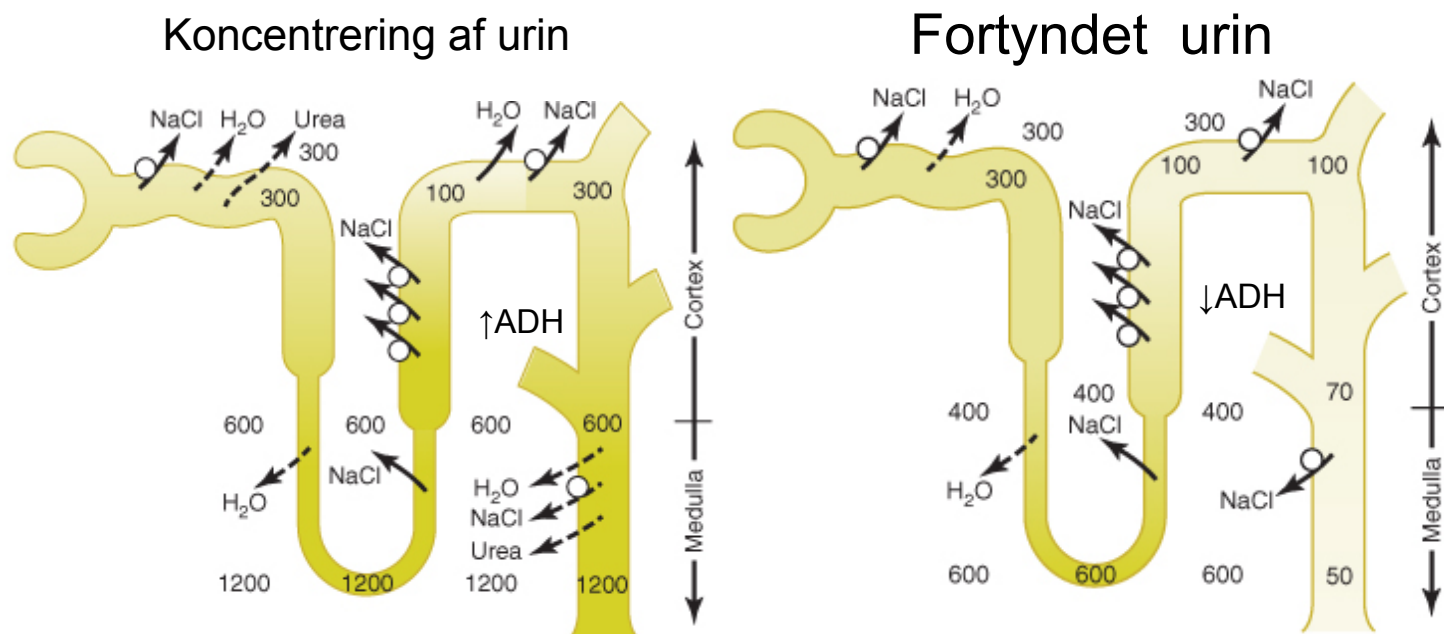


Koncentrering og fortynding af urin:



Urinstof:

- Urinstof filtreres frit over glomerulumembranen.
- Urinstof-permeabiliteten er meget lav i kortikale samlerør og i ydre medullære samlerør.
- Urinstof-permeabiliteten er stor i de indre medullære samlerør ved tilstedeværelse af ADH
- Plasmakonc. af urinstof ligger normalt på ca. 5 mM
 - Urinstof repræsenterer hen imod 2% af osmolariteten
- I den færdige urin vil urinstof ofte være ansvarlig for 40-50 % af osmolariteten (udgør 40-50 % af den medullære solutkonc. Ved antidiurese, og bidrager med under 10% til den interstitielle osmolaritet ved vanddiurese).
- Urinstof udskilles i urinen uden et stort samtidig vandtab, da den procentdel af osmolariteten, der skyldes urinstof, på et hvert niveau i de indre medullære samlerør, vil blive afbananceret af en tilsvarende urinstofkonc. i det omgivende interstit.
- Det intrarenale urinstofkredsløb bidrager til opretholdelse af nyremarvens hyperosmolaritet.
- Når vandudskillelsen (diuresen) er stor, vil udskillelsen af urinstof være stor.
- Ekskretionsfraktionen for urinstof under normale forhold: 0,45-0,6
 - $\frac{C_{Ur}}{C_{in}} = 0,45$
- Nettoabsorption på 55 % af det udfiltrerede. 45% af den udfiltrerede mængde bliver udskilt.
 - Styres primært af koncentrationsforskelle over tubulusmembranen, selvom reabsorptionen er faciliteret

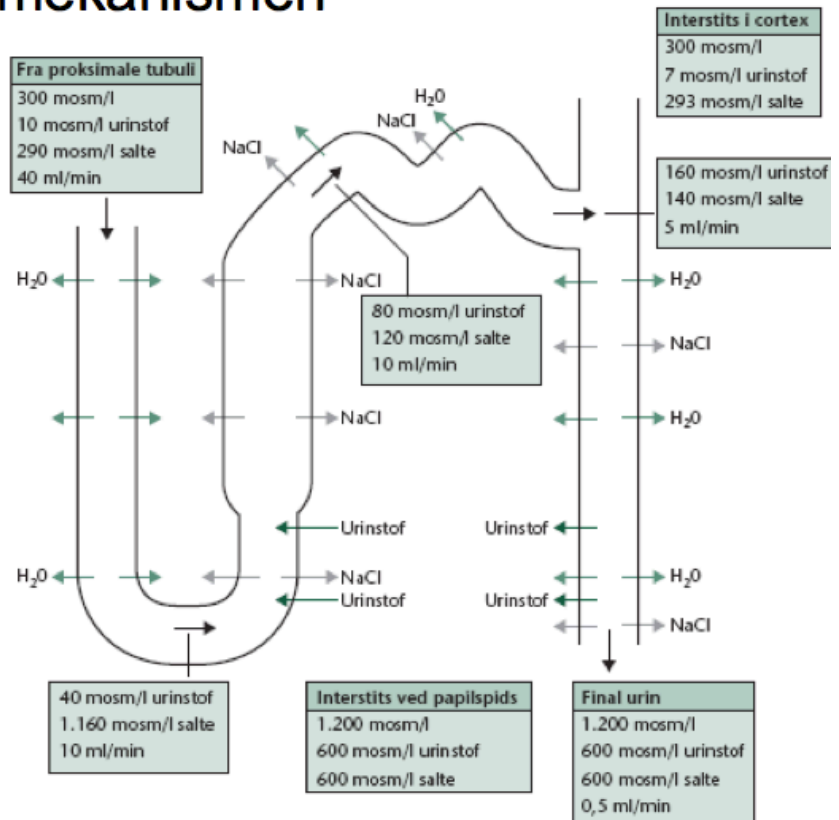
Intrarenalt urinstofkredsløb:

- Medullære samlerør →
- Marvinterstit →
- Henles slynger →
- Distale tubuli →
- Samlerør.

Urinstofs rolle i koncentreringsmekanismen

NaCl reabs. i tALH

1. Aktiv NaCl reabs. i TALH og distale nefron.
TALH: Thin ascending limb
2. Vand reabs.
3. Opkoncentrering af tubulært urinstof.
4. Reabsorption af urinstof i IMCD.
IMCD: Inner medullary collecting duct
5. Vandreabs i tDLH.
tDLH: Thin descending limb
6. Opkoncentrering af tubulært NaCl.
7. NaCl reabsorption i tALH
tALH: Thin ascending limb



Modstrømsforstærkning:

Trin 1: Enkelteffekten – den transversielle gradient

- Den osmolaritetsforskel, der skabes ved aktiv udpumpning af NaCl fra Henles slynges tykke ascenderende ben, ml. tubuluslumen og interstitis.
- Skaber en tværgående osmotisk gradient på 200 mosm/l over epitelet, på ethvert niveau af det tykke ascenderende ben.

Trin 2: Fra enkelteffekt til langsgående gradient – den længdegående gradient

- Enkelteffekten skaber en forskel på 200 mosm/l på ethvert horisontalt niveau
 - Osmolariteten falder i lumen fra 300 til 200 mosm/l tykke asc., mens den stiger i interstitset fra 300 til 400 mosm/l.
 - I den tynde desc. Stiger osmolariteten fra 300 til 400 mosm/l ligesom interstitset (der indtræder osmotisk ligevægt/ækvilibrering).
- Trinnene gentages, og gradienten opforstærkes (fra 290 mosm/l i de kortikale afsnit op til 1400 mosm/l ved papilspidsen)

Henles slynge:

- Skaber en længdegående osmotisk gradient i nyremarven

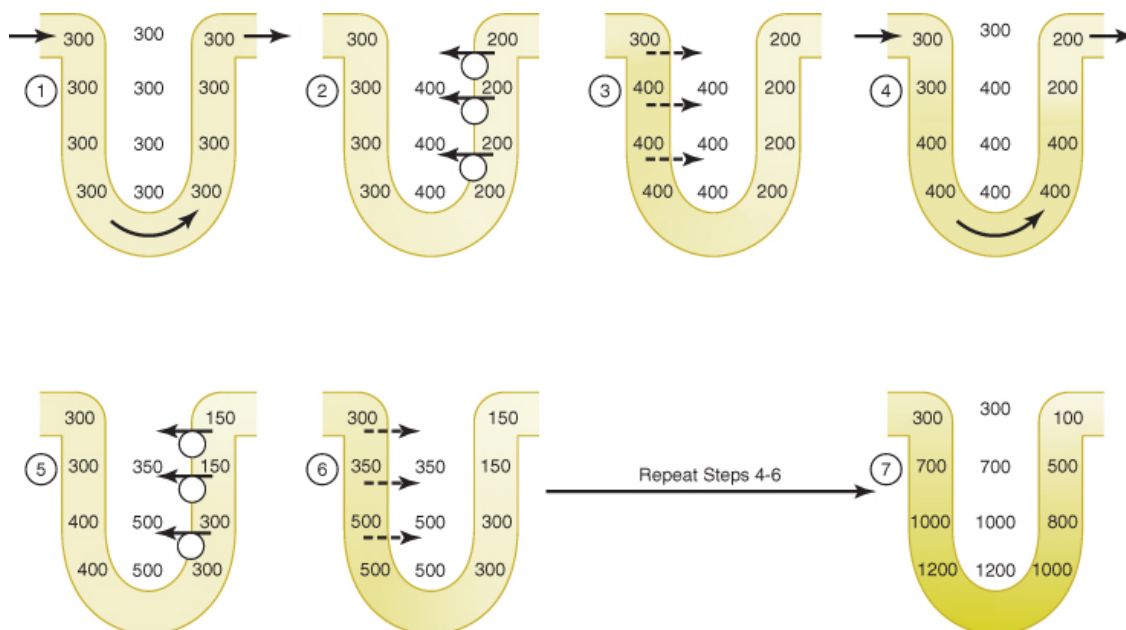
Samlerør:

- Bevirker en opkoncentrering af tubulusvæsken
- Tubulusvæsken passerer gennem et område med stigende intersitsosmolaritet (dannet af modstrømsforstærkningen) og opkonc. Ved osmotisk vandtransport fra lumen til interstitis.

Resultat:

- Modstrømsforstærkningen i Henles slynge skaber betingelserne for den egentlige (passive) opkonc. Af solutter, der finder sted i samlerørene.

Modstrømsforstærkning



Jo mere koncentreret saltvand der løber ind i Henles slynge, des mere koncentreret urin
Modstrømsforstærkningen **opretholdes** af Na/K/Cl-cotransporteren i den tykke ascenderende del af Henles slynge, da det er her gradienten skabes.

- I den tynde descenderende del foregår kun vandabsorption
- I den tynde ascenderende del forekommer en koncentrationsgradient mellem tubulus (osmolariteten dannes primært af NaCl) og interstitium (osmolariteten dannes halvt af NaCl, halvt af urea)

Eksamensspørgsmål, Vinter reeksamen 2010:

Sp. 4: Modstrømsforstærkning og modstrømsudveksling er forudsætninger for, at nyren kan danne en koncentreret urin. Redegør kortfattet for disse mekanismer og angiv hvor i nyren de finder sted.

Se figur 6.6 s. 144 i BN.

4. Modstrømsforstærkning sker i Henles loop, og i vasa recta sker der modstrømsudveksling.

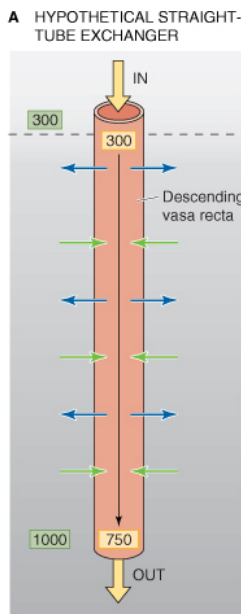
Modstrømsforstærkning karakteriseres ved, at der er en aktiv proces, hvor energi forbruges, og hvor en lille transversel gradient omdannes til en meget større længdegående gradient (den cortico-medullære gradient). Den energikrævende proces er reabsorptionen af NaCl i den tykke del af Henles slynge. Som en følge dels af denne transport, og dels af at epitelet er impermeabelt for vand dannes der en transversel gradient på 200 mosm/l mellem lumen i det tykke ben af den ascenderende Henles slynge og interstitiet på hvert niveau (enkelteffekten). Denne gradient opforstærkes gennem de modsat rettede væskestrømme i det ascenderende og det descenderende ben af Henles slynge til en meget større længdegående gradient (fra 290 mosm/l i de cortikale afsnit op til 1400 mosm/l ved papilspidsen).

Modstrømsudveksling:

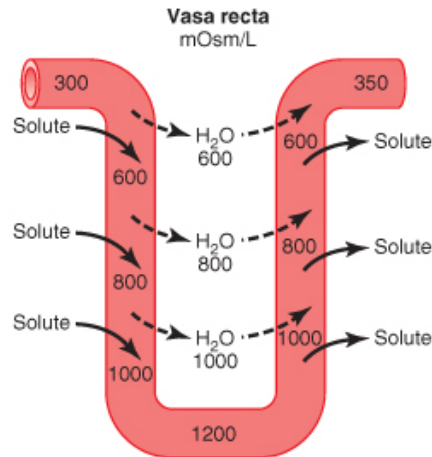
Modstrømsudveksling i Vasa Recta

Hvorfor er vasa recta "hair pin" formet?

Hvis ikke...



Heldigvis...



© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11

Modstrømsudveksling i vasa recta er derimod en passiv proces. På hvert niveau i det descenderede ben af vasa recta er osmolariteten noget lavere i lumen end i interstitset. På hvert niveau af det descenderede ben af vasa recta er det derfor en tendens til at vand transporteres fra blodet til interstitset. For stoffer som f.eks. Na^+ , Cl^- og urinstof gælder, at koncentrationen i det ascenderende ben af vasa recta på hvert niveau er lidt højere end i interstitset. Dette betyder at vand går fra interstitset til lumen og osmolytter går den modsatte vej. Sammenlagt betyder dette at en længdegående gradient kan opretholdes ved at osmolytter går fra det ascenderende ben til det descenderende og på den måde holdes tilbage i de dybere dele af nyremarven. Tilsvarende vil vand gå fra det descenderende til det ascenderende ben af vasa recta, og på den måde ikke nå til de dybere dele af nyremarven. Dette vil ligeledes bidrage til opretholdelse af den cortico-medullære gradient.

- Vand og salt som reabsorberes fra nephronet skal transporteres væk
- Nyremarven må ikke blive udvasket

Vasa recta-systemet:

- Udformet som et modstrømssystem
- Høj permeabilitet for små partikler som O_2 , CO_2 , Na, Cl og urinstof
- Blodet strømmer "ind" mod stigende interstitiel osmolaritet og "ud" i den retning, hvor marvens osmolaritet er faldende
- Descenderende ben af vasa recta: Vand afgives fra blod til interstitialrummet og NaCl og urinstof optages
- Ascenderende ben af vasa recta: Vand optages og NaCl og urinstof afgives
 - Begrænser tabet af solutter.
 - Hyperosmolariteten opretholdes i interstitset

Formål med vasa recta-systemet:

- Nutritivt: Forsyner marv med ilt og glukose, og transporterer CO_2 væk
- Undgår ødem: Ved at fjerne den mængde vand og salt der reabsorberes i Henles slynge og i samlerørerne

ADH = Vasopressin (AVP)

Stimuleres af:

- $\uparrow P_{osm}$
- $\uparrow ECV$ (ekstracellulær osmolaritet)
- Kvalme
- Stress
- Nikotin

Frigivelsen er størst i nattetimerne

ADH's halveringstid: 7-10 min

Osmoreceptorer i organum vasculosum lamina terminalis (OVLT) og subfornical organ (SFO)

Inhiberes af:

- Alkohol

ADH syntetiseres i neuroendokrine celler i de supraoptiske kerner i hypothalamus og frigives fra neurohypofysen.

Osmoreceptorer skrumper ved hyperosmolaritet
 => aktivering

=> påvirker/aktiverer nærliggende ADH-syntetiserende celler

Ved stort væsketab/blodtryksfald stimuleres ADH-afgiften via baroreceptorer i de centrale kar og arterier.

Antidiurese:

Høj $[ADH]_{blod}$ => høj vandreabsorption => lav diurese

Den renale udskilleleshastighed for vand styres på baggrund af ECV's effektive osmotiske koncentration.

ADH fremmer den carrier-medierede diffusion af urinstof via UT1-transporteren over den luminal membran, hvorved reabsorptionen øges.

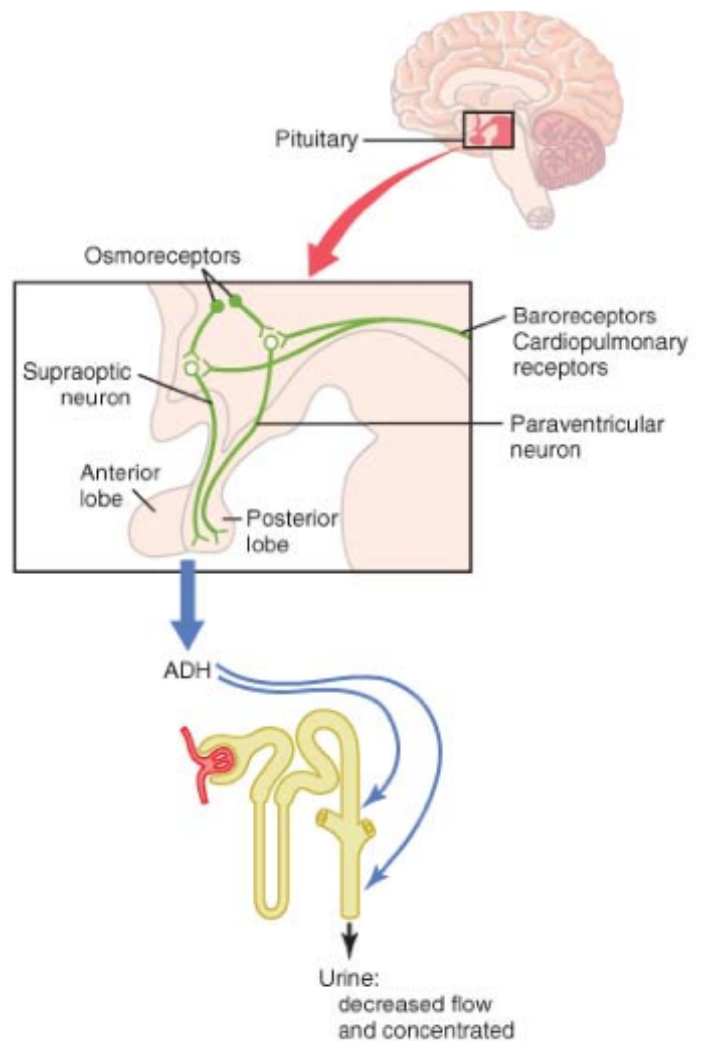
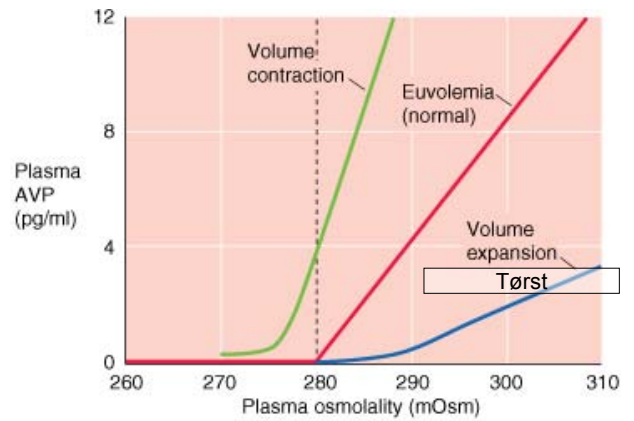
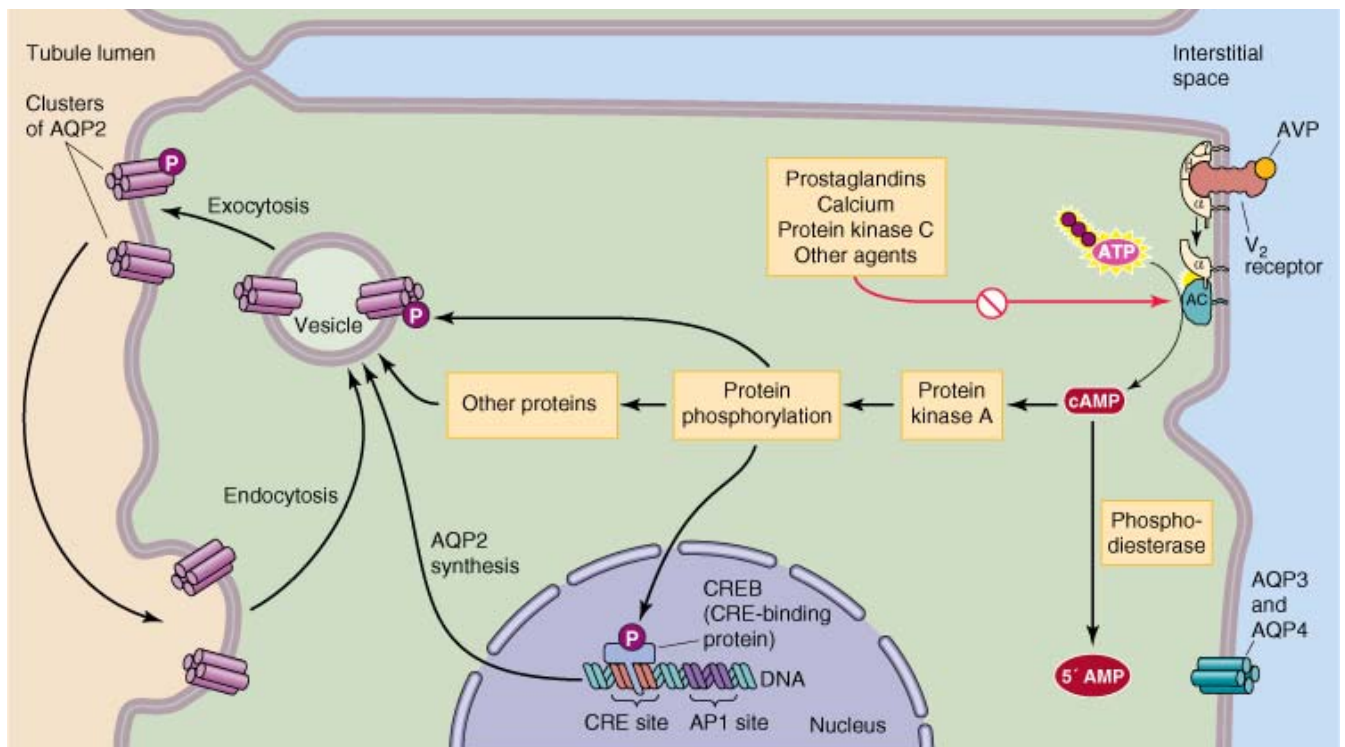


Fig.: ADH's effekt på aquaporin-2 i samlerørerne (hovedceller)



Eksamensspørgsmål, Vinter Reeksamen 2010

Sp. 3: Redegør for vasopressins funktion i reguleringen af plasma osmolariteten under normale forhold:

3. Vasopressin medvirker sammen med tørsten til at holde plasmaosmolariteten indenfor normalgrænserne (285-295 mosm/l). Forandringer i plasmaets osmolaritet registreres af osmoreceptorer i hypothalamus. ADH syntetiseres i de supraoptiske og paraventrikulære kerner i hypothalamus og transporteres ved axonal transport til neurohypofysen hvor det frisættes til blodet. En stigende plasmaosmolaritet stimulerer ADH-sekretionen fra neurohypofysen. ADH medfører aktivering af V2 receptorer på samlerørets basolaterale side. Dette fører til en øget dannelse af cAMP, der igen aktiverer fosfokinase A (PKA) der fosforylerer aquaporinerne. Som følge af fosforyleringen fusionerer de aquaporinholdige vesikler i cytoplasmaet med den lumenale membran og denne bliver vandpermeabel. I den basolaterale membran findes aquaporiner der ikke er ADH-følsomme. Således er denne membran altid vandpermeabel. Den osmotiske vandreabsorption fra tubulus lumen til det hyperosmolære interstitis øges derfor og tubulusvæsken bliver mere hyperosmotisk og urin med høj osmolaritet (max 1200-1400 mosm/l) kan udskilles. Dette medfører dels en negativ fritvandsclearance, og dels at plasma fortyndes. Ved en faldende plasmaosmolaritet (fx stort vand indtag) falder sekretionen af ADH. Ved en plasmaosmolaritet på ca. 280 mosm/l er sekretionen negligeabel. ADH har en halveringstid i plasma på ca. 10 minutter, derfor falder plasma ADH-koncentrationen hurtigt. Manglende tilstedeværelse af ADH medfører faldende aktivering af V2 receptorer og den lumenale membran bliver mindre vandpermeabel. Den osmotiske vandreabsorption til det mere koncentrerede interstitis falder derfor og tubulusvæsken forbliver hypoton og en urin med lav osmolaritet (ned til ca. 50 mosm/l) udskilles. Dette medfører en positiv fritvandsclearance og plasma koncentreret.

Kommentar til fig.: AQP3 og AQP4 er ikke ADH reguleret