disse nefronafsnit.

En følge af tilsætning af Diamox bliver derfor, at kalium sekretionen øges.



Membranpotentialer i sene del af distale tubulus og samlerør under normale forhold og efter indgift af Diamox. Det fremgår, at lumenale membranpotentiale ændres fra 65 til 50 mV, celleindsiden negativ, efter Diamox.

10. Urin-pH vil stige, svt. at urinen bliver mere basisk. Dette skyldes naturligvis, at reabsorptionen af bikarbonat hæmmes i proximale tubulus, hvorved store mængder bikarbonat tabes i urinen.