

Glandula thyroideas funktion

- 1) Fordelingsrummet for proteinbundet jod svarer til volumen af plasmaproteinerne i legemet. Hvilket er ca. 4% af kropsvægten.
- 2) Jod kan findes i organismen i flere former. Det kan være bundet i thyroidea-kirtlen, det kan være indbygget i væv eller i thyroidea-hormonerne (T_3 og T_4), som kan bindes til albumin (uspecifikt), TTR (uspecifikt), TBG (specifikt) desuden kan det findes frit i plasma. Se fig 1.

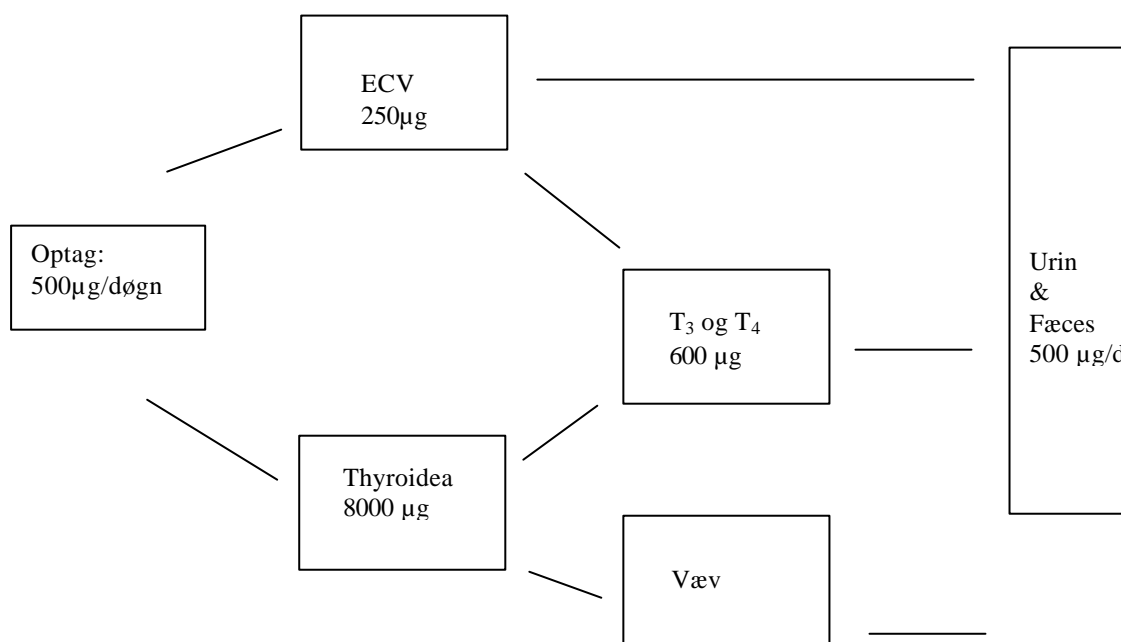


Fig 1. Jod-optag og udskillelse.

Prøve a svarer til proteinbundet T_3 og T_4 , mens prøve b svarer til frit T_3 og T_4 i plasma-poolen.

Jod optages som jodid (I^-). Det transporteres ind i thyroidea-kirtlen mod en elektrokemisk gradient, som kræver energi. Dette jod-optag stimuleres af TSH eller hæmmes af KSCN. Efter optaget oxideres jodet til I_2 af en peroxidase. Jod transporteres ind i follikel-lumen, hvor det bindes til

tyrosinrester i thyroglobulin vha. en jodin transferase. Hvis ikke jod bindes til tyrosin-resterne vil det sekreseres tilbage til ECV. Tyrosin kan binde en (MIT) eller to jod (DIT).

De jodid-bundne tyrosin-rester bindes nu til hinanden 2 og 2 og vi får derved dannet T_3 og T_4 . Hvor T_3 er bundet til 3 jod mens T_4 er bundet til 4 jod.

Når thyroglobulinet er blevet jodineret lagres det i follikel-lumen, som colloid. Det kan senere frigives til blodet ved endocytose.

TSH frigives fra adenohypofysen. TSH stimulerer jod-optaget samt thyroideahormon-sekretionen. TSH-syntese og sekretion er styret af TRF, som igen er reguleret ved negativ feed-back. Det betyder at en stigning i T_3 -plasmaniveauet vil reducere adenohypofysens sensitivitet over for TRF, ved at reducere dens TRF-receptorer. Vi får altså en mindre mængde TSH frigivet. Også TRF-sekretionen kan modificeres ved negativt feed-back fra T_3 .

Se fig 2.

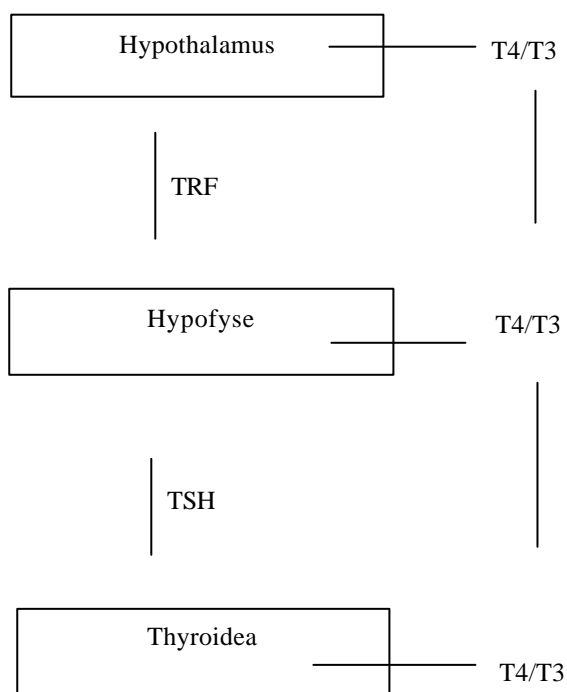


Fig 2. T_4/T_3 's feed-back mekanisme.

3) Hos rotter der har været på jodfattig kost vil vi se en stor aktivitet af radioaktivt jod i forhold til det indgiven, dvs. den specifikke aktivitet er stor. Dette fordi rotten er i jod-underskud og TSH-overskud og vil derfor optage en stor del af det radioaktive jod.

Derimod vil den specifikke aktivitet af jodid ikke være ret stor i den normalt-fodret rotte, den har nemlig store mængder af jod. Og et normalt T_3 -niveau vil hæmme TSH-sekretionen, og dermed også jodid-optaget. Jodet vil i stedet udskilles i urin og fæces. Se fig 1.

Hos rotte 1 der har fået jod-tilskud i kosten, burde vi se en lille specifik radioaktivitet i prøve b, altså plasma-prøven. Dette fordi rotte 1 ikke optager ret meget jod i thyroidea og dermed ikke får bundet det radioaktive jod til T_3 og T_4 .

4) Jod-tilskud:

Hos de rotter der har fået jod-tilskud ses ikke nogen forskel på indholdet af radioaktivt jod i thyroidea (c-d), vi ville ellers have forventet en større aktivitet hos den TRF-behandlede rotte. Da den ville sekretere mere TSH og dermed var i stand til at optage mere jod i thyroidea.

Forklaringen på dette resultat kunne bla. skyldes at vi ikke fik taget hele thyroidea ud af rotte 2. Derudover kunne den lave thyroidea-aktivitet i rotte 2, også skyldes en negativ feed-back mekanisme. Hvis rotten har været overfodret med jod og derfor har dannet lidt for meget T_3 og T_4 kan dette reducere TRF-receptor-niveauet, hvilket vil hæmme et eventuel øget jod-optag i thyroidea.

Kontroldyret har et indhold i fordelingsrummet på 9,73 % af det indgivne ^{125}I , mens den TRF-behandlede rotte har et indhold på 6,22 %. Dermed må man sige at rotte 2 har clearet lidt mere end rotte 1 fra fordelingsrummet. Dette er fordi indholdet i thyroidea i de to rotter er næsten ens og spiller derfor ingen rolle i vores overvejelser.

Ikke jod-tilskud:

Vi ser en meget højere thyroidea-aktivitet i kontrol-rotten end i den KSCN-behandlede rotte. Dette stemmer overens med teorien, da KSCN hæmmer jod-optaget i thyroidea.

Desuden kan vi se at thyroidea-aktiviteten er højere i kontrol dyr 3 i forhold til kontrol dyr 1. Dette er som forventet, fordi kontrol dyr 3 har jod-underskud og dermed tærret på sin jod-pool i thyroidea. Når den får radioaktivt jod, bliver depotet fyldt op igen og dermed bliver jod-aktiviteten meget høj i thyroidea.

Kontrol dyret har en et indhold på 8,25% af det indgivene stof, mens det KSCN-behandlede dyr har et indhold på 6,35% tilbage af det indgive stof i fordelingsrummet. Der er altså clearet lidt mindre fra kontrolrotten, men dette må være forsvundet over i thyroidea. Og dermed må man sige at nyrene har clearet mere i den KSCN-behandlede rotte.

5) Plasma thyroideahormon-koncentrationen hos mennesket er:

	Plasma konc. [nM]	Proteinbundet [%]	Proteinbundet [nM]
T ₃	1,1-2,3	0,25	0,0043
T ₄	60-140	0,025	0,025

Værdierne for proteinbundet jod i nM er beregnet ud fra en [T₃] = 1,7 nM og en [T₄] = 100nM. Den samlede værdi for proteinbundet jod er derfor = 0,029, og den procentvise jodbinding til trijodthyronin (T₃) er derfor:

$$\frac{0,0043}{0,029} \cdot 100\% = \underline{\underline{14,8\%}}$$

Thyroideafunktion i øvrigt:

6) KSCN er et stof som hæmmer jodoptagelsen. Thiouracil hæmmer dannelsen af T₄ (thyroxin) og T₃ (trijodothyronin), idet binding af jod til thyrosin hæmmes og sammensætning af to jodbundne thyrosiner til T₃ eller T₄ hæmmes.

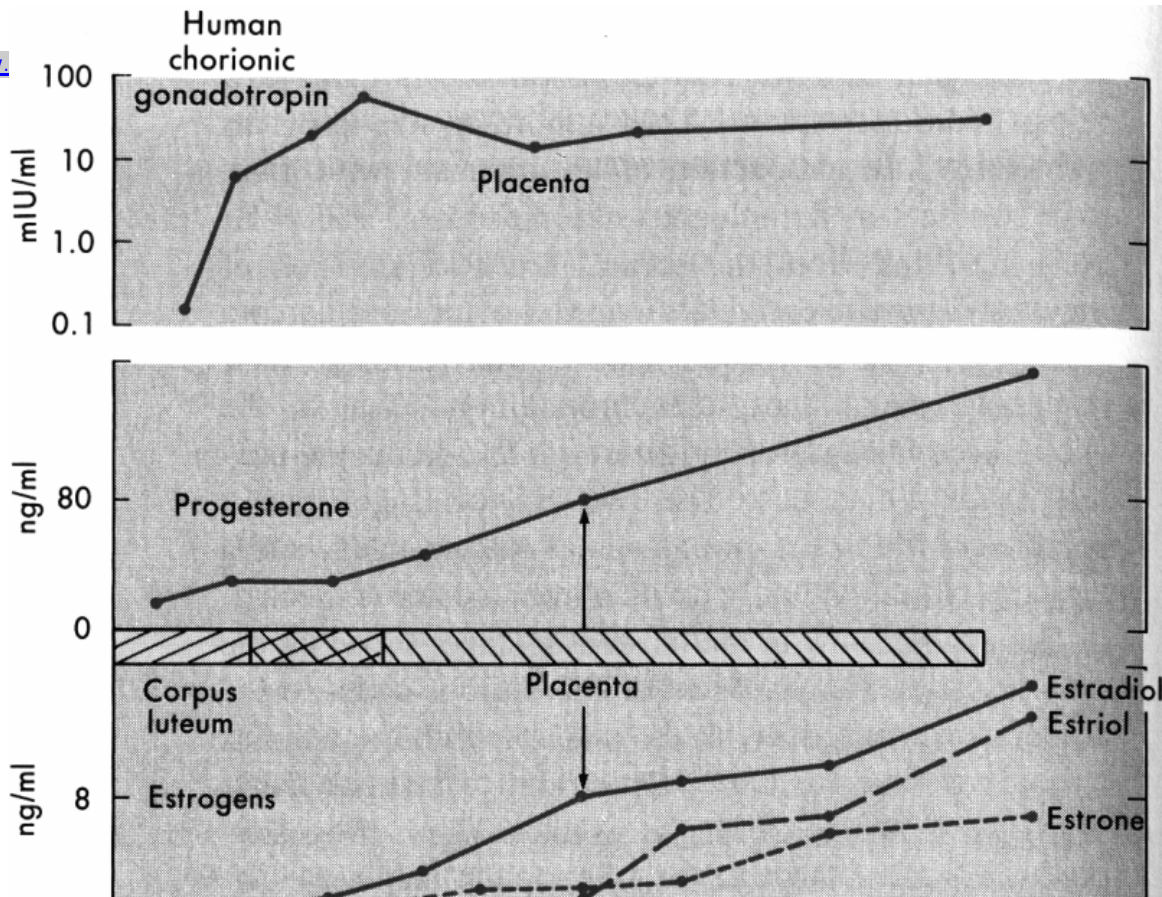
7) Se bilag ”Spørgsmål 7”

Vi har sat en normal persons optag af jodid til 20% af hvad der er i blodet. Tilsvarende har vi sat en person med hyperthyroidisme til et optag af jod på 60% af hvad der er i blodet. En person med hypothyroidisme har på vores graf et optag på 5%.

- 8) Jodmangel som følge af lang tids indtagelse af jodfri kost ville influere hastigheden hvormed gl. Thyroidea optager jodid, idet glandula thyroidea vokser som følge af manglende produktion af thyroxin og T_3 . Herved hæmmes hypofysens produktion af TSH ikke, gl. Thyroidea producerer store mængder thyroglobulin, og folliklerne vokser. Da der nu er større kapacitet for binding af T_3 og thyroxin til thyroglobulin, vil der optages mere jod, når det indtages, idet T_3 og thyroxin nu umiddelbart kan dannes ud fra thyrosin, som stadig findes i kroppen uden jodindtag.
- 9) Cretinisme er forårsaget af mangel på thyroideahormon i det føtale liv og i barndommen. Årsagen til denne ekstreme hypothyroidisme er enten manglende gl. thyroidea, eller at kirtlen ikke producerer hormon pga. en genetisk defekt, eller at barnet ikke får jod. Børn med cretinisme vokser ikke normalt. Deres fysiske og mentale vækst er retarderet. Der sker ingen ingen forgrening eller myelinering af neuronale celler i CNS, hvilket resulterer i, at barnet bliver retarderet. Skeletvæksten er mere retarderet end den øvrige vævsvækst, derfor får barnet en kort, bred krop. Tongen kan blive så stor, at barnet kan få besvær med at trække vejret.

B. Svangerskabsreaktionen (graviditetstest)

- 1) Laboratoriemetoder til påvisning af svangerskab:
- a) Immunologiske metoder (Radio Immuno Assay eller ELISA)
 - b) Bioassay (f.eks. injektion af urin på hunmus eller bufostest på hanfrøer)
 - c) Fysisk-kemiske metoder (HDLC, hvor molekyler opdeles efter hydrofobicitet, eller gelfiltrering, hvor molekyler opdeles efter molvægt).
- 2) Sammenligning af de forskellige metoder:
- a) Immunologisk metoder er meget følsomme ved brug af det rigtige type antistof (dvs. hvor der reageres med de for HCG specifikke regioner af β -kæden). Både RIA og ELISA er



reproducerbare, men RIA er dyrere og medfører radioaktiv bestråling – og derfor ikke kommercielt tilgængelig i Danmark. ELISA metoden er billigere og medfører ikke radiokativ bestråling. Af de to metoder er RIA den mest sensitive, da HCG kan påvises allerede 7-10 dage efter befrugtningen.

- b) Bioassay-metoderne er ikke særligt følsomme og dårligt reproducerbare samt ikke særligt brugervenlige. Metoderne bruges stort set ikke mere.
- c) Fysisk-kemiske metoder er middelfølsomme og forholdsvis reproducerbare. Metoderne er imidlertid særdeles besværlige at udføre og kræver dyrt apparatur.
- 3) I placenta dannes hormonerne LH, progesteron, østrogen og HCG. Alle disse hormoner har betydning for den rette udvikling af fosteret.
- 4) Følgende er en kurve over urinkoncentrationen af gonodotropine, østrogene og gestagene substanser i forløbet af en graviditet:

- 5) Med RIA-metoden kan HCG påvises allerede 7-10 dage efter befrugtningen, mens dette først er muligt efter 30-40 dage med ELISA.
- 6)
- 7) Af gonadotropiner kender vi FSH (follikelstimulerende hormon) og LH (luteiniserende hormon), som frigives fra hypofysen. Desuden dannes der i placenta under graviditet HCG, der ligner de to andre hormoner.
- 8) Efter fødslen modtager barnet ikke længere hormoner produceret af placenta gennem v. umbilicalis. Barnets egenproduktion af de pågældende hormoner er ikke så store som placentas produktion, og dette medfører, at genitalia interna efter fødslen aftager i størrelse. HCG stimulerer i føtallivet til produktion af testosteron
- 9) Ved fjernelse af testes på den ene af to "parabiose" hanrotter fås initielt et fald i testosteronkoncentrationen i plasma. Dette vil formindske den negative feedback, hvorved der frigives mere GnRH fra hypothalamus, som igen udløser en større frigivelse af FSH og LH fra adenohipofysen. Denne vil stimulere de "tilbageværende" testis til en øget produktion af testosteron, indtil ligevægten med negativ feedback indstilles. For at imødekomme det øgede testosteronkrav hypertrofierer testis.