

VATTENBALANS

Bakgrund

Upprätthållandet av ett konstant kristalloidosmotiskt tryck i kroppsvätskorna är en förutsättning för en normal cellfunktion. Eftersom en osmotisk jämvikt råder över cellmembranen kommer förskjutningar i extracellulärutrymmets saltkoncentration att omedelbart återspeglas i den intracellulära vätskan. Detta medför konsekvenser för de livsavgörande metaboliska processerna i cellens inre. Normalt sker vätske- och salttillförsel i samband med vätske- och födo-intag, vilket innebär att extracellulärvätskan t.ex. vid vattenintag plötsligt utsätts för en stark utspädning. Under mellanperioderna tenderar den att bli alltmer koncentrerad, då metabolismen och därmed bildningen av nedbrytningsprodukter fortskrider. Detta förhållande ställer stora krav på kroppens förmåga att snabbt och effektivt eliminera varje förändring i osmolariteten.

De osmolära regleringsmekanismerna justerar i första hand vattenintag och vattenutsläpp, vilket leder till ett nära konstant kristalloidosmotiskt tryck, trots att belastningen på systemet varierar. Reglering av kroppens saltbalans sker också med höggradig precision, men inträder betydligt långsammare. Ett tillfälligt ökat vattenintag kommer därmed att resultera i en vattendiures och ett vätskedeficit inducerar törst omgående och antidiures (d.v.s. njurarna utsöndrar en koncentrerad urin). Kontrollen av kroppsvätskornas osmolaritet sker bl.a. från hypothalamisk nivå genom antidiuretiskt hormon (ADH-mekanismen).

Den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) uppgår till ca 125 ml/min, vilket innebär att ca 180 liter primärurin bildas varje dygn. Den vätska som utgör primärurinen kommer temporärt att lämna blodbanan för att sedan till ca 80 % passivt reabsorberas. Detta sker tillsammans med den aktiva reabsorptionen av natrium, vilket sker i proximala tubuli och samlingsrören. Den slutliga urinens volym är ca 1 l/dygn. Medan den proximala reabsorptionen konstant utgör ca 80 % av GFR kommer den distala vattenreabsorptionen att vara föremål för stora variationer från nära nog 0 % vid maximal vattendiures (då urinen innehåller 50 mOsm/l) till 19,5 % vid maximal antidiures (motsvarande en urinosmolaritet på 1 400 mOsm/l). Detta sammanhänger med den från hypothalamus-hypofys-systemet ADH inducerade kontrollen av den distala vattenreabsorptionen. ADH ökar permeabiliteten för vatten i samlingsrören via inkorporering av aquaporiner till cellmembranet. Vid en hög blodkoncentration av ADH återvinns en procentuellt större mängd vatten.

ADH-mekanismen påverkar vattenreabsorptionen och avgör om den finala urinen skall bli hypoton (d.v.s. med lägre saltkoncentration än blodplasma, vilken då koncentreras) eller hyperton (d.v.s. mer koncentrerad än blodplasma, som då tenderar att utspädas). Frisättningen av ADH regleras från de s.k. osmoreceptorerna, som återfinns i hypothalamus (N. paraventricularis och N. supraopticus). Dessa receptorer reagerar på förändringar i kroppsvätskornas saltkoncentration. En ökad extracellulär saltkoncentration leder således till en vattenpassage från osmoreceptorerna ut i det extracellulära rummet, varvid cellvolymen minskar. Detta stimulerar till ADH-frisättning, vilket medför en ökad vattenreabsorption i njurarna och normalisering av kroppsvätskornas osmolaritet. På motsvarande sätt kommer en utspädning av extracellulärvätskan att leda till en vattentransport in i osmoreceptorerna vilka då sväller och inhiberar ADH-frisättningen. Den distala reabsorptionen av vatten minskar och saltkoncentrationen i kroppsvätskorna stiger. Detta sker dock först efter en latensperiod, då det ADH som redan finns i blodet bryts ner.

Om en frisk individ snabbt dricker 1-2 L vatten, kommer salthalten i blodplasma och interstitialvätskan att minska då vatten diffunderar mycket lätt från tarmlumen in i blodet. Den sänkta osmolariteten i blodplasma är som mest uttalad ca 30 min efter vattenintaget. Ändringen i osmolariteten uppgår maximalt till 2-3 % (d.v.s. från normalvärdet 300 ner till ca 294 mOsm/l) vilket medför en kraftig ökning av urinflödet genom inhibition av nybildningen av ADH. Denna ökning av diuresen börjar ca 20-30 min efter vätskeintaget och är störst ungefär en timma efter vattenintaget (A i fig. 1). Födröjningen av diuresen hänger samman med nedbrytningen av cirkulerande ADH. Genom denna relativt snabba elimination av vätskeöverskottet, kommer saltkoncentrationen i kroppsvätskorna att snabbt återgå till normalvärdet.

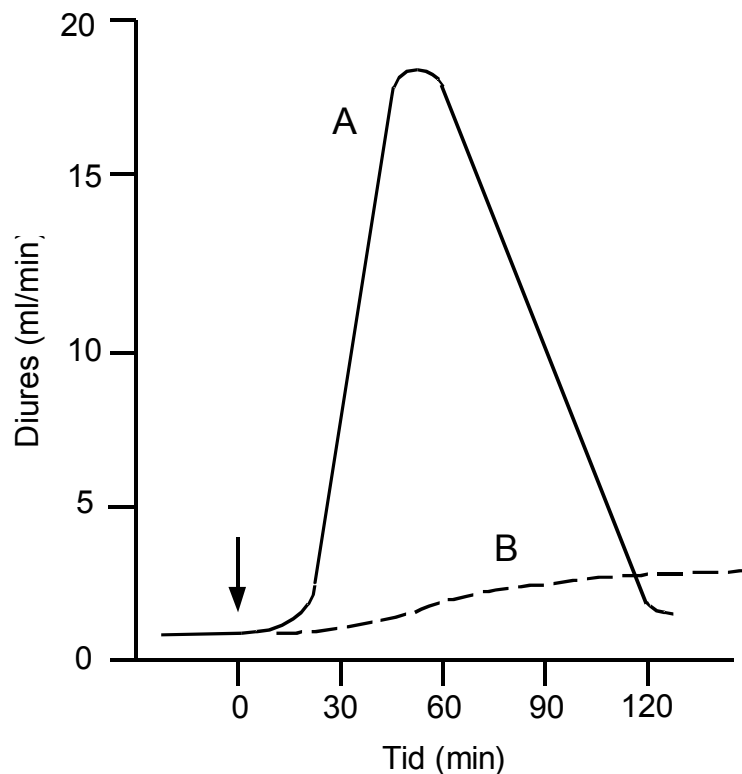


Fig. 1

Om samma försöksperson istället intar exakt samma volym av en med blodet isoton lösning (fysiologisk koksaltlösning), kommer detta inte att ändra extracellulärvätskans osmolaritet. Däremot ökar extracellulärvätskans totala saltmängd, vilken är bestämmande för dess volym. Kroppen försöker hålla kroppsvätskornas volym konstant, men denna reglering sker inte lika snabbt som den osmotiska regleringen (kurva B i fig. 1). Den utsöndrade urinen kommer i detta fall att vara nästan isoton med blodet. Medan ett vätskeintag av 1 L vatten avlägsnas ur kroppen inom 2-3 timmar, kommer ett intag av motsvarande volym fysiologisk koksaltlösning inte att vara utsöndrad förrän efter ca 24 timmar.

Kurva A i figur 1 illustrerar den friska njurens svar på hydrering och kännetecknas av att en stor volym utspädd urin utsöndras relativt snabbt. Denna typ av ökad diures kallas vattendirures.

I figur 2 illustreras den drastiska effekten på urinflödet av ADH. Försökspersonen intar i slutet av perioden (A) en stor vattenvolym som resulterar i en kraftig ökning av diuresen, vilket observeras ca 30 min senare (B). Under denna period får vederbörande ersätta den utsöndrade urinmängden genom att dricka lika mycket vätska som gått förlorad och drivs därför till en konstant vattendiures. Under period (C) erhåller denna försöksperson en konstant infusion av ADH och diuresen kommer (trots det hydrerade tillståndet) att reduceras ner till den normala volymen av ca 1 ml/min. Denna diures kvarstår så länge infusionen av ADH pågår, men då infusionen upphör (i början av period D) kommer med en latenstid av ca 30 min diuresen stiga till det för vattendiuresen normala värdet. Försöket i fig. 2 illustrerar alltså att en artificiell tillförsel av ADH drastiskt kan öka reabsorptionen av vatten i samlingsrören även under ett väl hydrerat tillstånd.

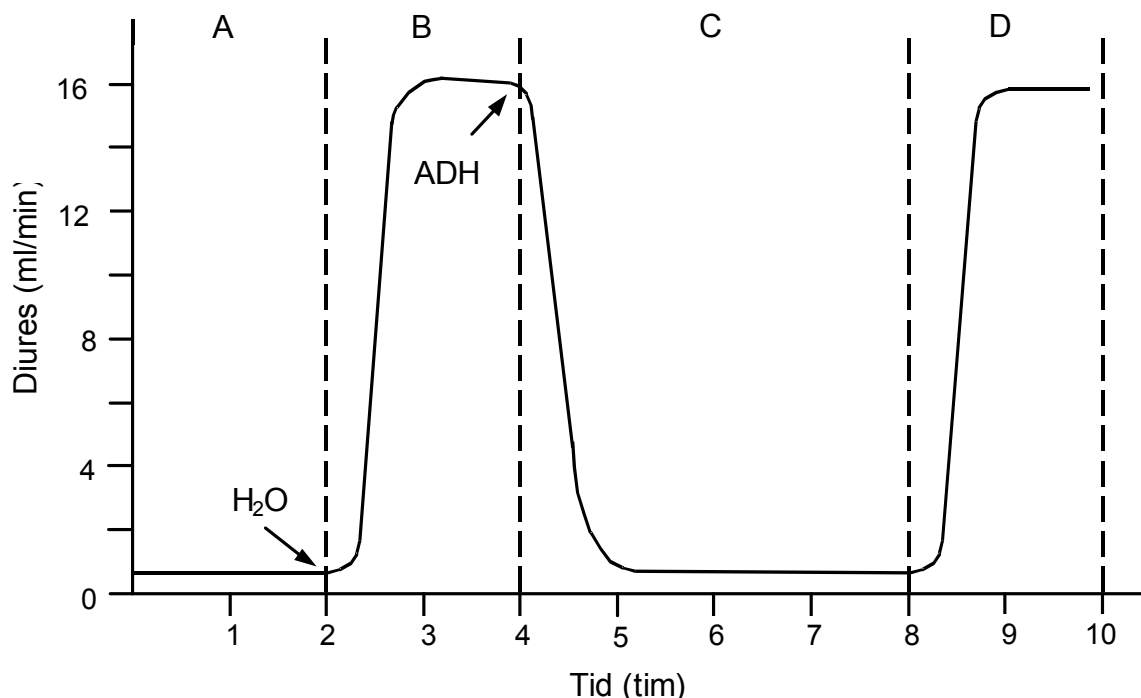


Fig. 2

Under normala förhållanden inträffar den här illustrerade antidiuresen då det kristalloidosmotiska trycket stiger till förhöjda värden men en liknande effekt kan också observeras vid en reducerad blodvolym, även utan ökad osmolaritet.

De här relaterade två diurestyperna (vattendiures och antidiures) utgör fysiologiska svar på hydrering resp. dehydrering. Effekterna utlöses genom ADH-mekanismen och påverkar därför vattenreabsorptionen.

Under experimentella och vissa patologiska förhållanden kan också den proximala, passiva reabsorptionen av vatten påverkas. Om primärurinens koncentration av osmotiskt aktiva, inte reabsorberbara substanser ökar så kan den passiva reabsorptionen (som ju helt beror på osmos) inte ske i normal omfattning. Diuresen ökar i proportion till de osmotiskt aktiva ämnena i primärurinen, eftersom dessa drar med sig motsvarande mängd vatten. Genom att till blodet tillföra sådana filterbara substanser som inte kan reabsorberas i tubuli (t.ex. mannitol eller rörsocker) kan den proximala vattenreabsorptionen reduceras, och den s.k. osmotiska diuresen

uppträder. Eftersom man här även påverkar den procentuellt sett större delen av vattenreabsorptionen kommer den osmotiska diuresen att resultera i en betydligt större urinvolym än vad som någonsin kan framkallas genom vattendiures. En osmotisk diures iakttas under patologiska förhållanden vid diabetes mellitus, då ofta så höga plasmakoncentrationer av glukos uppträder att den tubulära apparatens reabsorptionskapacitet för glukos överskrids. Den glukos som inte reabsorberas tubulärt drar genom sin osmotiska aktivitet med sig vatten som utsöndras med den finala urinen.

Eftersom reabsorptionen av vatten i proximala tubuli är passivt betingad och går parallellt med den aktiva reabsorptionen av natrium är detta påverkbart om natriumreabsorptionen inhiberas. En sådan inhibition är medicinskt önskvärd och har kliniskt stort värde vid behandling av många sjukdomstillstånd (hjärtinsufficiens, arteriell hypertension). Farmaka med en effekt som inhiberar reabsorptionen av natrium påverkar också den friska njurens utsöndring av natrium och vatten. Detta är ett tillstånd som påminner mycket om osmotisk diures. Förutom ett ökat urinflöde observeras en ökning av den totala osmolära utsöndringen.

Laborationen avser att belysa kroppens svar på ett ökat vattenintag (vattendiures), effekten av artificiellt tillfört ADH (Minirin, för inducering av antidiures) samt resultatet av en partiellt blockerad natriumreabsorption (ger en effekt som liknar den vid osmotisk diures). Det diuretiska läkemedel som används vid laborationen (Furix) har troligen sin huvudsakliga effekt på den tjocka uppåtgående delen av Henles slynga (TAL), där den hämmar Na-K-Cl-pumpen.

Följande variabler studeras under laborationen:

- Urinens volym
- Förlust av salter (Na^+ K^+ Cl^-)
- Urinens specifika densitet (som ett mått på urinens osmolära koncentration, ju fler joner/liter, desto högre densitet)

Definitioner

Om en mol (som består av $6,023 \times 10^{23}$ molekyler) av ett ämne löses i vatten så att man får en liter lösning, blir lösningen 1 molar (1 M). Om 1 M av ett ej dissociert ämne (t.ex. glukos) löses i en liter vatten, kommer denna lösning att innehålla $6,023 \times 10^{23}$ molekyler/L och lösningen kallas 1 molar eller 1 osmolar. Om man istället löser 1 M av ett dissociert ämne, t.ex. NaCl, i 1 liter vatten, kommer $6,023 \times 10^{23}$ NaCl-molekyler att dissocieras i $6,023 \times 10^{23}$ Na^+ och lika många Cl^- , d.v.s. antalet partiklar blir det dubbla. Lösningen blir då 2-osmolar.

Den osmolära koncentrationen i kroppsvätskorna är vanligtvis ca 300 milliOsmolar. Ca 90-95 % av denna osmolära koncentration utgörs av univalenta joner, Na^+ , Cl^- och HCO_3^- . Man kan därför, ur osmotisk synpunkt, ersätta kroppsvätskorna med en NaCl-lösning på ca 9 gram NaCl per liter vatten.

FÖRSÖKETS UTFÖRANDE

Laborationen utförs i grupp. Inom gruppen utses 4 försökspersoner. Det är fördelaktigt om försökspersonerna i varje grupp har utsetts innan laborationstillfället. Försöket förbereds och fullföljs enligt Tabell 1.1 eller 1.2.

Undersökning av urinproven

- 1) Volymen mäts exakt med hjälp av mätrör.
- 2) Urinens densitet (SG) bestäms med urinsticka. På urinstickan kan man även läsa av pH, leukocyter, nitrit, glukos, ketoner, urobillogen, bilirubin och Hb.
 - Häll över ca 10 ml urin till ett 15 ml rör, doppa urinstickan i röret och läs av stickan med hjälp av urinalysinstrumentet (laborationshandledarna hjälper till vid de första analyserna). Släng ej provet förrän analysen har fungerat och maskinen har rapporterat ett mätvärde.
- 3) Förlust av kalium, natrium och kloridjoner mäts med en elektrolytanalysator.
 - Använd pipett och ta 100µl urin från 15 ml röret till ett litet rör.
 - Klicka på provröret på elektrolytanalysatorns skärm och följ instruktionerna
 - Maskinen suger upp med nål och får värden på skärmen

Mätvärden från urinproverna noteras i ett Excel dokument där grafer skapas – se Canvas, Vattenbalanslaborationen modulen.

Försökspersoner

4st personer i varje grupp; A, B, C och D

A- Kontroll, endast vatten

B- Dricker vatten samt tar en tablett Minirin (syntetiskt ADH) samt **dricker lika mycket som personen kissat vid varje tidpunkt**

C- Tar Furix (40mg) (vätskedrivande)

D- Dricker vatten med 8st upplösta Resorb tabletter (vätskeersättning)

Försöksupplägg förmiddag

Tabell 1.1. Försöksschema förmiddag

Tidpunkt	Åtgärder	Undersökning
Kvällen innan	Proteinrik kost bör inte ätas efter klockan 20. Drick 3 glas vatten innan läggdags. Inget intag av alkohol	
På morgonen	Lätt frukost, undvik protein. Inget te eller kaffe	
8.15	Genomgång	
0 (8.30)	A. Töm blåsan, Drick 1 liter vatten B. Töm blåsan, Drick 1 liter vatten, ta Minirin C. Töm blåsan, Ta 40mg Furix D. Töm blåsan, Drick 1 liter vatten med 8st Resorb	Volym Urinsticka Jonkoncentration
1 (9.00)	A. Töm blåsan B. Töm blåsan, drick vatten (lika mycket som kissat) C. Töm blåsan D. Töm blåsan	Volym Urinsticka Jonkoncentration
2 (9.30)	A. Töm blåsan B. Töm blåsan, drick vatten (lika mycket som kissat) C. Töm blåsan D. Töm blåsan	Volym Urinsticka Jonkoncentration
3 (10.00)	A. Töm blåsan B. Töm blåsan, drick vatten (lika mycket som kissat) C. Töm blåsan D. Töm blåsan	Volym Urinsticka Jonkoncentration
4 (10.30)	A. Töm blåsan B. Töm blåsan, drick vatten (lika mycket som kissat) C. Töm blåsan D. Töm blåsan	Volym Urinsticka Jonkoncentration
	Städning	
Ca 11.00	Genomgång resultat	

Observera!

Kissa först, drick sen. Analysera bör alla hjälpas åt med.

Försöksupplägg eftermiddag

Tabell 1.2. Försöksschema eftermiddag

Tidpunkt	Åtgärder	Undersökning
Kvällen innan	Proteinrik kost bör inte ätas efter klockan 20. Drink 3 glas vatten innan läggdags. Inget intag av alkohol	
2 h innan	Inget te eller kaffe	
13.15	Genomgång	
0 (13.30)	A. Töm blåsan, Drink 1 liter vatten B. Töm blåsan, Drink 1 liter vatten, ta Minirin C. Töm blåsan, Ta 40mg Furix D. Töm blåsan, Drink 1 liter vatten med 8st Resorb	Volym Urinsticka Jonkoncentration
1 (14.00)	A. Töm blåsan B. Töm blåsan, drick vatten (lika mycket som kissat) C. Töm blåsan D. Töm blåsan	Volym Urinsticka Jonkoncentration
2 (14.30)	A. Töm blåsan B. Töm blåsan, drick vatten (lika mycket som kissat) C. Töm blåsan D. Töm blåsan	Volym Urinsticka Jonkoncentration
3 (15.00)	A. Töm blåsan B. Töm blåsan, drick vatten (lika mycket som kissat) C. Töm blåsan D. Töm blåsan	Volym Urinsticka Jonkoncentration
4 (15.30)	A. Töm blåsan B. Töm blåsan, drick vatten (lika mycket som kissat) C. Töm blåsan D. Töm blåsan	Volym Urinsticka Jonkoncentration
	Städning	
Ca 16.00	Genomgång resultat	

Observera!

Kissa först, drick sen. Analysera *bör alla hjälpas åt med.*

Redovisning

Skicka era grafer till alva.johansson@gu.se.

Efter laborationen kommer några utav er presentera era grafer och resultat för varandra.
Se instruktioner och tider för labbgångarna på Canvas – Block 10.